



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DOĞURGANLIK ÇAĞINDAKİ KADINLARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN KAS GÜCÜ VE KAS KÜTLESİNE ETKİSİ

Dr. Cafer Akköz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DOĞURGANLIK ÇAĞINDAKİ KADINLARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN KAS GÜCÜ VE KAS KÜTLESİNE ETKİSİ

Dr. Cafer Akköz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Özdemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle Uzmanlık eğitimim süresince üstün bilgi ve tecrübeleriyle iyi bir hekim olabilmem için bana yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Özdemir'e;

Asistanlığımın her aşamasında yanımda olan, kendimi geliştirmemde büyük katkısı olan, aynı zamanda da tez danışmanım Dr. Nalan Okuroğlu'na;

Uzmanlık eğitimi boyunca mesleki bilgi ve manevi desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emekleri olan Doç. Dr. Aydın Atakan'a;

Zorlu ve yoğun çalışma şartlarına dostlukla göğüs gerdiğimiz birlikte üzüntü ve sevinçlerimizi paylaştığımız eş kıdemim Dr. Rana Usta'ya, deneyimlerinden yararlandığım çalışma arkadaşım Dr. Elif Çolakoğlu ve Dr. Yener Gül'e;

Her zaman her koşulda desteklerini hissettiğim, evlatları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili aileme, en içten teşekkürleri sunarım.

Dr.Cafer AKKÖZ

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	III
TABLO VE ŞEKİLLER	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	9
3.MATERYAL-METOD	32
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇLAR	48
7.KAYNAKLAR	49
8.ÖZGEÇMİŞ	47
9.EKLER	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

DCYTB : Duodenal sitokrom B

DEA : Demir eksikliği anemisi

FEP : Serbest eritrosit protoporfirini

GİS : Gastrointestinal sistem

GP : Glikoprotein

GTP : Guanozin trifosfat

Hgb : Hemoglobin

HCP-1 : Hem taşıyıcı protein 1 (Hem carrier protein 1)

HO : Hem oksijenaz

HRI : Hem düzenleyici transkripsiyonel inhibitör (Heme regulated transcriptional inhibitor)

IM : İntramüsküler

IRE : Demir cevaplı elementler (Iron responsive elements)

IRP : Demir düzenleyici protein (Iron regulatory protein)

IV : İntravenöz

MCH : Ortalama eritrosit içi hemoglobin (Mean corpuscular hemoglobin)

MCHC : Ortalama eritrosit içi hemoglobin yoğunluğu (Mean corpuscular hemoglobin concentration)

MCV : Ortalama kırmızı hücre hacmi (Mean corpuscular volume)

MPV : Ortalama trombosit hacmi

mRNA : Mesajcı RNA (Messenger RNA)

NO : Nitrik oksit

NSAİ : Non-steroidal antiinflamatuvar

RDW : Eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width)

RNA : Ribonükleik asit

sTfR : Serum transferrin reseptörü

TDBK : Total demir bağlama kapasitesi

Tf : Transferrin

TfR : Transferrin reseptörü

TS : Transferrin satürasyonu

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar:

Tablo 1: Demir eksikliği anemisinde etiyolojik faktörler 15

Tablo 2: Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkisi 16

Tablo 3: Demir eksikliğinin oluşum evreleri 21

Tablo 4: Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı 22

Tablo 5: DEA'da tedaviye cevap süresi 23

Tablo 6: İki grubun verilerinin istatistiksel karşılaştırılması 28

Tablo 7: İki grup arasında demir parametreleri karşılaştırılması 28

Şekiller:

Şekil 1: Demirin intestinal lümenden enterosite girişi ve plazmaya salınışı 7

Şekil 2: Transferrin tarafından demirin hücre içine alınışı 9

Şekil 3: Hepsidin tarafından demir alımının düzenlenmesi. 11

Şekil 4.: Hücre içi demir hemostaz modeli 12

Şekil 5: İki grubun demir parametreleri karşılaştırılması 29

Şekil 6 : Vucüt kompozisyon ölçümlerinin karşılaştırılması 29

Şekil 7: Kas gücü ortalaması verilerinin karşılaştırılması 30

Şekil 8: Kas Kütlesi (kg) ve Bazal metabolizma hızı (kcal) ilişkisi 30

Şekil 9: Yaş ve kas kütlesi (FFM) ilişkisi 31

Şekil 10: Kas Gücü Ölçümü Ortalaması ve Kas Kütlesi ilişkisi 31

Şekil 11: Bazal Metabolizma Hızı (kcal) ve Kas kütlesi (kg) ilişkisi 32

Şekil 12: Bazal Metabolizma Hızı (kcal) ve Kas Gücü Ortalaması (kg) ilişkisi 33

Şekil 13: Tüm hastalarda Kas gücü ortalaması ve Bazal Metabolizma ilişkisi 34

Şekil 14: Tüm hastalarda Kas gücü ortalaması ve Ferritin İlişkisi 35

Şekil 15: Tüm Hastalarda Kas gücü ortalaması ve kas kütlesi ilişkisi 36

ÖZET

AMAÇ:

Demir eksikliği tüm dünyada doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen ve halsizlik, yorgunluk şikâyetleri yaratan bir durumdur. Kas gücüne etki edebilecek hastalığı, ilaç ya da madde kullanımı olmayan doğurganlık çağındaki kadın hastalardan demir eksikliği olan hasta grubu ile demir eksikliği olmayan hasta grubunun kas gücü ve vücut komponentlerinin karşılaştırılmasıyla demir eksikliğinin; kas gücüne ve kütlesi üzerine etkisinin gösterilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya polikliniğine yorgunluk nedeniyle başvuran, komorbid hastalığı olmayan, kas gücüne etki edecek ilaç ya da madde kullanımı olmayan, düzenli adet gören, vücut kitle indeksi 18- 30 (kg/m2) aralığında olan toplam 90 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan laboratuvar tetkik sonucunda demir eksikliği saptanan, serum ferritin düzeyinin <16ng/mL olan, serum Fe'nin total demir bağlama kapasitesine oranı sonucu ise %15 'in altındaki 62 kadın hasta, demir eksikliği grubuna dahil edildi.

Ferritin düzeyi> 16ng/mL olan sağlıklı 28 kadın hasta ise kontrol grubuna alındı. Tüm hastalara ait bilgiler retrospektif olarak Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi sisteminden taranarak elde edildi. Her hasta için polikliniğe başvuru anında alınan anamnezler ve yapılan tetkikler esas alınarak demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, ,tam kan, crp değerleri kaydedildi.

Biyoimpedans analizi ile vücut kompozisyonu ölçümü yapılarak elde edilen veriler boy (cm) , kilo (kg), BMI (kg/m2), BMR(kcal) , yağ yüzdesi (%), yağ kütlesi (%) , yağsız kas kütlesi (FFM) ,toplam vücut suyu (TBW) olarak kaydedildi.

Kas gücü değerlendirmesi için dijital el dinamometresi ile hastaların dominant elini kullanarak 3 kez ölçüm yapıldı. Sonrasında bu ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan demir eksikliği olan hastalar ve kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması benzerdi (p>0,05). Demir eksikliği olan ve kontrol grubu hastalarının beden kitle indexi için gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,949).

Demir eksikliği olan hastaların kas gücü, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,019). Demir eksikliği olan hastaların yağsız kas kütlesi (FFM), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,097). Demir eksikliği olan hastaların grubunda Kas Kütlesi (kg) (FFM) ile Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) arasında pozitif ilişki görüldü (r=0,918; p<0,001). Demir eksikliği olan hastaların grubunda Kas Kütlesi (kg) (FFM) ile yaş arasında pozitif ilişki gözlendi (r= 0,302; p= 0,017). Kontrol grubunda kas kütlesi (kg) (FFM) ile bazal metabolizma hızı (kcal) (BMR) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlendi (r=0,769; p<0,001). Kontrol grubunda kas gücü ortalaması(kg) ile Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü (r=0,572; p=0,001). Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü (r=0,210; p=0,047). Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile Kas Kütlesi (kg) (FFM) ile anlamlılığa ulaşmayan pozitif korelasyon mevcuttu (r=0,186; p=0,079).

SONUÇ:

Çalışmamızın sonucunda; demir eksikliği olan hastaların kas gücünün istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır; burdan yola çıkarak demir eksikliğinin kas gücüne etki ettiği görülmüştür. DE sadece hastalık belirteci olarak değil buna bağlı olarak iş gücü azalması ve ekonomik olumsuzluklara da neden olabileceğinden hastalara kılavuzların önerdiği şekilde demir eksikliği için taranması ve tedavi düzenlenmesi önerilebilir.

ANAHTAR KELİMLER:

Demir Eksikliği, Kas gücü, Kas kütlesi, Bazal metabolizma

ABSTRACT

AIM: Iron deficiency is a common condition in women of childbearing age all around the world and causes weakness and fatigue. Patients within the childbearing age without comorbid disease and drug usage which may effect on muscle strenght selected and divided into 2 groups by iron deficiency parameters. Proving the effects of iron deficiency on body companents and muscle strength by comparing 2 groups statistics.

MATERIAL AND METHODS: 90 patients was included in this study. 62 patients had ferritin levels below 16ng/ml or tranferrin saturation below %15 groupped as iron deficiency group and 28 patients who has ferritin levels more than 16 ng/ml and transferrin saturation more then %15 was in control group. Complaints of the patients based on the history obtained and blood test results data at the time of admission to the hospital for iron, iron binding capacity, ferritin, cbc, crp were recorded from system retrospectively. All patients were evaluated statistically in terms of demographic and clinical features. Height (cm) , weight (kg), BMI (kg/m2), BMR(kcal) , fat persentage (%), fat mass(%) , free fat muscle (FFM) ,total body water (TBW) recorded by bioempedance analyses and each patient evolated with digital hand grip test for muscle strength for 3 times and mean value was recorded.

Results: Mean age for iron deficiency group and control group was similar ($p>0,05$). Mean BMI for iron deficiency group and control group was similar ($p=0,949$). Muscle strength in iron deficiency group was lower comparing control group ($p=0,019$). Free fat muscle (FFM) for iron deficiency group and control group was similar ($P=0,097$). In iron deficiency group Muscle strength was association with BMR(kcal) ($r=0,918$; $p<0,001$). In iron deficiency group free fat muscle (FFM) (kg) and age Was positively corralated ($r= 0,302$; $p= 0,017$). In control group free fat muscle (FFM) (kg) was association with BMR(kcal) ($r=0,769$; $p<0,001$). In control group Muscle strength and BMR(kcal) was positively correlated ($r=0,572$; $p=0,001$). For all patients Muscle strength and BMR(kcal) was positively correlated ($r=0,210$; $p=0,047$). For all patients Muscle strength and free fat muscle (FFM) had a high correlation value, but was not significantly associated ($r=0,186$; $p=0,079$).

Conclusion: In this study, patients with iron deficiency, had statisticly meaningfully decreased muscle strength; consequently iron deficiency has an negative impact on muscle strength.

Keywords: Iron deficiency, Muscle Strength, Bazal metabolic rate , fat free muscle

GİRİŞ VE AMAÇ

Demir(Fe); oksijenin taşınmasında, antioksidan savunma reaksiyonlarında, ve oksidatif fosforilasyonun gerçekleşmesinde kullanılan önemli bir elementtir [1][2][3].

Demirin yaklaşık %80'i aktif olarak (hemoglobin, myoglobin, enzimleri, ve diğerleri) kullanılmaktadır, kalan demir ise inaktif demir deposu olarak vücuda depolanmaktadır.[2] Bu dengeden sorumlu en önemli peptid yapıdaki hormon ise hepsidin'dir. Hepcidin demirin enterositlerden emilmesini ve karaciğer ,makrofajlardan plazmaya mobilizasyonunu inhibe eder.[3]

Bu denge birçok faktör nedeniyle sarsılabilir ve demir eksikliği gelişebilir.[1] Demir eksikliği ise dünyada en yaygın görülen beslenme bozukluğudur. Demir eksikliğine diyetle yetersiz alımı, kan kayıpları ve gastrointestinal sistemden kaynaklanan emilim bozuklukları neden olabilmektedir. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda menstruasyona bağlı olarak en sık görülen hematolojik sorun demir eksikliği anemisidir. [4] Eksikliğin ciddiyetine göre klinik durumu demir eksikliği ya da demir eksikliği anemisi olarak tanımlanır. Demir; özellikle enerji metabolizması üzerinden iskelet kası fonksiyonlarını etkilemektedir. Demir eksikliğinin aerobik kapasitede ve kas gücünde azalma, yorgunluk, egzersiz sonrası iyileşme gibi performans parametrelerini olumsuz etkilediği öne sürülmektedir [2]. Ancak bazı çalışmalar bu ilişkinin lineer olmadığını, demir eksikliği ve anemi dışındaki ek faktörlerden etkilenebileceğini göstermiştir. [5]

Ayrıca demir eksikliğinin obez bireylerde daha yaygın olduğu ve bununda obeziteye eşlik eden düşük düzeyde inflamasyon ve adipoz dokuda yüksek hepsidin düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. [6]

Fiziksel olarak aktif olan bireylerde ise egzersiz ilişkili inflamatuar sitokin salınımı, plazma hacminde artma, demir eksikliği ve march hemoglobünüri gibi nedenlerle anemi gelişebilir. [7]

Aneminin günlük performansa kötü etkileri olduğu, güçsüzlük ve yorgunluk hissine ile ilişkili olduğu gösterilmiş.(12)

Kanın oksijenlenmesinde hemoglobindeki oksijenin payı büyüktür, anemi durumunda oksijenizasyon fonksiyonu azalacaktır ve düşük kas gücüyle bunun ilişkisi olabilir.(13).
Obezite tanısı ve kronik hastalığı olmayan, aktif egzersiz yapmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda serum demir düzeylerinin, kas kütlesi ve kas gücünü etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı,SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniklerine başvuran ek komorbid hastalığı ve kas gücüne etki edecek ilaç kullanımı olmayan hastaların demir eksikliği parametrelerinin, kas gücünün ve vücut kompartımanlarından kas kitlesinin değerlendirilmesi ; yine ek komorbid hastalığı , kas gücüne etki edecek ilaç kullanımı ve demir eksikliği olmayan doğurganlık çağındaki kadınlarla karşılaştırılarak demir eksikliğinin ; kas gücüne ve kütlesine etkisinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DEMİR EKSİKLİĞİ VE ANEMİ

2.1.1.Anemi Tanımı ve Önemi

Anemi tanımı, yaş ve cinsiyeti için belirlenen eritrosit kitlesinin ve hemoglobin miktarının normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır[8]

DSÖ'nün raporlarına göre mevcut dünya nüfusunun ortalama %25-30' unun anemik olduğu bildirilmektedir. **(14)**

Demir eksikliği (DE) ,total demir eksikliği, olarak tanımlanan dünya çapında en yaygın görülen mikronutrisyonel bozukluktur. Bunun bir sonucu olarak demirin yer aldığı metabolik yollarda yer alan tüm enzimler, oksijenin taşınması sekteye uğrar. Demir eksikliği (DE)'ne anemi eşlik etmeyebilir veya hemoglobin seviyesinin azalması sonucu eritrosit morfolojisinin değişmesi ve eritrosit sayısının azalması sonrası anemi eşlik edebilir. Anemi sıklıkla yanlış olarak Demir eksikliği (DE) belirteci olarak adlandırılır, ancak yalnızca Demirin progresif kaybı ve bununla ilişkili fonksiyonel kayıp oluşması sonrası anemi gelişmesi durumu demir eksikliği anemisi olarak adlandırılır. Üstelik hemoglobin konsantrasyonu, Demir eksikliği (DE) saptanması için düşük sensivite ve spesifiteye sahiptir. Kanser, inflamasyon ve renal hastalıklarda fonksiyonel olarak Demir eksikliği (DE) ve demir kısıtlı eritropoez görülür. İnflamasyon nedeniyle demirin eritrosit öncül hücrelerine ulaşması engellenir, demir deposundan demir mobilizasyonu, metabolik ihtiyaçları karşılayamaz. [9]

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kriterlerine göre; 15 yaş üstündeki erkeklerde hemoglobinin seviyesinin 13 g/dl'nin altı olması , gebe kadınlarda hemoglobin seviyesinin 11 g/dl'nin altında , 15 yaşın üzerinde ve gebe olmayan kadınlarda ise hemoglobinin seviyesinin 12 g/dl'nin altı bireyler anemik olarak sınıflandırılır.[10]

Aneminin bir hastalık değil, bir semptom olduğunu bilmek önemlidir. Aneminin en basit şekilde tanımlayacak olursak, kişinin hemogramında saptanan hemoglobin ve hematokrit değerlerinin bulunduğu yaş ve cinsiyet için, ortalamadan iki standart sapma kadar az olması olarak tariflenebilir**(15).**

Kişinin yaşı ve cinsiyeti dışında, sosyoekonomik düzeyi, ırkı, yaşanılan bölgenin deniz seviyesinden yüksekliği, plazma hacim değişikleri gibi çeşitli faktörler hemoglobin ve hematokrit değerlerinde değişikliklere neden olabilir **(16).**

2.1.2.Anemi Prevalansı

Anemi sosyoekonomik sonuçlarıyla olan hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkileyen global bir sağlık problemidir. [9]

Anemi dünya nüfusunun yaklaşık çeyreğini etkileyen global bir problemdir. Dünya üzerindeki prevalansı %24,8 olarak hesaplanmış olup 1,62 milyar insanı etkilemektedir. Anemi prevalansı gebe olmayan kadınlarda %30,2 olduğu görülmüştür. Bu 468 milyon gebe olmayan kadının anemik olduğuna işaret etmektedir.[11]

Türkiye de Birsen Karaca Saydam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınlarda anemi prevalansı %27,8 olarak belirlenmiştir. Anemi tanısı alan kadınların %56'sında demir eksikliği, %37,1'inde demir eksikliği anemisi saptanmıştır (17).

Antalya ilimizde yapılan336 erişkinin katıldığı kesitsel çalışmada grubun %38.1'inde (128 kişide) anemi saptanmış. Erkeklerin %48.4'ü (46 kişi), kadınların %34.0'ü (82 kişi) anemik olduğu görülmüş(18).

2.1.3.Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler, akut ya da kronik kan kayıplarına bağlı anemiler ve azalmış üretime bağlı anemiler olarak sınıflandırılabilir.

Kan Kayıpları

Akut kan kaybında ilk başta hematokrit değeri düşmez ancak mevcut strese bağlı sempatik deşarj nedeniyle lökositoz ve sola kayma meydana gelir. Periferdeki kana çekirdekli eritrositler geçebilir, Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ölçümü yükselir. Retikülositoz devam edecektir. Gastrointestinal kanamalarda renal kan akımında azalma ve kan içeriğinin sindirimine bağlı azotemi gerçekleşebilir. Kronik Kanamalar özellikle gastrointestinal sistem

ve uterus üzerinden gerçekleşir,uzun zaman içinde aralıklı kanamalar olabileceğinden uzamış kayıp demir eksikliğine neden olup, Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ölçümü azalabilir.

Azalmış üretim

Eritrositlerin üretim azlığına bağlı anemiler,Ortalama eritrosit hacmi (MCV)'ye göre sınıflandırılabilir.

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ne göre anemiler; MCV<80 Mikrositer anemi, MCV: 80-100 Normositer anemi, MCV >100 Makrositer anemi olarak adlandırılır.

Mikroster anemiler: Demir Eksikliği Anemisi, Talasemiler, Sideroblastik Anemiler

Normositer anemiler :Kronik hastalık anemisi (Kronik enfeksiyon,bağ doku hastalığı,renal yetmezlik, endokrin bozukluklar, karaciğer hastalığı, yaşlanma),malignitelere sekonder anemiler; kemik iliği yetmezliği (Aplazi,Mylefitiz)

Makrositer anemiler: Kobalamin eksikliği, folik asit eksikliği, hemoliz,aplazi,akut kan kaybı,etanol intoksikasyonu

2.1.3.1 Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi (DEA) vücuttan kaybedilen demirin, besinlerle ile alınan demir ile karşılanamaması sonucu , açığa çıkan anemi çeşididir. DEA'de karakteristik olarak eritrositler hipokrom ve mikrositer gözlenir, serum demirini ve serum ferritin düzeyi düşer,serum total demir bağlama kapasitesini (TDBK) yükselir ve serum transferin saturasyonu %15'in altında görülür(19). Serum ferritin değeri en güvenilir ve maliyet etkin testtir. 259 anemik hastada yapılan bir çalışmada ferritin değerinin 18 ug/L den düşük olmasının demir eksikliği için %95 hassas ve % 55 oranında duyarlı olduğu gösterilmiştir(20).

2.1.3.1Demir Metabolizması

İnsan vücudunda toplam 4 gr civarında demir bulunur. Eritrositlerde hemoglobin olarak (yaklaşık 2100 mg) ,kaslarda myoglobin (yaklaşık 300 mg)olarak dağılmıştır. Kalanı karaciğerde (yaklaşık1000 mg) ve kemik iliği ve dalaktaki retiküloendotelyal makrofajlarda (yaklaşık 600mg) depolanmıştır. Yalnızca küçük bir kısım 3-7 mg transferrine bağlı olarak dolaşımda bulunmaktadır. Retiküloendotelyal sistem demir geri kazanımında oldukça önemli ve etkilidir. Yalnızca mukozalardan dökülme deskuamasyon (1-2 mg demir) ve doğurganlık çağındaki kadınlardaki menstrasyon nedeniyle demir kaybedilir.

Demir elektron alışverişi ve ferröz (Fe2+) demirin, ferrik (Fe+3) demire geçişiyle hayati fonksiyonları gerçekleştiren,hemoglobin ,myoglobin porfirin halkalarının oksijen taşıma fonksiyonuna ;sitokromlar ve diğer enzimler için hayati katkıda bulunur(21).

2.1.3.1 Demir emilimi:

Diyetle alınan demir hem ve non-hem demir olmak üzere iki farklı formda bulunur (22). Besinlerle alınan demirin yaklaşık %90 kadarı non-hem demiridir. Non-hem demirin yaklaşık %5 kadarı emilir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır, hayvansal gıdalarda bulunur ve yaklaşık %25-%30'u emilir (23).

Demir emilimini sitrat, aminoasitler, düşük ph arttırırken, fitatlar, fosfat, kalsiyum, polifenoller (çaydaki tenin) gibi maddeler azaltır (24). Ayrıca kobalt, kurşun, stronsiyum, manganez, çinko gibi metaller absorbe edilirken demir ile yarışırlar. Hızlanmış eritropoez , plazma demir döngüsünü hızlandırarak gastrointestinal emilimi artırır(25).

Demir'in emilimi ince barsaklarda villüslerin üst kısmında bulunan olgun enterositlerce (ince bağırsak mukozasının epitelinde bulunan emiliminden sorumlu hücreler) sağlanır. Emilen demirin bir kısmı enterositte ferritin olarak depolanır. Enterosit hücreleri 2-5 gün içinde yenilenir. Bu hücreler içindeki demir, enterosit hücreleri ile birlikte epitelyal yüzeylerin dökülmesiyle günde 1-2 mg şeklinde kaybedilir, içerdikleri demir plazmaya geri emilemez. Bu hücrelerin dökülmesi yoluyla içlerindeki demir de atılmış,kaybedilmiş olur (26) (27).

Demir emilimi, intestinal kanalın bütün bölümlerinden gerçekleşse de bu emilim sınırlı miktardadır,demirin başlıca emilim yeri duodenumdur. Emilim, hem veya ferröz demir (Fe+2) şeklinde olmaktadır. Fe+2, Fe+3'e göre daha kolay emilir. Fizyolojik pH'da ferröz (Fe+2) demir hızla , çözünemeyen ferrik (Fe+3) forma dönüşür. Gastrik asit salgısı duodenumdaki pH'yı düşürerek Fe+3'ü Fe+2'ye dönüştürür ve demir emilimini kolaylaştırır (28).

Et türü gıdalardan alınan hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan non-hem demirinin emilim yolları birbirinden oldukça farklıdır. Hem demiri Fe+2 formda bulunup, demir eksikliği olduğunda emilimi 2-3 kat artmaktadır. Hem demirinin (Fe+2) emilimi için düşük duodenum içi pH'a ve gastrik asiditeye veya emilimi kolaylaştıran sitrik asit, askorbik asit gibi faktörlere gereksinimi yoktur. Ayrıca Hem demiri besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece kalsiyumun Hem demirinin emilimi olumsuz olarak

etkilediği gösterilmiştir (29). Hem, duodenal enterosite "hem taşıyıcı protein 1 (HCP-1)" ile alınır. Mukozal hücre içinde bulunan hemin, proporfirin halkası "hem oksijenaz (HO)" enzimi aracılığıyla yıkılır ve demir açığa çıktıktan sonra non-hem (inorganik) demirle aynı yolak üzerinden sürece devam edilir.

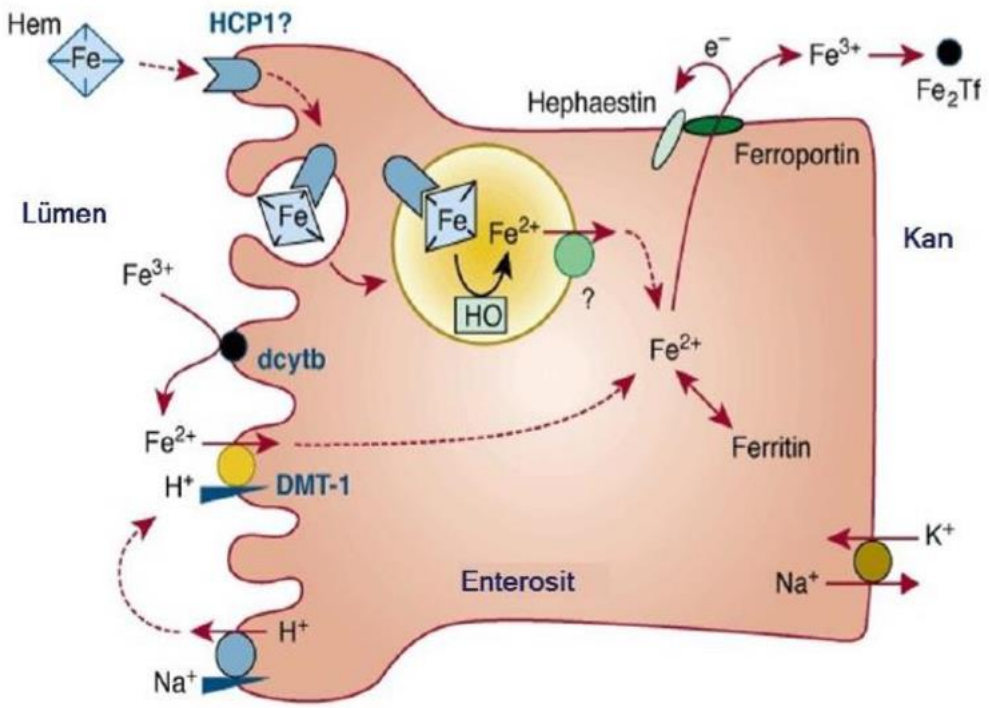
Non-hem demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem ile düzenlenmektedir. Hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe+3) demir şeklinde olup, lümenden duedenal villusda bulunan enterosite emilimi için düşük lümen içi pH'a ,yani gastrik asiditeye ihtiyaç duyar (26).

Ferrik demirin emiliminde; membrana bağlı bir redüktaz olan, askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCYTB) tarafından ferröz demire indirgenmesi ilk basamaktır. Birçok epitelyal hücrenin, hücre içi kompartımanında bulunan "iki değerli metal taşıyıcı-1 (DMT-1, divalent metal transporter 1)" aracılığıyla Fe+2, fırçamsı kenar membranından enterositlere alınmaktadır. DMT-1 , non-hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. DMT-1 hem bağırsak mukozasından, hem hücre yüzeyinden, hem de endozomdan demir taşınmasını sağlar. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve bir kısmı da duodenal hücre dökülmesi ile atılır ki bu da en önemli fizyolojik demir kayıp mekanizmasıdır. (30)

Ferroportin proteini; enterosit, makrofaj, hepatosit ve plasental sinsityotrofoblast hücrelerinden demir salınımını sağlayan en önemli proteindir. Organizmada demir ihtiyacı olduğunda demir, emilimden sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve buradan ferroportin sayesinde dolaşıma salınır. Ferroportin transmembran yerleşimli bir proteindir. Ayrıca bir hepsidin reseptörüdür ve vertebralılarda bilinen tek hücresel demir dağıtıcısıdır.

Ferroportin hepsidin ile uyarıldığında hücre duvarındaki ferroportin miktarı azalır ve plazmaya demir geçişikısıtlanmış olur. Bu önemli bir sınırlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir. (30) (31) (32).

Demirin enterosit tarafından emilimi ve plazmaya verilişindeki mekanizma şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1: Demirin intestinal lümenden enterosite girişi ve plazmaya sunuluşu (33)

2.1.3.1Demirin taşınması ve depolanması

Serbest demir çok düşük miktarda bile vücudumuz için fazlaca toksiktir. Bu sebeple demirin taşınması ve depolanmasında birbirinden farklı proteinler görev yapmaktadır. Dolaşıma geçerken Fe+2 enterositte bulunan hepaestin tarafından Fe+3'e okside edilir. Ortaya çıkan ferrik demir, plazmada transferrine bağlı olarak dolaşır. Transferrin, hepatositlerde apotransferrin olarak sentezlenir ve yalnızca demirin Fe+3 iyonu ile bağlanır. Apotransferrin-Fe+3 kompleksi oluştuktan sonra transferrin olarak isimlendirilir. Her molekül apotransferrin, Fe+3 için iki adet bağlanma bölgesi içerir. Toplam vücut demirinin ancak %0,1'i plazmada bulunur ve tamamına yakını transferrine bağlıdır. Transferrin bağırsaklardan emilen demirin; kemik iliği, karaciğer ve diğer tüm gerekli dokulara taşınması işinden sorumludur. Transferrinin; monoferrik (bir demir atomu içerir) ve diferrik (iki demir atomu içerir) olmak üzere iki türü vardır. Diferrik transferrine hücrelerin affinitesi monoferrik formuna göre daha fazladır (34) (35) (36).

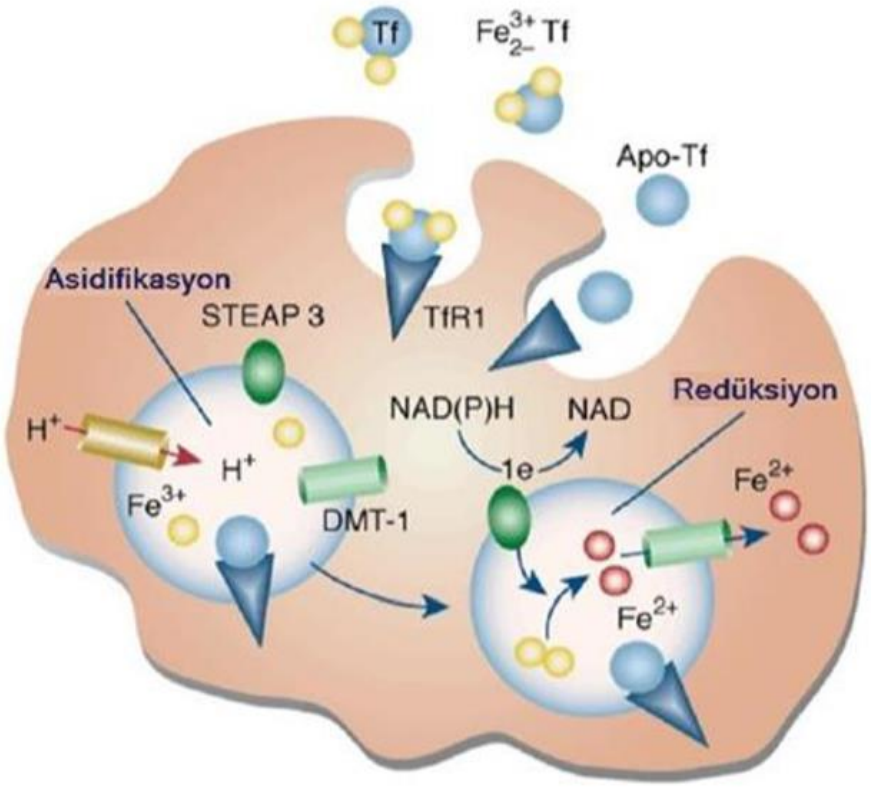
Transferrinin, hücre yüzeyinde bağlandığı iki reseptör Transferrin Reseptörü 1 (TfR1) ve Transferrin Reseptörü 2 (TfR2) olarak isimlendirilir. Hepatositlere demirin geçişi transferrin reseptörleri (TfR1, TfR2) aracılığı ile olur. TfR1 tüm hücre yüzeylerinde bulunur ve transferrinin hücre içine alınmasından sorumludur. TfR2 ise sadece hepatositlerde bulunur,

transferrin saturasyonunu ayarlamak için çalışan bir çeşit duyargaç görevi görmektedir ve hepsidini üzerinden demir metabolizmasını düzenler (37)(38). Transferrinin TfR1'e afinitesi TfR2'e göre 30 kez daha fazladır. TfR2 genindeki mutasyonlar insanlarda karaciğerde demir depolanması ile giden bir hastalık olan herediter hemokromatoza (HFE3) isimli hastalığa neden olduğu gösterilmiştir.(39). Bu durum TfR2'nin TfR1 gibi sadece hücreye demir alımından sorumlu olmayıp, demir depolanması ve duedonumdan emilmesini de kapsayan iletişime katkıda bulunduğu düşüncesini güçlendirmektedir.(40).

Kemik iliğindeki eritroid öncül hücreler yüzeylerinde çok sayıda TfR1 molekülü bulundurmaktadırlar. Her bir TfR molekülü, iki adet (Transferrin-Fe) yapısını, dolayısıyla 4 adet Fe+3 molekülünü hücre içine endositoz yolu ile taşır. Sitoplazma içine giren endozom, proton pompası ile asitleştirilir. Düşük pH sayesinde demir atomu serbestleşir. STEAP3 (six-transmembran epithelial antigen of prostate 3) ferrik demiri (Fe+3), ferröz demire (Fe+2) dönüştürür. Sonrasında indirgenmiş demir DMT-1 tarafından sitozole taşınır. Daha sonra apotransferrin-TfR kompleksi hücre membranına döner, burada mevcut nötral pH'da apotransferrin interstisyel sıvıya tekrar salınır ve plazmaya dönerek tekrar demir bağlayabilir. Bu döngü boyunca transferrin ve TfR yapısında bozulma olmaz.

Demir, eritroid olmayan hücrelerde ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanır; gelişmekte olan eritroblastlarda ise hem molekülünekatılmak üzere mitokondri içine alınır (41). Mitokondriye alınan demir, hem halkasına katılır. Demirin en önemli fonksiyonu hemoglobinin (Hgb) yapısına girerek oksijen taşınması işlevine aracılık etmesidir. Protoporfine bağlanarak Hgb'nin yapısına dahil olur. Demir ayrıca kas kütlesinin büyümesi için miyoglobin sentezinde yer alır. Bunların dışında demir bazı enzimlerin (sitokrom, süperoksidaz, katalaz, sitokrom oksidaz) sentezinde yer alır. Kullanılmayan demir ise ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır (42).

Transferrin tarafından demirin hücre içine alınışı şekil-2'te gösterilmiştir.



Şekil 2: Transferrin tarafından demirin hücre içine alınışı : (43)

Transferrin üzerinde dolaşıma katılan demirin bir kısmı da makrofajlardan elde edilir. Makrofajlar, önce eritrofagositoz ile fagosite ettikleri yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden, hem oksijenaz ile demiri açığa çıkararak alırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir taşınmasıiçin yine DMT-1 ile mevcuttur. Makrofajlardan açığa çıkan demir, ya tekrar organizmada dolaşan demir olarak makrofaj ferroportini ile transferrine bağlanıp plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depo edilmektedir. Makrofaj demirinin oksidasyonunda ve transferrine yüklenmesinde bakır bağımlı enzim olan seruloplazmin görev alır.(44) (45) (46).

Demir,vücutta büyük oranda apoferritin isimli bir proteine bağlanarak ferritin şeklinde depolanır. Demirin bir bölümü hemosiderin olarak depolanırken bir kısmı da kasların oksijen depolayan proteini olan miyoglobin içinde yer alır (47).

2.1.3.1 Demir Regülasyonu (Düzenlemesi)

Demir dengesini düzenleyen mekanizmalar; demirin ince barsak proksimal bölgesinden emilimini ve makrofajlardan demir salınımını düzenleyen mekanizmalar üzerinden fonksiyon gösterir. Vücuttan demirin atılımını düzenleyen bir mekanizma henüz gösterilememiştir. Eritropoezin uyarılması, ince barsaklardan demir emilimini artırır. Demir depolarının dolu olması ise ince barsaklara demir emilimini baskılayıcı sinyaller gönderilmesine yol açar ve demir emilimi azalır. Ancak eritroid öncül hücrelerin yıkımda artışla seyreden hemolitik hastalıklarda demir depoları dolu olmasına rağmen, eritropoezin uyarıcı etkisi daha ağır basar ve ince barsaklardan demir emilimi artar. Bu durum bu tip hastalardaki demir birikiminin nedenini de açıklar (48). Demir emiliminde etkisi olan bir diğer durum da enfeksiyöz ve barsağı tutan inflamatuar hastalıklardır. Bu durumlar sırasında da hem makrofajlardan demir salınımı azalır, hem de ince barsaklardan demir emilimi baskılanır (49).

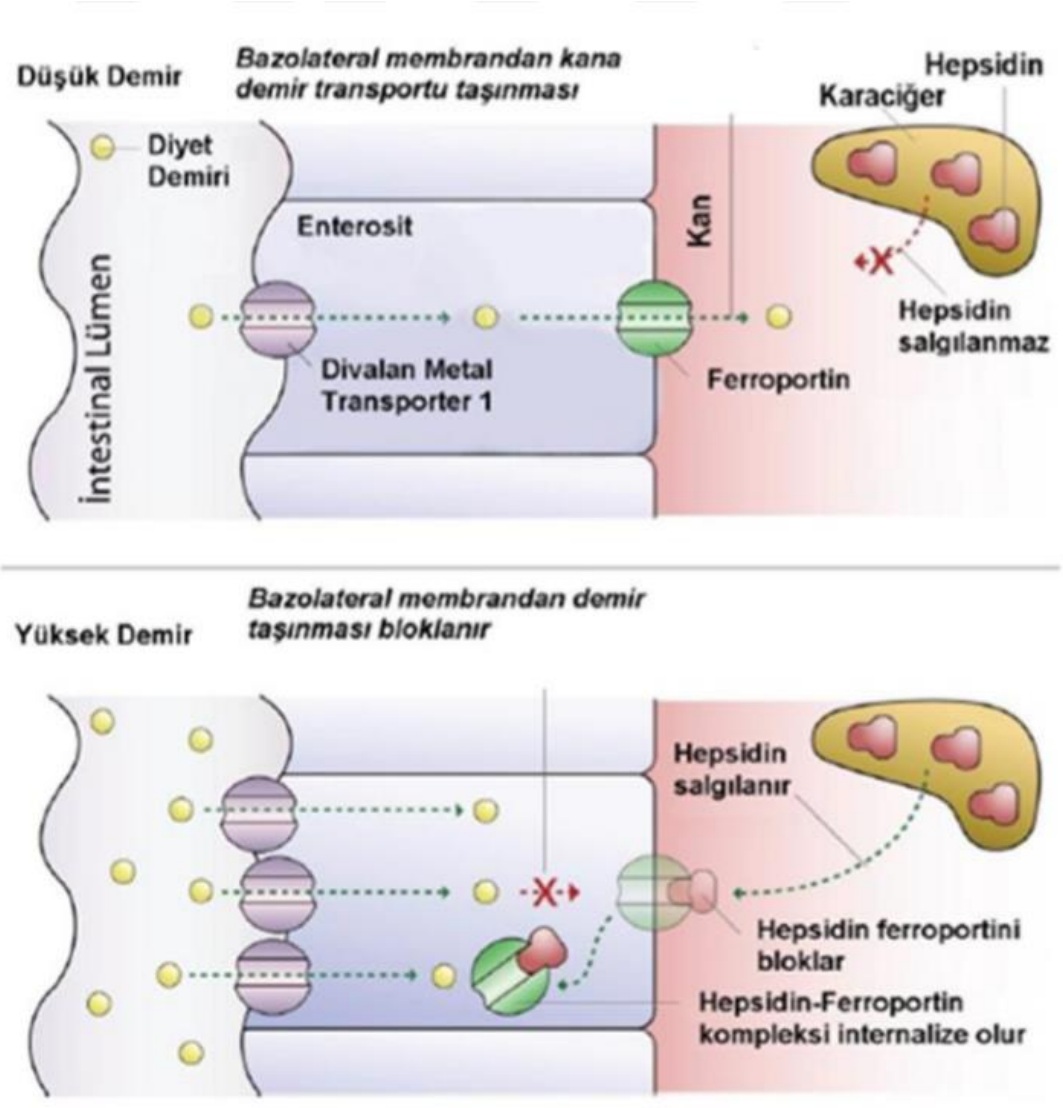
Plazma demirinin temel iki kaynağı; diyet demirinden mukozal emilim sayesinde alınan demir ve yaşlanmış eritrositlerden ortaya çıkan ve tekrar kullanılan demirdir. Bağırsaklardaki mukozal emilim,demir emilimi için en önemli düzenleme mekanizmasıdır (32).

Enterositlerden dolaşıma geçen demiri transferrin taşır. Transferrinin normalde %30'u demir ile bağlanmıştır. Transferrin doygunluğu sayesinde hücre düzeyinde toplam vücut demiri miktarı algılanır ve hücre düzeyinde bir düzenleme meydana gelir (50). TfR2 hepatositler üzerinde transferrin satürasyonunu algılama kabiliyeti olan reseptördür ve hepsidin salgılanmasınıüzerinde etkilidir. Kan transferrinin saturasyonu arttığında, yani demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, TfR2 uyarılır ve demir emilimiz azaltılmak üzere karaciğer hepsidin üretimini arttırır. Böylece hepsidin, ince barsakta ferroportininhücre yüzeyine çıkmasını engelleyerek, ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan yolu bloke eder,demir emilimi engellenmiş olur.(51) (52).

Hepsidin (hepatik bakterisidal protein) karaciğerde sentezlenen, demir absorbsiyonu ile ilgili bir proteindir. Hepsidin, barsak üzerinden emilimi düzenleyerek hücre dışı demirin miktarını kontrol eder. Hepsidin sentezi, vücudun demir ihtiyacı ile ters orantılıdır; vücuda dışardan demir yüklenmesi ile miktarı artar, anemi ve hipoksi durumlarında hepsidin azalır. Hepsidinin arttığı durumlarda barsaklardan demir emiliminin ve demirin makrofajlardan tekrardolaşıma sunumunun azaldığı gösterilmiştir. Hepsidinin başlıca fonksiyonunun demir

emiliminin düzenlemesi olduğu, ayrıca iltihabi durumda ve konak savunmasında da aracı bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. Hepsidin çok yüksek yoğunluklarda vücudu bakteri ve fungal enfeksiyonlara karşı korur. Hepsidin, etkisini hepatositlerde, enterositlerin bazolateral ucunda, retiküloendotelyal makrofajlarda, eritrosit öncü hücrelerinde göstermektedir. (53) (54) (55) .

Hepsidin tarafından demir alınımının düzenlenmesi şekil 3'te gösterilmiştir.(56).



Şekil 3: Hepsidin tarafından demir alımının düzenlenmesi. (56)

Hücre içi demir miktarının düzenlenmesinde, sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri hissedebilen, demir düzenleyici proteinler (IRP1, IRP2) ve demir düzenleyici

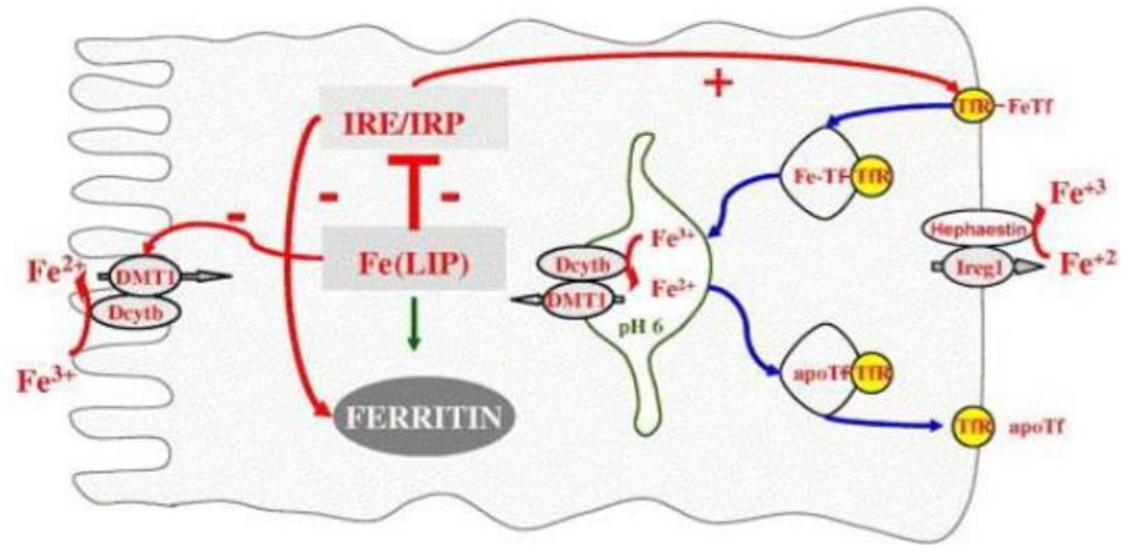
elementler (IRE) DNA düzeyinde önemli rol oynarlar. IRE , IRP ye bağlanarak aktifleşir. Ancak bağlanmanın IRE'nin hangi bölesine olduğu da önemlidir.

Ferritin, ferroportin, delta aminolevulinik asit sentetaz; IRE'lerin mRNA (mesajcı RNA)'larının 5' bölgesinde; TfR1 ve DMT1'de IRE'lerin mRNA'ların 3' bölgesinde bulunur.

Dolayısı ile bu iki farklı bölgede bağlanma farklı etkilere neden olur. Hücre içi demir azaldığı zaman IRP'nin IRE'nin 3' kısmına bağlanması artar. IRP/IRE etkileşimleri TfR1 ve DMT1 translasyonunu arttırmasına karşın ferritin, ferroportin ve aminolevulinik asit sentetazın yapımını azaltmaktadır.

Hücre içi demir fazlalığı durumunda ise IRP1 ve IRP2'nin IRE'lere bağlanma aktiviteleri azaltılmakta TfR1 ve DMT1 mRNA'larının bozunmasına ve ferritin, ferroportin, aminolevulinik asit sentetazın translasyonunun artmasına izin verilmektedir. Bu durumun sonucu olarak hücreye demir alınımı durdurulmakta, sitoplazmada bulunan demir ise ya ferritin tarafından depolanmakta ya da ferroportin yoluyla plazmaya verilmektedir (57) (58) (59).

Hücre demir hemostaz modeli şekil 4'te gösterilmiştir (59).



Şekil 4.: Hücre içi demir hemostaz modeli

2.1.3.2 Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyolojisi

1990-2010 yılında yapılan DEA nin küresel etkisini görmek amacıyla yapılan sistematik analiz çalışmasında DEA prevalansının azaldığını ancak hala ciddi yüksek sayılarda olduğu görülmüştür. Kadınlarda her 100000 kişide 20000 kişinin demir eksikliği anemisi olduğu saptanmıştır. Her iki cinsiyette de DEA , anemilerin en büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Demir eksikliği(DE)ile ,demir eksikliği anemisine(DEA) göre daha sık karşılaşılır ve kadınlarda erkeklere göre katbekat daha fazladır.

Kadınlardaki doğurganlık çağındaDE ve DEA'nin fazla görülmesinin sebebi,menstrasyon ve çocuk doğumu sırasındaki kayıplara bağlanmaktadır.(95)

DE Yaşlılarda görülme sıklığı genel popülasyona göre daha fazladır,65 yaş üstü yaşlılarda yapılan bir çalışmada anemili hastaların %12 si DEA olduğu gözlenmiştir.(96)

Kan dönerlerinin demir depoları topluma kıyasla hafif düşük olsa da bu kişilerde DEA nadiren gelişir. (97)

Kuzey Amerika ve Avrupa da yapılan bir çalışmada kan bağışı yapanlarda subklinik demir eksikliği DE görülme oranı %5-15 olarak saptanmış.(98) (99)

2.1.3.3.Demir Eksikliği Anemisi Patofizyolojisi

Demir kanda transferrin olarak adlandırılan taşıyıcı proteinine bağlı taşınır ve en fazla kırmızı hücrelerde hemoglobin olarak bulunur. En önemli işlevi vücudun oksijen taşıyan proteini olan "hem" in merkezinde geri dönüşümlü olarak oksijeni taşımasıdır. Hemoglobinin her bir ünitesi bir "hem" bağlar ve tetramer yapısında olan her bir hemoglobin ünitesi için dört demir iyonuna ihtiyaç mevcuttur. Demir eksikliği durumunda da hemoglobin oluşumundaki bu son basamak tamamlanamaz ve yeterli miktarda "hem" sentezlenemez. Hem proteini eksikliği olduğunda otomatik olarak "hem düzenlenmiş transkripsiyonel inhibitör (HRI, heme regulated transcriptional inhibitor)" etkisiyle globin biyosentezi de baskılanır. Hem eksikliğinin direkt sonucu olarak, artan HRI aktivitesi bir yandan globin sentezini baskılarkendiğer yandan "hem" sentezindeki transkripsiyon başlatıcı anahtar faktörün de baskılanmasına neden olur. Sonuç olarak"hem" ile birlikte globin sentezinin de baskılanması sonucu anemi gelişir. (47)

2.1.3.4.Demir Eksikliği Anemisi Etiyolojisi

Gebelik ve menstürasyona bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda demir eksikliği, erkeklere göre daha sık karşılaşılır. Adelosan döneminde kan hacminin artmasıyla demir ihtiyacı artar ve yetersiz alımla birlikte demir depoları azalır. Diyette yetersiz alım kadınların çoğunda demir eksikliğinin sebebidir ve gebelik oluşumu ile belirginleşir (63).

Mensturasyon çağındaki kadınlarda demir eksikliğinin , ilk olarak hipermenore veya menometroraji tarzında kanamalar nedeniyle geliştiği düşünülmelidir (64).

Erişkin erkeklerde ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliğinin en önemli sebebi gastrointestinal sistem (GİS) üzerinden gerçekleşen kayıplardır. Bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenlerini; peptik ülser, gastrit, divertikül ve polipler, GİS maligniteleri, paraziter hastalıklar, inflamatuar barsak hastalıkları, asetil salisilik asit ve non-steroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçların kullanılması oluşturur (64). Kan kayıpları dışında emilim kusurundan dolayı demir eksikliği oluşturan hastalıklar (çölyak hastalığı, ince barsak tutulumlu crohn hastalığı, pankreas yetersizliği gibi) nedeni ile DEA sık görülmektedir (65). Pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sürecinde artan eritropoezis, emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir. Emilimi bozan nedenler ise gıdaların barsaklardan süratle geçmesi , aklorhidri ve anastomoz yerinde ülser oluşumu nedeniyle parsiyel , total gastrektomiler ve gastroenterostomilerden sonra emilim bozulabilir ve demir eksikliği anemisi gelişebilir (66).Ayrıca parazit enfestasyonlarının da (başlıca Necator americanus ve Ancylostoma duodenale) mikroskopik kan kaybına yol açarak demir eksikliğine sebep olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Tablo 1: Demir eksikliği anemisinde etiyolojik faktörler(68)

Azalmış demir alımı	Artmış demir kaybı	Artmış demir ihtiyacı
1.Diyetle yetersiz alım	**1.Gastrointestinal kan kaybı** • Ülser • Meckel's divertikülü • İnek sütüne bağlı enteropati • Parazit, kancalı kurtlar • Varis, ösefagus varisleri • Polip veya tümörler • İnflamatuar Barsak Hastalıkları • Arteriovenöz malfarmasyon • Kolon divertikülleri, divertikülit • Hemoroid	• Bebeklik çağı • Adelosan dönem • Gebelik • Laktasyon
2.Emilimin Bozuk olduğu durumlar • Aklorhidri • Gastrik cerrahi • Çölyak hastalığı • Antiasid tedavisi/gastrik pH'nın artışı -Tannin, fitat, kepek gibi maddeler -Emilimde yarışan metaller (bakır, kurşun vb.) • Pika	**2.Vaginal kan kaybı** • Menoraji/Metroraji • Jinekolojik Tümörler	
	3.Üriner kan kaybı • Kronik infeksiyon • Tümör • Hematüri • Kronik böbrek yetmezliği ve Hemodiyaliz • Mikroanjiyopatik hemolitik anemi	
	4.Pulmoner kan kayıpları • Pulmoner hemosiderozis • Goodpasture sendromu • Tuberküloz • Bronşiektazi	
	5.Diğer • Tetkik için sık kan verme • Sık flebotomi • Koagülopatiler • Epistaksis	

2.1.3.5.Demir Eksikliği Anemisinde Klinik

Demir depoları azaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelerek morfolojik olarak hipokrom mikrositer anemi gelişmesine sebep olur. Aneminin gelişme hızına ve derecesine, hastanın yaşına ve ek hastalığın olup olmamasına bağlı olarak bazı belirtiler gelişir. Demir eksikliği yalnızca anemi sebebi değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur. Demir eksikliği anemisinde klinik tabloya diğer anemilerde de görülen ve dokulara oksijen sunumun azalması ilişkili belirtilerle birlikte demirin diğer organ ve dokulardaki işlevleri ile ilişkili belirtiler ve bulgular da eklenebilir. Sık rastlanan bulgular arasında solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm, halsizlik, baş dönmesi ve efor dispnesi gelmektedir (69) (70). Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkisi tablo 2'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkisi(71).

1.Gastrointestinal sistem
-Anoreksi (Büyüme geriliği, persantillerde gerilik) -Pika, pagofaji -Atrofik glossit, anguler stomatit -Disfaji -Özafageal webler -Mide asitinde azalma -Eksudatif enteropati (Gastrointestinal protein, albümin, immünglobülin, bakır, kalsiyum ve eritrosit kaybı) -Emilim bozukluğu (Yalnız demir veya jeneralize emilim bozukluğu) -Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azlık -Disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi -İntestinal permeabilite indeksinde artış
2.Santral sinir sistemi
-İrritabilite, yorgunluk -Mental ve motor gelişme testlerinde gerilik -İletim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma -Nefes tutma nöbetleri -Papil ödemi
3. Kardiyovaküler sistem
-Kardiyak output ve kalp atım hızında artış -Kardiyak hipertrofi -Plazma volümünde artış, kalp yetmezliği
4.Kas-iskelet sistemi
-Miyoglobin ve sitokrom-C'de azalma -Fiziksel performansta azalma, egzersiz intoleransı -Radyolojik olarak diplo mesafelerinde genişleme
5.İmmünolojik sistem

-Enfeksiyonlara eğilimin artması -Lökosit transformasyonunda azalma -Lökosit myeloperoksidazında ve öldürme fonksiyonlarında azalma -Cilt hipersensitivitesinde azalma
6.Hücresel değişiklikler
A. Eritrositler
-Etkisiz eritropoez -Eritrosit yarı ömründe azalma -Otohemolizde artış -Eritrosit rijiditesinde artış -Sülfidril inhibitörlerine artmış hassasiyet -Hem yapımında, gama ve alfa globulin sentezinde azalma -Alfa globulin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu -Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma -Glikoliz hızında artış -NADH-methemoglobin redüktazda artış -Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazında artış -Serbest eritrosit protoporfirininde artış -Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma
B. Trombositler
-Megakaryosit matürasyon süresinde kısalma -Megakaryosit boyutunda artma -Megakaryositlerde trombopoetinden bağımsız olarak farklılaşma -Artmış trombosit sayısı -Trombositopeni -Trombosit hiporeaktivitesi -Tromboz eğilimi
C. Diğer dokular
-Hem içeren enzimlerde azalma (Sitokrom C, sitokrom oksidaz) -Demir içeren enzimlerde azalma (Süksinik dehidrogenaz, akonitaz) -Monoamin oksidazda azalma -Üriner norepinefrin salınımında azalma -Tirozin hidroksilasyonunda azalma -Hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler -Kısa süreli demir azlığını takiben sürekli beyin demir noksanlığı -Plazma çinko düzeyinde değişiklikler

2.1.3.6.Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

Tıpta genel kural olarak tüm hastalıkların tanısında iyi bir öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada iyi bir anamnez ile %71-79 özgül ve özgünlükte anemi tanısının konulabileceği gösterilmiştir (72). Anamnez alınırken diyet, pika öyküsü, aspirin veya NSAİİ ilaç kullanım öyküsü, ailede DEA öyküsü ve kan bağışlama öyküsü sorgulanmalıdır. Fiziki bakıda anemi ve eşlik edebilecek diğer sistemik hastalıkların bulguları araştırılmalıdır. İlk yapılması gereken tam kan sayımı ve periferik yayma istemektir. Tam kan

sayımında öncelikle hemoglobin ve hemotokrit değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre normal olup olmadığı, yani anemi varlığı kontrol edilmelidir, anemi saptanması durumunda ileri tetkikler yapılması gerekir. Anemisi olan bir hastada DEA teşhisini koyabilmek için, demir eksikliğinin laboratuvar bulgularının olması gerekir. Serum ferritinin düşük olması (15-20 ng/mL'nin altında olması) ve düşük hemoglobinin (erkeklerde 13 g/dL'nin, kadınlarda 12 g/dL'nin ve gebelerde 11g/dL'nin altında olması) varlığı DEA tanısı için yeterli görülmektedir.(100). Ayrıca DEA tanısında faydalanabilinecek laboratuvar testleri mevcuttur.

Hemoglobin ve hematokrit: Yaşa ve cinse göre normal değerlerin altındadır

Eritrosit indeksleri: Eritrositler, içlerindeki hemoglobin miktarı azaldığında normalden daha küçük ve soluk görünürler. Bu bulgu tam kan sayımında ortalama eritrosit hacminin (MCV< 80 fl) ve ortalama eritrosit hemoglobininin (MCH<27 pg) azalmasıyla kendini gösterir. Yani eritrositleri periferik yaymada mikrositer ve hipokrom şeklinde görülür. Periferik kan yaymasında anizositoz, kan sayımında ise eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) de artış tespit edilir. Ortalama eritrosit içi hemoglobin yoğunluğunun (MCHC) %30'un altında olması ve RDW'nin %17'nin üzerinde olması anlamlı olarak kabul edilir.(73).

Periferik yayma: Hipokrom mikrositer eritrositler görülmesi tipiktir. Anizositoz (eritrositler arasında boyut farklılıkları) DEA'ni destekleyen, ayırıcı tanıda önemli bir parametredir. Poikilositoz (kanda anormal biçimli eritrositlerin bulunması) görülebilir. DEA'da morfolojik değişiklikler genelikle hemoglobin 10-11 g/dL'nin altına düşünce görülmeye başlamakla birlikte en erken anizositoz görülür.

Trombosit sayısı: DEA'ne bağlı olarak tam kan sayımında trombositoz ortaya çıkabilmektedir. Trombositozun nedeni DEA'de artan eritropoetinin megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyona girerek trombosit artışına neden olmasıdır. Çok nadiren de olsa DEA bağlı trombositopeni görülebilmektedir (74).

Retikülosit: Genç, olgunlaşmamış (immatür) eritrosit anlamına gelir. İnsan vücudundaki eritrositlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Kemik iliğinde oluşur ve olgunlaşır. Retikülosit sayısı genelde normal veya düşüktür. Yalnız anemiye sebep olacak kan kaybı ile seyreden demir eksikliği tablolarında retikülosit %3-4'e kadar yükselebilir.

Serum Demiri: Normal değeri 50-150 µg/dL'dir. DEA'da serumda demir yoğunluğu azalır (100).

Total demir bağlama kapasitesi: Transferrin tarafından bağlanan demir miktarını gösterir. Normal değeri 300 - 360 µg/dL'dir. DEA'da total demir bağlama kapasitesi artar (100).

Transferrin satürasyonu (%): Serum demirininin , total demir bağlama kapasitesine bölünüp yüz ile çarpılması ile bulunur. Normal demir dengesi durumunda transferrin saturasyon değeri %20-50'dir. Transferrin satürasyonu %15'in altına düştüğü zaman eritropoez için sunulan demirin azaldığını gösterir. Transferrin satürasyonu %10'un altına düştüğünde ise demir eksikliği olduğunu kesin olarak gösterir (75).

Ferritin: Ferritin demir depo miktarını yansıtan, invaziv olmayan en iyi testtir. Normal referans aralığı erkeklerde 15 – 300 ng/mL, kadınlarda ise 15–150 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Eşlik eden başka hastalık yoksa ferritin düzeyinin 15-20 ng/mL'ın altında olması demir eksikliği olduğunu işaret eder. Eşlik eden hastalığı olanlarda ise ferritin düzeyinin 50µg/lt'nın altında olması demir eksikliğiyle uyumludur (100). Ek olarak ferritin akut faz reaktanı olduğu için enfeksiyonlar, akut-kronik inflamasyon, organ ve doku hasarları kanserler gibi birçok durumda yükselebilir. Ayrıca yaşla beraber serum ferritin seviyesi artmaktadır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda ferritin seviyesi DEA tanısında çok güvenilir bir test değildir (100).

Serum soluble transferrin reseptör düzeyi (sTfR): Dolaşımdaki transferrin reseptörü olarak adlandırılan solubl transferrin reseptörü (sTfR), kemik iliği eritroid prekürsör hücrelerinin membran transferrin reseptöründen türetilmiş bir dolaşım proteinidir. Normal serum sTfR seviyesi 3,5– 8,5 mg/L'dir. Yüksek sTfR (>8,5 mg/L) seviyesinin DEA tanısı için erken ve sensitif bir marker olduğu bilinmektedir. (76).

Hepsidin:İnflamasyonlarda, demir yüklenmesi ve kronik hastalık anemilerinde hepsidin sentezi artar. Demir eksikliğinde hepsidin üretimi azalır ve buna bağlı olarak barsaklardan demirin emilimi artar ve makrofajlardan yeniden dolaşıma girişi hızlanır (77).

Retikülosit Hemoglobin içeriği (CHr): CHr ölçümü önceki 72-96 saatlik süre içerisindeki eritropoez için mevcut olan veya kullanılan fonksiyonel demirin değerlendirmesini sağlar. DEA ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında yararlı bir belirteçtir. Normal değeri sağlıklı insanlarda 30,8 pg'dır. Erişkinlerde CHr'nin 28 pg'nın altında olması DEA için anlamlıdır (%74 sensitif, %73 spesifik) (75).

Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP): Hem yapımı için demirin, protoporfirin ile birleşmesi gerekmektedir. Demirin sağlanmasında yetersizlik olduğunda oluşan protoporfirin

birleşecek demir bulamadığından dolayı normoblast içerisinde birikir. FEP normal değeri 15,5±8,3 mg/dL'dir. DEA'da FEP değeri 40 mg/dL'nin üzerine çıkar (78).

sTfR/log Ferritin İndeksi (sTfR –F index): sTfR yoğunluğunun logaritmik ferritin seviyesine oranıdır. DEA'nın ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Oranın 1'den düşük olması kronik hastalık anemisi, 2'den yüksek olması DEA lehine değerlendirilir (79).

Kemik İliği Demiri: Kemik iliğinde demir depolarının Prusya mavisi ile boyanarak değerlendirilmesi DEA tanısı için altın standart'tır. Ancak; invaziv, ağrılı, pahalı, zaman alıcı ve tekrarlanabilmesinin düşük olması nedeni ile seçilmiş hastalar dışında rutinde önerilmez. Demir eksikliğinde; eğer kemik iliği aspirasyonu yapılarak Prusya mavisi ile boyanırsa kemik iliği demir depolarının azaldığı görülür(78).

2.1.3.7.Demir Eksikliği Anemisi Oluşma Evreleri

DEA'nin seyri prelatent dönem, latent dönem ve aşikar DEA olmak üzere üç evreye ayrılır.

Prelatent dönem (ilk dönem): Vücudun demir ihtiyacı (ya da kan kaybı) demirin emilim miktarını aşarsa negatif demir dengesi oluşur ve depolama bölgeleri olan karaciğer, dalak, kemik iliğinden demir mobilize edilerek demir açığı giderilir. Bu aşamada depo demiri olarak nitelediğimiz ferritin düzeyi ve ya kemik iliği aspirasyonlarında boyanabilir demirin miktarında azalma gerçekleşecektir. Vücuttaki diğer demir göstergeleri olan serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve serbest eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyi normal olarak tespit edilir. Bu dönemde eritrosit yapısı ve eritrositlerin büyüklüğünü gösteren değerler normal referans aralığında gözlenir.(80) (81) (82).

Latent dönem (ikinci dönem): Artık eritrosit üretiminin etkilendiği eritropoez dönemidir. Bu dönemde artık vücuttaki demir depoları boşalmıştır ve serum demir seviyesi düşmeye başlar. TDBK artar ve yeterli düzeyde demir olmadığı için FEP düzeyi de artar. Demir depo göstergesi olan serum ferritin düzeyi 15 mcg/dl'nin altında olduğunda kemik iliğinde demir depoları tükenmiş kabul edilir. Periferik yaymada mikrositik hücreler ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür. Kan sayımında Hemoglobin ve hematokrit normal sınırlar içerisinde saptanır; hala anemi görülmez.(80) (81) (82).

Aşikar DEA (üçüncü dönem): Demir eksikliği anemisinin klinik ve laboratuvara yansıdığı evredir. Hemoglobin, hematokrit düşük, MCV, MCH, MCHC azalmış, RDW yüksek olduğu görülür, Mentzer indeksi (MCV/RBC) yüksek hesaplanır. Evre 1 ve 2'deki bulguların yanında

periferik yaymada eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz gözlenir .(80) (81) (82).

Tablo 3: Demir eksikliğinin oluşum evreleri

	NORMAL	PRELATENT EVRE	LATENT EVRE	ERKEN EVRE	GEÇ DÖNEM
Kemik İliği Demir Seviyesi	Normal	Düşük	Düşük/Yok	Düşük/Yok	Düşük/Yok
Serum Ferritini (ng/mL)	Normal	Düşük	<12	<12	<12
Transferrin Saturasyonu(%)	Normal	Normal	<16	<16	<16
Hb (g/dL)	Normal	Normal	Normal	8-14	<8
MCV	Normal	Normal	Normal	Normal/ Düşük	Düşük

2.1.3.8.Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısı

Demir eksikliğinin ayırıcı tanısında başlıca hipokrom mikrositer anemi yapan diğer nedenler dışlanmalıdır.

- Demir eksikliği anemisi
- Kronik Hastalık anemisi
- Talasemiler
- Kronik kurşun zehirlenmesi
- Sideroblastik anemiler
- Bazı unstable hemoglobinopatiler
- Hemoglobin E taşıyıcılığı
- Bakır eksikliği

Beta talasemi taşıyıcılığı ülkemizde %3 civarında seyretmekte olup, demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında en çok akla gelmesi gereken kalıtsal hastalıktır. Beta talasemi hastalarında MCV'nin RBC'e bölünmesiyle elde edilen Mentzer indeksi 13'ün altında, RDW genellikle normal olduğu görülür ve yapılan Hb elektroforezinde Hb A2 %3,5'in üzerindedir.(84).

Kronik inflamasyon durumlarında ve infeksiyonlarda eritrositler normokromi ile birlikte mikrositer görünümde olabilir. Bu durumda serum demiri ve demir bağlama kapasitesi azalır,

ferritin bir akut faz reaktanı da olduğu için serum düzeyi normal veya yüksek görülür. Ayrıca RDW değeri genelde normal, kemik iliğinde demir normal veya yüksek saptanır (85).

Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler demir eksikliği anemisi ile aynı olmakla birlikte bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kanda kurşun düzeyinin yüksekliği, demir eksikliğinde olduğu gibi serbest eritrosit protoporfirininin yüksekliği mevcut olup bununla beraber, idrarda koproporfirinlerin artışı tanı koydurucudur (86).

Tablo 4: Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı

	Demir eksikliği	Talasemi		Kurşun zehirlenmesi	Kronik hastalık anemisi	Sideroblastik anemi
		beta	alfa			
Hemoglobin	3-18	9-11	10-12	7-10	8-11	5-10
Serum ferritin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/yüksek	Düşük/yüksek	yüksek
Serum demir	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/yüksek	Düşük	yüksek
TDBK	Yüksek	Normal/düşük	Normal	Düşük/yüksek	Düşük	normal
TS	Düşük	Yüksek	Yüksek/normal	Normal/yüksek	Düşük	Artmış
FEP(serbest eritrosit içi protoporfirini	Hafif yüksek	Normal	Normal	Çok yüksek	Yüksek	Yüksek
Hemoglobin a2	Düşük/normal	Yüksek	Normal	Normal	Normal	Normal
Kemik iliğinde sideroblast %30-50	Azalmış	Normal	Normal	Artmış %50	Azalmış %5-20	Artmış %50

2.1.3.9.Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

DEA'de tedavinin ilk aşaması etiyolojinin saptanmasıdır. Demir eksikliği anemisinde amaç; demir eksikliği nedenini bulup,ortadan kaldırmak; yeterli süre, etkili tedavi vermek ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Aneminin düzelmesi ve demir depolarının dolması için hastalara demir replasmanı yapılmalıdır (87). Demir tedavisi oral, intramusküler (i.m) ya da intravenöz (i.v) yolla yapılabilmektedir. Oral demir tedavisi etkili, güvenli ve ucuz olması nedeniyle DEA olan hastaların çoğunda ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Oral demir tuzlarının ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) olmak üzere 2 formu vardır. Genel olarak ferröz demirin gastrointestinal sistemden emilimi daha iyi olduğu için tercih edilmektedir ve aç karnına alınması önerilmektedir (88). Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilir. Bu tip gastrointestinal yan etkileri

azaltmak için demir preparatını düşük dozla başlamak ve 4-5 gün içinde giderek dozu artırmak; bölünmüş dozlarda veya gıdalarla birlikte ya da sonrasında vermek uygun olabilir (89). Demir emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle alınacak her iki ilaç arasında en az iki saat zaman farkı olmalıdır.İlaçlardaki demirin emilimi mide boş iken alındığında artar (yemekten yaklaşık 1,5-2 saat sonra). Asitli meyve suları veya C vitamini emilimi artırırken, diğer multivitaminler, kalsiyum ve antiasitler emilimi azaltırlar (90).

Oral Demir Tedavisine Yanıtın izlenmesi

Etkili bir demir tedavisinde Hgb yoğunluğu yaklaşık 1 ay sonra 2 gr/dl yükselmelidir. Hgb değerinde yükselme 2. veya 3. haftada başlar, normal düzeye 1 - 2 ayda ulaşır (91). Erişkinlerde en uygun günlük alınması gereken elemental demir miktarı 150– 200 mg/gün'dür. Demir tedavisine Hgb değerinin normale gelmesinden sonra depoların dolması için 3 – 6 ay, ya da ferritin değerinin 50 ng/mL geçene kadar devam edilmesi önerilir (88). Tedaviye yanıtın en erken belirtisi ise retikülositozdur.

Tablo 5: DEA'da tedaviye cevap süresi (92)

Tedavi Süresi	Cevap
12-24 SAAT	Hücre içi demir enzimlerinin yerine konması
24-48 SAAT	Kemik iliğinde eritroid hiperplazi
48-72 SAAT	Retikülositoz(5-7 günde max)
4-30 GÜN	Hgb düzeyinde artma
1-3 AY	Depoların dolması

Oral demir tedavisine yanıt alınamamasına yol açan nedenler aşağıda belirtilmiştir (89) :

1.Persistan veya bilinmeyen bir yerden kanama varlığı

2.İlaç kullanımı ile ilgili sorunlar (düzenli kullanmama, doz yetersizliği)

3.Emilim bozukluğu (preparatın etkili olmaması, emilim bozukluğu sendromları)

4.Ek bir anemi nedeni varlığı

5.Demir eksiliği anemisi tanısının yanlış olması

Parenteral Demir Tedavisi

Hastanın oral demir tedavisini iyi tolere edememesi durumunda, uzun süre total parenteral beslenme gibi oral alımda sıkıntı olan durumunda, akut diyarelerde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorpsiyon sendromları) oral tedaviye uyumsuzluk ve/veya intolerans gibi nedenlerle parenteral yoldan demir kullanılabilir (93). Parenteral demir tedavisi pahalı bir yöntemdir. Anafilaktik reaksiyona neden olabilir. İntravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) olarak uygulanabilir.

Parenteral tedavi için gerekli toplam demir miktarının hesaplanması: (Ganzoni formülü):

Toplam demir açığı	(Hedef Hgb değeri – Hastanın Hgb değeri) x kg x 2,41 + 500 mg

olarak hesaplanır.

Parenteral Demir Tedavisinin Yan etkileri

Lokal etkileri; enjeksiyon yerlerinde ağrı, renk değişimi, bölgesel lenf nodu hassasiyetine neden olabilir. Damar içi uygulamalarda vende ağrı ve kızarıklık, tromboflebite yol açabilir, metalik tat hissedilir (64). Sistemik belirtiler de her iki uygulamada erken ve geç olarak gelişebilir.

Erken reaksiyonlar; hipotansiyon, baş ağrısı, ürtiker, bulantı, anaflaktoid reaksiyonlardır.

Geç reaksiyonlar; lenfadenomegali, miyalji, atralji olabilir (64).

3.MATERYAL-METOD

Çalışmaya Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi,iç hastalıkları polikliniğine yorgunluk nedeniyle başvuran, komorbid hastalığı olmayan, kas gücüne etki edecek ilaç ya da madde kullanımı olmayan ,düzenli adet gören,vücut kitle indeksi 18- 30 (kg/m2)aralığında olan toplam 90 hasta dahil edildi.Bu hastalardan laboratuvar tetkik sonucunda demir eksikliği saptanan,serum ferritin düzeyinin <16ng/mL olan, serum Fe'nin total demir bağlama kapasitesine oranı sonucu ise %15 'in altındaki 62 kadın hasta, demir eksikliği grubuna dahil edildi.

Ferritin düzeyi> 16ng/mL olan sağlıklı 28 kadın hasta ise kontrol grubuna alındı. Tüm hastalara ait bilgiler retrospektif olarak Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi sisteminden taranarak elde edildi. Her hasta için iç hastalıkları polikliniğe başvuru anında alınan anamnezler ve yapılan tetkikler esas alınarak demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, ,tam kan, crp değerleri kaydedildi. Bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hastaların demografik ve andropometrik bulguları kaydedildi.

The Tanita BC-418MA Body Composition Analyzer ile Biyoimpedans analizi ile vücut kompozisyonu ölçümü yapılarak elde edilen veriler boy (cm) , kilo (kg), BMI (kg/m2), BMR(kcal) yağ yüzdesi (%), yağ kütlesi (%) , yağsız kas kütlesi (FFM) ,toplam vücut suyu (TBW) olarak kaydedildi.

Kas gücü değerlendirmesi için el dinamometresi ile hasta oturur pozisyonunda, omuz adduksiyonda ve nötral rotasyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda, ön kol orta pozisyonda ve destekli otururken el bileği nötralde olacak şekilde 3 kez ölçüm yapıldı.Ölçümler arasında hastanın en az 1 dk dinlenmesine müsaade edildi. Sonrasında bu ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

Dahil olma kriterleri

1- 18-50 yaş aralığında kadın hasta
2- Bilinen ek hastalığı olmaması
3- Düzenli adet görmesi
4- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
5- Demir eksikliğinin eşlik etmesi
6- Crp değeri <0,5 olan hastalar

Dışlama Kriterleri

1. Adet görmeyen kadın hastalar

2. Kas gücüne etki edebilecek kronik inflamatuar hastalığı olanlar
3. Kas gücüne etki edebilecek ilaç (steroid,dvitamin takviyesi,vitamin kompleksleri)
4. Erkek hastalar
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

İstatistik verileri SPSS 25 Windows uyumlu programında yapılmıştır, araştırılan parametreye uygun testler seçilmiştir. Sınıflandırılmış değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında student t-testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya 28-50 yaş aralığında kadın hastalardan oluşan toplam 90 hasta alındı.

Tüm hastaların yaş ortalaması 34,71 olarak saptandı. Hastaların ortalama beden kitle indeksi 28,99kg/m^2idi. Hastaların ortalama bazal metabolik hızı (BMR) 1337,18 kcal 'idi. Hastaların ortalama yağ yüzdesi 29,25 kg idi. Hastaların ortalama kas kütlesi 43,66 kg idi.Hastaların ortalama ferritin değeri 14,2 ng/mL idi. Hastaların ortalama Demir değeri 50,02ug/dL idi. Hastaların ortalama doymamış demir bağlama kapasitesi 316,67 idi. Hastaların ortalama Transferrin saturasyonu % 14,63 idi. Hastaların ortalama ortalama Hemoglobin değeri 12,39 olarak saptandı.

Demir eksikliği olan hastaların yaş ortalaması 35,23±8,54 ; kontrol gurubunun yaş ortalaması 33,57±8,14 olarak saptandı. P>0,05 olup gruplar benzerdi. Demir eksikliği olan hastaların beden kitle indexi ortalaması 24,27±3,6 kg/m^2 ; kontrol grubunun 24,33±4,2 kg /m^2 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,949). Demir eksikliği olan hastaların kas gücü ortalaması 22,06±5,4kg; kontrol grubunun 24,74±3,7kg olup istatistiksel olarak anlamlı düşük (p=0,019) saptandı. Demir eksikliği olan hastaların yağsız kas kütlesi (FFM) ortalaması 44,20±4,70 kg ; kontrol grubunun 42,46± 4,44 kg olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,097). Beklenildiği üzere demir eksikliği olan hastaların Ferritin 7,76 ± 5,66ng/mL ; kontrol grubunun 27,40 ±9,79 ng/mL olduğu görüldü (p<0,001). Demir eksikliği olan hastaların Demir değeri 32,29 ±13,77 ug/dL; kontrol grubunun 90,57 ±13,77ug/dL olarak saptandı (p<0,001). Demir eksikliği olan hastaların demir bağlama kapasitesi 350,75±71,5ug/dL ; kontrol grubunun 233,15 ± 65,61ug/dL'di (p<0,001) .

Demir eksikliği olan hastaların Transferrin saturasyonu % 8,73±4,13 kontrol grubunun % 28,75±8,3 ' tür. Demir eksikliği olan hastaların Hb değeri 12,05 ±1,56g/dL ; kontrol grubunun 13,14 ±0,81g/dL olduğu görüldü.

Demir eksikliği olan hastaların vitamin D düzeyi 16,71±10,98 kontrol grubunda 17,94±10,23 olarak saptandı. Her iki grup arasında vitamin D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. (P =0,663)

Tablo 6: İki grubun verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırması

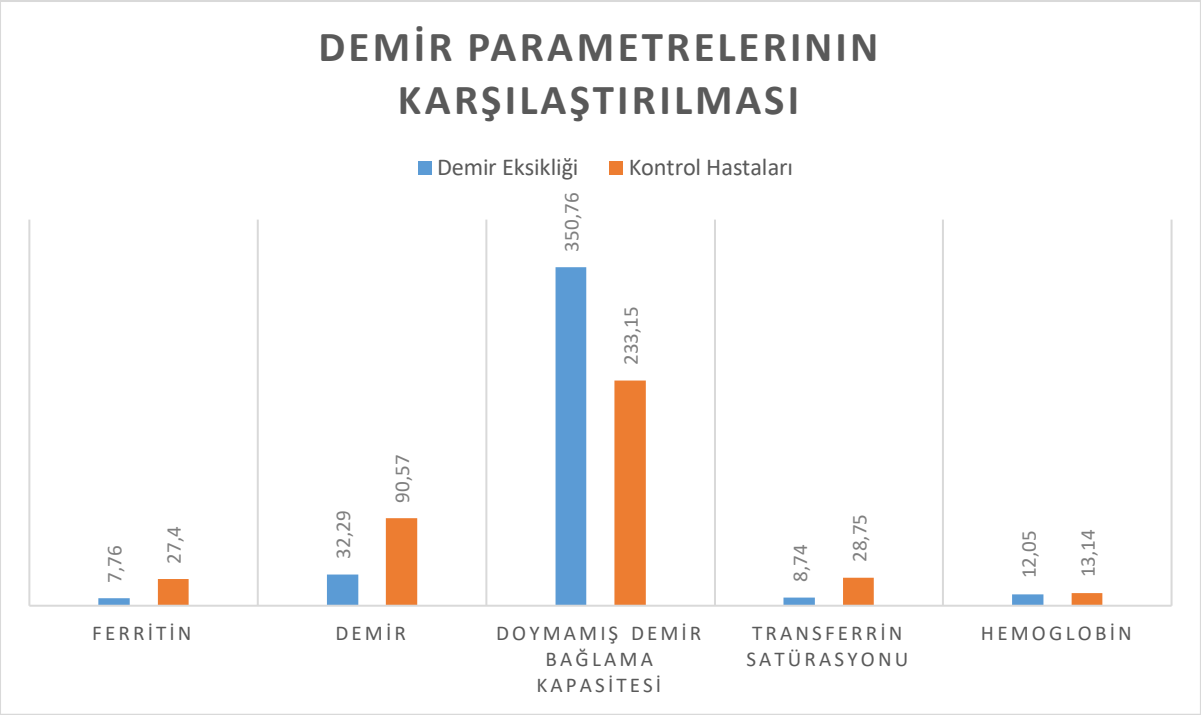
	Anemik grup (n=62)	Kontrol grubu (n=28)	p
Yaş	35,23±8,54	33,57±8,14	0,383
Kas ölçümü1	22,82±5,63	24,59±4,32	0,108
Kas ölçümü2	21,74±5,55	24,53±3,95	0,008
Kas ölçümü 3	21,61±5,97	25,08±3,74	0,006
Kas ölçümü ortalama	22,06±5,39	24,74±3,68	0,019
Boy	160,87±5,58	160,86±4,49	0,990
Kilo	62,86±10,46	62,77±10,06	0,969
BMI	24,27±3,63	24,33±4,17	0,949
BMR	1344,37±145,85	1321,29±124,10	0,445
Yağ yüzdesi	28,71±6,35	30,45±6,31	0,232
Yağ kütlesi	19,03±7,46	20,19±7,95	0,515
FFM	44,20±4,69	42,46±4,44	0,097
TBW	32,20±3,46	31,70±2,93	0,481
Ferritin	7,76±5,67	27,40±9,80	<0,001
Demir	32,29±13,77	90,57±27,12	<0,001
Doymamış demir bağlama kapasitesi	350,76±71,64	233,15±65,61	<0,001
Transferrin satürasyonu	8,74±4,13	28,75±8,31	<0,001
HB	12,05±1,56	13,14±0,81	<0,05
MCV	83,08±8,04	87,25±4,10	0,013
D-vitamini	16,71±10,98	17,94±10,23	0,663
TSH	1,70±0,93	1,83±0,71	0,535

Hasta grubunda Demir ve anemi parametreleri ile Kas Kütlesi (kg) (FFM) arasında bir ilişki saptanmadı.

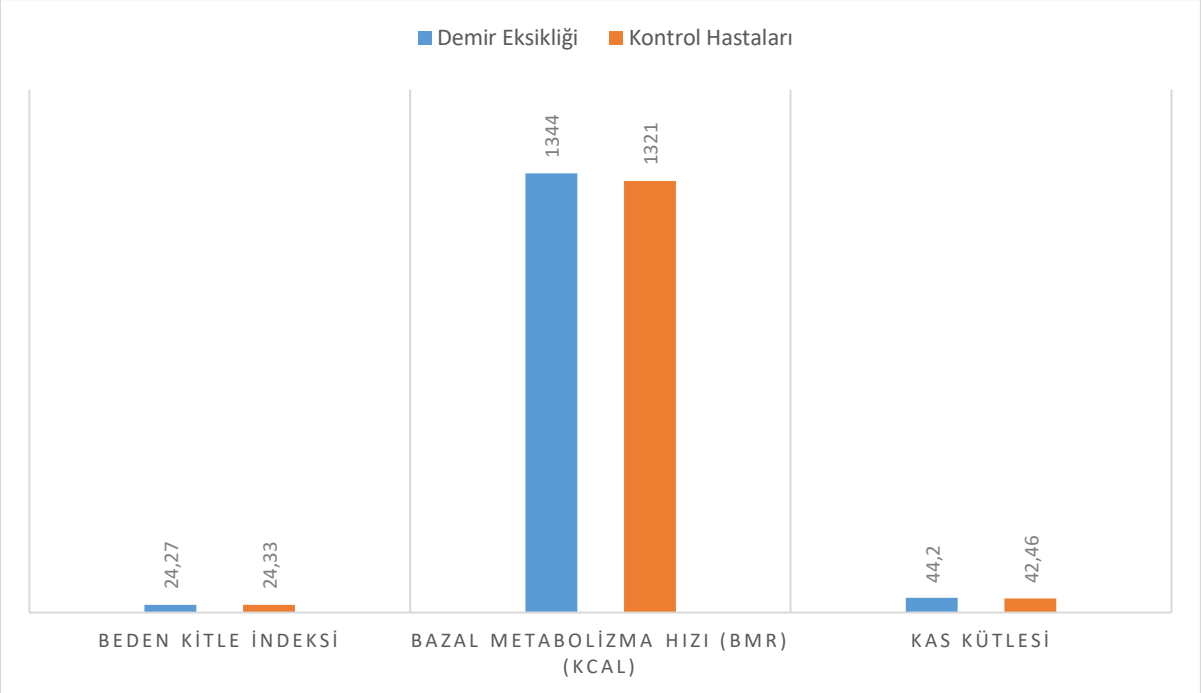
Demir eksikliği olan hastalar ile kontrol grubu arasında Ferritin, demir, transferrin saturasyonu değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu (p<0,001)

Tablo 7.İki grup arasında demir parametreleri karşılaştırılması

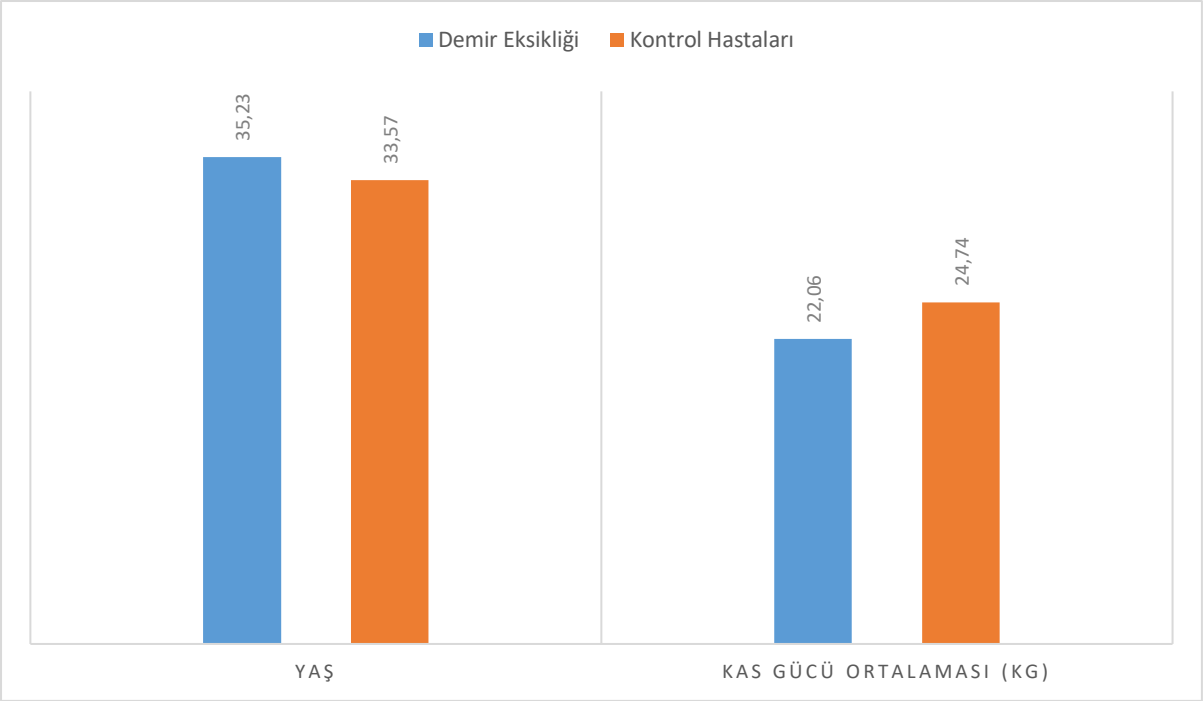
	Anemik grup (n=62)	**Kontrol grubu (n=28)**	**p**
Ferritin (ng/mL)	7,76±5,67	27,40±9,80	<0,001
Demir (ug/dL)	32,29±13,77	90,57±27,12	<0,001
Doymamış demir baglama kapasitesi (ug/dL)	350,76±71,64	233,15±65,61	<0,001
Transferrin saturasyonu %	8,74±4,13	28,75±8,31	<0,001



Şekil 5:İki grup arasında anlamlı olan değerleri karşılayan değişkenler (p< 0,001)

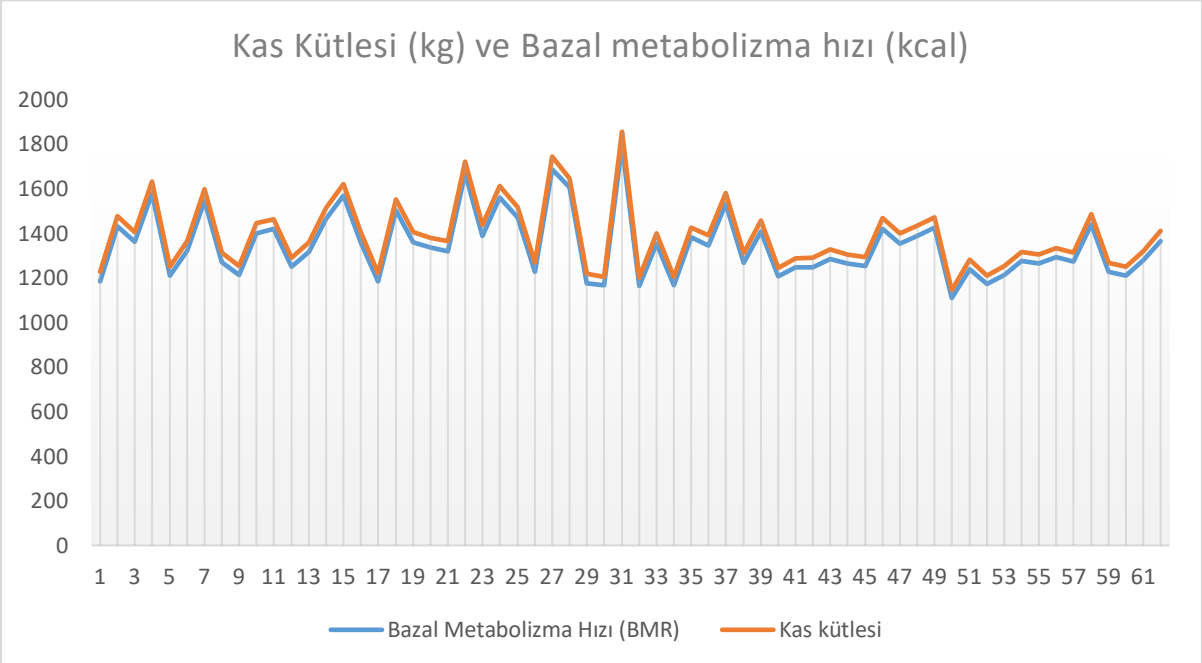


Şekil 6 : Biyoempedans analizi ile yapılan ölçümlerin karşılaştırılması



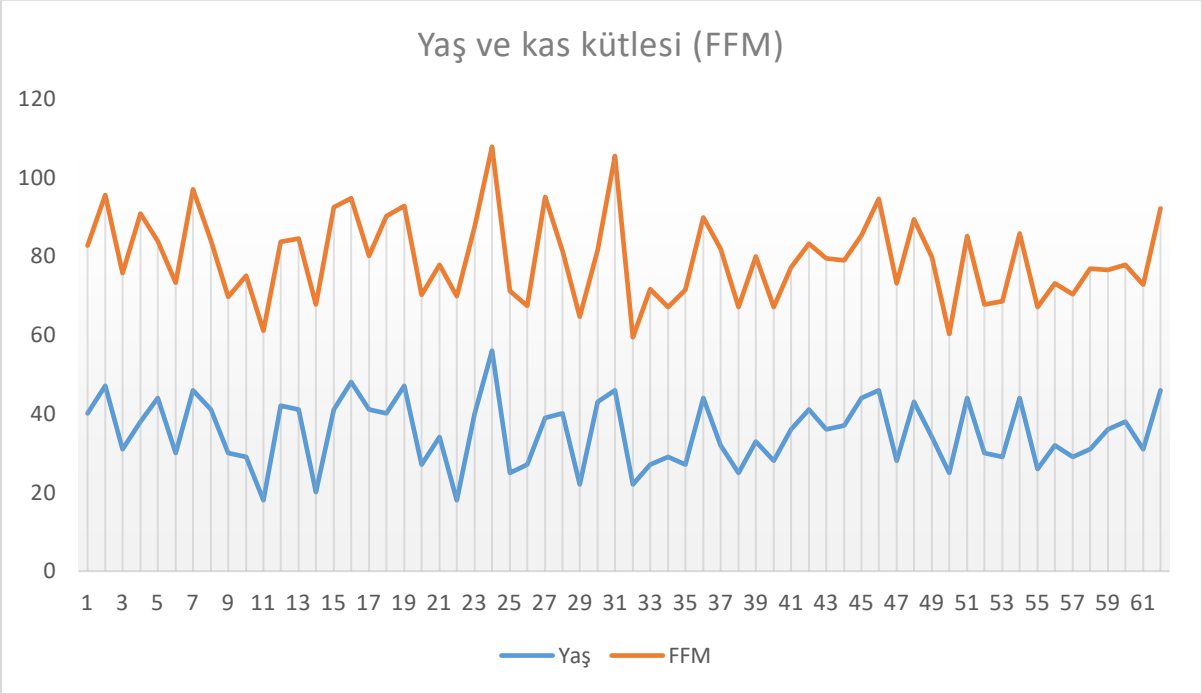
Şekil 7: El dinamometresi verilerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda Kas Kütlesi (kg) (FFM) ile Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) arasında pozitif ilişki mevcut (r=0,918; p<0,001). (Şekil 8)



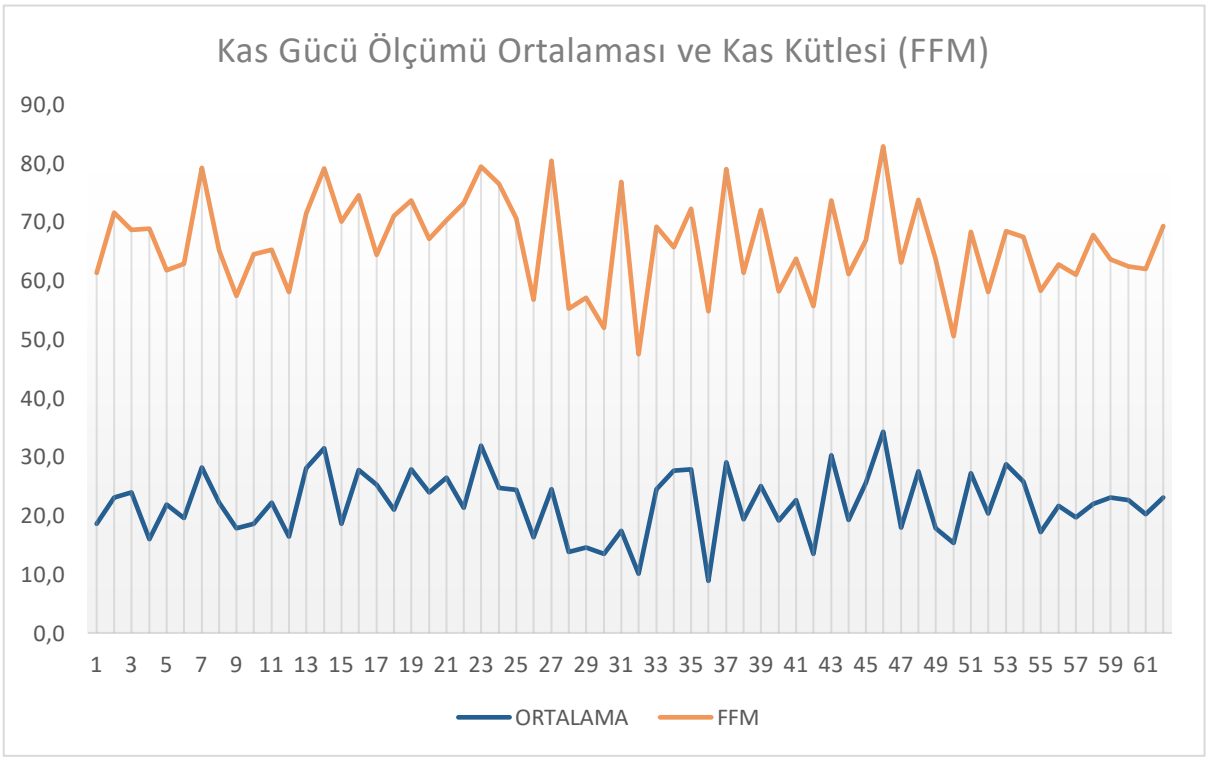
Şekil 8: Kas Kütlesi (kg) ve Bazal metabolizma hızı (kcal)

Hasta grubunda Kas Kütlesi (kg) (FFM) ile yaş arasında pozitif ilişki mevcut (r= 0,302; p= 0,017). (şekil 9)



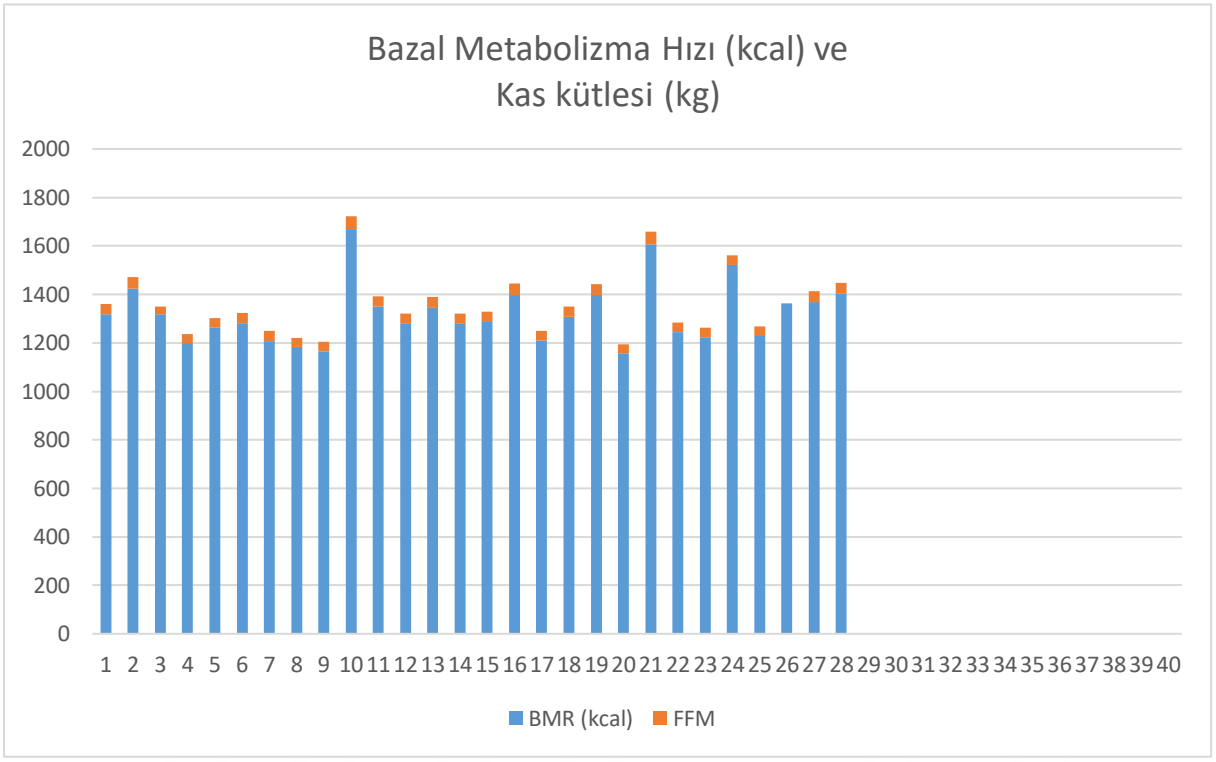
Şekil 9: Yaş ve kas kütlesi (FFM)

Hasta grubunda Kas ölçümü ortalaması (kg) ile Kas Kütlesi (kg) (FFM) arasında pozitif yönde, fakat anlamlılığa ulaşmayan bir ilişki mevcut (r=0,219; p=0,087). (şekil 10)



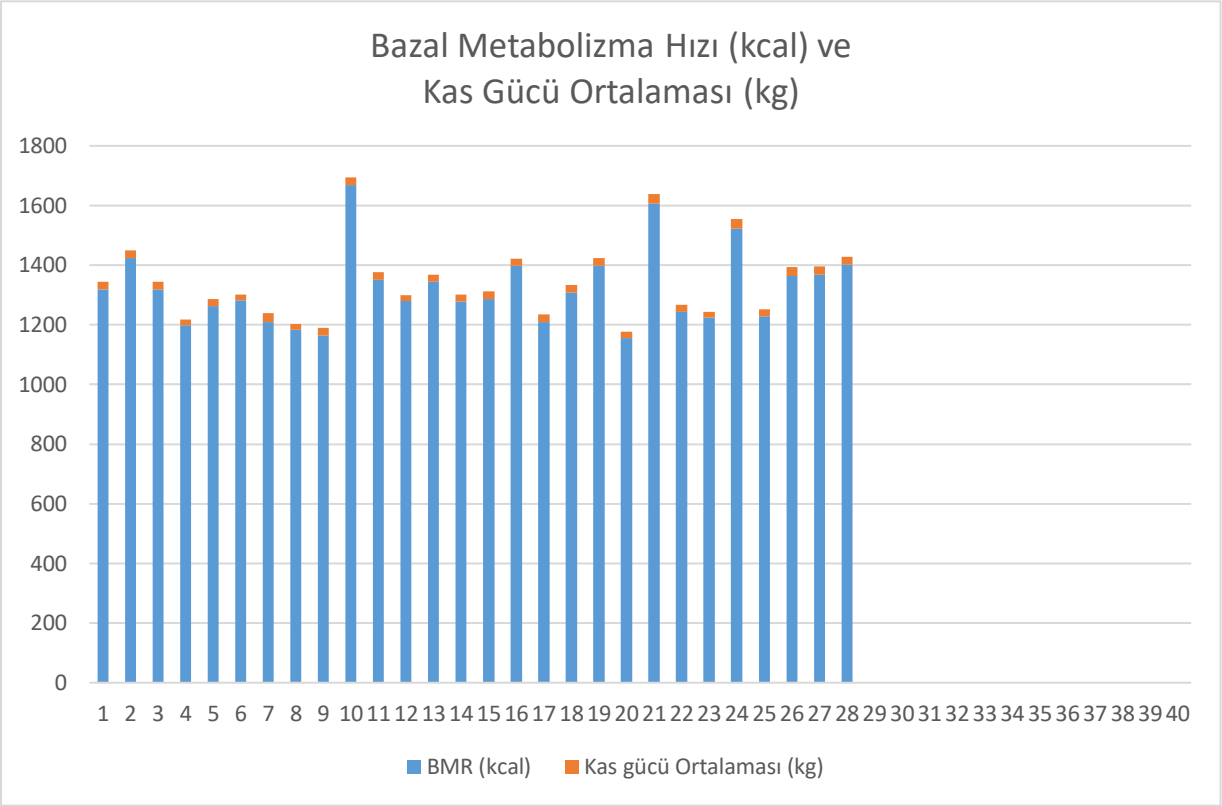
Şekil 10: Kas Gücü Ölçümü Ortalaması ve Kas Kitlesi (FFM)

Kontrol grubunda bazal metabolizma hızı (kcal) (BMR) ile kas kütlesi (kg) (FFM) ($r=0,769$; $p<0,001$) anlamlı pozitif korelasyon mevcut. (şekil 11)



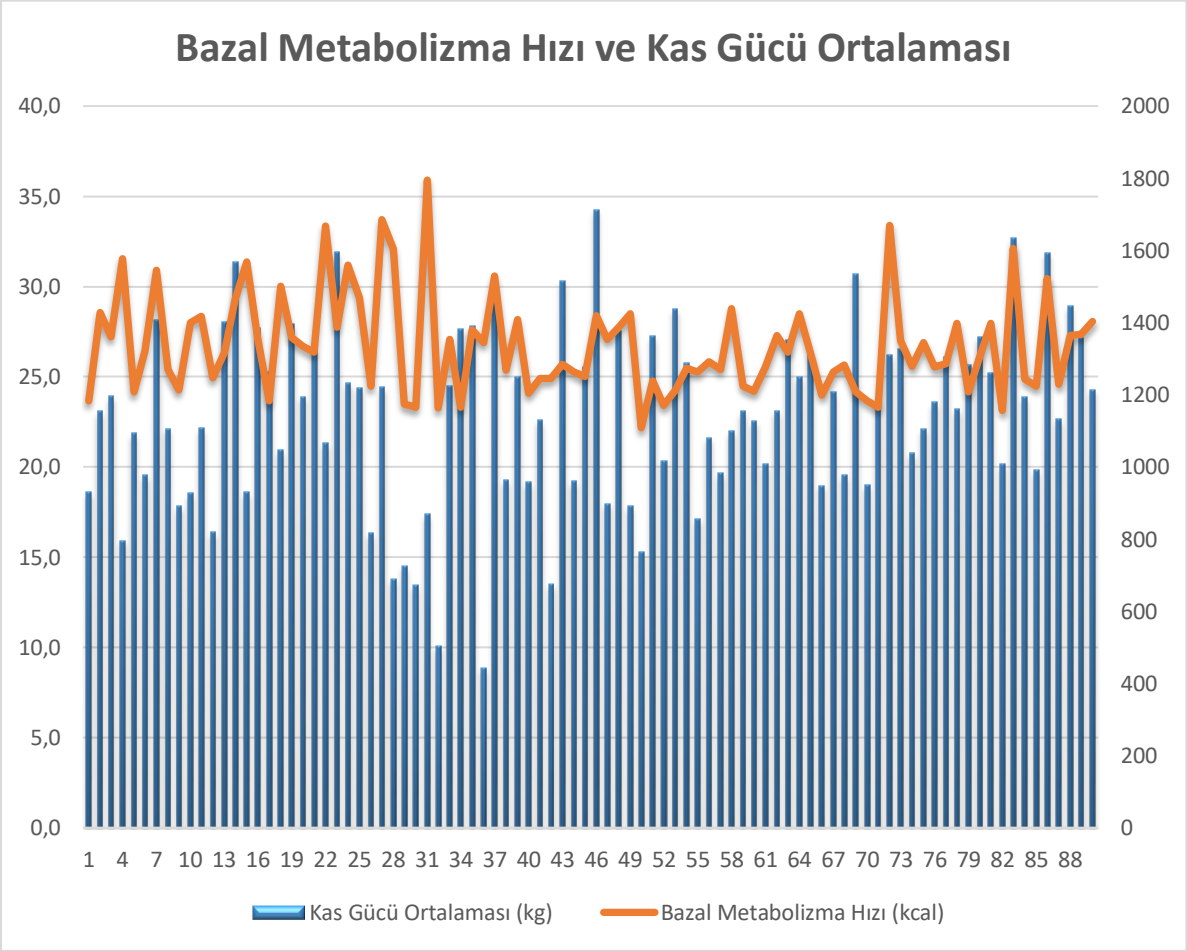
Şekil 11: Bazal Metabolizma Hızı (kcal) ve Kas kütlesi (kg)

Kontrol grubunda Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) ile kas gücü ortalaması(kg) arasında (r=0,572; p=0,001) anlamlı pozitif korelasyon mevcut. (Şekil 12)



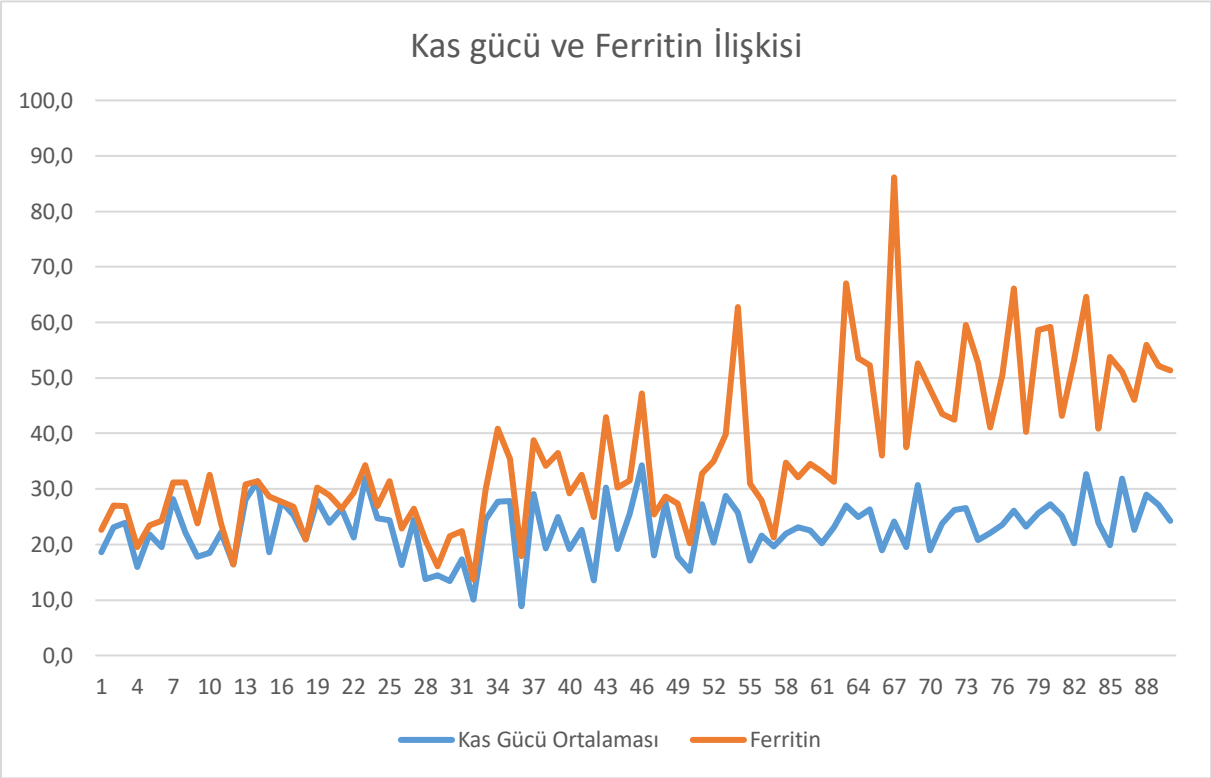
Şekil 12:Bazal Metabolizma Hızı (kcal) ve Kas Gücü Ortalaması (kg)

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcut (r=0,210; p=0,047). (Şekil 13)



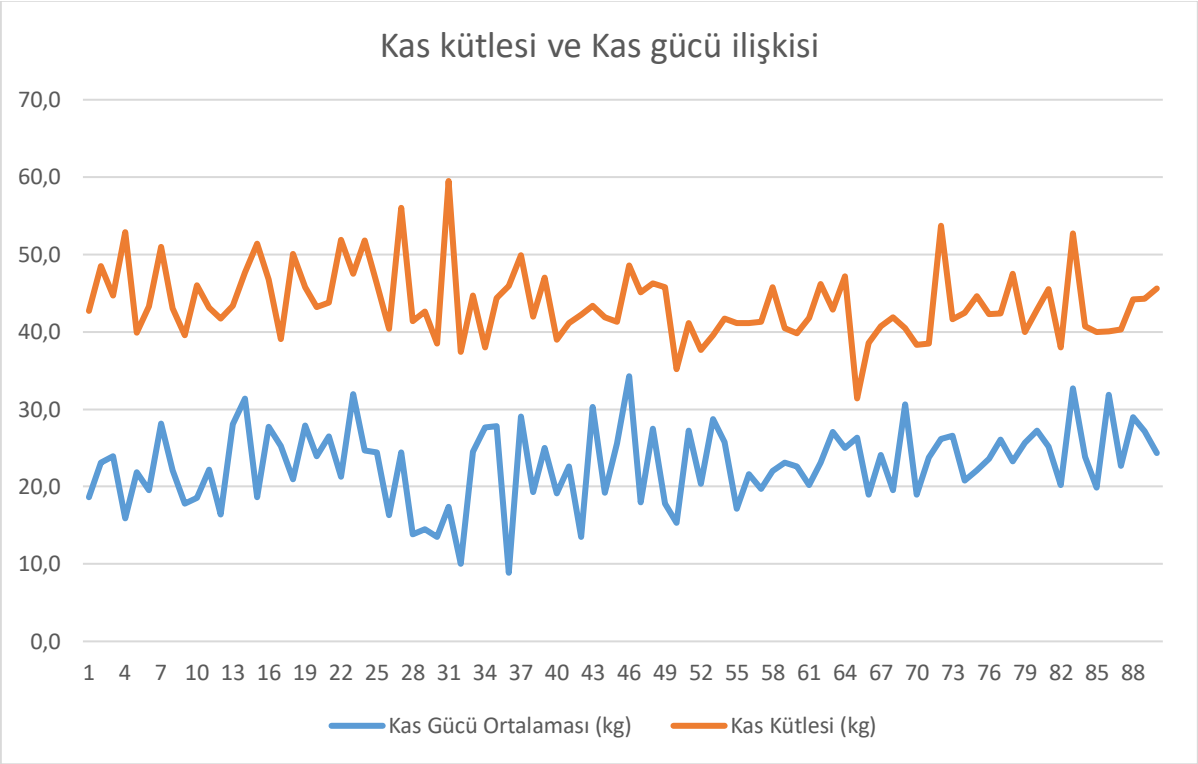
Şekil 13: Tüm hastalarda Kas gücü(Hand Grip) ve Bazal Metabolizma (BMR) ilişkisi

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile ferritin (r=0,237; p= 0,029) arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcut.



Şekil 14: Tüm hastalarda Kas gücü(Hand Grip) ve Ferritin İlişkisi

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile Kas Kütlesi (kg) (FFM) ile anlamlılığa ulaşmayan (r=0,186; p=0,079) pozitif korelasyon mevcut.



Şekil 15: Tüm Hastalarda Kas gücü ve kas kütlesi ilişkisi

5.TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada demir eksikliğinin , kas gücünde ve kütlesi üzerine etkisini araştırdık. Anemi dünya nüfusunun yaklaşık çeyreğini etkileyen küresel bir problemdir. Dünya üzerindeki prevalansı %24,8 olarak hesaplanmış olup 1,62 milyar insanı etkilemektedir. Anemi prevalansı gebe olmayan kadınlarda %30,2 olduğu görülmüştür. Bu oran 468 milyon kadının anemik olduğuna işaret etmektedir.[11]

Aneminin günlük performansa kötü etkileri olduğu, güçsüzlük ve yorgunluk hissine ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(101)

Kadınlarda her 5 kişiden birisinde demir eksikliği anemisi olduğu saptanmıştır. Her iki cinsiyette de DEA, anemilerin en büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Demir eksikliği (DE) 'ne ,demir eksikliği anemisine(DEA) göre daha sık rastlanılır ve kadınlarda erkeklere göre katbekat daha fazladır. Kadınlarda doğurganlık çağında DE ve DEA'nin fazla görülmesinin sebebi, menstrasyon ve çocuk doğumu sırasındaki kan kayıplarına bağlanmaktadır. (102)

Güçsüzlük, yorgunluk, konsantrasyonda zorluk çekmek ve çalışma alanında verimli olamamak gibi demir bağımlı enzimlerin azalması ve oksijenin gereken dokulara ulaştırılamamasından kaynaklanan semptomlar görülmektedir.

Semptomların çoğu anemi varlığı olmaksızın demir eksikliğinde görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda buna ek olarak, hastalara demir tedavisi verildiği zaman yorgunluk ve fiziksel performanstaki düşüklüğün, iyileştiği gözlenmiştir.

Demir eksikliğindeki bu semptomların nedeni, yapısında demir bulunan ve metabolik sistemimiz içinde görev alan proteinlerle ilişkilendirilmiştir. (103) (104) (105)

Crp<0,5(mg/dL) altında olup akut inflamatuar durumun dışlandığı bu araştırmada tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile ferritin düzeyi (r=0,237; p= 0,029) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Hastaların mevcut demir eksikliğinin ; yorgunluk ve kas gücü eksikliği hissetmesine neden olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Demir; özellikle enerji metabolizması üzerinden iskelet kası fonksiyonlarını etkilemektedir. Demir eksikliğinin aerobik kapasitede ve kas gücününde azalma, yorgunluk, egzersiz sonrası iyileşme gibi performans parametrelerini olumsuz etkilediği öne sürülmektedir [2] .

Kanın oksijenlenmesinde hemoglobindeki oksijenin payı büyüktür, anemi durumunda oksijenizasyon fonksiyonu azalacaktır ve düşük kas gücüyle bunun ilişkisi olabilir (106).

Demir eksikliği anemisi (DEA) 'nde iskelet kası hücreleri anaerobik solunuma zorlanmasının mekanizmasını 2 şekilde açıklamıştır:

1. Demirin azalmasına bağlı olarak hücrelerdeki Hemoglobin ve miyoglobin konsantrasyonu düşer. Bu da oksijen transportunda ,difüzyonunda egzersizden sorumlu hücrelerdeki mitokondrinin azalmasına yol açar. Çizgili kaslardaki oksidatif/glikolitik fiber oranını değiştirir.
2. Kaslara ulaşan oksijendeki azalmaya bağlı olarak laktik asitin üretimindeki artış, kas gücünde azalmaya neden olur (107).

Yaptğımız bu çalışmada tüm hastaların kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü (r=0,210; p=0,047).

Tüm hastaların kas gücü ölçümü ortalaması(kg) ile kas kütlesi (kg) (FFM) ile anlamlılığa ulaşmasa da pozitif korelasyon olduğu gözlendi (r=0,186; p=0,079).

Kontrol grubunda bazal metabolizma hızı (kcal) (BMR) ile kas kütlesi (kg) (FFM) anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,769; p<0,001).

Çalışmamıza benzer bir sonuç, Müller ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada görülmüştür. Bu çalışmada kas kütlesinin tek başına BMR'ın en az %64 ünü belirlediğini, yaş parametresinin eklenerek %73 e yakın değerinin hesaplanabileceği görülmüştür (108).

Çalışmamızda kontrol grubunda bazal metabolizma hızı (kcal) (BMR) ile kas gücü ortalaması(kg) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü (r=0,572; p=0,001).

Çalışmamızdaki hasta grubunda Kas Kütlesi (kg) (FFM**)** ile Bazal Metabolizma Hızı (kcal) (BMR) arasında pozitif ilişki olduğu görüldü (r=0,918; p<0,001).

Çalışmamızda Hasta grubunda Kas Kütlesi (kg) (FFM) ile yaş arasında pozitif ilişki görüldü (r= 0,302; p= 0,017) .

Benzer bir sonuç kas kütlesi ve yaş arasındaki ilişkiye değinen sarkopeni ile ilgili yapılan bir çalışmada kas kütlesinin ergenlik ile birlikte artmaya başlayıp ,erişkinlik çağında plato yapıp ,50 yaşından sonra düşüşe geçtiği şeklinde gözlenmiştir (109).

Çalışmamızda hasta grubunda yapılan kas ölçümü ortalaması (kg) ölçümü ile kas kütlesi (kg) (FFM) arasında pozitif yönde, fakat anlamlılığa ulaşmayan bir ilişki mevcut görülmüştür (r=0,219; p=0,087).

El dinamometresi ile ölçülen kas gücü; hastanın genel kas gücünü göstermede belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (110).

Düşük ölçülen kas gücü, düşük kas kitlesine ve hastanede yatan hastalar için kötü klinik gidişata işaret edebileceği gösterilmiştir (111) .

El dinamometresi ile ölçülen kas gücünde ve kas yoğunluğundaki azalışın anemi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (112).

Yaşlı Avusturyalılarda yapılan bir çalışmada Hb düzeylerinde düşme ile El dinamometrisi ile ölçülen kas gücünde azalmanın direkt ilişkisini gösterilmiştir. 65 yaşı üzerindeki Anemik hastaların kas gücü anemisi olmayan hastalara göre belirgin olarak düşük gözlenmiştir (113).

Güney afrikalı 40 yaşın üzerinde hem kadınlarda hem de erkeklerde yapılan bir çalışmada Hemoglobin ve El dinamametrisi ile ölçülen kas gücü ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).

109 hastanın alındığı bir çalışmada el dinamometresinin, yaşlı kadın popülasyonunda anemi taramasında kullanılabileceğini göstermiştir (115).

Bizim çalışmamızda direkt olarak Demir ve anemi parametreleri ile kas gücü arasında görülen bu anlamlı ilişki, Kas Kütlesi (kg) (FFM) değerlendirildiğinde saptanmamıştır.

Benzer şekilde hematolojik malignitesi olan farklı hemoglobin düzeylerine sahip hastaların Kas kitlesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada,düşük hgb düzeyi görülen hastaların belirgin yorgunluk ve dispne görülmesine rağmen kas kitlesinin hemoglobin düzeyine göre belirgin farklılık göstermediği görülmüş (116).

hastanede yatmakta olan 106 geriatrik hastanın alındığı ,katılımcıların %48 inin anemik olduğu başka bir çalışmada yapılan el dinamometresi ile taramada anemik hastalar ile anemik olmayan hastalar arasında belirgin güç farkı saptanmamıştır (117).

Anemi ile kas gücü arasında ilişki çalışmalar çelişmektedir bunun nedeni ise çalışmaya alınan hastaların homojen yapıya sahip olmamasıdır, bizim çalışmamıza ise doğurganlık çağında akut hastalık, inflamasyon, ilaç kullanımı olmayan kadın hastalar dahil edildiğinden demir eksikliğinin kendisininde kas gücüne etki eden faktörler arasında yer aldığı söylenebilir.

Kas gücüne etki eden geleneksel faktörler arasında yaş cinsiyet fiziksel aktivite d vitamini başta olmak üzere nutrisyonel eksiklikler bulunmaktadır. Sadece kadın hastaların dahil edildiği çalışmamızda her iki grup arasında yaş,bmi ve d vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışma pandemi döneminde yapıldığından toplumda prevalansı yüksek bulunsa da kısıtlı sayıda demir eksikliği ve kontrol hastası dahil edilebilmiştir.

Bu tezimizi güçlendirmek için hasta grubu de tedavisi aldıktan sonra tekrar değerlendirilebilirdi. Çalışma zaman kısıtlılığından dolayı bu değerlendirme yapılamamıştır.

6.SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışmamızda doğurganlık çağındaki kadınlarda DE mevcudiyetinin kas gücünü azalttığını ortaya koyduk. DE sadece hastalık belirteci olarak değil buna bağlı olarak iş gücü azalması ve ekonomik olumsuzluklara da neden olabileceğinden hastalara kılavuzların önerdiği şekilde demir eksikliği için taranması ve tedavi düzenlenmesi önerilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. [S. R. Pasricha, H. Drakesmith, J. Black, D. Hipgrave, and B. A. Biggs, "Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries," *Blood*, vol. 121, no. 14. American Society of Hematology, pp. 2607–2617, 2013, doi: 10.1182/blood-2012-09-453522.
2. G. E. Clénin *et al.*, "Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy," *Schweizerische Zeitschrift fur Sport. und Sport.*, vol. 64, no. 1, pp. 6–18, Oct. 2016, doi: 10.4414/smw.2015.14196.
3. E. Nemeth and T. Ganz, "Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin," *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 26, no. 1, pp. 323–342, Aug. 2006, doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303.
4. L. Peyrin-Biroulet, N. Williet, and P. Cacoub, "Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 102, no. 6, pp. 1585–1594, Nov. 2015, doi: 10.3945/ajcn.114.103366.
5. M. Stugiewicz, M. Tkaczyszyn, M. Kasztura, W. Banasiak, P. Ponikowski, and E. A. Jankowska, "The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 18, no. 7, pp. 762–773, Jul. 2016, doi: 10.1002/ejhf.467.
6. [L. B. Yanoff *et al.*, "Inflammation and iron deficiency in the hypoferremia of obesity," *Int. J. Obes.*, vol. 31, no. 9, pp. 1412–1419, Sep. 2007, doi: 10.1038/sj.ijo.0803625.
7. P. Peeling, B. Dawson, C. Goodman, G. Landers, and D. Trinder, "Athletic induced iron deficiency: New insights into the role of inflammation, cytokines and hormones," *European Journal of Applied Physiology*, vol. 103, no. 4. Eur J Appl Physiol, pp. 381–391, Jul. 2008, doi: 10.1007/s00421-008-0726-6.
8. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi 2012.
9. L. Percy, D. Mansour, and I. Fraser, "Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women," *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 40, pp. 55–67, 2017, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007.
10. [Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. Geneva WHO, 1968. (WHO Technical Report Series, No.405). http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf
11. [E. McLean, M. Cogswell, I. Egli, D. Wojdyla, and B. De Benoist, "Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005," *Public Health Nutr.*, vol. 12, no. 4, pp. 444–454, 2009, doi: 10.1017/S1368980008002401.
12. S. A. El Shemy, F. E. Amer, H. A. Madani, Impact of iron deficiency anemia on functional abilities and muscle strength in children with spastic cerebral palsy. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 22, 214–219 (2019).
13. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. Journal of the American Geriatrics Society. 2004; 52(5):719–24. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52208.x PMID: 15086651
14. Mims MP, Prchal JT. Divalent metal transporter 1.Hematology.2005Aug;10(4):339 345.
15. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Egitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyomu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; 2009. s.9-16.
16. Soysal T. Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010.s.142-44.
17. Sayınalp N. Anemilere genel yaklaşım. Ed:İliçin B. Biberoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S.İç hastalıkları. pp. 1592-1593, Güneş Kitabevleri 2012.
18. Sted 2004 dergisi • 2004 • cilt 13 • sayı 7 • pp. 254
19. Zafon C, Lecube A, Simo R. Iron in obezity. An ancient micronutrient for a modern disease. Obez Rev. 2009 Jul 10.
20. Goldman's Cecil Medicine 24.Baskı ED : Serhat Ünal pp: 1041
21. Goldman's Cecil Medicine 24.Baskı ED : Serhat Ünal pp: 1040
22. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. The Clinical Biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists 2006; 27(1): 5-16.
23. Bülbül SH. Çocuk Beslenmesinde Demirin Yeri ve Önemi. Sürekli Tıp Eğitimi.
24. Zafon C, Lecube A, Simo R. Iron in obezity. An ancient micronutrient for a modern disease. Obez Rev. 2009 Jul 10
25. World Health Organisation: Preventing and Controlling Iron Deficiency.
26. Tüzün Y. , Yakut M., Demir Metabolizması ve Herediter Hemokromatozis

27. Ganz T. Systemic iron homeostasis. Physiological Reviews 2013; 93(4): 1721-41.
28. Fairbanks VF. Iron deficiency anemies.Manual of Clinical Hematology 2. Baskı, 1995; 17-38.
29. Çağlıyan GA.,Demir Metabolizması. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2013; 17(Ek2): 15-17.
30. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. Biochim. Biophys Acta. 2006; 1763: 690-9.
31. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of İron Homeostasis. N Engl J Med 2005; 352: 1741-4.
32. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Demir ve Demir Metabolizması. Güncel Pediatri 2012; (10): 659.
33. Mackenzie B, Garrick MD: Iron Imports; Iron uptake at the apical membrane in the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;289:G981.
34. Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrinbound.
35. Geissler C, Singh M: Iron, meat and health. Nutrients 2011; 3(3): 283-316.
36. Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri 2005: s. 613-8, 829-.
37. Graham RM, Chua AC, Herbison CE, Olynyk JK, Trinder D. Liver Iron.
38. Le Gac G, Mons F, Jacolot S, Scotet V, Ferec C, Frebourg T. Early onset.
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: 14-15.
40. Frazer DM, Anderson GJ. Iron Imports I. Intestinal iron absorption and its regulation.Am J Physiol. Gastrointestinal Liver Physiol. 2005; 289: G631-635.
41. Ernest Beutler. Disorders of Iron Metabolism. Lichtman M, Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Kipps T, Prchal FJ. Williams Hematology, 8. Baskı. United States: McGraw-Hil. 2010:860-934 .
42. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. Seminars in hematology 1998;35(1):27-34.
43. McKie AT: A ferrireductase fills the gap in the transferrin cycle. Nat Genet. 2005;37:1159 .
44. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. World J. Gastroenterol. 2008; 14: 4101-10.
45. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI. The molecular mechanism of hepcidinmediated ferroportin downregulation. Mol. Biol. Cell. 2007; 18: 2569-78.
46. Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ. Iron and copper, and their interactions during development. Biochem Soc Trans. 2008; 36: 1258-61.
47. Brugnara C, Lux SE. Introduction to anemias. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP; eds..Blood: Principles and practice of hematology. Lipincott Williams and Wilkins; 2003:1345-1361. 1.
48. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation Blood 2003;102:783-788.
49. Vyoral D, Petrak J. Hepcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. The inter J Bio Cell Biol 2005;37:1768-1773.
50. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. The Biochemical journal 2011; 434(3): 365-81.
51. Rossi E: Hepcidin--the iron regulatory hormone. The Clinical Biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists 2005; 26(3): 47-9.
52. Ganz T. Hepsidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Practice & Research Clinical Haematology 2005; 18 (2):171-82.
53. Casu C, Nemeth E, Rivella S. Hepcidin agonists as therapeutic tools. Blood. 2018;131(16):17901794.
54. Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. Presse Med. 2017;46:e272-e278.
55. Kali A, Charles MV, Seetharam RS. Hepcidin - A novel biomarker with changing trends. Pharmacogn Rev. 2015;9(17):35-40.
56. Naigamwalla DZ, Webb JA, Giger U. Iron deficiency anemia. Can Vet J, 53:250–256, 2012.
57. Nathan and Oski's: Hematology of İnfancy and Childhood, 7th ed., Sounders, Elsewier, Canada, 2009, pp. 521-570.
58. Anak S S, Aydogan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek M A: Pediatrik Hematoloji, Birinci basım, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011, s. 214-247.
59. Arredondo M, Nunez M T. Iron and copper metabolsm. Molecular Aspects of Medicine, 26: 313-327, 2005.
60. World Health Organization. Iron deficiency: assesment, prevention and control. Geneva, Switzerland: World Health Organization: 2001. .
61. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA. 1997;277:973-6.

62. Beutler E, Lichman M A, Coller B S:Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition. Philadelphia 1995; 4905-511.
63. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006.s.1003-1008.
64. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıker Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.660- 666.
65. Atamer T.Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2009; 2(2): 89-95.
66. Demiroğlu H, Dündar S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyoz anemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2001;1(2):114-16.
67. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorhagia. Lancet 2008;351:485-9.
68. Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. hematologist's view of unexplainediron deficiency anemia in males: Impact of H.pylori eradication. Blood CellsMol Dis. 2007;38(1):45-53.
69. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699–716.
70. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. Anemiler. Neyzi O, Ertuğrul TY, eds. Pediatri Cilt 2:İstanbul,.
71. Ünal S, Yetkin S. Demir eksikliği anemisi. Kale G. ed. Katkı Pediatri Dergisi, 2003;25: 327-345. .
72. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. Pediatrics. 1996; 98: 1138-42.
73. Özdemir, N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi., Türk.
74. Ozdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated.
75. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte haemoglobin content. Am Jhematol 2008; 83:307–310.
76. Mast AE, Blinder MA, Gronowaki AM, et al. Clinical utility of solubletransferrin receptor and comparison with serum ferritin in severalpopulations. Clin Chem 1998; 44:45–51.
77. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, et al. Hepcidin: from discovery todifferential diagnosis. Haematologica 2008; 93:90–97.
78. Lanskowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Inc., 2011.
79. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management.Curr Opin Gastroenterol. 2009;25(2):122-8.
80. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turk Pediatri Ars. 2015;50(1):11-9.
81. de Moraes NS, Figueiredo MS. Challenges in the diagnosis of iron deficiency anemia in aged people. Rev Bras Hematol Hemoter. 2017;39(3):191-192.
82. Kotze MJ, van Velden DP, van Rensburg SJ, Erasmus R. Pathogenic Mechanisms Underlying Iron Deficiency and Iron Overload: New Insights for Clinical Application. EJIFCC. 2009;20(2):108-23.
83. Soycan LY. Çocukta Anemiye Yaklaşım: Sınıflama ve ayırıcı Tanı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu.19-20 Nisan, İstanbul, Türkiye, 2001; 127135.
84. Oğuz F, Aksu Uzunhan T, Binnetoğlu FK, Ertem Vehid H. Hipokrom Mikrositer Anemide Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Oranları, Çocuk Dergisi. 2009; 9(3): 116-122.
85. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Sosyal pediatri. Katkı dergisi 2003; 25(3): 327- 345.
86. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology 3rd Ed. New York, Churchill Livingstone, 2000: 33-.
87. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi. Klinik Hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa TıpFakütesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001 23-32.
88. Goddard AF, Mclntrye AS, Scott BB.Guidlines for the management of iron deficieny anemia.Dowload from gut.bmj.com 2000; 46 (suppl IV) :1-5.
89. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
90. Kıllıp S, Bennett J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. American Family Physician 2007;75(5): 1-10.
91. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abalı O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. Acta Paediatr. 2004 Oct; 93(10): 1391-1396.
92. Ozon A, Yordam N. İyot eksikliğinin çocuk sağlığındaki önemi, Katkı dergisi, 2003:25 (3),347- 356.
93. Oski FA, Brugnara C,Nathan DG.A diagnostic approach to the anemic patient.İn: Nathan G,Orkin SH, eds. Hematology of İnfancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375-84.

94. Maurice M, Pardonge-Lavenne E, Scheiff JM, et al. BLood Platelets, In: Hemostasis, Thrombosis and Atherosclerosos: Morphlogy, Physiology, Physiopathology and Pharmacology. Hologramme, 1998, pp 13-48 .
95. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-624. doi:10.1182/blood-2013-06-508325
96. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(2):159-165. doi:10.1016/j.bcmd.2010.11.004
97. Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion*. 2016;56(6 Pt 2):1588-1597. doi:10.1111/trf.13469
98. Mantilla-Gutiérrez CY, Cardona-Arias JA. Prevalencia de la deficiencia de hierro en donantes de sangre: Revisión bibliográfica del período 2001-2011 [Iron deficiency prevalence in blood donors: a systematic review, 2001-2011]. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(4):357-369. doi:10.4321/S1135-57272012000400004
99. Baart AM, van Noord PA, Vergouwe Y, et al. High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. *Transfusion*. 2013;53(8):1670-1677. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03956.x
100. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for themanagement of iron deficiency anemia, British Society ofGastroenterology.Gut. 2011 Oct;60(10):1309-1316
101. S. A. El Shemy, F. E. Amer, H. A. Madani, Impact of iron deficiency anemia on functional abilities and muscle strength in children with spastic cerebral palsy. Pakistan Journal of Biological Sciences. **22**, 214–219 (2019).
102. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123(5):615-624. doi:10.1182/blood-2013-06-508325
103. Camaschella, C. 2015. Iron-deficiency anemia. N. Engl. J. Med. 372:1832–1843.
104. Lopez, A., P. Cacoub, I. C. Macdougall, and L. Peyrin- Biroulet. 2016. Iron deficiency anaemia. Lancet 387:907– 916.
105. Dallman, P. R., E. Beutler, and C. A. Finch. 1978. Effects of iron deficiency exclusive of anaemia. Br. J. Haematol. 40:179–184.
106. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. Journal of the American Geriatrics Society. 2004; 52(5):719–24. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52208.x PMID: 15086651
107. Stugiewicz, M., M. Tkaczyszyn, M. Kasztura, W. Banasiak, P. Ponikowski and E.A. Jankowska, 2016. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: Experimental evidence and clinical implications. Eur. J. Heart Failure, 18: 762-773
108. Müller MJ, Geisler C, Hübers M, Pourhassan M, Braun W, BosyWestphal A. Normalizing resting energy expenditure across life course in humans: challenges and hopes. Eur J Clin Nutr. 2018;72:628–637.
109. Alfonso J. Cruz-Jentoft, Jean Pierre Baeyens, Jürgen M. Bauer, Yves Boirie, Tommy Cederholm, Francesco Landi, Finbarr C. Martin, Jean-Pierre Michel, Yves Rolland, Stéphane M. Schneider, Eva Topinková, Maurits Vandewoude, Mauro Zamboni, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People, *Age and Ageing*, Volume 39, Issue 4, July 2010, Pages 412–423, https://doi.org/10.1093/ageing/afq034
110. Pate RR, Daniels S. Institute of Medicine report on fitness measures and health outcomes in youth. JAMA pediatrics. 2013; 167(3):221–2. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.1464 PMID: 23358923
111. Yoo J-I, Ha Y-C, Kwon H-B, Lee Y-K, Koo K-H, Yoo M-J. High prevalence of sarcopenia in Korean patients after hip fracture: a case-control study. Journal of Korean medical science. 2016; 31(9):1479–84. https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.9.1479 PMID: 27510394
112. Vulser H, Wiernik E, Hoertel N, Thomas F, Pannier B, Czernichow S, et al. Association between depres- sion and anemia in otherwise healthy adults. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2016; 134(2):150–60. https://doi.org/10.1111/acps.12595 PMID: 27238642
113. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam T-TL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2014; 69(5):559–66.

114. Payne, C. F., Davies, J. I., Gomez-Olive, F. X., Hands, K. J., Kahn, K., Kobayashi, L. C., … Witham, M. D. (2018). Cross-sectional relationship between haemoglobin concentration and measures of physical and cognitive function in an older rural South African population. Journal of Epidemiology and Community Health, 72(9), 796–802. https://doi.org/10.1136/jech-2018-210449
115. Santos PHS, Carmo E´ A, Carneiro JAO, Nery AA, Casotti CA. Handgrip strength: An effective screening instrument for anemia in the elderly women. Public Health Nursing. 2019; 36(2):178–83. https://doi.org/ 10.1111/phn.12579 PMID: 30628133
116. Fukushima, T., Nakano, J., Ishii, S., Natsuzako, A., Kawachi, H., Sakamoto, J., … Okita, M. (2019). Influence of Hemoglobin Level on Muscle and Physical Functions, Activities of Daily Living, and Quality of Life in Patients With Hematological Malignancies. Integrative Cancer Therapies, 18. https://doi.org/10.1177/1534735419842196
117. Joosten, Etienne & Detroyer, Elke & Milisen, Koen. (2016). Effect of anaemia on hand grip strength, walking speed, functionality and 1 year mortality in older hospitalized patients. BMC Geriatrics. 16. 10.1186/s12877-016-0326-y.

8.ÖZGEÇMİŞ

Cafer AKKÖZ, 1986 yılında Adana'da doğdu. İlköğretimini Adana DSİ İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Orta öğretimini Atatürk Ortaokulunda tamamladı. Lise eğitimini ÇEAŞ Seyhan Anadolu lisesinde bitirdi. 2012 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Devlet yükümlülük hizmetini 2 yıl boyunca Kahramanmaraş Çağlayancerit Devlet hastanesinde acilde pratisyen olarak çalışarak tamamladı. 2016 yılında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları'nda başladığı tıpta uzmanlık eğitimi/asistan doktor görevine devam etmektedir.

9.EKLER

EK.1 TEZ KONUSU ONAY FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	CAFER AKGÖZ
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	FATİH SULTAN MEHMET SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	29.06.2020
Karar No:	359
Tez Konusu:	(x) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 01/07/2020-E.20673

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Cafer AKGÖZ'ün Tez Konusu Onayı

İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Cafer AKGÖZ'ün tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Dekan

Adres:Mekteb-i Tıbbiyye-i Şâhâne Külliyesi, Tıbbiye Cad. No: 38 Selimiye - Üsküdar, İSTANBUL
Telefon:0 216 418 96 16 Faks0 216 418 96 20
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

Evrak Tarih ve Sayısı: 08/06/2020-E.17285

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Sayı : 46418926-929
Konu : As.Dr.Cafer AKKÖZ'ün Tez Konusu
ve Tez Danışman Onayı

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemizde İç Hastalıkları Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi olarak görev yapan Dr.Cafer AKKÖZ'ün tez konusu ve tez danışmanının akademik kurulda onaylanması hususunda Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof.Dr. Ali ÖZDEMİR'in dilekçesi yazımız ekinde sunulmuştur.

Gereğini arz ederim

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ümit AKYÜZ
SUAM Müdürü

Ek:
1- Dilekçe (1 Sayfa)
2- Form (4 Sayfa)

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Prof. Dr.Ümit AKYÜZ
Unvanı: SUAM Müdürü

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	CAFER AKGÖZ
Kurumu	FATİH SULTAN MEHMET SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	**Uygun**
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	**Uygun**
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	**Uygun**
3-Araştırma amacı (Objectives)	**Uygun**
4-Hipotez (Hypothesis)	**Uygun**
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	**Uygun**
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	**Uygun**
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	**Uygun**
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	**Uygun**
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	**Uygun**
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	**Uygun**
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	**Uygun**
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	**Uygun**
13- Anahtar kelimeler (Key words)	**Uygun**
Hakemin kararı	**(X) Tez konusu uygundur.** **(.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	**Prof. Dr. Numan Görgülü SBÜ Bağcılar SUAM 29.6.2020**

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

****Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.***

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	CAFER AKGÖZ
Kurumu	FATİH SULTAN MEHMET SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	**Doğurganlık çağındaki kadınlarda demir eksikliğinin kas gücü ve kas kütlesine etkisi**
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	**Uygundur.**
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	**Uygundur.**
3-Araştırma amacı (Objectives)	**Uygundur.**
4-Hipotez (Hypothesis)	**Uygundur.**
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	**Uygundur.**
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	**Uygundur.**
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	**Uygundur.**
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	**Uygundur.**
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	**Uygundur.**
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	**Uygundur.**
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	**Uygundur.**
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	**Uygundur.**
13- Anahtar kelimeler (Key words)	**Uygundur.**
Hakemin kararı	**(X) Tez konusu uygundur.**
HAKEM ADI SOYADI: **KURUMU:** **TARİH:**	**Sema Basat** **Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi** **29/06/2020**

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*