



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE
İLK BAŞVURUSUNDA ANEMİ TESPİT EDİLEN ERKEK
HASTALARIN ETYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu UZUN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İrfan KUKU

Malatya– 2017

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE
İLK BAŞVURUSUNDA ANEMİ TESPİT EDİLEN ERKEK
HASTALARIN ETYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu UZUN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İrfan KUKU

Malatya-2016

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	iv
KISALTMALAR / SEMBOLLER LİSTESİ	v
TEŞEKKÜR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anemiler	2
2.2 Anemilerin Sınıflandırılması	2
2.2.1.Kinetik yaklaşım	2
2.2.2 Morfolojik yaklaşım	4
2.3.Demir Eksikliği Anemisi	5
2.3.1. Demir Eksikliğinin Nedenleri	6
2.3.2 Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.3.3 Demir Eksikliği Anemisi Tanısı	8
2.3.4 Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi	8
2.4. Megaloblastik Anemiler	9
2.4.1 B12 Vitamin Eksikliği	10
2.4.2 B12 Vitamini Eksikliğinin Nedenleri	10
2.4.3 B12 Vitamini Eksikliğinde Klinik Belirti ve Bulgular	11
2.4.4 B12 Vitamini Eksikliğinde Tanı	12
2.4.5 B12 Vitamini Eksikliği Tedavisi	13
2.5 Folat Eksikliği	13
2.6 Sideroblastik Anemi	14
2.7 Aplastik Anemi	15
2.7.1 Aplastik Anemide Tanı	15
2.7.2Aplastik Anemide Tedavi	17
2.8.1.Beta Talasemi	18
2.9. Hemolitik Anemiler	19
2.9.1 Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler	21
2.9.2 Trombotik Trombositopenik Purpura	22
2.10 Primer İmmün Trombositopeni	22

2.11 Malign Hastalıklarda Anemi	24
3. HASTALAR VE YÖNTEM	25
4. TARTIŞMA	32
5. ÖZET	38
6. SUMMARY ABSTRAC	40
KAYNAKLAR	42



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Eritrosit parametreleri	2
Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflandırılması	5
Tablo 3. Vitamin B12 eksikliği nedenleri	11
Tablo 4. Folik asit eksikliği nedenleri	13
Tablo 6. Aplastik anemide hastalığın şiddeti	16
Tablo 7. Otoimmün hemolitik anemilerin sınıflandırılması	20
Tablo 8. Mikroanjiopatik hemolitik anemiler	21
Tablo 9. Kanserli hastalarda anemi nedenleri	24
Tablo 10. Anemilerin etyolojik nedenleri	27
Tablo 11. Benign etyolojik nedenler	28
Tablo 12. Malign etyolojik nedenler	28
Tablo 13. Tanı sırasında hematolojik parametreler	29
Tablo 14. Benign etyolojik nedenlerde yaş dağılımı	30
Tablo 16. Malign etyolojik nedenlerde yaş dağılımı	31
Tablo 17. Malign etyolojik nedenlerde yaş dağılımı	31

KISALTMALAR / SEMBOLLER LİSTESİ

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
CBC	: Tam Kan Sayımı
HGB	: Hemoglobin
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
OEH	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MCHb	: Eritrositlerde Bulunan Ortalama Hemoglobin Miktarı
OEHb	: Eritrositlerde Bulunan Ortalama Hemoglobin Miktarı
MCHC	: Eritrositlerde Bulunan Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu
RDW	: Eritrosit Dağılım Aralığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
PY	: Periferik Yayma
Kİ	: Kemik İliği
IF	: İntrensek Faktör
ATG	: Antitimosit Globulin
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
SA	: Sideroblastik Anemi
AA	: Aplastik Anemi
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
MAHA	: Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
AML	: Akut Miyeloblastik Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
MM	: Multipl Miyelom
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
HL	: Hodgkin Lenfoma
İM	: İntramuskuler
SC	: Subkutan

GiS : Gastrointestinal Sistem
VB : Ve benzeri
SD : Standart Deviasyon



TEŐEKKÖR

İç hastalıkları ihtisası yaptığım süre boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini sunan ve tez hazırlanmasında destek ve değerli katkılarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr.İrfan KUKU'ya, uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, tezin hazırlanması aşamasında istatistiklerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Saim YOLOğLU'na, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında bana destek olan, sevgilerini ve yardımlarını benden asla esirgemeyen, sevgili annem, babam ve kardeşlerime, teşekkür ederim.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi tüm yaş, cinsiyet ve etnik gruplarda sık görülen bir durumdur. Anemi yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve birçok sağlık probleminin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Hemoglobin seviyesinin yaşa ve cinsiyete göre belirlenen normal değerlerinin altında olmasına anemi denir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) erişkinlerde anemiye hemoglobin değerinin; gebe kadınlarda 11 g/dl, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl, erkeklerde ise 13 g/dl'nin altında olması olarak tanımlamaktadır (1). Anemi bir hastalık tanısı değil, bir laboratuvar bulgusudur. Bu nedenle anemi tespit edilen hastalarda anemiye neden olabilecek etyolojik nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Anemi tespit edilen bir hastadan alınan ayrıntılı anamnez ve yapılan dikkatli bir fizik muayene araştırmanın ilk basamağını oluşturur. Tam kan sayımı sonuçları ve periferik yayma incelemesi aneminin nedenleri hakkında önemli ipuçları verir. Aneminin nedeni kesin belirlenmeden hastalara demir, B12 vitamini ve folik asit gibi kan yapıcı ilaçlar (hematinik ilaçlar) vermek veya kan transfüzyonu yapmak doğru bir yaklaşım değildir. Bununla birlikte hematinik ilaçların etkisinin beklenmesi mümkün olmayan bazı seçilmiş hastalara klinik belirti ve bulguları düzeltmek amacı ile transfüzyon yapılabilir. Çocuklar ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda anemi için (özellikle demir eksikliği anemisi) daha fazla risk altında olsada erişkin erkek ve postmenopozal kadınlarda da birçok nedene bağlı anemi gelişebilir.

Bu çalışmada erişkin hematoloji polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran ve ilk başvurusunda anemi saptanan erişkin erkekler hastalarda bu anemilerin etyolojik nedenlerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemiler

Anemi hemoglobin değerinin yaşa ve cinsiyete göre belirlenen normal değerlerin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. DSÖ erişkinlerde anemiyi hemoglobin değerinin; gebe kadınlarda 11 g/dl, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl, erkeklerde ise 13 g/ dl'nin altında olması olarak tanımlamaktadır (1).

Anemi tanı/ayırıcı tanısında kullanılan eritrosit parametreleri cinsiyete göre tablo 1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 1. Eritrosit parametreleri

Eritrosit parametreleri	Erkek	Kadın
Hemoglobin, (g/dl)	13.0-17.5	12.0-15.5
Hematokrit, (%)	46.0 ± 4.0	40.0 ± 4.0
Eritrosit sayısı, (milyon/microL)	5.2 ± 0.7	4.6 ± 0.5
Retikülositler, (%)	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5
Mean Corpuscular Volume (MCV), (femtolitere)	80-100	80-100
Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), (pikogram)	27-34	27-34
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, (g/dl)	32-36	32-36
Eritrosit dağılım genişliği (RDW), (%)	11-14.5	11-14.5

2.2 Anemilerin Sınıflandırılması

Anemilerin etyolojisinin belirlenmesinde 2 genel yaklaşım vardır. Bunlardan biri kinetik (3) diğeri ise morfolojik yaklaşımlardır.

2.2.1.Kinetik yaklaşım

2.2.1.1. Eritrosit Yapımında Azalma

I. Hemoglobin sentez bozukluğu (mikrositik anemi yapar)

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemiler
- Sideroblastik anemiler
- Kursun zehirlenmesi

II. DNA sentez bozukluğu (megaloblastik anemi ile sonuçlanır)

- a) Vitamin B12 eksikliği
- b) Folat eksikliği

III. Pluripotent kök hücrede bozuklukları

- a) Aplastik anemi
- b) Lösemi
- c) Myelodisplastik sendromlar

IV. Eritroid kök hücrede bozuklukları

- a) Saf kırmızı seri aplazisi
- b) Kronik böbrek yetmezliği
- c) Endokrin hastalıklarda görülen anemiler
- d) Konjenital diseritropez

V. Eritropoetik regülasyon bozukluğu

- a) Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler

VI. Bilinmeyen veya çoklu mekanizma nedenli

- a) Kronik hastalık anemisi
- b) Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler

2.2.1.2 Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler)

- a) Eritrosit içi nedenlere bağlı hemolitik anemiler (Talasemi, herediter sferositoz, orak hücreli anemi vb.)
- b) Eritrosit dışı nedenli hemolitik anemiler (ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler)
- c) Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, hipersplenizm vb.

2.2.1.3 Kan Kaybı

- a) Aşıkâr ya da gizli kan kayıpları demir eksikliğinin en sık sebeblerindendir.
 - I. Hematemez-melena
 - II. Menometroraji
 - III. Travma sonrası
 - IV. Hemoptizi
 - V. Hematüri vb.

- b) Aşırı sıklıkta kan bağışları
- c) Perioperatif kan kayıpları
- d) Gebelik ve laktasyonda demir ihtiyacı artması.

Anemilerin etiyolojik değerlendirilmesi yapılırken eritrosit indekslerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu indekslerden ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volume MCV) morfolojik yaklaşımın esasını oluşturur.

Eritrosit indeksleri (4):

Mean Corpuscular Volume (MCV): Eritrositlerin ortalama hacmini (OEH) ifade eder. Anemi sınıflandırılmasında öneme sahiptir. Erişkinler için normal değer 80-100 femtolitredir (fl). $MCV < 80$ fl ise mikrositik, $MCV > 100$ fl ise makrositik, $MCV = 80-100$ olan anemiler ise normositik olarak sınıflandırılır.

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH): Eritrositlerde bulunan ortalama hemoglobin miktarını (OEHb) ifade eder. Mikrositikeritrositlerdeki hemoglobin içeriği düşük olduğundan MCV ile orantılı bir ölçüm gösterir. $MCH = Hgb \times 10 / \text{Eritrosit sayısı}$ olarak hesaplanır.

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC): Eritrositlerin içerdiği hemoglobin miktarının yüzde şeklinde göstergesidir.

Red Cell Distribution Width (RDW): Eritrosit boyutunun dağılım genişliğinin (anizositoz) göstergesidir.

Retikülosit Sayısı: Retikülosit olgunlaşmayı tamamlamamış eritrositlerin en son aşaması olup sitoplazmasında RNA artıkları bulundurlar. Retikülosit sayısı kemik iliğindeki eritropoez aktivitesinin bir göstergesidir.

2.2.2 Morfolojik yaklaşım (5):

Anemiler morfolojik olarak MCV değerlerine göre mikrositik, normositik ve makrositik olarak değerlendirilirler. MCV'nin normal değeri 80-100 fl arasında olup, $MCV < 80$ fl ise mikrositik, $MCV > 100$ fl ise makrositik olarak sınıflandırılır. $MCV = 80-100$ olan anemiler ise normositik olarak sınıflandırılır. Anemilerin morfolojik sınıflandırılması tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflandırılması.

Mikrositik anemiler (MCV< 80 fl)	Normositik anemiler (MCV: 80-100 fl)	Makrositik anemiler (MCV> 100 fl)
Demir eksikliği anemisi	Akut kanama anemisi	Vitami B12 eksikliği
Kronik hastalık anemisi	Hemolitik anemiler	Folik asit eksikliği
Talasemiler	Aplastik anemi	Akut kanama
Sideroblastik anemiler (konjenital, kurşun, ilaçlar vb)	Saf kırmızı dizi aplazisi	Hemolitik anemiler
Bakır eksikliği	Endokrin hastalıklar	MDS
Çinko zehirlenmesi (nadir)	Böbrek yetmezliği	Karaciğer hastalığı
	Karaciğer hastalığı	Hipotiroidi
	Kronik hastalık anemisi	Alkolizm
	Protein malnutrisyonu	Akut lösemiler
	Kİ infiltrasyonu (lenfomalar, MM vb)	Skorbüt
		Aplastik anemi

2.3. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi (DEA) en sık görülen anemi tipidir ve tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturur. DEA aynı zamanda bir nitrosyonel anemidir ve nitrosyonel anemilerin de en sık nedenini oluşturur. Gelişmiş ülkelerde DEA görülme sıklığı erişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda % 2-5, 15-59 yaş arası kadınlarda %10 ve gebe kadınlarda % 23 olarak bildirilmektedir (6). Diğer ülkelerde ise DEA'si görülme oranları daha fazladır. DEA öncesinde vücudun toplam demirinde azalma (anemi yok) oluşur ve takip eden süreçte eritropoeze sunulan demirin azalmasına bağlı anemi gelişir. Tanısal gelişmelere rağmen DEA'lerin halen % 29-47'sinde etyolojisi tespit edilememektedir (7). Premenopozal kadınlarda DEA nedeni sıklıkla menstrual kayıplardır. Postmenopozal kadınlarda ve erişkin erkeklerde ise gastrointestinal sistemden (GiS) olan kronik kanamalar DEA'lerin başlıca nedenidir. DEA'li hastaların %62'sinde etyolojik neden GiS'den olan kronik kanamalardır (6). Bu kronik kanamaların erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda %6-23, premenopozal kadınlarda ise %0-6 nedeni GiS malignansileridir (8). DEA oluşmasında değişik etyolojik nedenler rol oynar.

2.3.1. Demir Eksikliğinin Nedenleri

DEA oluşmasında başlıca etyolojik nedenler (I) kan kayıpları, (II) azalmış absorpsiyon ve (III) diyetle yetersiz alım olmak üzere başlıca 3 grupta toplanır (9).

(I) Kan Kayıpları: Gelişmiş ülkelerde DEA'nın en önemli nedeni aşikar ya da gizli olan kanamalar oluşturur. Aşikar kanamalar başlıca travmatik kanamalar, hematemez, melena, hemoptizi, menoraji, gebelik, doğum ve hematüri ile meydana gelir. Gizli kanamalar ise aşırı tanısal kan testleri, GİS'den kronik kanamalar (gastrit, malignensi ve telenjektazi), hemodiyaliz ve parazitler (kancalı kurt, trişin) ile oluşur.

(II) Azalmış absorpsiyon: Demirin azalmış absorpsiyonuna bağlı DEA başlıca Çöliak hastalığı, *Helikobakter pilori* infeksiyonu, atrofik gastrit ve gastrik cerrahiye bağlı oluşur.

(III) Diyetle yetersiz alım

Yukarıdaki etyolojik nedenlerin dışında eritropoetin tedavisi ve üriner/pulmoner hemosiderozis ve herediter nedenler de (TMPRSS6 ve SLC11A2 mutasyonları) DEA'ne neden olabilir (10,11).

2.3.2 Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Belirti ve Bulgular

Semptomlar aneminin derecesine ve ortaya çıkış hızına bağlı olarak değişir. DEA'de görülen semptomlar diğer anemilerde de görülebilir. Hafif anemilerde semptom olmayabilir.

(I) Klinik Belirtiler: DEA'nın erişkin hastalarda en sık belirtisi halsizlik ve çabuk yorulmadır. Ayrıca DEA günlük çalışma kapasitesinde yaptığı azalmaya bağlı olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Bununla birlikte aşağıdaki belirtiler de DEA hastalarında görülebilir.

- Baş ağrısı/Baş dönmesi
- Nefes darlığı
- Efor dispnesi
- Çarpıntı
- Kulak çınlaması
- Soğuğa karşı intolerans
- Konsantrasyon eksikliği
- Sinirlilik

- Tırnaklarda çabuk kırılma
- Tat bozukluğu
- Ellerde ve ayaklarda soğukluk
- Dilde şişme ve ağrı
- Saçlarda dökülme/kırılma
- Pika: Buz, cam, kil, kâğıt ve toprak gibi gıda dışı ürünleri karşı duyulan yeme isteği ve yeme olarak tanımlanmaktadır. DEA yaklaşık %5’inde görülür. Pika DEA sebebi değildir ve daha çok DEA neticesinde görüldüğü kabul edilir. Bunlardan DEA’ya en spesifik olan buz yemidir (pagofaji) (10).
- Restless leg sendromu (Willis–Ekbom disease, Huzursuz bacak sendromu): Oturma ve yatma gibi istirahat dönemlerinde ortaya çıkan bacaklarda uyuşma, yanma, iğnelenme, karıncalanma ve şiddetli hareket ettirme isteği ile kendini gösteren bir sendromdur. DEA ile ilişkisi: Ferritin 50 µg/L altında sendromun şiddeti artar. DEA hastalarının yaklaşık %25’inde bu sendrom rapor edilmektedir (11).
- Yutma güçlüğü (Plummer–Vinson sendromu, Paterson–Brown–Kelly sendromu, sideropenik disfaji): Yutma güçlüğü, demir eksikliği anemisi ve özofagusta web triadı ile tanımlanmaktadır (12).

(II) Klinik Bulgular: DEA hastalarında fizik muayene bulguları

- Solukluk (Deri, mukoza ve tırnak yataklarında)
- Sarımsı bir cilt
- Kalpte sistolik üfürüm
- Glossit (dil papillalarında atrofi, düz ve parlak dil)
- Angüler stomatit
- Kırık tırnak
- Soluk konjonktivalar
- Gaita renginde değişme (melena, hematokezya)
- Dil papillalarında silinme
- Mavi sklera
- Kaşık tırnak
- Gaita renginde değişme (melena, hematokezya)

2.3.3 Demir Eksikliği Anemisi Tanısı

Anemik hastalarda PY'de hipokrom, mikrositer eritrosit morfolojisi ile birlikte hemogramda MCV ve MCH düşüklüğü ve artmış RDW saptanması DEA'sini kuvvetle düşündürür. Serum ferritin seviyesi vücudun demir deposunu yansıtan en iyi non-invaziv testtir. Serum ferritininin 20-100 µg/L arasında olan değerleri DEA'de tanısal açıdan gri zon olarak kabul edilmektedir. Düşük serum ferritini (<15 µg/L) ile birlikte hemoglobinin gebe olmayan kadınlarda < 12 g/dL ve erkeklerde < 13 g/dL olması DEA tanısı için yeterli kabul edilmektedir (13). Ancak ferritin akut faz reaktanı olduğu için enfeksiyon, inflamasyon, malignensi, organ ve doku hasarları durumunda artabilir. Bu durumlarda ferritin DEA'de tanısal değeri azalabilir (14). Eğer eşlik eden kronik hastalık varsa ferritin için tanısal sınır değer <50 µg/L dir (15). DEA tanısında serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferrinin saturasyonu, serum soluble transferrin reseptörü düzeyi ve eritrosit protoporfirini düzeyi gibi parametrelerden de yararlanılır.

2.3.4 Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

DEA' sinde tedavi planlanması alttaki etyolojik nedene bağlıdır. DEA hastalarında bazen eritrosit transfüzyonu gerekebilir. Demir tedavisinin etkisinin beklenmesi mümkün olmayan hastalarda klinik belirti ve bulgularını düzeltmek amacı ile eritrosit transfüzyonu yapılabilir. Transfüzyonda amaç hemoglobini normal seviyeye getirmek olmamalıdır (16).

2.3.4.1 Oral demir tedavisi

Oral demir tedavisi etkili, güvenli ve ucuz olması nedeni ile DEA olan hastalarının çoğunda ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Oral demir tuzları ferröz (Fe 2+) ve ferrik (Fe 3+) olmak üzere 2 formu vardır. Genel olarak ferröz tuzları GİS den emilimi daha iyi olduğu için tercih edilmektedir. Erişkinlerde optimal günlük alması gereken elemental demir miktarı 150–200 mg/gündür. Uygun bir demir tedavisi ile hemoglobin değerinin 3-4 haftada 2 gr/dl artması yeterli cevap olarak kabul edilir. Hemoglobin değerinin normale gelmesinden sonra depoların dolması için ampirik demir tedavisine 3–6 ay, yada ferritin değeri 50 µg/L'yi geçene kadar devam edilmelidir. Ferröz tuzları etkili ve ucuz olmalarına rağmen hastaların

önemli bir kısmında (%10–50) dispepsi, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, metalik tat, iştahsızlık ve koyu renk dışkı gibi yan etkiler oluştururlar. Bazen oral demir tedavisine beklenen yanıt alınamayabilir. Bu durumda; DEA tanısı yanlıştır, *H. pylori* enfeksiyonu, yetersiz tedavi uyumu, kombine anemi (kronik hastalık anemisi, megaloblastik anemi vb), absorbe edilen günlük demiri aşan kanamaların devam etmesi, yetersiz GİS emilimi (atrofik gastrit, gastrik cerrahi vb) araştırılmalıdır (15).

2.3.4.2 Parenteral demir tedavisi (15):

Parenteral demir preparatları demir dekstran, demir sükroz, ferrik glukonat ve ferrik karboksimaltozdur. Parenteral demir tedavisi pahalıdır ve hastane koşulları gerektirebilir. Bununla birlikte; (I) Atrofik gastrit, gastrik cerrahi ve çölyak hastalığı gibi nedenlere bağlı demir malabsorbsiyonu, (II) Oral demir tedavisine intolerans ve/veya uyumsuzluk, (III) Oral demir replasmanını aşan kronik kanamalar ve kronik hemodiyaliz hastalarında parenteral tedavi önerilmektedir. Parenteral tedavi için gerekli toplam demir miktarı dozu:

Toplam demir açığı = (Hedef Hb değeri – hastanın Hb değeri) x kg x 2.4* + 500 mg**

*2.4 = 0.0034 x 0,07 x 1000 (Hemoglobinde Fe içeriği : %0.34, Kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık % 7'si kadardır.)

** Depo demir ihtiyacı 34 kg'a kadar 15 mg/kg, 34 kg üzerinde toplam 500 mg dır.

Parenteral demir tedavisine bağlı erken ve geç dönemde çeşitli yan etkiler görülebilir Erken dönemde hipotansiyon, baş ağrısı, bulantı, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, dispne, atralji ve anafilaksi görülebilir. Geç dönemde ise lenfadenopati, miyalji ve artralji görülebilir.

2.4. Megaloblastik Anemiler

Megaloblastik anemiler genellikle B12 vitamini ve folik asit eksikliği sonucu oluşan makrositik (MCV>100 fL) anemilerdir. Megaloblastik anemilerde kemik iliğindeki her 3 seri öncülerinin etkilenmesi sonucunda anemiye lökopeni ve/veya trombositopeni de eşlik edebilir. Bilindiği gibi hem B12 vitamini hem de folik asit eksikliği DNA sentezinde önemli rollere sahiptirler. Bu nedenle bunların

eksikliklerinde DNA sentezinde çeşitli bozukluklar oluşur ve kemik iliğinde anormal morfolojik (megaloblastik) değişiklikler ortaya çıkar.

2.4.1 B12 Vitamin Eksikliği

B12 vitamini kaynağını sadece hayvansal gıdalar (özellikle kırmızı et) oluşturur. Günlük B12 vitamin gereksimi 2-5 µg/gündür. İnsan vücudunda bulunan toplam B12 vitamin miktarı 2-5 mg arasındadır. Bu B12 vitaminin yaklaşık %50'si karaciğerde depo halinde bulunur (17). Yiyecekten alınan kobalamin proteine bağlıdır. Midede asit ve pepsin ile bu proteinlerinden ayrılır ve tükürük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrine (R-proteinleri) bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazların etkisi ile serbest hale gelir (18). Proksimal ileumda ise midenin salgılamış olduğu intrinsik faktöre bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanıp endositozla hücre içine alınır(19). Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenzilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür. Tek karbon metabolizmasındaki enzimatik reaksiyonlarda kofaktör fonksiyonuna sahiptir. Metil grubu aktarımındaki rolü ile homosisteini metiyonine dönüştürür (20).

2.4.2 B12 Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

Bir çok etiyolojik nedene bağlı olarak Vitamin B12 eksikliği gelişebilir. Tablo 3'te vitamin B12 eksikliğine neden olabilen önemli etyolojik nedenler görülmektedir.

Tablo 3. Vitamin B12 eksikliği nedenleri

Diyetle Yetersiz Alım

Katı vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar

Emilim Bozuklukları

Mideyele ilgili problemler: Pernisyöz anemi, atrofik gastrit, *Helicobacter pylori* gastriti, total/parsiyel gastrektomi, Zollinger Ellison sendromu, konjenital intrinsik faktör eksiklikleri, korozif madde

Barsak hastalıkları: Geniş ileal rezeksiyonlar/ileal hastalıklar, kör barsak sendromu, parazitler (*Diphyllobothrium latum*, Giardiasis), Crohn hastalığı, İmerslund-Grasbeck sendromu, malabsorpsiyon, kronik pankreas hastalıkları

Kalıtsal transkobalamin II eksikliği

İlaçlar

Neomisin, Biguanidler (metformin), proton pompa inhibitörleri (omeprazol), histamin H2 reseptör antagonistleri (simetidin), kolestiramin, kolsişin vb.

2.4.3 B12 Vitamini Eksikliğinde Klinik Belirti ve Bulgular

B12 Vitamini eksikliğine bağlı anemi gelişen hastalarda diğer anemilerde görülen halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, kulak çınlaması, göz kararması, günlük çalışma kapasitesinde azalma, konsantrasyon güçlükleri gibi genel anemi semptomları görülür. Skleralar hafif ikterik olabilir. Atrofik glossit; düz, parlak kırmızı dil saptanabilir. Hastalarda arka ve yan kordon dejenerasyonu ile subakut kombine dejenerasyon sonucu nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Parestezi, kol-bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi, nöropsikiyatrik bozukluklar, demans gibi nörolojik belirti ve bulgular görülebilir. Medulla spinalisin posterolateral kolonunda tutulum, alt ekstremitede vibrasyon ve pozisyon hissinin kaybı görülür. Nörolojik ve psikiyatrik bulgular hematolojik bulgular gelişmeden öncede ortaya çıkabilir (21).

2.4.4 B12 Vitamini Eksikliğinde Tanı

Tam kan sayımı: Anemi ile birlikte MCV'nin >100 fL olduğu görülür. Anemi ile birlikte lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni saptanabilir.

Periferik Kan Yayma: Eritrositlerde makroovalositoz, anizositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma, Cabot halkaları, Howell-Jolly cisimcikleri, nötrofillerde hipersegmentasyon (Periferik yaymada nötrofillerin %5'inden daha fazlasının beş segmentli olması veya en az bir adet altı veya daha fazla segmentli çekirdeği olan nötrofil saptanması) ve normoblastlar görülebilir.

Retikülosit sayısı: B12 vitamin eksikliğinde azalmış olarak saptanır.

Kemik iliği aspirasyon yayması: Kemik iliği aspirasyonunda kemik iliği sellülerdir. Megaloblastik eritroid hiperplazi, dev metamiyelositler ve artmış mitoz izlenir.

Biyokimya: LDH, indirekt bilirubin seviyesi artar, haptoglobulin ise azalır. LDH düzeyinin en fazla arttığı kan hastalıklarındandır.

Serum vitamin B12 düzeyi: B12 vitamin eksikliğini saptamada standart test serum vitamin B12 düzeyini ölçmektir. Serum B12 vitamin düzeyi <200 pg/ml yaygın olarak alt düzey olarak kabul edilir (22).

Serum homosistein düzeyi: Homosisteinden metionin sentezlenmesi için B12 vitamini gereklidir. B12 vitamin eksikliğinde serum homosistein düzeyleri artabilir (23).

Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi: Metilmalonil CoA'dan suksinil CoA sentezlenmesinde B12 vitamini gerektiğinden eksikliğinde düzeyleri artar (23).

Schilling testi: Radyoaktif işaretli B12 vitamini ile birlikte IF verildiğinde idrarda radyoaktif vitamin atılımı normale dönerse emilim eksikliği nedeni pernisiyöz anemi, emilim IF varlığında da düzelmez ise intestinal emilim bozukluğu lehine değerlendirilir.

Üst gastrointestinal sistem endoskopi ve biyopsi: Gastrik atrofi ve/veya enterokromafin hücre hiperplazisi bulunması pernisiyöz anemi lehinedir.

2.4.5 B12 Vitamini Eksikliği Tedavisi (24)

B12 vitamini ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogramlık ampül veya hidroskobalamin içeren B vitamin kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. Parenteral veya oral tedavi verilebilir. Farklı birçok tedavi rejimi vardır. 100-1000 µ/gün IM veya SC ilk hafta her gün, 2. ve 3. haftalarda haftada 2 gün, 4.ve 5 haftalarda haftada 1 defa, sonrada aylık tedavi ile takip edilir. Etyolojik neden düzeltilemez ise tedavi ömür boyu olmalıdır.

B12 vitamini eksikliği olan hastalara tek başına folik asit tedavisi nörolojik bulguları daha da kötüleştirebilir (25).

Folik asit, suda eriyen, ısıya dayanıksız ve özellikle yeşil yapraklı sebze ve bitkilerde bol olarak bulunan bir vitamindir. Ayrıca meyveler ve hayvansal gıdalarda da bol bulunur. Folat eksikliğinin esas sebebi gıdalarla yeşil yapraklı sebzelerin alım eksikliği olsa da tablo 4’de belirtilen bir çok nedene bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca hemolitik anemide fazla miktarda vitamin harcanması da hastalarda folik asit eksikliği yapabilir. Folik asitin absorpsiyon bozukluğuna bağlı eksikliği nadir olarak görülür.

Tablo 4. Folik asit eksikliği nedenleri

Yetersiz alım: Madde bağımlılığı, alkolizm, yetersiz/kötü beslenme, pişirme yöntemleri (çok pişmiş gıdalar)

Malabsorbsiyon: Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, infiltratif barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu

İlaçlar: Sülfosalazin, hidantoinler, valproik asit, primetamin, oral kontraseptifler, geniş spektrumlu antibiyotikler, methotrexate, etanol

Artmış gereksinim: Gebelik, laktasyon, kronik hemoliz, ekfoliatif dermatit

Erişkinlerde normal günlük folik asit gereksinimi 200-400µ/gündür. Gebelik ve laktasyonda ihtiyaç artarak 500-800 µ/güne çıkar (26). Vitamin B12 eksikliğinden görülen nörolojik komplikasyonlar folik asit eksikliğinde çok nadir olarak bildirilmektedir. Ayrıca folik asit eksikliğinde semptomlar vitamin B12 eksikliğine göre çok daha kısa sürede (4-5 ayda) ortaya çıkar. Bununla birlikte folik asit eksikliğinin genel laboratuvar ve hematolojik bulguları vitamin B12 eksikliği ile

aynıdır. Serum folat düzeyi <2 ng/mL ise tanısal değer taşır (açlık, oruç ve anoreksiya durumları hariç). Serum folat düzeyi >4 ng/mL ise folat eksikliği dışlanır (27). Folat eksikliği olan hastalara günlük 1-5 mg/gün folik asitin oral yolla verilmesi yeterlidir. Folik asit tedavisine ortalama 1-4 ay veya hematolojik bulgular düzeline kadar devam edilir.

2.6 Sideroblastik Anemi

Sideroblastik anemiler (SA) kemik iliğinde ring sideroblast varlığı ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Bu sitomorfolojik özellik eritroblastların perinükleer mitokondrilerinde masif demir birikiminden kaynaklanmaktadır. SA tablo 5'de belirtilen herediter ve edinsel nedenlere bağlı oluşur (28).

Tablo 5 : Sideroblastik anemi nedenleri

Herediter sideroblastik anemiler

X'e bağlı (I) X'e bağlı geçen sideroblastik anemi
(II) X'e bağlı geçen sideroblastik anemi ve ataksi

Otozomal (I) Glutaredoxin-5 mutasyonları
(II) Tiamine yanıtı megaloblastik anemi
(III) Eritropoetik porfiria ile ilişkili
(IV) Miyopati, laktik asidoz ve sideroblastik anemi

Mitokondriyal DNA (I) Pearson sendromu

Edinsel sideroblastik anemiler

Metabolik/reversibl (I) Alkolizm
(II) İlaçlar (kloramfenikol, izoniazid, linezolid)
(III) Bakır eksikliği, çinko toksisitesi

Klonal (I) Ring sideroblastlı refrakter anemi
(II) Çoklu dizide displazili ring sideroblastlı refrakter anemi
(III) Ring sideroblastlı refrakter anemi ile birlikte trombositoz

Sideroblastik anemiler genellikle hipokrom mikrositerdir ve ferritin, transferrin saturasyonu yüksektir. PY'de eritrositlerde bazofilik noktalanma ve pappenheimer cisimcikleri görülebilir. Kesin tanı kemik iliği prusya mavisi ile boyandığında ring sideroblastların görülmesi ile konur (29). Sideroblastik anemi tedavisinde alkol ve B6 vitamini eksikliğine bağlı formlarda pridoksin verilebilir.

Diğer formlar genellikle transfüzyon bağımlıdır ve demir şelasyonu gerekebilir (30).

2.7 Aplastik Anemi

Aplastik anemi (AA) kemik iliğinde retikülin lif artışı ve anormal infiltrasyon olmaksızın hemopoetik hücrelerde azalma (hiposellüler kemik iliği) ve pansitopeni ile seyreden edinsel veya kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği hastalığıdır. Aplastik anemide kemik iliğinde hematopoetik dokunun yerini yağ dokusu almıştır. Genç erişkinlerde (15–25 yaşlarda) daha sık görülür ve 60 yaş üzerinde ikinci bir pik yapar (31). Vakaların çoğunda herhangi bir neden bulunamaz. İdyopatik aplastik anemi kemik iliğinin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Tetikleyici bir faktörün ön planda olduğu nadir bazı durumlarda kök hücre hasarının bu etmenin uyardığı düşünülmektedir. İlaçlar (antibiyotikler, antiinflamatuvar ilaçlar, antikonvülzanlar, antitiroid ilaçlar, antidepresanlar, oral antidiyabetikler ve antimalariyaller), virüsler (hepatit) ve kimyasal toksinler (benzen ve pestisidler) tetikleyici faktörlerdendir.

Hastalarda pansitopeni vardır. Klinik bulgular sitopenilere bağlı olarak gelişir. Sitopenilere bağlı belirti ve bulgular aniden ortaya çıkabileceği gibi sinsi başlangıçlı da olabilir. Anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı, baş ağrısı, kulak çınlaması ve efor dispnesi gibi semptomlar olabilir. Trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz, ağız içinde hemorajik büller, dişeti kanaması, hipermenore gibi kanamalar görülebilir. AA hastalarında nötropeniye bağlı ateş ve tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar sık ortaya çıkabilir. Aplastik anemide organomegali ve lenfadenopati görülmesi beklenmez.

2.7.1 Aplastik Anemide Tanı

Tam kan sayımında pansitopeni vardır. PY'de genellikle normokrom normositer anemi (bazen hafif makrositik olabilir) saptanır. Trombositopeni vardır ancak fonksiyon ve morfoloji normaldir. Retikülosit sayısı azalmıştır (%1'in altında). Periferik kanda veya kemik iliği incelemesinde displazik veya atipik hücre bulunmaz. Kemik iliği aspirasyonunda ise sellülerite azalmıştır. Biyopside ise biyopside yağ dokusu artmıştır malign hücre infiltrasyonu ve/veya fibrozis de artışı görülmez. Kemik iliğindeki rezidüel hematopoez morfolojik olarak normaldir, megaloblastik değişiklikler göstermez. Aplastik anemi tanısını takiben tablo 6'da

gösterilen hastalık şiddetinin belirlenmesi uygun tedavi yöntemini seçiminde önemlidir (32).

Tablo 6. Aplastik anemide hastalığın şiddeti

Ağırlık Derecesi	Periferik kan	Kemikiliği hücreliliği
Ağır aplastik anemi	Nötrofiller <500/μL	< %25 veya % 25 - 50 ve hematopoitik elemanlar <%30
	Trombositler <20.000/μL Düzeltilmiş retikülosit oranı <%1 ya da < 40.000/μL	
Çok ağır aplastikanemi	Yukarıdaki üç bulgudan en az ikisinin var olması	< % 25 veya % 25 - 50 ve Hematopoitik elemanlar <%30
	Nötrofiller <200/μL Trombositler <20.000/μL Düzeltilmiş retikülosit oranı <%1 ya da <40.000/μL	
Ağır aplastik anemi	olmayan Yukarıdaki çevresel kan kriterlerini karşılamayan bulgular	

Semptom ve Bulgular

AA hastaları anemi ile ilgili belirtiler (yorgunluk, halsizlik, efor dispnesi ve çarpıntı vb.) ile doktora baş vurabilirler. Belirtilerin şiddeti aneminin gelişme süresi ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Fizik muayenede bulguları solukluk (deri, mukoza ve tırnak yataklarında) ve kalpte sistolik üfürüm gibi diğer anemilerde görülen bulguların yanında trombositopeniye bağlı mukozal kanamalar görülebilir. AA hastaları nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar (pömoni, üriner sistem enfeksiyonu vb.) görülebilir.

2.7.2 Aplastik Anemide Tedavi (32)

Destek tedavisi

Transfüzyon: Semptomatik anemisi olan hastalarda eritrosit, trombositopeniye bağlı kanama bulguları olan hastalarda ise trombosit transfüzyonu yapılır. Profilaktik trombosit transfüzyonu $< 10.000/\mu\text{L}$ ise önerilir. Yaklaşık 20 ünite eritrosit almış ya da serum ferritin düzeyi $>1000 \text{ ng/ml}$ olan AA hastalarında demir şelasyon tedavisi başlanması uygundur.

Antimikrobiyal tedavi: AA hastalarında en önemli ölüm nedeni bakteri ya da mantar enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyon düşünüldüğünde kültür sonuçları beklenmeden uygun antimikrobiyal tedavi başlanılır. İmmunosupresif tedavi uygulanan hastalarda 6 ay süreyle *Pnömosistis jiroveci* profilaksisi yapılmalıdır.

Ağır olmayan AA tedavisi

Asemptomatik sitopenili AA hastaları tedavi gerektirmez. Semptomatik hastalarda ya da sitopenilerin ciddi risk yarattığı durumlarda ATG (antitimosit globulin) ve siklosporin veya tek başına siklosporin tedavisi uygulanır.

Ağır AA tedavisi

Ağır AA hastalarında immunosupresif tedavi ve/veya allojeneik kök hücre tedavileri kullanılır. Allojeneik kök hücre nakli tedavisine hastanın yaşı, performansı ve isteği göz önünü alınarak karar verilir. İmmunosupresif tedavide siklosporin ve ATG birlikte kullanılır. Siklosporin toplam 10 - 12 mg/kg/gün (günlük siklosporinin dozu eşit 2 doza bölünerek 12 saat ara ile verilir) verilir. ATG at ya da tavşandan olmak üzere iki farklı kaynaktan elde edilmektedir. At kaynaklı ATG kullanılması öncelikle önerilir. At kaynaklı ATG 40 mg/kg/gün (4 gün süre ile), tavşan kaynaklı ATG ise 3.5 mg/kg (5 gün süre ile) dozunda kullanılır.

2.8. Talasemiler

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin zincirlerinden (α , β , γ , δ) birinin veya birkaçının azalmış sentez veya yokluğu sonucu gelişen ve hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Talasemiler bu hemoglobin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Beta zincir yapım azlığı beta talasemiye, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye neden olmaktadır (33).

2.8.1.Beta Talasemi

Beta talasemi, hemoglobin sentezinde bozulmaya bağlı beta globin zincirinin az yapılması ya da hiç yapılmaması sonucu ortaya çıkan hastalıktır. Beta talasemi olabileceği düşünülen bir hastada anamnez ve fizik muayene ile birlikte CBC, PY, hemoglobin elektroforezi ve beta globin mutasyon taramaları yapılır.

2.8.1.1 Beta talasemide klinik sınıflama (34)

1. Sessiz taşıyıcı: Hematolojik olarak normal
2. Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot)
3. Talasemi intermedia (hasta, homozigot)
4. Talasemi majör (hasta, homozigot):

Talasemi minör: Bu kişiler genellikle asemptomatik olup hafif anemiye bağlı nadiren halsizlik ve yorgunluk görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin değeri hafif düşüktür (10-11gr/dl). CBC'de MCV ve MCH düşük RDW ise normal olarak bulunur. Talasemi minör DEA' dan farklı olarak eritrosit sayıları normal veya artmış olarak saptanır. PY'de hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma ve target hücreleri görülür. Hemoglobin elektroforezinde hemoglobin HbA2 >%3.5 saptanır.

Talasemi intermedia: Klinik bulgular beta talasemi major kadar ağır değildir. Enfeksiyon, cerrahi ve bazı özel stres durumları dışında hemoglobin değeri 6-10 g/dl düzeyindedir.

Talasemi majör: Anemi doğumdan 6 ay sonra fetal hemoglobinin azalması ile ortaya çıkar. Büyüme ve gelişme geriliği, hepatosplenomegali, kemik deformiteleri vardır. Primer hipogonadizm, diabet, hipotiroidi, perikardit, kalp yetmezliği ve aritmi olabilir. Hemoglobin <6 gr/dl'dir. İnefektif eritropoez vardır ve retikülosit düşük veya normaldir. PY'de hedef hücreler en önemli bulgudur. Kesin tanı hemoglobin elektroforezinde HbA olmaması, HbA2 %10-30, HbF%70-95 civarında olması ile konulur. En sık ölüm nedeni sık yapılan kan transfüzyonları nedeni ile sekonder hemokromatoza bağlı kalp yetmezliğidir.

2.8.1.2 Talasemi majör/ intermedia hastalarındatedavi seçenekleri

Eritrosit transfüzyonu

Eritrosit transfüzyonu +şelasyon tedavilerdir (desferroksamin, defepiron, deferasiroks)

Folik asit desteği

Splenektomi

Allojenik kemik iliği transplantasyonu

2.9. Hemolitik Anemiler

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) kişinin kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanmasına bağlı gelişen anemi ile karakterize bir hastalıktır. İnsidansı 1/100.000'dir (35). Her yaşta görülmekle birlikte insidansı yaşla birlikte artar. Serolojik olarak otoimmün hemolitik anemilerin % 65'i sıcak tip, %30'u soğuk tip (soğuk hemaglutinin hastalığı (%29), paroksizmal soğuk hemoglobinürisi (%1)) ve % 5'i mikst tipten oluşur (36). Çoğu hastada idyopatik olan bu durum, bazı otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir. OİHA'lerin yaklaşık yarısı primer (idyopatik) diğer yarısı da sekonder nedenlere bağlı oluşur. OİHA'lerin sınıflandırılması tablo 7'de görülmektedir.

OİHA hastaları anemi, hemoliz (sarılık, koyu idrar) veya alttaki hastalığa bağlı semptomlar ile baş vurabilirler. OİHA hastalarının fizik muayenesinde solukluk, splenomagali, hemoglobinüri ve kalp yetmezliği bulguları olabilir. Soğuk hemaglutinin hastalığında soğuğun tetiklediği akrosiyanoz (ayak parmakları, burun ucu veya kulak koyu mavi bir görünüm) veya Raynaud's fenomeni % 40-90 vakada görülür (37).

Tablo 7. Otoimmün hemolitik anemilerin sınıflandırılması

Sıcak antikorlara bağlı oluşan OİHA

Primer

Sekonder (i) Malignansiler (KLL, Lenfoma vb.)

(ii) Enfeksiyonlar (HIV, Hepatit C, CMV, Tüberküloz, pnömokok vb.)

(iii) İmmün disregülasyon (SLE, primer biliyer siroz, ülseratif kolit, skleroderma, transplantasyon sonrası vb.)

Soğuk antikorlara bağlı oluşan OİHA

(I) Soğuk hemaglutininin hastalığı

Primer

Sekonder (i) Malignansiler (KLL, Lenfoma vb.)

(ii) Enfeksiyonlar (Mikoplazma, viral enfeksiyonlar)

(iii) Otoimmün hastalıklar

(II) Paroksizmal soğuk hemoglobinüri

Primer

Sekonder (i) Enfeksiyonlar (Mikoplazma pnömonia, sifiliz, İnfluenza A, CMV, *E.Coli*, Adeno virüs, Kızamık, vb)

Mikst tip antikorlara bağlı oluşan OİHA

Primer

Sekonder (i) Lenfomalar, SLL, enfeksiyonlar

Laboratuvar bulguları

OİHA hastalarında hemolizin tipik laboratuvar bulguları olan indirekt bilirubinde retikülosit sayısı ve LDH'da artış, haptoglobulinde azalma görülür. PY bulguları (sferosit, polikromazi, aglutinasyon) ve üriner hemosiderin saptanabilir. Ancak özellikle hafif ya da kompanse hemolizlerde bu parametrelerin bazıları normal olabilir. Pozitif direkt antiglobulin testi, IgG, IgA, IgM veya komplemana (sıklıkla (C3d) eritrosit membranına bağlandığını gösterir. OİHA tipini belirlemek için ilk taramada tipik olarak monospesifik anti-IgG ve anti-C3d antikorları kullanılır. DAT testi OİHA'ye spesifik değildir, bir çok non-hemolitik durumlarda da (kronik infeksiyon, karaciğer hastalıklar, kanserler, SLE, böbrek hastalıkları vb.) pozitif olabilir (38,39).

Tedavi: Sekonder bir neden varsa tedavi edilir. OİHA hastalarında kortikosteroid tedavisi ilk seçenektir. Genellikle metilprednizolon veya prednizolon 1-2 mg/kg/gün oral veya parenteral olarak başlanır. Hastaların yaklaşık % 80'inden bu tedaviye cevap alınır. Kortikosteroid tedavisine cevabın ortaya çıkması 3 haftaya kadar uzayabilir. Cevap veren olgularda (hemoglobin >10 g/dl) kortikosteroid dozu yavaş yavaş azaltılmaya başlanır ve takip eden aylar içerisinde tedavi sonlandırılır. OİHA hastalarında ikinci basmakta rituximab ve/veya splenektomi en etkili tedavi seçeneklerini oluştururlar (40,41,42,43).

2.9.1 Mikroanjiopatik Hemolitik Anemiler

Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (MAHA) küçük arteriol ve kapiller sistem içinde bulunan mikrotrombüsteği trombosit-fibrin ağı içinden geçen eritrositlerde yıkımı ile meydana gelen non-immün hemolitik anemileri ifade eder. MAHA'ler periferik kanda artmış ($\geq\%1$) eritrosit fragmantasyonu (şistosit) ile karakterizedirler(44).MAHA'lerin altta yatan önemli etiyolojik nedenleri Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Mikroanjiopatik hemolitik anemiler

Trombotik trombositopenik purpura

Hemolitik üremik sendrom

Dissemine intravasküler koagülasyon

HELLP ve preeklamsi (46)

Malign hipertansiyon

Skleroderma (45)

Antifosfolipid sendromu(45)

Sistemik malignansiler (48)

Kasabach-Merritt sendromu

Sistemik infeksiyonlar (47)

Sistemik lupus eritematozus (45)

Hematopoetik hücre transplantasyonu (Allojenik veya otolog)

Solid organ transplantasyonu

(HELLP:hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets)

2.9.2 Trombotik Trombositopenik Purpura

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) direkt Coombs testi negatif mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterizedir. Tabloya ateş, nörolojik ve böbrek fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir. TTP hastaların tanısında koagülasyon testleri normal olarak bulunur. Periferik yaymada çekirdekli eritrositler, poliromatofilik eritrositler ve eritrosit fragmentasyonunda artış ($\geq 1\%$) saptanır (44). Eritrosit fragmentasyonunda artış en önemli periferik yayma bulgusudur. TTP hastalarında serumda indirekt bilirubinde ve LDH düzeyinde artma tipik hemoliz bulguları olarak karşımıza çıkar. TTP'nin başlangıç tanısı klinik olarak konur. TTP hastalarında kesin tanı ise ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) aktivitesinin $\%10$ 'un altında olması ile konur (49).

TTP düşünülen (coombs negatif MAHA ve trombositopeni) her hastada ADAMTS13 aktivitesinin sonucunu beklemeden tedaviye hemen başlanmalıdır. Diğer muhtemel tanıları ekarte edilene kadar tedavi ertelemek doğru değildir. ADAMTS13 aktivitesinin sonucuna göre tedavi sonlandırılır veya tedaviye devam edilir. TTP' tedavisinde birinci seçenek plazma değişim tedavisi (plazmaferez) tedavisidir (1-1.5 x plazma volüm/gün). Tedaviye metilprednizolon veya prednizolon 1 mg/kg/gün eklenebilir. Cevap veren olgularda plazmaferez tedavisi trombosit sayısı ardışık en az 2 gün $150.000/\mu\text{L}$ olana kadar günlük devam edilir. 4-7 günlük plazmaferez tedavisine rağmen yeterli cevap alınmayan olgularda plazmaferez 2x1 plazma volüm/güne çıkılarak tedaviye, Rituksimab ($375\text{mg}/\text{m}^2/\text{hafta}$, 4 hafta) yüksek doz metilprednizolon (1g/gün, 3gün) eklenebilir (50). Refrakter veya nüks hastalarda tedaviye siklosporin, siklofosfamid, vinkristin, splenektomi, mikofenolat mofetil ve bortezomib gibi seçenekler eklenebilir (51).

2.10 Primer İmmün Trombositopeni

İmmün trombositopeniler primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer immün trombositopeni (İTP); izole trombositopeni (trombosit $< 100.000/\mu\text{L}$) ve trombositopeni yapabilecek muhtemel diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile tanısı konulan otoimmün ve edinsel bir hastalıktır. Yıllık insidansı erişkinlerde $3.3/100.000$ iken, çocuklarda 1.9 ile $6.4/100.000$ arasında değişmektedir (52). İTP'nin insidansı

yaş ile birlikte artma eğilimindedir.İnsidansı 18-65 yaş arasındaki kadınlarda erkeklerden (1.3:1) daha yüksektir (53). İTP patogenezi henüz tam olarak anlaşılammış olsa da, trombositlerin hem otoantikör aracılığı ile erken yıkımına bağlı kısalmış yaşam süreleri, hem de kemik iliğinde bozulmuş trombosit üretimi hastalığın oluşumunda başlıca rol oynamaktadır (54,55). İTP tanısı konulan hastalarında gözlenen semptom ve bulgular trombositopeni ve/veya kanama ile ilgilidir. Hastalarda kanamalar sıklıkla deri ve mukozal membranlar şeklinde oluşur. CBC ve periferik yayma incelemesinde İTP hastaların lökosit ve eritrositlerinde sayısal ve morfolojik anomaliler görülmesi beklenmez. Ayrıca koagülasyon testlerinde de anormal sonuçların görülmesi olağan bir durum değildir. Tanısal değerlendirme İTP tanısı esas olarak trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanmasıyla konur. İTP tanısında anemi ve/veya lökopeni olmadan izole trombositopeni olması gerekir. Bununla birlikte bazı hastalarda kanama ile ilişkili olarak tanı sırasında DEA saptanabilir.

Yeni tanı İTP'de tedavi endikasyonlarını trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastalar veya trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ 'nin arasında olup, klinik olarak anlamlı kanaması olan hastalar oluşturmaktadır. İTP hastalarının birinci basamak tedavisinde oral prednizolon (veya metilprednizolon) 1-2 mg/kg/gün veya dexamethasone 40 mg/gün, 4 gün dozunda başlanılır(56).Bu tedaviye İTP hastalarının yaklaşık üçte ikisinden sıklıkla 4-14 günler içerisinde cevap alınır. İTP hastalarının ilk basamak tedavisinde kortikosteroidler dışında intravenöz immünglobin ve anti-D kullanılırken, ikinci basamakta splenektomi, rituximab ve trombopoetin reseptör agonistleri en önemli tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır(57).

Tanı sırasında trombosit sayısı $30-100 \times 10^9/L$ 'nin arasında olan ve klinik olarak anlamlı kanaması olmayan hastalar belirli aralıklarla tedavisiz takip edilir. Tedavisiz izlenen bu hasta grubunda takip süreleri içerisinde çeşitli nedenlere bağlı (enfeksiyon, ilaçlar, travma vb) olmak üzere değişik nedenlere bağlı tedavi endikasyonları ortaya çıkabilir.

2.11 Malign Hastalıklarda Anemi

Malignitesi olan hastalarda bir çok nedene bağlı anemi ortaya çıkabilir. Malinitesi olan bir hastada tablo 9'da görülen anemi nedenlerinden aynı anda biri veya birkaçı saptanabilir (58).

Tablo 9. Kanserli hastalarda anemi nedenleri

Demir eksikliği anemisi (Akut veya kronik kan kaybına bağlı)

Hemolitik anemi (Otoimmün veya mikroanjiopatik)

Miyelofitizik anemi

Kemoterapi veya radyoterapiye bağlı

Kronik hastalık anemisi

Amiloid birikimi

Miyelodisplastik sendromlar

Megaloblastik anemiler

Hipersplenizm

Malnutrisyon

Hemofagositoz

Gastrik cerrahi

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında yapıldı. Bu çalışmada erişkin hematoloji polikliniğine Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran toplam 7840 erişkin (18 yaş ve üzeri) erkek hasta incelendi. Retrospektif olarak değerlendirilen bu 7840 erkek hastadan ilk başvurusunda anemisi olan 473 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 473 hastanın anemi nedenleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya hematoloji polikliniğine ilk başvurusunda tam kan sayımında anemi saptanan erişkin erkek hastalar alındı. Tam kan sayımında hemoglobin değerinin 13 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edildi. Anemi saptanan hastaların tam kan sayım çıktılarından hematokrit ve eritrosit sayıları ile birlikte eritrosit indeksleri (MCV, MCH, MCHC), lökosit ve trombosit sayıları değerlendirildi. Ayrıca anemili hastaların hemen tümüne periferik kan yayma (periferik yayma) incelemesi yapıldı. Tam kan sayımı ve periferik yayma (PY) incelemesinden elde edilen bulgular ışığında hastaların anemi etiyolojisine yönelik tetkikler yapıldı. PY bulguları ile birlikte anemik hastalara ferritin değeri 15 ng/mL'nin altında demir eksikliği anemisi, serum vitamin B12 düzeyi 200 pg/mL'nin altında olan hastalara ise vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı konuldu. Anemi ile birlikte hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A2'nin artışı (≥ 3.5) tespit olan hastalar beta talasemi minor olarak değerlendirildi. Tam kan sayımında pansitopeni saptanan ve kemik iliği biyopsisinde anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği varlığında aplastik anemi tanısı konuldu. Anemi ile birlikte trombosit değer düşüklüğü tespit edilen hastalarda trombositopeni yapabilecek etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra primer immün trombositopeni tanısı konuldu. Anemi ile birlikte PY'de, sferositik ve polikromazik eritrositler, serum indirekt bilirubin/laktik dehidrogenaz düzeyi yüksekliği ve direkt Coombs testi pozitifliği ile hemolitik anemi tanısı konuldu. Anemi ile birlikte PY değerlendirmesinde artmış şistozit (≥ 1) izlenen ve direkt Coombs testi negatif olan hastaya mikroanjyopatik hemolitik anemi tanısı konuldu.

Hastalara multipl miyelom (MM) tanısı serum ve/veya idrarda monoklonal protein ve kemik iliğinde artmış (≥ 10) atipik klonal plazma ve/veya klonal

plazmositom saptanmasıyla konuldu. PY ve/veya kemik iliği incelemesinde blast saptanan hastalar akım sitometri ve sitogenetik çalışmalar sonucu akut miyeloblastik lösemi (AML) ve/veya akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanıları konuldu. Hastalara tam kan sayımında artmış lökosit sayısı, spesifik periferik yayma bulguları ve sitogenetik analizinde Philadelphia kromozomu tespit edilmesi ile kronik miyeloid lösemi (KML) tanısı konuldu. Periferik kanda ($\geq 5.000/\text{microL}$) monoklonal B lenfositlerin artmış olması ve bu lenfositlerin flow sitometrik olarak ile kronik lenfositik lösemi (KLL) için özgül immünofenotipik özellik göstermesi ile KLL tanısı konuldu. Non Hodgkin lenfoma (NHL) veya Hodgkin lenfoma (HL) tanıları lenf nodu ve/veya tutulan organ biyopsisi sonucunda histopatolojik olarak konuldu. Primer miyelofibrozis tanısı ise hastalara dünya sağlık örgütünün primer miyelofibrozis için önerdiği tanı kriterleri ile konuldu(59).

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows Version 17.0 yazılımı kullanıldı. Değişkenlere ilişkin nicel verilerin tanımlanması Ortalama \pm Standart Sapma (SD) ile, nitel verilerin tanımlanması ise Sayı ve Yüzde(%) ile sunuldu. Hb, WBC, Trombosit ölçümleri benign ve malign nedenlerine göre normal dağılım göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile saptandı($p > 0.05$). Bu nedenle, benign ve malign nedenlerine göre karşılaştırma Mann Whitney U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Üniversite Etik Kurulunun onayı alındı.(Protokol No:2016/15-1)

4. BULGULAR

Retrospektif olarak incelenen toplam 7840 erkek hastadan ilk başvurularında anemi tespit edilen 473'ü (%6.0) çalışmaya dahil edildi. Anemiye yol açan etyolojik nedenlerin tümü ve oranları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Anemilerin etyolojik nedenleri

Etyoloji	Hasta sayısı	%
Demir eksikliği anemisi	97	20.5
Multipl myelom	63	13.3
Demir eksikliği anemisi + Vitamin B12 eksikliği	60	12.7
Akut miyeloid lösemi	39	8.2
Vitamin B12 eksikliği	37	7.9
Kronik lenfositik lösemi	32	6.8
Kronik miyeloid lösemi	28	5.9
Beta talasemi minör	26	5.5
Non-Hodgkin lenfoma	25	5.3
Miyelodisplastik sendrom	18	3.8
Akut lenfoblastik lösemi	16	3.4
Aplastik anemi	8	1.7
Hodgkin lenfoma	7	1.5
Primer myelofibrozis	6	1.3
Solid tümör	4	0.8
Primer immün trombositopeni	3	0.6
Hemolitik anemi	3	0.6
Trombotik trombositopenik purpura	1	0.2
Toplam	473	100.0

Anemiler benign ve malign etyolojilere bağlı olarak 2 başlık altında değerlendirildi. İlk başvurusunda anemi saptanan 473 erkek hastanın 235'inde (% 49.7) benign hastalıklar, 238'inde (%50.3) ise malign hastalıklar nedeni ile anemi geliştiği tespit edildi. Hastalarımızın anemilerinin etyolojilerinde tespit edilen benign ve malign nedenler tablo 11 ve tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Benign etiyolojik nedenler

Etiyoloji	Hasta sayısı	%
Demir eksikliği anemisi	97	41.3
Demir eksikliği anemisi + Vitamin B12 eksikliği	60	25.5
Vitamin B12 eksikliği	37	15.8
Beta talasemi minör	26	11.0
Aplastik anemi	8	3.4
Primer immün trombositopeni	3	1.3
Hemolitik anemi	3	1.3
Trombotik trombositopenik purpura	1	0.4
Toplam	235	100.0

Tablo 12. Malign etiyolojik nedenler

Etiyoloji	Hasta sayısı	%
Multipl myelom	63	26.5
Akut miyeloid lösemi	39	16.4
Kronik lenfositik lösemi	32	13.4
Kronik miyeloid lösemi	28	11.8
Non-Hodgkin lenfoma	25	10.5
Miyelodisplastik sendrom	18	7.7
Akut lenfoblastik lösemi	16	6.7
Hodgkin lenfoma	7	3.0
Primer myelofibrozis	6	2.5
Solid tümör	4	1.7
Toplam	238	100.0

İlk başvurusunda anemi tespit edilerek çalışmaya alınan 473 erkek hastanın ilk CBC değerlendirmesinde ortalama hemoglobin değeri 9.61±2.149 g/dL, lökosit sayısı 16.212±31.646/μL ve trombosit sayısı ise 239.950±212.403/μL olarak bulundu. Tablo 11'de gösterildiği gibi benign etyoloji saptanan 235 hastanın ortalama hemoglobin değeri 9.57±2.109 g/dL, lökosit sayısı 6.490±2.842/μL ve trombosit

sayısı ise 260.430±129.069/μL olarak bulundu. Malign etyoloji saptanan 238 hastada ise ortalama hemoglobin değeri 9.66±2.195g/dL, lökosit sayısı 26.652±43.146/μL ve trombosit sayısı 218.160±273.276/μL olarak bulundu. Hb yönünden benign ve malign nedenler arasında istatistiksel fark yokken (p=0.492), WBC ve trombosit yönünden anlamlı farklılık saptandı (p=0.0001).

Tablo 13. Tanı sırasında hematolojik parametreler.

Anemi nedenleri	Hasta sayısı	Hb Ortalama±SD	WBC Ortalama±SD	Trombosit Ortalama±SD
Benign	235	9.57±2.109	6.490±2.842	260.430±129.069
Malign	238	9.66±2.195	26.652±43.146	218.160±273.276
Toplam	473	9.61±2.149	16.212±31.646	239.950±212.403
p değeri		0,492	0,0001	0,0001

Çalışmadaki hastalarda en sık saptanan anemi DEA olarak bulundu. İlk başvurusunda anemi saptanan toplam 473 erkek hastanın 97'sinde (% 20.5) anemi nedeni olarak DEA saptandı. Benign anemi nedenleri arasında da 97 (% 41.3) hasta ile en sık anemi olarak DEA bulundu. Benign anemi nedenlerinden ikinci sırada ise 60 (%25.5) hasta ile DEA+ Vitamin B12 eksikliği, üçüncü sırada ise 37 (%15.8) hasta ile izole vitamin B12 eksikliğine bağlı anemiler tespit edildi. Anemili hastalarımızın tespit ettiğimiz diğer benign etyolojik nedenleri ve oranları tablo 11'de görülmektedir.

Hastalarımızda anemiye neden olan malign nedenlerin arasında multipl myelomlar 63 (% 26.5) hasta ile birinci sırayı alırken, akut miyeloid lösemiler 39 (%16.4) hasta ile ikinci, kronik lenfositik lösemiler ise 32 hasta ile (%13.4) üçüncü sıklıkta etyolojik neden olarak saptandı. Anemili hastalarımızın tespit ettiğimiz diğer malign etyolojik nedenleri ve oranları tablo 12'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 59.9 yıl (20-90 yıl) olarak bulundu. Benign etyolojilerde yaş ortalaması 55.6 yıl iken malign etyolojilerde 64.3 yıl olarak saptandı. Genç (yaş ≤ 60 yıl) ve yaşlı hastalarda (yaş > 60 yıl) benign

etiyojilerde yaş dağılımı tablo 14 ve tablo 15'de maling etiyojilerde yaş dağılımı tablo 16 ve tablo 17'de gösterilmektedir.

Tablo 14. Benign etiyojik nedenlerde yaş dağılımı.

Etiyoloji	Yaş ≤ 60 yıl	%	Yaş > 60 yıl	%	Hasta sayısı
DEA	51	52.6	46	47.4	97
DEA + Vitamin B12 eksikliği	31	51.7	29	48.3	60
Vitamin B12 eksikliği	15	40.6	22	59.4	37
Beta talasemi minör	20	76.9	6	23.1	26
Aplastik anemi	6	75.0	2	25.0	8
Primer immün trombositopeni	1	33.3	2	66.7	3
Hemolitik anemi	1	33.3	2	66.7	3
TTP	1	100	-	-	1
Toplam					235

Tablo 15. Benign etiyojik nedenlerde yaş dağılımı

Etiyoloji	Yaş Ortalama±SD	Yaş Median(min-max)	Hasta sayısı
DEA	54.47±19.45	59.0 (20-92)	97
DEA + Vitamin B12 eksikliği	57.05±17.77	59.5 (23-89)	60
Vitamin B12 eksikliği	64.71±16.10	66 (26-90)	37
Beta talasemi minör	43.23±16.59	37.5 (22-76)	26
Aplastik anemi	53.75±17.16	52.5 (23-78)	8
Primer immün trombositopeni	71.67±14.64	74 (56-85)	3
Hemolitik anemi	59.67±19.85	64 (38-77)	3
TTP	46.00	46	1
Toplam	55.55±18.77	58 (20-92)	235

Tablo 16. Malign etyolojik nedenlerde yaş dağılımı.

Etiyoloji	Yaş ≤ 60 yıl	%	Yaş > 60 yıl	%	Hasta sayısı
Multipl Myelom	18	28.6	45	71.4	63
AML	23	59.0	16	41.0	39
KLL	2	6.3	30	93.8	32
KML	9	2.1	19	67.9	28
NHL	8	32.0	17	68.0	25
MDS	4	22.2	14	77.8	18
ALL	14	87.5	2	12.5	16
HL	6	85.7	1	14.3	7
Primer MF	1	16.7	5	83.3	6
Solid Tümör	1	25.0	3	75.0	4
Toplam	86		152		238
	36.1		63.9		

Tablo 17. Malign etyolojik nedenlerde yaş dağılımı.

Etiyoloji	Yaş Ortalama±SD	Yaş Median(min-max)	Hasta Sayısı
Multipl Myelom	67.90±12.73	70 (41-90)	63
AML	58.49±15.77	57 (27-87)	39
KLL	73.69±8.24	73 (60-88)	32
KML	63.61±18.30	67 (23-89)	28
NHL	66.10±15.18	65.5 (23-89)	25
MDS	72.83±9.34	76 (59-85)	18
ALL	41.06±13.68	40.5 (21-63)	16
HL	47.57±14.79	50 (23-66)	7
Primer MF	70.67±12.58	76 (50-83)	6
Solid Tümör	67±13.21	67 (48-76)	4
Toplam	67±15.95	64.27	238

5. TARTIŞMA

Anemi dünya genelinde yaygın görülen önemli sağlık sorunlarından birisidir. Anemi bir hastalık tanısı olmayıp, bir laboratuvar bulgusudur. İyi bilindiği gibi anemik hastalarda aneminin tedavisi ile birlikte aneminin nedeninin de araştırılıp mutlaka saptanması gerekmektedir. Nedeninin saptanmadan tedavi edilmeye çalışılan anemik hastaları bekleyen önemli bazı problemler vardır. Bunlardan birincisi nedeni saptanmadan tedavi edilmeye çalışılan hastalarda bazen kısmı başarılar elde edilse de hematinik ilacın dozu, tedavi süresi ve hastanın takibinde sıklıkla eksiklikler ortaya çıkmaktadır. İkincisi ise tedavi yanıtın takibi ile uğraşılırken, diğer taraftan anemiye neden olan hastalığın progresyon göstermesidir. Bu durum özellikle malign etyolojiler için oldukça önemli bir durumdur.

Anemi genel anlamı itibari ile kandaki hemoglobin konsantrasyonunun yaşa ve cinsiyete göre belirlenen normal değerlerin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Literatürde yetişkin kadın ve erkeklerde anemi tanımı için normal hemoglobin konsantrasyonunun alt sınırının ne olduğu/olması gerektiği konusunda farklı veriler bulunmaktadır (60,61,62). WHO ise erişkinlerde anemiye hemoglobin değerinin; gebe kadınlarda 11 g/dl, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl ve erkeklerde 13 g/dl'nin altında olması olarak tanımlamaktadır (63). Sadece erkek hastaların dahil edildiği bu çalışmada biz de DSÖ'nün önerdiği şekilde erişkin erkeklerde hemoglobinin 13 g/dl'nin altında olmasını anemi olarak kabul ettik.

Anemi yaşamın bütün dönemlerinde görülebilse de hamile kadınlarda ve küçük çocuklarda daha yaygındır. DSÖ'nün 2008 yılında yayınladığı analiz raporunda dünya popülasyonunun %24,8'inin (1.62 milyar kişi) anemiden etkilendiğini ve bu etkilenmenin gebe kadınlarda %41.8, gebe olmayan kadınlarda %30.2, okul öncesi çocuklarda %47.4, okul çağındaki çocuklarda %25.5, erkeklerde %12.7 ve yaşlılarda %23.9 oranında görüldüğünü bildirmektedir (64). DSÖ'nün 2011 yılında yayınladığı daha güncel raporunda ise global anemi prevalansının gebe kadınlarda %38, gebe olmayan kadınlarda %29 ve çocuklarda %43 olarak tahmin edildiğini bildirmektedir (65).

Anemi, prevalansının gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre yüksek olduğu uzun zamandan beri bilinen bir durumdur. Ülkemizde anemi prevalansı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Kişioğlu ve arkadaşları Toros dağlarının üst kısmında yaşayan

336 bölge sakini erişkinde yaptıkları çalışmada anemi sıklığını %38.1 olarak rapor etmişlerdir (66). Çetin ve arkadaşlarının Tokat bölgesinde 18 yaş üzeri toplam 1095 erişkinde yaptıkları daha geniş bir çalışmada ise anemi sıklığı %11.1 olarak raporlanmıştır (67). Ayrıca bu çalışmada anemi sıklığının kadınlarda %15.9, erkeklerde %6.1 ve 60 yaş üzerine ise %16.9 olarak saptandığı bildirilmektedir. Erkan ve arkadaşları iç hastalıkları polikliniğine baş vuran 65 yaş ve üstü 501 hastanın yaklaşık 1/3'ünde (%32.5) anemi tespit ettiklerini, bu anemilerin %37.4'ünün kronik hastalık anemisi, %26.4'ünün vitamin B12 eksikliği, %22.1'inin DEA ve % 12.9'unun ise sebebi açıklanamayan anemilerden oluştuğunu bildirdiler (68). Batı Karadeniz bölgesinde Yavuz ve arkadaşlarının yaşları 15-17 yaş arasında olan 1271 adölesan öğrenciyle yaptığı başka bir çalışmada ise anemi ve DEA prevalansı sırasıyla %5.9 ve %2.2 olarak bulundu (69). Adölesanlardaki bu sonuçların aksine iç hastalıkları polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 2100 hastada yapılan başka bir çalışmada ise anemi sıklığı çok daha yüksek (%30.5) raporlandı (70). Çoban ve arkadaşlarının bu çalışmasında anemiler morfolojik olarak değerlendirilmiş ve % 44,9'unun mikrositik, % 44.1'inin normositik ve % 8.9'unun makrositik anemi olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri toplam 521 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise hastaların çoğunluğunun (%63) anemik olduğu saptandı (71). Şahin ve arkadaşlarının bildirdiği bu çalışmada anemilerin %76.6'sının normositer, %14.0'ünün mikrositer, %9.4'ünün makrositer özellikte olduğu saptandı. Ülkemizde değişik merkezler tarafından bildirilen bu çalışmalarda anemi prevalansları birbirinden oldukça farklı olduğu görülmektedir. Bu durum, bildirilen bu çalışmalardaki hasta/katılımcı sayıları, cinsiyet, sosyo-ekonomik koşullar, coğrafi bölgeler, tanı kriterleri ve yaş gibi bir çok parametrenin farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Biz çalışmamızda ilk kez hematoloji polikliniğine başvuran erişkin hastalarda anemi sıklığını % 6.0 olarak tespit ettik. Anemi sıklığının yukarıdaki çalışmalara göre daha düşük olmasında (I) çalışmamıza sadece erkekler hastaların dahil edilmesi, (II) çalışmanın üçüncü basamak sağlık kurumunda yapılmış olması, ve (III) bölgenin sosyo-ekonomik durumu gibi faktörlerin rol oynadığını düşünüyoruz.

Yeryüzünde en sık görülen anemi tipi olan DEA'si, tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (72,66). DEA aynı zamanda nütrisyonel eksikliklere bağlı

gelişen en sık anemi nedenidir. Bizde bu çalışmamızda literatür bilgisine uygun olarak erişkin hematoloji polikliniğine başvuran erkek hastalarda en sık anemi nedeni olarak demir eksikliğini tespit ettik. DEA'si farklı yaş gruplarına, cinsiyete ve sosyo-ekonomik koşullara bağlı olarak görülme sıklığı oldukça değişkenlik gösterir. DEA her yaş grubunda görülmekle birlikte en fazla çocuklarda, gebeler ve doğurganlık dönemindeki kadınlarda görülür. Gelişmiş ülkelerde DEA görülme sıklığı erişkin erkeklerde ve postmenapozal %2-5, yaşları 15-59 arasında olan kadınlarda %10, ve gebelikte % 23 olarak bildirmektedir (5). Bu oranlar diğer ülkelerde çok daha fazladır. İlk başvurusunda anemi tespit ederek çalışmaya aldığımız 473 erkek hastanın 97'sinde (%20.5) demir eksikliğine bağlı anemi tespit ettik. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 65 yaş ve üstü 546 anemili hastada yapılan çalışmada hastaların 163'ünde (%29,9) demir eksikliğine bağlı anemi geliştiği saptandığı raporlandı (73). Daha az sayıda (138 hasta) anemik hastanın incelendiği diğer bir benzer çalışmada ise anemilerin %40.5 nedeninin demir eksikliği olarak tespit edildiği bildirilmektedir (74). Her iki çalışmada bildirilen DEA oranlarının bizim sonuçlarımızdan daha yüksek olması, her iki çalışmaya kadın ve erkeklerin dahil edilmesi, yaşlı (65 ve üzeri) hasta grubunda yapılmış olması ve hasta sayısı ile ilişkili olabilir. Bilindiği gibi yaşlılarda çeşitli nedenlere bağlı artmış kronik gastrointestinal sistem kanamaları DEA'nin başlıca nedenini oluşturmaktadır. Çalışmamıza benzer yaş grubunda toplam 2298 (1471 kadın, 827 erkek) kişinin incelendiği diğer bir çalışmada 565 (%25.8) kişide anemi tespit edildiği (423 kadın,142 erkek) ve bu anemilerin 151'inin (%26.7) demir eksikliğine bağlı olduğu bildirildi (75).Bu çalışmada DEA tespit edilen 151 hastanın 22'si erkeklerden oluşmaktaydı ve sonuçlar bizim sonuçlarımıza göre daha farklı bulundu. Bu durum çalışmamızın üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılmış olması ve hasta sayımızın farklı olması ile ilişkili olabilir. Diğer bir çalışmada ise Dilek ve arkadaşları, Van bölgesinde sadece DEA'nin araştırılmasını yaptığı 642 erişkinde (168 erkek, 474 kadın) DEA sıklığının %15.9 olduğunu, çalışmadaki kadınların %17.3'ünde erkeklerin ise % 11.9'unda DEA tespit edildiği bildirdiler (76).

Vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen megaloblastik anemiler önemli nutrisyonel anemi nedenlerindedir. Çalışmamızda ilk başvurusunda anemi tespit ettiğimiz hastalardan 37'sine (%7.9) vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik

anemi tanısı konuldu. Amerika'da yapılan ve altmış beş yaş ve üstü anemilerin etiyolojik nedenlerini inceleyen önemli bir çalışmada, vitamin B12 eksikliğinin nütisyonel anemilerin %17.2'sini, tüm anemilerin ise %5.9'unu oluşturduğu bildirilmektedir (77). Ülkemizde Memişoğulları ve arkadaşlarının Türk popülasyonunda anemilerin etyolojisi ve prevalansını araştırdığı toplam 2187 kişiyi kapsayan çalışmalarında 565 kişide anemi tespit ettikleri ve bu anemilerin %29.3'ünün vitamin B12 eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (75). Araştırmacıların söz konusu bu çalışması bizim çalışmamızla benzer yaş grubunda ve nispeten birbirine yakın sayıyı içermesine rağmen vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi oranlarımız yaklaşık 4 kat fazla idi. Bunun en önemli nedeninin çalışmamızın üniversite hastanesinde yapılmış olması nedeni ile hastalarımızın büyük çoğunluğunun birinci ya da ikinci basamak sağlık kuruluşlarından merkezimize sevk edilen hastalardan oluşması idi. Bilindiği gibi günümüzde bir çok anemide olduğu gibi vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi ile ilgili tetkik ve tedaviler birinci yada ikinci basamak sağlık kuruluşlarından başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Bu durum üniversite hastanelerine sevklerin azalmasına dolayısıyla B12 vitamin eksikliğine veya demir eksikliğine bağlı anemilerin diğer anemiler içerisinde oranlarını düşürmektedir. Toplam 226 yaşlının katıldığı Akdeniz bölgesinden bildirilen diğer bir çalışmada ise vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi oranı %22.6 olarak bildirilmektedir (78). Yaşları 60'dan büyük 109 kadın ve 117 erkekten oluşan bu çalışmada B12 vitamini düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu çalışmada oranların bize göre yaklaşık 3 kata yakın yüksek olmasının nedenini bir önceki çalışmadaki benzer nedenlerle açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Hastalarımızın %12.7'sinde (60 hasta) DEA ile birlikte vitamin B12 eksikliği anemisi de saptadık. Kombine nütisyonel anemiler olarak adlandırılan bu tür anemilerde bazen daha fazla anemi nedeni (DEA ve vitamin B12 eksikliği ve folat eksikliği) eş zamanlı olarak saptanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş ve üstü anemi prevalansını inceleyen önemli bir çalışmada demir eksikliği ile folat eksikliği veya vitamin B12 eksikliği veya demir eksikliği birlikte her ikisinin de eksikliği nütisyonel anemilerin %9.9'unu, tüm anemilerin ise %3.4 'ünü oluşturduğu tespit edildi (77). Oranlarımızın söz konusu bu çalışmaya göre daha yüksek olması

hasta sayımızın azlığı ve çalışmaya 18 yaş ve üzeri tüm yaş gruplarının dahil edilmesi ile ilişkili olabilir. Hastanede yatan 65 yaş ve üzeri toplam 424 hastanın dahil edildiği küçük bir çalışma grubunda ise DEA ile birlikte vitamin B12 eksikliği anemisinin, anemilerin %3.8'ini oluşturduğunu bildirilmiştir (79). Yaşlı popülasyonun aksine çocuklarda yapılan bir çalışmada kombine anemi oranları çok daha yüksek bildirilmiştir. Ülkemizde toplam 80 çocukta yapılan bu çalışmada 73 hastada mikrositer anemi saptandığı, mikrositer anemisi olan 73 hastanın 32'sinde (%43.8) demir eksikliğine B12 vitamin eksikliğinin de eşlik ettiği bildirildi (80).

Anemiler bazen GİS adenokarsinom, miyelodisplastik sendrom ve hairy cell lösemi gibi malignansilerin ilk ve/veya tek bulgusu olabilir. Anemiler malign hastalarda saptanan en önemli hematolojik bulgudur. Malign hastaların %30'dan fazlasında tanı sırasında malignensi ile ilişkili anemi saptandığı bildirilmektedir (81). Kemoterapi uygulanan malign hastalarda ise anemi görülme sıklığı %90'lara kadar yükselebilir (82). Malignensi ilişkili anemilerin patogenezi multifaktöriyeldir. Malign hastalarda fonksiyonel demir eksikliği, kemik iliği infiltrasyonu, saf eritroid dizi aplazi, hemoliz, MDS, hemofagazitoz, kanamalar (mukukütanöz ve/veya GİS kanamaları), myelosupresif kemoterapi ve kemoterapiye bağlı trombositopenik kanamalar gibi nedenlerin biri veya birkaçına bağlı anemi gelişir. Malign hastalarda en sık görülen anemi tipi inflamasyon/kronik hastalık anemisidir (83). Çalışmamızda erişkin hematoloji polikliniğine ilk başvurularında anemi saptadığımız 473 erkek hastanın %50.3'ünde (238 hasta) aneminin malign hastalıklara bağlı oluştuğunu tespit ettik. Çalışmamızda malign hastaların anemi etyolojisinde oranının %50'den fazla olmasının ana nedeninin hematoloji polikliniğimize başvuran hasta popülasyonumuzla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Şöyle ki, çalışmadaki hastalarımızın büyük çoğunluğunu birinci veya ikinci basamak sağlık kuruluşlarından merkezimize sevk edilen hastalar oluşturmaktaydı. Bu hastalar hematolojik parametrelerinde saptanan bozukluklar ve/veya tanısız zorluk taşımaları nedeni ile merkezimize sevk edilmişti. Çalışmamızda ilk başvurusunda anemisi saptadığımız malign 238 hastanın % 26.5'inin multipl myelom, % 16.4'ünün AML ve % 13.4'ünün ise KLL hastalarından oluştuğunu tespit ettik.

Sonuç olarak; ülkemizde erişkin yaş grubunda görülen anemilerin nedenlerini araştıran çalışmalar yeterli sayıda değildir. Bu çalışmada en önemli amacımız erişkin

hematoloji polikliniğinde ilk başvurusunda anemisi olan erkek hastalarda anemi nedenlerini araştırmaktı. Çalışmamıza aldığımız 473 erkek hastanın %50.3'ünde malign, %49.7'sinde ise benign hastalıkları anemi nedeni olarak tespit ettik. Anemi nedeni olarak malign hastalıklardan multipl myelom, benign hastalıklardan ise DEA'sini en yüksek oranda saptadık. Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması ve çalışmaya sadece hematoloji polikliniğine sevk edilen hastaların alınmış olması çalışmamızın değerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle bulgularımızın kuvvetlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. ÖZET

Amaç: Anemi tüm yaş, cinsiyet ve etnik gruplarda sık görülen bir durumdur. Anemi yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve bir çok sağlık probleminin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Anemi hastalık tanısı değil, bir laboratuvar bulgusudur. Bu nedenle anemi tespit edilen hastalarda anemiye neden olabilecek etiyolojik nedenleri mutlaka araştırılmalıdır. Bu çalışmada erişkin hematoloji polikliniğine çeşitli nedenlerden başvuran ve ilk başvurusunda anemi saptanan erişkin erkeklerde aneminin etiyolojik nedenlerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal metod: Çalışmaya hematoloji polikliniğine ilk başvurusunda tam kan sayımında anemi saptanan erişkin erkek hastalar alındı. Tam kan sayımında hemoglobin değerinin 13 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edildi. Anemi saptanan hastaların tam kan sayım çıktılarından hematokrit ve eritrosit sayıları ile birlikte eritrosit indeksleri, lökosit ve trombosit sayıları değerlendirildi. Anemi saptanan hastalarda periferik yayma değerlendirmesi, serum ferritini, serum vitamin B12, folik asit, Coombs testi, kemik iliği incelemesi, immun fenotiplendirme, hemoglobin elektroforezi, serum ve/veya idrarda İmmünfiksasyon elektroforezi ve sitogenetik çalışmaların sonuçları ayırıcı tanıda kullanıldı.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows Version 17.0 yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Retrospektif olarak incelenen toplam 7840 erkek hastadan ilk başvurularında anemi tespit edilen 473'ü (% 6.0) çalışmaya dahil edildi. Başvurusunda anemi saptanan 473erkek hastanın 235'inde (% 49.7) benign hastalıklar, 238'inde (%50.3) ise malign hastalıklar anemi nedeni olarak tespit edildi. İlk başvurusunda anemi tespit edilerek çalışmaya aldığımız 473 erkek hastanın ilk CBC değerlendirmesinde ortalama hemoglobin değeri 9.61 ± 2.149 g/dL, lökosit sayısı 16.212 ± 31.646 ve trombosit sayısı ise $239.950 \pm 212.403/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Bening etiyoloji saptanan 235 hastanın ortalama hemoglobin değeri 9.57 ± 2.109 g/dL, lökosit sayısı $6.490 \pm 2.842/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı ise $260.430 \pm 129.069/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Malign etiyoloji saptanan 238 hastada ise ortalama hemoglobin değeri 9.66 ± 2.195 g/dL, lökosit sayısı $26.652 \pm 43.146/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı

218.160±273.276/ μ L olarak bulundu. Hemoglobin değerleri benign ve malign nedenler arasında istatistiksel fark yokken(p=0.492), lökosit ve trombosit yönünden anlamlı farklılık saptandı(p=0.0001). Çalışmadaki hastalarda en sık saptanan anemi demir eksikliği anemisi (DEA) olarak bulundu. Toplam 473 erkek hastanın 97'sinde (% 20.5) DEA saptandı. Benign nedenler arasında ikinci sırada ise 60 hasta (%12.7) ile DEA+ Vitamin B12 eksikliği, üçüncü sırada 37 (%7.9) hasta ile izole vitamin B12 eksikliğine bağlı anemiler tespit edildi. Hastalarımızda anemiye neden olan malign nedenlerin arasında multipl myelomlar 63 (%26.5) hasta ile birinci sırayı alırken, akut miyeloid lösemiler 39 (%16.4) hasta ile ikinci, kronik lenfositik lösemiler ise 32 hasta ile (%13.4) üçüncü sıklıkta etiyolojik neden olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 59.9 yıl (20-90 yıl) olarak bulundu. Benign etiyolojilerde yaş ortalaması 55.6 yıl iken malign etiyolojilerde 64.3 yıl olarak saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada en önemli amacımız erişkin hematoloji polikliniğinde ilk başvurusunda anemisi olan erkek hastalarda anemi nedenlerini araştırmaktır. Çalışmamıza aldığımız 473 erkek hastanın % 50.3'ünde malign, %49.7'sinde ise benign hastalıkları anemi nedeni olarak tespit ettik. Anemiye nedeni olarak malign hastalıklardan multipl myelom, benign hastalıklardan ise DEA'sini en yüksek oranda saptadık. Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması ve çalışmaya sadece hematoloji polikliniğine sevk edilen hastaların alınmış olması çalışmamızın değerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle bulgularımızın kuvvetlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY ABSTRAC

Aim : Anaemia is a very common condition which occurs in all age, sex, and ethnic groups. It affects quality of life and leads up to many other health problems. Anaemia is not a diagnosis of a disease, but a laboratory findings. Therefore, etiological causes of the anemia has to be searched for the patients suffered from anemia. In this study, it has been aimed to investigate the etiological causes of anemia in adult males who applied to the adult hematology polyclinic for various reasons and detected anemia at first application.

Material & Method: Adult male patients who were diagnosed with anemia in their full blood count during their first visits to the hematology polyclinic have been included to the study.

The hemoglobin value of a full blood count of less than 13 g/dL has been considered anemia. Hematocrit and erythrocyte counts, and erythrocyte indices, leukocyte counts and platelet counts have been evaluated from complete blood counts of the patients who had anemia. Results of peripheral smear evaluation, serum ferritin, serum vitamin B12, folic acid, Coombs test, bone marrow examination, immunophenotyping, hemoglobin electrophoresis, serum and/or immunofluorescence electrophoresis and cytogenetic studies were used in differential diagnosis in the patients with anemia. SPSS for Windows Version 17.0 software was used for statistical evaluation of our research data.

Findings: Between a total of 7840 male patients who were retrospectively examined, 473 (6 %) who had anemia at first admission has been included to the study. 235 (49.7%) of the 474 male patients with anemia were diagnosed with benign diseases and 238 (50.3%) with malignant diseases as anemia reasons. At the first CBC evaluation of 473 male patients with anemia, the mean hemoglobin value, the leukocyte count, and the platelet count were 9.61 ± 2.149 g / dL, 239.950 ± 212.403 / μ L, and 239.950 ± 212.403 / μ L respectively. Also, the mean hemoglobin value, the leukocyte count, and the platelet count of 235 patients with benign etiology were established as 9.57 ± 2.109 g / dL, 6.490 ± 2.842 / μ L, and 260.430 ± 129.069 / μ L respectively. In addition, in 238 patients with malignant etiology, the mean hemoglobin value, the leukocyte count, and the platelet count were 9.66 ± 2.195 g / dL, 26.652 ± 43.146 / μ L, and 218.160 ± 273.276 / μ L in return. Although there was

no statistically significant difference between hemoglobin values for benign and malignant ($p = 0.492$), a significant difference in leukocyte and platelet values ($p = 0.0001$) was found.

The most frequently detected anemia in the patients participated to the study was found as anemia of iron deficiency (DEA).DEA was detected in 97 of 473 male patients (20.5%) Among the Bening causes, anemia due to DEA + Vitamin B12 deficiency with 60 patients (%12.7). and anemia due to lack of isolated vitamin B12 with 37 patients (%7.9) were found as second and third most common causes of anemia respectively..Among the malignant causes of anemia in our patients, multiple myeloma was the most common etiologic cause with 63 (26.5%) patients, acute myeloid leukemia was the second cause with 39 (16.4%) patients, and chronic lymphocytic leukemia was the third most common etiologic cause with 32 patients (13.4%). The average age of the patients participated to the study was 59.9 years (20-90 years). In Bening etiologies, the mean age was 55.6 years, while malignant etiologies were 64.3 years.

Conclusion: Our most important goal in this study was to investigate the causes of anemia in male patients with anemia in the their first visit to the adult hematology polyclinic. We found malignant diseases in 50.3% of the 473 male patients participated to our study, and 49.7% of benign diseases as the cause of anemia.We found multiple myeloma as malignant disease and DEA as benign disease as most common reasons for the anemia.The fact that the number of patients participating in the study was low and only the patients who are referred to the hematology polyclinic were considered for the study are limited the value of our study. Therefore, there is a further need to more extensive work to strengthen our findings.

KAYNAKLAR

1. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. 2012;187-320.
2. Erslev AJ. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In: Beutler E,LichtmanMA,CollerBS,KippsTJ,Seligsohn U (eds). Williams Hematology.6 th ed. New York. McGraw-HillCo.,2001;369-374.
3. Hillman RS, Ault KA (Eds) Clinical approach to anemia. In: Hematology in Clinical Practice New York 2001:13-29.
4. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2:89-95.
5. Juillerat P, Peytreman-Bridevaux I, Vader JP et al.Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Presentation of methodology, general results, andanalysis of complications. Endoscopy. 2009;41:240-611.
6. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 1993; 329:5-1691.
7. James MW, Chen CM, Goddard WP. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. Eur J GastroenterolHepatol.2005;17:203-1197.
8. Brissot P. et al., Iron disorders of genetic origin: a changing world. TrendsMolMed, 2011. 17: 13-707
9. Guernsey, D.L. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 caused on syndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. NatGenet, 2009. 41:3-651

10. Barton et al. Pica associated with iron deficiency or depletion: clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult out patients. *BMC Blood Disorders* 2010 ; 22:109.
11. Sudhansu Chokroverty. RestlessLegssyndrome. *SleepDisorders. NeurologyIn Clinical Practice The Neuroloical Disorders.Third Edition.* 2010; 1799-1801.
12. .Novacek G. Plummer-Vinsonsyndrome. *Orphanet J RareDis* 2006;1:36.
13. Clark SF. Irondeficiencyanemia. *NutrClinPract.* 2008;23:128-41.
14. Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE. Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: A comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Haematol* 1993; 42: 177-81.
15. Prof.Dr.İrfan KUKU İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,Hematoloji Bilim Dalı, Demir Eksikliğinde Güncel Durum Malatya [http:// www.t hd. org. tr/ thd Data/Books/399/demir_eksikliginde-guncel-durum-irfan-kuku.pdf](http://www.t hd. org. tr/ thd Data/Books/399/demir_eksikliginde-guncel-durum-irfan-kuku.pdf).2009;63-64
16. Türk Hematoloji Derneği, Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011;23-24
17. Banerjee R, Gherasim C, Padovani D. Thetinker, tailor, soldier in intracellular B12 trafficking. *CurrOpinChemBiol* 2009;13:484-491.
18. Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. *MedicalBiochemistry.* 4th ed. Florida: HartcourtAcademicPress. 2002;901-928.
19. Fyfe JC, Madsen M, Hø jrup P, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novelcomplex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004;103:1573-1579.
20. Green R. ,InKaushansky K, Lichtman MA et al.Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias.*TheMcGraw-HillCompanies, China,* 2010:533-564.

21. Reynolds E. Vitamin B12, Folic Acid, and The Nervous System. *Lancet Neurol.* 2006; 5:949-960
22. Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. 2004: 674-680.
23. Crayn, Elizabeth MD. Vitamin B12 deficiency; recognition and management. *Primary Care Case Reviews* 2002; 5:53-60.
24. Türk Hematoloji Derneği, B12 Vitamini Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011;8-9
25. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects *Bailliere's Clin Haematol* 1996; 8: 657-78.
26. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;62-81.
27. Brouwer DAJ, Welten HTME, Reijngoud DJ, et al. Plasma folic acid cut off 2011;48-52.
28. Value derived from its relationship with homocysteine. *Clin Chem* 1998; 44:1545 -1550.
29. Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinate synthase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. *Genomics* 1990; 76: 207-14.
30. Gattermann N, Aul C, Schneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 1990; 74:45-52.
31. Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology* 1985; 35:1466-8.

32. Segel GB, Lichtman MA. Aplastic anemia: Acquired and inherited. Williams Hematology 8th ed. McGrawHill Companies Ed. Kaushansky K et al 2010;463-483
33. Türk Hematoloji Derneği Aplastik Anemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011;4-12
34. Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011;28-31
35. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011;34-43
36. Klein N.P, Ray P., Carpenter D., et al Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. Vaccine, 2010;28:1062-1068.
37. Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. Asian J Transfus Sci. 2014;8:5-12.
38. Swiecicki P.L., Hegerova L.T., Gertz M.A. Cold agglutinin disease. Blood, 2013;122:1114-1121.
39. Schur PH. Recognition that IgG consists actually of four subclasses has opened up a vast amount of knowledge regarding the biology of each subclass. Of particular interest has been the recognition that various antibodies are restricted to some subclasses. The possible role of IgG4 in immunization, desensitization, and allergy is being determined. IgG subclass deficiencies are being increasingly recognized, especially in association with infection. These patients can now be effectively treated. SOAnn Allergy. 1987;58:89
40. Engelfriet CP, Borne AE, Beckers D. Autoimmune haemolytic anaemia: serological and immunochemical characteristics of the autoantibodies; mechanisms of cell destruction. Ser Haematol 1974; 7:328.

41. Zupańska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia (Budap)*. 1981;14:425.
42. Murphy S, LoBuglio AF. *Semin Hematol*. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. 1976;13:323.
43. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:140.
44. Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev*. 2010 Jul;24:195-210.
45. Kizaki, M. Ikeda Y. Red cell fragmentation and hemolysis in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Nippon Rinsho* 1993;51:117-121.
46. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:12.
47. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher* 2001; 16:202.
48. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2011; 86:743.
49. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25: 908.
50. Zheng XL, ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med*. 2015; 66:211-25.
51. Türk Hematoloji Derneği Trombotik Trombositopenik Purpura Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011;sf.7-11.

52. Spiekermann, K. Wormann, B.Hiddemann, W. Combination chemotherapy with CHOP for recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 1997; 97:544-546.
53. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010; 85:174-80.
54. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol* 2011; 93 : 329–335.
55. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura—the changing therapeutic landscape. *N Engl J Med*. 2006;355:1643-1645.
56. McMillan R, Wang L, Tomer A. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103:1364–9.
57. Provan D, Stasi R, Newland AC et al: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168-186.
58. Stasi R: Rituximab in autoimmune hematological diseases: not just matter of B cells. *Semin Hematol*. 2010; 47:170-179.
59. Gürhan Kadıköylü Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın Kanser ve Anemi:Epo Kullanım Kılavuzu sf77
60. Tefferi A, Thiele J, Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092

61. Beutler E, Waalen J Blood. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration. 2006;107:1747.
62. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Bennett CL et al. National Comprehensive Cancer Network .Cancer- and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6:53-6.
63. Goyette RE. Hematology. A Comprehensive Guide to the Diagnosis and Treatment of Blood Disorders. Los Angeles, CA: Practice Management Information Corporation (PMIC); 1997
64. Blanc B, Finch CA, Hallberg L. et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1-40.
65. Benoist B, McLean E, Egli I. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
66. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Glob Health. 2013;1:E16–E25.
67. Kişioğlu AN, Uskun E, Kırbıyık S, ve ark. Bir dağlık bđlge sakinlerinde anemi alışması: Kekik işcileri. STED 2004;13: 253-255.
68. etin İ, Bulut Y, Yıldırım B, ve ark. The investigation of some hematological values and anemia prevalence in adult population of Tokat province. Int J Hematol Oncol (UHOD) 2009; 19: 166-174.
69. Erkan E, Muslu M, Sandıkçı S. Yaşlı hastalarda anemi prevalansı ve klinik zellikleri. Akad Geriatri 2011; 3: 29-34
70. Yavuz T, Korkut S, Yavuz  ve ark. Batı-Karadeniz Bđlgesinde Adölesanlarda Anemi ve Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004;13:71-5

71. Çoban E, Akın M, Aykut A. Yaşlı hastalarda anemi sıklığı ve morfolojik olarak dağılımı. Turk J Geriatr 2004; 7: 131-2
72. Şahin S, Mammadova N, Tunakan Dalgıç C ve ark. Acil servise başvuran yaşlılarda aneminin değerlendirilmesi, Ege Tıp Dergisi 2013;52:27-3.
73. World Health Organization /UNICEF/UNU. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001
74. Sezer SD, Demir B, Gülle S. ve ark. Hastanedeki yaşlılarda anemi sıklığı ve nedenleri. Tepecik Eğitim Hast Dergisi 2013; 23: 61-64.
75. Yıldızhan E, Aydın Y, Çoşkun H. et al. Türkiye’de Batı Karadeniz Bölgesinde yaşlılarda anemi prevalansı ve özellikleri. Turk J Geriatrics 2014; 17: 63-69.
76. Memişoğulları R, Ak yıldırım A, Uçgun T. et al. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. Turk J Med Sci 2012; 42: 957-963
77. Dilek İ, Erkoc R, Sayarlıoğlu M, ve ark. Van ili merkez ve kırsal kesimde yaşayan sağlıklı erişkin bireylerde hemogram ve ferritin düzeyleri. Van Tıp Dergisi 2002; 9: 52-55
78. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004; 15: 63-8.
79. Özdem S, Gültekin M. Yaşlılarda serum B12 vitamini, folat ve plazma homosistein düzeyleri. Turkish Journal of Geriatrics 2006; 9 : 59-64.
80. Jie Tay MR, Ong YY. Prevalence and risk factors of anaemia in older hospitalised patients. Proceedings of Singapore Healthcare 2011; 20: 71-79.
81. Yıldırım AT, Demirbilek H, Saygı S et al. Mikrositik anemi ile seyreden kombine nutrisyonel anemiler. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3:44-48.

82. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40:293-306.
83. Tas F, Eralp Y, Basaran M et al. Anaemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am J Clin Oncol* 2004; 21: 11–26.
84. Steinberg D. Anemia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 1989;39: 296–304.

