

Günaşırı demir tedavisi, çocuklardaki klasik tedavinin bir alternatifi olabilir mi? Tedaviye erken yanıtın karşılaştırılması†

Is Every Other Day Iron Therapy An Alternative to Classical Treatment In Children? Comparison of Early Response to the Iron Treatment

Neşe AKCAN[®], Müferet ERGÜVEN[®], Fatma Tuba ALTIN[®]

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Demir eksikliği anemisi, özellikle bebekler ve çocuklar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ağız yoluyla verilen demir tedavisi ucuz, güvenli ve etkilidir. Bu çalışma, demir eksikliği anemisinde oral ferröz demirin, günlük ve günaşırı olmak üzere iki farklı tedavi şeklini karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır.

Yöntem: Yaşları 3 aydan 18 yaşına kadar olan, demir eksikliği anemisi tanısı almış çocukları içeren açık etiketli bir çalışma gerçekleştirildi. Demir eksikliği anemisi olan yüz altmış yedi çocuk randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grupta klasik tedavi uygulanan 96 çocuk, ikinci grupta ise birinci grubun yaş ve cinsiyetlerine uyan 71 çocuk yer aldı. Birinci grup günlük demir tedavisi alırken, ikinci gruba 48 saat aralıklarla, haftada 3 ya da 4 gün olacak şekilde demir tedavisi aynı dozdan uygulandı. Her iki grupta da tedavi öncesi, 10. gün ve bir aylık süre sonundaki hematolojik parametreler değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grubun parametreleri karşılaştırıldığında, hemoglobin, kırmızı hücre dağılım genişliği, ortalama eritrosit hacmi, serum demiri ve ferritin düzeyleri açısından klasik ve aralıklı tedavi grupları arasında fark yoktu. İki grup arasındaki anlamlı tek fark 10. gündeki transferrin saturasyon düzeyleriydi. Tüm değerlerin yüzdeleri karşılaştırıldığında ise ilk 10 gündeki hemoglobin yüzdeleri ile 10. günden, 1. aya kadar olan süredeki hemoglobinin yüzdeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık gösteriyordu.

Sonuç: Oral demir preparatları, alternatif tedavi rejimleriyle de demir eksikliğini düzeltebilir. Bu çalışmanın sonuçları, aralıklı demir tedavisini, demir eksikliği anemisinin tedavisinde daha pratik, etkili, daha güvenli, ucuz ve yönetilebilir bir alternatif tedavi olarak desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Aralıklı demir tedavisi, demir eksikliği anemisi, demir tedavisine uyum, ferröz sülfat

ABSTRACT

Objective: Iron deficiency anemia is an important public health problem, especially for infants and children. Oral iron supplements provide cheap, safe, and effective treatment. This study was designed to compare treatment of iron deficiency anemia with oral ferric citrate given at daily or alternate day dosages.

Method: Infants and children aged between 3 month and 18-year diagnosed as iron-deficiency anemia were included in study. An open label trial was performed. One hundred and sixty-seven children with iron deficiency anemia were randomly divided into two groups. The conventional daily treatment was applied to Group 1 (n=96) whereas intermittent iron therapy was applied to age-, and gender-matched patients in Group 2 (n=71). Group 1 received daily doses of ferrous iron supplements, while Group 2 patients were administered these supplements at every 48 hours, that is 3-4 days a week. Hematological parameters were evaluated in both groups before treatment, after 10 days, and at the end of a month

Results: When the hematological parameters were compared, there were no statistically differences between hemoglobin, red cell distribution width, mean corpuscular volume, serum iron, and ferritin levels of conventional and intermittent treatment groups. The only significant difference between the two groups was the transferrin saturation levels on the 10th day. When percentage changes in all values were compared, percentage change in hemoglobin values within the first 10 days and the interval between the 10th day to 1 month varied among groups.

Conclusion: Oral iron supplements may also improve iron deficiency with alternative treatment regimens. The results of this study support intermittent iron therapy as a more practical, effective, safer, cheaper and manageable alternative therapy for the iron deficiency anemia.

Keywords: Compliance with iron therapy, intermittent iron therapy, iron deficiency anemia, ferrous sulphate

Alındığı tarih: 26.04.2018

Kabul tarihi: 27.07.2018

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Neşe Akcan, East Avenue Near East University 99138 Nicosia - Cyprus

e-mail: dr.neseakcan@gmail.com

†Çalışma daha önce İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 36. Pediatri Günlerinde 8-11 Nisan 2014 de poster olarak sunulmuştur ve poster 3. lük ödülüne laik görülmüştür.

Yazarların ORCID bilgileri:

N.A. 0000-0003-2583-5736

M.E. 0000-0002-3255-1208

F.T.A. 0000-0002-0188-2186

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm dünyada sık rastlanan ancak gelişmekte olan ülkelerde sıklığı daha da fazla olan nutrisyonel bir eksiklik türüdür^(1,2). Büyüme ve gelişme sırasında artan eritropeze nedeniyle en fazla çocuk ve adolesan döneminin sorunu olmaktadır. Demir (Fe) eksikliği sonucunda gastrointestinal, kardiyovasküler, kas iskelet, santral sinir sistemi ve immün sistem etkilenmektedir^(2,3). DEA'nın, toplum sağlığı sorunu olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen, henüz insidansında önemli bir düşüş sağlanamamıştır. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA'nın sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir^(4,5). Üç ya da dört ay süre ile kullanımı önerilen, günde 2-3 kez verilen ve beslenme düzeni ile saat ayarlamaları gerektiren bu tedaviye uyum zordur. Ayrıca Fe²⁺ değerlikli preparatlar tatları nedeniyle uyumu daha da güçleştirmektedir⁽⁶⁻⁹⁾. Demir tedavisinin uzun sürmesi, her gün ilaç almayı gerektirmesi ve tüm bunların beraberinde uyum sorunlarını getirmesi, tedavide başarısızlığa neden olabilmektedir⁽⁷⁾.

Yaklaşık 15 yıl öncesine kadar demir emiliminin moleküler mekanizması hakkında çok az şey bilinirken, 1997'de divalant metal taşıyıcı 1'in (DMT1) keşfinden sonra bu alanda hızlı gelişmeler olmuştur⁽¹⁰⁾. Artık bağırsak epitel hücre yüzeyindeki taşıyıcıların demirle sature olduğunda daha fazla demirin emilemediği de bilinmektedir^(7,11). Bu nedenler pratik uygulamalarda alterne tedaviler gündeme gelmiştir. Bunun sonucunda demir eksikliğinin daha sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelere son yıllarda günlük tedaviye alternatif olarak, haftada tek, iki ve üç doz olacak şekilde verilen demir tedavileri ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir⁽¹²⁻²²⁾. Özellikle uyum sorunu yaşanan çocuklarda bu yeni tedavi yaklaşımının etkin bir tedavi protokolü olarak rutin uygulamalarda kullanılması söz konusu olabilir. Ancak bu konudaki bilgi birikimi halen yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde ve dünyada uygulanmakta olan, çocuklardaki klasik demir eksikliği tedavisine uyumun daha iyi olduğu, daha pratik, güvenli ve maliyeti daha düşük bir alternatif tedavi önerisi sunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının, Genel Pediatri polikliniklerinde 15 Eylül 2012-15 Haziran 2013 tarihleri arasında demir eksikliği anemisi tanısı alan, 3 ay-18 yaş arası hastalar ile prospektif olarak yürütüldü. Çalışma başlamadan önce yerel Etik Kuruldan onay alındı (Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 28.08.2012, karar no: 25/V). Ayrıca çalışmaya katılan her anne ya da baba bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Çalışmaya, klinik ve laboratuvar olarak demir eksikliği anemisi tanısı alan (Hb: yaşa ve cinsiyete göre -2 standart sapmanın altında, transferrin saturasyonu <%16, ferritin <15 ng/mL), daha önce anemi nedeniyle son üç ay içerisinde tedavi ya da demir profilaksisi almamış çocuklar dahil edildi. Bilinen bir kan hastalığı (talasemi, hemoglobinopatiler, edinsel veya herediter aplastik anemi, hemolitik anemiler, herediter sferositoz gibi eritrosite özgü yapısal bozukluklar, eritrosit enzim bozuklukları, ilaca bağlı anemiler vb.), kan kaybı, kronik bir hastalığı (kronik enfeksiyonlar, kronik böbrek yetmezliği, bağ dokusu hastalıkları, karaciğer hastalıkları, yaygın neoplazmlar) ya da orta-ağır malnutrisyonu olanlar çalışmadan dışlandı. Başlangıçta çalışma kapsamına alınan toplam 201 hastadan 19'u düzenli kontrollere gelmediğinden, 8'i araya giren enfeksiyonlar ile tedavisi bölündüğünden ve 7'si de tetkik edilirken talasemi minör gibi farklı bir anemi tanısı aldığından çalışma dışı bırakılarak toplam 167 hasta ile çalışma tamamlandı.

Çalışmaya dâhil edilen çocuklar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Klasik günlük demir tedavisi alan Grup I (n=96), aralıklı tedavi alan Grup II (n=71) ile karşılaştırıldı. İki gruba da ferröz sülfat 4-6 mg/kg/gün dozundan başlandı ve gün içinde verilen demir preparatı da günde tek veya iki dozda olacak şekilde verildi. Alternatif tedavi olarak aralıklı tedavi alan Grup II'de demir dozları arası en az 48 saat olacak şekilde düzenlendi. Böylelikle Grup II'de demir tedavisi güneşarı, yani haftada 3 ya da 4 kez olacak şekilde verildi. Hastalar bir ay süreyle izlendi. Bu hastala-

rın tedavi başlangıcındaki, takipteki 10. gün ve 1. ay sonundaki tam kan sayımı, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, retikülosit yanıtı sonuçları kaydedildi. Değerlendirmeler hem kan parametrelerinin belirlenen dönemdeki değerlerinin karşılaştırılması, hem de tedavi öncesi ile 10. gün, tedavi öncesi ile 1. ay ve 10. gün ile 1. ay arası tüm değerlerin yüzdelik değişimi şeklinde hesaplandı.

Tam kan sayımı incelemesi için K3 EDTA'lı tüpe alınan 2cc kan örneği, Mindray bc-6800 cihazında otomatik olarak çalışıldı. Jelli biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinde de demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri ölçüldü. Demir ve demir bağlama için cobas 8000 cihazı, ferritin için DXI cihazı kullanıldı ve ölçümler otomatik yapıldı.

İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametreleri için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin değerlendirmesinde de Pearson ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 72'si (%43,1) kız, 95'i (%56,9) erkek olmak üzere toplam 167 çocuk hasta ile tamamlandı. Çalışmadaki çocukların median yaş değeri 2 yıl idi. Grupların yaş ve cinsiyetlere göre karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur.

Grupların ortalama hemoglobin (Hb), Ortalama Eritrosit Hacimi (OEH), eritrosit dağılım genişliği (RDW), serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2'de izlendiği gibi her iki grup arasında tedavi öncesi, tedavinin 10. ve 30. gününde neredeyse tüm paramet-

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özellikleri.

	Klasik günlük tedavi (n=96)	Arahkılı günaşırı tedavi (n=71)	p
Cinsiyet (E/K)	61/35	34/37	<0,001*
Yaş (yıl)	4,55±5,21	2,61±3,64	0,008**

*ki-kare testi, **Student t testi

reler açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı. Yalnızca tedavinin 10. gününde Grup I'de transferrin saturasyonunun anlamlı düzeyde daha düşük olduğu izlendi.

Tüm değerlerin yüzdelik değişimi karşılaştırıldığında ise, Grup II'de, ilk 10 gündeki hemoglobin yüzdelik değişiminde anlamlı düzeyde, serum demiri ($p=0,074$) ve transferrin saturasyonu yüzdelik değişiminde ($p=0,052$) ise anlamlıya yakın düzeyde artış olduğu saptandı. Buna karşılık 10. günden, 1. aya kadar olan zaman diliminde ise günlük tedavinin, hemoglobin ve transferrin saturasyonunda anlamlı düzeyde daha fazla artışa neden olduğu görülmüştür. Ancak 1. ayın sonunda her iki grupta da hemoglobin düzeylerinin eşitlendiği gözlenmiştir (Şekil 1). İki grup arasında tedavi öncesi, tedavinin 10. günü ve tedavinin 1. ay sonuçları arasındaki değişim yüzdeliklerinin grafiksel gösterimi Şekil 2'de sunulmuştur. Grup I ve Grup II'nin tedavi başlangıcı ve 1. ay sonu ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, Grup I'de ferritindeki artış tedavi öncesine göre, 1. ayın sonunda %100 olurken, Grup II'de yarısı kadar olmuştur (Şekil 2). Ancak Grup I'de 1. ayın sonunda olguların %56,3'ünde, Grup II'de ise olguların %49,32'sinde ferritin değerleri $15 \text{ ng/ml} \leq$ saptanmış olup, 1. ay ferritin ölçümlerinin 15 ve üzerinde olma oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi öncesi, tedavinin 10. günü ve tedavinin 1. ay sonuçları ile bu dönemler arası değişim yüzdeleri hematokrit, RDW ve diğer tam kan sayımı parametreleri için anlamlı farklılık göstermemiştir.

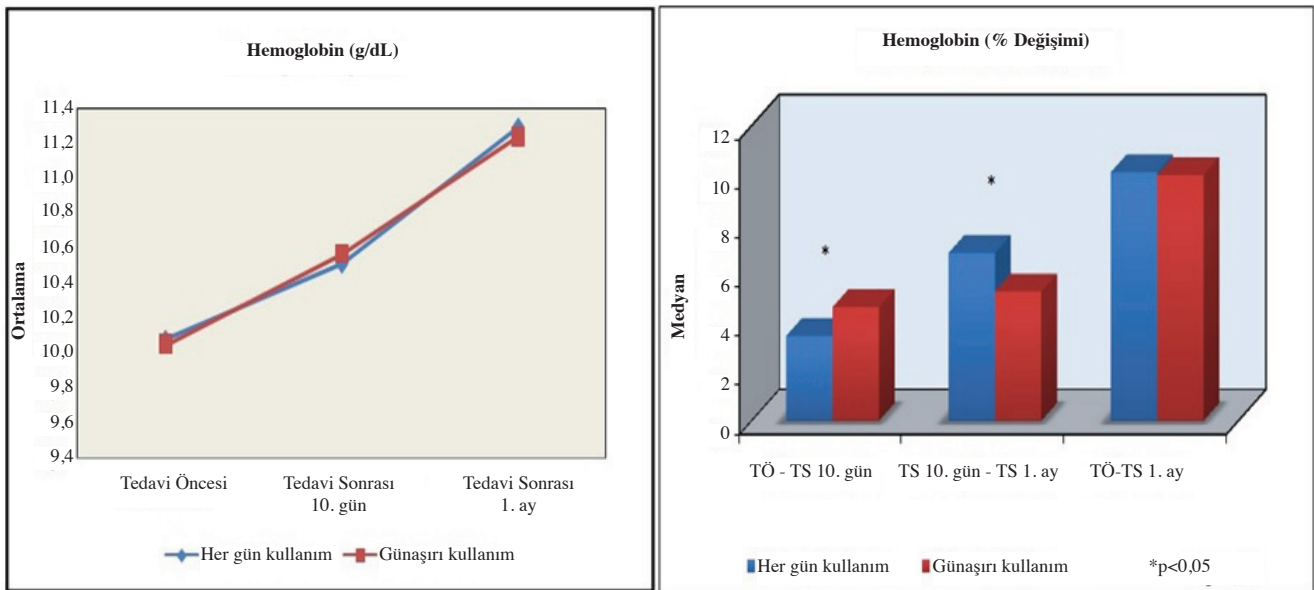
Her iki grupta da 10. günde retikülosit krizi gözlenmiş olup, retikülosit değişim yüzdeleri açısından bakıldığında günaşırı kullanımda düzeltilmiş retikülosit yüzdesindeki değişim %156,42 olacak şekilde

Tablo 2. Grupların tedavi öncesi, 10. gün ve 30. gün sonundaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

		Grup 1 Ort±SD(Medyan)	Grup 2 Ort±SD(Medyan)	P
Hemoglobin (g/dL)	Başlangıç	10,08±1,21	10,05±0,91	0,876*
	10.gün	10,51±1,14	10,57±0,91	0,733*
	1.ay	11,29±1,10	11,24±0,87	0,717*
OEH (fL)	Başlangıç	70,40±7,52	71,32±6,47	0,412*
	10.gün	71,86±7,14	72,05±6,39	0,853*
	1.ay	73,37±7,81	73,63±6,13	0,814*
RDW(%)	Başlangıç	16,79±3,31	16,22±2,70	0,237*
	10.gün	16,98±3,62	16,59±2,79	0,426*
	1.ay	16,02±3,69	16,46±3,01	0,406*
Serum demiri (µg/dL)	Başlangıç	25,73±9,93(25,0)	26,20±13,78 (25,0)	0,755**
	10.gün	34,50±16,72(32,0)	48,14±42,20 (32,0)	0,190**
	1.ay	51,01±22,47(48,0)	57,56±50,73 (45,0)	0,551**
Ferritin (ng/ml)	Başlangıç	10,87±8,15 (8,0)	12,39±13,14 (10,0)	0,590**
	10.gün	13,04±9,75 (9,0)	14,41±9,80 (12,0)	0,107**
	1.ay	21,16±15,13 (16,0)	17,49±10,07 (14,0)	0,257**
Transferin saturasyonu (%)	Başlangıç	6,41±2,85 (5,9)	6,86±3,48 (6,2)	0,449**
	10.gün	8,85±4,92 (7,6)	13,25±12,81 (8,1)	0,036**#
	1.ay	13,48±6,58 (12,4)	15,85±13,64 (11,3)	0,801**

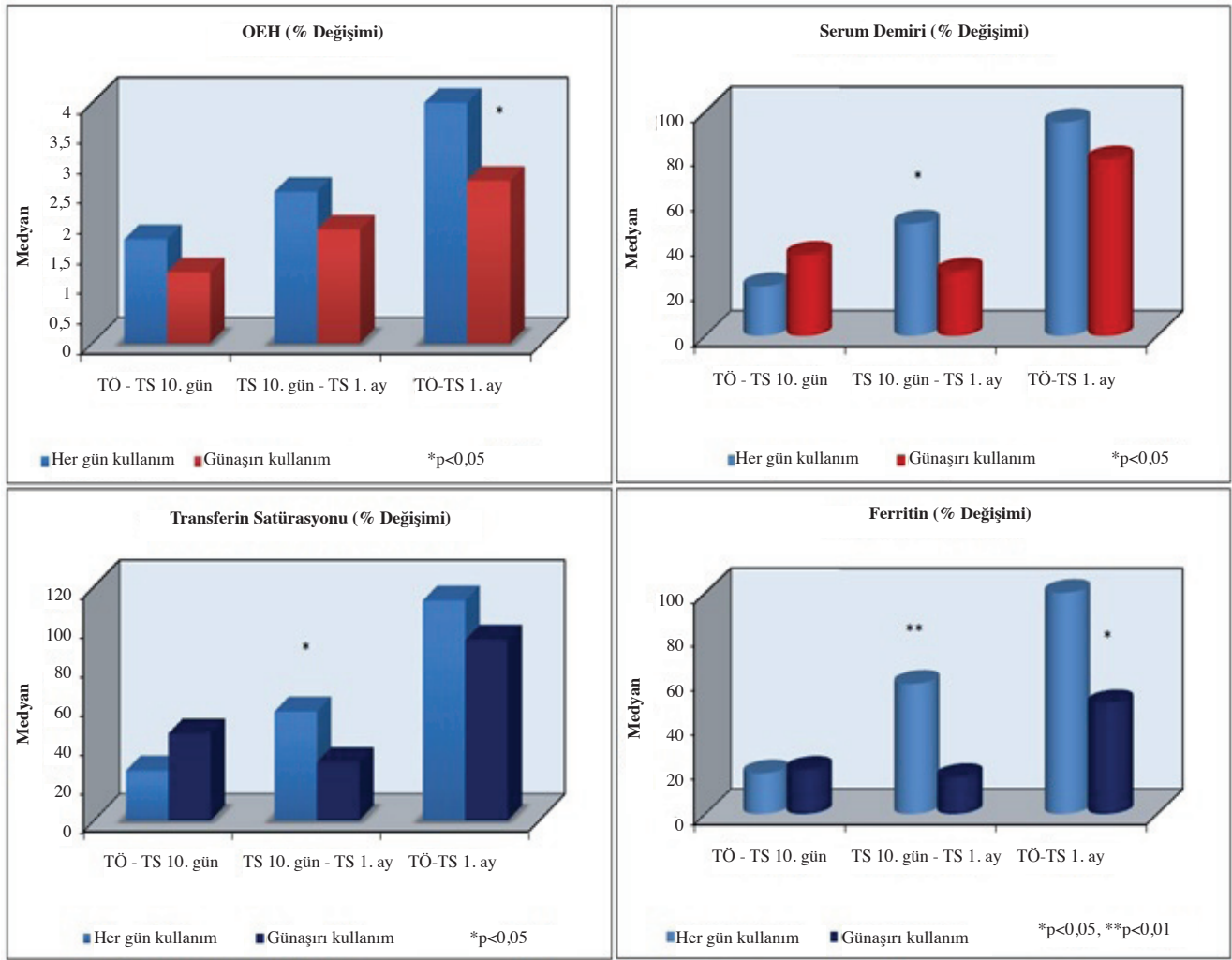
OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi

*Student t Testi, **Mann Whitney U Test # p<0,05



Şekil 1. Gruplara göre takipteki hemoglobin ölçümleri ve hemoglobin değişim yüzdeliği.

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası



Şekil 2. Gruplara göre OEH, serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin değişim yüzdeliği.

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

daha yüksek saptanırken, günlük kullanımda retikülosit değişimi %143.80 olarak izlenmiştir. Ancak 10. günde, günaşırı grupta retikülosit yanıtı daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,928$).

TARTIŞMA

Demirin günlük yerine alternatif uygulama yöntemleri ile verilmesi halen araştırma konusudur (12-22). Bu çalışma, özellikle sindirim sistemi yan etkileri görülen ya da tedavi uyumsuzluğu olan çocuklar için önerilebilecek böyle bir alternatif tedavinin akut bir aylık sonuçlarını sunmaktadır. Rutin uygulanan gün-

lük demir tedavisi ile 48 saat aralıklarla uygulanan alternatif tedaviyi ilk bir aylık sonuçları ile karşılaştıran benzer bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, anemi tedavisinde değişiklik gösteren kan parametrelerinin erken dönemde farklı tedavi rejimleri ile nasıl değiştiğini ortaya koyması bakımından önem göstermektedir.

Demirin ağızdan günlük verilmesi sonucu emilimin her gün istenilen düzeyde olamayacağı düşünülmüştür. Bunun nedeni, bir gün önce alınan yüksek miktardaki demir, ertesi gün alınan demirin emilimini azaltır ve mukozal blok etkisine yol açar (11,23,24). Demir metabolizmasının ve hepsidin buradaki görevinin son yıllarda daha da anlaşılması yeni ara-

likli tedavi ve profilaksi yaklaşımlarını doğurmuştur. Yalnızca çocuk ve erişkinlerdeki anemi tedavisi için değil, anemik olmayan çocuklarda ve gebelerde de haftalık ya da aralıklı demir profilaksisi günlük uygulamaya alternatif etkili bir yöntem olarak sunulmuştur ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Bu konuda ülkemizde ve dünyada yapılmış bazı çalışmalarda, bu hipotez desteklenmekte, ortaya çıkan net etkinin günlük tedaviden farklı olmadığı, uyumun daha iyi olduğu ve yan etkilerin de daha az gözlemlendiği bildirilmektedir ^(12,19,21,22,28). Hatta tedavinin hepsidin üzerindeki akut etkileri araştırıldığında, 48 saat aralıklarla verilen daha yüksek doz demir tuzlarında emilimin arttığı gözlenmiştir ⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda da 48 saat aralıklarla, günlük tedavi ile aynı dozda verilen demir tedavisi günlük tedavi kadar etkili bulunmuştur. Literatürde, günlük, haftalık ve haftada 2 kez 5mg/kg elementer ferröz sulfat verilmesi şeklinde düzenlenen üç ayrı tedavi rejiminde, üç aylık tedavi sonunda bakılan hemoglobin, hematokrit, serum ferritin ve ortalama eritrosit hacmi düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ⁽¹⁹⁾. Bizim çalışmamız da bir ayın sonunda iki grup arasında hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, serum ferritin ve transferrin saturasyon düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Bir aylık sürede değerlendirilen bu parametreler, bu alternatif tedavi şeklinin bu dönemde etkin olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda uygulamış olduğumuz bu alternatif tedavi rejiminin, özellikle uyum sorunu yaşayan çocuklar için bir seçenek olabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan, haftada bir gün verilen aralıklı demir tedavisi, anemi tedavisinde etkili bulunsa da günlük kadar etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır ⁽¹⁴⁾. Haftada bir gün verilen tedavi ile tedaviye uyum daha kolay olmuş ancak Hb yükselişi günlük tedaviye oranla daha yavaş saptanmıştır. Böylelikle, tedavinin en az dört ay verilmesi, gerekli olgularda altı aya uzatılması tartışılmıştır ⁽¹⁴⁾. Yine günlük uygulamanın daha etkili olduğunu gösteren erişkin hasta popülasyonlu çalışmalar da vardır ^(29,30). Profilaksi açısından bakıldığında ise, literatürde günlük ve günaşırı demir profilaksisi alan gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ⁽²⁷⁾. Bu nedenle günlük yerine, iki günde bir profilaktik demir kullanımının uygun

dozda verildiği takdirde etkili olabileceği gösterilmiştir ⁽²⁷⁾.

Transferrin saturasyonunun tedavi verilmesini takiben 4. saatte maksimum seviyeye ulaştığı ve doz artışı ile anlamlı bir fark oluşturulmadığı görülmüştür ⁽¹¹⁾. Transferrin saturasyonunun tedavi uygulandığı gün yüksek seyrettiği ancak, 24 saat sonunda bazal seviyeye geri indiği saptanmıştır. Dozun artırılması ise 4. saatten sonra transferrin saturasyonunda geçici bir düşüklüğe neden olmuştur ⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda da dikkat çeken bulgu 10. günde transferrin saturasyonunun günlük tedavi alan grupta anlamlı düzeyde düşük olması ancak bu farklılığın 30. günde gözlenmemiş olmasıydı. Bununla paralel olarak, her gün ilaç kullanan olgularda, tedavi sonrası 10. güne göre tedavi sonrası 1. ay transferin saturasyon ölçümlerindeki yüzde değişim de günaşırı ilaç kullanan olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştu. Bu veriler, tedavinin özellikle erken döneminde daha sık verilen demir tedavisinin bu literatur bilgisini destekler şekilde, transferrin saturasyonunda geçici düşüklüklere neden olabileceğini düşündürülebilir.

Grup II'de ilk 10 gündeki hemoglobin yüzdeleri değişiminde anlamlı, serum demiri yüzdeleri değişimi ve transferrin saturasyonu yüzdeleri değişiminde ise anlamlıya yakın düzeyde artış olması, ancak 10. günden, 1. aya kadar olan sürede ise günlük demir kullanımıyla hemoglobin ve transferrin saturasyonunda anlamlı düzeyde daha fazla artış göstermesi dikkat çekicidir. Bu veriler de blok mekanizmasını destekler bir sonuç olarak yorumlanabilir. Günaşırı kullanım ile ilk 10 gündeki hızlı yükseliş, yine benzer bir blok mekanizması ile 10. günden sonra emilimin yavaşlamasına neden olabilir. Bu çalışma, literatürde birçok günlük ve aralıklı demir tedavisini karşılaştıran çalışma olmasına rağmen, tedavinin erken dönem ve ilk bir ay içindeki değişiklikleri araştırılan benzer bir çalışmanın olmaması, mukozal blok etkisinin laboratuvar parametrelerine nasıl yansıdığını ortaya koymaya çalışması bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmanın, birinci ay sonundaki bulguları, literatürde yer alan ve aralıklı tedaviyi günlük kadar etkili bulan diğer birçok çalışma ile de benzerlik göstermekte, literatür ile örtüşmektedir.

Bu çalışmada, yan etki, uyum sorgulanmasının

yapılmamış olması, tedavinin uzun dönem sonuçlarının elde edilememesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bulgularımızda aralıklı demir tedavisi günlük tedavi kadar etkin bulunmuş olsa da yan etki, uyum ve tedavi süresi gibi temel değişkenleri de araştırarak akılcı, daha uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara halen gereksinim vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma, literatürde yer alan diğer çalışmalardan, daha kısa süreli olması ve erken dönem yanıtını değerlendirmesi ile farklılık göstermektedir. Ancak 10. gün ve birinci ay sonunda elde edilen sonuçlar aralıklı demir tedavisini, günlük tedaviye bir alternatif olarak desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615-24. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325>
2. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Ars.* 2015; 50:11-9. <https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2337>
3. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142:24-38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>
4. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2008;2:43-57.
5. Yazıcı S, Çelik T, Seyrek K. Çocukluk çağında anemi sıklığı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012;2:6-9. <https://doi.org/10.5222/buchd.2012.006>
6. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ulusal Tedavi Klavuzu 2011; 2. Bölüm.
7. Yıldız I. Demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Ars.* 2009;44:14-8.
8. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. *J Pediatr.* 1999;135:413-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70161-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70161-7)
9. Bahar A, Karademir F, Göçmen I, Sevgican U, Gültepe M, Ziya M. Çocuklardaki demir eksikliği anemisinin tedavisinde üç değişik ilacın karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2002;11:1-5.
10. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482-8. <https://doi.org/10.1038/41343>
11. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015;126:1981-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>
12. Tavit B, Sipahi T, Gökçe H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:319-36. <https://doi.org/10.1080/08880010390203107>
13. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment anemia. *Pediatrics* 2001;108:613-6. <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.613>
14. Awasthi S, Verma T, Vir S. Effectiveness of biweekly versus daily iron-folic acid administration on anaemia status in preschool children. *J Trop Pediatr* 2005;51:67-71. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmh065>
15. Faqih AM, Kakish SB, Izzat M. Effectiveness of intermittent iron treatment of two- to six-year-old Jordanian children with iron-deficiency anemia. *Food Nutr Bull* 2006;27:220-7. <https://doi.org/10.1177/156482650602700304>
16. Hafeez A, Ahmad P. Iron deficiency anaemia: continuous versus intermittent treatment in anaemic children. *J Pak Med Assoc.* 1998;48:269-72.
17. Joshi M, Gumashta R. Weekly iron folate supplementation in adolescent girls - an effective nutritional measure for the management of iron deficiency anaemia. *Glob J Health Sci.* 2013;5:188-94. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n3p188>
18. Sachdev HP, Gera T. Preventing childhood anemia in India: iron supplementation and beyond. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:475-80. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.212>
19. Ermiş B, Demirel F, Demircan N, Gurel A. Effects of three iron supplementations in term healthy infants after 5 months of life. *J Trop Pediatr* 2002;48:280-4. <https://doi.org/10.1093/tropej/48.5.280>
20. Tezel G, Celkan T, Özkan A, Apak H, Yüksel L, Yıldız I. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi tedavisinde günlük ve haftalık demir tedavilerinin karşılaştırılması. *The Journal of The Child.* 2004;4:107-2.
21. Celkan T. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve günaşırı kullanımı. *Türk Pediatri Ars.* 2011;46:177. <https://doi.org/10.4274/tpa.46.71>
22. Yılmaz R, Aral YZ, Dallar Y. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde ağızdan günde tek, iki veya üç doz ferröz sülfat verilmesinin karşılaştırılması. *Çocuk Dergisi* 2011;11:102-7. <https://doi.org/10.5222/j.child.2011.102>
23. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol.* 1999;105:19-26.
24. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School-Age Children. Geneva: World Health Organization. Copyright (c) World Health Organization 2011; 2011.
25. Goonewardene IMR, Senadheera DI. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:417-24. <https://doi.org/10.1111/jog.13546>
26. Pe-a-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;19:CD009997. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009997.pub2>
27. Arica V, Arica S, Tutanc M, Motor S, Onur H, Doğan M. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve günaşırı kullanımı. *Türk Pediatri Ars.* 2010;45:343-7. <https://doi.org/10.4274/tpa.45.34>
28. Siddiqui IA, Rahman MA, Jaleel A. Efficacy of daily vs.

- weekly supplementation of iron in school children with low iron status. *J Trop Pediatr.* 2004;50:276-8.
<https://doi.org/10.1093/tropej/50.5.276>
29. Ruivard M, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Gerbaud L, Mazur A, Rayssiguier Y, et al. Effect of daily versus twice weekly long-term iron supplementation on iron absorption and status in iron-deficient women: a stable isotope study. *Clin Biochem.* 2006;39:700-7.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.02.008>
30. Mumtaz Z, Shahab S, Butt N, Rab MA, DeMuynck A. Daily iron supplementation is more effective than twice weekly iron supplementation in pregnant women in Pakistan in a randomized double-blind clinical trial. *J Nutr.* 2000;130:2697-702.
<https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2697>