

**T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**ALTMİŞ YAŞ ve ÜZERİ HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
ETYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI ve SIKLIĞININ SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muradiye YÜKSEL

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Sezai VATANSEVER

İSTANBUL

2007

Önsöz

Aile Hekimliği asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan İstanbul Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Abdülkadir Kaysı ve Doç.Dr. Ayşe Palandüz'e teşekkür ederim.

Bilimsel açıdan sürekli desteğini aldığım tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr. Sezai Vatansever'e müteşekkirim. Tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. M. Akif Karan ve Prof.Dr. Rian Dişçi'ye şükran duygularımı sunarım. Ayırdığı zamandan ve verdiği emekten dolayı Uzm.Dr. Bülent Saka'ya özellikle teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasındaki eğitimime katkıda bulunan, burada adlarını sayamadığım bütün hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Beni her şartta destekleyen ve hekimlik mesleğini seçmeme neden olan kuzenim Uzm.Dr. Murat Köksal ve halam İlhan Köksal sizlere de sonsuz teşekkürler.

Mesleğimi 18 Mayıs 1915 tarihinde Çanakkale'de şehit olan Kahraman İstanbul Tıbbiyelilerini hatırlayarak doktor olmanın onurunu her an taşıyarak yapacağımı belirtir, önsözümü Ulu Önder Atatürk'ün sözleriyle tamamlamak isterim...

22 Eylül 2007

Dr. Muradiye Yüksel

Ben, manevî miras olarak hiç bir ayet, hiçbir dogma, hiçbir donmuş ve kalıplaşmış kural bırakmıyorum. Benim manevî mirasım ilim ve akıldır. Benden sonrakiler, bizim aşmak zorunda olduğumuz çetin ve köklü zorluklar karşısında, belki gayelere tamamen eremediğimizi fakat asla taviz vermediğimizi, akıl ve ilmi rehber edindiğimizi tasdik edeceklerdir.

Mustafa Kemal Atatürk

(İsmet GİRİTLİ, İstanbul Üniversitesi Yayınları)

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
KISALTMALA.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT ...	VI
I. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Demir eksikliği anemisi.....	3
2. Yaşlılarda anemi.....	31
3. Yaşlılarda demir eksikliği anemisi.....	32
III. MATERYAL VE METOD.....	34
IV. BULGULAR.....	36
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
VI. KAYNAKLAR.....	52
VII. ÖZGEÇMİŞ.....	60

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1** Demir dağılımı
- Tablo 2** Yaşlılarda aneminin en sık görülen nedenleri
- Tablo 3** Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı
- Tablo 4** Hastaların ilaç kullanma öyküsü
- Tablo 5** Hastaların laboratuvar değerleri
- Tablo 6** İncelenen hasta sayısı
- Tablo 7** Üst Gİ endoskopi yapılan hastalardaki saptanan bulgular
- Tablo 8** Kolonoskopi yapılan hastaların sonuçları
- Tablo 9** Demir eksikliğinin nedenleri
- Tablo 10** Malignite grubunda yer alan hastaların bazı laboratuvar sonuçları
- Tablo 11** Demir eksikliği anemisine en sık eşlik eden kronik hastalıklar
- Tablo 12** Demir eksikliği olan hastalarla demir eksikliğine kronik hastalıkların da eşlik ettiği hastaların verilerinin karşılaştırılması
- Tablo 13** Gİ ve Gİ dışı maligniteler ile çeşitli kronik hastalıkları olan hastaların birbirleriyle karşılaştırılması
- Tablo 14** Gİ ve Gİ dışı maligniteler ile çeşitli kronik hastalıkları olan hastaların p değerinin karşılaştırılması
- Tablo 15** Üst Gİ endoskopilerinde demir eksikliği anemisine neden olabilecek bulguları olan hastaların aynı anda yapılan kolonoskopi sonuçları

KISALTMALAR

Gİ	Gastrointestinal
CRP	C-reaktif protein
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
Hb	Hemoglobin
EOH/MCV	Ortalama eritrosit hacmi
H	Ağır
L	Hafif
ELİSA	Enzyme Linked Immun Sorbent Assay
Attogram	ag
Fe	Demir
KİBAS	Kafa içi basıncı artması sendromu
RDW	Eritrosit dağılım genişliği
CHr	Retikülosit hemoglobin içeriği
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
TDBK	Total demir bağlama kapasitesi
Hct	Hematokrit
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
RBC	Eritrosit sayısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRI	Magnetik rezonans görüntüleme
USG	Ultrasonografi
CA 19-9	Kanser antijen 19-9
CA 125	Kanser antijen 125
CEA	Karsinoembriyonik antijen
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
LAP	Lenfadenomegali
LDH	Laktat dehidrogenaz
DEA	Demir eksikliği anemisi
KHA	Kronik hastalık anemisi
TS	Transferrin satürasyonu
Vit B12	Vitamin B 12
NHANES III	3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması

ÖZET

Giriş ve Amaç: Dünyada en sık görülen anemi nedeni demir eksikliğidir. Bu çalışmada 60 yaş ve üzeri hastalarda demir eksikliği anemisinin sıklığını ve altta yatan nedenleri araştırdık.

Materyal ve Metod: Bu amaçla Ocak 2000-Mayıs 2006 tarihleri arasında genel dahiliye ve geriatri polikliniklerine başvurup veya genel dahiliye ile geriatri servislerinde yatmış demir eksikliği anemisi tanısı konulmuş olan 60 yaş ve üzeri hastalarda tam kan sayımı yanısıra ilgili biyokimyasal değerleri ve ileri tetkik yöntemleri sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmaya 269'u erkek, 445'i kadın olmak üzere toplam 714 hasta dahil edildi. Hastaların ek hastalıklarının demir eksikliği anemisi ile birlikteliği istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 290'ında demir eksikliği anemisini açıklayacak etyolojik neden bulundu. Hastaneye başvuru sırasında en çok ileri sürülen şikayetler halsizlik, yorgunluk ve güçsüzlüktü. Başlangıçta hiç şikayeti olmayıp tesadüfen tanı konulan hastaların sayısı 261'di. Etyolojik nedenler sıralandığında ilk sırada hemoroid yer almakta, ardından gastrit/duodenit, divertikül, polipler, gastrektomi skarından sızma, peptik ülser ve maligniteler gelmekteydi.

Sonuçlar: Demir eksikliğine neden olabilecek bir patoloji tespit edilebilen 290 hastanın (%40.6) 265'ine üst ve alt endoskopiler ile tanı konulmuş, geri kalan 25 hastada ise sonuca çeşitli görüntüleme yöntemleri (radyo-opak görüntüleme, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme) ile ulaşılmıştır. Tanı konulan hastaların 144'ünde (%49.7) neden alt gastrointestinal kaynaklı, 146'sında (%50.3) ise üst gastrointestinal kaynaklıdır. Bu hastaların bazılarında hem alt ve hem de üst gastrointestinal kaynaklı nedenler saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sonuçlar yapılan diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile benzerdi.

Tartışma: Bizim çalışmamızın en önemli sonucu Demir eksikliği anemisi olan yaşlı populasyonda üst ve alt endoskopik tetkiklerin paha etkinliği konusunda daha fazla retrospektif çalışma yapılması gerekmektedir.

ABSTRACT

Introduction and Object: Iron deficiency is the most frequent reason of anemia in the world. In this study we searched about the frequency and the reasons of iron deficiency anemia in patients older than 60 years of age.

Material and Methods: With this objects, we retrospectively evaluated the results of hemogram and biochemical analysis and advanced examinations of the general medicine and geriatry clinics' in and outpatients older than 60 years old age with iron deficiency anemia between 2000 January and 2006 May. This study includes totally 714 patients with 269 males and 445 females. The relation between other diseases of the patients and the iron deficiency anemia were investigated statistically.

Findings: Etiological reasons for iron deficiency anemia were found in 290 patients. At the time of applying to hospital most frequent complaints were weakness, fatigue and inability. At the beginning 261 patients had no complaints and took iron deficiency anemia diagnosis by chance. In etiological causes at the first site there was hemorrhoid and then gastritis/duodenitis, diverticules, polyps, leakage from gastrectomy scar, peptic ulcer and malignencies were found.

Results: A pathology could be caused to iron deficiency anemia was found in 290 (40.6%) patients. For 265 of them the disease were diagnosed with up and down endoscopic searches and for other 25 some screening methods (radio opaque screening, ultrasonography, CT and MRI) were used. The cause was related with inferior gastrointestinal levels in 144 (49.7%) of patients that had diagnosis and in 146 (50.3%) of them superior gastrointestinal levels were responsible. In some of these patients both inferior and superior gastrointestinal causes were evaluated. Our results have similarity with other study's results.

Discussions: Our study's most important result is 'In iron deficiency anemic old population, more retrospective studies about the cost effectivity of both superior and inferior gastrointestinal endoscopic examinations are necessary'.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada en sık görülen anemi nedeni demir eksikliğidir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastanelere başvuran hastaların %30'undan fazlasının anemik olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise bu oranın daha yüksek olduğu bilinmektedir^(1,2,3). Demir eksikliği çoğunlukla kötü sosyoekonomik şartlar altında yaşayan kişilerde, süt çocuklarında, gebelerde, sık aralıklarla kan bağışi yapanlarda ve yaşlılarda görülür^(4,5). Demir eksikliği anemisinin etyolojik nedenleri yaş gruplarına göre değişmektedir^(1,2,3). Bu nedenle 2 yaş civarında ek besinlere alışmamış bir çocukta demir alımı eksikliğine bağlı büyüme ve motor gelişimde duraklama ile karşımıza çıkabileceği gibi yaşlı bir hastada gastrointestinal sistem tümörünün ilk belirtisi olabilir.

Biz bu çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı konulan 60 yaş ve üzeri hastalarda altta yatan nedenleri inceledik. Hastaların uygun şekilde tedavi alıp almadığını sorguladık ve bu kişilerin mevcut ek hastalıklarının demir eksikliği anemisiyle birlikte görülme sıklığını araştırdık.

- Demir eksikliği anemisi etyolojisinin araştırılması, etyolojisinin ne kadarının aydınlatıldığı,
- Demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastaların hastaneye en sık başvuru nedeni ve hastaları ne kadarına tesadüfen tanı konulduğu,
- Etiyolojik neden araştırmak amacıyla kullanılan tanı yöntemlerinin ne olduğu,
- Demir eksikliği anemisi etyolojisinde gastrointestinal (Gİ) malignite tespit edilen hastalarda cinsiyet farkının sıklığa etkisi,
- Demir eksikliği anemisi etyolojisinde malign ve benign patolojiler karşılaştırıldığında malignite saptanan hastaların hemogram ve biokimyasal değerlerinin özelliği,
- Demir eksikliği anemisine en sık eşlik eden kronik hastalıkların ne olduğu,
- Demir eksikliği anemisi saptanan hastalarının cinsiyet farklılığının ortalama hemoglobinin (Hb) değeri üzerine etkisi,
- Sadece demir eksikliği anemisi olan hasta grubu ile demir eksikliği anemisine ek olarak kronik hastalığı olan hasta grubu karşılaştırıldığında hemogram ve biokimyasal değerlerdeki farklılık,

- Demir eksikliği anemisine ek olarak kronik hastalığı olan hastalardaki hastalıklar bening ve maling nedenlere bağlı olan iki gruba ayrıldığında biokimyasal değerlerde farklılık olup olmadığı,
- Demir eksikliği anemisinde Gİ malignite olan grupla, hematolojik malignite olan grup karşılaştırıldığında hemogram ve biokimyasal değerlerin özelliği,

Bu amaçlarla 2000-2006 tarihleri arasında genel dahiliye ve geriatri polikliniklerine başvurup veya genel dahiliye ile geriatri servislerinde yatmış demir eksikliği anemisi tanısı konulmuş olan 60 yaş ve üzeri hastalarda tam kan sayımı yanısıra ilgili biyokimyasal değerleri ve ileri tetkik yöntemleri sonuçlarını değerlendirdik.

II. GENEL BİLGİLER

A. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

1. Tanım:

Anemi, hemoglobinin yaş ve cinsiyete göre normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır^(4,6). Bir başka ifade ile anemi eritrosit hücre sayısının ya da hemoglobin miktarının azalması olarak tanımlanan patolojik bir durumdur^(7,8). Dünya Sağlık Örgütü yetişkinlerde hemoglobin konsantrasyonunun kadınlarda 12 gr/dL'nin ve erkeklerde 13 gr/dL'nin altında olmasını anemi olarak tanımlanmıştır^(9,10). Anemi teriminin bir "tanı" olarak kullanılması hatalıdır; çoğunlukla bir belirtiler ve semptomlar kompleksini işaret eder⁽⁶⁾. Anemi kendisi başlı başına bir hastalık grubunu oluşturduğu gibi diğer birçok hastalığın klinik belirtilerinden birisini de temsil edebilir⁽⁴⁾. Çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmadaki demir miktarının normal değerinin altında olmasına demir eksikliği adı verilmektedir. Demir eksikliğinde demir depoları normal hematopoez için yeterli olamıyorsa ve anemi gelişiyor ise bu durumda "Demir eksikliği anemisi" söz konusudur^(4,11).

2. Demir metabolizması:

Demir tüm organizmalarda bulunan bir elementtir. Elektron transfer reaksiyonları gibi pek çok metabolik işlevi vardır. İnsan vücudundaki demirin büyük bir kısmı, dolaşım sisteminde bulunan ve 1 mL kompakt hücrede 1 mg demir içeren kırmızı kan hücrelerinde bulunur⁽⁵⁾. Demir, aktif metabolik ve depo havuzlarına dağılmıştır⁽⁶⁾. Demir, ferritin ya da hemosiderin olarak depolanır. Daha az miktarlarda miyoglobin ve bazı enzimlerin yapısında bulunur⁽⁵⁾. Toplam vücut demir miktarı sağlıklı erişkin erkek ve kadınlarda farklıdır; aradaki fark iki cinsiyet arasında anlamlı vücut kütle farkı olması ve kadınlarda depo havuzunun sıklıkla olmamasıyla ilişkilidir⁽⁶⁾.

Tablo 1: Demir Dağılımı

(Normal* insanda demir içeren kısımlar)

Kısım	Demir İçeriği (mg)	Vücuttaki toplam demir (%)
Hemoglobin demiri	2000	67
Depo demir (ferritin, hemosiderin)	1000	27
Myoglobin demiri	130	3.5
Değişken havuzu	80	2.2
Diğer dokular	8	0.2
Taşınan demir	3	0.08

*Bu değerler; 70 kg ağırlığında, 177 boyunda (70 inç) "ortalama" bir insan için belirlenmiştir⁽⁵⁾.

Vücuttaki demirin en önemli kısmı hemoglobin yapısındadır^(4,5). Ağırlığının %0.34'ü demir olan hemoglobin, erkeklerde vücut demirinin yaklaşık olarak 2 gramını, kadınlarda ise 1.5 gramını içerir. 1 mL kompakt eritrosit yaklaşık 1 mg demir içerir⁽⁵⁾. Demir doku hücrelerinde ferritin (700mg) ve hemosiderin (300mg) olarak depolanır⁽⁶⁾. Sağlıklı kadın toplumunun üçte birinde demir depoları boştur. Depo demirin önemli bir kısmını oluşturan ferritin, suda çözünebilen bir protein olup "Apoferritin" adı verilen protein bir kılıf ve bunun içerisinde Fe⁺⁺⁺ depolayan kristaloid bir kaviteden ibarettir⁽⁴⁾. Protein kılıf apoferritin, holosfer benzeri bir dodecahedron oluşturan 12 dimer halinde düzenlenmiş, birbirinin aynı ya da benzeri 24 alt birimden oluşur. Apoferritin monomerleri H (ağır) veya L (hafif) tiptedir. L-monomerler, demire bağlanabilen ve böylelikle tutulmasını ve demirhidrit kristal gelişimi için alan oluşturan 15 hidrofilik dizi içerirler. H-monomerler daha az sayıda hidrofilik dizi içerseler de demir-bağlayan histidin intermonomerik pora (demir atomlarının giriş-çıkış yaptığı) bağlanmasına katkıda bulunur. H-monomerler, apoferritinin hızlı bir biçimde demir alımını ya da salınımını sağlayan ferrokسيداز aktivitesine sahiptirler. H-monomerlerince zengin olan apoferritin, demiri L-monomerlerince zengin apoferritine göre daha hızlı alır ama onu tutmada daha başarısızdır. Karaciğer ve dalaktaki depo demirin büyük bir kısmı çoğunlukla L-monomerler içeren ferritinde bulunur⁽⁵⁾. Serumda az miktarda bulunan ferritin, hemen tamamıyla L-ferritin subunitelerinden oluşmaktadır. Bu iki farklı ferritin formu iki farklı kromozomda kodlanmaktadır. Ferritin ışık mikroskopu ile görülmez, Prusya mavisi ile boyanmaz⁽⁴⁾. Ferritin vücudun tüm hücrelerinde ve doku sıvılarında bulunur. Kan plazmasında, ferritin değişken konsantrasyonlarda bulunur. Glikozile edilmiş haldedir ve çoğunlukla H alt birimlerden oluşur⁽⁵⁾. Serum ferritini, dokuya spesifik izoferritin olarak var olan bir demir depo glikoproteinidir. Çoğu laboratuvarında normal aralığı 30-300 ng/mL'dir, geometrik ortalama erkeklerde 88 ng/mL, kadınlarda 49 ng/mL'dir⁽⁶⁾. Plazma (serum) ferritin konsantrasyonu kabaca total vücut depo demiri ile korelasyon gösterir ve serum ferritin miktarının ölçümü demir metabolizması hastalıklarının tanısında önemli yer tutar. Ferritin demir içeriğinin depolanan demir miktarıyla değişebildiği iddia edilmiştir, ancak bu yaklaşım doğrulanmamıştır^(5,12,13). Karaciğer hasarında (hepatit gibi) ya da ferritin akut faz reaktanı olabileceği bazı tümörlerde (özellikle akut lösemi, Hodgkin hastalığı, Gİ kanal tümörleri vb.) serum ferritin konsantrasyonları da yükselmiştir. Bu nedenle, serum ferritin konsantrasyonlarının düşük olması her zaman demir eksikliğini gösterir; ancak, hepatosellüler hasar ya da akut faz reaktanı olması nedeniyle artmış olması demir eksikliğini dışlamaz⁽⁶⁾.

Hemosiderin ise suda çözünmeyen, demir/protein oranı ferritinden çok daha yüksek olan kompleks yapılı bir ferritin agregatıdır. Prusya mavisi ile boyanır ve ışık mikroskobu ile granüller halinde görülebilir. Hemosiderin bünyesindeki demirin dönüşümü oldukça yavaştır^(4,6). Normal şartlar altında depo demirinin 2/3'ü ferritin, 1/3'ü ise hemosiderin'dir. Depo demirin artması halinde hemosiderinin oranı artar⁽⁴⁾. Hemosiderin suda erimediği halde periferik kanda demire ihtiyacın arttığı durumlarda ferritine dönüşerek kana geçer⁽¹⁴⁾.

Myogloblin yapısal olarak hemoglobine benzerlik göstermekle birlikte monomeriktir. Küçük miktarda iskelet ve kalp kas hücrelerinde bulunur ve buralarda oksijen deposu işlevi görerek oksijen yoksunluğu periyotlarında hücrel hasarı engeller⁽⁵⁾.

Değişken demir havuzunun varlığı enjekte edilmiş radyoaktif madde ile işaretli demirin (⁵⁹Fe) plazmadan atılması üzerine yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Demir hem ile ya da depo bileşenleri ile birleşmeden kısa süre önce plazmayı terk ederek interstisiyel veya hücre içi sıvılara geçer. Demirin bir kısmı enjeksiyondan 1 ile 2 gün sonra plazmaya yeniden girerek iki fazlı, ⁵⁹Fe'nin plazmadan temizlenme eğrisini oluşturur. Eğrideki değişim, normalde 80-90 mg demir olan değişken havuzun büyüklüğünü belirler. Günümüzde bu miktarın tutulabilir demir havuzuna eşdeğer olduğu düşünülmektedir^(5,15).

Normalde doku demir miktarları 6-8 mg arasındadır. Bu sitokromları ve demir içeren enzimleri kapsamaktadır. Demir, sitokromlarda, sitokrom oksijenazlarda elektron transport zincirini aktive eden hemin yapısına katılır. Önemli bir Krebs çemberi ko-enzimidir. Bu küçük bir kompartman olmasına rağmen demir eksikliğine duyarlı, hayati açıdan son derece önemli bir kompartmandır⁽⁵⁾. Normalde 3 mg olan toplam demir içeriği düşünüldüğünde plazmanın transport kompartmanı en küçük ama en aktif demir kompartmanıdır. İçerdiği demir günde en az 10 defa sirkülasyona uğrar. Bu, demirin kompartmanlar arasındaki yaygın değişim yolağıdır⁽⁵⁾. Demir eksikliğinde bu enzimlerin fonksiyonları da etkilenir ve anemiye bağlanan bir takım semptomlar esas olarak bu enzimlerin fonksiyonlarındaki azalmadan kaynaklanmaktadır^(4,5).

Transferrinler ve laktoferrinler sırasıyla plazma ve süte demir taşıyan glikoprotein grubunu oluştururlar⁽⁵⁾. Karaciğerde yapılan bir glikoprotein olan transferrin organizmada demirin transportu ile görevlidir. Transferrin toplam vücut demirinin 3 mg gibi çok düşük bir kısmını yapısında bulundurmakla beraber, demir metabolizmasında çok önemli bir role sahiptir. Her bir transferrin molekülü 2 atom ferrik demir bağlayabilir^(4,5). Normalde, transferrindeki demir bağlama bölgelerini 1/3'ü demirle bağlanmıştır. İnsan plazmasında, normalde desilitre başına yaklaşık olarak 200mg (2.5µmol) transferrin, 100mg (1.8 µmol) demir bulunur⁽⁵⁾. Plazmadaki transferrin bağlayabileceği azami demir miktarına "total demir

bağlama kapasitesi” adı verilir (300-360 mikrogram/dL). Normal şartlar altında mevcut transferrinin bağlanma noktalarının 1/3’ü bağlıdır, bu parametre “transferrin saturasyonu” olarak bilinir ve normal değeri % 33 civarındadır. Plazma demirinin hemen tamamı transferrinin yüksek demir afinitesi sayesinde, transferrine bağlıdır. Plazma demiri sabah en yüksek değerlerinde olacak şekilde diurnal değişkenlik gösterir⁽⁴⁾. Apotransferrin (demir içermeyen transferrin) hepatositler ve monosit-makrofaj sistemi tarafından sentezlenir^(5,16,17). İnsanda genetikle belirlenen en az 30 değişik transferrin çeşidi saptanmıştır^(5,18). Pek çok durumda bunların özellikleri normal olmakla birlikte istisnai durumlar söz konusudur^(5,19) ve kinetik özellikleri normal gibi görünen^(5,20), sık rastlanan bir transferrin çeşidinin demir eksikliği anemisi için risk oluşturduğu ortaya konmuştur^(5,21). Transferrin (plazma yarılanma ömrü 8 gün) yeniden kullanım için dışarı atılır. Eritropoezde kullanılmayan demir transferrin ile iki formu olan depo havuzuna taşınır. En önemli depo ferritin’dir (bir demir çekirdeğini saran heterojen yapıda protein). Serumda, eritrositlerde, dalakta (makrofajlarda), kemik iliğinde ve karaciğerde (hepatositlerde) eriyebilen aktif depo formunda bulunur. Doku ferritin havuzu çok labildir ve vücuttaki bütün demir gereksinimlerinde kolayca devreye girer. Dolaşımdaki (serum) ferritin mononükleer fagositik (retikuloendotelyal) sisteminden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Dolaşımdaki konsantrasyonu vücuttaki depoların büyüklüğüne paraleldir, 1 ng/mL depo havuzundaki 8 mg demire eşittir. İkinci demir depo havuzu, göreceli olarak çözünmeyen ve öncelikle karaciğer (Kupffer hücreleri) ve kemik iliğinde (makrofajlarda) depolanan hemosiderin’dir⁽⁶⁾.

Bağırsak mukoza hücreesindeki demir, karaciğerde yapılan, demir bağlayan iki bölgesi bulunan ve demir taşıyıcı protein olan transferrine iletilir; bu yolla hücrelerden (bağırsak, makrofajlar) demir alınıp eritroblastlar, plasenta hücreleri ve karaciğer hücrelerindeki spesifik reseptörlere taşınabilir. Transferrin eritroblastlardaki spesifik membran reseptörlerine bağlanır; transferrin-demir kompleksini endositoz ile eritrosit öncülüne girer ve demir mitokondriye iletilir; burada hem haline dönüşmesi için protoporfirinine içine yerleştirilir⁽⁶⁾.

Laktoferrin de 77000 molekül ağırlığında benzer bir glikoproteindir. Anne sütünde, nötrofillerde ve hemen bütün vücut salgılarında bulunur. İnflamasyon bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve transferrinden de yüksek demir afinitesi ile bölgedeki demiri bünyesinde tutar. Böylece mikroorganizmaları çoğalmaları için ihtiyaç duydukları demirden mahrum bırakarak büyümelerini durdurur, laktoferrin böylelikle bakteriyostatik aktivite göstermiş olur^(4,22).

Serum transferrin reseptörü, ELİSA (Enzyme Linked Immun Sorbent Assay) ile vücuttaki toplam doku reseptörleri kitlesi hesaplandığından, eritronun aktif proliferatif

bölümünün göreceli bir ölçümüdür. Normal aralık 3.0-8.5 mikrogram/mL'dir. Demir eksikliğin erken dönemlerinde ve eritropoezin arttığı durumlarda düzeyler yükselir. Kronik hastalık anemisinde normal seviyelerdedir⁽⁶⁾.

Eritrosit ferritini; ölçümü son 3 ay içindeki (eritrositlerin yaşam süresi) depo durumunu gösterir. Normal eritrosit ferritini değeri, kullanılan testlere göre değişirse de, genellikle eritrosit başına 5-48 attogram' dır (ag). Bu değer demir eksikliği anemilerinde eritrosit başına <5 ag'dir ve demir yüklenme durumlarında belirgin olarak yükselmiştir (genellikle eritrosit başına >100 ag). Karaciğer fonksiyonları ya da diğer akut hastalıklar bu düzeyi etkilemez⁽⁶⁾.

Serbest eritrosit protoporfirini hem sentezinin değiştiği durumlarda (demir eksikliği, kurşun zehirlenmesi) artmış olarak ölçülebilir. Ancak, demir eksikliğin kronik hastalık anemisinden ayırt edilmesini sağlamaz, bu nedenle bunun yerine, önemli ölçüde serum demir ve ferritin ölçümleri kullanılmaktadır⁽⁶⁾.

3. Demir Emilimi:

Yöresel ve ekonomik koşullara göre değişkenlik göstermekle beraber, ortalama bir diyetle 10 mg/gün demir vardır⁽⁴⁾. Yaşa ve cinsiyete özgü günlük demir ihtiyacı değişiklik göstermektedir⁽⁵⁾. Erişkin bir erkeğin absorbe ettiği demir miktarı, yalnızca, büyük ölçüde dışarı ile dışarı atılan ve günde yaklaşık 1 mg olan miktarı dengelemeye yetecek kadar olmalıdır^(5,23). Büyüme-gelişme döneminde veya kan kaybı durumlarında bundan fazla miktarda demir alımına ihtiyaç duyulur. Kadınlarda demir alımı menstrasyon süresince kaybedileni ya da hamilelik süresince fetus tarafından kullanılanı yerine koymaya yetecek kadar olmalıdır⁽⁵⁾. Diyetteki demirin %10-15'i emilir (yaklaşık olarak 1 mg/gün)^(4,6). Pişirilmiş veya işlenmiş gıdalarla alınan demir, basit inorganik tuzlar ve demir-amino asit kompleksleri halindedir. Normal koşullarda, diyetteki demirin 1/3'ünü hemoglobin ve myoglobinden alınan hem oluşturur⁽⁵⁾. Emilen demir 1 mg'dır, bu da deri ve bağırsaklardan hücre dökülmesiyle ortaya çıkan günlük kayba eşittir. Besinlerin kcal başına 6 mg demir içeren ortalama diyet demir homeostazı için yeterlidir. Ancak, besinlerle alınan demirin biyoyararlanımının anlamlı derecede farklı olması emilimi önemli ölçüde etkiler. Demir emilimi yiyecek hem-demiri (et) içeriyorsa en iyidir. Hem dışı demirin biyoyararlanımı artırdığı bilinen ve sık rastlanan tek besin unsuru askorbik asittir⁽⁶⁾. Demir depolarının durumu ve eritropoez hızına göre emilim miktarı en fazla 4-5 katına çıkartılır. Demir depolarının artması halinde ise, demir emilimi azalır. Bu ayarlamayı yapan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir⁽⁴⁾. Hem ve inorganik demir absorpsiyonu için farklı mekanizmalar (yolaklar) kullanılır. Demirin intestinal mukozadan plazmaya geçiş mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Mekanizmanın,

ferroredüktaz, integrin, divalent demir taşıyıcısı DMT-1, hephaestin ve ferroportini kapsadığı sanılmaktadır. Demir absorpsiyonu, demir eksikliği durumunda artar; demir fazlalığı durumunda azalır. Demir homeostazını sağlayanın antimikrobiyal peptid hepsidin olduğu sanılmaktadır⁽⁵⁾. Demir homeostazına etki eden proteinlerin pek çoğu, demirlerden birinin RNA da sap-ilmek yapılar halinde bulunan demire duyarlı elementler aracılığı ile (IREs) erişilebilir demir miktarı ile düzenlenir. IRP-1 IRE demirle kompleks oluşturmadığı zaman IRE'ye bağlan ve demirin varlığında bağlanmayan sitoplazmik akonitazdır. Çok benzer başka bir protein olan IRP-2, demirin varlığıyla destabilize edilir. IRP'ler IRS' lere mRNA'nın 5'ucunda bağlanırlarsa translasyonu engellerler; 3'uçta bağlanarak da mesajı stabilize ederler⁽⁵⁾.

Çocuklarda demir gereksinimi daha fazladır ve bu nedenle demir dengesinin pozitif olduğu anlaşılmaktadır⁽⁶⁾.

Karaciğer, istiridyeye, baklagiller demirden zengin besinlerdir. Kırmızı-beyaz et ve balık demirden nispeten zengin gıda maddeleridir. Tahıl ürünleri, yeşil sebze ve meyveler demirden fakirdir^(4,6,24). Halk arasında çok yaygın olarak bilinenin aksine ıspanak, üzüm, pekmez demirden zengin yiyecekler değildir⁽⁴⁾.

Demir emilimi çok sınırlı olduğundan vücutta günlük gereksinimleri karşılayabilmek için ileri derecede koruyucu bir mekanizma vardır. Yaşlanan eritrositler mononükleer fagosit hücreler tarafından fagosite edilir. Bunların derhal sindirilmesiyle ortaya çıkan demir transferrin tarafından yeniden kullanım için yakalanır. Demirin bu yeniden kullanımı o kadar etkindir ki günlük demir gereksiniminin yaklaşık %97'si (yaklaşık 25 mg demir) bu depo havuzundan sağlanır; kalan 1 mg'ı ise bağırsaklardan emilimle elde edilir⁽⁶⁾. Demir, normalde vücuda gastrointestinal sistemden, özellikle de duodenumdan girer. Emilen demir miktarı vücut ihtiyaçlarına göre düzenlenir. Aktif eritropoiez ve/veya demir eksikliği emilimi arttırırken, demir fazlalığı emilimi azaltır. 1937'den günümüze kadar bağırsağın demir homeostazına etkisi olduğu bilinmektedir⁽²⁵⁾, ancak düzenleme mekanizması bilinmemektedir⁽⁵⁾.

Gastrik sıvı diyetle alınan ferrik iyonlarını stabilize ederek çözünemeyen ferrik-hidroksit olarak çökelmelerini engeller^(26,5). Bu durum kısmen, Fe⁺⁺⁺'nin aminoasitler ve keto şekerler^(27,28,5) gibi gastrik sıvıda bulunan küçük moleküller ya da müsün^(29,5) tarafından kısıtlanması sonucudur⁽⁵⁾.

Gıdalardaki demir (+)3 değerlikli olup hidroksi formda veya organik moleküllere bağlıdır. Oysa demir ancak (+)2 değerlikli ve iyonik formda iken absorbe edilebilir. Midedeki hidroklorik asit ve diğer organik asitlerin etkisi ile (+)3 değerlikli demir serbest hale gelir;

gıdalardaki askorbik asit proteinlerin sülfidril grupları gibi redükte edici ajanların etkisi ile (+)2 değerlikli hale indirgenir⁽¹⁴⁾. Demir duodenum ve proksimal jejunumdan (+)2 değerli 1 demir iyonu şeklinde emilir. Asit pH ve C vitamini demir emilimini kolaylaştırır^(4,6).

Önce demir mukoza hücresine gelir ve bu geçiş aktif bir süreçtir ki bu demirin bir kısmı süratle plazmaya geçer ve demir depolarına ulaşır. Büyük bir kısım demir ise apoferritin ile birleşerek ferritini oluşturur ve hücre içinde birikir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki mukozal hücreler demirin absorpsiyonunda çok önemlidir; fakat metabolik sürecin ne olduğu halen kesinlikle bilinmemektedir. Demirin mukoza hücresindeki transferi aktif bir süreçtir; mukoza hücresine gelen demirin bir kısmı süratle plazmaya verilir; geri kalanı mukoza hücresinde ferritine dönüşür. Absorpsiyon arttığında ferritin çok az oluşur veya hiç oluşmaz ve demirin hepsi süratle plazmaya verilir. Absorpsiyon azaldığında demirin daha büyük bir kısmı ferritin halinde kalır ve bu da ekfoliasyonla vücuttan atılır. Bu nedenle demirin ferritine dönme hızının demir absorpsiyonu üzerine etkili olduğu düşünülmektedir⁽¹⁴⁾.

Organik ve inorganik demirin ve hemin absorpsiyonunda farklı yolların varlığının bilinmesi demir emilim mekanizmasının anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Bu yollar, intestinal hücrelerde birleşiyor gibi görünseler de hemin beslenmesi, plazmadaki hemin görünüşüyle izlenemez⁽³⁰⁾. İntestinal hücrelerde hem reseptörünün varlığı tanımlanmıştır⁽³¹⁾, ancak ne varsayılan reseptör ne de işlevi kesin olarak tanımlanamamıştır⁽⁵⁾. Demirin intestinal hücrelere girişi pulse-chase deneyleri ile araştırılmıştır ve β_3 -integrinin ve mobilferrin diye adlandırılan bir proteinin de dahil olduğu bir yolak tesbit edilmiştir⁽⁵⁾. Proteinin kısmi amino asit dizisinin kalretikulinle aynı olduğu bulunmuştur⁽⁵⁾. Bu proteinlerin, divalent metal transportı-1 (DMT-1) de içeren paraferitin diye adlandırılan (ferritin içermemesine rağmen) bir kompleks oluşturduğu sanılmaktadır⁽⁵⁾. Paraferitin ferredüktaz aktivitesinin de olduğu düşünülmektedir^(32,5). Ancak, ferrik demiri ferröz demire redükte ettiği sanılan bir başka protein, duodenal sitokrom b redüktaz (dcytb)^(33,34) karakterize edilmiştir⁽⁵⁾.

Plazmada 3-4 mg demir, spesifik bir betaglobulin olan transferrine bağlı olarak bulunur. Transferrinin görevi demirin transportudur, yani transferrin demiri gastrointestinal kanaldan dokulara, oradan kemik iliğine ve bir depo yerinden diğerine taşır. Transferrin depo yerine veya kemik iliğine ulaşınca hücrelere yapışır ve demir iyonları salınarak dokuya geçer, orada depo edilir veya kullanılır. Plazma demiri sürekli olarak yenilenmektedir, bu süre yaklaşık 3 saattir⁽¹⁴⁾. Emilimin düzenlenmesi önemli ölçüde bağırsak mukozası hücresi tarafından olmaktadır. Bağırsak mukoza hücresi için primer sinyalin vücuttaki toplam demir havuzuyla ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. Serum ferritin konsantrasyonu emilen demir miktarıyla ters orantılıdır; ferritin (ya da transferrin) bu sinyali sağlayabilir. Eritropoezin artması (örneğin

konjenital hemolitik anemi) da barsak mukoza hücrelerinin demirin tutulumunu düzenlemesini etkileyebilir⁽⁶⁾. Vücuttaki demir miktarının nasıl olupta demir emiliminin düzenlenmesiyle kontrol edildiği anlamaya çalışmak, geçmiş 60 yılın yoğun ilgi gören konularından olmakla birlikte hala aydınlatılamamıştır. “Mukozal bloğun” varlığı kavramı, demir dozu uygulamalarının belirli bir zaman periyodu içinde yeni demir emilimlerini engelleyeceği fikri 1943’te ortaya atılmıştır, ancak bu fikir yanlış deneysel sonuçlara dayanmaktadır⁽³⁵⁾. Gerçekte böyle bir “blok” yoktur; artan her inorganik demir dozajına karşılık demir emilimi miktarı da artar^(36,37). Ancak, diğer yandan demir ihtiyacı, demir dozu ile demir emilimi arasında yakın ilişkinin olduğu açıktır⁽³⁵⁾ ve bu ilişkinin varlığı en iyi “mukozal belleğin” varlığı ile ifade edilir⁽⁵⁾.

Demir homeostasisındaki etkileri gösterilmiş proteinleri kodlayan pek çok gen tanımlanmıştır. Belirli bir düzeye kadar, bu genlerin rolleri insandaki delesyonlarının etkilerinden ya da knockout farelerinde yapılan çalışmalarda aşırı sentezlerinden çıkartılabilir. Bu proteinleri birleştirerek demir absorpsiyonu ve absorpsiyonun düzenlenmesine dair planlar ortaya koyan pek çok model ortaya atılmıştır^(38,39) ancak işlevleri kesin olarak bilinmemektedir. Demirin duodenal sitokrom b5 tarafından redükte edildiği ve bundan sonra ferröz demirin DMT-1 aracılığıyla hücreye transfer edildiği düşünülmektedir. Demir, hücrenin abluminal yüzeyinden plazmaya girebilmek için⁽⁵⁾ hephaestin tarafından reokside edilir ve ferroportin aracılığı ile hücreden taşınır⁽⁵⁾. Yani son çalışmalarla da vücudun Gİ sistemden absorbe ettiği demirin miktar ve hızının nasıl düzenlendiği hala bilinmemektedir⁽⁵⁾.

Hemoliz veya akut kan kaybı gibi eritropoezin uyarıldığı durumlarda demirin absorpsiyonu artar. Eritroid hiperplazi varlığında anemi olsun olmasın demirin absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir. Eritropoetin demir absorpsiyonu üzerine etkisi yoktur⁽¹⁴⁾.

Oksalatlar, fitatlar ve fosfatlar demirle kompleks oluşturarak demir absorpsiyonunu engellerlerken hidrokinin, askorbat, laktat, piruvat, süksinat, fruktoz, sistein ve sorbitolün de aralarında bulunduğu basit redükte edici maddeler demir absorpsiyonunu artırır^(5,40,41,42,43,44). Etanolün, demir absorpsiyonuna etkisi daha az gibi görünmektedir^(5,45,46). Yaygın inanışın aksine, kırmızı şarap, polifenollerin varlığı nedeniyle demir emilimini engeller^(5,47,48). Gastrik sekresyon, geçiş süresi ve mukus salgılanması demir emilimini etkileyen faktörlerdir^(5,49). İnce barsak mukozasından organizmanın ihtiyacına göre, aktif ve pasif olarak demir emilimi gerçekleşir. Mukoza hücrelerindeki reseptörler aracılığı ile hücre içerisine giren demir vücudun ihtiyacına göre transferrine bağlanarak portal dolaşıma katılır ya da ince barsak hücrelerinde ferritin olarak kalır. Bu hücrelerin ömrünü tamamlaması ile onlarla birlikte dökülür^(4,5). Vücut, demiri muazzam bir etkinlikle korur. En büyük demir kayıpları, dışkıya dökülen intestinal

hücreler ile olur ve bu miktar günde ortalama 1 mg'dır ki, vücuttaki toplam demirin 1/1000'den daha azdır. Deri dökülmeleri ve terleme çok daha az miktarda demir kaybına neden olur. Tropikal iklimlerde bile, terle kaybedilen demir miktar minimumdur^(50,5). İdrarla çok az miktarda demir atılır. Laktasyon, günde yaklaşık 1 mg demir kaybına neden olarak toplam demir kaybını ikiye katlar. Normal menstrasyon, negatif demir dengesine katkıda bulunur⁽⁵⁾.

Normalde, erkeklerde günlük demir kaybı yaklaşık 1 mg iken menstrasyondaki bir kadında bu miktar yaklaşık 2 mg'dır. Hemokromatosisinde olduğu gibi belirgin demir fazlalığı olan bireyler, büyük olasılıkla demir yüklü hücrelerin, prensip olarak makrofajlar, boşaltımı nedeniyle günde 4 mg kadar demir kaybedebilirler⁽⁵⁾.

Feçesteki demir, gıdalardaki absorbe olmayan demir ve dökülen hücrelerden gelir⁽¹⁴⁾.

Hemoglobin sentezi için gerekli günlük demir miktarı 20-25 mg'dır. Yaşlanan eritrositleri parçalanması ile açığa çıkan demir tekrar kullanılır. Normal kişilerde kan kaybı ile eritrosit yıkımı hemen hemen eşittir. Yani kanama ve ihtiyaç artışı söz konusu değilse yaşlanan eritrositlerin parçalanmasından çıkan demir hemoglobin sentezi için yeterlidir⁽¹⁴⁾.

4. Demir Kullanımı ve Katabolizması:

Transferrine bağlı olarak kemik iliğine ulaşan demir eritrosit prekürsörleri üzerinde bulunan transferrin reseptörlerine bağlanır. Diferrik transferrin molekülü ve reseptör kompleksi (reseptör mediated endositoz) yolu ile sitozole geçer. Demir (+)3, transferrinden ayrılarak demir (+)2'ye indirgenir ve mitokondriye geçer. Mitokondride, Fe⁺⁺-protoporfirinden hem sentezi gerçekleşir. Sitozole geçen hem hemoglobine dönüşür ve yeterli hemoglobine sahip olan hücre çekirdeğini atarak dolaşıma geçer^(4,5).

5. Prevalans:

Demir eksikliği anemisi dünyadaki en yaygın beslenme problemlerinden birisidir⁽⁵¹⁾. Demir eksikliği anemisinin sıklığı, farklı yaş gruplarında, farklı cinsiyetlerde, ekonomik gruplarda ve coğrafyalarda o denli değişkenlik gösterir ki total istatistikler anlamsızdır⁽⁵⁾. Dünya popülasyonunun ¼'ünde demir eksikliği olduğunu iddia eden tahminler yapılmıştır, ancak bu tahminlerin abartılı olduğu şüphe götürmez^(5,52). Dünya popülasyonunun %10-30'unda demir eksikliği anemisi olduğu öne sürülmektedir. Amerika'da demir eksikliği anemisinin prevalansı kadınlarda %3-%5 ve erkeklerde <%1 olarak tahmin edilmekte iken anemili ya da anemisiz demir eksikliğinin sıklığı premenopozal yetişkin kadınlarda %12-%16, yetişkin erkeklerde %2'dir^(51,53,54). Dünya çapında, gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun % 30-

% 70'inde demir eksikliği bulunmaktadır^(11,55). Doğal olarak en sık gördüğümüz hematolojik hastalıkta demir eksikliği anemisidir⁽⁴⁾.

6. Patogenez:

Demir depolarının azaldığı ya da tükendiği ancak serum demir konsantrasyonunun, transferrin saturasyonunun ve kan hemoglobin miktarının normal olduğu ilk aşamaya demir eksilmesi adı verilir. Anemi olmaksızın demir eksikliğinin olması azalan ya da boşalan demir depolarıyla, serum demir konsantrasyonunun düşmesiyle ve transferrin saturasyonu ile karakterize edilen daha ileri bir aşamadır. *Demir eksikliği anemisi*, demir eksikliğinin en ileri aşamasıdır. Azalan ya da boşalan demir depoları, düşük plazma demir konsantrasyonu ve düşük kan hemoglobin konsantrasyonları ile karakterize edilir⁽⁵⁾. Demir eksikliği, diyetle yeterli demir bulunmaması veya diyetle var olmasına rağmen çeşitli nedenlere bağlı olarak emilememesi, gebelik, emzirme ve süt çocukluğu dönemi gibi fizyolojik olarak ihtiyacın arttığı durumlarda ve gastrointestinal veya diğer sistemlerden kan kaybedilmesi durumlarında meydana gelebilir^(4,11). Demir eksikliği yukarıda sayılan herhangi bir nedenle gelişebilir, evreler halinde ilerler ve tükenmeye yol açar⁽⁶⁾.

Evre 1: Demir kaybının alımdan daha fazla olması depo demirinin (kemik iliğindeki demir) giderek tükenmesine neden olur⁽⁶⁾. Hb ve serum demiri normal kalsa da serum ferritin konsantrasyonu düşer (<20 ng/mL)⁽⁶⁾. Depo demir azaldıkça besinle alınan demirin emilimi ve transferrin konsantrasyonunda kompensatuar bir artış (demir bağlanma kapasitesinde artışla ortaya çıkar) görülür⁽⁶⁾.

Evre 2: Tüklenen demir depoları eritroid kemik iliğinin gereksinimlerini karşılayamaz⁽⁶⁾. Plazma transferrin düzeyi yükseldikçe, serum demir konsantrasyonu düşer, eritropoez için demirde ilerleyici azalmaya neden olur⁽⁶⁾. Serum demir <50 mikrogram/dL'ye (<9 mikromol/L) ve transferrin saturasyonu <%16'ya düşünce eritropoez bozulur⁽⁶⁾. Serum ferritin reseptör konsantrasyonu yükselir (>8.5 mg/L)⁽⁶⁾.

Evre 3: Eritrositler ve endekslerinin normal görüldüğü anemi ortaya çıkar⁽⁶⁾.

Evre 4: Mikrositoz ve sonrasında hipokromi mevcuttur⁽⁶⁾.

Evre 5: Demir eksikliği dokuları etkiler, semptomlar ve belirtilere yol açar⁽⁶⁾.

7. Etyoloji:

Demir eksikliği olan bir hastanın değerlendirilmesinde en önemli nokta demir ihtiyaçları ile demir desteği arasındaki dengesizliğin nedenini saptamak ve tedavi etmektir. Demir ihtiyacının artışına sebep olarak demir eksikliği oluşturan en yaygın neden kronik kan kaybıdır; erkeklerde ve post-menapozal kadınlarda demir eksikliği hemen hemen her zaman gastrointestinal kan kaybına işaret eder⁽¹¹⁾. Demir eksikliği, kronik kan kaybının, demirden eksik diyetle beslenmenin, demir emilim bozukluklarının, gebelik ve laktasyonda demirin fetal ve yenidoğan eritropoesisinde kullanılmasının, hemoglobinürinin eşlik ettiği intravasküler hemolizin ya da bu faktörlerin kombinasyonlarının sonucu olarak ortaya çıkar. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin de önemli olduğunu ortaya koymuştur. Demir eksikliği anemisi riskini arttıran transferrin polimorfizmi ve trombosit kollajen reseptörü polimorfizmi dışında varsayılan genetik faktörlerin demir eksikliğini nasıl etkilediği bilinmemektedir⁽⁵⁾. Aneminin en sık rastlanan nedeni olan demir eksikliğinin primer mekanizmasının her zaman kan kaybı olduğu düşünülmelidir; erişkinlerde hemen hemen tek olası mekanizmadır. Erkeklerde en sık rastlanan neden, genellikle gastrointestinal kanaldan olan kronik gizli kanamadır⁽⁶⁾. Demir gereksiniminin artması, demir emiliminin azalması ya da her ikisi birden de demir eksikliğine neden olabilir⁽⁶⁾. Farklı bir sınıflandırma ile demir eksikliği nedenlerine bakıldığında;

Demir eksikliği nedenleri

1-Artan demir ihtiyacı

*Kan kayıpları

- gastrointestinal sistem kayıpları
- genitoüriner sistem kayıpları
- solunum sistemi kayıpları
- kan bağıışı

*Büyüme

*Hamilelik ve laktasyon

2-Yetersiz demir alımı

*Diyetteki demir biyoyararlanımının yetersizliği

*Demir absorpsiyonu bozuklukları

*İntestinal malabsorpsiyon

- gastrik cerrahi operasyonlar
- demir transportu bozuklukları⁽¹¹⁾

Demir eksikliği anemisinin patogeneğinde önemli başlıca 3 faktör vardır⁽¹⁴⁾:

a. Vücudun demire olan ihtiyacının artması:

Büyüme çağını, gebelik, lohusalığı bu duruma örnek verebiliriz⁽¹⁴⁾. Bir insanın demir ihtiyacı sadece fizyolojik kayıpları ve büyüme ile hamilelik ihtiyaçlarını karşılamakla kalmaz, aynı zamanda patolojik kayıpları karşılayabilmek üzere ek miktarda demir gerekir⁽¹¹⁾. Fizyolojik demir kayıpları genellikle idrar, safra ve ter ile; demir içeren hücrelerin intestinal ve üriner sistemden atılmaları ile; gizli gastrointestinal kan kayıpları ile; kadınlarda menstruasyon ve hamilelik döneminde oluşan uterus kayıpları ile oluşur. Normal bir erkekte günlük bazal demir kaybı 1.0 mg/gün'den biraz azdır. Hamilelik dönemindeki toplam demir kaybı 500 mg kadardır, ya da bir başka deyişle, 280 günlük bir gestasyon dönemi için günde 2 mg kadardır^(11,56). Düşük doğum ağırlıklı ve postnatal büyüme hızı daha fazla olan premature bebekler demir takviyesi almadıkları sürece demir eksikliği bakımından risk altındadırlar . Yaşamın ilk yılındaki hızlı büyüme sırasında term bebeklerin vücut ağırlıkları normalde 3 katına çıkar ve demir ihtiyacı yüksek düzeydedir^(11,57). Demir eksikliği anemisinde yüksek risk grubu olan 12 ile 24 ay arasında çocuklarda sebep hızlı büyüme ve buna karşın diyetle demirin yetersiz alınmasıdır^(7,58,59). Hızlı büyümenin olduğu başka bir dönem olan adolesanlarda ise demir kaybının diyetle yerine konmaması demir stoğunu tüketmektedir^(7,60). Büyüme çağındaki çocuklarda, gebelik ve emzirme döneminde artmış ihtiyaçlar nedeniyle ve yine düşük gelir gruplarında, vejeteryanlarda diyetle yeterli demir bulunmadığı için demir eksikliği gelişebilir^(4,24).

b. Yetersiz demir alımı:

(1) Yetersiz demir alımı: Genellikle yetersiz demir alınması tek başına sebep değildir, birlikte bulunan ihtiyacın artması veya kronik kan kaybı olmadıkça, gıdada demirin alınmasının azlığına bağlı demir eksikliği anemisi çok nadirdir, daha çok açlık çekilen ülke ve bölgelerde karşımıza çıkar. İnfantlar ve genç çocuklar için önemli olabilir⁽¹⁴⁾. Bebeklerde demir eksikliğinin en yaygın nedeni, yetersiz demir içeren ilavesiz süt diyetleridir. Yaşamın ilk yılında, zamanında doğan bebeklerde 160 mg, premature bebeklerde yaklaşık 240 mg demir artan kırmızı hücrelerin ihtiyacını görmeye yeter⁽⁵⁾.

(2) Absorbsiyon bozukluğu: Subtotal veya total gastrektomi veya gastroenterostomi, Billroth II gibi barsak pasajını hızlandıran operasyonlardan sonra, gluten enteropatisi (Çöliyak hastalığı, tropikal sprue vb.) ve diğer malabsorpsiyon sendromlarında, pikası olan kimselerde ise yetersiz demir emilimi nedeniyle demir eksikliği gelişir^(4,14). Demir absorpsiyonunun kendi

bozukluğu nadiren demir eksikliğine neden olur. Demirin intestinal malabsorbsiyonu daha genel bir sendromun bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir^(11,61). Pika, besin maddelerinin ya da besin olmayan maddelerin çiğnenmesi veya yenilmesi olarak tanımlanabilir ve alınan materyal demir absorpsiyonu için bir inhibitör içeriyorsa demir eksikliğine neden olabilir⁽¹¹⁾. Kil ve toprağın demirin barsaktan absorpsiyonunu engellediği radyoizotopik tekniklerle gösterilmiştir. Eğer toprak ve kil pikası çocuklukta başlar ve devam ederse, demir eksikliği anemisi ile birlikte boy kısalığı, hepatosplenomegali, primer ve sekonder seks karakterlerinde gerilik, yüzde kırmızı-kahverengi pigmentasyonla kendisini gösteren Tayanç-Reimann-Prasad Sendromu ortaya çıkar. Pika erişkin yaşlarda başlarsa boy kısalığı görülmez⁽¹⁴⁾. Aşırı lifli, fosfat ve fitatlardan zengin diyet, aşırı çay tüketimi de diyetle yeterli alım olsa bile emilimini engelleyerek demir eksikliğine yol açabilir^(4,6).

Aklorhidri varlığında demir absorpsiyonu bozulur. Diğer taraftan demir eksikliği anemisinin kendisi de gastrik mukozada değişikliklere yol açarak aklorhidriye neden olur. Aneminin tedavisi ile asit bazen mide suyunda belirir⁽¹⁴⁾. Demir gereksiniminin artışı ve yetersiz demir alımı demir eksikliğinin oluşumunda sıklıkla birlikte görev alırlar. İnek sütüyle beslenen bebeklerde hem demirin biyoyararlanımı düşüktür, hem de bu süt bebeklerde gastrointestinal kanamalara neden olarak demir kaybını artırır⁽¹¹⁾.

c. Kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği:

Erişkin yaşta görülen demir eksikliklerinin hemen hemen tamamı kan kaybına bağlıdır^(4,6). En çok gastrointestinal kanalın selim ve habis lezyonları (hemoroidler, peptik ülser, hiatus hernisi, mide ve kolon kanseri, kronik aspirin kullanımı, özofagus varisleri) ve kancalı kurt infestasyonu demir eksikliğine bağlı anemiye yol açar, fakat diğer sistemlerden olan kronik kan kayıplarında (myomlar, erozyonlar, tekrarlayan hemoptiziler) anemi nedeni olabilir⁽¹⁴⁾. Operasyonlardan sonra anastomoz yerinde ülser teşekkülü oluşabilir⁽¹⁴⁾. Her ay menstruasyon ile ortalama 10 mg, bir gebelik boyunca ise menstruasyon olmamasına rağmen 700 mg civarında kan kaybı olur, yine emzirme sırasında günde 1 mg demir kaybı söz konusudur^(4,62). Gebelik sırasında fetus gelişimi nedeniyle belirgin bir demir kaybindan söz edilebilir⁽⁶⁾. Adolesan dönemde kızlar menstruasyonda fazla miktarda kan kaybetmeleri nedeniyle yüksek riks altındadır^(7,60). Erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda demir eksikliği sıklıkla gastrointestinal sistemden kayıplara bağlıdır. Demir eksikliği sıklıkla gizli gastrointestinal malignitelerin ilk bulgusudur. Alkol, salisilatlar, steroidler ve non-steroid anti-enflamatuvar ajanlar gibi ilaçların kronik olarak tüketimi kan kaybına neden olabilir ya da kaybı destekleyebilir⁽¹¹⁾. Aspirin alma alışkanlığı, hiatal herni, peptik ülser, gastrit, divertikül

ve polipler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal sistemin maligniteleri ve paraziter hastalıklar bu sistemden olan kan kayıplarının en sık nedenleridir^(4,63,11). Bunun dışında menometroraji, taş ve tümör gibi nedenlerle üriner sistemden olan kayıplar, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ve mikroanjiopatik hemolitik anemi gibi intravasküler hemoliz durumlarında idrar ile hemosiderin, ferritin ve/veya hemoglobin kaybetmek suretiyle, masif hemoptizi ve idiopatik akciğer hemosiderozisinde ise kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği gelişebilir^(4,6). Kusurlu kalp kapağı protezi kronik intravasküler hemoliz yapar⁽⁶⁾. Sık aralıklarla ve düzenli olarak kan bağışında bulunanlar ve kanama diyatezi olan kimselerde demir eksikliği gelişebilir^(4,11).

Dünya çapında gastrointestinal kanamanın en yaygın nedeni kancalı kurtlardır, ancak *Schistosomania mansoni* ya da *Schistosoma japonicum* ve ağır *Trichuris trichura* infestasyonu gibi diğer helmantik infestasyonlar da kanamadan sorumlu olabilir⁽¹¹⁾. *Ancylostoma duodenale* ve *Necator americanus*, gastrointestinal infestasyona neden olan iki çengelli solucan türüdür. Yurdumuzda Doğu Karadeniz Bölgesinde her iki tür birden, Doğu Akdeniz Bölgesinde ise sadece *Ancylostoma duodenale* görülür. İnce barsaktaki erişkin parazitler karın ağrısı, diyare ve kilo kaybına neden olabilirler. Hasta, parazitin kan emmesine bağlı kan kaybetmeye başlar. Ancak emilen kandan çok daha fazlası boşa akıtılır. Parazit bağırsakta başka bir bölgeye tutunduğunda, daha önceki lezyondan kan kaybı devam eder. *Ancylostoma duodenale* daha fazla kan kaybına neden olur. Diğer bir infestasyon *Trichuris trichiura*'dır. Ağır olgularda kan emme, malnütrisyon ve fragil kolondan kan kaybına bağlı olarak hipokrom mikrositer anemi gelişir⁽⁶⁴⁾.

KAN KAYBININ NEDENLERİ

Solunum sistemi

- Karsinoma
- Epistaksis
- İdiyopatik pulmoner hemosideroz
- Telanjektazi

Sindirim sistemi

- Özefagus
 - Varisler
- Mide
 - Anjiyodisplazi
 - Antral vasküler ektazi
 - Karsinoma
 - Hemanjiyoma
 - Hiatus hernisi

Hipergastrinemi
Leyomiyoma
Mukozal hipertropi
Ülser
Varisler
Karpuz karın
Kolon
Amebiyaz
Anjiyodisplazi
Karsinoma
Divertikülozis
Hemanjiyoma
Polipler
Telenjektazi
Ülseratif kolitler
Safra sistemi
Çıkık pankreas
Karsinoma
Kolit
İntrahepatik kanama
Anevrizma
Travma.⁽⁵⁾

Nadiren herhangi bir nedene bağlı olarak kronik, tekrarlayan hemoptizi nedeniyle ortaya çıkan solunum yolundan kan kaybı da demir eksikliğine neden olabilir⁽¹¹⁾. Seyrek görülen Goodpasture sendromu⁽⁶⁵⁾ ve idiyopatik pulmoner sideroz⁽⁶⁶⁾ bariz hemoptizi ve intrapulmoner kanama yapmayabilir, ancak demirin pulmoner makrofajlar içinde hapsolmasına neden olur. Her ne kadar demir yine de vücut içinde kalmış olsa da bu hapsolmuş demir sistemik kullanım için “kayıp” durumdadır ve ağır demir eksikliği anemisi gelişebilir^(11,65,66). Tekrarlayan kan bağışları (özellikle menstruasyon dönemindeki kadınlarda) demir eksikliğine neden olabilir^(11,67). Demir takviyesi olmadan hamilelik kimi kaynaklara göre 1200-1500 ml kana eş demir kaybını beraberinde getirir. Doğum sonrasında menstruasyonun tekrar başlaması genellikle birkaç ay gecikir, ancak eğer bebek anne sütü ile besleniyorsa kaybı karşılamak için laktasyon günde 0.5-1.0 mg demir alınmasını gerekli kılar⁽¹¹⁾.

8. Klinik Bulgular:

Klinik genellikle yavaş gelişir ve vücut anemiye karşı adaptasyon mekanizmaları geliştirir. Bu nedenle birçok hasta asemptomatik kalabilir ve demir eksikliği anemisi bir başka

nedenle yapılan incelemeler sonucunda tesadüfen saptanabilir. Demir eksikliğine yol açan altta yatan nedene bağlı semptomlar görülebilir⁽⁶⁸⁾. Aneminin semptomları ve belirtileri dokulardaki hipoksinin şiddetine, süresine ve kardiyovasküler-pulmoner kompensasyon yanıtlarına bağlıdır⁽⁶⁾. Demir eksikliği anemisi olan kişiler; 1) hiçbir bulgu ve semptom olmaksızın sadece laboratuvar testlerindeki anormallikler nedeniyle dikkat çekebilirler, 2) Demir eksikliği anemisinin oluşmasında sorumlu olan altta yatan bozukluklar nedeni ile başvurabilirler, 3) tüm anemilerde görülen ortak bulgular nedeniyle başvurabilirler, 4) pagofaji, kaşık tırnak ve mavi sklera gibi daha çok demir eksikliği anemisine özgü olduğu düşünülen bir ya da birkaç bulgu nedeniyle dikkat çekebilirler. Ayrıca, anemi olsun ya da olmasın huzursuz bacak sendromu olan hastaların büyük bir bölümünde demir eksikliği bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Demir depolarının komplikasyona neden olmayacak kadar tüketimi genellikle semptom ve bulgu vermez ancak demir yedeği olmayan hastalar kan kaybı, büyüme ya da hamilelik nedeniyle artabilecek demir ihtiyacına hızlı bir yanıt oluşturamazlar. Vücut demir miktarının daha da azalması fonksiyonel demir bileşiklerinin sentezini kısıtlayarak anemiye neden olur. Bu durum asemptomatik olabileceği gibi çeşitli klinik bulgular da verebilir⁽¹¹⁾.

Demir eksikliği anemisinde görülebilen semptomlar;

1-Anemiye bağlı genel semptomlar:

- Halsizlik ve yorgunluk (en sık görülen semptomdur)
- Solukluk
- Egzersiz dispnesi
- Baş ağrısı
- Çarpıntı, senkop, kulak çınlaması
- Uyku bozukluğu, libido azalması, saç dökülmesi
- Konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, baş dönmesi, anjina pectoris, iştahsızlık
- Kilo kaybı

2- Anemiye orantısız aşırı yorgunluk (demir içeren enzimlerin disfonksiyonuna bağlı)

3- Angular stomatit, atrofik rinit, glossit, kaşık tırnak (koilonişi)

4- Splenomegali % 10

5- KİBAS, papillaödem, psödötümör serebri

6- Disfaji (Plummer Winson veya Paterson Kelly sendromu)⁽⁶⁸⁾.

Bu bulguların belirginliği aneminin gelişme hızına ve derecesine bağlıdır⁽¹¹⁾. Özellikle yavaş gelişen kronik demir eksikliği durumlarında bulgular silik olup klinik belirtiler de yavaş

ilerler. Halsizlik, iştahsızlık, sinirlilik, inatçı baş ağrıları, ekstremitelerde uyuşmalar, nefes darlığı, çarpıntı hissi, dudak kenarında çatlaklar, yutma güçlüğü gibi belirtiler görülür^(4,11). Çocuklarda, büyüme ve motor gelişiminde duraklama, huzursuzluk, uykuya eğilim, öğrenme ve davranış bozuklukları, infeksiyonlara karşı direnç azalması, fiziksel ve metabolik streslere karşı dayanıksızlık gibi belirtiler ön planda iken erişkinlerde hafıza bozuklukları, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, taşikardi, anjina pektoris, ödem ve ortopne gibi yakınmalar ön plandadır^(4,5).

Demir eksikliği anemisi olan gebelerde erken doğum eylemi ve olumsuz fetal gelişmeler görülebilir. Hastaların %10-30'unda uyuşma, karıncalanma gibi ekstremitte yakınmaları, psödötümör serebri, KİBAS, demir eksikliğine bağlı trombositoz sonucunda gelişen trombotik serebrovasküler olaylar da nadir görülen bulgulardır⁽⁴⁾. Dokular üzerine farklı bir etki, belki de demir içeren enzimlerle ilişkili olarak hücrel enzim işlev bozukluğu sonucunda yorgunluk ve enerji kaybı meydana gelir⁽⁶⁾.

Fizik muayenede, çoğunlukla yeşilimsi cilt rengi ile seyreden cilt solukluğu en çarpıcı bulgudur. Mukozaların da soluk olması cilt rengine bağlı yanılmaları önleyebilir. Dil papillalarında atrofi, glosit, ağız kenarında ragatlar, taşikardi ve masum üfürümler, % 10 hastada splenomegali, tırnaklarda uzunlamasına çizgiler ve kaşık tırnak tespit edilebilir. Bir kısım hastada subfebril ateş görülebilmektedir^(4,11). Aneminin olağan belirtilerine ek olarak demir eksikliği için spesifik olan bazı semptomlar vardır. Kronik ve ağır vakalarda pika (örn; toz ve badana) ya da pagofaji (buz yeme isteği), glossit, "cheilosis" ve kaşık tırnak (coilonychia) ve ender olarak postkrikoid özofagus ağrı ile birlikte disfaji olabilir⁽⁶⁾. Coilonychia'de tırnaklar ince, zayıf ve kırılıktır, tırnak yatağındaki epitel büyümesindeki bozukluk nedeniyle tırnağın distal yarısı konkav, başka bir deyişle "kaşık" şeklindedir. Bu durum demir eksikliği için hemen hemen daima patognomiktir ve hastaların az bir kısmında görülür^(11,69). Mavi sklera 1908 yılında Osler tarafından fark edilmiş ve demir eksikliği ile ilişkilendirilmiştir^(11,70). Demir eksikliği için oldukça spesifik ve duyarlı bir gösterge olduğu rapor edilmiştir^(11,71). Görülen mavimsi rengin skleranın incelenmesi nedeniyle ortaya çıkan koroid tabakadan kaynaklandığına inanılmaktadır. Skleradaki bu incelmenin demir eksikliği nedeniyle bozulan kollajen sentezinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Demir eksikliğinin bunlar dışında immünite bozukluğu ve infeksiyonlara dirençte azalma^(11,72), egzersiz toleransının ve iş performansının azalması^(11,73), davranışsal ve nöropsikososyal anormallikler^(11,74,75) gibi hematolojik olmayan başka sonuçlarının da olduğu sanılmaktadır ve bunlar araştırılmaya devam edilmektedir⁽¹¹⁾.

Teşhis ve tedavi öncesinde asemptomatik olduğu ifade eden pek çok hasta daha sonra kendisini çok daha iyi hissettiğini ifade etmektedir. Bu, yavaş ve kronik kayıplara vücudun uyum sağlamış olmasının bir sonucudur⁽⁴⁾.

Yaşlılarda anemiye bağlı efor anginası ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir⁽¹⁴⁾. Demir eksikliği, anemiden bağımsız bulgulara da neden olur^(11,76). Bu anormallikler eritroid dışı dokulardaki fonksiyonel demir bileşiklerinin miktarındaki düşüştan kaynaklandığı düşünülmektedir ve sonuç olarak epitelyum hücrelerinde proliferasyon, büyüme ve fonksiyonların bozulmasına neden olurlar. Epitel hücrelerinin yüksek büyüme ve yenilenme oranları nedeniyle bu hücrelerde demir gereksinimi artmıştır ve kronik demir eksikliği olan hastaların çoğunda hücreler bu durumdan etkilenir. Glossit, angular stomatit, postkrikoid özafagus webi ya da striktürü (ki bunlar habis olabilmektedirler) ve gastrik atrofi gelişebilir. Glossit, ağızda ağrı ve yanma, disfaji ve demir eksikliğinin bir arada görüldüğü kombinasyona Plummer –Vinson ya da Paterson- Kelly sendromu adı verilir^(11,77).

Paterson Kelly sendromu, yani kronik demir eksikliği anemisi nedeniyle yutma güçlüğünün bir arada olması nadiren ortaya çıkabilir. Disfajinin nedeni; özofagusun girişinde spazm, bazende epitelyal kalınlaşması, perde veya band gelişmesindedir. Sert gıdalar yutulamaz. Nedeni demirin epitalizasyonla ilgili enzimlerin yapısına girmesidir. Aneminin tedavisi ile tamamen kaybolur. Anemi tedavi edilmezse, bu bölgede, postkrikoid karsinom gelişebilir⁽¹⁴⁾.

9. Tanı ve Laboratuvar Bulguları:

Vücuttaki demir miktarı ve demir depoları hem doğrudan hem de dolaylı yollardan değerlendirilebilir, bütün klinik durumlarda demir değerlendirmesi için ideal olarak nitelendirilebilecek tek bir gösterge ya da birkaç göstergenin kombinasyonu söz konusu değildir. Ayrıca, bu göstergelerin her biri infeksiyon, inflamasyon, karaciğer hastalıkları, maligniteler ya da malnutrisyon gibi diğer durumlardan etkilenebilir ve bu nedenle eldeki veriler eşlik eden bozuklukların olası etkileri de göz önüne alınarak yorumlanmalıdır⁽¹¹⁾.

Direkt ölçümler: Doğrudan ölçümler, vücut ya da doku demir depolarının kantitatif, spesifik ve sensitif olarak belirlenmesini sağlar⁽¹¹⁾. Kantitatif flebotomi, mobilize hale geçebilecek toplam demir deposunun direkt ölçümü için kullanılan bir yöntemdir^(11,78). Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi: 1) Prusya mavisi ile boyanarak kemik iliği hemosiderin miktarının yarı-kantitatif olarak derecelendirilmesi ile ya da gerekli görülürse non-heme demirin kimyasal olarak ölçülmesi ile makrofajlarda depolanan demir miktarını gösterebilir; 2) Kemik iliğindeki sideroblastların oranı ve morfolojileri belirlendiğinde eritroid öncü

(prekürsör) hücelere demir desteğinin miktarını gösterebilir (örneğin, sitoplazmalarında demir agregasyonları görülen normoblastlar gibi); ve 3) Hematopoezin genel özellikleri hakkında bilgi verebilir. Demir ölçümü için kullanılan bu doğrudan yöntemler, invaziv prosedürler olmaları nedeniyle dezavantajlıdır⁽¹¹⁾.

İndirekt ölçümler: Vücudun demir durumunun dolaylı (indirekt) ölçümü kolay ve oldukça uygun olması nedeniyle avantaj sağlasa da bütün bu ölçümler dış etkilere açıktır ve ölçümlerin ya özgünlükleri (spesifite), ya duyarlılıkları (sensitivite) ya da bunların ikisi birden eksik olabilmektedir⁽¹¹⁾. Plazma ferritin ölçümü, vücuttaki demir depolarının saptanması için yararlı dolaylı yöntemdir^(11,79). Plazma transferrin reseptör konsantrasyonunun ölçümü demir eksikliğini belirlemede yeni ve yararlı bir yoldur^(11,80). Plazma transferrin reseptörlerinin büyük bir kısmı eritroid kemik iliğinden kaynaklanır ve bu nedenle konsantrasyonları daha çok eritroid kemik iliği aktivitesince belirlenir. Eritroid hipoplazili hastaların (aplastik anemi, kronik renal yetmezlik) dolaşımında çözünebilen transferrin reseptörü düzeyinin düşük olduğu görülmüştür, ancak eritroid hiperplazili hastalarda (talasemi major, orak hücreli anemi, bozuk eritropoeise bağlı anemi, kronik hemolitik anemi), bu reseptör düzeyi yüksek bulunmuştur⁽¹¹⁾. Plazma ferritin reseptör konsantrasyonunun ölçümü özellikle demir eksiliği anemisi ve kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili aneminin ayırımı yapmaya yardımcı olur⁽¹¹⁾. İnflamasyonu ya da karaciğer hastalığı olan hastalarda plazma ferritin konsantrasyonu demir depolarına göre oransız olarak artmış olabilir de transferrin reseptör konsantrasyonunun bu bozukluklardan etkilenmediği sanılmaktadır ve bu yöntem bu nedenle demir eksikliğı için daha güvenilir bir laboratuvar göstergedir^(11,80). Deferozamin ya da dietilentriamin penta-asetat gibi şelasyon ajanları ile idrarla atılan demirin ölçümü vücuttaki demir deposunun ölçümünün başka bir yoludur^(11,81). Eritrosit çinko protoporfirin düzeyi daha uzun vadede eritroid öncü hücelere (prekürsör) demir desteğinin incelenmesinde bir göstergedir^(11,82). Eritrosit çinko protoporfirinin artışı (bazen çinko protoporfirin/heme oranı olarak da ölçülür) özgün değildir, çünkü bu konsantrasyon sadece demir eksikliğı ile değil demir kullanımını kısıtlayan inflamasyon, malignite ve askorbat eksikliğı gibi diğer durumlarda da artar; bu değerler sideroblastik anemilerin pek çoğunda, özellikle de kronik kurşun zehirlenmesinde de artar^(11,82,83).

Anemilerin morfolojik sınıflandırılmasına bakıldığında demir eksikliğı anemisi hipokrom mikrositik anemidir^(4,6,11). Mikrositer anemiler hem ya da globin sentezinin değiştiğini düşündürür. Mikrositik aneminin ayırıcı tanısında pika ve özellikle pagofaji demir eksikliğı düşündürse de patognomonik semptom ya da belirti yoktur. Bu nedenle laboratuvar bulguları tanı açısından büyük önem taşır⁽⁶⁾.

Demir eksikliği anemisindeki olan değişikliklere kısaca bakıldığında; morfolojik değişiklikler; mikrositik, anizositoz, poikilositoz ile retikülositopeni, hiperplazik kemik iliği, hemoglobinyonda gecikme olarak özetlenebilir. Demir eksikliği anemisinde eritropoesisde eksiklik vardır⁽⁶⁾.

Kan yaymasındaki morfolojik bulgular, demir eksikliği anemisinin ileri dönemlerinde daha belirgindir, erken dönemlerde normokrom normositer olabilirse de eritrositler çoğunlukla hipokrom mikrositer özelliktedir. Hipokromi nedeniyle hemoglobin hematokrite göre daha düşük olabilir. Hemoglobin ve hematokritin yanı sıra ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu düşüktür. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ise artmıştır. RDW artışı özellikle talasemiler ile ayırıcı tanıda önemlidir. Anizositoz, poikilositoz, içlerindeki hemoglobin azlığına bağlı olarak tamamen boşalmış olan annütositler, eliptosit ve hedef hücreleri demir eksikliğinin diğer periferik kan yayması bulgularıdır^(4,6).

Retikülosit sayımı genellikle normal, bazı nadir vakalarda ise azalmıştır⁽⁴⁾. Retikülosit hemoglobin içeriği (CHR) gibi retikülosit hücre endekslerinin ölçümü, hem komplikasyonsuz demir eksikliklerinde hem de rekombinan eritropoietin alan hastalardaki “fonksiyonel” demir eksikliğinin varlığında oluşan demirden eksik eritropoezin erken dönemde saptanması için bir yoldur^(11,85). Reaktif trombositoz olabilir⁽⁶⁸⁾. Trombositler akut kanamalı vakalarda daha belirgin olmak üzere artmıştır⁽⁴⁾. Kemik iliğinde, eritroid hiperplazi saptanır. Normoblastlarda çekirdeğin olgunlaşmasına rağmen sitoplazmada yeterince hemoglobinizasyon görülmez⁽⁴⁾. Prusya mavisi ile yapılan demir boyasında hemosiderin ve sideroblast görülmez⁽⁴⁾.

Serum demiri düşük, total demir bağlama kapasitesi ise artmıştır^(4,6,11). Plazma demir miktarında gün içinde ve günler arasında %30'a varan dalgalanmalar nedeniyle transferrin saturasyonunun yorumlanması karmaşık bir hal alır. Dahası, plazma demiri enfeksiyonlar, inflamasyonla, malignitelerle ve askorbat eksikliği ile azalırken; demir alımının artışı, aplastik ve sideroblastik anemiler, inefektif eritropoez ve karaciğer hastalığında artar⁽¹¹⁾. Transferrin saturasyonu düşük, genellikle %15'in altındadır⁽⁴⁾. “Transferrin saturasyonu=serum demirx100/serum demir bağlama kapasitesi” şeklinde hesaplanır⁽¹⁴⁾. Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır^(4,6). Transferrin artmıştır⁽⁶⁸⁾. Serum ferritini düşük, genellikle 10 ng/mL'nin altındadır. Serum ferritini demir eksikliği tanısında kıymetli bir parametredir, ancak karaciğer parankim hastalığı, kronik inflamatuvar hastalıklar, bazı enfeksiyonlar ve depo hastalıklarının seyrinde demir eksikliği bulunmasına rağmen, normal ferritin değerleri görülebilir. Hipotiroidi, gebelik, C vitamini eksikliğinde ise ferritin, sentezi azaldığı için düşük bulunabilir^(4,11). Ferritin, demir depolarının miktarını gösteren serum belirleyicisidir ve

ferritinde azalma demir eksikliği anemisinin ilk bulgusudur⁽⁶⁸⁾. Serum transferrin saturasyonu ise oldukça hassas ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Demir eksikliği anemisinde serum transferrin saturasyonu azalmış olarak bulunur. Serum ferritin etkilendiği inflamatuvar olaylardan etkilenmediği için bu gibi durumların varlığında serum ferritinden daha kıymetlidir⁽⁴⁾. Eritropoetin düzeyi artmıştır⁽⁴⁾.

Periferik kanın hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit, eritrosit indeksleri, eritrosit volüm dağılımı ve retikülosit sayımları ile ya da eritrosit morfolojisinin incelenmesi ile değerlendirilmesi ancak demir depolarının tüketimi eritropoez için gerekli demir teminini sağlayamadığında anormallik gösterir. Değişiklikler demir eksikliğine özel değildir ve talasemi gibi hemoglobin sentezinin eksik olduğu diğer durumlarda, infeksiyonlarda, inflamasyonla, karaciğer hastalıkları ve malignitelerle de görülebilir. Demir fazlalığı periferik kanda herhangi bir tanısız anormallik oluşturmaz. Buna karşın, retikülosit hemoglobin içeriğinin (CHR)¹⁴ ya da ilgili retikülosit hücre indekslerinin ölçümü demir eksikliği nedeniyle düşen eritropoezin erken dönemde belirlenebilmesi için umut vaat eden bir yöntemdir⁽¹¹⁾.

Çözünebilen transferrin reseptörü, doku transferrininin kısaltılmış bir formudur (rölatif moleküler kitle (M_r) 85000) ve hücre membranından proteolitik olarak salınmış olan N-terminal sitoplazmik domainden oluşur. Bugün, insan plazmasında bu çözünebilen transferrin reseptörünün kısaltılmış formunu belirleyebilen immün analiz yöntemleri kullanılabilir. Plazma transferrin reseptörlerinin büyük bir kısmı eritroid kemik iliğinden kaynaklanır ve bu nedenle konsantrasyonları daha çok eritroid kemik iliği aktivitesince belirlenir. Eritroid hipoplazili hastaların (aplastik anemi, kronik renal yetmezlik) dolaşımında çözünebilen transferrin reseptörü düzeyinin düşük olduğu görülmüştür ve eritroid hiperplazili hastalarda (talasemi major , orak hücreli anemi, bozuk eritropoeze bağlı anemi, kronik hemolitik anemi) bu reseptör düzeyi yüksek bulunmuştur⁽¹¹⁾.

Demir eksikliği de çözünebilen transferrin konsantrasyonunu artırır. Plazmadaki transferrin reseptör konsantrasyonu doku reseptörünün vücuttaki toplam miktarını yansıtır; bu nedenle, eritroid hiperplaziye neden olan başka durumların yokluğunda bu reseptörlerin konsantrasyonundaki herhangi bir artış , doku demir eksikliği için duyarlı ve kantitatif bir ölçüm sağlar^(79,80,11). Plazma ferritin reseptör konsantrasyonunun ölçümü özellikle demir eksikliği anemisi ve kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili aneminin ayırımı yapmaya yardımcı olur. İnflamasyonu ya da karaciğer hastalığı olan hastalarda plazma ferritin konsantrasyonu demir depolarına göre oransız olarak artmış olabilirse de, transferrin reseptör konsantrasyonunun bu bozukluklardan etkilenmediği sanılmaktadır ve bu yöntem bu nedenle demir eksikliği için daha güvenilir bir laboratuvar göstergedir^(11,80).

Plazmadaki demir miktarı ve transferrin saturasyonu; plazma demirinin total demir bağlama kapasitesine oranını gösterirler ve bu nedenle dokulara demir desteğinin ölçümüne el verirler. Depo demirin tükenmesinden sonra serumdaki demir miktarı düşer; transferrin saturasyonunun %16'dan az oluşu demir eksikliğinde yapılan eritropoezin bir göstergesidir. Buna karşın, transfüzyonla aşırı demir yüklemelerinde olduğu gibi, makrofajlar içindeki demir depolarının artışında plazma demiri ve transferrin saturasyonu değerleri güvenilir bir biçimde artmaz, ancak parankimdeki demir yüküyle birlikte transferrin saturasyonu artabilir. Plazma demir miktarında gün içinde ve günler arasında % 30'a varan dalgalanmalar nedeniyle transferrin saturasyonunun yorumlanması karmaşık bir hal alır. Dahası, plazma demiri infeksiyonlarla, inflamasyonla, malinitelerle ve askorbat eksikliği ile azalırken; demir alımının artışı, aplastik ve sideroblastik anemiler, inefektif eritropoez ve karaciğer hastalığında artar⁽¹¹⁾.

Demir eksikliğinin tanınmasında plazma ferritin değerinin düşük oluşu çok önemlidir. Depo demir düştükçe plazma ferritin konsantrasyonları da düşer; 12 µg/L nin altındaki plazma ferritin konsantrasyonu, hemen hemen her durumda demir deposunun yokluğu için tanı koydurur. Plazma ferritin konsantrasyonlarını demir depolarındaki düşüklükten bağımsız olarak azaltabilecek bilinen iki durum ise hipotiroidizm ve askorbat eksikliğidir^(84,11), ancak bu durumlar aneminin klinik yorumlanmasında çok nadir olarak sorun yaratırlar. Plazma ferritin değerinin artışı demir deposunun artışı gösterebilir, ancak bir dizi hastalık vücuttaki demir deposundan bağımsız olarak plazma ferritin düzeyini artırabilir. Plazma ferritini bir akut faz reaktanıdır, ferritin sentezinin artışı sistemik inflamasyon etkilerinin genel işleyişinin bir parçasıdır. Bu nedenle; ateş, akut infeksiyonlar, romatoid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklar plazma ferritin konsantrasyonunu artırabilir. Karaciğere ya da ferritinden zengin diğer dokulara olası bir akut ya da kronik hasar enflamatuvar yanıt aracılığıyla ya da hasar almış parankim hücrelerinden doku ferritinlerinin salınımıyla plazma ferritin düzeyi artabilir; bu doku ferritinleri glikozilasyona uğramamıştır⁽¹¹⁾.

10. Ayırıcı Tanı:

Demir eksikliği, demir depolarının olmadığı tek mikrositer, hipokrom hastalıktır; diğer tüm hastalıklarda depo demir ya normal ya da artmıştır. Bu nedenle, demir eksikliği tanısı kemik iliği incelemesi ile vücuttaki demir depolarının doğrudan değerlendirilmesi sayesinde hemen her zaman doğrulanabilir. Eğer demir deposu yoksa demir eksikliği anemisi tanısı konulur; eğer hemosiderin varsa demir eksikliği dışlanmış olur⁽¹¹⁾. Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında diğer hipokrom anemileri (hemoglobino patiler, kronik hastalık anemileri, sideroblastik anemiler) düşünülüp araştırmak gerekir⁽¹⁴⁾. Kronik hastalık anemisi de sıklıkla

hipokrom mikrositik anemi ile seyrettiği için demir eksikliği anemisi ile ayırıcı tanısı önemlidir. Kronik hastalık anemisinde serum demiri ile beraber total demir bağlama kapasitesi de düşüktür, transferrin saturasyonu normaldir. Serum ferritini normal veya artmıştır. Bazı kronik hastalık anemileri demir eksikliği ile beraber bulunabilir^(4,11). Hemoglobinopatiler, özellikle de talasemiler hemolitik anemilerdir, yani retikülosit sayısı yüksektir (demir eksikliği anemisinde ise retikülosit sayısı düşüktür) ve hemoglobin elektroforezi tanıyı koydurur⁽¹⁴⁾. Talasemilerde MCV değerinin, hemoglobin değeri için beklenenden daha düşük olduğu görülür. RDW normaldir. Serbest eritrosit protoporfirini normal veya düşüktür. Periferik yaymada hedef hücreleri daha belirgindir⁽⁴⁾. β Talasemi taşıyıcılığında ise MCV düşük ancak eritrosit sayısı artmıştır^(4,11). Hemoglobin elektroforezinde Hb A2 artmıştır. Ancak β Talasemi minörde beraberinde demir eksikliği de var ise Hb A2 normal olup, ancak demir eksikliğini düzeltilmesi ile A2'nin artmış olduğu gösterilebilir⁽⁴⁾. Miyelodisplastik anemilerde hipokrom mikrositer olabilmekle beraber genellikle dimorfik eritrosit morfolojisi ile seyreder. Ferritin ve serum demiri artmış, total demir bağlama kapasitesi azalmıştır. Kemik iliğinde Prusya mavisi ile boyanabilen demir mevcuttur⁽⁴⁾. Periferik kan incelemesinde blastik hücreler ve diğer serilere ait displastik değişiklikler görülebilir⁽⁴⁾. Bunların dışında ayırıcı tanıda konjenital diseritropoeitik anemi, miksödem, herediter sideroblastik anemiler, miyeloproliferatif hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları da düşünülmelidir^(4,11).

Mikrositer, hipokrom hastalıkların tanısındaki zorluklar genellikle kemik iliğinin doğrudan incelenmesinin mümkün olmadığı durumlarda ortaya çıkar ve bu durumda tanı demir durumunun indirekt göstergelerine dayanır. İndirekt göstergelerden olan plazma ferritin düzeyi, ferritin konsantrasyonunun 12 $\mu\text{g/L}$ 'den az olduğu durumlarda çok yararlı bir göstergedir; çünkü hipotiroidizm ya da askorbat eksikliği söz konusu değil ise bu kadar düşük ferritin düzeyleri demir eksikliği için oldukça spesifiktir. Buna karşın, normal değer aralığındaki ferritin plazma konsantrasyonu depo demirin var olduğunu göstermez, bunun sebebi ise ferritin konsantrasyonu demir durumundan bağımsız olarak; infeksiyon, inflamasyon, maliniteler, karaciğer hastalıkları ve diğer durumlarda da artmasıdır. Plazma transferrin reseptör konsantrasyonunun ölçümü demir eksikliği anemisini kronik inflamasyon hastalıkları ile ilişkili olan anemiden ayırmada yararlı olabilir. Serum transferrin reseptör konsantrasyonunun serum ferritinine oranlanması, demir eksikliğini tanıması için daha iyi bir yol olabilir^(79,11).

Mikrositer, hipokrom anemide ayırıcı tanı

** Demir deposu düşük ise demir eksikliği anemisi

**Demir deposu normal ya da artmış ise; demir metabolizması bozukluğu (kronik hastalık anemisi, demirin eksik emilimi, eksik transportu ya da kullanımı)

**Globin sentezi bozuklukları

-talasemi

-diğer mikrositer hemoglobinopatiler

**Hem sentezi bozuklukları:

Sideroblastik anemiler (kalıtsal, edinsel)⁽¹¹⁾

Kronik infeksiyon, inflamatuvar ya da malign hastalıkların varlığında demir eksikliğinin belirlenmesi bu hastalıkların olmadığı durumlara göre daha sorunludur. Demir eksikliği kronik hastalık anemisine etkisi olsa bile, bu hastalıklarda oluşan anemide transferrin konsantrasyonu düşerken plasma ferritin konsantrasyonu artar. Bu durumda , kemik iliği değerlendirmesi kesin bilgi verir. Eğer demir eksikliği varsa kemik iliğinde demir deposu yoktur. Eğer kronik hastalık anemisi varsa demir deposu yerindedir ve tipik olarak da artmış durumdadır. Demir eksikliğinin kronik hastalık anemisine etkisinin olup olmadığını anlamak için bir demir tedavisi uygulamak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir⁽¹¹⁾.

11. Tedavi:

Tedaviye başlamadan önce, mutlaka demir eksikliğine yol açan durum tespit edilerek ortadan kaldırılmalıdır. Böylece hem altta yatan daha önemli bir hastalığın bulunması hem de tedavinin daha başarılı olması mümkündür⁽⁴⁾.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda demir tedavisine yanıt almanın demir eksikliği anemisi tanısının doğruluğunun kanıtı olarak kabul edilmektedir. Tüm klinisyenler tanı için gerekli teknolojiye ulaşamıyor olabilir. Bu durumda tedaviye yanıt tanının ölçümünde önemlidir. Böyle bir durumda demir tedavisi oral olmalıdır. Aneminin nedeni demir eksikliği ise yeterli demir tedavisi retikülosit artışıyla sonuçlanmalıdır. Kandaki hemoglobin konsantrasyonunun önemli derecede artışı 3 ya da 4 hafta sonra ortaya çıkmalıdır ve hemoglobin konsantrasyonu 2 ya da 4 ay içinde normal bir değere ulaşmalıdır. Devam eden kan kaybı, emilim kusuruna neden olan hastalık ya da *Helicobacter pylori enfeksiyonu* saptanmadığında demir tedavisine yanıt alınamaz ise demir eksikliğinin başka nedenleri araştırılmalıdır ve demir tedavisi sürdürülmemelidir⁽⁵⁾.

Parenteral demir tedavisinde iki temel yaklaşım vardır. Birincisi; hemoglobin açığını

düzeltecek gerekli toplam demir dozu hesaplanarak bu miktara ek olarak 500-1000 mg demirin depoların doldurulması için infüzyon şeklinde uygulanması. İkincisi ise sık aralıklara parenteral küçük dozlarla tekrarlanarak verilmesidir. İkinci yaklaşım kronik hemodializ hastalarında tercih edilmektedir.

Gerekli olan Fe miktarı (mg): Vücut ağırlığı (kg) x 2,3 x (15-hasta Hb'i; g/dL) + 500 veya 1000 mg (depolar için)

Demir eksikliği anemisinde tedavinin hedefleri, hemoglobin eksikliğini ve depo demiri yerine koymaktır. Etkinliği, güvenilirliği ve ekonomik oluşu nedenleriyle, hastaların pek çoğunda oral demir tedavisi tercih edilir^(86,11). Parenteral demirin lokal ve sistemik yan etkileri bu tedavinin yalnızca oral demir absorpsiyonunu gerçekleştiremeyen ya da yeterli oral demir miktarını tolere edemeyen hastalarda, kısıtlı bir biçimde kullanılmasına neden olmaktadır⁽¹¹⁾. Nadiren, ağır anemi durumlarında kardiyak ya da serebral iskemiye önlemek için ya da kronik demir kayıp hızı parenteral tedavi ile karşılanamayacak kadar fazla olan hastalarda eritrosit transfüzyonlarının kullanılması gerekebilir. Hastaların pek çoğu oral demir tedavisini zorlanmadan tolere edebilir, ancak tedavi alan hastaların %10-20'sinde demire bağlı semptomlar oluşabilir^(86,11). En yaygın olarak görülen yan etkiler gastrointestinal sistem ile ilgilidir. İshal ya da konstipasyon gelişimi semptomatik olarak tedavi edilebilir, çünkü bağırsak alışkanlıklarındaki değişim demir dozuyla ilgili görünmemektedir ve nadiren oral dozda bir değişiklik gerekir. Üst gastrointestinal yol semptomlarının doz ile ilişkili olduğu sanılmaktadır; bu durum mide ve duodenumdaki ferröz demir konsantrasyonlarını yansıtmaktadır. Bu yan etkiler demir alımından sonraki yaklaşık 1 saat içinde meydana gelir ve sadece bulantı ve epigastrik rahatsızlık yaratarak hafif biçimde olabileceği gibi, abdominal ağrı ve kusma ile birlikte daha ağır biçimde görülebilir. Üst gastrointestinal sisteme ait yan etkiler, demir preparatlarının yemeklerle ya da yemeklerden hemen sonra alınmasıyla sıklıkla kontrol edilebilir. Eğer semptomlar devam ediyorsa, her bir dozda alınan demir miktarının azaltılması yardımcı olabilir; bu azaltma ya daha az miktar demir içeren küçük tabletlerin alınmasıyla ya da likid ferröz sülfat preparatlarının kullanılmasıyla uygulanabilir. Daha düşük dozların alındığı bir zaman zarfından sonra hastalar giderek daha fazla demiri tolere etmeye başlayabilirler. Israr ve sabırla hemen hemen tüm hastalar için uygulanabilir bir oral rejim bulunabilir⁽¹¹⁾. Polisakkarid-demir kompleksleri, enterik kaplamalar gibi diğer ek maddeleri içeren preparasyonlar ya da sürekli salınım gösteren demir formlarının maliyetleri yüksek olmasına rağmen, bu formların düz ferröz tuzlarının doz azaltımı ile sağlanan rahatlığa bir

üstünlükleri olduğu görülmemektedir^(11,87). Demir preparatını yemeklerle birlikte almak ve dozu düşürmek bir günde emilen demir miktarını azaltacaktır ve bu nedenle tedavi süresinin uzamasına neden olacaktır; ancak demir eksikliğinin düzeltilmesi sırasında acele davranmaya çok nadiren ihtiyaç duyulur. Parenteral demir tedavisi yan etki riski taşır ve bu nedenle yalnızca aşağıda belirtilen hasta gruplarında uygulanmalıdır: 1)Dozaj rejiminde tekrarlayan modifikasyonlara rağmen oral demiri tolere edemeyen hastalar, 2)Demir malabsorbsiyonu olan hastalar, 3)Kronik kontrol edilemeyen kanama ya da hemodiyaliz gibi farklı nedenli kanamalar nedeniyle oral tedavi ile demir ihtiyacı karşılanamayacak hastalar. Demir malabsorbsiyonu için uygulanan tarama testinde açlık durumunda hastaya likid bir preparasyon içinde ferröz sülfat şeklinde 100 mg elemental demir verilir. Sonrasında 1. ve 2. saatlerde plazma demir ölçümlerine bakılır. Başlangıçta plazma demir miktarı 50 µg/dL'den az olan ve demir eksikliği bulunan bir hastada, 200-300µgFe/dL artış beklenir; plazma demir miktarı artışının 100µg/dL'den düşük oluşu malabsorbsiyona işaret eder ve ince bağırsak biyopsisi için bir endikasyon oluşturur^(11,88).

Demir eksikliği tanısı sıklıkla terapötik demir tedavisinin sonuçları ile doğrulanır. Sadece demir tedavisine özel, düzenli bir yanıt aneminin nedeninin demir eksikliği olduğuna dair son ve kesin kanıttır⁽¹¹⁾. Tedaviye yanıtın tanıda kullanılabilmesi için şu özelliklere sahip olması gerekir: 1)Yeterli demir tedavisinden yaklaşık 3-5 gün sonra başlayan retikülosit yanıtının tedavinin 8-10. günlerinde maksimuma ulaşması ve daha sonra düşüşe geçmesi, 2)Retikülositoz maksimuma ulaştıktan hemen sonra hemoglobin konsantrasyonunda belirgin bir artışın olması, 3)Demir tedavisinin başlangıcından sonraki 3 hafta içinde kesinlikle bu artışın gözlenmiş olması ve hemoglobin konsantrasyonu normale dönünceye kadar bu artışın devam etmesi^(89,11). Terapötik demir tedavisinin sonuçları değerlendirilirken; demir tedavisine uyumun düşük oluşu, devam eden kan kayıpları ve özellikle de infeksiyöz, inflamatuvar ya da malign hastalıkların varlığında ortaya çıkan etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır. Terapötik demir tedavisi sadece demir eksikliği anemisinin varlığını doğrular; tedaviye pozitif yanıt alınmadığı durumlarda altta yatan neden araştırılmalıdır⁽¹¹⁾.

Oral demir tedavisine ferröz demir tuzu kullanılarak başlanmalıdır; bu demir yemeklerden uzak zamanlarda 3 ya da 4 doza bölünerek, yetişkinlerde günlük toplam 150-200 mg'ı, çocuklarda ise kg başına 3 mg'ı tamamlayacak şekilde uygulanır. Basit ferröz demir en iyi biçimde absorbe edilen, en ucuz preparatlarıdır; ferröz sülfat bunlardan en fazla kullanılanıdır ve yetişkinler için 60-70 mg'lık tabletler şeklinde ya da çocuklar için likid preparatlar halinde bulunur. Demir tedavisinin öğünler arası alımı absorpsiyonu maksimuma çıkarır. Hemoglobin konsantrasyonu 10 gr/dL'den az olan hastalarda bu rejim eritropoez için

günde yaklaşık 40-60 mg demir sağlar ve eritrosit üretiminin normalin 2-4 katına kadar çıkmasına ve hemoglobin konsantrasyonunun günde 0.2 g/dL artmasına izin verir. Yeterli terapötik yanıtın alınıp alınmadığını belirlemek için kullanılan kriter, tedavi başlangıcından 3 hafta sonra hemoglobin konsantrasyonunun en az 2 gr/dL artmış olmasıdır^(69,11). Daha hafif anemilerde günlük 60 mg civarında tek doz demir alımı yeterli olabilir. Anemi tamamen iyileştikten sonra depo demiri yerine koyabilmek için oral demir alımına devam edilmelidir. Empirik olarak sonraki 4-6 ay boyunca ek tedavi uygulamasıyla ya da plazma ferritin konsantrasyonu yaklaşık 50 µg/L'yi geçinceye kadar bu devam sağlanmalıdır⁽¹¹⁾.

ABD'de bugün onaylanmış üç parenteral demir preparasyonu bulunmaktadır; bunlar demir dekstran, sodyum ferrik glukonat ve demir sükroz'dur^(11,90). Bunların her biri yaygın olarak kullanılmaktadır; özellikle rekombinant insan eritropoetini alan hemoliz hastalarında kullanım oranı yüksektir^(11,91). ABD'de en uzun süredir kullanılan demir preparatı demir dekstrandır. Demir dekstran koyu kahverengi, kolloid bir ferrik-oksihidroksit süspansiyonu içinde 50 mg elemental demir ile düşük-moleküler ağırlıklı dekstran içermektedir. İntramuskular ya da intra-venöz demir dekstran kullanımı ile ilişkili en ciddi risk ise yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlardır. Bu durum hastaların % 0.5-1'inde görülür^(11,90,93) ve sonucu ölümcül olabilir. 1976-1996 yılları arasında ABD'deki 31 ölüm vakası demir dekstran kullanımının sonucu olarak değerlendirilmiştir^(11,93). Hastaların önemli bir bölümünde ateş, ürtiker, adenopati, miyalji ve artraljiden oluşan gecikmiş ancak ağır serum hastalığına benzeyen reaksiyonlar gelişebilir^(11,92). Sodyum ferrik glukonat ve demir sükroz Avrupa'da yıllardır kullanılmaktadır, ancak ABD'de kullanımları yakın geçmişte onaylanmıştır. Ağızdan aktarılan bilgiler bu iki preparatın yan etkilerinin dekstrana göre çok daha az olduğunu göstermektedir, ancak bu üç preparatın karşılaştırılabilmesi için prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır⁽¹¹⁾.

12. Seyir ve Prognoz:

Tedavi doğru olduğunda, demir eksikliği anemisinin tedavisi tatmin edicidir. Baş ağrısı, iştah artışı, halsizlik, parestezi ve orofarenks mukozadaki yanma hissi gibi semptomlar birkaç gün içinde düzelebilir. Kanda, retikülosit sayısı birkaç gün içinde yükselişe geçer ve 7-12 gün içinde maksimuma çıkar ve yeniden düşer. Retikülositoz, anemi ılımlı ise az veya hiç olmayabilir. Hafta boyunca, hemoglobin konsantrasyonunda ve hematokrit değerinde küçük değişimler beklense de daha sonra anemi hızla düzelir. Tedaviden 4-5 hafta sonra kandaki hemoglobin konsantrasyonu hala yeterli olmayabilir. Tedavinin 2. ayından sonra hemoglobin konsantrasyonu normale döner. Bu süre demirin oral veya parenteral yolla uygulanmasına göre değişir. Eğer demir eksikliği anemisi teşhisi doğruysa anemi ve demir eksikliğinin diğer

göstergeleri uygun tedaviye yanıt verecektir. Ancak, hekimler demir eksikliği anemisi olarak değerlendirip, tedavi ettikleri hastaların tedavisinde hayal kırıklığına uğrayabilirler. Bazı vakalarda bu durum hastalara çözünmez, enterik kaplı ya da düşük miktarda demir içeren demir preparatlarının verilmesinden kaynaklanır. Demir tedavisinin süresinin ve tedavinin düzenli uygulanmış olduğu dikkatli değerlendirilmeli, tedavinin başarısızlığının nedenlerini ortaya koyarak doğru tedavi ile iyi sonuç alınmasına olanak tanınmalıdır. Bu vakaların değerlendirilmesinde sorulacak diğer sorular şunlardır;

- 1) Kanama kontrol altına alındı mı?
- 2) Hasta yanıt almaya yetecek kadar tedavi gördü mü?
- 3) Demir dozu yeterli miydi?
- 4) İnflamatuvar bir hastalık, neoplastik bir hastalık, hepatik ya da renal bir hastalık, eşlik eden herhangi bir eksiklik (vitamin B12, folik asit, tiroid hormonu) yanıtı engelliyor olabilir mi? Fazla miktarda çay tüketimi *Helicobacter pylori* tedavisi doğru uygulanan demir eksikliği hastalarında yanıtı engelleyebileceği düşünülmektedir.
- 5) Tanı doğru mu? ⁽⁵⁾.

Tek başına demir eksikliğinin prognozu oldukça iyidir ve aynı şekilde oral ya da parenteral demir tedavisine yanıt çok iyidir. Sıklıkla, tedavinin ilk birkaç günü içinde hem klinik hem de bireysel olarak iyileşme sağlanır ve hasta kendini daha iyi hissettiğini, iştahının arttığını ve kendini dinç hissettiğini belirtir. Pika varsa kaybolmaya başlar ve ağızdaki yanma hissi ve ağrı azalır. 3-5. günlerde hafif retikülositoz başlar ve 8-10. günlerde maksimuma ulaşır, daha sonra düşüşe geçer. Hemogloblin konsantrasyonu ilk haftadan sonra artmaya başlar ve genellikle 6 hafta içinde normale döner. Mikrositozun tamamen iyileşmesi 4 ay alabilir. Günde 200 mg'ı tamamlayan ya da bundan daha az oral demir dozlarıyla plazma ferritini anemi düzelinceye kadar 12 µg/dL'den az düzeyde kalır ve daha sonraki birkaç ay içinde demir depoları yerine konduka kademeli olarak artar. Epitel anormaliteleri tedaviyle hemen düzelmeye başlasa da glossitin ya da kaşık tırnağın düzelmesi birkaç ay alabilir. Tüm prognoz ise demir eksikliğinden sorumlu olan altta yatan nedene bağlıdır⁽¹¹⁾.

Demir eksikliği, bening bir hastalıktan kaynaklanıyorsa, kanamanın durdurulmasıyla ve demir tedavisi ile kompanse edilirse prognoz oldukça iyi olur. Tedavi, sıklıkla anemi düzelir düzelmez ve demir depoları dolmadan kesilir. Doğru tedavi edilmemiş böyle hastalarda anemi tekrarlayabilir. Bu nedenle, oral tedavi aneminin düzelmesinden sonra 12 ay daha sürdürülmelidir. Eğer tekrarlayan kanamalara neden olan hiatal hernia, menoraji ya da kalıtsal kanamalı telanjektazi gibi bening neden düzeltilirse oral demir tedavisine devam edilmelidir.

Hemoglobinürili intravasküler hemolize sekonder demir eksikliği geliştiren hastalarda da demir uygulamasına devam edilmesi gerekebilir⁽⁵⁾.

B. YAŞLILARDA ANEMİ

Yaşlılarda anemi yaygındır ve yaş ilerledikçe anemi yaygınlığı da artmaktadır^(94,95,96). Yaşlı hastalarda anemiyle sık olarak karşılaşılsa da Amerika gibi gelişmiş batı ülkelerinde bile yaşlı popülasyonda anemi nedenleri ve anemi yaygınlığı üzerine ulusal veriler yoktur⁽⁹⁷⁾. Anemi tanımı için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanıldığında (hemoglobin değerinin kadınlarda 12g/dL'den ve erkeklerde 13 g/dL'den az oluşu) yaşlılar arasında anemi yaygınlığının % 8-44 arasında değişmekte olduğu, en yüksek yaygınlığın ise 85 yaş ve üzerindeki erkeklerde görüldüğü saptanmıştır^(94,95,98). Anemi, yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak düşünülmemelidir. Yaşlılarda aneminin en yaygın nedenleri kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisiidir. Yaşlı hastaların yaklaşık %80'inde anemi özel bir neden bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği anemisinin kronik hastalık anemisinden ayırmada kullanılan en yararlı test serum ferritin ölçümüdür⁽⁹⁴⁾. Yaşlılık ile birlikte anemi insidansının artış göstermesi, bu yaşlarda hemoglobin değerinin daha düşük oluşunun yaşlılığın doğal bir sonucu olduğuna dair görüşü ortaya çıkardı. Ancak, yaşlılarda anemiye bir hastalık bulgusu olarak düşünmek için en az iki neden vardır. Birincisi, yaşlıların büyük bir bölümünde eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri normal kalmaktadır. İkincisi, yaşlı hastaların pek çoğunda 12 g/dL'den düşük hemoglobin değerlerinin altında yatan bir neden söz konusudur^(94,99). Farklı bir ifadeyle şöyle de belirtilebilir. Her ne kadar daha önceleri hemoglobin düzeylerindeki düşüşün yaşlanmanın doğal bir sonucu olduğuna inanıldıysa da zaman içinde yaşlılarda görülen aneminin o kişilerin sağlık durumunun yetersizliğini yansıttığına ve olası hastalıkların komplikasyonları için hastayı daha duyarlı bir hale getirdiğine dair kanıtlar elde edilmiştir. 85 yaş ve üzeri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) anemi tanımını sağlayan kişiler arasında bile ortaya çıkan mortalite oranları anemik olmayan kişilere kıyasla daha yüksek bulunmuştur^(97,100).

Semptom ve bulguların başlangıcı genellikle sinsidir ve vücut bu durum için gerekli fizyolojik adaptasyonları yaparken yaşlı hastalar aktivitelerini duruma uygun hale getirirler. Konjunktiva solukluğu dışında özellikle anemiye ait olan birkaç bulgu daha vardır. Hastalarda genellikle anemi yüzünden kötüleşen başka bozuklukların bulguları söz konusudur; kötüye giden konjestif kalp yetersizliği, kognitif bozukluklar, baş dönmeleri ve apati bunlardan bazılarıdır⁽⁹⁴⁾.

Yaşlılarla yapılan kohort çalışmalarda^(94,101,99) yaşlılık döneminde aneminin en yaygın iki nedeninin kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi olduğunu göstermiştir (Tablo 2). Anemisi olan yaşlı hastaların %15-25’inde herhangi bir anemi nedeni bulunamamıştır ancak anemi için herhangi bir neden bulunamadığında bile prognoz iyidir⁽⁹⁴⁾.

TABLO 2: Yaşlılarda aneminin en sık görülen nedenleri

Anemi nedeni	Vakaların yüzdesi
Kronik hastalık anemisi	% 30-45
Demir eksikliği anemisi	% 5-30
Kanama sonrası anemi	% 5-10
Vitamin B12 ve folat eksikliği	% 5-10
Kronik lösemi ya da lenfoma	% 5
Miyelodisplastik sendrom	% 5
Nedeni belirlenemeyen anemiler	% 15-25

C. YAŞLILARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği anemisi yaşlılarda aneminin en sık görülen ikinci nedenidir. Bu anemi genellikle non-steroid antiinflatuar ilaçların kullanımına bağlı oluşan gastrit, ülser, kolon kanseri, divertikül ya da anjiyodisplazi nedeniyle meydana gelen kronik gastrointestinal kan kayıpları sonucunda gelişir. Genitoüriner sistem kanserlerinden, kronik hemoptizi ve kanama bozukluklarından kaynaklanan kronik kan kayıpları da demir eksikliğine neden olabilir ancak bunlar çok daha nadir nedenlerdir. Yaşlılarda demirin yetersiz alımı ya da yetersiz emilimi nedeni ile de demir eksikliği oluşabilir. Kan kaybı olmadan aneminin oluşması yıllar alır⁽⁹⁴⁾. Serum ferritin düzeyi, demir eksikliği anemisi tanısı için en etkili yoldur. Serum ferritinin 15 ng/mL’den düşük olduğu durumlarda demir eksikliğinin varlığı hemen hemen kesindir. Eğer serum ferritin düzeyi 100 ng/mL’den fazla ise demir eksikliği pek olası değildir. 15-100 ng/mL arasındaki ferritin düzeyleri kısmen demir eksikliği anemisini düşündürüyor olsa da ferritin düzeyi bu aralıktaki hastalarda demir eksikliği anemisi dışında kronik hastalık anemisi ya da her iki anemi türü de bulunabilir. Eğer hangi anemi türünün var olduğunu belirlemek önemli ise ya da hasta demir tedavisine yanıt vermiyorsa demir depolarını direkt ölçmek için bir kemik iliği biyopsisi gerekli olabilir⁽⁹⁴⁾. Yaşlılarda demir eksikliği anemisi, olası bir kanama kaynağı olarak gastrointestinal sistemin değerlendirilmesini gerekli kılar⁽⁹⁴⁾. Hastaların % 20-40’ında bu

kaynak, üst gastrointestinal yoldaki peptik ülser, gastrit, özafajit ya da gastrik kanserdir^(94,102,103). Vakaların %15-30'unda kan kaybı kolondandır ve sıklıkla kolon kanseri, anjiyodisplazi, polipler ya da kolit nedeniyle oluşur^(94,102,103). Gastrointestinal kan kaybı bulunan yaşlı hastalardan geriye kalan % 10-40'ında bir kanama kaynağı bulunamamıştır^(94,102,103). Gastrointestinal kanama kaynağı belirlenemeyen yaşlı hastalar uzun süre izlendiğinde bu anemilerin sıklıkla sonradan düzeldikleri ya da demir replasman tedavisi ile stabil kaldıkları anlaşılmıştır^(94,104).

Demir eksikliği tedavisinde kanamanın nedenine yönelik tedaviye ek olarak demir desteği başlanmalıdır. Genellikle önerilen doz, günde üç kez 50-100 mg elemental demir verilmesidir. Ancak tek 325 mg tablet demir sülfat gibi daha az miktardaki elemental demir dozları ile yan etkiler azaltılarak tedavi uyumu artırılabilir^(94,105). Bu doz yaklaşık 97.5 mg elemental demire denktir ve daha yavaş bir biçimde olsa da genellikle demir depolarını doldurmaya yeterlidir⁽⁹⁴⁾. Retikülositoz genellikle oral demir desteğinin başlanmasından sonraki bir hafta içinde oluşur. Eğer retikülosit sayımındaki artışa rağmen anemi iyileşmiyorsa kan kaybının devam ettiği ya da demir emiliminin yetersiz olduğu düşünülmelidir. Oral replasman tedavisine yanıt vermeyen demir eksikliği anemili hastalarda intravenöz demir replasmanı fayda sağlayabilir⁽⁹⁴⁾.

III- MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ocak 2000- Mayıs 2006 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurup, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda demir eksikliği anemisi olduğu saptanan 714 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterleri 1) 60 yaş ve üzeri olması, 2) hemoglobin değerinin kadınlarda <12 g/dL, erkeklerde <13 g/dL olması, 3) transferrin saturasyonunun %15 veya daha az olması. Hastaların hemogram, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve ferritin düzeyleri ile rutin biyokimyasal değerlerine bakıldı. Demir eksikliği anemisi nedeniyle tetkik edilen hastada bu amaçla periferik yayma, Hb, hematokrit (Hct), MCV, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), RDW, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), eritrosit sayısı (RBC), retikülosit gibi eritrosit indekslerine ek olarak, lökosit, parçalı lökosit, lenfosit, trombosit sayıları kaydedildi. Demir ve TDBK değerleri kullanılarak % transferrin saturasyonu hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların geçirilmiş gastrektomi, polipektomi, gastrointestinal kanama öyküsü, pika, tekrarlayan epistaksis, kolon tümörü varlığı gibi özgeçmiş, yaşı, cinsiyeti, operasyon öyküsü ve ilaç kullanım alışkanlıkları sorgulandı. Bütün hastaların ek hastalıkları kaydedildi. Etiyolojik nedenleri saptamak nedeniyle gaitada gizli kan, gastroskopi, kolonoskopi ve baryumlu grafi sonuçları kaydedildi. Tekrarlayan ishalin gastrointestinal kanal malignitesinin semptomu olabileceğinden sorgulandı. Malignite açısından kanser antijenleri (CA 19-9 ve CA 125), karsinoembriyonik antijen (CEA), sedimantasyon değerleri, yapılan görüntüleme tetkiklerinden bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI), ultrasonografi (USG) ve sintigrafi sonuçları kaydedildi. Maligniteler gastrointestinal kanal tümörü, gastrointestinal kanal dışı gastrointestinal tümör ve gastrointestinal sistem dışı tümör olarak kaydedildi. Kolon tümörü olan hastalarda lezyon yerleri belirtilip yerleşimin demir eksikliği anemisi derinliğini ne kadar etkilediği incelendi. Jinekolojik kayıp, kapalı alana olan kanama, hematüri, hemoptizi, hematemez, melana, hematoşezi ve epistaksis sorgulandı.

Yukarıdaki kriterleri içeren hastalar arasında talasemi, lenfoma, lösemi gibi hematolojik hastalıklarda bulunmaktaydı, bu nedenle ek hastalıklar bölümünde mevcut hastalıklar tanılarıyla belirtilerek kaydedildi. Anemi etyolojisinde önemi olan vitamin B12 ve folat değerleri kaydedildi. Kronik hastalık anemisi düşünülen hastalarda hematoloji konsültasyonu istenen ve kronik hastalık anemisi tanısı konulan hasta ek hastalık bölümüne kaydedildi. Demir tedavisi başlanan hastalardan ne kadarının tedaviden fayda gördüğü kaydedildi. Hastaların tedavi öncesinde demir preparatı alıp almadığı ayrıca belirtildi. Hastaların ek hastalıklarının demir eksikliği anemisi ile birlikteliği istatistiksel olarak incelendi.

Çalışmaya demir eksikliği anemisi etyolojik nedenleri istatistik bilgileri açısından yanıltıcı olacağı düşünülerek, demir eksikliği anemili hasta açısından zengin olan hematoloji ve gastroenterohepatoloji polikliniklerinin olguları dahil edilmeyip ilk başvuru (genel dahiliye polikliniği) değerleri alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait veriler Genel Dahiliye polikliniği arşivindeki kartlardan ve genel dahiliye-geriatri servisi epikiriz dosyasındaki bilgilerden alındı. Çalışmanın istatistik analizi “SPSS for Windows 13” programı ile yapıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 60 yaş üzerinde 714 hasta dahil edildi ($71 \pm 7,60-94$ yaş). Hastaların 269'u erkek (%37.7), 445'i kadındı (%62.3). Hastalar yaşlarına göre dağıldığında 463'ü (%69) erken ileri yaş (60–74 yaş), 196'sı (%27.5) orta-ileri yaş (75–84 yaş) ve 25'i (%3.5) yaşlı ileri yaş (≥ 85) grubunda yer almaktaydı (Tablo 3).

Hastaların yaş grupları	Hasta sayısı	(%)
60 – 74	493	69,0
75-84	196	27,5
85↑	25	3,5
Total	714	100

Hastaneye başvuru sırasında en çok ileri sürülen şikayet halsizlik, yorgunluk ve güçsüzlüktü (n=368, %52). Bunu sırasıyla alt gastrointestinal kanal kanamasına ait bulgular (hematoşezi n=51, %7), ağız-içi yaralar (n=49, %7), nefes darlığı (n=47, %6), kilo kaybı (n=41, %6), çarpıntı (n=39, %5), üst gastrointestinal sistem kanamasına ait bulgular (hematemez ve/veya melena n=38, %5), angina pectoris (n=29, %4), hematüri (n=23, %3), baş dönmesi (n=13, %2), senkop (n=12, %2), başağrısı (n=9, %1), kulak çınlaması (n=5, %1) ve yutma güçlüğü (n=2, %1) takip etmekteydi. Başlangıçta hiç şikayeti olmayıp tesadüfen tanı konulan hastaların sayısı 261'di (%37). Hastaların özgeçmişleri sorgulandığında 40 hastanın (%5.6) daha önce en az bir kez üst gastrointestinal sistem kanaması geçirdiği, 7 hastanın (%1) daha önce peptik ulkus tanısı olduğu öğrenildi. Sekiz hastanın (%1) özgeçmişinde ise alt gastrointestinal kanama hikayesi mevcuttu. Daha önce gastrointestinal sisteme ait herhangi bir cerrahi operasyon geçiren 106 (%15) kişi tespit edildi, bunların 36'sını (%33) gastrektomi geçirenler oluşturmaktaydı. İlaç kullanımı sorgulandığında 147 hastada (%21) aspirin, 55 hastada (%8) non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 29 hastada (%4) warfarin, 15 hastada (%2) steroid, 11 hastada (%1) klopidogrel, 11 hastada (%1) aspirin ve warfarin ve 8 hastada (%1) aspirin ve klopidogrel kullanımı tespit edildi. Başvuru sırasında 54 (%8) hasta proton pompa inhibitörü, 24 hasta (%3) ise H₂ bloker kullanılmaktaydı. Üç hasta ise antiasit tedavisi almaktaydı (Tablo 4).

TABLO 4: Hastaların ilaç kullanma öyküsü		
	Hasta sayısı	(%)
İlaç kullanımı yok	464	65
NSAİİ	55	7,7
Steroid	13	1,8
Warfarin + Steroid	2	0,3
Aspirin	128	17,9
Warfarin	16	2,2
Aspirin + Warfarin	11	1,5
Klopidogrel + Aspirin	8	1,1
İnhaler steroid	14	2,0
Klopidogrel	3	0,5
Total	714	100

Hastaların fizik muayene bulguları sırasıyla solukluk (n=169), hematoşezi (n=38), hepatomegali (n=35), melena (n=27), taşikardi (n=22), karında palpabl kitle (n=19), karında hassasiyet (n=17), splenomegali (n=11), ortostatik hipotansiyon (n=8), hipotansiyon (n=4) ve defans-rebound hassasiyet (n=3) idi.

Laboratuvar verileri incelendiğinde hastaların ortalama Hb düzeyi 9.9 ± 1.7 g/dL (3.5–12.7), ortalama Htc düzeyi $\%31.09 \pm 4.68$ ($\%13-39.5$) ve ortalama MCV düzeyi 80.7 ± 10.1 fL (50-127) bulundu. Serum ferritin düzeyi hastaların $\%48$ 'inde <15 mg/dL, $\%33$ 'ünde 15–100 mg/dL arası ve $\%19$ 'unda ise >100 mg/dL bulundu. Periferik yayma incelemelerinde hastaların $\%57$ 'sinin çevre kanında hipokrom mikrositer anemi, $\%5.7$ 'sinde tek başına hipokromi, $\%3$ 'ünde dismorfik anemi ve $\%21$ 'inde ise normositer normokrom anemi saptandı. Tüm hastaların tam kan sayımı ile biokimyasal inceleme sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. Demir eksikliği anemisinin etyolojisine yönelik tanı aşamasında anamnez, özgeçmiş ve fizik muayene yanı sıra çeşitli laboratuvar testlerinden yararlanıldı (Tablo 6). Hastaların $\%21.6$ 'sında (n=154) benzidin testi pozitif bulunmuştur. Toplam 208 ($\%29$) hastaya gastroskopi yapıldığı tespit edilmiştir (Tablo 7). Bu hastaların $\%19.2$ 'sinde eritematöz gastrit, $\%13$ 'ünde ülser, $\%13$ 'ünde erozif gastrit, $\%9.6$ 'sında antral gastrit ve $\%4.4$ 'ünde malignite saptanırken $\%8.7$ 'sinde görünüm normal bulundu. Toplam 91 ($\%43$) vakadan *Helicobacter pylori* taraması için örnek alındığı tespit edildi. Bunların 37 'sinde ($\%40$) test pozitif bulundu.

	Tüm hastalar (n=714)	Erkek (n=269)	Kadın (n=445)
Hb (g/dL)	9.9 ± 1.7 (3.5–12.7)	9.82 ± 1.83 (3.5–12.7)	9.93 ± 1.56 (4.6–11.9)
Htc (%)	31.09 ± 4.68 (13–39.5)	31.17 ± 5.2 (13–39.5)	31.04 ± 4.33 (17–38)
MCV (fL)	80.7 ± (50–127)	80.98 ± 11.48 (52.8–123)	80.6 ± 9.1 (50–127)
MCH	25.6 ± 4.4 (13–41.5)	25.41 ± 5.02 (13–41.5)	25.8 ± 3.7 (15.7–37)
MCHC	31.5 ± 1.9 (23.3–35.1)	31.27 ± 1.69 (27.3–34.3)	31.6 ± 2.0 (23.3–35.1)
Retikülosit (%)	1.6 ± 1 (0.2 – 4.2)	1.19 ± 1.04 (0.2 – 3.2)	1.91 ± 0.94 (0.9–4.2)
RBC (x10 ⁶)	3.8 ± 1.85 (1.67–6.50)	4.1 ± 2.61 (2.3–6.50)	3.54 ± 0.68 (1.67–4.76)
RDW	19.3 ± 9.8 (12–66)	20.63 ± 10.46 (12–57.7)	18.37 ± 9.33 (12.8–66)
Fe	28 ± 12 (3–70)	27.26 ± 11.75 (7–67)	29.0 ± 12.1 (3–70)
TDBK	339 ± 92 (73–620)	339 ± 96 (73–544)	337.9 ± 90.4 (111–620)
Ferritin	80.4 ± 8.6 (1.4–1500)	82.2 ± 15.6 (1.4–1204)	79.4 ± 10.2 (1.5–1500)
Transferrin Sat.	8 ± 4 (0–14)	8.01 ± 3.62 (1–14)	8.44 ± 3.52 (0–14)
Vitamin B12	499 ± 694 (30–9291)	485.8 ± 509.6 (30–3044)	507 ± 781 (30–9291)
Folik asit	9.68 ± 5.42 (1.0–41.7)	10.1 ± 42.3 (1.6–41.7)	9.44 ± 4.8 (1–24)

Laboratuvar inceleme	Hasta sayısı
Benzidin testi	714
Gastroskopi	208
<i>H.Pylori</i>	91
Kolonoskopi	124
Batın USG	180
BT ve MRI	137
Radyo-opak görüntüleme	38

TABLO 7: Üst Gİ endoskopi yapılan hastalardaki saptanan bulgular		
Gastroskopi sonuçları	Hasta sayısı	(%)
Normal	18	8,7
Erozif gastrit	27	13,0
Ülser	27	13,0
Malignite	9	4,4
Özofagus varisi	8	3,8
Nekrotik Ülser alanı	2	1,0
Antral gastrit	20	9,6
Eritematöz gastrit	40	19,2
Reflü özefajit	1	0,5
Pangastrit	16	7,7
Atrofik gastrit	14	6,7
Anastomoz hattında ülser	2	1,0
Polip	13	6,3
Erozif gastrit-polip	1	0,5
Angiodisplazi	1	0,5
Alkalem reflü gastrit	9	4,3
Total	208	100

Toplam 124 hastaya kolonoskopi uygulandığı anlaşıldı. Bunların 49'unda (%40) normal kolonoskopi bulguları saptanırken 25 hastada (%20) hemoroid, 14 vakada (%11) divertikül ve 7 vakada (%6) malignite tespit edildi (Tablo 8). USG görüntülemeler ile 15 hastada çeşitli organ metastazlarına ait bulgular ile patolojik boyutta lenfadenomegaliler (LAP) görüldü. BT ve MRI görüntülemelerde ise 19 hastada vücut içi kitle, 5 hastada metastatik lezyonlar ve 4 hastada patolojik boyutta LAP'ler saptandı. Otuz-sekiz hastaya radyo-opak kolon grafisi çekildi, bunların 9'unda divertikül, 4'ünde spastik kolon ve ikisinde şüpheli malignite görüldü. Yirmi-üç hastada radyo-opak kolon grafisi normal bulundu.

TABLO 8: Kolonoskopi yapılan hastaların sonuçları		
Kolonoskopi sonuçları	Hasta sayısı	(%)
Normal	49	39,5
Divertikül	14	11,3
Anjiyodisplazi	3	2,4
Hemoroid	25	20,2
Polip	8	6,5
Malignite	7	5,6
Enflamatuvar barsak hastalığı	1	0,8
Polip ve telenjektazi	3	2,4
Vasküler ektazi	1	0,8
Ülser-odak? Karsinom?	1	0,8
Polip ve hemoroid	2	1,6
Divertikül ve hemoroid	5	4,0
Spastik kolit	1	0,8
Polipo ülser lezyon	1	0,8
İleitis	1	0,8
Kolit	2	1,6
Total	124	100

Yaş gruplarına göre ayrıldığında hastaların çoğu 60-74 yaş grubu içinde yer almaktaydı (n=493). Sırasıyla 75-84 yaş grubunda 196, 85 yaş ve üzerinde ise 25 hastaya demir eksikliği tanısı konuldu. Ortalama Hb düzeyleri 60-74 yaş grubu hastalarda 9.98 ± 1.64 gr/dL (3.5 – 12.6), 75-84 yaş grubunda 9.58 ± 1.77 gr/dL (5.2 – 12.7) ve >84 yaş hastalarda 10.12 ± 1.23 gr/dL (7.3 – 12.7) bulundu. Tüm hastaların %62.3'ü kadındı. Hb <10 gr/dL olanların (n=307) %60'ını, Hb <8 gr/dL olanların (n=101) %58.4'ünü ve Hb <6 gr/dL olanların (n=18) ise %56'sını yine kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Hastaların %59,3'ünde demir eksikliği tanısını açıklayacak herhangi bir neden bulunamadı. Bunların bir kısmının takipten çıkması nedeni ile gerekli tetkiklerin tümünü yapmak mümkün olmadı. Tetkik edilen hastalar içinde demir eksikliğinin en sık sebepleri

arasında hemoroid, önceki gastrektomi güdüğünden kanama, erozif gastrit, gastrik ülser, divertikülozis, polipler ve kolon adenokarsinomu yeralmaktaydı (Tablo 9).

TANI	Hasta sayısı*
Yok	424
Polip	25
Anjiyodisplazi	10
Hemoroid	63
Ülseratif kolit	4
Eritematöz gastrit	23
Erozif gastrit	27
Vasküler ektazi	2
Kolon tümörü	17
Gastrektomi	36
Malabsorbsiyon	1
Özofagus varisi	7
Antral gastrit	15
Atrofik gastrit	12
Gastrik ülser	19
Telenjektazi	2
Peptik ülser	13
Pangastrit	9
Gluten enteropati	2
Divertikül	26
Üst gis malignitesi	9
Alım yetersizliği	5
Uzun süreli aspirin kullanımı	7
Tekrarlayan burun kanaması	2
Pica sendromu	1

* Bazı hastalarda birden çok tanı mevcuttur.

Toplam 26 hastada gastrointestinal sistemin malign hastalıkları tespit edildi (17 kolon adenokarsinomu ve 9 üst Gİ kanal malignitesi). Bunlar dışında 30 hastada gastrointestinal sistem dışı solid tümör ve 25 hastada hematolojik malignite saptandı (lenfoma/lösemi=18, multipl myeloma=4 ve myelodisplastik sendrom=3). Gastrointestinal sistem tümörü tespit edilen hastaların %62'si kadın (n=16), %38'i erkekti (n=10). Gİ kanal dışı malignite saptananların ise %78'i kadındı. Malign ve masum patolojilere bağlı demir eksikliği anemisi

tespit edilen hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece serum folik asit, CA 19-9 ve CEA düzeyleri arasında anlamlı derecede fark saptandı. Malignite grubunda yer alan hastaların ortalama Hb, Htc, retikülosit ve vitamin B12 düzeyleri daha düşük, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin ve Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri daha yüksek bulundu (Tablo 10).

TABLO 10: Malignite grubunda yer alan hastaların bazı laboratuvar sonuçları			
	Benign hastalıklar	Malign hastalıklar	P değeri
Hb	9.47 ± 1.69	8.97 ± 2.00	0.34
Htc	30 ± 5	29 ± 5	0.27
MCV	79 ± 10	78 ± 10	0.95
Retikülosit	1.6 ± 1.0	1.2 ± 0.4	0.72
Transferrin saturasyonu	7.4 ± 3.6	7.9 ± 4.0	0.56
Ferritin	70.5 ± 51.0	87.9 ± 42.3	0.097
Laktat dehidrogenaz	348 ± 152	429 ± 194	0.15
Albumin	3.52 ± 0.57	3.45 ± 0.59	0.68
Sedimentasyon	47 ± 32	60 ± 32	0.07
C-reaktif protein	28.74 ± 15.56	18.10 ± 12.81	0.42
Folik asit	10.55 ± 6.05	5.41 ± 2.94	0.008
Vitamin B12	506 ± 126	424 ± 282	0.95
CA 19-9	25.6 ± 18.2	468.6 ± 224.0	0.02
CEA	2.01 ± 1.33	69.3 ± 21.2	<0.001

Benzidin testi, Gİ sistem malignitesi saptanan hastaların sadece 3'ünde pozitif. Tüm hastaların ise %23'ünde benzidin testi pozitif bulundu (p=0.42). Mide ve duodenuma ait patoloji saptanan hastaların sadece %43'ünde *Helicobacter pylori* pozitifliği saptandı (p=0.53). Hastaların 73'ünde (%10) vitamin B12 eksikliği, 6'sında (%1) folik asit eksikliği tespit edildi. Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeninin geçirilmiş gastrektomi (n=14), eroziv gastrit (n=10) ve eritematöz gastrit (n=8) olduğu bulundu.

Demir eksikliğine eşlik ettiği tespit edilen kronik hastalıklar sıklık sırasına göre Tablo 11'da verilmiştir.

TABLO 11: Demir eksikliği anemisine en sık eşlik eden kronik hastalıklar	
	Hasta sayısı
Diabetes Mellitus	149
İskemik Kalp Hastalığı	110
Konjestif Kalp Yetmezliği	81
Noduler guatr	58
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	57
GI sistem kaynaklı neoplazi	43
Hipotiroidi	43
Kronik Böbrek Yetmezliği	38
GI sistem dışı solid tümör	30
Astım bronşiyale	25
Romatoid artrit	23
Lösemi/lenfoma	18
Kronik Karaciğer Hastalığı	17
Vaskülitler	10
Osteomalazi	10
Kardiyomyopati	8
Gut	7
Bronşiektazi	7

Tek başına demir eksikliği anemisi olan hastalarla (n=288) karşılaştırıldığında eşlik eden kronik hastalıkları olanların (n=426) hematokrit (p=0.05, t = -1.935) ve serum albumin (p=0.01, t = -2.6) düzeyleri daha düşük, MCV (p=0.017, t = 2.39), transferrin satürasyonu (p=0.03, t = 2.16), ferritin (p<0.001, t = 3.87), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (p<0.001, t = 3.72) ve vitamin B12 (p=0.045, t = 2.01) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunlar dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kronik hastalığı olanlarda kan hemoglobin düzeyi, eritrosit sayısı ve serum folik asit düzeyleri daha düşük, serum LDH ve C-reaktif protein düzeyleri ise daha yüksek bulundu (Tablo 12).

TABLO 12: Demir eksikliği olan hastalarla demir eksikliğine kronik hastalıkların da eşlik ettiği hastaların verilerinin karşılaştırılması				
	DEA	KHA	p	t
Hb (g/dL)	9,95 ± 1,74	9,82 ± 1,63	0.32	-0.991
Htc (%)	31,51 ± 4,64	30,81 ± 4,69	0.05	-1.935
MCV (fL)	79,52 ± 11,0	81,52 ± 9,37	0.017	2.397
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	4,42 ± 3,83	3,63 ± 0,69	0.09	-1.709
TS (%)	7,93 ± 3,71	8,52 ± 3,44	0.031	2.162
Ferritin (ng/mL)	39,98 ± 15,36	107,07± 54,40	<0.001	3.869
LDH (IU/L)	354,96 ± 68,07	371,96 ± 73,41	0.31	1.006
Albumin (g/dL)	3,63 ± 0,60	3,48 ± 0,56	0.01	-2.60
ESR (mm/saat)	44,56 ± 31,71	54,54 ± 32,05	<0.001	3.722
CRP (mg/dL)	17,83 ± 9,87	25,58 ± 15,46	0.26	1.119
Folik asit (ng/mL)	9,80 ± 5,12	9,60 ± 5,67	0.78	-0.279
Vit B12 (pg/mL)	404,44 ± 194,97	567,50 ± 240,50	0.045	2.014

Hb; hemoglobin, Htc; hematokrit, MCV; ortalama eritrosit hacmi, RBC; eritrosit sayısı, TS; transferrin saturasyonu, LDH; laktat dehidrogenaz, ESR; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, vit B12; vitamin B12.

Demir eksikliğine yönelik araştırmalar sırasında Gİ malignite saptanan hastalar ile demir eksikliği yanısıra hematolojik bir malignitesi veya malignite dışı kronik hastalığı olanlar karşılaştırıldığında; hematolojik malignitesi olanların MCV ile serum ferritin değerleri diğer iki gruptan anlamlı biçimde daha yüksek bulundu. Gİ ve hematolojik malignitesi olanların hematokrit düzeylerinin diğer hastaların değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Yine hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında malignite grubu ile diğer hastaların arasında sınırda anlamlılık taşıyan fark olduğu bulundu (Tablo 13, 14). Bunların endoskopik sonuçları Tablo 15'te verilmiştir.

TABLO13: Gİ ve Gİ dışı maligniteler ile çeşitli kronik hastalıkları olan hastaların birbirleriyle karşılaştırılması

	Gİ Malignite (n=26)	Hematolojik Malignite (n=25)	Diğer Kronik Hastalıklar (n=375)
Hb (g/dl)	9.20 ± 2.02	9.24 ± 1.85	9.94 ± 1.64
Htc (%)	29.1 ± 5.1	28.9 ± 5.5	31.3 ± 4.6
MCV (fl)	79.8 ± 7.6	87.2 ± 10.3	80.5 ± 9.9
RDW	15.7 ± 1.8	23.2 ± 13.1	18.6 ± 8.4
Fe	24.8 ± 9.7	25.3 ± 13.0	28.7 ± 12.1
Transferrin Satürasyonu (%)	7.8 ± 3.7	8.6 ± 3.8	8.3 ± 3.6
Ferritin	76.3 ± 37.8	568.7 ± 167.2	65.5 ± 35.2

TABLO14: Gİ ve Gİ dışı maligniteler ile çeşitli kronik hastalıkları olan hastaların p değerlerinin karşılaştırılması

	Gİ - Hematolojik Malignite (p)	Gİ Malignite - Kronik Hastalık (p)	Hematolojik Malignite - Kronik Hastalık (p)
Hb (g/dl)	0.9	0.06	0.06
Htc (%)	0.9	0.03	0.03
MCV (fl)	0.01	0.7	0.02
RDW	0.38	0.66	0.08
Fe	0.88	0.22	0.20
Transferrin Satürasyonu (%)	0.44	0.55	0.68
Ferritin	0.001	0.24	<0.001

TABLO 15: Üst Gİ endoskopilerinde demir eksikliği anemisine neden olabilecek bulguları olan hastaların aynı anda yapılan kolonoskopi sonuçları	
Gastroskopi	Kolonoskopi
Antral gastrit	Hemoroid (5), Divertikül (1), Polip (1) ve Anjiyodisplazi (1)
Ülser	Polip (2), Divertikül (5), Hemoroid (3)
Eritematöz gastrit	Divertikül (2), Hemoroid (2), Polip (2), Malignite (1), Kolit (2)
Özofagus varisi	Hemoroid (1), Polip (2)
Pangastrit	Hemoroid (1), Malignite (3), Divertikül (2)
Polip	Hemoroid (2)
Reflü gastrit	Hemoroid (1), Divertikül (1)
Erozif gastrit	Hemoroid (3), Malignite (1), Kolit (1)
Gastrektomi hattı ülseri	Divertikül (1)
Atrofik gastrit	Hemoroid (1), Divertikül (1), Polip (1), İleit (1)
Anjiyodisplazi	Anjiyodisplazi (1)
Ülser	Polip (2)

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Demir eksikliği tüm dünyada görülen en sık anemi nedenidir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir^(1,2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde demir eksikliği saptanan kişilerde kadın/erkek oranı 1.3-2.1 olarak^(1,106) bildirilmiştir. Ankara'da yapılan bir çalışmada bu oran 1.48 olarak rapor edilmiştir^(1,107). Bizim çalışmamızda ise demir eksikliği anemisine neden olan ve etyolojik nedeni saptanan hastalarda kadın/erkek oranı 1.21 olarak bulundu. Ankara'da yapılan çalışma üniversite öğrencilerinde yapılmışken, bizim çalışmamız 60 yaş ve üzeri hastalarda yapıldı ve bu hastalar en az bir yakınma ile hastaneye başvurmuş hastalardı.

Amerika Birleşik Devletlerinde 1988 ile 1994 yılları arasında yürütülen 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında yaklaşık 3 milyon kişi taranmış (The Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III), 65 yaş ve üzerinde anemi saptanan kişilerin %16.6'sında nedenin demir eksikliği olduğu bulunmuştur⁽¹⁰⁸⁾. Başka bir çalışmada tüm yaşlı popülasyondaki demir eksikliği anemisi prevalansının %4 dolaylarında olduğu ileri sürülmüştür⁽⁵³⁾. Guralnik JM ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları ve tüm yaş gruplarını içeren çalışmada 4199'u 65 yaş ve üstü olan toplam 26372 hasta taranmış, anemi tespit edilen tüm hastaların %16.3'ünün 65-74 yaş grubunda (kadın/erkek: %8.5/%7.8), %26'sının 75-84 yaş grubunda (kadın/erkek: %10.3/%15.7) ve %46.2'sinin ise 85 yaş üzerinde (kadın/erkek: %26.1/%20.1) olduğu bulunmuştur⁽⁹⁷⁾. İleri yaşla birlikte erkeklerde anemi prevalansının daha yüksek bulunmasının en önemli nedenlerinden biri erkeklerde normal alt sınırın daha yüksek olmasıdır (erkeklerde 13 g/dL'ye karşılık kadınlarda 12 g/dL).

Hastaların çoğu (%63) anemi ile ilişkili semptomlarla hekime başvurur. Geri kalanında ise başvuru anında demir eksikliği anemisine neden olan patolojiye ait bulgular ön plandadır ya da hasta başka sebeplerle hekime başvurduğu sırada demir eksikliği anemisi tesadüfen saptanır⁽¹⁰⁹⁾. Halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, baş ağrısı, nefes darlığı ve solukluk en sık başvuru nedenleri olmasına rağmen bunlar özgül değildir ve aneminin olmadığı birçok durumda da ortaya çıkabilirler. Bunlar dışında daha nadir olmakla birlikte çok çeşitli semptomlar görülebilir. Yaşlı popülasyon göz önüne alındığında kardiyovasküler ve nörolojik semptomların görülme sıklığında artış olması beklenebilir. Özellikle ileri yaşla birlikte artan ateroskleroz sonucu iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik damar hastalıklarına ait semptomlar daha belirgin hale gelebilir. Efor kapasitesinde belirgin azalma, nefes darlığı, çarpıntı, efor anginası, senkop, presenkop, baş dönmesi, düşmeler, egzersiz toleransında azalma, eforla birlikte ekstremitte ağrıları (klaudikasyon) bunlardan bazılarıdır. Bizim araştırmamızda da en sık başvuru nedeni olarak halsizlik, yorgunluk ve güçsüzlük karşımıza çıkmaktaydı. Bir grup hastada anemiye neden olan patolojilere ait bulgular grubunda

yer alan alt ve üst gastrointestinal sistem kanamaları saptandı. Diğer bir grup hastada ise kardiyovasküler sisteme ait bulgular görüldü (çarpıntı, nefes darlığı, anjina pectoris, düşmeler).

Gastrointestinal kanaldan olan kayıplar demir eksikliği anemisinin en önemli nedenidir. Premenapozal kadınlarda menstrüel kanamalar ilk sırada yer almasına rağmen postmenapozal kadınlarda en önemli neden yine gastrointestinal kanamalardır. Gİ kanamalar masif veya gizli olabilir. Masif kanamalar klinik olarak kendini belli eder ve üst veya alt Gİ kaynaklı olarak hematemez, hematoşezi veya melena şeklinde görülür. Bizim hastalarımız içinde 51 vakada alt Gİ kanama, 38 vakada da üst Gİ kanama saptandı. En sık nedenler hemoroidler, varis kanamaları, gastrik ve duodenal ülserler, divertiküller, anjiyodisplazi, inflamatuvar barsak hastalıkları ve malignitelerdir. Gizli Gİ kanamalar ise gözle görülemez. Bir odaktan devamlı veya aralıklı olan küçük çaplı kanamalar sonucu demir eksikliği anemisi ortaya çıkar. Bu hastalarda gaitada gizli kan pozitif bulunabilir. Yaşlılarda sıklıkla gizli tipte Gİ kayıplar oluşur. Yukarıda sayılan birçok nedenin yanısıra ilaç kullanımına bağlı erozif/eritematöz gastrit, hiatal herni, barsak parazitleri ve polipler gastrointestinal sistemden gizli kayıpların nedeni olabilir. Çalışmamızda 26 vakada Gİ malignite, 63 vakada hemoroid, 32 vakada mide ve duodenum ülseri, 25 vakada kolonda polip, 26 vakada divertikül, 10 vakada anjiyodisplazi, 36 vakada gastrektomi operasyon yerinde ülser, 7 vakada özofagus varisi, 2 vakada kolonda vasküler ektazi ve 2 vakada yine kolonda telenjiyektazi görüldü.

Yaşlılıkla birlikte malnütrisyon da demir eksikliği için önemli bir neden oluşturmaktadır. Özellikle ileri yaşla birlikte tad alma duyu değişiklikleri, Gİ değişiklikleri ve dispeptik yakınmalardaki artış nedeni ile öğün alım sayısı azalmakta, öğün başına tüketilen gıda miktarında da azalma olmaktadır. Çalışmalar, yaşlıların %37-40'ının günlük enerji ihtiyacını karşılayacak düzeyde beslenmediğini, yaklaşık 3 yaşlıdan 2'sinin bir öğün atladığını göstermektedir. "Anorexia of aging" fizik aktivite azalması ve metabolizmadaki bozukluklar sonucu azalmış gıda alımı olarak tanımlanmaktadır⁽¹¹⁰⁾. Bizim çalışmamızda 5 hastada ciddi malnütrisyon bulguları mevcuttu. Benzer konuda detaylı nütrisyon taramasını da içeren prospektif bir çalışma yapılırsa malnütrisyon saptanan hasta sayısında artış olacağı beklenmelidir, bu durumda daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, antiagregan ve antikoagulanlar ile kortikosteroidlerin gastrointestinal kanal kanamalarına neden olduklarına dair veriler mevcuttur^(111,110,112). Özellikle ileri yaşla birlikte artan kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak aspirin ve diğer anti-agregan ilaçlarla antikoagulanların kullanımında artış olmakta, bunun sonucunda da gastrointestinal yakınmalar ve Gİ kanama insidansı artmaktadır. Çalışmamızda toplam 250 hastanın bu grup ilaçlardan bir veya daha fazlasını kullanım öyküsü mevcuttu. En

çok kullanılan ilaçlar aspirin (n=147), NSAİİ'ler (n=55) ve warfarin (n=29) idi. Tüm hasta grubunda hematozezi tespit edilen 16 vakanın 6'sı (%38) ile melena görülen 15 vakanın 5'i (%33) aspirin kullanan kişilerde görüldü. Eritematöz gastrit saptanan 40 hastanın 12'inde (%30) yine aspirin kullanım öyküsü mevcuttu.

Demir eksikliği anemisinin en önemli muayene bulgusu özgül olmamakla birlikte cilt, mukoza ve konjunktivada solukluktur. Bunun dışında daha nadir görülmekle birlikte mavi skleralar, dil papilla atrofi, glossit ve tırnak değişiklikleri (kaşık tırnak) de görülebilir. Kronik anemilerde hemodinamik değişiklikler (hipotansiyon ve taşikardi) nadirdir, bu bulgular akut gelişen anemilerde dramatik olarak kendini gösterir. Yaşlılarda ise solukluğun yanısıra hemodinamik değişiklikler ön plandadır. Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, taşipne, nefes darlığı, üfürümler, efor dispne ve anginası ile çabuk yorulma sık görülür. Bizim hastalarımızda en önemli fizik muayene bulgusu cilt ve mukozalarda solukluk idi. Bunun dışında altta yatan hastalıklara ait bir takım fizik muayene bulgusu saptadığımız hastalar oldu (hepatomegali, splenomegali, batında palpabl kitle, vb).

Demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastaların başvuru anında ortalama Hb değeri İngiltere'de yapılan bir çalışmada 7,6 g/dL^(1,113), Amerika'da yapılan bir çalışmada 8.4 g/dL bulunmuştur^(1,106). Bizim çalışmamızda da beklenildiği üzere hastaların ortalama Hb, Htc, MCV, RBC, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu düzeyleri normalden düşüktü. Ortalama Hb erkeklerde 9,82 ± 1,83, kadınlarda 9,93 ± 1,56 olarak bulundu. Kadın ve erkek hastalar arasında bu açıdan anlamlı bir fark yoktu (Tablo 5).

Toplam 426 hastada (%60) demir eksikliği anemisine eşlik eden kronik hastalıklar mevcuttu. En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla diyabet, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, guatr, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile Gİ ve Gİ kanal dışı malignitelerdi (Tablo 11). Hasta grubumuzda sadece demir eksikliği olanlar ile demir eksikliğine kronik hastalıkların eşlik ettiği hastalar karşılaştırıldığında özellikle MCV, ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum albumin düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu (MCV: 79,52 ± 11,0 vs 81,52 ± 9,37 fL, p=0.017, ferritin: 39,98 ± 15,36 vs 107,07± 54,40 ng/mL, p<0.001, ESR: 44,56 ± 31,71 vs 54,54 ± 32,05 mm/saat, p<0.001, serum albumin: 3,63 ± 0,60 vs 3,48 ± 0,56 g/dL, p=0.01). Kronik hastalıkların varlığında akut faz reaksiyonunun yüksek olması beklenir. Dolayısıyla bu hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit sayısı, C-reaktif protein ve ferritin düzeyi yanısıra akut fazın indirekt göstergesi olarak kabul edilen trombosit sayısı yüksek bulunabilir. Negatif faz reaktanı olarak kabul edilen serum albumin düzeyi de bu hastalarda düşük bulunabilir. Çalışmamızda da bu bilgilerle paralel veriler elde ettik (Tablo 12). Kronik hastalıkları olan hastalar da benign ve malign hastalıklar olarak ayrıldığında sadece

folik asit düzeylerinde anlamlı fark bulundu (10.55 ± 6.05 vs 5.41 ± 2.94 ng/mL, $p=0.008$). Kan sayımı bulguları ve akut faz göstergelerinde anlamlı bir fark oluşmadı (Tablo 10). Gİ malignitesi ve hematolojik malignitesi olan hastalarımız birbirleriyle karşılaştırıldıklarında MCV ve serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu (MCV: 79.8 ± 7.6 vs 87.2 ± 10.3 fL, $p=0.01$, ferritin: 76.3 ± 37.8 vs 568.7 ± 167.2 , $p<0.001$).

Hastalarımıza tanı amacıyla yapılan invazif ve non-invazif testler Tablo 6’te görülmektedir. Tüm hastalara benzidin testi yapılmış, bunların 154’ünde test pozitif bulunmuştur (%21.6). Hastaların 208’ine (%29) gastroskopi uygulanmıştır. Diğer hastaların büyük bir kısmının tetkiklerini yaptırmadığı, planlanan işlemleri yarıda bıraktığı anlaşıldı. Gastroskopi yapılabilen hastalardan işlem sırasında alınan örneklerle 91 hastada (%44) *Helicobacter pylori* pozitifliği saptanmış, bu hastalara eradikasyon tedavisi verilmiştir. Gastroskopi ile toplam 190 hastada demir eksikliğine yol açabilecek bir neden bulundu (Tablo 7). Başta eritematöz gastrit olmak üzere erozif gastrit, mide ve duodenal ülserler, antral gastrit, pangastrit, atrofik gastrit, malignite ve polipler en sık rastlanılan patolojilerdi. Luman ve Ng, yaptıkları bir çalışmada hastaların %24’ünde gastrit/duodenit, %19’unda peptik ülser, %5’inde malignite ve %2’sinde vasküler malformasyon buldular⁽⁶³⁾. Demir eksikliği saptanan yaşlılarda yapılan bir çalışmada ise üst Gİ endoskopisinde en sık saptanan patolojilerin gastrit/duodenit, peptik ülser ve gastrik kanserler olduğu rapor edilmiştir⁽¹¹⁴⁾. Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalarda elde edilen veriler birbiriyle paralellik göstermekteydi. Ancak demir eksikliği anemisi etyolojisi araştırılırken gözardı edilmemesi gereken iki husus vardır. Bunlardan birincisi çalışmaya alınan hastaların ne kadarına gastroskopi yapılabildiği, ikincisi ise gastroskopiye üst Gİ patoloji saptanması demir eksikliği anemisinde eşlik eden başka bir etyolojinin olup olmadığıdır. Klinisyenin altta yatan diğer patolojileri atlamamak amacıyla ileri tetkik gerekliliği kararını doğru öngörebilmelidir. Kilit nokta; tetkik esnasında meydana gelebilecek komplikasyona dayanıklılık, zahmetli olan tedavinin birçoğu beslenme problemi olan hastada yaşam kalitesine etkisi, tedaviden beklenen survi, geriatric hastada öngörülemeyen yaşam süresidir. Yaşlılarda demir eksikliğinin altında birden çok neden olma olasılığı genç popülasyona göre çok daha fazladır. Gastroskopi ve kolonoskopinin birlikte uygulanması ile hastaların %80-85’inde demir eksikliğinin altında yatan neden saptanabilmektedir⁽¹¹⁵⁾. Çalışmamızda gastroskopi yapılan 208 hastanın 99’una birlikte kolonoskopi de yapılmıştır. Üst endoskopide antral gastrit saptanan 8 hastanın aynı anda yapılan kolonoskopilerinde 5 hastada hemoroid, birer hastada ise divertikül, polip ve anjiyodisplazi görülmüştür. Eritematöz gastrit tespit edilen hastaların kolonoskopilerinde iki kişide divertikül, iki kişide polip ve bir kişide malignite bulunmuştur. Pangastrit görülen

hastalardan üçünün kolonoskopilerinde adenokarsinom saptanmıştır. Erozif gastrit saptanan hastalardan birinin kolonoskopisinde adenokarsinom bulunmuştur (Tablo 15). Hastaların 124'üne (%17) kolonoskopi yapılmıştır. Diğer hastalara kolonoskopi yapılmamasının en önemli nedeni hastaların tetkik sürecini yarıda bırakması, bazı hastaların kolonoskopi yapılmasına izin vermemesi ve bazı hastaların klinik durumunun işleme engel teşkil etmesidir. Kolonoskopi yapılan 49 hastada herhangi bir patoloji saptanmamıştır (%40). Geri kalan hastaların çoğunda hemoroid (%24), divertikül (%15) ve polipler (%6) görülmüştür. Yedi hastada kolonoskopide malignite (%5.6) bulunmuştur. Tamer ve arkadaşları alt gastrointestinal semptomlarla başvuran 2069 hastaya alt gastrointestinal endoskopi uyguladıklarında en sık hemoroid (%33.4), polip (%14.1) ve divertikül (%4.1) saptamışlar, hastaların %3.7'sinde kolorektal kanser rapor etmişlerdir. Hastaların %29.2'sinde endoskopi normal bulunmuş⁽¹¹⁶⁾.

Sonuç olarak demir eksikliğine neden olabilecek bir patoloji tespit edilebilen 290 hastanın (%40.6) 265'ine üst ve alt endoskopiler ile tanı konulmuş, geri kalan 25 hastada ise sonuca çeşitli görüntüleme yöntemleri (radyo-opak görüntüleme, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme) ile ulaşılmıştır. Tanı konulan hastaların 144'ünde (%49.7) neden alt Gİ kaynaklı, 146'sında (%50.3) ise üst Gİ kaynaklıdır. Bu hastaların bazılarında hem alt hem üst Gİ kaynaklı nedenler saptanmıştır. Bu çalışmanın çıkarımlarından biri olarak yaşlı popülasyonda demir eksikliği saptandığı zaman hem üst hem alt Gİ endoskopik tetkik yapılmasının paha etkin (cost efective) olup olmadığının saptanması için prospektif çalışmalara gereksinim olduğudur. Bu gerçekleşinceye kadar, en azından öncelikle üst Gİ endoskopik inceleme yapılması, bunun sonucuna ve hastanın anamnez, fizik muayene ile diğer laboratuvar bulgularına göre alt Gİ endoskopik inceleme hakkında karar verilmesidir.

VI- KAYNAKLAR

- 1.** İmdat Dilek, Süreyya Altun, İlyas Tuncer, İsmail Uygan, Cevat Topal, Halis Aksoy. (2000): Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi, Van Tıp Dergisi, nisan, (7), 51-56
- 2.** Beutler E, Lichman MA, Coller B S. (1995). Iron Deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition, Philadelphia, s. 490-511
- 3.** Lee RG. (1999): Iron Deficiency And Iron Deficiency Anemia. Eds:Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: Wintrobe's Clinical Hematology 10th edition, Chapter 34, Lea- Febiger, s. 979-1010
- 4.** İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. (2003). İç Hastalıkları 2.Baskı, Güneş Kitabevi,Ankara, s. 1791-1795
- 5.** Marshall A Lichtman, Ernest Beutler, Thomas j Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T Prchal. (2006). Williams Hematology seventh edition, Chapter 40, Philadelphia, s. 511-533
- 6.** Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berwits M. (2006). The Merck Manual 18th edition, section 11, USA, s. 1034-1039
- 7.** Shoran M. Coyer, PhD, APN, CPNP. (2005): Anemia: Diagnosis And Management, J Pediatri Health Care, (19), 380-385
- 8.** Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. (2003). Robbins Basic Pathology. Philadelphia
- 9.** Richard Eisenstaedt, Brenda W. J. H. Penninx, Richard C. Woodman. (2006): Anemia İn The Elderly: Current Understanding And Emerging Concepts. Blood Reviews, 1-14
- 10.** Nandigam V, Nandigam K, Badhe B A, Dutta T K. (2004): Is Adult Definition Of Anemia Applicable To A Geriatric Population? Study Of Erythrocyte Parameters In Indian Geriatric Inpatients, J Am Geriatr Soc, (52), 1589-1590
- 11.** Ronald Hoffman, Edward J Benz Jr, Sanford J Shattil, Bruce Furie, Harvey j Cohen, Leslie E Silberstein, Philip McGlave. (2005). Hematology:Basic Principle and Practice fourth edition, Chapter 32, s. 481-487
- 12.** Herbert V, Jayatilleke E, Shaw S, et al. (1997): Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation, Stem cells, (15), 291
- 13.** Nielsen P, Gunther U, Durken M, et al. (2000): Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: Correlation to body iron stores and diagnostic relevance, J Lab Clin Med, (135), 413
- 14.** Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. (2004). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, s. 867-872
- 15.** Petrat F,de Groot H, SustmannR, Rauen U. (2002): The chelatable iron pool in living cells: Amethodically defined quantity, Biol Chem, (383),489

16. Haurain FI, Meyer A O'Brien. (1973): Production of transferrin by the macrophage, *J Reticuloendothel Soc*, (14), 309
17. Thorbecke GJ, Liem HH, Knight S, et al. (1973): Sites of formation of the serum proteins transferrin and hemopexin, *J Clin Invest*, (52), 725
18. Welch S, Langmead L. (1990): A comparison of the structure and properties of normal human transferrin and a genetic variant of human transferrin, *Int J Biochem*, (22), 275
19. Young SP, Bomford A, Madden AD, et al. (1984): Abnormal in vitro function of a variant human transferrin, *Br J Haematol*, (56), 581
20. Aisen P. (2003): The G277S mutation in transferrin does not disturb function, *Br J Haematol*, (121), 674
21. Lee PL, Halloran C, Trevino R, et al. (2001): Human transferrin G277S mutation: A risk factor for iron deficiency anemia, *Br J Haematol*, (115), 329
22. Levay PF, Viljoen M. (1995): Lactoferrin: A general review, *Haematologica*, (80), 252-267
23. Dubach R, Moore CV, Callender S. (1955). Studies in iron transportation and metabolism IX. The excretion of iron as measured by the isotope technique, *J Lab Clin Med*, (45), 599
24. Swanson CA. (2003): Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload, *Alcohol*, (30), 99-102
25. McCance RA, Widdowson EM. (1937): Absorption and excretion of iron, *Lancet* (2), 680
26. Beutler E, Fairbanks VF, Fahey JL. (1963). *Clinical Disorders of Iron Metabolism*, Grune and Stratton, New York
27. Conrad ME, Umbreit JD. (1963): Iron absorption-The mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption, *Am J Hematol*, (42), 67
28. Van Campen D. (1973): Enhancement of iron absorption from ligated segments of rat intestine by histidine, cysteine and lysine: Effects removing ionizing groups and of stereoisomerism, *J Nutr*; (103), 139
29. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. (1991): A role for mucin in the absorption of inorganic iron and other metal cations. A study in rats, *Gastroenterology*, (100), 129
30. Weintraub RL, Weinstein MB, Huset H, Rafal S. (1968): Absorption of hemoglobin iron: The role of a heme-splitting substance in the intestinal mucosa, *J Clin Invest*, (47), 531
31. Worthington MT, Cohn SM, Miller SK, et al. (2001): Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines, *Am J Physiol Gastrointest Liver*, (280), 1172
32. Conrad ME, Umbreit JN. (2002): Pathways of iron absorption, *Blood Cells Mol Dis*, (29), 336

- 33.** Latunde-Dada GO, Van der Westhuizen J, Vulpe CD, et al. (2002): Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (dcytb) in iron metabolism, *Blood Cells Mol Dis*, (29), 356
- 34.** McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. (2001): An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron, *Science*; (291), 1755
- 35.** Beutler E. (2002): History of iron in Medicine, *Blood Cells Mol Dis*, (29), 297
- 36.** Beutler E, Kelly MB, Beutler F. (1962): The regulation of iron absorption: II. Relationship between iron dosage and iron absorption, *Am J Clin Nutr*, (11), 559
- 37.** Smith MD, Pannacciulli IM. (1958): Absorption of inorganic iron from graded doses: Its significance in relation to iron absorption tests and the "mucosal block" theor, *Br J Haematol*, (4), 428
- 38.** Fleming RE, Sly WS. (2002): Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis, *Annu Rev Physiol*, (64), 663
- 39.** Roy CN, Enns CA. (2000): Iron homeostasis: New tales from the crypt, *Blood*, (96), 4020
- 40.** Hallberg L, Sölvell L. (1960): Iron absorption studies: 1. Determination of the absorption rate of iron in man. 2. Absorption of a single dose of iron in man. 3. Iron absorption during constant intragastric infusion of iron in man. 4. Effect of iron and transferrin intravenously on iron absorption and turnover in man (Sölvell alone), *Acta Med Scand*, (Suppl 358), 1
- 41.** Pollack S, Kaufman RM, Cropsby WH. (1964): Iron absorption: Effect of sugars and reducing agents, (*Blood*), (24), 577
- 42.** Slatkavitz CA, Clydesdale FM. (1988): Solubility of inorganic iron as affected by proteolytic digestion, *Am J Clin Nutr*; (47), 487
- 43.** Herndon JF, Rice EG, Tucker RG, et al. (1958): Iron absorption and metabolism: III. The enhancement of iron absorption in rats by D-Sorbitol, *J Nutr*, (64), 615
- 44.** Taylor PG, Martinez-Torres C, Romano EL, Layrisse M. (1986): The effect cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans, *Am J Clin Nutr*, (43), 68
- 45.** Charlton RW, Jacobs P, Seftel H, Bothwell TH. (1964): Effect of alcohol on iron absorption, *BMJ*, (2), 1427
- 46.** Celada A, Rudolf H, Donath A. (1978): Effect of a single ingestion of alcohol on iron absorption, *Am J Haematol*, (5), 225
- 47.** Bezwoda WR, Torrance JD, Bothwell TH, et al. (1985): Iron absorption from red and white wines, *Scand J Haematol*, (34), 121
- 48.** Cook JD, Reddy MB, Hurrell RF. (1995): The effect of red and white wines on non-heme iron absorption in humans, *Am J Clin Nutr*, (61), 800

49. Hankes LV, Jansen CR, Schmaeler M. (1974): Ascorbic acid catabolism in Bantu with hemosiderosis (scurvy), *Biochem Med*, (9), 244
50. Green R, Charlton R, Seftel H, et al. (1968): Body iron excretion in man: A collaborative study, *Am J Med*, (45), 336
51. Sinclair L M, Hinton P S, PhD. Prevalence Of Iron Deficiency With And Without Anemia In Recreationally Active Men And Women. *J Am Diet Assoc* 2005;105: 975-978
52. Stoltzfus R. (2001): Defining iron-deficiency anemia in public health terms: A time for reflection, *J Nutr*, (131), 565
53. Looker A, Dallman P, Carroll M, Gunter E, Johnson C. (1997): Prevalence Of Iron Deficiency In The United States, *JAMA*, (277), 973-976
54. Looker AD, Cogswell ME, Gunter EW. (2002): Iron deficiency-United States, 1999-2000, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, (51), 897-899
55. Ramakrishnan U, Yip R. (2002): Experiences and challenges in industrialized countries: Control of iron deficiency in industrialized countries, *J Nutr*, (132), 820-824
56. Hallberg L. (2001): Perspectives on nutritional iron deficiency, *Annu Rev Nutr*, (21), 1-21
57. Rao R, Georgieff MK. (2002): Perinatal aspects of iron metabolism, *Acta Pediatr*, (Suppl 91), 124-129
58. Abelson H T. (2001): Complexities In Recognizing And Treating Iron Deficiency Anemia, *Journal Of Pediatrics And Adolescent Medicine*, (155), 332-333
59. Doemellof M, Lonnerdal B, Dewey K G, Cohen R J, Rivera L, Hernell O. (2002): Sex Differences In Iron Status During Infancy *Pediatrics*, (110), 545-552
60. Graham M V, Uphold C R. (2003). *Clinical Guidelines In Child Health 3rd ed*, Barmare Books, Florida
61. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. (2001): Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms, *Am J Med*, (111), 439-445
62. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. (2007): Iron deficiency anemia, *Am Fam Physician*, (75), 671-678
63. Luman W, Ng KL. (2003): Audit of investigations in patients with iron deficiency anemia, *Singapore Med J*, (44), 504-510
64. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. (2000). *Mikrobiyoloji 2000*, Asya Tıp Yayıncılık, İzmir, s. 425-430
65. Avital A, Springer C, Godfrey S. (2000): Pulmonary haemorrhagic syndromes in children, *Pediatr Respir Rev*; (1), 266-273

- 66.** Yao TC, Hung IJ, Jaing TH, et al: (2002): Pitfalls in the diagnosis of idiopathic pulmonary haemosiderosis, *Arch Dis Child*, (86), 436-438
- 67.** Bianco C, Brittenham G, Gilcher RO, et al. (2002): Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: Summary of a workshop, *Transfusion*, (42), 798-805
- 68.** Kadayıfçı A. (2001). Dahiliye UTS, Atlas Kitapçılık, Ankara, 367-376
- 69.** Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, et al. (1979). *Iron metabolism in man*. Oxford: Blackwell Scientific
- 70.** Osler W. (1980). *Primary or essential anemia: The principles and practice of medicine*. New York: Appleton, s. 721
- 71.** Kalra L, Hamlyn AN, Jones BJ. (1986): A common sign of iron deficiency? *Lancet*, (2),1267-1269
- 72.** Oppenheimer SJ. (2001): Iron and its relation to immunity and infectious disease, *J Nutr*, (131), 616-633
- 73.** Hass JD, Brownlie TT. (2001): Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship, *J Nutr*, (131), 676-688
- 74.** Grantham-McGregor S, Ani C. (2001): A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children, *J Nutr*, (131), 649-666
- 75.** Beard J. (2003):Iron deficiency alters brain development and functioning, *J Nutr*, (133), 1468-1472
- 76.** Beard JL. (2001): Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning, *J Nutr*, (131), 568-579
- 77.** Atmatzidis K, Papaziogas B, Pavlidis T, et al. (2003): Plummer-Vinson syndrome. *Dis Esophagus*, (16), 154-157
- 78.** Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. (2000): Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major, *N Engl J Med*, (343), 327-331
- 79.** Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. (2003): The quantitative assessment of body iron, *Blood*, (101), 3359-3364
- 80.** Cook JD. (1999): The measurement of serum transferrin receptor, *Am J Med Sci*, (318), 269-276
- 81.** Porter JB, Davis BA. (2002): Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia, *Best Pract Res Clin Haematol*, (15), 329-368
- 82.** Labbe RF, Vreman HJ, Stevenson DK. (1999): Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission, *Clin Chem*, (45), 2060-2072

- 83.** Rettmer RL, Carlson TH, Origenes ML, et al. (1999): Zinc protoporphyrin/heme ratio for diagnosis of preanemic iron deficiency, *Pediatrics*, (104), 37
- 84.** Finch CA, Bellotti V, Stray S, et al. (1986): Plasma ferritin determination as a diagnostic tool, *West J Med*, (145), 657
- 85.** Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, et al. (1999): Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children, *JAMA*, (281), 2225-2230
- 86.** Gorddard AF, McLntyre AS, Scott BB. (2000): Guidelines for the management of iron deficiency anemia, *British Society of Gastroenterology*, *Gut* 46, (Suppl 3-4), IVI-IV5
- 87.** McDiarmid T, Johnson ED. (2002): Are any oral iron formulations better tolerated than ferrous sulfate? *J Fam Pract*, (51), 576
- 88.** Cook JD. (1987): Iron deficiency anemia, *Curr Ther Hematol Oncol*, (3), 9
- 89.** Cazzola M, Cremonesi L, Papaionanou M, et al. (2002): Genetic hyperferritinaemia and reticuloendothelial iron overload associated with a three base pair deletion in the coding region of the ferroportin gene (SLC11A3), *Br J Haematol*, (119), 539-546
- 90.** Fisbane S. (2003): Safety in iron management. *Am J Kidney Dis*, (41), 18-26
- 91.** National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure, *National Kidney*
- 92.** Auerbach M, Witt D, Toler W, et al. (1988): Clinical use of the dose intravenous infusion of iron dextran, *J Lab Clin Med*, (111), 566
- 93.** Faich G, Strobos J. (1999): Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous iron therapy than iron dextrans, *Am J Kidney Dis*, (33), 464-470
- 94.** Smith D L. (2000): Anemia in the elderly, *Am Fam Physician*, (62), 1565-1572
- 95.** Ania B J, Suman V J, Fairbank V F, Melton L J (1994). Prevalence Of Anemia In Medical Practice: Community Versus Referral Patients, *Mayo Clin Proc*, (69), 730-735
- 96.** Freedman M L, Sutin DG. (1998). Blood Disorders And Their Management In Old Age. In: *Brocklehurst's Textbook Of Geriatric Medicine And Gerontology*, 5th ed, New York, Churchill Livingstone, s. 1247-1288
- 97.** Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. (2004): Prevalence Of Anemia In Persons 65 Years And Older In The United States: Evidence For A High Rate Of Unexplained Anemia, *The American Society Of Hematology*, *Blood*, (104), 2263-2268
- 98.** Shine JW. (1997): Microcytic anemia, *Am Fam Physician*, (55), 2455-2462
- 99.** Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. (1992): Prevalence And Causes Of Anemia In A Geriatric Hospitalized Population, *Gerontology*, (38), 111-117

- 100.** Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL. (1999): The Definition Of Anemia In Order Persons, JAMA, (28), 1714-1717
- 101.** Salive ME, Cornoni- Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld Am, et al. (1992): Anemia And Hemoglobin Levels In Order Persons: Relationship With Age, Gender And Health Status, J Am Geriatric Soc, (40), 489-496
- 102.** Gordon SR, Smith RE, Power GC. (1994): The Role Of Endoscopy In The Evaluation Of Iron Deficiency Anemia In Patients Over The Age Of 50, Am J Gastroenterol, (89), 1963-1967
- 103.** Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H, Krekelberghs F, Dejaeger E, Bonen S, et al. (1999): Upper And Lower Gastrointestinal Evaluation Of Elderly Inpatients Who Are Iron Deficient, Am J Med, (107), 24-29
- 104.** Gordon S, Bensen S, Smith R. (1996): Long-term Follow-up Of Older Patients With Iron Deficiency Anemia After A Negative GI Evaluation, Am J Gastroenterol, (91), 885-889
- 105.** Balducci L, Saba HI. (1996). Hematologic Diseases And Disorders, In: Reuben DB, Yoshikawa T T, Besdine RW eds, Geriatrics Review Syllabus: A Core Curriculum In Geriatric Medicine 3d ed, New York, American Geriatrics Society, 314-318
- 106.** Bainton DF, Finch CA. (1967): The Diagnosis Of Iron Deficiency Anemia, Am J Med, (37), 62-69
- 107.** Işıksoluğu KM. (1975): Ankara'da Yüksek Öğrenim Gençliğinde Demir Eksikliği Anemisinin Yaygınlığı ve Etkileyen Faktörler, Doktora Tezi, Ankara
- 108.** Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. (1996): Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention
- 109.** Sheth TN, Choudhry NK, Bowes M, Detsky AS. (1997): The Relation Of Conjunctival Pallor To The Presence Of Anemia, J Gen Intern Med, (12), 102-106
- 110.** Morley JE. (1997): Anorexia of aging: Physiologic and pathologic, Am J Clin Nutr, (66), 760-773
- 111.** Eva Niv, Avishay Elis, Rivka Zissin, Timna Naftali, Ben Novis, Michael Lishner. (2005): Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms, Family Practice 22(1), 58-61
- 112.** Graham DY, Smith SL. (1988): Gastrointestinal complications of chronic NSAID therapy, Am j Gastroenterol, (83), 1081-1084
- 113.** Beveridge B R et al. (1965): Hypochromic Anemia, Q J Med, (34), 135
- 114.** Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H, Krekelberghs F, Dejaeger E, Boonen S, Flamaing J, Pelemans W, Hiele M, Gevers AM. (1999): Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient, Am J Med, (107), 24-29

115. Çoban E, Timurağaoğlu A. (2004): Yaşlı hastalarda demir eksikliği anemisine yaklaşım, T Klin J Med Sci, (24), 267-270

116. Ali Tamer, Esin Korkut, Uğur Korkmaz, Yusuf Akcan. (2005): Alt gastrointestinal endoskopi sonuçlarımız: Düzce bölgesi, The Medical Journal of Kocatepe, (6), 29-31

VII. ÖZGEÇMİŞ

EĞİTİM DURUMU:

- 1983-1994 : İlk-Ortaokul ve Lise eğitimini Ordu'da tamamladı.
- 1994-2000 : Tıp Eğitimi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
- 2001-2003 : Fizyoloji Uzmanlık Eğitimi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
- 2003-2007 : Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi
İstanbul Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı
- Yabancı Dil : İngilizce

İŞ DENEYİMİ:

- 2001 : Bartın 4 Nolu Sağlık Ocağı, Pratisyen Hekim
- 2001-2003 : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
- 2003-2007 : İstanbul Üniversitesi, Aile Hekimliği AD, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi