



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

ANEMİSİZ DEMİR EKSİKLİğİ OLAN BİREYLERİN
SİRKADİYEN KAN BASINCI VARYASYONLARININ
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Keriman Işıl Ünsal

Tez Danışmanı:
Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANEMİSİZ DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN BİREYLERİN
SİRKADİYEN KAN BASINCI VARYASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Keriman Işıl Ünsal

Tez Danışmanı:
Uzm. Dr. Selma Karaahmetoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca hem benim hem de diğer asistanlarının iyi birer insan ve hekim olarak yetişmesi için büyük bir özveri ile gece gündüz demeden çalışan, iş disiplini, hastalarını sahiplenışı ve mesleki donanımıyla bizlere örnek olan, tıbbi ve de sosyal konularda ne zaman desteğine ihtiyaç duysam tüm sabrıyla yanımda olan, iyi bir iç hastalıkları uzmanı olma isteğine daha sıkı sarılmam için bana güç veren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, bildiğim her şeyi öğrendiğim, gördüğüm en etik hekim olan saygıdeğer hocam, tez danışmanım ve ablam olan Dr. Selma KARAAHMETOĞLU'na,

Eğitim sürecime katkı sağlayan, desteğini, bilgi ve becerisini hiç esirgememiş olan, tezimin her aşamasında büyük yardımını aldığım Uzm. Dr. Ali Can KURTİPEK'e,

Asistanlık sürecini keyifli hale getiren, bir sürü anı biriktirdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Her zaman koşulsuz şartsız beni destekleyen, hiçbir özveriden kaçınmayan, geldiğim yeri borçlu olduğum, hayattaki en büyük şansım olan, gurur duyduğum ailem olmak üzere, sevgili annem Canan ÜNSAL'a, sevgili babam Mahmut Celal ÜNSAL'a, varlığıyla güç bulduğum, başım her sıkıştığında yardımına koşan, en iyi arkadaşım, canımın içi kardeşim sevgili Dr. Sezer Kerem ÜNSAL'a, "iyi ki ailemize katılmış" dediğim ve bana ikinci kardeş olan sevgili Dr. Berfin GÖKPINAR'a,

Bu tezin yazılmasında büyük emeği olan, varlığıyla hayatıma değer katan, asistanlığın bana hediyesi, en büyük şansım, yol arkadaşım sevgili Dr. Muhammet GÜLERYÜZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Demir Eksikliği	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2 Demir Metabolizması	4
2.1.3 Demir Emilimi	4
2.1.4 Demir Dağılımı ve Depolanması	5
2.1.5 Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesinin Moleküler Kontrolü.....	7
2.1.6 Sistemik Demir Düzenlenmesinin Kontrolü.....	7
2.1.7. Etiyoloji	8
2.1.8. Demir Eksikliği Aşamaları	10
2.1.9. Semptomlar	10
2.1.10. Muayene Bulguları	11
2.1.11. Tanı	13
2.1.12. Tedavi	14
2.1.13 Anemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	20

2.2 Hipertansiyon	21
2.2.1 Hipertansiyon Tanım ve Epidemiyolojisi	21
2.2.2. Hipertansiyon Sınıflandırması	21
2.2.3 Hipertansiyon Patofizyolojisi	25
2.2.4 Kan Basıncı Ölçümü.....	26
2.2.5 Hedef Organ Hasarı	28
2.2.6 Dipper, Non-dipper, Revers (Zıt)-dipper ve Extreme (Aşırı)-dipper Kan Basıncı	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi	31
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri	31
3.1.2. Dışlama Kriterleri	31
3.2. Değerlendirilen Parametreler ve Tanı Testleri	32
3.2.1 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
3.4. Çıkar Çatışması	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demir Eksikliği ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	35
4.2. Demir Eksikliği ve Kontrol Grubunun Tam Kan ve Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması	35
4.3. Demir Eksikliği ve Kontrol Grubunun ABPM Sonuçlarının Karşılaştırılması	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	47

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABC	: ATP-Binding Cassette
ABPM	: Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
DDBK	: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DMT1	: Divalan Metal Transporter 1
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: European Society of Hypertension
Fe	: Serum demiri
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hemotokrit
HFE	: Hereditör Hemokromatozis Proteini
HHT	: Hereditör Hemorajik Telenjektazi
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
hs-CRP	: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein
HT	: Hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin-6
IR	: İnsülin direnci
IRE	: Iron Responsive Element
IRIDA	: Iron Refractory Iron Deficiency Anemia
IRP	: Iron Regulatuar Protein
JNC	: Joint National Comitee
LVH	: Left Ventricular Hypertrophy
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPV	: Mean Platelet Volume
mmHg	: milimetre cıva
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NRAMP 1	: Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1

N/L Oranı	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
RBC	: Red Blood Cells
RDW	: Red Cell Distribution Width
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SMAD	: Suppressor of Mothers against Decapentaplegic
SS	: Standart Sapma
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
SVO	: Serebrovasküler Olay
VWD	: Von Willebrand Hastalığı
WHO	: World Health Organization
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin Reseptörü
TIBC	: Total Iron Binding Capacity
TMPRSS6	: Transmembrane Protease, Serine 6
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TSAT	: Transferrin Saturasyonu
TyG	: Trigliserid glukoz indeksi
UIBC	: Unsaturated Iron Binding Capacity

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yetişkinlerde Demir Eksikliğinin Nedenleri ve Risk Faktörleri	8
Tablo 2. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Semptomlar.....	11
Tablo 3. Oral ve İV Demirin Avantaj ve Dezavantajları	15
Tablo 4. İntravenöz Demir Preparatları - Ferrik Karboksimaltoz.....	17
Tablo 5. İntravenöz Demir Preparatları - Ferrik Derisomaltoz.....	18
Tablo 6. İntravenöz Demir Preparatları - Ferrik Glukonat	18
Tablo 7. İntravenöz Demir Preparatları - Ferumoksitol.....	19
Tablo 8. İntravenöz Demir Preparatları - Demir Dekstran	19
Tablo 9. İntravenöz Demir Preparatları - Demir Sükroz.....	19
Tablo 10. İntravenöz Demir Preparat Dozları.....	20
Tablo 11. JNC-7 Sınıflaması.....	22
Tablo 12. NICE Kılavuzu	22
Tablo 13. ESC/ESH Kılavuzu.....	23
Tablo 14. Ofis ve Ofis Dışı Kan Basıncı Değerlerine Göre Hipertansiyon[38]	23
Tablo 15. Yaşa Göre Olası Sekonder HT Nedenleri.....	24
Tablo 16. <i>Kan Basıncı Ölçümü</i>	26
Tablo 17. Tüm Popülasyonun Demografik Özellikleri.....	34
Tablo 18. Tüm Popülasyonun Laboratuar Verileri	34
Tablo 19. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 20. Grupların Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 21. Grupların Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Verilerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 22. Grupların Kan Basıncı Paternlerinin Karşılaştırılması	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsanda Demir Metabolizması Temel Basamakları..... 5



RESİM LİSTESİ

Resim 1. Atrofik Glossit	11
Resim 2. Keilitis.....	12
Resim 3. Koilonişi	12



ÖZET

Anemisiz Demir Eksikliği Olan Bireylerin Sirkadiyen Kan Basıncı Varyasyonlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Demir; eritropoetik aktivite, oksidasyon ve hücrel immünite için esansiyel bir elementtir. Hemoglobin, miyoglobin sentezinde, hücrel solunum için gerekli kofaktörlerin ve enzimlerin sentezi dahil mitokondriyal işlevlerde rol alır.

Demir eksikliğinde ise mitokondriyal disfonksiyon, düşük ATP seviyeleri, bozulmuş kasılma ve gevşeme ile kardiyomiyositlerin kontraktilesi bozular. Anemiden kaynaklı sempatik aktivite artışının, kardiyak remodelling'in non dipper HT'ye neden olabileceğini düşünerek, daha anemi ortaya çıkmadan bir önceki basamaklardan biri olan kardiyak kontraktilesinin bozulduğu demir eksikliğinde ABPM kullanarak dipper, non-dipper paternleri değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde bu konu üzerine yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu da çalışmamızın önemini artırmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası anemisiz demir eksikliği olan tüm gönüllüler ile polikliniğimize başka nedenlerle başvurmuş olup dışlama kriterlerindeki tanılardan birini almamış olan sağlıklı kontrol grubundan oluşan tüm gönüllüler çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bireylere tansiyon holter cihazı takılarak 24 saat ambulator kan basıncı monitorizasyonu yapılmıştır.

Tüm gönüllüler için endikasyon dahilinde bakılmış olan biyokimya sonuçları ve 24 saat ambulator kan basıncı monitorizasyonu sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması ile çalışma sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Demir eksikliği olan bireylerin trigliserid düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Aralarındaki istatistiki fark anlamlı idi ($p=0,035$).

Demir eksikliği grubunda TyG anlamlı farkla kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0,011$).

Demir eksikliği grubunun gece nabız ortancası kontrol grubuna göre, normal aralıkta olmakla beraber, daha yüksek bulunarak anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,003$).

Demir eksikliği grubu ile kontrol grubunun gündüz SBP ortancaları karşılaştırıldığında demir eksikliği grubunda anlamlı farkla daha düşük bulundu ($p=0,047$).

Demir eksikliği olan grupta non-dipper patern kontrol grubuna göre daha yüksek oranda gözlemlendi. İstatistiki fark anlamlı olmaya çok yakındı ($0,052$).

Sonuç: Çalışmamızla beraber anemiden önceki demir eksikliği fazında kardiyovasküler sistemde değişiklikler meydana geldiğini ve non-dipper paternin daha sık gözlemlendiğini göstermiş olduk. Araştırmamız aslında anemide kardiyovasküler sistemde olan değişikliğin ferritin düştüğü devrede başlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle tam kan sayımı ile beraber ferritin de çalışılmasının toplum taramasında önemli olduğunu düşünmekteyiz. Böylece demir eksikliğinin erken tanınması ve komplikasyonları azaltılabileceğinden tedavi edilmesi önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Anemisiz Demir Eksikliği, Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu, Dipping, Non Dipping

ABSTRACT

Evaluation of Circadian Blood Pressure Variations in Individuals with Iron Deficiency without Anemia

Aim: Iron is an essential element as it is necessary for erythropoietic function, oxidative metabolism and cellular immunity. Iron is involved in mitochondrial functions, including the synthesis of hemoglobin, myoglobin, synthesis of cofactors and enzymes necessary for cellular respiration.

In iron deficiency, the contractility of cardiomyocytes is impaired, with mitochondrial dysfunction, low ATP levels, impaired contraction and relaxation. We aimed to evaluate dipper and non-dipper patterns by using ABPM in iron deficiency where cardiac contractility is impaired, which is one of the steps before anemia occurs, considering that increased sympathetic activity due to anemia and cardiac remodeling may cause non-dipper HT. There are no studies on this subject in the literature. This increases the importance of our work.

Materials and Methods: All volunteers with anemia-free iron Deficiency between the ages of 18 and 65 who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic of Ankara Bilkent City Hospital and all volunteers consisting of a healthy control group who applied to our outpatient clinic for other reasons and did not receive one of the diagnoses in the exclusion criteria were included in our study.

A blood pressure holter device was attached to the individuals included in our study and ambulatory blood pressure monitoring was performed for 24 hours.

The results of the study were evaluated by comparing the biochemistry results of all volunteers within the indication and the results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring between the groups.

Results: The triglyceride level of individuals with iron deficiency was found to be lower than the control group. The statistical difference between them was significant ($p=0,035$).

TyG was found to be significantly lower in the iron deficiency group than in the control group ($p=0,011$).

The median nighttime heart rate of the iron deficiency group was found to be higher than the control group, although it was within the normal range, and a statistically significant difference was found ($p=0.003$).

When the medians of daytime SBP of the iron deficiency group and the control group were compared, it was found to be significantly lower in the iron deficiency group ($p=0.047$).

The non-dipper status was found to be higher in the iron deficient group than in the control group. The statistical difference was very close to being significant (0.052).

Conclusion: With our study, we have shown that changes occur in the cardiovascular system in the iron deficiency phase before anemia and that the non-dipper pattern is observed more frequently. Our research suggests that the change in the cardiovascular system in anemia may begin during the phase when ferritin decreases. For this reason, we think that it is important to study ferritin together with complete blood count in population screening. Thus, early recognition of iron deficiency and treatment can be recommended as it can reduce complications.

Keywords: Iron Deficiency Without Anemia, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Dipping, Non Dipping

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir hemoglobin, miyoglobin sentezinde ve mitokondriyal işlevlerde rol alır[1]. Demir eksikliği en yaygın beslenme eksikliği olup aneminin başlıca nedeni olarak kabul edilir ve düşük demir depolarını ifade etmektedir[2].

Ferritin, demir depolarının bir göstergesidir ve demir eksikliğini değerlendirmek için en hassas ve spesifik biyobelirteçtir. WHO, düşük ferritini yetişkinler için $<15 \mu\text{g/L}$ olarak tanımlar. Ferritin, kronik inflamasyon sırasında artan pozitif akut faz reaktanıdır. Demir eksikliğindeki ferritin için eşik değer, kronik inflamasyon durumlarında $50 \mu\text{g/L}$ olarak kabul edilir. %15'in altındaki transferrin doygunluğu (TSAT) seviyeleri de demir eksikliği için tanı koydurucudur. Ferritin seviyelerinin $100-300 \mu\text{g/L}$ olduğu kronik inflamatuvar durumlarda, demir eksikliği teşhisi için TSAT kullanılmaktadır[2].

Kardiyomiyositler ve iskelet kası hücreleri gibi yüksek düzeyde metabolik hücreler, işlev için demire bağımlıdır. Kardiyomiyositlerin demir içeriğinin üçte biri mitokondride dağılmakta olup kardiyomiyosit mitokondrisi de diğer hücrelere göre %50-150 daha fazla demire sahiptir[1].

Aynı zamanda demir, solunum zinciri komplekslerinin önemli bir bileşenidir. Eksikliği mitokondriyal kompleks I-III'ü bozarak ATP üretiminde azalmaya neden olur. ATP'ye bağlı iyon taşıma pompalarının da işlevi bozulur. Bu süreç mitokondriyal disfonksiyon, düşük ATP seviyeleri, bozulmuş kasılma ve gevşeme ile sonuçlanır. Kardiyomiyositlerin kontraktilitesi bozulur[1].

Ek olarak demir eksikliğinin en sık sunumu olan anemi, kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilemektedir ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) dahil olmak üzere kardiyak yeniden şekillenmenin nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Anemiden kaynaklanan doku hipoksisine yanıt olarak artmış kalp debisi ve yüksek kan akışı görülür, sempatik aktivite artar. Daha önceki çalışmalar, uzun süreli akış/hacim aşırı yüklenmesinin ve artan kardiyak çalışmanın, kronik anemili hastalarda LVH'a neden olduğunu göstermiştir[3].

Hipertansiyonun tanı almasında ve tedavi edilmesinde en önemli aşama kan basıncının ölçümüdür. Ayakta kan basıncı monitorizasyonu (ABPM), 24 saatlik bir süre boyunca kan basıncını ölçen ve kaydeden, invaziv olmayan, taşınabilir bir teknolojidir. ABPM sonuçlarının, HT neden olduğu komplikasyonları ve kardiyovasküler morbiditeyi daha iyi gösterdiği ortaya konmuştur[4].

Kan basıncında gece boyunca azalmanın olması nedeniyle “dipper” ve “non-dipper” tanımları ortaya çıkmıştır. Uykuda uyanık olunan zamana göre kan basıncının %10-20 oranında azalması “dipper”, <%10 oranında azalması ise “non-dipper”, >%20 düşmesi “aşırı (extreme) dipper”, düşmeyip aksine yükselmesi ise “zıt (reverse) dipper” olarak kabul edilmiştir[5].

PAMELA çalışması ile kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi öngörmeye sistolik kan basıncının diyastolik kan basıncına; gece kan basıncının da gündüz kan basıncına göre daha değerli olduğu gösterilmiştir[6].

Anemiden kaynaklanan doku hipoksisine yanıt olarak artmış kalp debisi ve yüksek kan akışı görülür, sempatik aktivite artar. Kardiyovasküler sistem olumsuz etkilenir[3]. Demir eksikliğinde ise mitokondriyal disfonksiyon, düşük ATP seviyeleri, bozulmuş kasılma ve gevşeme ile kardiyomiyositlerin kontraktilitesi bozulur[1]. Anemiden kaynaklı sempatik aktivite artışının, kardiyak remodelling’in non dipper HT’ye neden olabileceğini düşünerek, daha anemi ortaya çıkmadan bir önceki basamaklardan biri olan kardiyak kontraktilitenin bozulduğu demir eksikliğinde ABPM kullanarak dipper, non-dipper paternleri değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde bu konu üzerine yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu da çalışmamızın önemini arttırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Demir Eksikliği

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Demir eritropoetik aktivite, oksidasyon ve hücrel immünite için esansiyel bir elementtir. Hemoglobin, miyoglobin sentezinde, hücrel solunum için gerekli kofaktörlerin ve enzimlerin sentezi dahil mitokondriyal işlevlerde rol alır[1].

Demir eksikliği en yaygın beslenme eksikliği olup aneminin başlıca nedeni olarak kabul edilir. Tüm dünyada yaklaşık 1,2 milyar insanda demir eksikliği anemisi olup, anemisiz demir eksikliğinin en az iki kat yaygın olduğu düşünülmektedir. Özellikle fertil dönemdeki kadınları, sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde yaşayan bireyleri ve çocukları etkiler. Kadınlar da erkeklerden daha fazla etkilenir. Demir eksikliği, anemi olup olmadığına bakılmaksızın düşük demir depolarını tanımlamaktadır. Demir eksikliği hemoglobin sentezini azaltır ve hemoglobin seviyeleri belli eşik değerlerin altına düştüğünde anemi olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bunları erkeklerde 13 g/dL, hamile olmayan kadınlarda 12 g/dL ve hamile kadınlarda 11 g/dL olarak belirlemiştir[2].

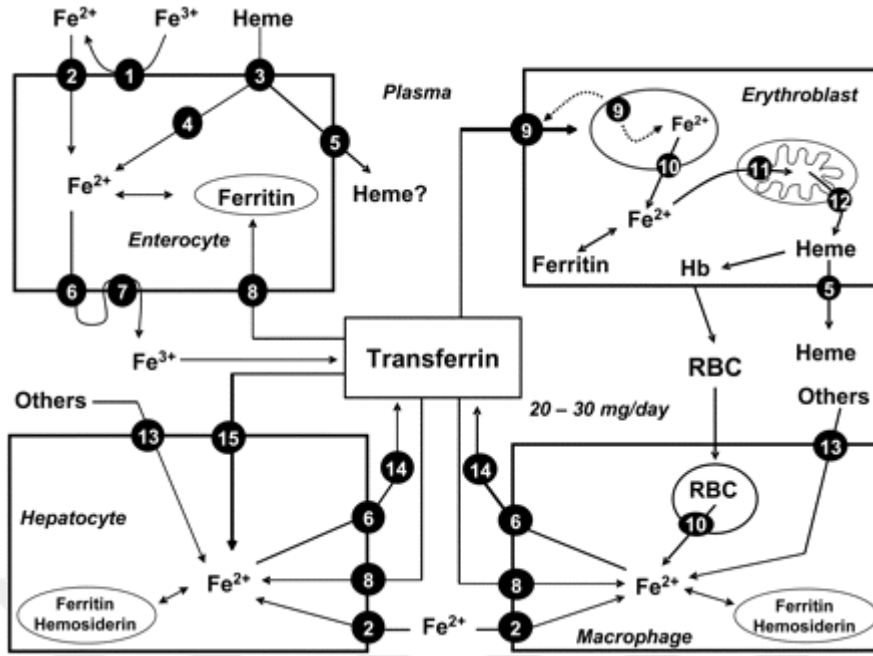
Ferritin, demir depolarının bir göstergesidir ve demir eksikliğini değerlendirmek için en hassas ve spesifik biyobelirteçtir. WHO, düşük ferritini yetişkinler için <15 µg/L olarak tanımlar. Ferritin, kronik inflamasyon sırasında artan pozitif akut faz reaktandır. Demir eksikliğindeki ferritin için eşik değer, kronik inflamasyon durumlarında 50 µg/L olarak kabul edilir. %15'in altındaki transferrin doygunluğu (TSAT) seviyeleri de demir eksikliği için tanı koydurucudur. Ferritin seviyelerinin 100-300 µg/L olduğu kronik inflamatuvar durumlarda, demir eksikliği teşhisi için TSAT kullanılmaktadır. Serum demir seviyeleri gün içinde dalgalanır, bu nedenle tanı için tercih edilmemektedir[2].

2.1.2 Demir Metabolizması

Demir ferrik (FeIII) veya ferröz (FeII) olarak iki oksidasyon durumundadır. Demirin bu redoks aktivitesi sonucu, ihtiyaç fazlalığından oluşan serbest demir, prooksidan olarak son derece toksik olan serbest oksijen radikallerinin meydana çıkmasına neden olur. Bu yüzden demir serbest bırakılmaz. Transferrin ile taşınır ve ferritinde depolanır. İnsan vücudu, çoğunluğu hücre içi olmak üzere yaklaşık 2-5 g toplam demir içerir. Bunun % 60-70'i hemoglobinde ve eritrositlerde, % 10'u miyogloblin, sitokrom ve demir içeren enzimlerde yer alır. %20-30'u da karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında depolanmaktadır. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelial hücreler, terleme, deri deskuamasyonu, üriner atılım ve kanamalarla organizma demir kaybeder. Yararı nedeniyle insan vücudu demiri korumaya yönelik davranır. Bu nedenle sistemik dengesi emilimin kontrol edilmesiyle sağlanır[7].

2.1.3 Demir Emilimi

Batı diyeti 15-20 mg demir içerir. Bunların % 10'u hem formunda (%10), % 90'ı hem olmayan iyonik formdadır ve günlük bunların yaklaşık 1-2 mg'ı duedonumdan emilmektedir. Diyetteki hem olmayan demir oksitlenmiş (Fe³⁺) formda bulunur. Ancak bu formun biyolojik olması için Fe³⁺ intestinal epitelden taşınmadan önce, C vitaminini koenzim olarak kullanan ferrik reduktaz enzimi ile Fe²⁺ haline dönüştürülür. Demir divalen metal transporter 1 (DMT1) ile enterosit içine transfer edilir(Şekil 1). DMT1 aynı zamanda çinko, bakır gibi iyonları da taşımakla görevlidir. Tetrasiklin ve proton pompa inhibitörü kullanımı, antiastin tedavisinin alınması, kalsiyum, helikobakter pylori enfeksiyonu, fenolik maddelerin (çay, kahve) eş zamanlı alınmasıyla hem olmayan demirin absorpsiyonu azalır[8]. Hem demiri, hem taşıyıcı protein 1 ile enterosit içine alınır. Ardından hem oksijenaz tarafından Fe²⁺ molekülü oluşturulur. Plazmada bulunan hem, hemopeksin tarafından temizlenerek karaciğere taşınıp yıkılır. Fe²⁺ intestinal epitele alınıp ferroportin 1 ile basolateral membrana taşınır, hephaestin aracılığıyla Fe³⁺'e dönüştürülerek plazmada transferrine (Tf) bağlanır[8].



Şekil 1. İnsanda Demir Metabolizması Temel Basamakları

Memelilerde demir metabolizmasının ana yolları (Muñoz ve diğerleri 2'den modifiye edilmiştir). Anahtar: 1, ferriredüktaz; 2, iki değerlikli metal taşıyıcı (DMT1); 3, hem protein taşıyıcı 1 (HPC1); 4, hem oksijenaz; 5, hem ihracatçısı; 6, ferroportin (Ireg-1); 7, hephaestin/seruloplazmin; 8, transferrin reseptörü-1 (TfR1); 9, diferrik aktarım – TfR1 kompleksi; 10, doğal dirençli makrofaj proteini (Nramp-1); 11, mitoferrin; 12, mitokondriyal hem ihracatçısı (Abcb6); 13, diğerleri: bakteri, laktoferrin, hemoglobin-haptoglobin, hem-hemopeksin, vb; 14, seruloplazmin; 15, transferrin reseptörü-2 (TfR2).

2.1.4 Demir Dağılımı ve Depolanması

Dolaşıma verilen demir transferrine bağlanarak taşınır. Fiziyojik olarak transferrinin demir bağlama kapasitesinin %30-40'ı kullanılmakta olup transferrine bağlı olan demir de ortalama 4 mg'dır. Transferrindeki demir hedef hücrelere (eritroid, immün, hepatik hücreler) reseptör bağımlı endositozla taşınır ve bir endozom oluşur. Endozomdaki pH, endozom içine proton pompası ile giren hidrojen (H⁺) iyonları ile düşürülür. Asidite sayesinde Tf demirden ayrılarak ferrik (Fe³⁺) demir, ferröz (Fe²⁺) demire dönüştürülür. Demir DMT1 ile

endozomal membrandan sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmada bulunan demir mitokondride hem sentezinde kullanılır[8].

Eritroblast içinde bulunan mitokondrial hem sentezinin son aşaması olan protoporfirin IX'a demir eklenmesini sağlayan ferroşelataz enzimine demir prezentasyonunda mitokondriye demirin transportunda yer alan mitoferrinin önemli yeri bulunmaktadır. Ortaya çıkan hem, hem taşıyıcısı olan Abcb6 ile mitokondriden sitozole taşınır. Ardından globin ile birleşerek hemoglobini oluşturur. İhtiyaç fazlası demir de ferritin olarak depolanır. Makrofaj ve karaciğer önemli depolardır, ancak ihtiyacı karşılayan en önemli kaynak transferine bağlı olan demirdir[8].

Apotransferrin (apoTf) TfR kompleksi demiri hücre içine aktararak geri hücre yüzeyine döner. Transferrin de yeniden kullanılmak için plazmaya verilir. TfR1 duodenal kriptin bazolateral membranında ve kemik iliği eritroid öncülleri gibi demiri transferrinden alan hücrelerde bulunur. TfR2 ise en fazla karaciğer, kan hücreleri ve duodenal kript hücrelerinde yer alır. TfR2 nin en önemli görevlerinden biri de karaciğere demir depoları ile ilgili sinyal iletmektir. Transferrin reseptörünün ekstrasellüler kısmı serumda yer alır. Serum TfR'nin kaynağı eritrositlerden dökülen TfR olduğundan, vücudun demir ihtiyacını, eritropoetik aktiviteyi ve plazmanın demir döngüsünü indirekt olarak ölçmek için serum TfR ölçümü kullanılabilir. Çünkü serum TfR'nin kaynağı olgunlaşan eritrositlerden dökülen ekstrasellüler parçası serumda bulunan TfR'dir[9].

Günlük 300 milyon eritrosit üretimi için yaklaşık 20- 30 mg demir gerekli olup günlük emilimle gelen 1-2 mg bu ihtiyacı karşılayamamaktadır. Bu nedenle geri kalan demir makrofajlardaki demir döngüsünden kazanılır. Makrofajlar eritrositleri fagosite ederek demir kazanırlar. NRAMP 1(DMT 1 benzeri) ile de makrofaj vakuol membranından demir transportu sağlanır. Böylece açığa çıkarılan demir makrofaj ferroportini ile plazmaya sunulmakta veya yine makrofajın içinde ferritin olarak depolanabilmektedir. Demir plazmaya transferrin ile aktarılırken ferrik (Fe³⁺) forma oksitlenmelidir. Bunun için bakıra bağlı ferriksidaz işlevi gören plazmada bulunan seruloplazmine ihtiyaç vardır[8].

2.1.5 Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesinin Moleküler Kontrolü

Vücuttaki demirin homeostazı hücre içi demirle sağlamaktadır. Bu hücresel demire duyarlı, sitoplazmada yer alan iron regultuar proteinler (IRP) ve demir proteinlerinin mRNA'ları üzerindeki yeri içeren iron responsive elementlerin (IRE) ilişkisi ile düzenlenir. Hücrede demir eksikliği meydana geldiğinde IRP ile IRE bağlanır. Böylece DMT1 ve transferrin reseptörünün yıkılımı azaltılıp, translasyon arttırılırken, ferroportin, aminolevülinik asit sentaz ve ferritin üretimi durdurulur. İhtiyaç fazlası demir varlığında IRP'nin yapısı değişir, IRE'ye bağlanamaz. TfR mRNA'nın stabilizasyonunu bozar. Böylece yıkılım artar, hücre içine demir transportu durur, ferritin üretimi artar ve demir depolanır[9].

2.1.6 Sistemik Demir Düzenlenmesinin Kontrolü

Vücutta demir artışıyla veya inflamasyon nedeniyle hepatositlerde hepsidin sentezlenir. Hepsidinin görevi depo demirine ve eritropoez ihtiyacına bakarak demirin hücre dışına çıkışını sağlayan hücre yüzeyinde bulunan ferroportinin ekspresyonunu düzenlemektir. Hepsidin sentezinin kontrolü ise demir tarafından yapılır. Bu kontrol mekanizması kemikteki morfojenik protein olan SMAD (Suppressor of Mothers against Decapentaplegic) ve STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) proteinleri aracılığıyla sağlanır. Sentezinin engellenmesi ise hipoksi, eritropoetik büyüme ve demir eksikliği nedeniyle gerçekleşir.

Hepatositler sadece hepsidini yapan ve salgılayan hücreler olmakla kalmayıp, ek olarak plazma holotransferrin (sistemik demir dengesini yansıtan) düzeyini de saptarlar. Organizmanın demir durumu, transferin saturasyonu ile herediter hemokromatozis proteini (HFE)-TfR1 kompleksine ve oradan da TfR2 ye iletilir. Transferrin saturasyonu arttıkça demir azalır. Hepsidin ferroportine bağlanır, hücreye ferroportin alınarak lizozom tarafından yıkılır. Böylece ferroportin membrandan kaybedilir. Hepsidin/ferroportin birleşimi patojenlerin demiri kullanmalarını engelleyip savunmada rol oynar. Sitokinlerle hepsidin artar, demir emilimi azalır, demirin makrofajlardan atılımı azaltılır. Hepsidin artışı ile

anemi ortaya çıkar. Hepsidin; hipoferrinemi yapmasının yanı sıra eritroid öncü hücrelerini çoğaltıp, yaşamlarını bozarak eritropoezi de baskılar. Hipoksi ve anemi durumlarında hepsidin azalır, hücre yüzeyindeki ferroportin artışa geçer. Böylece demirin Emilimi ve makrofajlardan dolaşıma aktarılan demir artar[10].

2.1.7. Etiyoloji

Diyetle alımın azalması, kan kaybı, Emilimin azalması demir eksikliğinin ana nedenlerindedir. Detaylar Tablo 1’ de verilmiştir [11].

Tablo 1. Yetişkinlerde Demir Eksikliğinin Nedenleri ve Risk Faktörleri

Azalan Demir Emilimi
<ul style="list-style-type: none">• Çölyak Hastalığı• Helikobakter Pylori Enfeksiyonu• Bariatrik Cerrahi• Atrofik/Otoimmün Gastrit• Mide Asiditesini Azaltan İlaçlar (Tek Neden Olması Muhtemel Değildir)• İrida Gibi Genetik Bozukluklar (Nadir)
Kanama veya Demir Kaybı
<ul style="list-style-type: none">• Ağır Adet Kanaması• Gebelik ve Emzirme• Mide Ülseri Hastalığı Veya Gastrit• Kolorektal Kanser• Gastrointestinal Telenjektaziler, HHT• VWD Gibi Kanama Bozuklukları• Gastrointestinal Parazitler• Sık Kan Bağışı• Cerrahi Kan Kaybı• İyatrojenik (Sık Kan Alımı)• Hemodiyaliz

İRIDA: demire dirençli demir eksikliği anemisi; HHT: kalıtsal hemorajik telenjektazi;

VWD: von Willebrand hastalığı.

Kan kaybı: Yeterli beslenmenin olduğu ülkelerde demir eksikliğinin en önemli nedeni kan kaybı olarak kabul edilir. Genellikle gastrointestinal veya jinekolojik kanamalar sıklıdır. Hematemez, melena, hematüri, epistaksis,

menstruasyon kanaması bariz kanamalar; aşırı tanısal kan tetkiki, kan bağışının sık yapılması, gastrointestinal parazitler ile kanama gizli kanamaların nedeni olabilir[11].

Hamilelik, doğum ve emzirmede demir kaybının 1000 mg olduğu varsayılır. Menstruasyon ise günlük yaklaşık 1 mg demir kaybı nedenidir[12].

Hemodiyaliz nedeniyle kaybedilen demir yılda yaklaşık 2 g kadardır. Bu yüzden sıklıkla demir eksikliğine neden olur[13].

Demir emiliminin azalması: Demirin maksimum absorpsiyon yeri duodondur. Sağlıklı bireylerde ve yeterli beslenmenin olduğu ülkelerde demir eksikliğinin sık görülmeyen nedenidir[14]. Detaylar Tablo 1’de verilmiştir.

Etyolojide azalmış demir emilimi gastrointestinal şikayetleri olan ya da oral demir takviyesine cevap vermeyenlerde akla gelebilir[14].

Çölyak hastalığı: Duyarlı kişilerde gluten maruziyetinin neden olduğu hastalıktır. Demir, B12, folat ve bakır gibi besinlerin malabsorbsiyonuna neden olur[15].

Otoimmün gastrit ve H. pylori: Anti-parietal hücre antikolları gibi otoimmün nedeni gastrit, H. pylori demir eksikliğinin ciddi bir nedenidir[16].

Bariatrik cerrahi: Demir, emilmesi için proksimal jejunumdaki alkali salgılardan korunmak amacıyla mide asidi varlığında C vitamini ve amino asitlere konjuge olmalıdır. Obezite cerrahisi gastrik rezervuar kapasitesini azaltarak ya da fonksiyonel ince bağırsağı kısaltarak malabsorbsiyona yol açar. Bu nedenle operasyon sonrası sıklıkla demir desteğine ihtiyaç duyulur[17].

İlaçlar: Demir emiliminin kolaylaşması için asidik bir mide gereklidir. Proton pompası inhibitörleri, antiasit veya histamin reseptör blokleri alanlarda demir emilimi azalmaktadır[18].

IRIDA: Demire dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA), membrana bağlı hemojuvelini parçalayan serin proteazı kodlayan Tmprss6 /matriptaz 2 geninin mutasyonlarından köken alan, oral demir emiliminin bozulduğu herediter

hastalıktır. Hemojuvelin, hepsidin sentezini indükler, bağırsakta demir emilimini azaltır. TMPRSS6 mutasyonu böylece demir eksikliğine neden olmaktadır[19].

Diyet: Hem demiri hem olmayan demirden çok daha iyi absorbe edilir. Vejetaryen olanlarda ise demir eksikliği görülme ihtimali daha yüksektir. Çayda bulunan tannat, fosfat, tam tahıllarda bulunan fitatlar ve kalsiyumdan zengin gıdalar demir emilimini bozar[20].

2.1.8. Demir Eksikliği Aşamaları

Demir eksikliği aşamalarla meydana gelir. İlk olarak demir depolarının, sonrasında da hemoglobin sentezinde görevli demirin tükenmesiyle devam eder. Böylece ortaya demir eksikliği anemisi çıkar. Başlangıçta normositer ve normal retikülosit sayısı olan anemi görülür[21]. Bu dönemdeki laboratuvar bulguları; düşük ferritin ve serum demiri (Fe) seviyesi, artmış transferrin ve toplam demir bağlama kapasitesi (TIBC), azalmış transferrin doyumluğu yüzdesi (Fe/TIBC), artmış doymamış demir bağlama kapasitesidir (UIBC).

Demir eksikliğinin derinleşmesi ise hipokromik-mikrositer aneminin ortaya çıkmasına neden olur. Retikülosit düzeyi azalır. B12 eksikliği gibi diğer anemi nedenleri, makrositosa neden olup mikrosituzu gölgeleyebilir.

2.1.9. Semptomlar

Demir eksikliğinde ortaya çıkan semptomlar sıklıkla anemi ilişkilidir. Bu semptomlar, ciddi şekilde düşük ferritini olan ve anemik olmayan insanlarda da görülebilir. En sık görülen semptomlar şunlardır; halsizlik, ciltte kuruluk, alopesi, koilonişi (kaşık tırnak), efor dispnesi, baş ağrısı, taşikardi, pika (pagofaji, buz özlemi), huzursuz bacak sendromu(Tablo 2)[7].

Tablo 2. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Semptomlar

Çok sık görülen semptomlar	Sık görülen semptomlar	Nadir görülen semptomlar
Halsizlik Dispne Baş Ağrısı	Alopesi Huzursuz bacak sendromu Taşikardi Nörokognitif disfonksiyon Angina Vertigo	Hemodinamik instabilite Senkop Disfaji (Plummer-Vinson sendromu)

2.1.10. Muayene Bulguları

Anemi olsun ya da olmasın demir eksikliğinde fizik muayene normal olabileceği gibi şu bulgular da ortaya çıkabilir[7]:

- Solukluk
- Kuru veya pürüzlü cilt
- Atrofik glossit (Resim 1)[22].



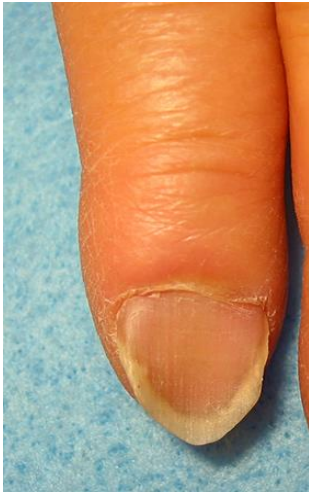
Resim 1. Atrofik Glossit

- Keilitis (Resim 2)[22]



Resim 2. Keilitis

- Özofagusta web (Plummer-Vinson sendromu)
- Alopesi
- Kloroz (soluk, hafif yeşil ten)
- Koilonişi (Resim 3)[22]



Resim 3. Koilonişi

2.1.11. Tanı

Demir eksikliği, anemi olup olmadığına bakılmaksızın düşük demir depolarını tanımlamaktadır. Ferritin, demir depolarının bir göstergesidir ve demir eksikliğini değerlendirmek için en hassas ve spesifik biyobelirteçtir. WHO, düşük ferritini yetişkinler için $<15 \mu\text{g/L}$ olarak tanımlar. Ferritin, kronik inflamasyon sırasında artan pozitif akut faz reaktanıdır. Demir eksikliğindeki ferritin için eşik değer, kronik inflamasyon durumlarında $50 \mu\text{g/L}$ olarak kabul edilir. Kronik böbrek hastalığında bu değer $100 \mu\text{g/L}$, hemodiyaliz programında olanlarda ise $200 \mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. %15'in altındaki transferrin doygunluğu (TSAT) seviyeleri de demir eksikliği için tanı koydurucudur. Ferritin seviyelerinin $100-300 \mu\text{g/L}$ olduğu kronik inflamatuvar durumlarda, demir eksikliği teşhisi için TSAT kullanılmaktadır. Serum demir seviyeleri gün içinde dalgalanır, bu nedenle tanı için tercih edilmemektedir.

Demir eksikliği derinleştikçe hemoglobin sentezini azaltır ve hemoglobin seviyeleri belli eşik değerlerin altına düştüğünde anemi olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bunları erkeklerde 13 g/dL , hamile olmayan kadınlarda 12 g/dL ve hamile kadınlarda 11 g/dL olarak belirlemiştir[2].

Demir eksikliğinde serum transferrin reseptör sentezi artış gösterir. Bu durum artmış eritropoezin görüldüğü hemolitik anemi ve kronik lenfositik lösemide de saptanır. Demir eksikliği anemisinde tanıda altın standart inflamasyondan etkilenmeyen kemik iliği aspirasyonudur. İnvaziv bir yöntem olduğundan diğer yöntemler yetersiz kaldığında düşünülmelidir[7].

Kardiyomiyositler ve iskelet kası hücreleri gibi yüksek düzeyde metabolik hücreler, işlev için demire bağımlıdır. Kardiyomiyositlerin demir içeriğinin üçte biri mitokondride dağılmakta olup kardiyomiyosit mitokondrisi de diğer hücelere göre %50-150 daha fazla demire sahiptir. Aynı zamanda demir, solunum zinciri komplekslerinin önemli bir bileşenidir. Eksikliği mitokondriyal kompleks I-III'ü bozarak ATP üretiminde azalmaya neden olur. ATP'ye bağlı iyon taşıma pompalarının da işlevi bozulur. Bu süreç mitokondriyal disfonksiyon, düşük ATP

seviyeleri, bozulmuş kasılma ve gevşeme ile sonuçlanır. Kardiyomiyositlerin kontraktilitesi bozulur[1].

Ek olarak demir eksikliğinin en sık sunumu olan anemi, kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilemektedir ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) dahil olmak üzere kardiyak yeniden şekillenmenin nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Anemiden kaynaklanan doku hipoksisine yanıt olarak artmış kalp debisi ve yüksek kan akışı görülür, sempatik aktivite artar. Daha önceki çalışmalar, uzun süreli akış/hacim aşırı yüklenmesinin ve artan kardiyak çalışmanın, kronik anemili hastalarda LVH'a neden olduğunu göstermiştir[3].

Bu nedenle demir eksikliği, eksikliğin altında yatan neden araştırılarak anemiye ilerlemeden tedavi edilmelidir. Eksiklik derinleştikçe anemiye ilerleyerek organ hasarı ya da iskemi nedeni olabilir[23].

2.1.12. Tedavi

WHO, tedavide öncelikle demirden zengin beslenme ve emilimini engelleyen besinlerden uzak durulmasını önermektedir. Demirden zengin besinlerle vücudun demir eksikliği yerine konabilir ancak demir depolarının doldurulması için yeterli değildir. Bu nedenle demir eksikliği saptandığında oral demir replasmanına başlanması gerekir[24]. Tedavi seçimi ise birden çok faktöre bağlıdır(Tablo 3)[25].

Tablo 3. Oral ve İV Demirin Avantaj ve Dezavantajları

	Avantajlar	Dezavantajları
Oral demir	-Çoğu hasta için etkili -Son derece düşük ciddi yan etki riski -İlk maliyetler çok düşük	-Gastrointestinal yan etkiler yaygındır -Uyumluluk düşük olabilir -Şiddetli veya devam eden kan kaybı için yetersiz olabilir -Birkaç ay idare gerektirebilir -Toplam maliyetler daha yüksek olabilir
IV demir	-Çoğu hasta için etkili -Aneminin daha hızlı düzeltilmesi ve semptomların çözülmesi -Tek bir infüzyonda yüksek dozlarda (1000 mg'a kadar elemental demir) uygulama yeteneği -Uyum sağlanır -Gastrointestinal yan etki yok	-İzlenen intravenöz infüzyon gerektirir -Nadir alerjik veya infüzyon reaksiyonları vakaları -Alerjik veya infüzyon reaksiyonlarını tedavi etmek için ekipman ve personel gerektirir -İlk maliyetler daha yüksek olabilir

Oral Demir Replasmanı

Oral demir tedavisi etkili, güvenli, ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğundan çoğu hasta oral demir replasmanı ile tedavi edilmektedir[7]. Oral tedavide ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz fumarat, ferrik sitrat, ferrik maltol gibi preparatlar mevcuttur. Bu preparatların doz başına elemental demir miktarı şu şekildedir[26]:

- Ferrik sitrat: 1 gram tabletinde 210 mg elemental demir
- Ferrik maltol: 30 mg tablet 30 mg elemental demir
- Ferröz fumarat: 324 veya 325 mg tablet başına 106 mg elemental demir
- Ferröz glukonat:

240 mg tablet 27 mg elemental demir

324 mg tablet 38 mg elemental demir

325 mg tablet 36 mg elemental demir

● Ferröz sülfat:

325 mg tablet 65 mg elemental demir

220 mg/5 mL oral solüsyon (5 mL'de 44 mg elemental demir içerir)

75 mg/mL oral solüsyon (mL başına 15 mg elemental demir içerir)

Oral demir replasmanının öğünler arasında alınması tavsiye edilmektedir. Askorbat demirin ferröz formda kalmasını sağlar ve kolaylaştırır. Ancak gastrointestinal yan etkileri arttırabilir. En sık görüleni ise gaita renginin koyulaşmasıdır. Karın ağrısı, bulantı, diyare, konstipasyon yine sık görülen gastrointestinal yan etkilerdendir[27]. Oral tedavi en az 3 ay, ferritin 50-100 mikrogram/L olana kadar demir depolarının dolması için gereklidir. Tedaviyi takiben dördüncü gün retikülosit sayısında artış gözlenir. Bir hafta sonrasında retikülosit düzeyi maksimum olmalıdır. İkinci haftada Hb konsantrasyonunda artış görülür[28].

Tedaviye dirençli bireylerde tanı gözden geçirilmeli ve ileri tetkik yapılmalıdır. Malabsorbsiyon düşünülürse hastaya oral ferröz sülfat (50-60 mg) uygulanır. Bir ay sonunda serumda demir seviyesi ölçülür. Demir konsantrasyonu 100 ml'de 100 mikrogram/gün'den düşük saptanırsa malabsorbsiyondan şüphelenilir[7].

İntravenöz Demir Replasmanı

Oral demir preparatlarının gastrointestinal yan etkileri, demir depolarını aylar yerine bir veya iki vizitte doldurma gerekliliği, sürekli olan kan kaybı gibi nedenlerle oral demirin ihtiyaç karşılama kapasitesinin aşılması, demir absorpsiyonuna engel olan anatomik nedenlerle intravenöz demir tedavisi tercih edilebilir[21].

İntravenöz preparatlar ferrik karboksimaltoz, ferrik glukonat, ferumoksitol, demir sukroz, ferrik derisomaltoz (izomaltoz) ve düşük moleküler ağırlıklı demir dekstran dahil olmak üzere bir dizi intravenöz demir formülasyonu mevcuttur. İntravenöz demir preparatları Tablo 4, 5, 6, 7, 8, 9 da detaylı olarak verilmiştir[29]. Tablo 10[28]'da ise intravenöz demir preparatlarının dozlarından bahsedilmektedir.

Tablo 4. İntravenöz Demir Preparatları - Ferrik Karboksimaltoz

İlaç	Ticari (marka) Adı	Elemental Demir Konsantrasyonu	Dozlama (yetişkinler)	Test Dozu	Premedikasyon
Ferrik Karboksimaltoz	Injectafer (Amerika Birleşik Devletleri), Ferinject (Birleşik Krallık ve diğer ülkeler)	50 mg/mL	Ağırlık ≥ 50 kg: 7 veya daha fazla gün arayla verilen 1 veya 2 doz 750 mg -veya- Ağırlık < 50 kg: 7 veya daha fazla gün arayla verilen 1 veya 2 doz 15 mg/kg	Gerekli değil	IV demir ürünlerinin hiçbiri için rutin olarak premedikasyon yapmıyoruz. -Astımı, çoklu ilaç alerjileri veya inflamatuvar artriti olan hastalar için genellikle demir infüzyonundan önce tek başına metilprednizolon veririz. Difenhidramin vermiyoruz.

Tablo 5. İntravenöz Demir Preparatları - Ferrik Derisomaltoz

İlaç	Ticari (marka) Adı	Elemental Demir Konsantrasyonu	Dozlama (yetişkinler)	Test Dozu	Premedikasyon
Ferrik Derisomaltoz (önceden demir izomaltosid olarak adlandırılıyordu)	Monoferric (Amerika Birleşik Devletleri, Kanada), Monofer (Birleşik Krallık, diğer ülkeler)	100 mg/mL	Ağırlık ≥ 50 kg: Tek doz 1000 mg -veya- Ağırlık ≥ 50 kg: 7 gün boyunca verilen 500 mg'lık 3 doza kadar -veya- Ağırlık < 50 kg: Tek doz 20 mg/kg	Gerekli değil	

Tablo 6. İntravenöz Demir Preparatları - Ferrik Glukonat

İlaç	Ticari (marka) Adı	Elemental Demir Konsantrasyonu	Dozlama (yetişkinler)	Test Dozu	Premedikasyon
Ferrik Glukonat	Ferrlecit	12,5 mg/mL		Gerekli değil, ancak hastanın çoklu ilaç alerjisi öyküsü varsa önerilir	

Tablo 7. İntravenöz Demir Preparatları - Ferumoksitol

İlaç	Ticari (marka) Adı	Elemental Demir Konsantrasyonu	Dozlama (yetişkinler)	Test Dozu	Premedikasyon
Ferumoksitol	Feraheme (Amerika Birleşik Devletleri), Rienso (Birleşik Krallık ve diğer ülkeler)	30 mg/mL	1020 mg'lık tek doz -veya- 3 ila 8 gün arayla verilen 2 doz 510 mg	Gerekli değil	

Tablo 8. İntravenöz Demir Preparatları - Demir Dekstran

İlaç	Ticari (marka) Adı	Elemental Demir Konsantrasyonu	Dozlama (yetişkinler)	Test Dozu	Premedikasyon
Demir dekstran, düşük moleküler ağırlık (LMW ID)	INFeD (Amerika Birleşik Devletleri), Dexiron (Kanada), CosmoFer (Birleşik Krallık ve diğer ülkeler)	50 mg/mL	1 saatte verilen tek doz 1000 mg (250 mL normal salin içinde seyreltilmiş) -veya- 100 mg'lık çoklu dozlar	Evet, ilk dozdan önce 25 mg (0,5 mL)	

Tablo 9. İntravenöz Demir Preparatları - Demir Sükroz

İlaç	Ticari (marka) Adı	Elemental Demir Konsantrasyonu	Dozlama (yetişkinler)	Test Dozu	Premedikasyon
Demir Sükroz (IS)	Venofer	20 mg/mL	-100 ila 300 mg'lık çoklu dozlar	Gerekli değil, ancak hastanın çoklu ilaç alerjisi öyküsü varsa önerilir	

Tablo 10. İntravenöz Demir Preparat Dozları

İntravenöz Demir	Dozaj
Demir dekstran	100 mg
Ferrumoksitol	510 mg
Ferrik karboksimaltoz	1000 mg
Demir sükroz	200 mg
Ferröz glukonat	125 mg

İntravenöz replasmanın en ciddi yan etkisi alerjik reaksiyonlardır. Ağır alerjik reaksiyonlarda sıvı replasmanı ve steroidler kullanılırken, hafif reaksiyonlarda infüzyon hızının yavaşlatılması yeterli olmaktadır[28].

Replasman sonrası ferritin ölçümü yaklaşık on ikinci haftada yapılır. Bir ay sonunda Hb düzeyinde 2 g/dL artış beklenmektedir. Hb <7 g/dL olan hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda akla ilk olarak kan transfüzyonu gelmelidir. Özellikle kardiyovasküler hastalık tanısı olan bireylerde Hb düzeyi 8 g/dL üzerine çekilmelidir[28].

2.1.13 Anemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Anemi; diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipideminin ardından günümüzde beşinci risk faktörü olarak görülmeye başlanmıştır[30].

Anemi kardiyovasküler sistemde sistemik arteriyel dilatasyonu artırıp sistemik vasküler rezistansı azaltır, afterload azalarak preload artışı ile stroke volüm artışı yapar. Sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla kalp atım hızı artar. Artmış kalp hızı ve stroke volüm ile kardiyak debinin artmasına neden olur. Böylece hiperkinetik dolaşım karşımıza çıkar[31] ve kronik anemili hastalarda LVH'a neden olur[3].

Yine bilindiği üzere akut veya kronik anemi sistemik hipoksi ve de miyokardiyal iskemiye neden olabilmektedir. Koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği olan hastalarda da anemi derinleştikçe mortalite ve morbidite artmaktadır. Özellikle kalp yetersizliği tanısı olan hastalarda aneminin derecesinin prognoz göstergesi olabileceği düşünülmektedir[32].

2.2 Hipertansiyon

2.2.1 Hipertansiyon Tanım ve Epidemiyolojisi

Hipertansiyon, yetişkin bireylerde doğru şekilde ölçülen kan basıncının sistolik 140 mm Hg ve üzerinde ve/veya diyastolik 90 mm Hg ve üzerinde saptanması olarak tanımlanır[33]. Önlenebilir ölüm nedenleri arasında üst basamaklarda yer alır[34]. Hipertansiyon nedenli komplikasyonlar yüzünden yaklaşık yılda 9.4 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Kalp hastalıklarıyla ilişkili ölümlerin %45'inde, inme nedenli ölümlerin ise %51'inde hipertansiyon suçlanmaktadır[35].

Tüm dünyada bireylerin neredeyse %26.4'ünün hipertansiyondan etkilendiği kabul edilmektedir[35]. Ülkemizde ise prevalans %31.8 (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5), 4 yıllık insidans hızı da %21.4 (>65 yaş %43.3) olarak bulunmuştur[34]. 50 yaş üzerinde en sık sistolik hipertansiyon görülmektedir. Sistolik kan basıncındaki artış yaşam boyu devam ederken diyastolik kan basıncı 50 yaşa kadar artıp sonrasında normal ya da düşük bir seyir izler. Bu nedenle 50 yaş üstündeki hastalarda sistolik kan basıncı, 50 yaş altındaki hastalarda ise diyastolik basınç kardiyovasküler hastalık yönünden ciddi risk faktörüdür[36].

2.2.2. Hipertansiyon Sınıflandırması

2.2.2.1 Tansiyon Düzeyine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması

Hipertansiyon sınıflandırmasında 3 kılavuz karşımıza çıkmaktadır:

-JNC-7 sınıflaması (2003) (Tablo 11)[34].

-National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu (2011)
(Tablo 12)[37].

-Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından
yayınlanan ESC/ESH kılavuzu (2018) (Tablo 13)[33].

Tablo 11. JNC-7 Sınıflaması

Evre	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	ve/veya 80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya 90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	ve/veya ≥100

Tablo 12. NICE Kılavuzu

Evre	Tanım
Evre 1 Hipertansiyon	-Ofis kan basıncı ≥ 140/90 mm Hg -ABPM'de gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde yapılan takiplerde ortalama kan basıncının ≥ 135/85 ve ≤149/94 olması
Evre 2 Hipertansiyon	-Ofis kan basıncı ≥ 160/100 mm Hg olması -ABPM'de gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde yapılan takiplerde ortalama kan basıncının ≥ 150/95 olması
Şiddetli Hipertansiyon	-Sistolik kan basıncı ≥ 180 mm Hg ya da diyastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg

Tablo 13. ESC/ESH Kılavuzu

Kategori	Sistolik (mmhg)	Diyastolik (mmhg)
Optimal	<120	ve <80
Normal	120-129	ve/veya 80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya 85-89
1.derece HT	140-159	ve/veya 90-99
2.derece HT	160-179	ve/veya 100-109
3.derece HT	≥180	ve/veya ≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve <90

Tablo 14. Ofis ve Ofis Dışı Kan Basıncı Değerlerine Göre Hipertansiyon[38]

Kategori	SKB (mm Hg)	DKB (mm Hg)
Ofis Ölçümü	≥ 140	Ve / veya ≥ 90
Ayaktan Ölçüm - Gündüz (veya uyanık) - Gece (veya uykuda)	≥ 135 ≥ 120	Ve / veya ≥ 85 Ve / veya ≥ 70
Ev Ölçümü	≥ 135	Ve / veya ≥ 85

2.2.2.2 Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflandırması

Primer (esansiyel) hipertansiyon: Kesin etiyojisi belirsiz olsa da birçok risk faktörü mevcuttur. Yaş, obezite, aile öyküsü, ırk, azalan nefron sayısı, yüksek sodyum içeren diyet, aşırı alkol alımı önemli risk faktörlerindedir. Hastaların % 90-95'i bu grupta yer almaktadır.

Sekonder hipertansiyon: Altta yatan bir nedenin bulunduğu hipertansiyondur. Hipertansif bireylerin %5-10'u bu gruptadır.

Öncelikle sekonder hipertansiyonun düşünülmesi gereken durumlar şunlardır[39]:

-30 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük hipertansiyon tanısı alan hastalar

-Aniden başlayan hipertansiyon

-180/ 110 mmHg'dan yüksek kan basıncı saptanan hastalar

-Daha öncesinde kontrol altında olan kan basıncının yükselmeye başlaması

-Dirençli hipertansiyonu olan hastalar

-Organ hasarı saptanan hastalar (Evre 2 ve üzerinde göz dibi bulguları olması, LVH, serum kreatinin > 1.5 olan bireyler...)

-Sekonder etyolojinin düşünüldüğü durumlar: hipokalemi, abdominal üfürüm, taşikardi, terleme eşlik edenler...

Yaşa göre düşünülmesi gereken sekonder hipertansiyon nedenleri Tablo 15'de verilmiştir[39]:

Tablo 15. Yaşa Göre Olası Sekonder HT Nedenleri

Yaş	Sekonder hipertansiyonun öne çıkan nedenleri
18 yaş altı çocuklar ve adolesanlar	Aort koarktasyonu Renal parankim hastalıkları
<40 yaş	Hipertiroidi Renal parankim hastalıkları Fibromusküler displazi
40-64 yaş	Hiperaldosteronizm Feokromositoma Cushing sendromu Hipotiroidizm
≥ 65	Renal yetmezlik Hipotiroidizm Aterosklerotik renal arter stenozu

Hipertansiyon tanısı alanlarda kardiyovasküler risk kendi yaş grubundaki normotansiflere göre yaklaşık olarak 3 kat artmıştır. Tedavi alan hipertansiflerde kalp yetmezliği ve strok riski azalır. Ek olarak hipertansiyon yaşam süresini beş yıla kadar kısaltabilmektedir[40].

2.2.3 Hipertansiyon Patofizyolojisi

Kan basıncının formülü; kalp debisi (kalp hızı x atım hacmi) x periferik direnç olarak kabul edilir.

Kardiyak atımdaki ve periferik dirençteki yükselme hipertansiyona neden olur. Periferik dirence en önemli katkı damar çapıdır.

Sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, vasküler hipertrofi, endotelial disfonksiyon, obezite, genetik faktörler, sigara ve alkol gibi çevresel faktörler, hiperinsülinemi ve insülin direnci hipertansiyona neden olan mekanizmalara örnek olarak gösterilebilir[41].

2.2.3.1 Sempatik Sinir Sistemi

Bu sistemin aktive oluşu kardiyak outputu, vasküler direnci ve vücutta sıvı tutulumunun artmasıyla hipertansiyon olarak karşımıza çıkar.

Renin salımının artışıyla arteriyoller ve venöz konstrüksiyon gerçekleşir, kalp debisi artışa geçer ve kan basıncı yükselir[42].

2.2.3.2 Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu ile endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur. Bu da karşımıza damarlarda direnç artışı ile çıkar. Nitrik oksit salgılanmasında azalma ya da asetilkoline vazodilatasyon cevabında bozulma suçlanmaktadır[43].

2.2.3.3 Renal Sodyum Tutulumu

Renal sodyum tutulumunun artmasıyla sodyumun vücuttan atılması amacıyla yüksek kan basıncına ihtiyaç duyulması, nefron sayısının azalması, natriüretik hormonun etkileri suçlanan mekanizmalardır[44].

2.2.3.4 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Tuz alımı ya da plazma hacmi azaldığında anjiyotensinojen, renal jukstaglomerüler cisimden sentezlenen renin aracılığıyla anjiyotensin-1'e çevrilir. Anjiyotensin-1 ise anjiyotensin dönüştürücü enzim ile anjiyotensin-2'ye dönüştürülmektedir. Anjiyotensin-2 ile de aldosteron üretimi sağlanır. Böylece böbreklerden su ve tuz emilimi artar, kan basıncı yükselir. Ayrıca aldosteron ve glukokortikoidler kalpte perivasküler ve interstisyel fibrozise neden olmaktadır[42].

2.2.4 Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncının doğru ölçümü Tablo 16'da detaylı olarak anlatılmıştır[46].

Tablo 16. Kan Basıncı Ölçümü

Uygun BP ölçümleri için temel adımlar	Özel talimatlar.
Adım 1: Hastayı doğru şekilde hazırlayın	<ol style="list-style-type: none">1.Hastayı bir sandalyede (ayakları yerde, sırtı destekli) 5 dakikadan fazla oturarak gevşetin.2.Ölçümden en az 30 dakika önce kafein ve sigaradan kaçınmalı, egzersiz yapmamalıdır.3.Hasta idrara sıkışık olmamalıdır.4.Dinlenme süresinde veya ölçüm sırasında ne hasta ne de gözlemci konuşmamalıdır.5..Manşetin yerleştirildiği yeri örten tüm giysileri çıkarın.6.Hasta muayene masasında otururken veya uzanırken yapılan ölçümler bu kriterleri karşılamaz.
Adım 2: BP ölçümleri için uygun tekniği kullanın	<ol style="list-style-type: none">1.Doğrulanmış bir kan basıncı cihazı kullanın ve kalibre edildiğinden emin olun.2.Mutlaka hastanın kolunu destekleyin.3.Manşonu hastanın üst koluna sağ atriyum seviyesine yerleştirin.4.Doğru manşet boyutunu kullanın, böylece kolun %80'ini çevreler ve normalden daha büyük veya daha küçük bir manşet boyutunun kullanılıp kullanılmadığına dikkat edin.5.Oskültasyon okumaları için stetoskop diyaframı veya zili kullanılabilir.
3. Adım: Uygun ölçümleri yapın	<ol style="list-style-type: none">1.İlk ziyarette, her iki koldaki kan basıncını not edin.. Daha sonraki ziyaretlerde yüksek olan kolu kullanın.2.1 ila 2 dakika tekrarlanan ölçümleri ayırın.3.Oskültasyon tespitleri için, SBP'yi tahmin etmek için palpe edilen bir radyal nabız obliterasyon basıncı tahmini kullanın. Kan basıncı seviyesinin oskültasyonla belirlenmesi için kafı bu seviyenin 20 ila 30 mmHg üzerine şişirin.4..Oskültasyon okumaları için kaf basıncını saniyede 2 mmHg olacak şekilde azaltın ve Korotkoff seslerini dinleyin.
Adım 4: Doğru kan basıncı okumalarını uygun şekilde kaydedin	<ol style="list-style-type: none">1.SBP ve DBP'yi kaydedin. Oskültasyon tekniği kullanılıyorsa, en yakın çift sayıyı kullanarak SBP ve DBP'yi sırasıyla ilk Korotkoff sesinin başlangıcı ve Korotkoff seslerinin kaybolması olarak not edin.2.Kan basıncı için ilacı en son ne zaman aldığını not edin.
Adım 5: Okumaların ortalamasını bulun	<ol style="list-style-type: none">1.Bireyin kan basıncı seviyesini tahmin etmek için ≥ 2 durumda elde edilen ortalama ≥ 2 okuma kullanın.
Adım 6: Hastaya kan basıncı okumaları sağlayın	<ol style="list-style-type: none">1.Hastalara SBP/DBP okumalarını hem sözlü hem de yazılı olarak sağlayın.

2.2.4.1 Evde Kan Basıncı Ölçümü

Ev şartlarında yapılan tekrarlayan ölçümler organ hasarını öngörmede, beyaz önlük hipertansiyonunun dışlanmasında ofis şartlarından daha değerlidir. Ev ölçümlerinin ortalaması $\geq 135/85$ mm Hg ise mutlaka hipertansiyon düşünülmelidir[6].

2.2.4.2 Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Hipertansiyonun tanı almasında ve tedavi edilmesinde en önemli aşama kan basıncının ölçümüdür. Ofiste ölçülen kan basıncı değerleri ölçüm zamanındaki sonucu yansıtmaktadır. Ancak kan basıncının diurnal bir ritmi vardır. Uykuda vagal tonusun artması, sempatik aktivitenin azalması sonucu kan basıncı düşer. Uyanma ile de hızlıca artışa geçer[4]. Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (ABPM), 24 saatlik bir süre boyunca kan basıncını ölçen ve kaydeden, invaziv olmayan, taşınabilir bir teknolojidir. ABPM kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi, hedef organ hasarını ofis kan basıncı ölçümlerinden daha iyi yansıtmaktadır.

Aşağıdaki durumlarda ABPM ön planda tercih edilmelidir[47]:

- Feokromositoma gibi şüpheli epizodik hipertansiyon ataklarında
- Beyaz önlük hipertansiyonundan şüphelenilen durumlarda
- Dipping varlığının olup olmadığının araştırılması gerektiğinde
- Dirençli hipertansiyonda,
- Şüpheli maskeli hipertansiyon durumlarında

ABPM, genellikle kan basıncını gün boyunca her 15 ila 20 dakikada bir, uykuda her 30 ila 60 dakikada bir önceden ayarlanmış aralıklarla ölçer. Ayrıca ABPM'nin yeterli sayılması için tüm kan basıncı ölçümlerinin en az %70'inin yeterli olması gerekir[47]. Çoğu çalışmada, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin, diğer organ hasarlarının ABPM ile daha iyi ortaya konduğu[4], gece kan basıncının gündüz kan basıncına göre kardiyovasküler riski ön görmede

daha belirleyici olduğu saptanmıştır[48]. PAMELA alışması ile kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi öngörmeye sistolik kan basıncının diyastolik kan basıncına; gece kan basıncının da gündüz kan basıncına göre daha değerli olduğu gösterilmiştir[6].

2.2.4.3 Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Beyaz önlük hipertansiyonu, ofis ölçümlerinde yüksek saptanıp, ofis dışı ölçümlerde normal aralıktaki seyreden kan basıncı olarak kabul edilir. Bu hastaların prognozu devamlı hipertansif olan hastalara göre daha iyi olup, sağlıklı bireylere göre daha kötüdür[49].

2.2.4.4 Maskeli Hipertansiyon

Maskeli hipertansiyon, ofis dışında yapılan ölçümlerde yüksek seyreden ancak ofis ölçümlerinde normotansif seyreden kan basıncı olarak tanımlanır. Görülme sıklığı yaklaşık olarak % 10 civarındadır. Bu bireylerde kardiyovasküler mortalite ve morbidite attığından tedavi edilmelidir[50].

2.2.5 Hedef Organ Hasarı

Hipertansiyon, kardiyovasküler ve renal hastalık riski olan bir sağlık sorunu olup bu riskler aşağıda sıralanmıştır:

- Sol ventrikül hipertrofisi[51]
- Kalp yetersizliği[52]
- İskemik SVO (Serebrovasküler Olay)[53]
- İntraserebral kanama[53]
- Miyokard enfarktüsü dahil iskemik kalp hastalığı[53]
- Kronik ve son dönem böbrek hastalığı [54]

Hipertansiyon, erken kardiyovasküler hastalık için en yaygın değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilir[55].

Hipertansiyonun Kardiyovasküler Hastalığa Etkisi

Kan basıncının uzun süre yüksek seyretmesi sol ventrikülde hipertrofi ve arteriyel sistemde karotis intima-media kalınlığında artışa, koroner arterlerde ateroskleroza neden olmaktadır[56]. Bu etkilerin en başında sol ventrikül konsantrik hipertrofisi yer alır[51]. Hipertansiyonda ilk kardiyak değişiklik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonudur. Bu durum ilk olarak, mitral erken diyastolik dalganın geç diyastolik dalgaya oranında azalma ve izovolümetrik gevşeme zamanında artma olarak karşımıza çıkar[57].

2.2.6 Dipper, Non-dipper, Revers (Zıt)-dipper ve Extreme (Aşırı)-dipper

Kan Basıncı

Gece boyunca kan basıncının düşmesinin prognostik önemine vurgu yapılmasıyla beraber “dipper” ve “non-dipper” tanımları ortaya çıkmıştır. Sağlıklı, normotansif bireyler, gece boyunca kan basıncında %10-20'lik bir gece düşüşü gösterirler. Bu azalma psikososyal, davranışsal ve nörohumoral faktörlerin etkisiyle olmaktadır. Kan basıncının non-dipper olması, ortalama gece kan basıncı azalmasının ortalama gündüz kan basıncının %10'undan daha az olması olarak tanımlanır. Hipertansif ve de normotansif bireylerde hedef organ hasarı, serebrovasküler olaylar, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı kişilerde uykuda uyanık olunan zamana göre kan basıncının %10-20 oranında azalması “dipper”, <%10 oranında azalması ise “non-dipper”, >%20 düşmesi “aşırı (extreme) dipper”, düşmeyip aksine yükselmesi ise “zıt (reverse) dipper”olarak kabul edilmiştir. Bu tanımlamanın nedeni olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin gruplar arasında farklı olması gösterilir[5].

ABPM'nin kullanıldığı çalışmalarda ekstreme dipper hasta grubunda mortalite dipper gruba göre daha düşük bulunmuştur. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en yüksek saptandığı grup ise reverse dipper olmuştur. Prognozun daha kötü olduğu reverse dipper olan bireylerde bu durumun nedenleri arasında ise nokturnal otonomik fonksiyonun bozulması, barorefleks sensitivitesinin

azalması, uyku apnesi olması, ciddi sodyum tüketimi, gece fazla mayı alınması gösterilmektedir[5].

Non-dipper HT'nin nedenleri arasında ise sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi gösterilmektedir[58]. Sempatik sinir sistemini disfonksiyonuyla ayaktayken kan genellikle vücudun alt taraflarında birikme eğilimindedir. Renal perfüzyonun azalmasıyla böbrekler su tutulumunu arttırır. İstirahat haline geçildiğinde vücudun alt tarafında biriken kan üst kısımlara doğru harekete geçer ve atım hacmi, kardiyak output, kan basıncı artar. Böylece renal bozukluk, hiperaldosteronizm, hiperkortizolizm hücre dışı sıvı miktarını yükseltir ve non-dipper HT karşımıza çıkar[59].

Özellikle gün içinde inaktif olan, obstrüktif uyku apne sendromu tanısı, feokromositoma tanısı olan bireylerde kanda katekolamin düzeyinde ve periferik vasküler dirençte artış saptanmıştır. Bu da non-dipper hipertansiyona neden olmaktadır[60]. İleri yaş, inaktif bireyler, uyku kalitesi düşük kişiler, postmenapozal dönemdeki kadınlar, diyabetes mellitus ve sekonder hipertansiyondan muzdarip olan hastalar non-dipper hipertansiyon açısından en yüksek riske sahiptir[61].

5292 hipertansif hastayla yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncının 10 mm Hg gece artışı %21 mortaliteyi artmıştır[62].

Normotansif olan non-dipper bireylerde de kardiyovasküler mortalite normotansif dipper bireylere göre artmış olarak bulunmuştur[62].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 1 Numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, 07/09/2022 tarihli E1-22-2710 numaralı çalışma olarak onaylanmıştır. Aydınlatılmış onam çalışmada bulunan bireylere imzalatılmıştır. Çalışma prospektif, kesitsel ve analitik özelliktedir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası anemisiz demir eksikliği olan bireyler ile polikliniğimize başka nedenlerle başvurmuş olup dışlama kriterlerindeki tanılardan birini almamış olan sağlıklı kontrol grubundan oluşan bireyler dahil edilmiştir.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

-Polikliniğimize başvuran 18-65 yaş arası, anemisi olmayan (kadın için hemoglobin 12 ve üzeri, erkek için 13 ve üzeri) ancak demir eksikliği olan, dışlama kriterlerindeki tanılardan birini almamış olan bireyler vaka grubunu;

-18-65 yaş arası, anemisi veya demir eksikliği olmayan, dışlama kriterlerindeki tanılardan birini almamış olan sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturmuştur.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Gebeler, bilinen primer ya da sekonder hipertansiyon tanısı olan, antihipertansif kullanımı olan, kronik böbrek hastalığı, obstruktif uyku apnesi sendromu, kardiyovasküler hastalık, tiroid fonksiyon bozukluğu, komplike diyabet, kronik restriktif ve obstruktif akciğer hastalığı olan bireyler, Anti-hiperlipidemik ilaç kullanıyor olmak, akut ve kronik inflamatuvar durumu ve malignite tanısı olan bireyler ile güncel demir parametreleri mevcut olmayanlar

çalışmaya dahil edilmemiş olup bu tanılara sahip olmak dışlama kriteri olarak belirlenmiştir.

3.2. Değerlendirilen Parametreler ve Tam Testleri

Araştırmamıza alınan tüm bireylerin yaşı, cinsiyeti, ek hastalık, kullandığı ilaçlar, poliklinikte başvuru anında bakılmış olan tam kan sayımı, serum demiri, serum ferritin, serbest demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu (serum demiri/demir bağlama kapasitesi x100 ile hesaplanmaktadır), serum sodyum düzeyi, nötrofil/lenfosit düzeyi ve trigliserid glukoz indeksi hasta notlarından kaydedilmiştir. N/L oranı, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle, trigliserid glukoz indeksi $\log(\text{açlık trigliseriti (mmol / L)} \times \text{açlık glukozu (mmol / L)/2})$ formülüyle hesaplandı. Ardından bu hastalara kalp hızı ve kan basıncı paternini belirlemek için ayaktan ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu yapılmıştır.

3.2.1 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

Ayaktan kan basıncı ölçümü Bravo 24-HR ABPM cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan bireylere günlük aktivitelerini sürdürmeye devam etmeleri, cihazı çıkarmaması gerektiği, fazla egzersizden sakınmaları, ölçüm anında hareket etmemeleri gerektiği belirtildi. Uyanıklığın olduğu gündüz dönemi 07:00-22:00 olarak, uykunun olduğu gece dönemi ise 22:00-07:00 olarak belirlenmiştir. Cihaz ayarı gündüz 20 dakikada bir, gece 45 dakikada bir ölçecek şekilde yapıldı. ABPM kayıtlarından her bireyin ortalama, gündüz ve gece kalp hızı, ortalama SBP, gündüz SBP, gece SBP, ortalama DBP, gündüz DBP, gece DBP, herhangi bir dipping durumları, sistolik ve diyastolik dipping yüzdeleri hesaplanıp kayıt edilmiştir. Dipping yüzdeleri hesaplanırken, $\text{BP düşüşü} = (\text{BP gündüz} - \text{BP gece}) / \text{BP gündüz} \times 100$ formülü kullanılmıştır. ABPM verilerinin % 70'inden fazlası geçerliyse çalışmaya kabul edilmiştir. Katılımcılar ambulatuvar kan basıncındaki değişimlere göre gruplara ayrılmıştır. Uykuda uyanık olunan zamana göre kan basıncının %10-20 oranında azalması “dipper”, <%10 oranında azalması ise “non-dipper”, >%20 düşmesi “aşırı (extreme) dipper”, düşmeyip aksine yükselmesi ise “zıt (reverse) dipper” olarak kabul edilmiştir

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin girişi ve analizi için "SPSS Statistics 26" programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenerek normal dağılıma hiçbir değişkenin uymadığı belirlendi. Sayısal değişkenler ortanca (birinci çeyrek-üçüncü çeyrek), kategorik değişkenler sayı (geçerli yüzde) şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler gruplar arasında karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

3.4. Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza kabul edilme kriterlerimize uyan, ABPM yapılmış demir eksikliği tanılı 50 kişi ve dışlama kriterlerindeki tanılardan birini almamış, sağlıklı kontrol grubundan olan 59 kişi dahil edildi.

Tüm populasyonun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 17 ve 18’de detaylı bir şekilde verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, biyokimyasal belirteçleri ve ABPM verileri değerlendirildi(Tablo 19, 20, 21).

Tablo 17. Tüm Popülasyonun Demografik Özellikleri

	Tüm hastalar (n=109)
Yaş (yıl)	34 (24-46)
Cinsiyet, n (%)	
· Kadın	82 (%75,2)
· Erkek	27 (%24,8)

Tablo 18. Tüm Popülasyonun Laboratuvar Verileri

	Tüm hastalar (n=109)
Demir (µg/dL)	66 (46-90)
DDBK (µg/dL)	269 (231-316)
TDBK (µg/dL)	338 (308-371)
Transferrin saturasyonu (%)	20 (13-27)
Ferritin (µg/L)	18 (8-49)
RBC (x10 ¹² /L)	4,73 (4,54-5,18)
Hemoglobin (g/dL)	13,7 (12,9-14,8)
Hematokrit (%)	41,4 (39,6-44,3)
MCV (fL)	86,9 (84,2-89,2)
MCH (pg/hücre)	28,7 (27,85-29,45)
MCHC (g/dL)	33 (32,3-33,8)
RDW (%)	13,3 (12,8-13,9)
Platelet (x10 ⁹ /L)	260 (227-303)
MPV (fL)	8,6 (8,1-9,3)
Nötrofil/lenfosit oranı	1,73 (1,38-2,3)
Sodyum (mEq/L)	140 (138-141)
Glukoz (mg/dL)	88 (80,5-94,5)
Trigliserid (mg/dL)	102,5 (69-157)
Trigliserid glukoz indeksi	4,57 (4,39-4,79)

DDBK: doymamış demir bağlama kapasitesi , TDBK: toplam demir bağlama kapasitesi, RBC: eritrosit sayısı, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: eritrosit dağılım genişliği, MPV: ortalama platelet hacmi

4.1. Demir Eksikliği ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen bireyler anemisiz demir eksikliği ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

Demir eksikliği olan bireylerin % 80'i (n:40) kadın, % 20'si (n:10) erkek ve ortalama yaşı 32 (24-43) olarak saptandı. Kontrol grubunun % 71,2'si (n:42) kadın, % 28,8'i (n:17) erkek ve ortalama yaşı 36 (24-50) olarak bulundu. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,288$). Her iki grup kıyaslandığında ortalama yaşları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,160$) (Tablo 19)

Tablo 19. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=59)	Demir eksikliği grubu (n=50)	p
Yaş (yıl)	36 (24-50)	31,5 (24-43)	0,16
Cinsiyet, n (%)			
• Kadın	42 (%71,2)	40 (%80)	0,288
• Erkek	17 (%28,8)	10 (%20)	

4.2. Demir Eksikliği ve Kontrol Grubunun Tam Kan ve Biyokimyasal

Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen kişilerin demir, DDBK, TDBK, TSAT, ferritin, RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, platelet, MPV, N/L oranı, Na, glukoz, trigliserid düzeyleri, TyG değerlendirildi (Tablo 20)

Tablo 20. Grupların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=59)	Demir eksikliği grubu (n=50)	p
Demir ($\mu\text{g/dL}$)	85 (70-101)	44,5 (34-64)	<0,001
DDBK ($\mu\text{g/dL}$)	234,5 (201-273)	311 (273-333)	<0,001
TDBK ($\mu\text{g/dL}$)	324,5 (295-350)	354 (331-393)	<0,001
Transferrin saturasyonu (%)	27 (19-31)	13 (10-18)	<0,001
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	42 (22-75)	7 (5-11)	<0,001
RBC ($\times 10^{12}/\text{L}$)	4,79 (4,65-5,24)	4,62 (4,48-5,08)	0,027
Hemoglobin (g/dL)	14,1 (13,5-15,1)	13,15 (12,7-13,8)	<0,001
Hematokrit (%)	42,8 (40,6-45,2)	40,15 (38,8-42,3)	0,001
MCV (fL)	87,3 (84,4-89,6)	86,7 (83,1-88,7)	0,167
MCH (pg/hücre)	28,8 (28,5-29,6)	28,4 (27,3-29,1)	0,004
MCHC (g/dL)	33,3 (32,4-34,3)	32,8 (32,3-33,4)	0,032
RDW (%)	13,1 (12,7-13,6)	13,5 (12,8-14,1)	0,050
Platelet ($\times 10^9/\text{L}$)	253 (224-287)	284,5 (239-333)	0,047
MPV (fL)	8,6 (8,2-9,4)	8,75 (8-9,2)	0,717
Nötrofil/lenfosit oranı	1,66 (1,39-2,3)	1,765 (1,35-2,35)	0,913
Sodyum (mEq/L)	140 (138-142)	139,5 (138-141)	0,456
Glukoz (mg/dL)	88 (79-95)	86 (81-93)	0,570
Trigliserid (mg/dL)	117 (76-184)	89 (62-130)	0,035
Trigliserid glukoz indeksi	4,66 (4,43-4,83)	4,46 (4,34-4,68)	0,011

DDBK: doymamış demir bağlama kapasitesi , TDBK: toplam demir bağlama kapasitesi, RBC: eritrosit sayısı, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: eritrosit dağılım genişliği, MPV: ortalama platelet hacmi

Demir eksikliği olan bireylerin trigliserid düzeyinin ortancası 89 (62-130) mg/dl, kontrol grubunun ortancası ise 117 (76-184) mg/dl idi. Aralarındaki istatistiki fark anlamlı idi ($p=0,035$).

Bununla birlikte her iki grubun Na, glukoz değerleri, N/L oranı arasındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,456$; $p=0,570$; $p=0,913$).

Demir eksikliği grubunda TyG ortancası 4,46 (4,34-4,68), kontrol grubunda ise 4,66 (4,43-4,83) olarak saptandı.

Demir eksikliği ve kontrol grubunun bakılan demir, DDBK, TDBK, TSAT, ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,011$).

Yine her iki grubun değerlendirilen RBC (p=0,027), Hb (p<0,001), Hct (p=0,001), MCH (p=0,004), MCHC (p=0,032), platelet düzeyleri (p=0,047) arasında, bu değerler normal aralıkta olmakla beraber anlamlı fark saptandı. RDW düzeyleri arasındaki farklılık anlamlılık sınırında saptandı.

Karşılaştırılan MCV (p=0,167) ve MPV (p=0,717) düzeyleri arasında ise anlamlı fark mevcut değildi.

4.3. Demir Eksikliği ve Kontrol Grubunun ABPM Sonuçlarının

Karşılaştırılması

ABPM kayıtlarından her bireyin ortalama, gündüz ve gece kalp hızı, ortalama SKB, gündüz SKB, gece SKB, ortalama DKB, gündüz DKB, gece DKB, herhangi bir dipping durumları, sistolik ve diyastolik dipping yüzdeleri hesaplanıp karşılaştırılmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Grupların Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Verilerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=59)	Demir eksikliği grubu (n=50)	P
24 saat ortalama nabız (/dk)	73 (67-81)	77 (71-82)	0,214
24 saat ortalama nabız SS	11,5 (9,1-13,6)	11,2 (9,3-13,1)	0,376
Gündüz ortalama nabız (/dk)	78 (70-83)	79,5 (73-85)	0,733
Gündüz ortalama nabız SS	11,5 (8,1-13)	10,8 (8,6-13)	0,666
Gece ortalama nabız (/dk)	63 (58-72)	70 (65-74)	0,003
Gece ortalama nabız SS	6,9 (4,6-8,9)	8,05 (6,3-11,8)	0,014
24 saat ortalama sistolik KB (mmHg)	122 (113-134)	118 (111-126)	0,148
24 saat ortalama sistolik KB SS	15 (12,8-18,2)	13,5 (11-15,3)	0,012
Gündüz ortalama sistolik KB (mmHg)	125 (116-136)	119 (114-128)	0,047
Gündüz ortalama sistolik KB SS	14,5 (11,8-17,5)	12,8 (10,7-15,1)	0,047
Gece ortalama sistolik KB (mmHg)	111 (103-127)	113 (105-122)	0,563
Gece ortalama sistolik KB SS	11,7 (9,4-14,5)	10,6 (8,5-13)	0,068
24 saat ortalama diastolik KB (mmHg)	71 (68-80)	70,5 (66-74)	0,270
24 saat ortalama diastolik KB SS	11,9 (9,5-15,5)	11,2 (9,3-13,4)	0,252
Gündüz ortalama diastolik KB (mmHg)	74 (70-83)	73 (69-78)	0,156
Gündüz ortalama diastolik KB SS	11,2 (9-14,1)	10,8 (8,2-13,3)	0,490
Gece ortalama diastolik KB (mmHg)	63 (59-74)	63 (59-69)	0,543
Gece ortalama diastolik KB SS	9,7 (7,6-12,1)	8,85 (6,4-10,6)	0,143

SS: standart sapma

Her iki grubun ortalama nabız ve gündüz nabız değerleri karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,214$ ve $p=0,733$).

Demir eksikliği grubunun gece nabız ortancası 70 (65-74) /dk, kontrol grubununki ise 63 (58-72) /dk olarak bulunarak anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,003$).

İki grup karşılaştırıldığında ortalama SBP, gece SBP, ortalama DBP, gündüz DBP, gece DBP, sistolik ve diyastolik dipping yüzdelerinin ortancaları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,148$; $p=0,563$; $p=0,270$; $p=0,156$; $p=0,543$; $p=0,113$; $p=0,287$).

Ancak demir eksikliği grubu ile kontrol grubunun gündüz SBP ortancaları karşılaştırıldığında demir eksikliği grubunun değeri 119 (114-128) mmHg, kontrol grubununki ise 125 (116-136) mm olarak saptanıp çalışma grubunda daha düşük bulundu. Bu fark $p=0,047$ ile anlamlı idi.

Tüm populasyonun % 44'ü (n:48) dipper, % 56,0'sı (n:61) non-dipper, %11,9'u (n:13) reverse dipper, % 15,6'sı (n:17) extreme dipper ve % 38,5'i (n:42) yeni tanı hipertansiyon olarak saptandı. Demir eksikliği olan çalışma grubunun % 34'ü (n:17) dipper, % 66'sı (n:33) non-dipper, %12'si (n:6) reverse dipper, % 12'si (n:6) extreme dipper, % 32'si (n:16) yeni tanı hipertansiyon idi. Kontrol grubunun % 52,5'i (n:31) dipper, % 47,5 (n:28) non-dipper, % 11,9'u (n:7) reverse dipper, % 18,6'sı (n:11) extreme dipper, % 44,1'i (n:26) yeni tanı hipertansiyon idi. Demir eksikliği olan grupta non-dipper durum daha yüksek oranda saptandı. Ancak istatistiki anlam yoktu ($p=0,052$). Reverse dipper oranı da yine demir eksikliği grubunda bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiki fark saptanmadı ($p=0,983$). Kontrol grubunda extreme dipper ($p=0,341$) ve yeni tanı hipertansiyon ($p=0,197$) yüzdesi çalışma grubuna kıyasla yüksek bulundu, fakat anlamlı istatistiki fark yoktu (Tablo 22).

Tablo 22. Grupların Kan Basıncı Paternlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=59)	Demir eksikliği grubu (n=50)	p
Dipper patern	31 (%52,5)	17 (%34)	0,052
Non-dipper patern	28 (%47,5)	33 (%66)	
Diğer paternler:			
Ters (reverse) dipper	7 (%11,9)	6 (%12)	0,983
Aşırı (extreme) dipper	11 (%18,6)	6 (%12)	0,341
Yeni tanı hipertansiyon	26 (%44,1)	16 (%32)	0,197

5. TARTIŞMA

Demir hemoglobin, miyoglobin sentezinde ve mitokondriyal işlevlerde görev üstlenen esansiyel bir elementtir[1]. Demir eksikliği en yaygın beslenme eksikliği olup aneminin en sık nedeni olarak kabul edilir ve düşük demir depolarını ifade eder [2].

Demir eksikliğinin en sık sunumu olan anemi, kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilemektedir. Diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipideminin ardından günümüzde beşinci risk faktörü olarak görülmeye başlanmıştır[30]. Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) dahil olmak üzere kardiyak yeniden şekillenmenin nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir[3].

Solunum zinciri komplekslerinin önemli bir bileşeni demirdir. Eksikliği mitokondriyal kompleks I-III'ü bozarak ATP üretiminde azalmaya neden olur. ATP'ye bağlı iyon taşıma pompalarının da işlevi bozulur. Bu süreç mitokondriyal disfonksiyon, düşük ATP seviyeleri, bozulmuş kasılma ve gevşeme ile sonuçlanır. Kardiyomiyositlerin kontraktilitesi bozulur[1].

Anemi kardiyovasküler sistemde sistemik arteriyel dilatasyonu artırıp sistemik vasküler rezistansı azaltır, afterload azalarak preload artışı ile stroke volüm artışı yapar. Sempatik sinir sisteminin aktive olmasıyla kalp atım hızı artar. Artmış kalp hızı ve stroke volüm ile kardiyak debinin artmasına neden olur. Böylece hiperkinetik dolaşım karşımıza çıkar [31] ve kronik anemili hastalarda LVH'a neden olur[3].

Tanı almamış ya da tedavi verilmemiş demir eksikliği derinleşerek sonunda anemiye neden olduğundan bu durum bizi anemiye ilerlemeden kan basıncı varyasyonlarını araştırmaya yöneltmiştir.

Biz de çalışmamızda anemiden kaynaklı sempatik aktivite artışının, kardiyak remodelling'in non dipper HT'ye neden olabileceğini düşünerek, daha anemi ortaya çıkmadan bir önceki basamaklardan biri olan kardiyak kontraktilitenin bozulduğu demir eksikliğinde ABPM kullanarak dipper, non-dipper paternleri değerlendirmeyi amaçladık.

Demir eksikliği kadınları erkeklerden daha çok etkilemektedir[2]. Çalışmamızda, polikliniğe başvuran demir eksikliği bulunan bireyler cinsiyet farkı gözetmeksizin dahil edildiğinde demir eksikliği grubu %80 kadınlardan oluşmuştur. Kontrol grubu da bu nedenle kadın ağırlıklı olarak belirlenmiş olup gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p=0,288).

Demir eksikliğinde şu laboratuvar değişiklikleri karşımıza çıkar[2]:

- Düşük ferritin ve demir düzeyi
- Düşük TSAT düzeyi
- Artmış doymamış demir bağlama kapasitesi

Bizim çalışmamızda da beklendiği üzere demir eksikliği ve kontrol grubunun bakılan demir, DDBK, TDBK, TSAT, ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Ancak çalışma grubumuzun demir eksikliği anemisine ilerlememiş olmasına rağmen her iki grubun değerlendirilen RBC, Hb, Hct, MCH, MCHC, platelet düzeyleri arasında normal değerler içinde olmakla beraber, demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulgularına benzer şekilde anlamlı fark saptandı. RDW düzeyleri normal sınırlarda olmakla birlikte anemiye benzer şekilde demir eksikliği olan grupta daha yüksek bulundu. Aralarındaki farklılık anlamlılık sınırında saptandı.

Demir eksikliği derinleşip anemi ortaya çıktığında kompensatuvar kardiyovasküler değişikliklerle kan akımı arttırılır. Atım sayısı ve atım hacmi artar. Ayrıca anemi nedenli hipoksi patofizyolojik bir role sahiptir[63]. Hücre tarafından algılanan hipoksi ile beraber karotid cismi aktive olur, sempatik sinir sistemi üzerinde rol üstlenir[64]. Karotid cisminin aktivasyonunun mekanizması iki ayrı yolla açıklanabilir. Ya hipoksiye sekonder mitokondriyal solunum zinciri inhibisyonu ya da hücre içi kalsiyum birikimine yol açan potasyum kanalı baskılanmasından kaynaklandığı varsayılmaktadır[65]. Bu nedenlerle, anemili hastalarda taşikardi olarak kliniğe yansıyan artan sempatik aktivite sık görülür[31]. Yokuşoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada demir eksikliği

anemisi olan hastaların ortalama kalp hızı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır[66]. Bizim çalışmamızda demir eksikliği grubu ile kontrol grubunun ortalama nabız ve gündüz nabız ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamasına karşın, gece nabızları karşılaştırıldığında $p=0,003$ ile anlamlı istatistiksel fark saptandı. Çalışma grubumuzdaki hastalar anemiden önceki demir eksikliği fazında olduğundan ortalama nabız ve gündüz nabız ortalamalarında farklılık ortaya çıkmamış olabilir. Ancak gece nabız ortalamalarının artmış olması, daha anemi oluşmadan demir eksikliği döneminde de kardiyak sempatik aktivite artışı olduğunun bir göstergesi olabilir.

Yoona ve arkadaşlarının 16.060 kişi ile yaptığı bir çalışmada; anemi, yüksek nabız basıncı ile pozitif ilişkili, fakat hipertansiyon ile ilişkisiz bulunmuştur[67]. Weiner ve arkadaşlarının[68] yaptığı bir araştırmada ise hemoglobin ve hemotokritteki azalma, SBP'yi arttırırken DBP'yi azaltmıştır. Bu nedenle aneminin LVH ve SBP ile pozitif korele olduğunu, ancak DBP ile negatif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Demir eksikliği anemisi ve kontrol grubundan oluşan 185 hipertansif hasta ile yapılan bir araştırmada; 24 saatlik ortalama SBP, gündüz SBP, 24 saatlik ortalama DBP, gündüz DBP açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte anemik hastalar, gece SBP ve gece ortalama kan basıncını anlamlı olarak yükseltmişlerdir[69]. Çalışmamızda grupların gündüz SBP ortancaları karşılaştırıldığında, demir eksikliği grubunun gündüz SBP değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,047$). Bizim çalışmamız literatürdeki bu iki araştırma ile de uyuşmamaktadır. Bunun nedeni hem çalışma grubumuzdaki bireylerin anemik olmaması hem de olgu sayısının azlığı olabilir.

Ofiste ölçülen kan basıncı değerleri sadece ölçüm anındaki değerleri yansıtmaktadır. Buna karşın kan basıncı diurnal bir ritim sergiler. Bu nedenle hipertansiyon tanısında 24 saatlik kayıt alması nedeniyle ABPM ofis kan basıncı ölçümüne göre daha güvenilirdir[4]. Araştırmamıza katılan bireyler, çalışmaya dahil edilirken ofis kan basıncı ile normotansif oldukları teyit edilmişti. Ancak ABPM ile beraber tüm populasyonun % 38,5'i (n:42) yeni tanı hipertansiyon olarak saptandı. Böylece biz de çalışmamızla ABPM'nin HT tanısında ofis kan basıncından üstün olduğunu destekledik.

Marketou ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada demir eksikliği anemisi olan bireylerde gece sempatik aktivite artışıyla kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az dipping saptanmıştır[69]. Yaptığımız çalışmada demir eksikliği olan bireyler arasında en sık görülen kan basıncı varyasyonu % 66 (n:33) ile non-dipper idi. Kontrol grubunda ise en sık görülen varyasyon % 52,5 (n:31) ile dipper olarak saptandı. Gruplar arasındaki non-dipper durum farklılığı istatistiki anlamlılık düzeyine yakındı ($p=0,052$). Reverse dipper durumu da non dipper durumuyla benzerlik gösterip yine demir eksikliği grubunda bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiki fark saptanmadı ($p=0,983$). Bu durum olgu sayısının azlığından ve ABPM'nin bir kez uygulanabilmiş olduğundan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, demir eksikliği olan grupta non dipping durum daha sık saptandı ve bu farklılık istatistiki olarak anlamlılığa yakındı ($p=0.052$). Anemi ile sempatik aktivitenin arttığı ve LVH geliştiği bilinmektedir. Araştırmamız aslında kardiyovasküler sistemde olan bu değişikliğin ferritin düştüğü devrede başlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle anemiye ilerlememiş dahi olsa demir eksikliğini erken tanınması ve komplikasyonları azaltabileceğinden tedavi edilmesi önerilebilir.

Demir glukoz ve lipid homeostazında da önemli rolü olan bir elementtir[70]. Bundan yola çıkarak demir eksikliğinde lipid ve TyG'nin nasıl değiştiğini görmek için bu parametreleri de çalışmamıza dahil ettik.

Transfüzyon ve demir replasmanının yapıldığı bir araştırmada hemoglobin seviyelerinde artış ile toplam kolesterol düzeylerinin arttığı ilişkisi ortaya konmuştur[71]. Bunların aksine demir eksikliğini lipid profili üzerine direkt olarak etkisinin olmadığı bir çalışma da mevcuttur. Bu çalışmada demir eksikliğiyle sonuçlanacak kalorisi düşük bir diyetin enerji ve de protein açısından eksik olduğu, bunun da lipid düzeyinde düşüşe neden olabileceği düşünülmüştür[72]. Dongiovanni ve arkadaşlarının[73] yaptığı hayvan çalışmasında farelerde, demir açısından zengin bir diyet ile lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz inhibe edilip trigliserid katabolizması azalmıştır. Böylece trigliserid düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Farelerde in vitro ve in vivo akut aşırı demir

yüklemesi, adiponektin ve leptin ekspresyonunun azalmasına yol açar[74]–[76]. Tersine, hiperferritinemi ve bozulmuş glukoz toleransı olan insanlarda flebotomi, adiponektinde artışa neden olmuştur[74]. Adiponektinin lipid profili ile ilişkili olduğu bilinmektedir[77], ancak bunun nedensel bir ilişki olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Akut aşırı demir yüklemesi ise serum trigliseridlerinde azalmaya yol açmaktadır[78]. Bizim çalışmamıza bakacak olursak; demir eksikliği olan bireylerin trigliserid düzeyinin ortancası 89 (62-130) mg/dl, kontrol grubunun ortancası ise 117 (76-184) mg/dl olarak bulundu ($p=0,035$). Bu durum bize demir eksikliğinde, hem oral alım azlığı hem de trigliserid katabolizmasının artışı ile trigliserid düzeyinin düştüğünü düşündürmektedir.

İnsülin direnci (IR), insülinin daha düşük biyolojik aktivitesinin olması durumudur. Metabolik sendrom ve obezitenin büyük bir bileşeni olan IR'nin değerlendirilmesinde HOMA'ya göre TyG daha üstün saptanmıştır[79]. Yapılan bazı çalışmalarda demirin, insülin reseptörü ve hücre içi insülin sinyal yollarına müdahale ederek hepatositlerin insülin duyarlılığını değiştirebileceği düşünülmektedir. İn vitro deneylerde hepatositlerdeki demir azalması, insülin reseptör bağlanmasını arttırıp, glikoz alımıyla ilişkili yolları upregüle ederek insülin duyarlılığını iyileştirir[80]. Yaptığımız çalışmada TyG anlamlı farkla kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,011$). Araştırmamız bu yönüyle literatürle uyusmaktadır.

Yaptığımız çalışma; demirin, glukoz ve lipid homeostazında rol aldığını gösteren çalışmalarla benzer şekilde sonuç vermiştir.

Araştırmamızın tek merkezli olması, araştırmamıza dahil olan bireylerin sayısının azlığı, demir eksikliği ciddiyetlerinin farklı olması, her bireyin demir eksikliğine maruz kalma süresinin farklı olması, ABPM'nin herkese bir kez uygulanabilmiş olması önemli kısıtlılıklarımızdı. Bu nedenle daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Anemiden kaynaklı sempatik aktivite artışının, kardiyak remodelling'in non dipper HT'ye neden olabileceğini düşünerek, daha anemi ortaya çıkmadan bir önceki basamaklardan biri olan kardiyak kontraktilitenin bozulduğu demir eksikliğinde ABPM kullanarak dipper, non-dipper paternleri değerlendirmeyi amaçlayarak bu çalışmayı yaptık.

Çalışmamızla beraber anemiden önceki demir eksikliği fazında kardiyovasküler sistemde değişiklikler meydana geldiğini ve non-dipper paternin daha sık gözlemlendiğini göstermiş olduk.

Ayrıca daha anemi meydana gelmeden, normal aralıkta olmakla beraber, gece nabız değerinin artmaya başladığını saptadık.

Anemi ile sempatik aktivitenin arttığı ve LVH geliştiği bilinmektedir. Araştırmamız aslında kardiyovasküler sistemde olan bu değişikliğin ferritin düştüğü devrede başlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle tam kan sayımı ile beraber ferritin çalışılmasının toplum taramasında önemli olduğunu düşünmekteyiz. Böylece demir eksikliğinin erken tanınması ve komplikasyonları azaltabileceğinden tedavi edilmesi önerilebilir.

Ofis ölçümleri sonucu normotansif oldukları zannedilen hastaların ABPM ile HT anısı alması sonucunda, ABPM'nin ofis kan basıncı ölçümünden daha üstün olduğunu desteklemiş olduk.

Demir eksikliği grubumuzda trigliserid ve TyG düzeyinin anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bu durum bize demir eksikliğinin hipertrigliseritemi ve insülin rezistansından koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, anemisiz demir eksikliğinde kan basıncı varyasyonlarının araştırıldığı bildiğimiz kadarıyla ilk ve şimdilik tek çalışmadır. Kısıtlılıkların ortadan kaldırılarak yapılacak daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bugüne kadar demir replasmanının kan basıncı varyasyonları üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma da yoktur. Bu yüzden, demir eksikliğinde demir

tedavisi ile kan basıncı varyasyonlarında meydana gelecek değişiklikleri araştırmak da çalışmamıza katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

- [1] T. Ravingerová *vd.*, “The Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Its Role in Cardiac Dysfunction and Cardioprotection”, *Int. J. Mol. Sci.*, c. 21, sy 21, Art. sy 21, Oca. 2020, doi: 10.3390/ijms21217889.
- [2] A. Al-Naseem, A. Sallam, S. Choudhury, ve J. Thachil, “Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters”, *Clin. Med.*, c. 21, sy 2, ss. 107-113, Mar. 2021, doi: 10.7861/clinmed.2020-0582.
- [3] S. K. Park, J. Y. Jung, J. G. Kang, H. P. Hong, ve C.-M. Oh, “Association of Left Ventricular Hypertrophy with Hemoglobin Levels in Nonanemic and Anemic Populations”, *Cardiology*, c. 145, sy 8, ss. 485-491, 2020, doi: 10.1159/000508034.
- [4] R. H. Fagard *vd.*, “Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension”, *Hypertens. Dallas Tex* 1979, c. 51, sy 1, ss. 55-61, Oca. 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
- [5] E. O’Brien, J. Sheridan, ve K. O’Malley, “DIPPERS AND NON-DIPPERS”, *The Lancet*, c. 332, sy 8607, s. 397, Ağu. 1988, doi: 10.1016/S0140-6736(88)92867-X.
- [6] R. Sega *vd.*, “Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study”, *Circulation*, c. 111, sy 14, ss. 1777-1783, Nis. 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
- [7] A. Lopez, P. Cacoub, I. C. Macdougall, ve L. Peyrin-Biroulet, “Iron deficiency anaemia”, *The Lancet*, c. 387, sy 10021, ss. 907-916, Şub. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
- [8] M. Muñoz, J. A. García-Erce, ve Á. F. Remacha, “Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis”, *J. Clin. Pathol.*, c. 64, sy 4, ss. 281-286, Nis. 2011, doi: 10.1136/jcp.2010.079046.
- [9] M. Muñoz, I. Villar, ve J. A. García-Erce, “An update on iron physiology”, *World J. Gastroenterol. WJG*, c. 15, sy 37, ss. 4617-4626, Eki. 2009, doi: 10.3748/wjg.15.4617.
- [10] B. Baytan, A. M. Güneş, ve M. S. Evim, “Demir ve Demir Metabolizması”,

Güncel Pediatri, c. 10, sy 2, Art. sy 2, 2012.

- [11] J. D. Cook ve B. S. Skikne, “Iron deficiency: definition and diagnosis”, *J. Intern. Med.*, c. 226, sy 5, ss. 349-355, 1989, doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb01408.x.
- [12] “Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233”, *Obstet. Gynecol.*, c. 138, sy 2, s. e55, Ağu. 2021, doi: 10.1097/AOG.0000000000004477.
- [13] J. Z. Ma, J. Ebben, H. Xia, ve A. J. Collins, “Hematocrit Level and Associated Mortality in Hemodialysis Patients”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, c. 10, sy 3, s. 610, Mar. 1999, doi: 10.1681/ASN.V103610.
- [14] C. Camaschella, “Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment”, *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, c. 2015, ss. 8-13, 2015, doi: 10.1182/asheducation-2015.1.8.
- [15] J. W. Harper, S. F. Holleran, R. Ramakrishnan, G. Bhagat, ve P. H. R. Green, “Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology”, *Am. J. Hematol.*, c. 82, sy 11, ss. 996-1000, 2007, doi: 10.1002/ajh.20996.
- [16] S. Kulnigg-Dabsch, M. Resch, G. Oberhuber, F. Klinglmueller, A. Gasche, ve C. Gasche, “Iron deficiency workup reveals high incidence of autoimmune gastritis with parietal cell antibody as reliable screening test”, *Semin. Hematol.*, c. 55, sy 4, ss. 256-261, Eki. 2018, doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.07.003.
- [17] G. Bosnic, “Nutritional Requirements After Bariatric Surgery”, *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.*, c. 26, sy 2, ss. 255-262, Haz. 2014, doi: 10.1016/j.ccell.2014.02.002.
- [18] A. Tran-Duy vd., “Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study”, *J. Intern. Med.*, c. 285, sy 2, ss. 205-214, 2019, doi: 10.1111/joim.12826.
- [19] P. Delbini vd., “Genetic variability of TMPRSS6 and its association with iron deficiency anaemia”, *Br. J. Haematol.*, c. 151, sy 3, ss. 281-284, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08349.x.
- [20] R. Pawlak, J. Berger, ve I. Hines, “Iron Status of Vegetarian Adults: A Review of Literature”, *Am. J. Lifestyle Med.*, c. 12, sy 6, ss. 486-498, Kas. 2018, doi: 10.1177/1559827616682933.
- [21] C. Camaschella, “Iron-Deficiency Anemia”, *N. Engl. J. Med.*, c. 372, sy 19, ss. 1832-1843, May. 2015, doi: 10.1056/NEJMra1401038.

- [22] T. Osaki, E. Ueta, K. Arisawa, Y. Kitamura, ve N. Matsugi, “The pathophysiology of glossal pain in patients with iron deficiency and anemia”, *Am. J. Med. Sci.*, c. 318, sy 5, ss. 324-329, Kas. 1999, doi: 10.1097/00000441-199911000-00007.
- [23] M. Auerbach ve T. Deloughery, “Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm”, *Hematology*, c. 2016, sy 1, ss. 57-66, Ara. 2016, doi: 10.1182/asheducation-2016.1.57.
- [24] E. Rimon *vd.*, “Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians”, *Am. J. Med.*, c. 118, sy 10, ss. 1142-1147, Eki. 2005, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.065.
- [25] Z. Tolkien, L. Stecher, A. P. Mander, D. I. A. Pereira, ve J. J. Powell, “Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *PLOS ONE*, c. 10, sy 2, s. e0117383, Şub. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
- [26] S. L. Schrier, “So you know how to treat iron deficiency anemia”, *Blood*, c. 126, sy 17, s. 1971, Eki. 2015, doi: 10.1182/blood-2015-09-666511.
- [27] S. Kruske, A. Ruben, ve D. Brewster, “An iron treatment trial in an Aboriginal community: Improving non-adherence”, *J. Paediatr. Child Health*, c. 35, sy 2, ss. 153-158, 1999, doi: 10.1046/j.1440-1754.1999.t01-1-00351.x.
- [28] K. Jimenez, S. Kulnigg-Dabsch, ve C. Gasche, “Management of Iron Deficiency Anemia”, *Gastroenterol. Hepatol.*, c. 11, sy 4, ss. 241-250, Nis. 2015.
- [29] M. Auerbach ve J. W. Adamson, “How we diagnose and treat iron deficiency anemia”, *Am. J. Hematol.*, c. 91, sy 1, ss. 31-38, 2016, doi: 10.1002/ajh.24201.
- [30] G. Kaiafa, I. Kanellos, C. Savopoulos, N. Kakaletsis, G. Giannakoulas, ve A. I. Hatzitolios, “Is anemia a new cardiovascular risk factor?”, *Int. J. Cardiol.*, c. 186, ss. 117-124, May. 2015, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.159.
- [31] I. S. Anand, Y. Chandrashekar, R. Ferrari, P. A. Poole-Wilson, ve P. C. Harris, “Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones.”, *Br. Heart J.*, c. 70, sy 4, ss. 357-362, Eki. 1993.
- [32] T. B. Horwich, G. C. Fonarow, M. A. Hamilton, W. R. MacLellan, ve J. Borenstein, “Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 39, sy 11, ss. 1780-1786, Haz.

2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)01854-5.

- [33] G. Mancia *vd.*, “2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)”, *J. Hypertens.*, c. 31, sy 7, s. 1281, Tem. 2013, doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- [34] “Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies”, *The Lancet*, c. 360, sy 9349, ss. 1903-1913, Ara. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- [35] World Health Organization, “A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013”, World Health Organization, WHO/DCO/WHD/2013.2, 2013. Erişim: 29 Nisan 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>
- [36] S. S. Franklin *vd.*, “Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging?”, *Circulation*, c. 103, sy 9, ss. 1245-1249, Mar. 2001, doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1245.
- [37] T. Unger *vd.*, “2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines”, *J. Hypertens.*, c. 38, sy 6, s. 982, Haz. 2020, doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
- [38] G. Beevers, G. Y. Lip, ve E. O’Brien, “ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement”, *BMJ*, c. 322, sy 7293, ss. 1043-1047, Nis. 2001, doi: 10.1136/bmj.322.7293.1043.
- [39] E. Onusko, “Diagnosing Secondary Hypertension”, *Am. Fam. Physician*, c. 67, sy 1, ss. 67-74, Oca. 2003.
- [40] V. L. Roger *vd.*, “Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update”, *Circulation*, c. 123, sy 4, ss. e18-e209, Şub. 2011, doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
- [41] J. Mayet ve A. Hughes, “Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension”, *Heart*, c. 89, sy 9, ss. 1104-1109, Eyl. 2003.
- [42] A. L. Mark, “The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure”, *J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens.*, c. 14, sy 5, ss. S159-165, Ara. 1996.
- [43] M. White, A. Fourney, E. Mikes, ve F. H. H. Leenen, “Effects of age and

hypertension on cardiac responses to the α 1-agonist phenylephrine in humans*”, *Am. J. Hypertens.*, c. 12, sy 2, ss. 151-158, Şub. 1999, doi: 10.1016/S0895-7061(98)00220-9.

- [44] P. Forte, M. Copland, L. M. Smith, E. Milne, J. Sutherland, ve N. Benjamin, “Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension”, *The Lancet*, c. 349, sy 9055, ss. 837-842, Mar. 1997, doi: 10.1016/S0140-6736(96)07631-3.
- [45] P. Lijnen ve V. Petrov, “Induction of cardiac fibrosis by aldosterone”, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, c. 32, sy 6, ss. 865-879, Haz. 2000, doi: 10.1006/jmcc.2000.1129.
- [46] “Journal of Hypertension”. <https://journals.lww.com/jhypertension/pages/default.aspx> (erişim 03 Mayıs 2023).
- [47] M. G. Myers, “A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement”, *J. Hypertens.*, c. 28, sy 4, s. 703, Nis. 2010, doi: 10.1097/HJH.0b013e328335d091.
- [48] T. W. Hansen, Y. Li, J. Boggia, L. Thijs, T. Richart, ve J. A. Staessen, “Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure”, *Hypertension*, c. 57, sy 1, ss. 3-10, Oca. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
- [49] “2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines | Hypertension”. https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYP.000000000000066?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org (erişim 03 Mayıs 2023).
- [50] G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli, G. Grassi, ve R. Sega, “Long-Term Risk of Mortality Associated With Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure”, *Hypertension*, c. 47, sy 5, ss. 846-853, May. 2006, doi: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb.
- [51] B. H. Lorell ve B. A. Carabello, “Left Ventricular Hypertrophy”, *Circulation*, c. 102, sy 4, ss. 470-479, Tem. 2000, doi: 10.1161/01.CIR.102.4.470.
- [52] D. Levy, M. G. Larson, R. S. Vasan, W. B. Kannel, ve K. K. L. Ho, “The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure”, *JAMA*, c. 275, sy 20, ss. 1557-1562, May. 1996, doi: 10.1001/jama.1996.03530440037034.

- [53] A. C. Flint *vd.*, “Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes”, *N. Engl. J. Med.*, c. 381, sy 3, ss. 243-251, Tem. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1803180.
- [54] C. Hsu, C. E. McCulloch, J. Darbinian, A. S. Go, ve C. Iribarren, “Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease”, *Arch. Intern. Med.*, c. 165, sy 8, ss. 923-928, Nis. 2005, doi: 10.1001/archinte.165.8.923.
- [55] P. W. F. Wilson, “Established Risk Factors and Coronary Artery Disease: The Framingham Study”, *Am. J. Hypertens.*, c. 7, sy 7_Pt_2, ss. 7S-12S, Tem. 1994, doi: 10.1093/ajh/7.7.7S.
- [56] A. Gimelli *vd.*, “Homogeneously Reduced Versus Regionally Impaired Myocardial Blood Flow in Hypertensive Patients: Two Different Patterns of Myocardial Perfusion Associated With Degree of Hypertrophy”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 31, sy 2, ss. 366-373, Şub. 1998, doi: 10.1016/S0735-1097(97)00503-2.
- [57] object Object, “Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension”, Erişim: 03 Mayıs 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://core.ac.uk/reader/212371997?utm_source=linkout
- [58] W. Motz ve B. E. Strauer, “Left ventricular function and collagen content after regression of hypertensive hypertrophy.”, *Hypertension*, c. 13, sy 1, ss. 43-50, Oca. 1989, doi: 10.1161/01.HYP.13.1.43.
- [59] T. Uzu, K. Ishikawa, T. Fujii, S. Nakamura, T. Inenaga, ve G. Kimura, “Sodium Restriction Shifts Circadian Rhythm of Blood Pressure From Nondipper to Dipper in Essential Hypertension”, *Circulation*, c. 96, sy 6, ss. 1859-1862, Eyl. 1997, doi: 10.1161/01.CIR.96.6.1859.
- [60] W. S. Seo ve H. S. Oh, “The Circadian Rhythms of Blood Pressure and Heart Rate in the Hypertensive Subjects: Dippers and Non-Dippers”, *Yonsei Med. J.*, c. 43, sy 3, ss. 320-328, Haz. 2002, doi: 10.3349/ymj.2002.43.3.320.
- [61] D. L. Clement *vd.*, “Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension”, *N. Engl. J. Med.*, c. 348, sy 24, ss. 2407-2415, Haz. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022273.
- [62] T. Xu, Y. Zhang, ve X. Tan, “The Dilemma of Nocturnal Blood Pressure”, *J. Clin. Hypertens.*, c. 14, sy 11, ss. 787-791, Eyl. 2012, doi: 10.1111/jch.12003.
- [63] H. Zhu, T. Jackson, ve H. F. Bunn, “Detecting and responding to hypoxia”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, c. 17, sy suppl_1, ss. 3-7, Oca. 2002, doi:

10.1093/ndt/17.suppl_1.3.

- [64] H. D. Schultz ve S.-Y. Sun, “Chemoreflex Function in Heart Failure”, *Heart Fail. Rev.*, c. 5, sy 1, ss. 45-56, Mar. 2000, doi: 10.1023/A:1009846123893.
- [65] S. Lahiri, A. Roy, S. M. Baby, T. Hoshi, G. L. Semenza, ve N. R. Prabhakar, “Oxygen sensing in the body”, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, c. 91, sy 3, ss. 249-286, Tem. 2006, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2005.07.001.
- [66] M. Yokusoglu vd., “The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia”, *Tohoku J. Exp. Med.*, c. 212, sy 4, ss. 397-402, Ağu. 2007, doi: 10.1620/tjem.212.397.
- [67] H. Yoon vd., “The relationship between anemia and pulse pressure and hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012”, *Clin. Exp. Hypertens.*, c. 40, sy 7, ss. 650-655, Eki. 2018, doi: 10.1080/10641963.2017.1416123.
- [68] D. E. Weiner vd., “Effects of Anemia and Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, c. 16, sy 6, s. 1803, Haz. 2005, doi: 10.1681/ASN.2004070597.
- [69] M. Marketou vd., “Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations”, *Int. J. Cardiol.*, c. 142, sy 1, ss. 95-96, Haz. 2010, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.096.
- [70] C. Hilton, R. Sabaratnam, H. Drakesmith, ve F. Karpe, “Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship”, *Int. J. Obes.*, ss. 1-10, Nis. 2023, doi: 10.1038/s41366-023-01299-0.
- [71] Y. Ohira, V. R. Edgerton, G. W. Gardner, ve B. Senewiratne, “Serum Lipid Levels in Iron Deficiency Anemia and Effects of Various Treatments”, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, c. 26, sy 4, ss. 375-379, 1980, doi: 10.3177/jnsv.26.375.
- [72] A. Ece, M. R. Yigitoglulu, N. Vurgun, H. GÜven, ve A. İşcan, “Serum lipid and lipoprotein profile in children with iron deficiency anemia”, *Pediatr. Int.*, c. 41, sy 2, ss. 168-173, 1999, doi: 10.1046/j.1442-200X.1999.4121036.x.
- [73] P. Dongiovanni vd., “Dietary Iron Overload Induces Visceral Adipose Tissue Insulin Resistance”, *Am. J. Pathol.*, c. 182, sy 6, ss. 2254-2263, Haz. 2013, doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.019.
- [74] J. S. Gabrielsen vd., “Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity”, *J. Clin. Invest.*, c. 122, sy 10, ss. 3529-3540, Eki. 2012, doi: 10.1172/JCI44421.

- [75] Y. Gao *vd.*, “Adipocyte iron regulates leptin and food intake”, *J. Clin. Invest.*, c. 125, sy 9, ss. 3681-3691, Eyl. 2015, doi: 10.1172/JCI81860.
- [76] Y. Tang *vd.*, “Rapid responses of adipocytes to iron overload increase serum TG level by decreasing adiponectin”, *J. Cell. Physiol.*, c. 236, sy 11, ss. 7544-7553, 2021, doi: 10.1002/jcp.30391.
- [77] N. Katsiki, C. Mantzoros, ve D. P. Mikhailidis, “Adiponectin, lipids and atherosclerosis”, *Curr. Opin. Lipidol.*, c. 28, sy 4, s. 347, Ağu. 2017, doi: 10.1097/MOL.0000000000000431.
- [78] B. Chung, P. Matak, A. T. McKie, ve P. Sharp, “Leptin Increases the Expression of the Iron Regulatory Hormone Hepcidin in HuH7 Human Hepatoma Cells^{1,2}”, *J. Nutr.*, c. 137, sy 11, ss. 2366-2370, Kas. 2007, doi: 10.1093/jn/137.11.2366.
- [79] M. L. Marcovecchio *vd.*, “Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance”, *J. Hypertens.*, c. 24, sy 12, s. 2431, Ara. 2006, doi: 10.1097/HJH.0b013e328010918b.
- [80] S. Fargion, P. Dongiovanni, A. Guzzo, S. Colombo, L. Valenti, ve A. L. Fracanzani, “Iron and insulin resistance”, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, c. 22, sy s2, ss. 61-63, 2005, doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02599.x.