

Demir Eksikliği Anemisinde Fe⁺⁺ ile Fe⁺⁺⁺ Preparatlarının Etkinliklerinin Değerlendirilmesi[¶]

ASSESSMENT OF Fe⁺⁺ AND Fe⁺⁺⁺ EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

Dr.Dilek GÜREL*, Dr.Güner KARATEKİN*, Dr.Asiye NUHOĞLU**

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, SB. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Çocuk Kliniği,

** Prof., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, SB. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Çocuk Kliniği, İSTANBUL

Özet

Çalışmamızda demir eksikliği anemisinde ferroz sulfat ve ferrik polimaltoz bileşiklerinin tedavideki etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

İleriye dönük yapılan çalışmamızda demir eksikliği anemisi tanısı alan 8 - 93 ay arasında 50 olgu rastlantısal iki gruba ayrıldı. I. grupta 25 çocuğa ferroz sülfat (Fe⁺⁺), II gruptaki 25 çocuğa ferrik polimaltoz (Fe⁺⁺⁺) içeren oral demir bileşik-leri 5mg/kg/gün verildi. Tedavi öncesi çalışılan hematolojik değerler tedavinin 30. gününde yeniden tekrarlandı.

Gruplardaki olguların yaşları, tedavinin başlangıcındaki klinik bulguların sıklığı ve belirtilen laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Tedavinin 30.gününde gruplar arasında Hb, Hct, Fe, FeBK, ferritin değerleri arasında istatistiki olarak fark bulunmadı (p>0.05).

Fe⁺⁺ ile yapılan tedavide, tedavi sonrası transferrin saturasyonu (grb I %13.74±17.47 grb II %9.18±4.55) (p<0.05), serum Fe değerindeki artış (grb I 30.4±29.3mg/dl grb II 15.65±13.56mg/dl) (p<0.05), transferrin saturasyon değerindeki artış (grb I %9.3±8.93 grb II %4.49±3.44) (p<0.05) bulundu. Yan etki açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tedavi sonrası transferrin saturasyonu ve serum demir değerleri ferroz sulfat kullanılan grubda diğer gruba kıyasla daha yüksek bulundu. Bu sonuç Fe⁺⁺ preparatları ile anemi tedavisinin daha etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, Ferroz sülfat, Ferrik polimaltoz

T Klin Pediatri 2000, 9:88-92

Summary

In this prospective study, we compared the effectiveness of the ferrous sulfate and ferric polymaltose containing preparations in the treatment of iron deficiency anemia.

Fifty cases were divided randomly in two groups each containing 25 children. Ages of cases were between 8 and 93 months. Cases in group I were given ferrous sulfate (Fe⁺⁺) and cases in group II ferric polymaltose (Fe⁺⁺⁺) for 30 days in 0.5 mg/kg/day doses, orally. Hematological tests were done before and on the 30th day of treatment.

Mean age, clinical signs before treatment and laboratory finding were similar in both groups. In group I and II Hb, Hct, Fe, Fe binding capacity, ferritin levels were similar on 30th day of treatment. Transferrin saturation and serum iron level were higher in the ferrous sulfate group (group I) at the end of the treatment. There was no statistically difference between the two groups in respect of side effects.

These result were concluded as Fe⁺⁺ containing preparations are more effective in the treatment of iron deficiency anemia.

Key Words: Iron deficiency, Ferrous sulfate, Ferric polymaltose

T Klin J Pediatr 2000, 9:88-92

Geliş Tarihi: 22.07.1999

Yazışma Adresi : Dr.Dilek GÜREL
Ayazağa Oyak Sitesi
Huzur Mah. 14. Blok Daire 16
4. Levent, İSTANBUL

[¶]Türk Pediatri Kurumu XXXV. Ulusal Pediatri Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Demir eksikliği anemisi tüm dünyada özellikle ülkemizde sık karşılaşılan sağlık sorunlarının başında gelir (1-3). Demir eksikliği anemisinin yan etkileri bağışıklık sistemi, beyin ve motor fonksiyonları gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem, kas iskelet sistemi, selüler değişiklikler, iş performansı gibi birçok organ ve organ sistemlerini

İlgilendirir (4,5). Demir eksikliği anemisinin belki de toplum açısından en önemli yan etkisi tedaviyle dahi düzelmeyen mental-motor gelişme geriliğidir (6-8). Gelişme döneminde süt çocukların (6 ay-2 yaş) ve özellikle riskli gruplara profilaksi uygulaması demir eksikliği anemisi gelişimini engellemek açısından önemlidir (9). Demir eksikliği anemisi tedavisinde intramuskuler ve intravenöz yolu önerenler olsa da oral yol ucuz olması, uyum kolaylığı ve yan etkilerinin az olması nedeni ile tercih edilmektedir (10). Oral yolla en çok kullanılan bileşikler ferroz sulfat ve ferrik polimaltoz bileşikleridir.

Bu çalışmanın amacı, ferroz sulfat ve ferrik polimaltoz bileşiklerinin demir eksikliği anemisinde tedavi ve yan etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Mayıs-Ağustos 1998 ayları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk polikliniğine gelen demir eksikliği anemisi saptanan, çalışma öncesi hemoglobin (Hb) <11.5gr/dl, hematokrit (Hct) <%35, ferritin <10 ng/ml, transferin saturasyonu <%10, serum Fe<30mg/dl ve total demir bağlama kapasitesi (TFeBK) >400mg/dl olan 50 hastayı kapsamaktadır. Yukarıda belirtilenler yanında hastaların tedavi öncesi MCV, MCH ve MCHC değerleri değerlendirildi. Bu parametrelerden Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, beyaz küre ve retikülosit Coulter Gen-S STM system aygıtı ile çalışıldı. Serum Fe düzeyi Boehinger-Manheim firmasına ait demir kitiyle BM- Hitachi 717 otoanalizer aygıtı ile kolorimetrik olarak çalışıldı. Serum bağlama kapasitesi BM firmasına ait İron Binding Capacity Test-Combination kitiyle BM/Hitachi 717 otoanalizör aygıtı ile çalışıldı. Serum ferritin düzeyi DPC firmasının ferritin kitiyle enzyme immunessey yöntemi ile DPC firmasına ait hormon aygıtı ile çalışıldı. Örnekler hastanemiz Biokimya ve Bakterioloji laboratuvarlarında çalışıldı. Ayrıca bütün hastalarda gaitada parazit bakıldı, beslenme alışkanlıkları sorgulandı.

İleriye dönük ve rastlantısal yapılan çalışmamızda demir eksikliği saptanan olgularımız iki gruba ayrıldı: I.gruba ferroz sulfat (Fe⁺⁺), II gruba ferrik polimaltoz (Fe⁺⁺⁺) içeren oral demir bileşik-

leri 5 mg/kg/gün elementer Fe başlandı. Demirin alınması üç eşit dozda yemekten 30 dakika önce olacak şekilde önerildi. II. grupta iki hasta sık enfeksiyon geçirmesi ve bir hasta tedaviyi düzenli uygulamama sebebiyle çalışmadan çıkarıldı. Tedavinin 7-10 gününde retikülosit değerleri, tedavinin 30. günü tüm hematolojik değerler tekrarlandı.

Sonuçlar

Olgularımızın Grup I'de yaş ortalaması 28.16 ay (9-72), grup II'de 33.63 ay (8-93) olarak bulunurken aralarında istatistiki olarak fark bulunmadı (p>0.05). Grup I'in %32'si, grup II'nin %36'sı kızdı. Gruplar arasında cinsiyet farkı yoktu (p>0.05). Gaita parazit taramasında grup I'de 3(%12), grup II'de 4 (%18) hastada parazit saptandı (6 hastada oksiur, 1 hastada gardia). Gruplar arasında parazit yönünden istatistiki fark yoktu (p>0.05). Gastrointestinal kanamaya neden olacak intestinal parazitler olmadığından, gaitada gizli kan bakılmadı. Tüm olguları dikkate alındığında 34'ünde (%72,3) çay içme alışkanlığı bulunduğu görüldü.

Tedavi öncesi hematolojik parametreler yönünden gruplar arasında istatistiki olarak fark yoktu (p> 0.05) (Tablo 1). Tedavinin 30. günü Fe⁺⁺ ile yapılan tedavide Fe⁺⁺⁺e göre transferrin saturasyonu istatistiki olarak daha yüksek oranda bulunurken (%13.74±9.66 karşın %9.18± 4.55) (p<0.05), diğer hematolojik parametreler arasında istatistiki fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2).

Tedavi sonrası serum Fe değerindeki artış karşılaştırıldığında, Fe⁺⁺ ile yapılan tedavide daha yüksek bulundu (grb I: 30.4±29.3mg/dl grb II: 15.65±13.56 mg/dl) (p<0.05) (Tablo 3). Aynı şekilde tedavi sonrası transferrin saturasyon değerindeki artış, Fe⁺⁺ ile yapılan tedavide de daha

Tablo 1. Tedavi öncesi grupların hematolojik değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Fe ⁺⁺)	Grup2 (Fe ⁺⁺⁺)	P
Hb (gr/dl)	9.16±1.53	9.30 ±1.41	P>0.05
Htc (%)	28.61 ±4.09	29.03 ±3.42	P>0.05
Serum Fe (mg/dl)	20.92 ± 11.15	21.76±10.73	P>0.05
FeBK (mg/dl)	467.48±39.76	482.04±10 7.9	P>0.05
Transferin saturasyonu (%)	4.44 ±2.54	4.68±2.51	P>0.05
Ferritin hg/dl	8.13 ±9.31	9.85± 7.89	P>0.05

Tablo 2. Tedavinin 30. gününde gruplar arasında hematolojik değerlerin karşılaştırması

	Grup 1 (Fe ⁺⁺)	Grup2 (Fe ⁺⁺⁺)	P
Hb (gr/dl)	10.72±1.28	11.16±1.42	P>0.05
Htc (%)	32.89±3.35	32.99±4.11	P>0.05
Serum Fe (mg/dl)	51.32±31.02	36.81±18.71	P>0.05
FeBK (mg/dl)	393.00±28.68	401±28.45	P>0.05
Transferin saturasyonu (%)	13.74±9.66	9.18±4.55	P<0.05
Ferritin (hg/dl)	17.45±17.47	14.31±8.19	P>0.05

Tablo 3. Demir tedavisi sonrası gruplar arasında hematolojik değerlerin artışlarının karşılaştırması

	Grup 1 (Fe ⁺⁺)	Grup2 (Fe ⁺⁺⁺)	P
Hb (gr/dl)	1.562±1.199	1.859±0.747	P>0.05
Htc (%)	4.285±2.116	3.961±2.730	P>0.05
Serum Fe (mg/dl)	30.4±29.3	15.650±13.558	P<0.05
FeBK(mg/dl)	74.48±43.30	80.63±113.40	P>0.05
Transferin saturasyonu (%)	9.30±8.93	4.49±3.44	P<0.05
Ferritin (hg/dl)	9.316±11.816	4.468 ±2.907	P>0.05

Tablo 4. Fe⁽⁺⁺⁾ ve Fe⁽⁺⁺⁺⁾ kullanan gruplar arasında yan etki dağılımı

	Diş lekesi	Gaitada boyanma	Bulantı	Diyare	Kabızlık
Grup I Fe (++) (n=25)	10(%40)	17(%68)	5 (%20)	5(%20)	0
Grup II Fe (+++) (n=22)	4(%18)	15 %65)	6(%27)	1 (%4)	1
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

yüksekti (grb I: %9.3±8.93 grb II: %4.49±3.44) (p<0.05) (Tablo 3).

Yan etki açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4).

Tartışma

Ferroz sulfat ile ferrik polimaltoz bileşiklerinin oral demir preparatı olarak kullanılmasındaki etkinlik farkı çok tartışılmıştır (11-19). Jacobs (11), Nielson (13) yaptıkları çalışmalarda anemi tedavisinde ferrik polimaltoz bileşiğinin Hb değerini bir miktar arttırdığını ancak ferroz sulfat bileşiğine göre ağır demir eksikliği olan hastalarda bile yeter-

siz kaldığı ileri sürmüşlerdir. Bu sonuçlara karşın Jacobs (12) her iki preparatın da emilimi açısından fark görememiştir.

Sas ve ark. (14) ise ferrik polimaltoz ile ferroz sulfatın demir eksikliği anemisi tedavisindeki etkinliklerini benzer bildirmişlerdir. Fareler üzerinde radyoizotop demir kullanarak yapılan deneysel çalışmalarda da, ferrik tuzlarının da ferroz tuzları kadar etkili olduğu gösterilmiştir (15,16).

Yapılan bazı çalışmalarda askorbik asidin Fe emilimini etkilediğini bildirmektedir. Bir çalışmada Fe tuzlarının portokal suyu ile ya da aç karnına verilmesi arasında tedavi açısından fark gözlenmezken (12), başka bir çalışmada ise askorbik asit içeren içeceklerle birlikte Fe verilmesinin ferrik polimaltozdan Fe emilimini arttırdığını bildirmişler (13,17); ancak tedavi sonrası ferritin düzeyindeki artış bakımından anlamlı fark bulamamışlardır (17).

Geisser ve Müller'in (18) non anemik farelerde yaptıkları çalışmada, her iki preparatın Fe absorpsiyonu açısından önemli bir fark göstermediği ve Hb değerini aynı ölçüde yükselttiği görülmüştür.

Fe protein suksinilat; demir hidroksit polimaltoz (Fe⁺⁺⁺) ile kıyaslandığında, protein suksinatın Hb, Hct, MCV, Fe, ve ferritin değerlerini daha hızlı ve daha etkili bir şekilde artırdığı bulunmuştur (20).

Farelerde ferroz askorbat ve ferrik polimaltozdan demir biyoyararlılığı ile ilgili yapılan çalışmada ferrik polimaltozda ferritin şeklinde depolanmanın, ferroz askorbatta transferrine bağlanmanın yüksek olduğu ve intestinal lümeninden portal kan damarına 30 dakika gibi kısa bir sürede geçtiği bulunmuştur; ferrik polimaltozda bu geçiş daha yavaş, 24 saat olarak ölçülmüştür (19).

Özsoylu ve Özbek'in yaptıkları çalışmada da ferroz sülfat bileşiğinin biyoyararlılığının oral ferrik polimaltoz bileşiğinden daha yüksek bulunmuşlardır (21).

Benzer bir çalışmada, ülkemizde 19-32 haftalık gebelerde profilaktik olarak Fe⁺⁺ ve Fe⁺⁺⁺ preparatları kullanılmıştır. Tedavinin 33. günü yapılan değerlendirmede; grupların ortalama Hb, Hct değerlerinde fark olmadığı, Fe⁺⁺⁺ kullanan grupta ise ferritin düzeyinin azaldığı saptanmıştır (p>0.05) (23).

Demir eksikliği anemisinin intestinal mukozada değişikliğe yol açarak sekonder malabsorbsiyon oluşturduğu; oral Fe tedavisi ile bu tablonun düzeldiği bilinmektedir (24-26). Çalışmamıza malabsorbsiyonlu olgular alınmamıştır.

Biz çalışmamızda, tedavi sonrası transferrin saturasyon yüzdesi ve serum demir değerlerinin ferroz sulfat kullanılan I. grupta, II. gruba kıyasla istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulduk (p<0.05). Bu sonuç Fe⁺⁺ preparatının anemi tedavisinde daha etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, benzer çalışmalarla uyum göstermektedir (11-13, 23). Demir eksikliği olan çocuklarda demir tedavisi esnasında ferritin düzeyi demir depolarını yansıtmada yeterli değildir. İlk hafta boyunca, serum ferritin düzeyi ani olarak yükselir ve sonra demir depolarına uyumlu olmaksızın sabit kalır ve düşer (26). Klinik açıdan bakıldığında, demir eksikliği anemisinin tedavisi için kullanılan oral demir dozlarının anemi düzeleneye kadar serum ferritin düzeyini normalde yükseltmeyeceği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da serum demir değeri arttığı halde ferritin normal düzeyde kalmıştır. Ayrıca serum ferritin düzeyinin normal sınıra yükselmesi, demir depolarının boyutlarını yansıtmayabilir (27). Çalışmamızda olgu sayımızın az ve sadece 30 günlük gibi kısa bir tedavi süresi parametrelerine göre yapılmış olduğundan bu konuda daha kesin yorum yapabilmek için gerek sayısal, gerekse zaman açısından geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak her ne kadar Fe⁺⁺ transferin saturasyonu ve demir değerini, Fe⁺⁺⁺'ye göre daha iyi artırmışsa da, genel değerlendirmede her iki demir bileşiğinin demir eksikliği tedavisinde etkinlik açısından çok önemli bir fark göstemediği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Gedikoğlu G, Koç L. Marmara bölgesinde demir eksikliği anemisi taraması. İst.Tıp Fak Mecmuası, 1972, 38;2-6.
- Köksal O. Türkiye 1974 Beslenme Sağlık ve Gıda Tüketim Araştırması Raporu. Hacettepe Üniversitesi 1977; 430-2.
- Göker S. Kurşun ve çocuk. İhtisas tezi İstanbul, 1996.
- Walter T, De Adraol, Chadud P, Perales CG, Iron deficiency anemia: adverse effects on infants psychomotor development. J Pediatr 1989, 84:7-12.
- Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. In: Gillenwater JY, ed. Neurology of the newborn. Philadelphia: WB Saunders, 1987:33-66.
- Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993:1629-30.
- Tokuç G. Demir eksikliği ve tedavisinin bebeklerdeki mental gelişmeye etkileri. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 1989;21(01/03): 167-71.
- Çetin E, Aydın A. İstanbulda yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansı ve anemilerin morfolojik dağılımı: Çocukların yaş, cinsiyet ve beslenme durumu ile anne-babaların ekonomik ve öğrenim durumunun anemi prevalansı üzerine etkileri. Türk Pediatri Arşivi 1999;34:29-38.
- Aslan Y, Erduran E, Mocan H, Gedik Y, Oktan A, Soyly H, et al. Absorbtion of iron from grape molasses and ferrous sulfate: a comparative study in normal subjects and subjects with iron deficiency anemia. Turk J Ped 1997; 39(4): 465-71.
- Sing K, Fong YF, Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymaltose complex and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. Eur J Haematol 1998; 60(2) 119-24.
- Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC. Absorbtion of iron polymaltose and ferrous sulfate in rats and humans. A comparative study. S Afr Med J 1979; 26: 1065- 72.
- Jacobs P, Johnson G, Wood L: Oral Iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. J Med 1984; 15(5-6):367-77.
- Nielsen PE, Gabbe E, Fischer R, Heinrich. Bioailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. Arzneim - Forsch/ Drug Res 1994;44 (1): 6.
- Sas G, Nemesansky E, Braver H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency. Arzeneim Frosch / Drug Res 1984; 34(2):1575.
- Schafer P, Forth W. On the absorption of divalent and trivalent iron in living rats. Arzeneim Frosch / Drug Res 1984; 34:1570.
- Geisser P, Muller A. Iron pharmacokinetics after administration of ferrichydroxide- polimaltose kompleks in rats. Arzeneim Frosch/Drug Res 1984; 34(11):1560.
- KaltwasserJD, Wemer E, Niechzial M. Bioviability and therapeutic effects of trivalent and divalent iron preparations. Arzeneim Frosch/Drug Res 1987; 37(1A):122-9.
- Geisser P, Muller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide - carbohydrate complexes. Arzeneim Frosch / Drug Res 1987; 37:100-4.
- Johnson G, Jacobs P. Bioviability and the mechanism of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. Exp Hematol 1990; 18:1064.
- Haliotis FA, Papanastasiou DA. Comparative study of tolerability and efficiency of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. Int J Clin Pharmacol Ther 1998; 36(6):320-5.
- Özsoyly Ş, Özbek N. Bioaviability of iron. Exp Hematol 1991;19:1065.

22. Karapınar MS, Karadaş N, İztekin K, Gündem G, Bilgin O. Gebelikte peroral verilen Fe⁺⁺ ve Fe⁺⁺⁺ preparatlarının hemoglobin, hematokrit ve serum ferritin değerleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. Ege Tıp Dergisi 1991; 30(2):189-91.
23. Willis K, Bowman-Schulman E. Iron deficiency anemia. In: Lanzkowsky P, ed. Hematology and Oncology, New York: Churchill Livingstone, 1995:35-50.
24. Kimber C, Weintraub LR. Malabsorption of iron secondary to iron deficiency. N Engl J Med 1968:279-458.
25. Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases 1992;14:21-26.
26. Siimes MA, Joseph E. Ferritin serum: Diagnosis of iron deficiency and iron overload in infancy and children. Blood 1974;43: 581-90.
27. Lipschita DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. M Engl J Med 1974;290 : 1213.