

# Çocuklardaki Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde Üç Değişik İlacın Karşılaştırılması

## COMPARISON OF THREE DIFFERENT DRUGS IN TREATMENT OF IRON-DEFICIENCY ANEMIA OF CHILDREN

Dr.Arif BAHAR\*, Dr.Ferhan KARADEMİR\*, Dr.İsmail GÖÇMEN\*, Dr.Ufuk SEVGİCAN\*, Dr.Mustafa GÜLTEPE\*\*, Dr.Ziya METE\*

\* Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi,

\*\* Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Servisi, İSTANBUL

### Özet

**Amaç:** İki ve üç değerli demir içeren üç farklı demir preparatının demir eksikliği anemisi tedavisindeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Servisinde gerçekleştirildi. Demir eksikliği anemisi olan toplam 81 hastadan oluşan üç ayrı gruba üç ay süreyle Ferroglisin Sulfat, Demir III Hidroksit polimaltoz kompleksi ve Ferroz Glukonat tedavisi uygulandı.

**Bulgular:** Demir preparatı ile tedavi edilen bütün gruplarda hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı derecede yükseldi. Gruplar arasında üç aylık sürenin sonunda ilaç tolerabilitesi ve Hb, Hct, MCV, RDW, SD, SDBK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Sonuç:** Demir eksikliği anemisinin tedavisinde iki veya üç değerli demir preparatı seçilmesinin tedavi etkinliğini değiştirmediği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı, Anemi, Demir eksikliği, Tedavi

T Klin Pediatri 2002, 11:1-5

### Summary

**Purpose:** To assess the treatment efficacies of three different iron products which contain ferrous and ferric iron in the treatment of iron-deficiency anemia.

**Materials and Methods:** The study was performed in pediatric department of GATA Haydarpaşa Training Hospital. Ferroglycine Sulphate, Ferri III Hydroxide polymaltose complex and Ferrous Gluconate have been used for three months in total 81 patients with iron-deficiency anemia.

**Results:** Hemoglobin and hematocrit values increased in all patients of treated any iron medications at the end of the study. There were no statistically significant differences between three medications for drug tolerability and Hb, Hct, MCV, RDW, SI and SIBC values after three months period.

**Conclusion:** It is concluded that the selection of ferrous or ferric iron product did not influence on the treatment efficacy of iron-deficiency anemia.

**Key Words:** Childhood, Anemia, Iron-Deficiency, Treatment

T Klin J Pediatr 2002, 11:1-5

Enfeksiyona bağımlı anemiler çıkarıldığında demir eksikliği anemisi anemiler arasındaki sıklığını halen korumaktadır (1). Depo demirinin düşüklüğü ile seyreden hemoglobin üretim yetersizliği demir eksikliği anemisi olarak değerlendirilir (2). Depo demirindeki değişiklikler hayatın ikinci ayında gözlenmeye başlarken, üçüncü ayda en düşük düzeylerine iner. Demir eksikliği anemisinin insidansı süt çocukluğunda en yüksek değerlerine ulaşırken, daha düşük bir sıklıkta okul çağı çocuklarında ve preadölesan döneminde de görülebilmektedir (3,4). Ülkemizde sıklıkla görüldüğü yaş grubu 6 ay ile 2 yaş arasındadır (5,6).

Demir eksikliği büyüme dönemindeki çocuklarda ciddi bulgularla kendini gösterebilmektedir (2). Erken dönem bulguları iştahsızlık, gelişme geriliği, pika, glossit, disfaji ve malabsorbsiyondur. Daha ileri dönemde irritabilite, dikkat azlığı, okul başarısında azalma gibi merkezi sinir sistemi bulguları, kardiyak hipertrofi, dakika volümünde artış gibi kardiyovasküler ve miyoglobin ve sitokrom C yapım yetersizliği gibi musküler sistem bulguları da görülebilir (4,5). Demir eksikliği klinik bulguların yanı sıra immün cevap bozuklukları ve trombosit yapım kusurları gibi bozukluklara da yol açabilir (5,6).

Vücutta demir dengesi ince barsağın üst bölümünden absorpsiyonla ayarlanır; artmış demir deposu azalmış absorpsiyon, azalmış demir deposu artmış absorpsiyona neden olur (1). Demir eksikliği anemisinin oral tedavisinde daha çok iki değerli demir (örn: ferroz glukonat, ferroz askorbat, ferroz laktat, ferroz süksinat, ferroz fumarat veya ferroglişin sülfat) tuzları önerilmekte ve daha zayıf absorpsiyon özellikleri nedeniyle üç değerli demir tuzları önerilmemektedir (4,5). Üç değerli demir tuzlarının emilim sorunu demir-polimaltoz kompleksi gibi moleküller üretilerek çözülmüştür ve tedavide oldukça başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (7-9).

Besinlerle alınan iki değerli demirin emiliminde duodenumda hidroklorik asidin varlığı önemlidir. Besinlerdeki fosfatlar, tannatlar, polifenoller ve okzalatlara demirle birlikte çözülmeyen bileşikler oluşturarak emilimi azaltırlar. Bu nedenle demir tedavisinde demirin yemeklerden yarım saat önce alınması önerilir (9,10).

Ağız yolu ile tedavide hastaların çoğu demiri genellikle iyi tolere ederler, ancak % 10-20 hastada demire bağlı yan etkiler görülebilir. En sık görülen yan etkiler mukozal irritasyona bağlı bulantı, karın ağrısı, kusma, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal sistem bulgularıdır. Bu bulgulara ek olarak ciltte kızarıklık, taşikardi, hipotansiyon da izole vakalarda gözlenmiştir (6,11). Bu bulguların görülmesi demir tedavisini kesmeyi gerektirmez, genellikle dozun azaltılmasıyla bulguların kaybolması sağlanabilir. Sıvı demir preparatlarıyla dışerde boyanma görülebilir. İlacın dilin arka kısmına verilmesiyle bu yan etki önlenir (12).

Bu çalışmada demir eksikliğine bağlı anemisinin tedavisinde değişik demir preparatlarının etkinliğini ve bu preparatlarla tedavi esnasında oluşabilecek yan etki sıklığını gözlemlemeyi amaçladık. Bu amaçla üç değişik hasta grubuna Ferroglişin sülfat, Demir-Hidroksit polimaltoz ve Ferroz Glukonat aynı miktarda elementer demir içerecek şekilde oral olarak verildi ve tedavi etkinliğiyle yan etki sıklığı karşılaştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Polikliniğine rutin muayene için başvuran ve yapılan laboratuvar incelemelerinde yaş gruplarına ait normal hematolojik değerlere göre anemik oldukları saptanan 81 çocuğun katılımıyla gerçekleştirildi. Çalışma kapsamına alınan çocuklar bir ile yedi yaş arasında rasgele dağılım göstermekteydi ve gruplarda kız/erkek oranı birbirine yakındı. Hemoglobin (Hb) için 11 g/dL, Hematokrit (Hct) için % 33, Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume: MCV) için 75 fL. alt sınırlar olarak belirlendi ve bu sınırların altında değerleri olan çocuklar anemik kabul edilerek çalışma kapsamına alındı (12) (Tablo 1).

Demir tuzlarına karşı aşırı duyarlılık öyküsü, ciddi enfeksiyonu, malnütrisyonu, anamnezinde astım, ekzema gibi allerji öyküsü bulunanlar, 8gr/dL nin altında hemoglobin değeri bulunanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesinde ailelerin ve Akademi etik kurulunun yazılı onayı alındı.

Demir eksikliği anemisinin tedavisinde iki değerli ve üç değerli demir preparatlarının etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla üç preparat çalışmaya alındı. Yirmi sekiz hastadan oluşan A grubuna Ferroglişin sülfat (Ferrostanol B şurup), 32 hastadan oluşan B grubuna Demir-Hidroksit Polimaltoz (Ferrum Hausman şurup), ve 21 hastadan oluşan C grubuna Ferroz Glukonat (Lösferron forte efervesan tablet) 5-6 mg/kg/gün dozunda, 12 hafta süre ile oral olarak sabah kahvaltısından iki saat sonra ve öğle öğününden en az bir saat önce olmak üzere verildi.

A grubuna uygulanan Ferroglişin sülfat bir ölçüğünde 20 mg, B grubuna uygulanan Demir-Hidroksit Polimaltoz kompleksi bir ölçüğünde 50 mg elementer demir içerdiği kabul edilerek verildi.

**Tablo 1.** Gruplardaki olguların yaş, kilo ve erkek-kız oranları

	Grup A	Grup B	Grup C
Yaş (yıl)	3.5±1.6	2.8±1.4	3.2±1.3
Kilo (kg)	14.6±3.0	13.0±2.1	14.5±2.7
Erkek/Kız oranı	11/11	13/16	11/8

Ferroz Glukonat efervesan tablet formunda olduğundan, bir tablette 80 mg elementer demir olduğu hesaplanarak verilecek doz, tabletin tamamı 50 ml. su içerisinde eritildikten sonra kilo başına 3 ml. olacak şekilde hesaplanarak verildi.

Her üç gruptaki hastalardan çalışmanın başlangıcında ve bir haftalık tedavi süresinin sonunda Hb, Hct, MCV ve retikülosit sayısı bakılarak tedaviye yanıtın olup olmadığı irdelendi. On iki haftalık tedavi süresinin bitiminde Hb, Hct, MCV, Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width:RDW), Serum Demiri (SD), Serum Demir Bağlama Kapasitesi (SDBK) değerleri venöz kan örneği alınarak kayıt edildi. Kan örnekleri Vacutainers (Becton Dickinson) ile içinde EDTA bulunan 7 ml.lik tüplere sabah 09 00 ile 10 30 saatleri arasında alındı. Tüm örnekler kan alımından sonraki ilk 4 saat içinde çalışıldı. Hb, Hct, MCV, RDW ölçümü Coulter Stks. otomatik kan sayımı aygıtında yapıldı. Serum demir düzeyi ve serum demir bağlama kapasitesi Olympus AU 800 otoanalizör ile çalışıldı.

İstatistiksel analizler eşleştirilmiş gruplar arasındaki ilişkinin T- testi ile gerçekleştirildi.

### Bulgular

Çalışmaya demir eksikliği anemisi olan 81 hasta alındı. A grubunda 28, B grubunda 32, C grubunda 21 hasta bulunmaktaydı. A grubundan altı, B grubundan üç hasta tedaviye kendi istekleriyle ara verdikleri için, C grubundan iki hasta kontrol muayenelerine gelmedikleri için çalışma

kapsamı dışında bırakıldı. Olguların yaş ortalaması A grubunda 3.5±1.6, B grubunda 2.8±1.4, C grubunda 3.2±1.3, Kilo ortalaması A grubunda 14.6±3.0, B grubunda 13.0±2.1, C grubunda 14.5±2.7 idi. Gruplardaki erkek-kız sayısı A grubunda 11-11, B grubunda 13-16 ve C grubunda 12-8 idi. Çalışma öncesinde gruplar arasında yaş, kilo ve erkek/kız oranı bakımından, Hb, Hct, MCV, SD ve SDBK bakımından anlamlı fark yoktu (p>0.05).

A grubunda tedavi öncesi ortalama Hb: 9.9±0.8 g/dL, Hct: %28.9±4.3, MCV: 66.3±3.3 fL, RDW: %16.3±3.7, SD: 38.0±7.6 mg/dL, SDBK: 411±25.3 mg/dL iken tedavi sonrasında bu değerler sırasıyla 12.8±1.0 g/dL, %36.7±2.3, 78.5±3.1 fL, %13.4±1.4, 63.3±13.2 mg/dL, 344±48.5 mg/dL oldu (P<0.05).

B grubunda tedavi öncesi ortalama Hb: 10.0±0.8 g/dL, Hct: %31.6±2.7, MCV: 69.2±2.7 fL, RDW: %14.1±2.5, SD: 29.3±7.4 mg/dL, SDBK: 398±45.9 mg/dL iken tedavi sonrasında bu değerler sırasıyla 13.4±1.3 g/dL, %38.2±2.3, 79±3.0 fL, %12.6±2.1, 68.1±11.6 mg/dL, 352±34.1 mg/dL oldu (P<0.05).

C grubunda tedavi öncesi ortalama Hb: 9.6±0.5, Hct: %28.3±2.7, MCV: 69.8±3.6 fL, RDW: %15.1±2.7, SD: 31.8±5.8 mg/dL, SDBK: 425±41.6 mg/dL iken tedavi sonrasında bu değerler sırasıyla 13.0±0.9 g/dL, %37.4±2.8, 77.1±2.0 fL, %13.7±1.4, 59.9±8.7 mg/dL, 334±31.5 mg/dL oldu. Her üç grupta elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasındaki farklılıklar bütün parametreler için istatistiksel olarak anlamlıydı

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametreler

	Grup A			Grup B			Grup C		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Hb (g/dl)	9.9±0.8	12.8±1.0	0.000	10±0.8	13.4±1.3	0.000	9.6±0.5	13.0±0.9	0.000
Hct (%)	28.9±4.3	36.7±2.3	0.000	31.6±2.7	38.2±2.3	0.000	28.3±2.7	37.4±2.8	0.000
MCV (fl)	66.3±3.3	78.5±3.1	0.000	69.2±2.7	79±3.0	0.000	69.8±3.6	77.1±2.0	0.000
RDW (%)	16.3±3.7	13.4±1.4	0.005	14.1±2.5	12.6±2.1	0.001	15.1±2.7	13.7±1.4	0.000
SD (mg/dl)	38.0±7.6	63.3±13.2	0.000	29.3±7.4	68.1±11.6	0.000	31.8±5.8	59.9±8.7	0.000
SDBK (mg/dl)	411±25.3	344±48.5	0.000	398±45.9	352±34.1	0.001	425±41.6	334±31.5	0.000

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

RDW: (Red Cell Distribution Width) Eritrosit Dağılım Genişliği

SD: Serum Demiri

SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi

( $P<0.05$ )(Tablo 2).

A grubundan bir hastada (%3.5) tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek oranda ishal ve iki hastada (%7) dişlerde boyanma, B grubundan bir hastada (%3.1) dişlerde boyanma yakınması kaydedildi. C grubuna ait hastalarda etki gözlenmedi. Gruplar arasındaki yan etki sıklığı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

### Tartışma

Demir eksikliği çocukluk çağının en sık rastlanan besinsel eksiklik tablosudur ve halen evrensel bir dağılımla dünyanın bütün ülkelerinde sorun olma özelliğini korumaktadır. İnsidansı gelişmiş ülkelerde kentsel bölgede yaşayan okul çocuklarında ortalama %5.5 ve preadolesan çağıdaki çocuklarda %2.6 olarak bildirilmektedir. Sosyoekonomik durumla ters orantılı olarak anemi sıklığında artış görülebilmektedir (4). Ülkemizdeki demir eksikliğine bağlı anemi sıklığı %46.5-%53.3 olarak bildirilmiştir (13,14).

Demir eksikliği anemisi çocuk hekimliği pratiğinde çoğu kez tanı aşamasında güçlük çekilmeyen, fakat tedavi süresi dikkate alındığında tedaviye uyumunun çok iyi olmadığı bir hastalıktır. Kullanılan ilacın verilme sıklığı, gastrointestinal absorpsiyonunun diyetle etkileşip etkileşmediği, gastrointestinal irritasyon etkisinin varlığı ve geçici de olsa dişlerde boyanma meydana getirmesi hasta uyumunu etkileyen faktörlerdir.

Demir eksikliği anemisinin tedavisindeki amaç, kanın Hb içeriğinin ve serum demir düzeyinin normale döndürülmesi ve demir depolarının doludurulmasıdır (6). Bu çalışmada iki değerli demir tuzları olan ferroglisin sulfat ve ferroz glukonat'ın yanısıra üç değerli demiri bir polimaltoz kompleksi içinde taşıyan Demir-Hidroksit polimaltoz preparatı kullanıldı. İki değerli demir preparatlarının barsaktan absorpsiyonunun daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmeleri gerektiğini bildiren kaynaklara ek olarak, bu preparatlarla aşırı doz kullanılmaları durumunda zehirlenmeler meydana gelebileceğini, biyo-yararlanımda esas belirleyici faktörün kompleksin stabilitesi olduğunu ve stabil kompleks formundaki üç değerli

preparatların da iki değerli preparatlar kadar etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (6-8,15).

Arvas ve ark.(15) demir eksikliğine bağlı anemilerde kullanılan üç değerli polimaltoz preparatlarının MCV ve ferritin düzeylerini iki değerli ferroz sulfat tuzları kadar yükseltmediğini bildirirken, Karaman ve ark.(16) iki ve üç değerli demir preparatlarının tedavi etkinlikleri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedir. Çalışmamızda tedavi sonrası ortalama hemoglobin, hematokrit ve serum demir düzeyi her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı ( $p<0.05$ ). Bu bulgumuz Arvas ve ark.'nın (15) bulgularıyla uyumlu değildir. Bu fark olgularımızın seçildiği popülasyondaki ailelerin eğitim düzeyinin ve tedavi uyumunun genel popülasyona göre oldukça yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Her üç grupta da hemoglobin ve hematokrit değerleri incelendiğinde üç aylık sürenin sonunda -2 standart sapmada anemi sınırına çok yakın değerlerin bulunduğu görüldü. Bu bulgu standart tedavi sürelerinin her hasta için kabul edilemeyeceğini, oldukça sık karşılaşılan ve hasta uyumsuzluğundan kaynaklanan anemik değerlerin elimine edilebilmesi amacıyla, üç aylık süresinin sonunda tedavi etkinliğinin Hb ve Hct kontrolleriyle irdelenmesi, gerekirse tedavi süresinin uzatılması veya doz ayarlanmasına gidilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Rudolph AM.Iron deficiency. Rudolph's pediatrics 20<sup>th</sup> ed.Appleton and Lange. 1996: 1176.
2. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders, 1993:413-38.
3. Lungström U, Siimes MA. At what age does iron supplementation become necessary in low birth weight infants ? J Pediatr 1977; 91: 878.
4. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. In: Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. (Third edition) California. Academic Press 2000: 33-49.
5. Gümrük F, Altay Ç. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 3: 265-87.
6. Neyzi O, Ertuğrul T.Demir eksikliği anemisi. Pediatri; İkinci baskı. Nobel Tıp Kitabevi 1993: 359.

7. Jacobs P, Lesley AW, Gregory MC. Absorption of Iron Polymaltose and Ferrous Sulphate in Rats and Humans. South Afr Med J 1979; 55: 1065-72.
8. Forth W, Rummel W. Trivalent ve divalent demirin demir yetersizliği anemisindeki terapötik etkileri. Physiol Rev 1973; 53: 724.
9. P.Jacobs.Ferroz Tuzlar ve Bir Ferrik Polimaltoz Kompleksinden Gelen Demirin Eşdeğer Biyoyararlanımı. Arzneimittelforschung 1987; 37: 113-6.
10. Charlton RW, Bothwell TH. Iron Absorbtion. Annu Rev Med 1983; 34: 55-8.
11. Janisch HD, Degenhardt U, Hornung M, Hampel KE. Zielsetzung der Eisentherapie: Resorption und Verträglichkeit. Tempo Medical 1985; 12: 256-65.
12. Oski FA. Differential Diagnosis of Anemia. In: Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders, 1993: 346-53.
13. Göktaş Y, Yıldırım Y, Tanyer G, Dallar Y. Sağlıklı çocuklarda nutrisyonel demir eksikliği anemisi. Ege Pediatri Bülteni 1999; 6: 49-55.
14. Düşünceli B, Yaprak İ, Türker M, Atabay B, Aksu G, Halıoğlu O, Öztürk C. Demir eksikliğinin yaş ve evrelere göre dağılımı. 44. Milli Pediatri Kongresi 04-08 Eylül 2000 Bursa, Kongre Kitabı: 150.
15. Arvas A, Gur E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? Turk J Pediatr 2000; 42: 352-3.
16. Karaman S, Özahi İ, Ceran Ö, Bozaykut A, İnan S. Demir eksikliği anemisi tedavisinde Fe<sup>++</sup> ve Fe<sup>+++</sup> preparatlarının etkinliklerinin karşılaştırılması. 44. Milli Pediatri Kongresi 04-08 Eylül 2000 Bursa, Kongre Kitabı: 153.

---

**Geliş Tarihi:** 04.10.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Arif BAHAR  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  
Çocuk Servisi  
81327, Kadıköy, İSTANBUL