



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE UYKU BOZUKLUKLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan Erdemir

DÜZCE-2023



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE UYKU BOZUKLUKLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan Erdemir

Doç. Dr. ZERRİN GAMSIZKAN

DÜZCE-2023

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, kıymetli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, makale ve kitaplarını okumaktan zevk aldığım Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam Sayın Doç. Dr. Zerrin GAMSIZKAN'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde emekleri olan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir KAYA ve Dr. Öğr. Üyesi H. Nejat KÜÇÜKDAĞ'a,

Tez süresince bana zaman ayırıp yardımcı olan istatistik hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve onur duyduğum, zorlukları birlikte yendiğimiz Aile Hekimliği Asistan arkadaşlarıma,

Bölümlerinde rotasyonel olarak çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve değerli hocalarıma,

Beni bu günlere getiren, mücadele ruhunu örnek aldığım, canımdan çok sevdiğim anneme, erken kaybetmiş olsam da her zaman varlığını yanımda hissettiğim rahmetli babama, en kıymetlilerim olan kardeşlerime,

Onu tanıdığım günden beri her an iyi ki dediğim, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, varlığından güç bulduğum, en büyük şansım biricik eşime,

Tüm içtenliğimle teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Gökhan ERDEMİR

ÖZET

Giriş ve Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA) en sık görülen kansızlık tipidir. Demir eksikliği durumunda bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak hastalarda uyku bozukluğu ve dolayısıyla uyku kalitesi etkilenebilir. Bu çalışmada DEA tanısı alan erişkin hastalarda uyku kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu çalışmaya Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine çeşitli şikayetler ile başvuran ve tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptanan 78 hasta ile yaş ve cinsiyetleri benzer olan 74 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmada sosyo-demografik formu, PUKİ ve PHQ-9 anketi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada hasta grubunun %67,9'unun kötü uyku kalitesi (n=53), %32,1'inin iyi uyku kalitesi (n=25) olduğu görüldü. Kontrol grubunun %37,8'inin kötü uyku kalitesi (n=28), %62,2'sinin iyi uyku kalitesi (n=46) olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun uyku kaliteleri anlamlı olarak kötü bulundu ($p<0,001$). Hasta grubunun subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi ve uyku süresi açısından anlamlı olarak yüksek puan aldığı saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,025$). Hasta grubunda depresyon düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Hasta grubunda PUKİ ve PHQ-9 skorları arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon saptandı ($r=0,449$; $p<0,001$). PUKİ ve PHQ-9 şiddetine göre gruplandırıldığında aralarında yine anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,002$).

Sonuç: Çalışmamız göstermiştir ki demir eksikliği ile uyku bozuklukları arasında aydınlatılmayı bekleyen bir ilişki vardır. Çalışmamızda bu konuda yapılan az sayıda çalışmadan farklı olarak çalışmamız DEA'nin uyku süresinde kısalma yapabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca uyku kalitesi düştükçe depresyon şiddeti ve görünürlüğü artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Demir, Uyku, Depresyon

ABSTRACT

Introduction and Aim: Iron deficiency anemia (IDA) is the most common type of anemia. In case of iron deficiency, it may affect sleep disturbance and thus sleep quality in patients due to impaired monoamine oxidase activity. In this study, we aimed to evaluate sleep quality in adult patients diagnosed with IDA.

Materials and Methods: In this descriptive and cross-sectional study, 78 patients who applied to the Family Medicine outpatient clinics of Düzce University Research and Practice Hospital with various complaints and were found to have iron deficiency anemia in the examinations and 74 healthy controls of similar age and gender were included in the study. Socio-demographic form, PUKI and PHQ-9 questionnaire were used in the study.

Results: In the study, 67.9% of the patient group had poor sleep quality (n=53), and 32.1% had good sleep quality (n=25). It was observed that 37.8% of the control group had poor sleep quality (n=28), and 62.2% had good sleep quality (n=46). When the patient and control groups were compared, the sleep quality of the patient group was found to be significantly worse ($p<0.001$). It was determined that the patient group scored significantly higher in terms of subjective sleep quality, sleep delay and sleep duration ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.025$, respectively). Depression levels were found to be significantly higher in the patient group ($p<0.001$). A moderate positive correlation was found between PUKI and PHQ-9 scores in the patient group ($r=0.449$; $p<0.001$). When PUKI and PHQ-9 were grouped according to their severity, there was again a significant relationship between them ($p=0.002$).

Conclusion: Our study has shown that there is a relationship between iron deficiency and sleep disorders that remains to be clarified. As sleep quality decreases, the severity and visibility of depression increase. In addition, unlike the few studies on this subject, our study revealed that IDA can shorten the sleep duration.

Keywords: Anemia, Iron, Sleep, Depression

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anemi.....	3
2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Demir eksikliği anemisi.....	3
2.2. Uyku.....	22
2.2.1. Uykunun fizyolojisi.....	22
2.2.2. Uyku-uyanıklığın oluşumu.....	22
2.2.3. Uyku evreleri.....	23
2.2.4. Uyku bozuklukları.....	25
2.2.5. Demir eksikliği anemisi ve uyku bozuklukları.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırmanın türü.....	32
3.2. Araştırmanın evreni ve örneklem.....	32
3.3. Araştırmaya dahil olma kriterleri.....	32
3.4. Araştırmada dışlama kriterleri.....	32

3.5. Veri toplama araçları	33
3.6. İstatistiksel analiz	34
3.7. Araştırmanın etik yönü.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER	63
EK 1. ANKET FORMU	63

KISALTMALAR

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

PHQ-9: Hasta Sağlık Anketi-9

Hb: Hemoglobin

RBC: Kırmızı Kan Hücresi

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DE: Demik Eksikliği

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

GİS: Gastrointestinal Sistem

Hct: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MI: Mentzer İndeksi

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

HbA2: Hemoglobin A2

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

OUAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

HBS: Huzursuz Bacak Sendromu

AHI: Apne Hipopne İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Tezimizde herhangi bir şekil kullanılmamıştır.

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Anemi tanısı için DSÖ'nün önerdiği hemoglobin alt sınır değerleri

Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflandırması

Tablo 3. Anemilerin etyopatogenetik sınıflandırılması

Tablo 4. Demir eksikliği anemisinin nedenleri

Tablo 5. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3

Tablo 6. Katılımcıların yaş ve VKİ ortalamaları

Tablo 7. Katılımcıların demografik verileri

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri ve PUKİ ve PHQ-9 anket skorlarının karşılaştırmaları

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının depresyon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının uyku kalitelerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının PUKİ alt ölçeklerine göre karşılaştırılması

Tablo 12. Hasta grubunun laboratuvar parametreleri ile PUKİ ve PHQ-9 skorları arasındaki ilişki

Tablo 13. Hasta grubunun PUKİ ve PHQ-9 skorları arasındaki ilişki

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, hemoglobin (Hb) konsantrasyonu ve/veya kırmızı kan hücresi (RBC) sayılarının normalden düşük olduğu ve bireyin fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kaldığı bir durumdur (1). Dünya Sağlık Örgütü Hb'in gebelerde 11 g/dL'nin, 15 yaşından büyük ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, 15 yaşından büyük erkekte ise 13 g/dL'nin altında olmasını anemi olarak tanımlamaktadır (2). Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde anemi görülmektedir. Bunun da yarısını demir eksikliği anemisi (DEA) oluşturmaktadır (3). Hızlı büyümeye bağlı çocuklarda, adet gören kadınlarda, gebelerde ve sık aralıklar ile kan bağışlayanlarda demir eksikliği daha çok görülür. Bu grup hastalar demir desteğine ihtiyaç duyarlar (4).

Demir eksikliği olan hastalarda iştahsızlık, yorgunluk, solgun cilt, uyuşukluk, baş ağrısı, kulak çınlaması, bilişsel ve entellektüel işlevlerde bozulmalar görülebilir (5). Fakat çoğu hasta semptom göstermemektedir. Bu hastalar yorgunluk, halsizlik gibi semptomları olduğunu demir tedavisinden sonra farkedebilirler (4).

Demir beyindeki monoaminlerin metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle demir eksikliği, monoamin oksidaz aktivitesinin bozulmasıyla ortaya çıkan ilgisizlik, uyuşukluk, sinirlilik ve dikkat eksikliği gibi semptomlara yol açabilir (6). Demir eksikliğinin (DE) serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi transmitterleri, miyelinizasyonu ve nöronlardaki metabolik aktiviteyi etkileyerek davranışsal ve gelişimsel semptomlara neden olduğu bildirilmiştir (7, 8).

Uyku, organizmanın çevre ile etkileşiminin geçici, kısmen ve periyodik olarak kaybolduğu geri dönüşümlü bir durum olarak tanımlanır (9). Toplumun yaklaşık üçte biri önemli bir uyku sorunu yaşamaktadır. Söz konusu oran yaşlılarda, psikiyatrik bozukluğu olanlarda ve öğrenme güçlüğü olan belirli gruplarda daha yüksektir (10). Çeşitli çalışmalarda ileri yaş, kadın cinsiyet, stres, anksiyete, depresyon, fiziksel hastalıklar, alkol ve madde kullanımının uyku bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (11, 12).

Demirin beyindeki monoaminlerin metabolizmasındaki rolü ve aynı monoaminlerin uyku fizyolojisindeki rolü nedeniyle DEA'de uyku kalitesinin bozulabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuyla ilgili çalışmalar genellikle pediatrik popülasyonlarda yapılmıştır. Benzer çalışmalar da mevcut olmakla birlikte DEA

semptomlarıyla gelen bir hastada bulunan uyku bozukluğunun DEA'e bağlı olabileceğini akla getirmek ve bu çerçevede tedavimizi dzenlemek; hastanın yaşam kalitesine, hekimlik uygulamalarımıza ve maliyet/etkinlik oranına katkı sağlayacaktır. Bu nedenle DEA tanısı alan erişkin hastalarda uyku kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

Anemi, kan dolaşımındaki eritrositlerin mutlak sayısının azalması ve vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için yetersiz kalması durumudur (13). Hemoglobin ve hematokrit değerleri aneminin teşhisinde yaygın olarak kullanılır. Cinsiyet, yaş, hamilelik durumu, ırk, genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak hemoglobin değerleri değişebilir (1). Dünya Sağlık Örgütü hemoglobinin (Hb) gebelerde 11 g/dL'nin, 15 yaşından büyük ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, 15 yaşından büyük erkekte ise 13 g/dL'nin altında olmasını anemi olarak tanımlamaktadır (2).

Tablo 1. Anemi tanısı için DSÖ'nün önerdiği hemoglobin alt sınır değerleri (14)

Yaş ve Cinsiyet	Hemoglobin Alt Sınır Değeri (g/dL)
Erkekler (≥ 15 yaş)	13
Gebe olmayan kadınlar (≥ 15 yaş)	12
Gebe kadınlar	11

2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler 'etyopatogenetik sınıflandırma' ve 'morfolojik sınıflandırma' olmak üzere iki farklı şekilde sınıflandırılabilirler. Etyopatogenetik sınıflandırma, anemi oluşumunda yer alan mekanizmaları anlamak için çok önemlidir. Ancak günlük klinik pratikte hemogramın analitik parametreleri ile başlamak daha faydalıdır. MCV anemiyi mikrositik (MCV < 82 fL), normositik (MCV = 82-98 fL) ve makrositik (MCV > 98 fL) olarak sınıflandırmamıza izin verir (15).

2.1.2. Demir eksikliği anemisi

Vücuda alınan demir, vücudun kaybettiği demirden az olduğunda demir eksikliği (DE) meydana gelir. Bu eksiklik nedeniyle kemik iliğindeki eritropoez sürdürülemez noktaya gelip hemoglobin üretimi bozulursa demir eksikliği anemisi (DEA) oluşur (16). DE ve aneminin ortaya çıkması, kişinin bazal demir düzeylerine bağlı olarak değişebilir. Bu düzey demir emilim ve kayıpları, büyüme hızı, yaş, cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir (17).

Demir eksikliği anemisi, küresel ölçekte en çok görülen anemi çeşididir ve sağlık yönünden önemli bir sorun oluşturur. DSÖ raporuna göre, 2002 yılında demir eksikliği anemisinden etkilenen kişi sayısının 2 milyar olduğu bildirilmiştir (18). Demir eksikliği anemisinde tipik olarak eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz görülürken, serum demir ve serum ferritin düzeylerinde düşme meydana gelir. Ayrıca serum transferin saturasyonu %15'in altına inerken, TDBK yükselir (19). Ferritin düzeyinin eşlik eden başka bir hastalığı olmayanlarda 12-15 µg/l'tnin, olanlarda ise 50 µg/l'tnin altında olması demir eksikliğini düşündürür (20).

Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflandırması (21, 22)

I- Mikrositer Anemiler	II- Normositik Anemiler	III- Makrositik anemiler
<ul style="list-style-type: none"> - Demir eksikliği anemisi - Sideroblastik anemiler (alkol, konjenital, kurşun, ilaçlar vb) - Kronik hastalık anemileri - Talasemiler 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidizm - Hipopituitarizm - Aplastik anemi - Kronik böbrek yetmezliği - Kronik hastalık/inflamasyon anemileri (maligniteler, enfeksiyon, inflamasyon) - Kemik iliği tutulum/baskılanması - Akut kan kaybı - Kazanılmış saf eritrosit aplazisi - Demir eksikliği anemisinin erken dönemi - Endokrin bozukluklar 	<ul style="list-style-type: none"> - B12, folat eksikliği - Miyelodisplastik sendrom - Karaciğer hastalıkları, hipotiroidizm - Multipl miyelom - Alkol bağımlılığı - Akut miyeloid lösemiler - Kan kaybına yanıt - Hemolitik anemiler - Retikülositoz - İlaçlara bağlı gelişen anemiler

Tablo 3. Anemilerin etyopatogenetik sınıflandırılması (15)

I-Rejeneratif anemiler	II-Hipo-rejeneratif anemiler
<p>1. Akut ve kronik kanamalar</p> <p>2. Hemolitik anemi</p> <p>a.Kalıtsal</p> <ul style="list-style-type: none">- Hemoglobinopati- Enzimopati- Zar-hücre iskeleti kusurları <p>b.Edinilmiş</p> <ul style="list-style-type: none">- Otoimmün- Mekanik yıkım- Toksik-Metabolik- İlaçlar- Enfeksiyon- Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri- Hipersplenizm	<p>1.Kök hücre patolojisinin neden olduğu kemik iliği yetmezliği</p> <p>a.Nicel bozukluk</p> <ul style="list-style-type: none">- Seçici: eritroblastopeni (saf kırmızı hücre aplazisi)- Genel: aplastik anemi <p>b.Kalitatif bozukluk (dismiyelepoez)</p> <ul style="list-style-type: none">- Kalıtsal: kalıtsal diseritropoez- Edinilmiş: miyelodisplazi <p>2.Kemik iliği infiltrasyonu</p> <ul style="list-style-type: none">- Lösemi, lenfoma, multipl miyelom- Solid tümörler- Miyelofibrozis- Depo Hastalıkları (Gaucher hastalığı)- İnflamatuvar kronik hastalıklar, mikroorganizmalar (Histoplazma, HIV)- İlaçlar, hipotiroidizm, üremi <p>3.Eritropoietik faktör eksikliği</p> <p>a.Demir</p> <ul style="list-style-type: none">- Demir Eksikliği Anemisi- Kronik Hastalık Anemisi <p>b.Kobalamin ve folat</p> <ul style="list-style-type: none">- Megaloblastik anemi <p>c.Hormonlar: Eritropoietin, tiroid hormonları, androjenler, steroidler</p>

2.1.2.1. Demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi

DEA, küresel ölçekte en yaygın görülen bir mikrobesein eksikliği olarak kabul edilmekte olup Dünya Sağlık Örgütü tarafından hem gelişkin hem de gelişen ülkelerde ciddi bir halk sağlığı problemi olarak tanımlanmaktadır (23). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre DEA gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık olarak %36 sıklıkta, gelişmiş ülkelerde ise yaklaşık olarak %8 sıklıkta görülmektedir (24). Gelişmiş ülkelerde, erkek nüfusun yaklaşık %3'ünde, kadın nüfusunun ise yaklaşık %20'sinde ve gebelerin ise yarısında demir eksikliği tespit edilmektedir (25). Gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerin %25'nde kadın ve çocukların ise yarısında demir eksikliği anemisi görülmektedir (26).

Dünyadaki gebelerin yaklaşık yarısında anemi olduğu öngörülmektedir: Sanayileşmemiş ülkelerde %52, sanayileşmiş ülkelerde ise bu oran %23'dür. Bununla beraber, sanayileşmiş ülkelerdeki gebelerin çoğunun bir dereceye kadar DE yaşadığı düşünülmektedir (27). Maalesef çeşitli yaş grupları için demir eksikliği prevalans istatistikleri ülkelerin tamamında mevcut değildir. Ancak genellikle okul öncesi çocuklar arasındaki demir eksikliği yaygınlık oranının, gebeler arasındaki orana benzer veya daha yüksek olduğu bilinmektedir (28, 29).

Ülkemizde de anemi sıklığı ile ilgili birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. Özellikle çocuklarda yapılan kapsamlı çalışmalarda, farklı yaş gruplarında DEA'nin yüksek oranlarda olduğu tespit edilerek demir eksikliği anemisinin çocuklarda %30 ile %78 gibi oldukça yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (2). Yetişkinlerde ise çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Van ilinde yapılan Dilek ve ark.'nın araştırmasında, toplam 642 hastayı (474 kadın ve 168 erkek) kapsayan çalışmada anemi prevalansı %15,9 olarak bulunmuştur. Bu oran kadınlarda %17,3 ve erkeklerde %11,9 olarak belirlenmiştir (30). Memişoğulları ve ark.'ı anemi yaygınlığını 2187 olguda incelemiş, 565 olgu ile %25,8 olarak bulmuşlardır (31). Ülkemizde geriatric bir popülasyonda yapılan 430 kişinin katıldığı bir prevalans çalışmasında anemi oranı %32 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada demir eksikliği anemisi oranı ise %13 olarak bulunmuştur (32). Ülkemizde DEA'nin gebelerdeki yaygınlığıyla ilgili yapılan değişik çalışmalarda, incelenen toplumun sosyodemografik özellikleri ve bölgesel özelliklere bağlı olarak %20 ile %50 arasında değişen oranlar rapor edilmiştir (33, 34).

2.1.2.2. Demir eksikliği anemisinin etiolojisi

DEA çoğu zaman kan kaybından, diyetle yetersiz demir alımından ve değişik dönemlerde artan demir ihtiyacından dolayı oluşmaktadır (35). Gebelik, emzirme ve çocukluk döneminde hızlı büyümeye kaynaklı ihtiyaç artışı fizyolojiktir (36). Ergenlik döneminde kan hacminin artmasıyla birlikte, vücutta demir ihtiyacı da artar. Yetersiz demir alımı durumunda bu dönemdeki demir depolarının azalmasına katkıda bulunabilir. Özellikle kadınlarda diyetle yetersiz demir alımı demir eksikliğinin önemli bir nedenidir ve gebelik sürecinde daha fark edilir hale gelir (37).

DEA'nin en önemli nedeni premenopozal kadınlarda adetle olan kanamalar, erişkin erkekler ve postmenopozal kadınlarda ise GİS kaynaklı kronikleşmiş kanamalardır (20). Melena, hemorajik travmalar, yoğun menstrüasyon, hemoptizi, hematemez ve hematüri gibi durumlar kan kaybının nedenleri arasında gösterilmektedir. Gastrointestinal sistem kanamaları genellikle gizli kanama şeklinde kendini gösterir ve genel olarak daha çok erkeklerde görülür. Bunlar dışında; tekrarlayan kan bağışları, doğum sırasında kan kaybı, gebelik ve doğum sonrası süreç gibi durumlar da kan kaybına neden olabilir. DE gastrointestinal malabsorpsiyon veya yetersiz demir alımı gibi nedenlerle ortaya çıkarsa, öncelikle eksikliğin neden kaynaklandığının araştırılması ve altta yatan kanser veya diğer kanamalı hastalıkların değerlendirilmesi gerekmektedir (38).

Kan kaybının yanı sıra, emilim bozukluğuna bağlı olarak DEA'e sebep olan hastalıklar (Crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, çölyak hastalığı gibi) nedeniyle demir eksikliği anemisi sık bir şekilde görülmektedir (39). Besinlerin bağırsaklardan hızlı geçişi, mide asidinin azalması ve anastomoz bölgesinde ülser oluşumu gibi nedenlerle parsiyel ve total gastrektomi ile gastroenterostomi operasyonları sonrasında emilim bozukluğu meydana gelerek demir eksikliği anemisi oluşabilir (40).

DEA'nin diğer sebepleri arasında antiasitler, multivitaminler, salisilat, kalsiyum ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar tipi ilaçlar ile intravasküler hemoliz, obezite cerrahisi, hemodiyaliz, pulmoner hemosiderosis ve paraziter hastalıklar gelmektedir (41).

Tablo 4. Demir eksikliği anemisinin nedenleri (42)

Yetersiz demir alımı <ul style="list-style-type: none">- Yetersiz beslenme- Vejetaryenler, veganlar
Artmış demir ihtiyacı <ul style="list-style-type: none">- Bebekler, okul öncesi çocuklar, ergenler- Hamile kadınlar: ikinci ve üçüncü trimesterler- ESA tedavisi
Demir kaybında artış <ul style="list-style-type: none">- Kancalı kurt istilası- Gastrointestinal benign ve malign lezyonlar- Salisilatlar, kortikosteroidler, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar- Ağır adet kanaması, hematüri- İntravasküler hemoliz (PNH, March hemoglobinüri)- İlaçlar: antikoagülanlar, antiplatelet bileşikler- Hemostaz kusurları (Kalıtsal hemorajik telanjektazi, von Willebrand hastalığı)- Sık kan bağıışı yapanlar
Demir emiliminde azalma <ul style="list-style-type: none">- Otoimmün atrofik gastrit- Gastrektomi, duodenal baypas, bariatrik cerrahi- Gluten kaynaklı enteropati- Helicobacter pylori enfeksiyonu- İlaçlar: PPI, H2 blokerleri
Çoklu nedenler (iltihapla ilişkili mutlak demir eksikliği) <ul style="list-style-type: none">- Yetersiz beslenmede kronik enfeksiyonlar- Kronik böbrek hastalığı- Kronik sistolik kalp yetmezliği- İnflamatuar bağırsak hastalıkları- Majör cerrahinin postoperatif anemisi

ESA: Eritrosit Stimüle Edici Ajan, PNH: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri, H2 blokerleri: Histamin reseptör blokerleri, PPI: Proton Pompa İnhibitörleri

2.1.2.3. Demir eksikliği anemisinin fizyopatolojisi

Demir metabolizması

Demir, insan vücudu için dışarıdan alınması zorunlu olan bir elementtir. İnsan metabolizmasında demir elementi birçok hayati fonksiyona sahiptir. Bunlar arasında oksijenin dokulara taşınması ve depolanması (hemoglobin ve miyoglobin), mitokondride elektron taşınması (sitokromlar), DNA (deoksiribonükleik asit), RNA (ribonükleik asit) ve protein sentezi gibi önemli işlevler yer almaktadır. Aynı zamanda, oksijenin taşınması ve kullanımı için gerekli olan hemoglobin proteininin yapı taşlarından biridir. Demir ferroz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) formları arasındaki dönüşüm ile birçok metabolik reaksiyonun katalizörü olarak görev yapar. Vücutta pek çok enzim ve protein tarafından kullanılan demir, metabolik süreçlerin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi için gereklidir (43).

Vücutta toplam demir miktarı, genellikle erkeklerde ortalama olarak 35-45 mg/kg arasında değişmektedir. Kadınlarda ise menstruasyon dönemindeki kan kayıpları ve erkeklere göre daha az olan kas kitlesi ve karaciğer kitlesi nedeniyle toplam demir miktarı daha düşüktür. Yaş, cinsiyet ve beslenme gibi etkenlere bağlı olarak demir miktarı değişiklik gösterebilir. Vücutta bulunan demirin yaklaşık olarak üçte ikisi hemoglobin şeklinde bulunmaktadır. Kalan kısım ise retiküloendotelial sistem makrofajlarında, karaciğerde ve kaslardaki miyoglobinde depolanır. Sadece çok küçük bir miktarı ise plazmada transferrine bağlı olarak bulunur (44).

Günlük besinsel demir ihtiyacı yaş gruplarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Reprodüktif yaşta olan kadınlarda genellikle 2-3 mg demir, yetişkin erkeklerde ise 1 mg demir ihtiyacı vardır. Adolesan dönemdeki bireylerde ise 2-3 mg demir tüketimi önerilmektedir (45). Menstruasyon dönemi olmayan kadınlarda günlük demir ihtiyacı genellikle 1 mg olarak belirtilmektedir. Gebelik ve laktasyon döneminde ise bu ihtiyaç artar ve yaklaşık olarak 3 mg demir önerilmektedir (46).

Vücutta bulunan toplam demir miktarı, diyet yoluyla alınan ve barsaktan emilen ile deri veya mukoza hücrelerinin dökülmesi, kanama gibi çeşitli nedenlerle kaybedilen demir arasındaki dengeyi koruyarak sağlanır (47). Demir, eksikliği veya aşırı yüklenmesi durumlarında önemli patolojilere neden olabilir. Demir homeostasisinin sürekliliği; diyet yoluyla alınan demirin enterositler tarafından

emilimi, makrofajlar tarafından dolaşıma geri salınımı ve hepatositlerde depolanmasıyla sağlanır. Bu süreç, vücuttaki demir seviyesini, inflamasyonu, enfeksiyonu, anemiye ve eritropoez aktivitesini düzenleyen ve karaciğer kaynaklı bir hormon olan hepsidin vasıtasıyla kontrol edilir (48).

Demirin emilimi, taşınması ve depolanması

Demir, jejunumun proksimalinden ve duodenumdan ferröz form şeklinde emilir. Demir emilimi vücutta iki yol ile gerçekleştirilir. Bunlardan biri ferröz demirin emilimi, diğeri de hem demirinin emilimidir. Diyetle alınan demirin %10'unu oluşturan hem demirinin emilim oranı yüksektir ve diyetteki faktörlerden çok az etkilenir. Gıdalarda ferrik formda bulunan non-hem demir ise besinler ile alınan demirin %90'ıdır ve bunun sadece %5'i emilir. Vücutta bulunan demir durumundan ve diyetteki faktörlerden non-hem demirin emilimi etkilenir (49).

Demirin emilimi demir depolarıyla ilişkilidir. Depolarda azalma gerçekleştiğinde emilim üç ila beş katına çıkmakta, depolar yeterli seviyeye geldiğinde ise demir emilimi azalmaktadır. Demir dengesi bu nedenle öncelikli olarak demir atılımının kontrolünden daha çok emiliminin kontrolü ile olmaktadır (50). Eritropoezin efektif veya inefektif olması demir emilimini etkileyen demir depoları dışındaki diğeri bir faktördür. İntestinal demir emilimi kırmızı kan hücresi yapımı arttığında artar (51). Demir emilimini belirleyen diğeri faktörler arasında hipoksi ve inflamasyon da vardır (52). Demir hemostazında görev alan önemli proteinlerden biri hepsidindir (53). Hepsidin akut faz reaktanı olarak fonksiyon görür. Enterositlerden demir emilimini ve dalakdaki makrofajlardan plazmaya demir salınımını kontrol etmek hepsidinin diğeri işlevlerindedir (54). Popülasyonun genelinde; genç kadınlarda ve kızlarda hepsidin düzeyleri düşükken postmenopozal kadınlarda daha yüksektir. Serum ferritin seviyeleri ile hepsidin seviyelerindeki bu dalgalanmalar arasında doğrudan korelasyon vardır. Hepsidin transkripsiyonu DE'de baskılanır. Demirin emilimini ve vücut depolarından serbest bırakılmasını bu uyarlanabilir mekanizma kolaylaştırır (53).

Et dışındaki kaynaklardan alınan non-hem demirinin ve et türü gıdalardan alınan hem demirinin emilim şekilleri birbirinden çok farklıdır. Hem demiri ferröz halde bulunur. Demir eksikliği oluştuğunda hem demirinin emilimi 2-3 kat

artmaktadır. Duodenumdaki düşük pH ve gastrik asidite hem demirinin emilimi için gerekli değildir. Hem demirinin (Fe^{+2}) emiliminin sitrik asit ve askorbik asit gibi emilimi kolaylaştıran faktörlere ihtiyacı yoktur. Ayrıca besinlerdeki demir bağlayıcılar da emilimi etkilemez. Yalnızca kalsiyumun emilimi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (55). Hem enterosite HCP-1 (hem taşıyıcı protein 1) yardımıyla girer. Hem oksijenaz (HO) enzimi ile mukozal hücre içindeki hemin proporfirin halkası yıkılır ve açığa demir çıkar. Sonrasında hem dışı (inorganik) demirle aynı rotayı kullanarak sürecine devam eder. Non-hem demirin emilimini düzenleyen sistem moleküler olarak ciddi kontrol gerektiren kompleks bir yapıdır. Non-hem demirin çoğu ferrik formdadır. Bu ferrik (Fe^{+3}) demirin lümen, duodenal villüstaki enterosite alınımı için düşük lümen içi pH'a yani mide asiditesine ihtiyaç vardır (56). Duodenumdaki düşük pH'a sahip ortam ferröz (+2 değerli) demirin emilmesine yardım eder. Askorbik asit, hidroklorik asit gibi indirgeyici maddeler bu emilimi kolaylaştırırken; fosfatlar, fitatlar, tannat, antiasitler de olumsuz etkiler (57).

İnorganik demirin duodenal enterositlerde emilimi için ilk adım, duodenal sitokrom b-reduktaz tarafından ferrik demirin (Fe^{+3}) ferröz demire (Fe^{+2}) dönüştürülmesidir. Bu noktadan sonra, ferröz demir, duodenal fırçası kenar membranındaki divalan metal taşıyıcı (DMT1) aracılığıyla enterositte içeri alınır. DMT1, özellikle jejunumun proksimal bölgesinde yoğun olarak bulunur. Diyetle alınan demir eksikliği durumunda, özellikle demir emiliminin yüksek olduğu villusların apikal kenarındaki enterositlerin 2/3 apikal bölgesinde nramp2 izoformunun ekspresyonu artar. Vücuttaki demir depolarının artması, demirin transferine bağımlı olarak ferritin ve transferrinde artış şeklinde kendini gösterir. Bununla birlikte, demirin kript hücrelerindeki artış, differansiye olan enterositlerdeki DMT1 yapımını azaltır. Sonuç olarak, diyetle alınan demirin emilimi azalır. Bu durum demir eksikliğinde ise tam tersine döner. Demir taşıyıcılarının ve emiliminin villus hücrelerinde arttığı görülür. Bu nedenle, serum ferritin düzeyleri ile duodenal mukoza hücrelerindeki DMT1 düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır (58).

Hepatosit, plasental sinsityotroblast hücreleri, enterosit ve makrofajdan demir çıkışını sağlayan en önemli protein ferroportindir. Organizmada demir gereksinimi olduğunda, emilimden sonra demir enterositin bazolateral yüzeyine taşınır ve ferroportin aracılığıyla dolaşıma salınır. Ferroportin, transmembran yerleşimlidir.

Bir hepsidin reseptörü olan ferroportin vertebralılarda bilinen tek hücrese demir dağıtıcıdır. Hücre duvarındaki ferroportin hepsidin ile uyarıldığında azalır ve demir salınımı plazmaya azaltılmış olur. Demirin hücreden çıkışı ferroportin aracılığıyla önemli bir kısıtlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir (49, 59, 60).

Kan plazmasında demir transferrine bağı olarak kullanılacağı ve depolanacağı yerlere taşınmaktadır. Demir bağlama kapasitesinin fizyolojik sınırlarda yalnızca %30-40'ı kullanıldığından, transferrine bağı demir miktarı yaklaşık 4 mg'dır (61). Demir, transferrine bağı olarak hedef hücrelere (özellikle eritroid hücrelere, yanı sıra immün ve hepatik hücrelere) reseptör aracılı endositoz yoluyla giriş yapar. Tf-TfR kompleksi hücre içine alınarak bir endozom oluşur. Endozomun içindeki pH, endozomlara alınan hidrojen (H^+) iyonları ile proton pompası yardımıyla düşürülür. Bu asidik ortamın etkisiyle, transferrin (Tf) demirden ayrılır ve ferrik (Fe^{+3}) demir yeniden ferröz (Fe^{+2}) forma redükte edilir. Demirin endozomal zardan sitoplazmaya geçişi DMT1 (divalent metal transporter 1) ile gerçekleşir. Sitoplazmada bulunan demir, mitokondri içinde hem sentezi gibi süreçlerde veya diğere metabolik işlemlerde kullanılır (62).

Eritroblastlar içerisinde, mitokondrial hem sentezinin son adımı olan protoporfirin IX'a demir eklenmesini sağlayan ferroşelataz enzimine demir temininde, mitokondri içine demirin taşınmasında önemli bir rol oynayan mitoferrin kritik bir işleve sahiptir (63). Son olarak Abcb6 gibi hem taşıyıcıları mitokondrilerden sitozol içine hemin transferini gerçekleştirir. Hem globin ile birleşerek hemoglobini (Hb) oluşturur. Hemin fazlası sitoplazmik hem taşıyıcıları aracılığıyla eritroid hücrelerden uzaklaştırılır. Fazla demir ise ferritin formunda depolanır. Makrofajlar ve karaciğere, demirin en önemli depolama bölgeleri olsada; transferine bağı demir, fonksiyonel ihtiyaçları karşılamada en önemli kaynaktır (62).

Demir hücre içine bırakıldıktan sonra, apotransferrin (apoTf) - TfR kompleksi hücre yüzeyine geri taşınır ve transferrin (Tf) plazmaya salınarak yeniden kullanılabilir (64). Transferrin, hücre yüzeyine bağılandığı iki reseptör olan Transferrin Reseptörü 1 (TfR1) ve Transferrin Reseptörü 2 (TfR2) aracılığıyla hücrelere giriş yapar. Hepatositler, demir alımını TfR1 ve TfR2 üzerinden gerçekleştirir. TfR1, hücre yüzeylerinin tamamında bulunur ve transferrinin hücreye alınmasından sorumludur.

TfR2 ise hepatositlerde yer alır, transferrin doygunluğunu algılamak için bir duyarga görevi görür ve hepsidin aracılığıyla demir metabolizmasını düzenler (65, 66). Transferrinin TfR1'e olan duyarlılığı, TfR2'ye kıyasla 30 kat daha fazladır. İnsanlarda karaciğerde demir birikimine neden olan herediter hemokromatoz adlı bir hastalığa (HFE3) yol açan mutasyonlar, TfR2 geninde bulunur (67). Bu olay, TfR2'nin TfR1 gibi demir alımından sorumlu olmadığını ancak demir depoları ve duodenum arasındaki iletişime katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (68).

Günlük olarak üretilen kırmızı kan hücrelerinin demir ihtiyacının büyük bir kısmı makrofajlardaki demir döngüsünden sağlanır. Bu nedenle, günlük olarak alınan 1-2 mg demir yalnızca günlük demir kaybını karşılayabilecek düzeydedir. Kemik iliğinde eritropoezis için gereken demirin sağlanmasında, vücuttaki demirin iç döngüsü büyük önem taşır. Makrofajlar fagosite ettiği kırmızı kan hücrelerinden demir alır. Makrofajların vakuollerindeki membranlarında demir taşıma işlemi DMT1 benzeri bir taşıma proteini olan Nramp-1 aracılığıyla gerçekleşir. Makrofajlarda oluşan demir ya makrofaj ferroportin aracılığıyla plazmaya salınır ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanır. Enterositlerde olduğu gibi hücrenin tek demir çıkış mekanizması ferroportindir. Demir hepatositlerden ve makrofajlardan plazmaya aktarılırken, taşınabilmesi için tekrar ferrik (Fe⁺³) formuna dönüştürülmeli ve oksitlenmelidir. Bu oksidasyon sürecinde, seruloplazmin adı verilen bir proteine bağlı olan ferrioksidaz demirin oksidasyonunu ve transferini gerçekleştirir (62, 69).

Demirin büyük bir kısmı vücutta apoferritin adlı bir proteine bağlanarak ferritin olarak depolanır. Bir kısmı hemosiderin adı verilen bir formda depolanırken, diğer bir kısmı ise kaslarda oksijen depolayan protein olan miyogloblin olarak bulunur (70).

Demirin atılımı

Demir dışkı yoluyla, safra ile, saç, tırnaklar ve idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. (71). Günlük olarak deri ve mukozal dökülme, idrar ve dışkı yoluyla yaklaşık 1 mg demir kaybedilir. Ancak premenopozal kadınlarda adet kanamalarıyla günlük demir kaybı yaklaşık olarak 2 mg'ye kadar yükselir. Vücutta demir eksikliği oluşmaması adına bu kaybedilen kısmın yerine konması son derece önemlidir (47).

2.1.2.4. Demir eksikliği anemisinin fizyopatolojik aşamaları

Prelatent dönemde, vücuttaki demir depoları azalmış veya tamamen tükenmiş olabilir. Hemoglobin, hematokrit ve serum demir yoğunluğu değerleri normal sınırlarda olabilir. Bununla birlikte, kemik iliği depo demirinde azalma veya yokluğunun yanı sıra düşük serum ferritin düzeyi, demir eksikliğinin bu evresinin belirleyici özellikleridir.

Latent dönemde, depo demiri yanında serum demiri (SD) ve transferrin saturasyonu azalırken, hemoglobin ve hematokrit değerleri normal aralıklarda bulunmaktadır.

Belirgin demir eksikliği anemisi (DEA) döneminde; depo demiri, serum demiri, transferrin saturasyonu ve ayrıca hemoglobin ile hematokrit değerleri de azalmıştır, bu durum anemiyle sonuçlanır (72).

2.1.2.5. Demir eksikliği anemisinin kliniği

DEA'nin belirtileri, demir eksikliğine neden olan faktöre, aneminin ilerleme hızına ve şiddetine, kişinin eşlik eden sağlık sorunlarına ve hatta yaşam tarzıyla ilişkili farklılıklar gösterir (73). Hafif-orta şiddetinde DE olan hastalar genellikle herhangi bir belirti göstermeyebilir (74). Bazen hastalar herhangi bir belirti göstermese ve fizik bakıları doğal olsa bile, sadece laboratuvar tetkikleri sonucunda demir eksikliği tanısı konabilir. Solukluk, demir eksikliğinin en yaygın semptomudur ve özellikle deri, konjonktiva ve tırnak yataklarında belirgin şekilde görülebilir (75). Demir eksikliği anemisinde tedavi öncesinde rastlanılan kulak şikayetleri (uğultu, tinnitus, dolgunluk ve tolerans) tedavi sonrasında belirgin derecede azalır (76).

Anemide en önemli semptomlardan biri de kronik yorgunluktur. Fizik bakıda cildin ve konjonktivanın solukluğu, yorgunluk, nefes darlığı, zayıf kapiller dolum, taşikardi gibi çeşitli semptomlar ortaya çıkar. Hastada anemi şiddetliyse kalp yetmezliği belirtileri de gösterebilir. Diğer klinik bulgular arasında mavi sklera, koilonişi, disfaji, özofageal web, anguler stomatit ve glossit vardır (77). Tırnak bombeliğinin kaybolması ve gittikçe içe çökmesi (koilonişi), DE'e özgü bir belirtidir (78). Plummer-Vinson sendromu, uzun süreli ve ciddi demir eksikliği sonucu oluşan

bir hastalıktır ve kaşık şeklindeki tırnaklar, özofageal web ve glossit gibi belirtiler gösterir. Bu sendrom, ileride özofagus kanseri gelişimine yol açabilir (45).

Pika, gıda olmayan maddelerin yeme isteği olarak adlandırılır. Bu durum demir eksikliği anemisinde gözlemlenebilir. Demir eksikliği olan çocuklar buz (pagofaji) ve toprak (jeofaji) gibi çeşitli maddeleri yeme eğiliminde olabilir (79). Pika, genel olarak birçok klinik durumda görülebilir ve sadece demir eksikliği için spesifik bir belirti değildir. Ancak, pagofaji (buz yeme) oldukça spesifik bir şekilde kabul edilir (80).

Demir eksikliği anemisi; kan viskozitesinde azalmaya, sistemik vazodilatasyona, sodyum ve su retansiyonuna, plazma hacminde artışa, kardiyak hipertrofiye, kardiyak outputta artışa ve kalp yetmezliğine neden olabilir (81).

Demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında önemli bir rol oynar. Demir eksikliği durumunda bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesi nedeniyle uyuklama, apati, irritabilite, dikkat eksikliği, hafıza sorunları ve konsantrasyon azalması gibi belirtiler ortaya çıkabilir (82). DE'nin huzursuz bacak sendromu (HBS) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (83).

Demir eksikliği durumunda hem hücre içinde hem de hücre dışında bulunan demir içeren bileşikler yeterince işlevlerini yerine getiremez. Bu durum çeşitli etkileriyle birlikte hücre fonksiyonlarında, büyüme ve motor gelişimde, fiziksel kapasite ve iş gücünde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, bağışıklık sisteminde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişikliklere neden olur (84-86).

2.1.2.6. Demir eksikliği anemisinin tanısı

Demir eksikliği tanısında ilk adım; ayrıntılı bir anamnez almak, fizik muayene yapmak, tam kan ve retikülosit sayımı ile periferik kan yaymasını incelemektir (87). Anamnez, detaylı bir şekilde alınmalıdır. Kanama durumları (menoraji, melena, hematüri, hematemez, epistaksis), kullanılan ilaçlar, beslenme durumu, pika, aile öyküsü ve aneminin süresi gibi konular anamnezde sorgulanmalıdır (88). Fizik muayenede anemi ve beraberindeki diğer sistemik hastalıkların bulguları aranmalıdır. Öncelikle tetkiklerden, demir eksikliği tanısı için tam kan sayımı ve periferik yayma yapılması önemlidir. Tam kan sayımında ilk olarak Hb ve Hct düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre doğal olup olmadığı kontrol edilmelidir. Anemi tespit edilmesi

durumunda ileri tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Anemisi olan bir hastada demir eksikliği anemisi (DEA) teşhisi koyabilmek için laboratuvar bulgularının demir eksikliğini desteklemesi gerekmektedir. Bu bulgulardan serum ferritin düşüklüğü (15-20 ng/mL'nin altında) ve düşük hemoglobin düzeyi (erkeklerde 13 g/dL'nin, kadınlarda 12 g/dL'nin ve gebelerde 11 g/dL'nin altı) tanı için yeterlidir (20).

Demir eksikliği tanısı için MCV'nin 80 fL altında, serum ferritinin 25 ng/mL'den düşük ve MCHC'nin 27 pg'ın altında olması gereklidir. Serum demirinde azalma ve TDBK'de artış da bunlara eşlik eder. Mikrositoz, hipokromi, poikilositoz ve anizositoz periferik yaymada görülen bulgulardır. Bunlardan anizositoz DEA erken belirtisidir ve tam kanda RDW (eritrosit dağılım aralığı) ile gösterilir. Normal değeri %13,4'tür (89, 90).

Hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) ölçümleri anemide en etkin ve en çok kullanılan testlerdir. Eritrositlerde hemoglobin konsantrasyonunun belirlenmesi daha duyarlıdır. Aneminin doğrudan bir göstergesi olan hematokrit ise tam kan içindeki eritrosit yüzdesini ifade eder (91). DEA erken döneminde ise eritrositler normokrom normositer şekilde görülebilir (35). Semptomatik hastada hemoglobin seviyesi genellikle 8g/dL'nin altına düşmüştür. Eritrosit indekslerinin mikrositik olması için hematokrit seviyesinin %31-32'nin altına inmesi gerekir (45).

Serum ferritin düzeyi, demir depolarını gösteren en iyi non-invaziv bir testtir. Normal referans aralığı genellikle kadınlarda 15-150 ng/mL, erkeklerde ise 15-300 ng/mL arasında değişir. Ferritin düzeyinin <15-20 ng/mL olması ve başka bir hastalıkla ilişkili olmaması durumunda DE olarak değerlendirilir. Ferritin değerinin <50µg/L olması, eşlik eden bir hastalığı olan bireylerde demir eksikliği ile uyumlu olarak değerlendirilir. DEA açısından gri bölge olarak adlandırılan serum ferritin değeri ise 20-100 µg/L'dir. Bunun yanında ferritin; akut ve kronik inflamasyon, enfeksiyonlar, organ ve doku hasarı, kanser gibi birçok durumda artabilir. Çünkü ferritin bir akut faz reaktanıdır. Yaşla birlikte serum ferritin seviyesinin yükseldiği görülebilir. Bu sebeple geriatric popülasyonda ferritin düzeyi DEA tanısı koymada tek başına güvenilir bir test değildir (20).

15-45 µg/L arasında olan serum ferritin düzeyleri, demir eksikliği anemisinin erken teşhisini sağlayabilir. 46-99 µg/L arasındaki serum ferritin seviyeleri ise tanı ve

takip için; Fe, transferrin saturasyonu ve TDBK gibi diğer demir seviyesi belirleyicileri ile ek bir değerlendirilme gerektirir (92). Demir eksikliği durumlarında, transferrin seviyeleri yükselir çünkü karaciğerde bu proteinin sentezi artar ve hemoglobin sentezi yapan bölgelerden apoferritin salınımı artar. Bu durumda, demir miktarı düşürülerek bu molekülün bağlanması sağlanır. Bu da transferrin saturasyonunun (serum demiri/TDBKx100) düşmesine ve TDBK'de bir artışa neden olur. Hücresel düzeyde, DE olanlarda transferrin reseptörlerinde artan seviyeler bulunur (93). Transferrin saturasyonu, normalde %20-50 aralığında bulunur ve bu değerler eritropoez için gerekli olan demirin yeterli olduğunu gösterir. Transferrin saturasyonu %15'in altına düştüğünde, eritropoez için gereken demirin azaldığı anlaşılır. Kesin olarak demir eksikliği diyebilmek için transferrin saturasyonunun %10'un altına düşmesi gerekmektedir (94). Serum transferrin reseptörlerinin (sTfR) ölçülmesi, demir durumunun başka bir belirleyicisidir. Bu test, DEA ile kronik hastalık anemisi (KHA) arasındaki ayrımı yapmak için kullanılabilir (92).

DEA teşhisinde, demir seviyeleri tek başına anlamlı bir tanı kriteri değildir. Ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu gibi diğer parametrelerle beraber değerlendirilmesi gerekmektedir. Serumdaki demir miktarı, diyet ve farmakolojik tedavi gibi faktörlerden etkilenebileceği için ölçüme geçilmeden önce bir gece açlık süresi gereklidir (95).

Demir eksikliğinin kesin bir şekilde belirlenemediği durumlarda, kemik iliği demir depolarının incelenmesi önemli bir yöntemdir. Kemik iliğinde makrofajlarda demir yoktur ve eritrosit öncü hücrelerinin yalnızca %10'undan daha azı demir yüklü granüller barındırır. Demir depolarının bulunmaması, DE'nin varlığını ispatlar ve tanı koymak için kabul edilen altın standarttır (45).

2.1.2.7. Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı

DEA'nin ayırıcı tanısında üç farklı olay akılda tutulmalıdır (96). İlk olarak globin zincir sentezindeki anormallikler, talasemiler, ilgili etnik gruplarda hipokromik anemi varlığında ilk akla gelmesi gereken sebeptir. İkincisi sideroblastik anemiler, hem sentezindeki bozukluklar nedeniyle demir birikimiyle sonuçlanan hipokromik anemilerdir (45). Son olarak ise eritroid iliği yetersiz demir desteğinin olduğu kronik inflamatuvar hastalıklardır (96).

Kronik hastalık anemisi genellikle normokrom normositik olmasına rağmen, bazen de hipokrom mikrositik olabilir. Bu nedenle DEA ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Demir seviyesi ve TDBK düşmüş, ancak serum ferritin seviyesi normal veya yükselmiş ise kronik hastalık anemisinden söz edilebilir. Nadiren de olsa, kronik hastalık anemisi demir eksikliği anemisiyle birlikte görülebilir (97).

Kronik enfeksiyonların ayırıcı tanısında, serum çözünebilir transferrin reseptör düzeyleri önemlidir. DE, talasemi ve hemolitik anemiler gibi durumlarda bu düzeyler artabilir. sTfR / log ferritin değerleri, DEA'nin tanısında faydalı olabilir (98). sTfR seviyeleri; ferritin, eritropoetin ve ortalama korpusküler hacim (MCV) düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde tanı değerini artırır. sTfR, inflamatuvar durumlarda ferritin gibi akut faz reaksiyonundan etkilenmez. DEA ile birlikte kronik inflamatuvar durumların varlığında, demir durumunu gösterdiği için sTfR değerli bir testtir. Ancak rutin kullanımı sınırlıdır. Çünkü farklı teknik ve referans aralığı gereksinimleri vardır ve maliyetli olabilir (99). Bu nedenle, sTfR ölçümü DEA'nin tanısı ve KHA'den ayırt edilmesinde önemli bir tanısal araç olarak kabul edilir (100).

Talasemiler çeşitli ağırlık derecelerinde olabilen bir grup ailesel mikrositer anemi sebebidir. Otozomal resesif (OR) kalıtılan bu genetik bozukluk daha az miktarlarda haberci DNA yapımına yol açarak Hb polipeptid zincirlerinin yetersiz kalmasına neden olur. Farklı klinik ve biyokimyasal özellikler gösteren çeşitli talasemi tiplerinde, hemoglobin (Hb) molekülünün farklı polipeptid zincirlerinde üretim kusurları bulunur. Beta talaseminin taşıyıcılık şekli, heterozigot ve hafif anemi ile seyreden duruma talasemi minör denir (101). DEA ile en çok karıştırılan mikrositer anemi şekli olan talasemi minör hastaları klinik olarak asemptomatiktir. Bu yüzden gereksiz laboratuvar incelemeleri ve demir yüklenmesi riskiyle karşılaşabilirler (102). Talasemi ile DEA'nin ayırıcı tanısında ilk olarak tam kan sayımında RBC belirlenir. RBC talasemi taşıyıcılarında genellikle artarken, DEA'nin seviyesine göre az ya da çok azalmıştır. Mentzer indeksi talasemide 13'ün altında iken, DEA'de bu değer 13 ve üstündedir (102, 103). Talasemi ile DEA'nin ayırt edilmesinde RDW de önemli bir araçtır (104). Mikrositoz varlığında RDW'nin normal olması talasemiye, RDW'nin 15'in üzerinde olması ise DEA'ni düşündürür (87).

Mentzer indeksi (MI) değerlerine göre talasemi taşıyıcılığı olabileceği düşünülen hastalarda ferritin, serum demiri ve TDBK de bakılmalıdır. Ferritin değeri yüksek olan hastalarda hemen, ferritin değeri düşük olanlarda ise demir tedavisi sonrasında hemoglobin elektroforezi yapılmalıdır (105). Beta talasemiler, Hb elektroforezi ile teşhis edilir. Elektrofez sonucunda HbA2 seviyesinde (normal düzey %1 - %3.5) artış saptanır (106). DE globin zincir sentezini baskılayarak HbA2 artışını gizleyebilir (107, 108). Bu sebeple DE olan kişilerde tedaviden önce Hb elektroforezi yapılması önerilmez. Talasemi minör için asıl önemli nokta genetik danışmanlıktır. Çünkü talasemi minrl anne ve babanın doğacak çocuklarının talasemi major olma riski %25'tir. Türkiye'de talasemi taşıyıcılığı prevalansının %3 olması sebebiyle ocuk sahibi olmak isteyen kişilerin talasemi taşıyıcılığı açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (101, 105, 108).

Sideroblastik anemiler, heterojen bir hastalık grubu olsa da ineffektif eritropoez, doku demirinde yükseklik, dolaşımda hipokromik eritrositler ve kemik iliğinde fazla sayıda halkalı sideroblastlar gibi ortak özellikleri mevcuttur. Akkiz veya herediter olabilirler (109). Sitoplazması veya nukleusu etrafında (mitokondride) demir birikimi görülen normoblastlar sideroblast olarak isimlendirilir. Eritrosit öncüllerinin mitokondrisinde demir birikmesi, kusurlu hem sentezinden dolayı meydana gelmektedir (110).

2.1.2.8. Demir eksikliği anemisinin tedavisi

DEA tedavisinde hedefler şunlardır: altta yatan nedeni ortadan kaldırmak, uygun sürede etkili tedavi sağlamak ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmektir. İlk aşamada, kan kaybının nedenleri araştırılır. Gastrointestinal ve jinekolojik değerlendirmeler, gizli kanama taramaları ve radyolojik/endoskopik araştırmalar ile gizli kanama kaynağı araştırılır. Devam eden demir kaybının önüne geçmek için, altta yatan problemin mutlaka çözülmesi gerekmektedir (78, 111). Buna ek olarak, tüm hastalarda hem kansızlığı düzeltmek hem de depoları yerine koymak için demir takviyesi yapılması önemlidir (112).

Demir tedavisi oral, intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanabilir. Ancak intramüsküler demir tedavisine çok nadir başvurulmaktadır. Oral ve intravenöz demir arasındaki tercih; aneminin şiddetine, farklı demir replasman ürünlerinin

maliyetlerine ve bulunabilirliğine, ayrıca hastanın oral demir ilaçlarını tolere etme yeteneğine bağlı olarak belirlenir (113).

Oral tedavi

DEA olan hastaların çoğunda, etkili, güvenli ve ekonomik olması nedeniyle oral demir tedavisi ilk tercih olarak kullanılmaktadır (20). Oral demir preparatları, emilim sorunu olmayan, sindirim sistemi hastalığıyla engellenmeyen ve oral demiri tolere edebilen hastalara verilebilir (114). Oral demir tedavisinde, oral ferro demir tuzları ferrik demir tuzlarına göre daha iyi emildikleri için tercih edilir. Bu nedenle, Fe^{+2} preparatları (glukonat, sülfat, fumarat) oral tedavide tercih edilir. Fe^{+2} preparatları, Fe^{+3} preparatlarına kıyasla daha etkili, daha ekonomik ve yan etki yönünden daha güvenlidir (115).

Erişkinlerde en iyi yanıt genellikle günlük 200 mg elementer demirin kullanılmasıyla elde edilir. Tedavi dozları bulguların şiddetiyle, ferritin seviyesiyle, hastanın yaşıyla ve GİS yan etkileriyle ilişkili olarak 100-200 mg arasında değişebilir. Günlük 200-300 mg dozunda alınan demir, yaklaşık 50 mg demir emilimi ile sonuçlanır. Bu doz normal fonksiyon gören bir kemik iliği ve uygun eritropoietik uyarıya sahip birinde normale göre 2-3 kat daha fazla eritrosit üretim düzeyini yansıtabilir (116, 117).

Oral demir preparatları bazı yan etkilere neden olabilir, bunlar arasında bulantı, diyare, hazımsızlık, kusma, konstipasyon veya koyu renkli dışkı bulunur. Bu tür GİS yan etkileri azaltmak için 4-5 gün içinde dozu giderek arttıracak şekilde demir preparatını düşük bir dozla başlamak, parçalı dozlarda veya gıdalarla eş zamanlı ya da sonrasında almak uygun olabilir (118). Demir preparatlarının uygun dozda günlük olarak tek bir doz halinde alınması veya bölünmüş dozlara ayrılarak alınması arasında farklılık olmadığı bildirilmektedir (119).

Demirin emilimi çeşitli ilaçlarla etkilenerek azalabilir. Bu yüzden başka bir ilaçla alınacaksa aralarında en az iki saatlik bir zaman dilimi olmalıdır. Demirin emilimi mide açken alındığında (yemekten yaklaşık iki saat sonra) artış gösterir. C vitamini veya asitli meyve suları emilimini artırırken; diğer multivitaminler, kalsiyum ve antiasitler demirin emilimini azaltır. Çay gibi tein içeren yiyecekler, kepek veya tahıl gibi besinler veya mide asidini azaltan tıbbi tedaviler (PPI, antiasitler ve H2

reseptör blokerleri) demir emilimini azaltma etkisine sahiptir. (120). Portakal suyu veya kırmızı etli gıdalarla demir alımı, demir emilimini artırır (118). Tedavi sırasında hem demir hem de E vitamini verilmesi, sadece demir verilmesine kıyasla daha erken retikülosit yanıtı sağlar ve mikrositoz daha hızlı düzelir (121).

Parantral tedavi

Oral demirin GİS yan etkilerine dayanamayan hastalar için (örneğin yaşlı bireyler, gebe kadınlar ve mevcut gastrointestinal bozukluğu olan bireyler gibi), IV demir uygundur. Şiddetli veya devam eden kan kaybı olan kişilerde IV demir gerekebilir. Malabsorpsiyon sendromları (örneğin çölyak hastalığı, bakteri üremesi, Whipple hastalığı), gastrik asidi azaltan mide ameliyatları (bypass, rezeksiyon) oral demirin bağırsak emilimini ciddi şekilde etkileyebilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde, Hb düzeyi 10,5 g/dL'den düşük olanlar veya üçüncü trimesterde, oral demirin gelişmekte olan fetusa yeterli miktarda demir sağlaması muhtemel değildir. Bu tür durumlarda parenteral demir tedavisi tercih edilir (113).

Toplam doz aşağıdaki formülle hesaplanarak tedavi planlanır (122).

Toplam demir dozu (mg) = ağırlık (kg) x (Normal- hasta hemoglobin farkı) x 2,4 + 500

Parantral demir tedavisi sırasında bölgesel lenf nodu hassasiyeti, enjeksiyon yerlerinde ağrı, renk değişimi gibi lokal yan etkiler görülebilir. Damar içi uygulamalarda ise vende ağrı ve hiperemi yapabilir, tromboflebite yol açabilir, metalik tat hissedilir. Bunlar dışında parantral demir tedavisi sırasında erken ve geç olmak üzere sistemik belirtiler de gelişebilir. Erken reaksiyonlar arasında baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, ürtiker, anaflaktoid reaksiyonlar görülürken; geç reaksiyonlar da lenfadenomegali, miyalji, artralji olabilir (96).

2.1.2.9. Tedavi izlem ve takip

Oral demir tedavisi ile DEA'nde hemoglobin seviyesi genellikle 2-4 hafta içinde 1-2 g/dL artar. Bu nedenle, tedavinin başladığı tarihten itibaren 2-4 hafta sonra bir kan sayımı yapılması önerilir. Eğer uygun demir dozları uygulanmış ve altta yatan neden düzeltilmişse anemi genellikle 2-4 ay içinde iyileşir. Oral demir tedavisi sırasında bazı yan etkiler görülebilir, bunlar arasında kusma, dişlerde boyanma, bulantı, karın ağrısı, konstipasyon, epigastrik ağrı ve dışkıının siyahlaşması yer alabilir

(123). Hemoglobin değerinin normale dönmesinden sonra depoların tam olarak dolabilmesi için, genellikle ferritin değerinin 50 ng/mL'nin üzerine çıkana kadar ya da 3-6 ay daha tedaviye devam edilmesi önerilir (20).

Oral demir tedavisine yanıt elde edilemeyen hastalarda uygunsuz doz ve şekil, hastalığı komplike hale getiren ek durumlar, demir kaybının devam etmesi, demir emiliminin bozuk olabileceği ve tanı yanlışlığı düşünölmelidir (124).

Önerilen endikasyonlar çerçevesinde parenteral tedavi uygulanan hastalar tedavinin ardından 4-8 hafta içinde yeniden değerlendirilmelidir (122).

2.2. Uyku

Uyku, beynin en önemli işlevlerinden biridir. Öğrenme yeteneği, konsantrasyon ve hafıza gibi faktörlerde hayati bir rol oynar. Beyni daha az karmaşık bir hale getirerek kısmi ya da tam bir bilinçsizlik sağlar. Fiziksel sağlığı büyük ölçüde etkileyen insomnia ve obstrüktif uyku apnesi gibi durumlar oldukça sık görülür. Uyku sorunları depresyona, yorgunluğa, okula/işe ilgi eksikliğine, baş ağrısına, sık soğuk algnılığına ve eklem sorunlarına neden olur. Hatta bazen ölüme bile yol açabilir. Birçok trafik kazası ve ölümün nedeni uykusuzluktur (125).

2.2.1. Uykunun fizyolojisi

Hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uykusu ve hızlı göz hareketi (REM) uykusu olmak üzere iki tür uyku vardır. NREM uykusu, göreceli bir derinlik sürekliliğini temsil eden 1, 2, 3 ve 4. aşamalara ayrılır. Her aşama beyin dalga modellerindeki, göz hareketlerindeki ve kas tonusundaki varyasyonlar dahil olmak üzere benzersiz özelliklere sahiptir. Fizyoloji ve davranıştaki günlük ritimler olan sirkadiyen ritimler, uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler. Ek olarak, uyku-uyanıklık sisteminin, biri uykuyu destekleyen diğeri ise uyanıklığı koruyan iki ana sürecin etkileşimi ile düzenlendiği düşünölmektedir (126).

2.2.2. Uyku-uyanıklığın oluşumu

24 saatlik periyotlarla tekrar eden evrelerden oluşan sirkadiyen ritim tarafından belirlenir. Suprakriyazmatik nükleus adı verilen bir yapı anterior hipotalamus bölgesinde yer alır ve sirkadiyen ritmi düzenler. Bu ritmin oluşumunda en etkili uyaran güneş ışığıdır. Gözdeki retinal fotoreseptörler, ışık uyaranlarını algılayarak

suprakiazmatik çekirdeği etkiler. Bu uyarılar sonucunda melatonin adlı bir hormonun sentezi gerçekleşir. Karanlıkta en yüksek seviyelere ulaşan melatonin suprakiazmatik çekirdeğin ritmik aktivitesine bağlı olarak salgılanır. Bu şekilde geri besleme mekanizmasıyla çekirdeğin aktivitesini düzenler. Karanlıkta hipotalamusta nöroendokrin düzenlemeler değişir ve melatonin gibi bazı hormonların salgılanması artarken bazılarının baskılanması uykunun başlamasına katkıda bulunur (127).

Uykuyu teşvik eden ve uyanıklığı sağlayan olmak üzere uyku-uyanıklık sisteminin iki ayrı yolak tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. (128). Retiküler aktivasyon sistemi, beyin sapında bulunan bir sistemdir ve uyanıklığı destekler. Ana nörotransmitterleri arasında noradrenalin (loqus seruleus kaynaklı), serotonin (raphe çekirdeklerinden kaynaklı), histamin (tüberomamiller çekirdeklerinden kaynaklı), dopamin (ventral periakuaduktal gri alandan kaynaklı) ve asetilkolin (pedinkülopontine tegmentumdan kaynaklı) bulunur. Uykuyu sağlamak için ise uyanıklık sistemini baskılayan nöronlar ventrolateral pre-optik alandan (VLPO) kaynaklanır ve adenosin gibi bir nörotransmitter kullanılır. VLPO ayrıca suprakiazmatik çekirdekten önemli sirkadiyen uyarılar alır (128-130).

2.2.3. Uyku evreleri

Bir uyku periyodu boyunca, NREM ve REM uykusu döngüsel olarak değişir. Bu iki uyku türü arasındaki geçişlerin işlevi henüz anlaşılammıştır, ancak düzensiz döngü ve/veya uyku evrelerinin olmaması uyku bozuklukları ile ilişkilidir (131). Bir uyku bölümü 2. aşamaya ilerleyen kısa bir NREM aşaması 1 dönemiyle başlar. Ardından 3. ve 4. aşamalar ve son olarak REM'e geçer. Bireyler gece boyunca REM uykusunda kalmazlar, daha çok NREM ve REM aşamaları arasında döngüler yaparlar. NREM uykusu, total uyku süresinin yaklaşık %75 ila %80'ini oluştururken, REM uykusu geriye kalan %20 ila %25'ini oluşturur. İlk NREM-REM uyku döngüsü genellikle 70 ila 100 dakika arasında sürer. İkinci ve sonraki döngüler ise yaklaşık 90 ila 120 dakika sürebilir ve daha uzun olabilir (132). Normal yetişkinlerde REM uykusu gece ilerledikçe artar ve uyku epizodunun son üçte birinde en uzun sürer. Uyku epizodu ilerledikçe 2. aşama NREM uykusunun çoğunu oluşturmaya başlar ve 3. ve 4. aşamalar bazen tamamen kaybolabilir (126).

Hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (NREM)

NREM Evre 1: Uyku evresi döngüsünde geçiş rolüne hizmet eder. Yeni doğanlar, narkolepsi ve diğer spesifik nörolojik bozuklukları olanlar dışında, ortalama bir kişinin uyku epizodu NREM evre 1'de başlar. Bu evre genellikle ilk döngüde 1 ila 7 dakika sürer, total uykunun yüzde 2 ila 5'ini oluşturur ve rahatsız edici bir sesle kolaylıkla kesintiye uğrar. Birinci evrede EEG'deki beyin aktivitesi uyanıklıktan düşük voltajlı, karışık frekanslı dalgalara geçiş yapar. Alfa dalgaları, uyanık bir gevşeme durumu ile ilişkilidir ve saniyede 8 ila 13 döngülük bir frekansla karakterize edilir (132).

NREM Evre 2: İlk döngüde yaklaşık 10 ila 25 dakika kadar sürer. Birbirini takip eden her döngüde giderek uzar ve sonunda toplam uyku bölümünün yüzde 45 ila 55'ini oluşturur. İkinci evre uykusundaki bir birey, uyanmak için birinci evredekinden daha yoğun uyarılara ihtiyaç duyar. Bir EEG'deki beyin aktivitesi, uyku iğcikleri ve K-komplekslerinin mevcudiyeti ile karakterize edilen nispeten düşük voltajlı, karışık frekanslı aktivite gösterir. Uyku iğciklerinin hafıza konsolidasyonu için önemli olduğu varsayılmaktadır. Yeni bir görev öğrenen bireyler kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında önemli derecede daha yüksek uyku iğciği yoğunluğuna sahiptir (133).

NREM Evre 3 ve Evre 4: Birlikte, gecenin çoğunlukla ilk üçte birinde meydana gelen yavaş dalga uykusu olarak adlandırılırlar. Evre 3 sadece birkaç dakika sürer ve uykunun yaklaşık yüzde 3 ila 8'ini oluşturur. EEG, artan yüksek voltaj, yavaş dalga aktivitesi gösterir. Son evre olarak bilinen Evre 4, uykunun yaklaşık %10 ila %15'ini oluşturan ve ilk döngüde 20 ila 40 dakika süren bir NREM evresidir. Uyanma eşiği, dördüncü evredeki tüm NREM aşamaları için en yüksektir. Bu evre EEG'de yüksek voltajlı, yavaş dalga aktivitesinin artan miktarlarıyla karakterize edilir (132).

Hızlı göz hareketli uyku (REM)

Düşük voltajlı, karışık frekanslı beyin dalga aktivitesi, hızlı göz hareketlerinin varlığı ve kas atonisi REM uykusunu tanımlar. "Testere dişi" dalga formları, teta aktivitesi (saniyede 3 ila 7 sayım) ve yavaş alfa aktivitesi de REM uykusunu karakterize eder. İlk döngü sırasında REM dönemi yalnızca 1 ila 5 dakika sürebilir; ancak, uyku bölümü ilerledikçe giderek uzar. Rüya görme en sık REM uykusuyla

ilişkilendirilir. Kas tonusu ve refleks kaybı, kişinin uyurken rüyalarını veya kabuslarını “harekete geçirmesini” engellediği için muhtemelen önemli bir işleve hizmet eder. Canlı rüya hatırlamanın yaklaşık yüzde 80'i uykunun bu evresinden uyandıktan sonra gerçekleşir. REM uykusu, hafızanın sağlanması için de önemli olabilir (126).

2.2.4. Uyku bozuklukları

Uyku bozuklukları, normal uyku düzenini bozan bir grup durumdur. Yetersiz veya dinlendirici olmayan uyku; normal fiziksel, zihinsel, sosyal ve duygusal işleyişi etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar uyku bozukluklarını obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH), erken ölüm, kötüleşmiş yaşam kalitesi ve ekonomik yük gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirmiştir (134, 135). Toplumun yaklaşık üçte biri önemli bir uyku sorunu yaşamaktadır. Söz konusu oran yaşlılarda, psikiyatrik bozukluğu olanlarda ve öğrenme güçlüğü olan belirli gruplarda daha yüksektir (10). Çeşitli çalışmalarda ileri yaş, kadın cinsiyet, stres, anksiyete, depresyon, fiziksel hastalıklar, alkol ve madde kullanımının uyku bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (11, 12).

Uyku bozukluklarının klinik tabloları spesifik hastalığa bağlıdır. Genel olarak, uyku bozuklukları çok çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilir ve genellikle uykusuzluk, hipersomni veya olağandışı uyku ile ilgili davranışları içerir. Altta yatan uyku bozukluğunun erken teşhisi, komplikasyonları ve sağlıkla ilgili sonuçları önlemek için çok önemlidir. Ayrıntılı bir öykü, uyku alışkanlıkları ve çalışma programı değerlendirme için kritik öneme sahiptir. Uyku bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde ilaçların (hem reçeteli hem de reçetesiz) tam bir listesinin elde edilmesi esastır. Ayrıca, hastalar tarafından kullanılan, uyku ve/veya solunumu etkileyebilecek maddeler de dahil olmak üzere ayrıntılı aile ve sosyal öykünün değerlendirilmesi çok önemlidir. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması (ICSD) uyku bozuklukları için standartlaştırılmış bir sınıflandırma ve tanımlama sağlamada yardımcı olur (134, 136).

Tablo 5. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3 (137)

1. Parasomniler
2. İnsomniler
3. Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
4. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
5. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
6. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
7. Diğer uyku hastalıkları

Parasomniler

Parasomniler, uykuya dalmadan uyanmaya kadar olan süreçte ortaya çıkan istenmeyen fiziksel fenomenleri içeren klinik bozuklukları ifade eder (138). Parasomnilerin nedenleri, çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve gen-çevre etkileşimleri gibi farklı etkenlerden kaynaklanabilir. Bu faktörlerin hepsi parasomnilerin kökeninde önemli bir rol oynayabilir (139). Parasomniler, hızlı olmayan göz hareketi (NREM) ile ilişkili parasomniler, hızlı göz hareketi (REM) ile ilişkili parasomniler ve diğer parasomniler olmak üzere üç ana gruba ayrılır. İlk grup, uyarılma bozukluklarını (kafa karışıklığı, uyurgezerlik ve uyku terörü) içerir. Ayrıca uykuyla ilişkili yeme bozukluğu da NREM ile ilişkili parasomniler arasında sınıflandırılır REM ile ilişkili parasomniler, kabus bozukluğu, tekrarlayan izole uyku felci ve REM uyku davranış bozukluğunu içerir (140).

Uyurgezerlik, konfüzyonel uyarılmalar, uyku terörü, uykuda konuşma ve kabuslar gibi parasomniler, çocukluk dönemi de dahil olmak üzere yaygın olarak görülen uyku bozukluklarıdır. OUAS olmayan grupta genel parasomni yaygınlığı şu şekilde tahmin edilmektedir: NREM grubunda yaklaşık %3 (uyurgezerlik, uyku sırasında cinsel eylemler ve uyku ile ilişkili yemek yeme gibi), kabuslarda %43,8 ve RBD (REM davranış bozukluğu) prevalansının %8,7 olduğu tahmin edilmektedir. Bu tahminler, her 100.000 kişi başına düşen prevalansı temsil etmektedir ve erkeklere göre kadınlarda görülme oranının üç katı olduğu belirtilmektedir (134).

İnsomni

Uykusuzluk, yeterli uyku fırsatına ve uyumaya elverişli ortama rağmen, gündüz işlevlerinde bozulmanın eşlik ettiği kötü uyku kalitesi veya yetersiz uyku ile karakterizedir (141). Prevalansı genel popülasyonda %10-15 arasında değişmekte olup, kadınlarda, boşanmış veya ayrılmış bireylerde, sevdiklerini kaybetmiş kişilerde ve yaşlılarda daha yüksek oranlarda görülmektedir (142). ICSD-3'e göre uykusuzluk, kısa süreli, kronik veya diğer olarak üçe ayrılır. Semptomlar üç aydan daha kısa sürede ortaya çıkıyorsa kısa süreli, üç aydan uzun ve haftada üçten daha fazla ortaya çıkıyorsa kroniktir (143). İş stresi, vardiyalı çalışma, sevilen birinin kaybı, boşanma, aile içi taciz gibi psikososyal faktörler önemli uyku bozukluklarına neden olabilir. Aşırı endişe, bastırılmış kişilik, mükemmeliyetçilik, nevrotiklik gibi bazı kişilik özellikleri uyku üzerinde rahatsız edici bir etkiye sahip olabilir. Depresyon, ruh hali ve anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik eşlik eden durumlar uykusuzluk riskini artırabilir. Alkol ve madde kötüye kullanımı/bağımlılığı, aşırı kafein alımı, aşırı sigara kullanımı potansiyel olarak uyku-uyanıklık döngüsünü etkileyebilir (144).

Uykusuzluk tanısı hastanın kendi beyanına dayanır. Uyku bozukluğundan şüphelenilen hastalarda polisomnografi tanısal olarak yararlı olsa da, objektif uyku değerlendirmesi tanı için gerekli değildir (141). Tedavisinde davranış tedavileri, uyku hijyeninin düzenlenmesi, farmakolojik ajanlar (benzodiazepin reseptör agonistleri, benzodiazepinler, sedatif etkili antidepresanlar, melatonin ve sedatif antihistaminikler) yer alır (145).

Hipersomni

Gündüz aşırı uykululuk (GAU) ya da hipersomni; bireyin yeterli miktarda uyku almasına rağmen halsiz ve yorgun hissetmesi, uzayan uyku süreleri, gün içinde tekrarlayan uyku ataklarıyla karakterize nörolojik bir hastalıktır. Kişinin uyanık, aktif ve dikkatinin normal seviyede olması gereken zamanda istem dışı uyuma isteği olarak da tanımlanabilir. Uyuklama durumu yaşamın herhangi bir anında ortaya çıkabilir (146, 147). Hipersomnia genel popülasyonun %4 ila %6'sında mevcuttur (148). Gündüz aşırı uyku halinin başlıca nedeni olan uyku apnesi sendromları nedeniyle erkeklerde daha yüksek bir prevalansa sahiptir (149). Hipersomninin nedenleri

arasında en sık psikiyatrik bozukluklar, uyku ilişkili solunumsal bozukluklar, sirkadiyen ritim bozuklukları, santral nedenli uyku bozuklukları, medikal durumlar, ilaç kullanımı sayılabilir (150).

GAU'nun tanısında subjektif ve objektif testler kullanılmaktadır. Polisomnografi, elektroensefalografi ve çoklu uyku latans testi objektif yöntemler iken, Epworth ve Stanford uykululuk skalası en sık kullanılan subjektif testlerdendir (151, 152). Hipersomni tedavisi semptomlarının yönetimine odaklanır. Hastalığı modifiye edici veya iyileştirici tedaviler mevcut değildir. Bu nedenle, GAU'lu kişiler için reçete edilen tüm tedaviler "endikasyon dışı" reçetelemeyi temsil eder. Hipersomninin temel semptomu gündüz aşırı uykululuk olduğu için, gündüz aşırı uykululuğun diğer bozukluklarına, özellikle narkolepsiye yardımcı olduğu bilinen tedaviler tipik olarak kullanılır (153).

Huzursuz Bacak Sendromu

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), bacaklarda hareket etme isteği ve bacakların derinliklerinde tuhaf, rahatsız edici hislerle karakterize edilen yaygın bir nörolojik bozukluktur. Hoş olmayan bu hisler, özellikle akşamları ve geceleri dinlenme veya hareketsizlik dönemlerinde ortaya çıkarak tipik olarak hareketle rahatlar. Paresteziler son derece nahoş olabilir ve genellikle şiddetli uyku bozukluklarına yol açar (154). Genel popülasyondaki prevalansı %3 ile %9 arasındadır. Yaşla birlikte yaygınlığı artar ve kadınlarda erkeklere göre daha çok görülür (155). HBS primer (idiyopatik) veya sekonder (gebelik, demir eksikliği, kronik böbrek yetmezliği vb.) olabilir. HBS'nun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlık ile birlikte merkezi sinir sistemi dopaminerjik disfonksiyonu ve beyin demir disregülasyonunun yanı sıra diğer tanımlanmamış katkıda bulunan mekanizmalar suçlanmaktadır (156, 157).

Tanı koyma ayrıntılı bir öykü ve fizik bakı ile başlar. Ferritin ve transferrin saturasyonu dahil olmak üzere demir ölçümleri başvuru sırasında ve özellikle HBS semptomlarında kötüleşme olursa kontrol edilmelidir. Semptomlarda iyileşmeyi gerçekleştirmek ve bireyin hayat kalitesini arttırmak HBS tedavisindeki ana amaçlarımızdır. Hastalar masaj veya ılık banyo gibi farmakolojik olmayan tedavilerden fayda görebilir. Bunlar dışında kafein, nikotin ve alkolden sakınma ile

uyku hijyenine dikkat etme de semptomlarda iyileşme sağlamaktadır. Birinci basamak tedaviler arasında vücuttaki demir depolarının azaldığına dair kanıt bulunanlarda demir replasman tedavisi; alternatif olarak gabapentin, pregabalin ve dopamin agonistleri yer alır. İkinci basamak tedaviler oral demiri tolere edemeyenlerde ve/veya yoğun, şiddetli HBS semptomlarında artışı olanlarda intravenöz demir infüzyonunu ve opioidleri içerir (157, 158).

Narkolepsi-Katapleksi

Narkolepsi-katapleksi sendromunun klasik tetradı; gündüz vakti yaşanan karşı konulamaz uyku atakları (narkolepsi), duygusal uyarılara bağlı ani kas tonusunda azalma (katapleksi), uykuya dalarken ya da uyanırken ortaya çıkan halüsinasyonlar ve uyku felci durumudur (159-161). Genç popülasyonda aşırı gündüz uyuklaması başlangıç belirtisi olarak görülürken yaşlılıkla birlikte katapleksi en yaygın ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (162). Belirgin şekilde olmasa da erkek cinsiyette daha çok görülür; genel olarak semptomlar ikinci dekatta ortaya çıkar (163). Hastalığın oluşmasında kalıtsal ve çevresel etmenlerin etkileşimi rol oynar; bazı HLA altgrupları ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca, hipokretin yetersizliği ile narkolepsi gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (164).

Tanı hastanın öyküsüyle polisomnografi ve çoklu uyku gecikmesi testlerinden toplanan nesnel verilere dayanır. Narkolepsinin kesin nedeni hala tam olarak bilinmediğinden tedavi stratejileri daha çok semptomlara yöneliktir (165). Davranışsal yaklaşımlar ve farmokolojik tedavilerden yararlanılabilir. Uyku saatlerinin düzenlenmesi, düzenli ve iyi uyku hijyeni, uzun süreli dikkat isteyen ve devamlı uyanıklık gerektiren işlerden kaçınma gibi davranışsal öneriler tedavinin önemli bir parçasıdır. Narkolepsinin tedavisinde merkezi sinir sistemi stimülanları (amfetaminler ve metilfenidat) ve somnolitik ajanlar (modafinil), katapleksinin tedavisinde antidepresanlar kullanılmaktadır (164).

Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Uykuda üst havayolu kas tonusunun azalması yada anatomik unsurlara bağlı olarak tam veya kısmi tıkanmayla karakterize horlama ve hipoksik dönemleri olan klinik bir sendromdur (166). Erişkin erkeklerde %1-4, kadınlarda %1-2 oranında görülmektedir (167). OUAS'lı hastalar gece uykuda nefes kesilmesi, horlama, sabah

uyandığında baş ağrısı, gün boyunca uyuklamalarda şikayetçidir. Hastalarda iş performansında düşme ve dikkat eksikliği gözlenir. Genel olarak hastalarda boyun çevresinin kalın olması, santral obezite, makroglossi, septum deviasyonu, büyük tonsiller, gevşek ve sarkık yumuşak damak gibi obstrüksiyona yol açabilecek bulgular olabilir (168).

Uyku apnesi tanısında, gece boyunca polisomnografi (PSG) adı verilen bir yöntem altın standart olarak kabul edilir. Bu yöntem apne varlığı, şiddeti ve tipini belirlemek için kullanılır. Apne hipopne indeksi (AHI), her bir saatteki apne ve hipopne sayısını ifade eden bir ölçümdür. AHI değeri 5'in üzerinde olan kişiler obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) olarak kabul edilir. AHI değerlerine göre hafif (AHI 5-15), orta (AHI 15-30) ve şiddetli (AHI > 30) olmak üzere üç farklı kategoriye ayrılırlar (169). Hafif uyku apnesi vakalarında sigara ve alkol alışkanlığından vazgeçme, kilo verme, sedatif ilaç kullanımından uzak durma gibi önlemler başarılı olabilir. Ancak daha ciddi vakalarda, üst hava yollarının daralmasını veya tıkanmasını önlemek amacıyla sıklıkla CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) cihazı kullanılmaktadır (166). CPAP kullanamayan, AHI düşük hastalarda cerrahi denenebilir. Cerrahide altın standart trakeotomidir (170).

2.2.5. Demir eksikliği anemisi ve uyku bozuklukları

DE'nin serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi transmitterleri, miyelinizasyonu ve nöronlardaki metabolik aktiviteyi etkileyerek davranışsal ve gelişimsel semptomlara neden olduğu bildirilmiştir (7, 8). Serotonin gibi transmitterler tarafından iletilen sinyaller ruh hali, duygu, uyku ve iştahı düzenler (171). Monoamin oksidaz A ise artık sinyale ihtiyaç duyulmadığında bu nörotransmitterlerin parçalanmasına yardımcı olur (172). Demir eksikliğinde meydana gelen monoamin oksidaz aktivitesinin bozulması ilgisizlik, uyuşukluk, sinirlilik ve dikkat eksikliği gibi semptomlara yol açabilir (6). Yapılan çalışmalar DEA'sinin kalıcı değişikliklerle çocukların uyku düzenlerinin zamansal organizasyonunda etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmalar demir eksikliği, psikolojik durum veya olası bir huzursuz bacak sendromu (HBS) nedeniyle nörotransmitter metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin de uykuyu olumsuz etkilediğini ileri sürmüştür (173).

Demir, karmaşık bir şekilde dopaminerjik fonksiyonları etkiler. Tirozin hidroksilaz için bir kofaktördür ve D2 reseptör fonksiyonu için önemlidir (174). Dopamin (DA) sistemi tarafından gerçekleştirilen nöromodülasyonun, uyku düzenlemesinde değerli bir rolü vardır. Bu rol; REM uyku kalitesi, miktarı ve zamanlaması gibi etmenleri de içeren çeşitli uyku özelliklerini etkiler (175, 176). Dopamin taşıyıcısını kodlayan genin insanlarda uyku-uyanıklık düzenlenmesine olan etkilerini analiz etmek amacıyla farmakogenetik ve nörofizyolojik yöntemleri birleştirerek yapılan bir çalışmada, dopamin taşıyıcısının insanlarda homeostatik uyku-uyanıklık düzenlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (177).

Nörotransmitter sistemleri arasındaki dinamik denge başka bir önemli husustur. NREM uyku/REM uyku'nun ultradyan alternasyonu, beyin sapı aminergic ve kolinerjik nöronal deşarjlar arasındaki sürekli etkileşimli denge tarafından kontrol ediliyor gibi görünmektedir (178). Hastalarda farklı miktarlarda uyku değişiklikleri olabilir. Özellikle HBS ve uyku sırasındaki periyodik uzuv hareketleri bozulmuş demir durumuyla ilişkilendirilmiştir (179). Demir eksikliğinin, motor huzursuzluğun yanı sıra karşı konulmaz bir bacak hareket ettirme dürtüsü ile karakterize HBS'nin fizioopatolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (180).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın türü

Çalışma, tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın evreni ve örneklem

Bu araştırma evreni; 30.12.2022-30.03.2023 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine çeşitli şikayetler ile başvuran, dahil olma kriterlerini karşılayan, anketleri eksiksiz dolduran ve tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptanan 78 hasta ile yaş ve cinsiyetleri benzer olan 74 sağlıklı kontrol grubundan oluşturulmuştur.

3.3. Araştırmaya dahil olma kriterleri

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak
- Görüşmeyi engelleyici herhangi bir sağlık sorununun olmaması
- Soruları yanıtlayabilecek bilişsel yeterliliği olmak
- Okuma-yazma biliyor olmak
- Türkçe anlaması ve iletişim kurabilmesi
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Hasta grubu; DEA tanısının olması (Hemoglobin düzeyi erkeklerde 13 mg/dL'nin, kadınlarda 12 mg/dL'nin altında, transferrin satürasyon oranı %15'in altında ve ferritin düzeyi 15 ng/mL'nin altında olması)
- Kontrol grubu; DEA tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubu

3.4. Araştırmada dışlama kriterleri

Gebe olanlar, sigara içen kişiler, uyku bozukluğu tanısı olan kişiler, demir preparatı kullanan kişiler ve kronik hastalığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ankilozan spondilit gibi) bulunan kişiler çalışma dışı bırakıldı.

3.5. Veri toplama araçları

Araştırmada kullanılan araçlar, sosyo-demografik formu (yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir düzeyi vs...), 'Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ)' ve 'Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9)' anketidir.

Hastaların demir eksikliği anemisi tanısı için hemoglobin, transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri değerlendirildi. DEA tanısı hemoglobin, transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri değerlendirilerek konuldu. Çalışmadaki kontrol grubu aile hekimliğine başvuran, dışlama kriterlerine uymayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ)

Uyku bozukluğunu ölçmek için Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) kullanılacaktır. PUKİ, 19 maddeden oluşmaktadır. Sübjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğunu içeren 7'den fazla alan içermektedir. Daha yüksek PSQI skorları, daha kötü uyku kalitesini göstermektedir. 6 veya daha büyük bir skor toplamı, kötü bir uyku kalitesini gösterir. Türkçe versiyonu Ağargün ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (181, 182).

Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9);

Hasta Sağlık Anketi, Spitzer ve ark. tarafından oluşturulan bir ölçektir ve birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastaların ruhsal sorunlarını belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu anket, hastaların kendi kendilerine tanı koymalarına yardımcı olan ilk ölçek olarak geliştirilmiştir (183). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Sarı ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu ölçek, depresif bozukluk tanısını sorgulamak amacıyla kullanılan toplam dokuz madde içeren bir ölçektir. Yanıtlar, "Hiç", "Birkaç gün", "Bir haftadan daha fazla" ve "Hemen hemen her gün" olmak üzere dört düzeyli ordinal ölçekte sıralanmıştır (184). Puanlama sonuçlarına göre, 5-9 aralığındaki toplam puanlar hafif depresyonu, 10-14 aralığındaki puanlar orta derecede depresyonu, 15-19 aralığındaki puanlar kısmen şiddetli depresyonu ve 20-27 aralığındaki puanlar şiddetli depresyonu gösterir.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile, varyans homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Grupların karşılaştırılmasında, Independent Samples t test, Welch test veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson chi-square, Fisher's exact veya Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

3.7. Araştırmanın etik yönü

Bu çalışmanın etik kurul onayı, Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu 21.12.2022 tarihli ve 2022/218 sayılı karar numarası ile alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine 30 Aralık 2022 ve 30 Mart 2023 tarihleri arasında çeşitli şikayetler ile başvuran ve tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptanan 78 hasta ile yaş ve cinsiyetleri benzer olan 74 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların yaş ve VKİ ortalamaları

	Hasta Grubu (n=78)	Kontrol Grubu (n=74)	p
Yaş	31,51±11,18	34,19±11,24	0,143
VKİ	25,53±6,07	24,17±4,87	0,129

Çalışmaya dahil edilenlerin yaş ve VKİ ortalamaları Tablo 6’da gösterilmiştir. Çalışmada; hasta grubunda yaş ortalaması 31,51±11,18 ve kontrol grubunda 34,19±11,24 olup, hasta grubunda VKİ ortalaması 25,53±6,07 ve kontrol grubunda 24,17±4,87’dir. Her iki grup yaş ve VKİ ortalamaları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Sırasıyla p=0,143; p=0,129).

Tablo 7. Katılımcıların demografik verileri

Demografik Özellikler		Hasta Grubu (n=78)	Kontrol Grubu (n=74)	p	
Cinsiyet	Erkek	n	4	5	0,741
		%	5,1%	6,8%	
	Kadın	n	74	69	
		%	94,9%	93,2%	
Eğitim Durumu	Okuryazar	n	3	1	0,004*
		%	3,8%	1,4%	
	İlk/Ortaokul	n	17	10	
		%	21,8%	13,5%	
	Lise	n	29	14	
		%	37,2%	18,9%	
	Üniversite	n	29	49	
		%	37,2%	66,2%	

Tablo 7. (Devamı) Katılımcıların demografik verileri

Demografik Özellikler			Hasta Grubu (n=78)	Kontrol Grubu (n=74)	p
Meslek	Ev Hanımı	n	16	14	0,001*
		%	20,5%	18,9%	
	İşsiz	n	2	0	
		%	2,6%	0,0%	
	Öğrenci	n	28	9	
		%	35,9%	12,2%	
	Memur	n	14	33	
		%	17,9%	44,6%	
	İşçi	n	8	10	
		%	10,3%	13,5%	
	Emekli	n	3	2	
		%	3,8%	2,7%	
Diğer	n	7	6		
	%	9,0%	8,1%		
Gelir Düzeyi	Düşük	n	55	23	<0,001*
		%	70,5%	31,1%	
	Orta	n	18	29	
		%	23,1%	39,2%	
	Yüksek	n	5	22	
		%	6,4%	29,7%	
Medeni Durumu	Evli	n	40	41	0,215
		%	51,3%	55,4%	
	Bekar	n	36	27	
		%	46,2%	36,5%	
	Dul/Boşanmış	n	2	6	
		%	2,6%	8,1%	
Alkol Alışkanlıkları	Yok	n	75	70	0,714
		%	96,2%	94,6%	
	Var	n	3	4	
		%	3,8%	5,4%	

Çalışmaya dahil edilenlerin demografik verileri Tablo 7’de gösterilmiştir. Çalışmada; hasta grubunun %94,9’u kadın (n=74), %5,1’i erkekti (n=4). Kontrol grubunun %93,2’si kadın (n=69), %6,8’i erkekti (n=5). Her iki grup arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,741).

Hasta grubunun eğitim durumları incelendiğinde %3,8’inin okuryazar (n=3), %21,8’inin ilk ve ortaokul (n=17), %37,2’sinin lise (n=29) ve %37,2’sinin üniversite (n=29) mezunu olduğu görüldü. Kontrol grubunun ise %1,4’ünün okuryazar (n=1), %13,5’inin ilk ve ortaokul (n=10), %18,9’unun lise (n=14) ve %66,2’sinin üniversite (n=49) mezunu olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubunun eğitim durumları karşılaştırıldığında kontrol grubunun eğitim düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0,004).

Hasta grubunun mesleklerine bakıldığında %20,5’inin ev hanımı (n=16), %2,6’sının işsiz (n=2), %35,9’unun öğrenci (n=28), %17,9’unun memur (n=14), %10,3’ünün işçi (n=8), %3,8’inin emekli (n=3) ve %9’unun diğer (n=7) olduğu görüldü. Kontrol grubunun ise %18,9’unun ev hanımı (n=14), %12,2’sinin öğrenci (n=9), %44,6’sının memur (n=33), %13,5’inin işçi (n=10), %2,7’sinin emekli (n=2) ve %8,1’inin diğer (n=6) olduğu görüldü. Kontrol grubunda ‘‘işsiz’’ seçeneğini işaretleyen yoktu. Hasta ve kontrol grubunun meslekleri karşılaştırıldığında hasta grubunda öğrencilerin, kontrol grubunda ise memurların daha fazla olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Hasta grubunun gelir düzeyleri incelendiğinde %70,5’inin düşük (n=55), %23,1’inin orta (n=18), %6,4’ünün yüksek (n=5) gelir düzeyine sahip olduğu görüldü. Kontrol grubunun ise %31,1’inin düşük (n=23), %39,2’sinin orta (n=29), %29,7’sinin yüksek (n=22) gelir düzeyine sahip olduğu görüldü. Her iki grubun gelir düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun gelir düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük olduğu bulundu (p<0,001).

Hasta grubunun medeni durumlarına bakıldığında %51,3’ünün evli (n=40), %46,2’sinin bekar (n=36), %2,6’sının dul veya boşanmış (n=2) olduğu görüldü. Kontrol grubunun ise %55,4’ünün evli (n=41), %36,5’inin bekar (n=27), %8,1’inin dul veya boşanmış (n=6) olduğu görüldü. Her iki grup arasında medeni durumları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,215).

Hasta grubunun alkol alışkanlıkları sorgulandığında %96,2'sinin alkol alışkanlığı olmadığı (n=75), %3,8'inin alkol alışkanlığının bulunduğu (n=3) görüldü. Kontrol grubunun ise %94,6'sının alkol alışkanlığı olmadığı (n=70), %5,4'ünün alkol alışkanlığının bulunduğu (n=4) görüldü. Her iki grup arasında alkol alışkanlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,714).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri ve PUKİ ve PHQ-9 anket skorlarının karşılaştırmaları

	Hasta Grubu (n=78)	Kontrol Grubu (n=74)	p
WBC	6,74±1,68	6,50±1,48	0,368
HGB	11,02±0,96	13,15±0,90	<0,001*
HCT	33,81±2,65	39,12±2,60	<0,001*
MCV	80,35±7,09	87,95±4,38	<0,001*
MCH	26,20±2,70	29,53±1,71	<0,001*
MCHC	32,65±1,07	33,52±1,09	<0,001*
TIBC	415,06±47,96	336,51±51,49	<0,001*
PUKİ	6,97±2,95	4,95±2,33	<0,001*
PHQ-9	11,68±5,65	7,8±4,85	<0,001*

Çalışmaya dahil edilenlerin laboratuvar değerleri ve anket skorları Tablo 8'de gösterilmiştir. Çalışmada; hasta grubunun WBC ortalaması 6,74±1,68, HGB ortalaması 11,02±0,96, HCT ortalaması 33,81±2,65, MCV ortalaması 80,35±7,09, MCH ortalaması 26,20±2,70, MCHC ortalaması 32,65±1,07, TIBC ortalaması 415,06±47,96, PUKİ ortalaması 6,97±2,95, PHQ-9 ortalaması 11,68±5,65 bulunmuştur. Kontrol grubunun WBC ortalaması 6,50±1,48, HGB ortalaması 13,15±0,90, HCT ortalaması 39,12±2,60, MCV ortalaması 87,95±4,38, MCH ortalaması 29,53±1,71, MCHC ortalaması 33,52±1,09, TIBC ortalaması 336,51±51,49, PUKİ ortalaması 4,95±2,33, PHQ-9 ortalaması 7,8±4,85 bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında WBC ortalamasında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,368). HGB, HCT, MCV, MCH ve MCHC değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük; TIBC, PUKİ ve

PHQ-9 değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her biri $p < 0,001$).

Çalışmada; hasta grubunun ferritin median (IQR) değeri 7,84 (3,37) (min:3,69 – max:14,13) ve demir median (IQR) değeri 38,35 (26,25) (min:14,10 – max:124,00) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ferritin median (IQR) değeri 29,23 (31,97) (min:15,00 – max:387,00) ve demir median (IQR) değeri 80,95 (44,15) (min:23,60 – max:194,00) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ferritin ve demir parametreleri açısından hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (her biri $p < 0,001$).

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının depresyon düzeylerinin karşılaştırılması

Depresyon derecesi		Hasta Grubu (n=78)	Kontrol Grubu (n=74)	p
Depresyonu yok	n	7	24	<0,001*
	%	9,0%	32,4%	
Hafif	n	23	29	
	%	29,5%	39,2%	
Orta	n	24	12	
	%	30,8%	16,2%	
Kısmen şiddetli	n	16	7	
	%	20,5%	9,5%	
şiddetli	n	8	2	
	%	10,3%	2,7%	

Çalışmaya dahil edilenlerin depresyon düzeyleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Çalışmada; hasta grubunun %9,0’ının depresyonu yok (n=7), %29,5’inin hafif (n=23), %30,8’inin orta (n=24), %20,5’inin kısmen şiddetli (n=16), %10,3’ünün şiddetli (n=8) derecede depresyonu mevcuttu. Kontrol grubunun %32,4’ünün depresyonu yok (n=24), %39,2’sinin hafif (n=29), %16,2’sinin orta (n=12), %9,5’inin kısmen şiddetli (n=7), %2,7’sinin şiddetli (n=2) derecede depresyonu mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında depresyon düzeyleri yönünden hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının uyku kalitelerinin karşılaştırılması

		Hasta Grubu (n=78)		Kontrol Grubu (n=74)	p
PUKİ Skoru	Kötü (≥ 6)	n	53	28	<0,001*
		%	67,9%	37,8%	
	İyi (<6)	n	25	46	
		%	32,1%	62,2%	

Çalışmaya dahil edilenlerin uyku kaliteleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Çalışmada; hasta grubunun %67,9’unun kötü uyku kalitesi (n=53), %32,1’inin iyi uyku kalitesi (n=25) olduğu görüldü. Kontrol grubunun %37,8’inin kötü uyku kalitesi (n=28), %62,2’sinin iyi uyku kalitesi (n=46) olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında uyku kaliteleri açısından hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak kötü bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının PUKİ alt ölçeklerine göre karşılaştırılması

Alt Ölçek Puanları		Hasta Grubu (n=78)		Kontrol Grubu (n=74)	p
Subjektif Uyku Kalitesi	0	n	4	12	0,001*
		%	5,1%	16,2%	
	1	n	36	48	
		%	46,2%	64,9%	
	2	n	32	13	
		%	41,0%	17,6%	
3	n	6	1		
	%	7,7%	1,4%		
Uyku Gecikmesi	0	n	13	28	0,001*
		%	16,7%	37,8%	
	1	n	26	28	
		%	33,3%	37,8%	
	2	n	39	18	
		%	50,0%	24,3%	

Tablo 11. (Devamı) Hasta ve kontrol gruplarının PUKİ alt ölçeklerine göre karşılaştırılması

Alt Ölçek Puanları		Hasta Grubu (n=78)	Kontrol Grubu (n=74)	p
Uyku Süresi	0	n	48	51
		%	61,5%	68,9%
	1	n	13	18
		%	16,7%	24,3%
	2	n	11	5
		%	14,1%	6,8%
	3	n	6	0
%		7,7%	0,0%	
Alışılmış Uyku Etkinliği	0	n	59	67
		%	75,6%	90,5%
	1	n	12	5
		%	15,4%	6,8%
	2	n	5	2
		%	6,4%	2,7%
	3	n	2	0
%		2,6%	0,0%	
Uyku Bozukluğu	0	n	0	2
		%	0,0%	2,7%
	1	n	32	40
		%	41,0%	54,1%
	2	n	39	29
		%	50,0%	39,2%
	3	n	7	3
%		9,0%	4,1%	

Tablo 11. (Devamı) Hasta ve kontrol gruplarının PUKİ alt ölçeklerine göre karşılaştırılması

Alt Ölçek Puanları		Hasta Grubu (n=78)	Kontrol Grubu (n=74)	p
Uyku İlacı Kullanımı	0	n	75	69
		%	96,2%	93,2%
	1	n	0	4
		%	0,0%	5,4%
	2	n	2	1
		%	2,6%	1,4%
3	n	1	0	
	%	1,3%	0,0%	
Gündüz İşlev Bozukluğunu	0	n	16	21
		%	20,5%	28,4%
	1	n	30	33
		%	38,5%	44,6%
	2	n	23	18
		%	29,5%	24,3%
3	n	9	2	
	%	11,5%	2,7%	

Çalışmaya dahil edilenlerin PUKİ alt ölçekleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Hasta grubunun subjektif uyku kalitesi puanları incelendiğinde %5,1’inin ‘0’ puan (n=4), %46,2’sinin ‘1’ puan (n=36), %41,0’ının ‘2’ puan (n=32), %7,7’sinin ‘3’ puan (n=6) aldığı görüldü. Kontrol grubunun %16,2’sinin ‘0’ puan (n=12), %64,9’unun ‘1’ puan (n=48), %17,6’sının ‘2’ puan (n= 13), %1,4’ünün ‘3’ puan (n=1) aldığı görüldü. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında subjektif uyku kalitesi puanları açısından hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek puan aldığı saptandı (p=0,001).

Hasta grubunun uyku gecikmesi puanları incelendiğinde %16,7’sinin ‘0’ puan (n=13), %33,3’ünün ‘1’ puan (n=26), %50,0’ının ‘2’ puan (n=39) aldığı görüldü. Kontrol grubunun %37,8’inin ‘0’ puan (n=28), %37,8’inin ‘1’ puan (n=28), %24,3’ünün ‘2’ puan (n=18) aldığı görüldü. Hasta ve kontrol grubu

karşılaştırıldığında uyku gecikmesi puanı yönünden hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek puan aldığı saptandı ($p=0,001$).

Hasta grubunun uyku süresi puanlarına bakıldığında %61,5'inin '0' puan ($n=48$), %16,7'sinin '1' puan ($n=13$), %14,1'inin '2' puan ($n=11$), %7,7'sinin '3' puan ($n=6$) aldığı görüldü. Kontrol grubunun %68,9'unun '0' puan ($n=51$), %24,3'ünün '1' puan ($n=18$), %6,8'inin '2' puan ($n=5$) aldığı görüldü. Kontrol grubunda '3' puan alan hiç kimse görülmedi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında uyku süresi puanları açısından hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek puan aldığı saptandı ($p=0,025$).

Hasta grubunun alışılmış uyku etkinliği puanları incelendiğinde %75,6'sının '0' puan ($n=59$), %15,4'ünün '1' puan ($n=12$), %6,4'ünün '2' puan ($n=5$), %2,6'sının '3' puan ($n=2$) aldığı görüldü. Kontrol grubunun %90,5'inin '0' puan ($n=67$), %6,8'inin '1' puan ($n=5$), %2,7'sinin '2' puan ($n=2$) aldığı görüldü. Kontrol grubunda '3' puan alan hiç kimse görülmedi. Her iki grup arasında alışılmış uyku etkinliği puanları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,077$).

Hasta grubunun uyku bozukluğu puanları incelendiğinde %41,0'ının '1' puan ($n=32$), %50,0'ının '2' puan ($n=39$), %9,0'ının '3' puan ($n=7$) aldığı görüldü. Hasta grubunda '0' puan alan hiç kimse görülmedi. Kontrol grubunun %2,7'sinin '0' puan ($n=2$), %54,1'inin '1' puan ($n=40$), %39,2'sinin '2' puan ($n=29$), %4,1'inin '3' puan ($n=3$) aldığı görüldü. Her iki grup arasında uyku bozukluğu puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,101$).

Hasta grubunun uyku ilacı kullanımı puanlarına bakıldığında %96,2'sinin '0' puan ($n=75$), %2,6'sının '2' puan ($n=2$), %1,3'ünün '3' puan ($n=1$) aldığı görüldü. Hasta grubunda '1' puan alan hiç kimse görülmedi. Kontrol grubunun %93,2'sinin '0' puan ($n=69$), %5,4'ünün '1' puan ($n=4$), %1,4'ünün '2' puan ($n=1$) aldığı görüldü. Kontrol grubunda '3' puan alan hiç kimse görülmedi. Her iki grup arasında uyku ilacı kullanımı puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,082$).

Hasta grubunun gündüz işlev bozukluğu puanları incelendiğinde %20,5'inin '0' puan ($n=16$), %38,5'inin '1' puan ($n=30$), %29,5'inin '2' puan ($n=23$),

%11,5'inin '3' puan (n=9) aldığı görüldü. Kontrol grubunun %28,4'ünün '0' puan (n=21), %44,6'sının '1' puan (n=33), %24,3'ünün '2' puan (n= 18), %2,7'sinin '3' puan (n=2) aldığı görüldü. Her iki grup arasında gündüz işlev bozukluğu puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,123).

Tablo 12. Hasta grubunun laboratuvar parametreleri ile PUKİ ve PHQ-9 skorları arasındaki ilişki

n=78		PUKİ	PHQ-9
WBC	r	0,000	-0,039
	p	1,000	0,732
HGB	r	0,032	-0,128
	p	0,780	0,265
HCT	r	0,093	-0,083
	p	0,420	0,469
MCV	r	-0,041	-0,058
	p	0,724	0,615
MCH	r	-0,058	-0,078
	p	0,611	0,498
MCHC	r	-0,102	-0,171
	p	0,375	0,133
Ferritin	r	-0,083	-0,034
	p	0,468	0,767
Demir	r	0,010	0,011
	p	0,931	0,921
TIBC	r	0,158	0,121
	p	0,167	0,290

Hasta grubunun laboratuvar parametreleri ile PUKİ ve PHQ-9 skorları arasındaki ilişki Tablo 12'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında PUKİ ve PHQ-9 total skorları açısından istatistiksel anlamda farklılık olduğu için laboratuvar parametreleri yönünden sadece hasta grubunda korelasyon bakıldı. Hasta grubunda

PUKİ total ve PHQ-9 total skoru ile kan parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Hasta grubunda PUKİ ve PHQ-9 skorları arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon saptandı ($r= 0,449$; $p<0,001$).

Tablo 13. Hasta grubunun PUKİ ve PHQ-9 skorları arasındaki ilişki

Depresyon derecesi		PUKİ kötü (≥ 6) (n=53)	PUKİ iyi (<6) (n=25)	p
Depresyonu yok	n	1	6	0,002*
	%	1,9%	24,0%	
Hafif	n	14	9	
	%	26,4%	36,0%	
Orta	n	16	8	
	%	30,2%	32,0%	
Kısmen Şiddetli	n	14	2	
	%	26,4%	8,0%	
Şiddetli	n	8	0	
	%	15,1%	0,0%	

Hasta grubunun PUKİ ve PHQ-9 arasındaki ilişki tablo 13'de gösterilmiştir. PUKİ ve PHQ-9 şiddetine göre gruplandırıldığında aralarında yine anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,002$). Hasta grubunda PUKİ skoru kötü olan hastaların %26,4'ünde kısmen şiddetli (n=14) ve %15,1'inde şiddetli (n=8) depresyon görülürken, PUKİ skoru iyi olan hastaların ise %8,0'inde kısmen şiddetli (n=2) depresyon görüldü. Şiddetli depresyon ise PUKİ skoru iyi olan hasta grubunda görülmedi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada DEA tanısı alan erişkin hastalarda uyku kalitesi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda DEA tanısı alan hastalarda depresyon daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda demir eksikliği ile uyku bozuklukları ve depresyon arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Uyku kalitesi düştükçe depresyon şiddeti ve görünürlüğü artmaktadır. Ayrıca bu konuda yapılan az sayıda çalışmadan farklı olarak çalışmamız demir eksikliği anemisinin uyku süresinde kısalma yapabileceğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızın grupları arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu. Hasta grubunda yaş ortalaması $31,51 \pm 11,18$ ve kontrol grubunda $34,19 \pm 11,24$ olarak saptanmıştır. Erdem ve ark.'ın bir üniversite hastanesinin aile hekimliği polikliniğinde yaptıkları retrospektif çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde hasta grubunda yaş ortalamasını $34,8 \pm 14,3$ ve kontrol grubunda $34,4 \pm 13,3$ olarak bularak gruplar arası bir fark saptamadılar (185). Bu sonuca iki durumun sebep olabileceğini düşündük. Bunlardan ilki çalışmamıza kronik hastalıkları olan kişileri dahil etmemiştik. Kronik hastalıkların ilerleyen yaşlarda daha sık görüldüğü düşünüldüğünde bu beklenen bir sonuçtu. Bir diğeri ise DEA'nin doğurganlık dönemindeki kadınlarda sık görülüyor olmasının doğal bir nedeni olarak meydana geldiğiydi.

Çalışmamızın grupları arasında cinsiyet yönünden fark olmadığı tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının büyük bir çoğunluğu kadın cinsiyetten oluşmaktaydı. Benzer şekilde Gürhan ve ark.'ın DEA'nin prevalansını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında DEA tanılı hastaların büyük bir oranının kadın olduğu belirtilmektedir. (186). Ülkemiz ve dünya genelinde DEA'nin cinsiyetlere göre görülme sıklığı düşünüldüğünde bu beklenen bir sonuçtu. Buna yaş parametresinde olduğu gibi doğurganlık çağındaki kadınlarda menstrual sikluslar ile meydana gelen kan kayıplarının neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın grupları arasında VKİ ortalamaları benzer bulunmuştur. Hasta grubunun VKİ ortalaması $25,53 \pm 6,07$ ve kontrol grubunun $24,17 \pm 4,87$ olarak saptanmıştır. Bizden farklı olarak Yakar ve ark.'nın anemisi olan ve olmayan grupla yaptıkları bir çalışmada hasta grubunun VKİ ortalamasını $27,73 \pm 6,5$ ve kontrol grubunu $26,06 \pm 4,68$ olarak bularak gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu

saptamışlardır (187). Özdemir ve ark. yaptığı çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde anemisi olan kişilerde VKİ ortalamasını $26,4\pm 5,2$ ve anemisi olmayan kişilerde $25,6\pm 5,6$ bularak gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Obezitenin uyku bozukluğuna neden olabileceği düşünüldüğünde iki grup arasında fark olmaması çalışmamızın sonuçları açısından değerlidir.

Çalışmamızın her iki grubu yaş, cinsiyet, VKİ, medeni durumları ve alkol kullanımları açısından benzer sosyodemografik özellikler gösterdi. Ancak meslekleri incelediğinde hasta grubunda öğrencilerin, kontrol grubunda ise memurların fazla olduğu görüldü. Çalışmamızdan farklı olarak Can ve ark. anemisi olan ve olmayan kadınlarda bilişsel fonksiyonları inceledikleri bir çalışmada iki grup arasında mesleki yönden anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (188). Mesleği destekler şekilde çalışmamızın hasta grubunda kontrol grubuna göre lise mezunları daha fazla iken kontrol grubunda üniversite ve üzerinden mezun olanlar ağırlıktaydı. Demirci ve ark.'nın anemisi olan ve olmayan bir grupta kişilerde dikkat eksikliği ve hiperaktiviteyi inceledikleri bir çalışmada; hasta grubunda eğitim yılları $11,06\pm 2,79$ ve kontrol grubunda $10,97\pm 2,83$ olarak bulunarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (189). Demir eksikliğinin etiyojilerinden biri olan yetersiz demir alımı düşünüldüğünde halen üniversite okumakta olan öğrencilerin yaşadığı ekonomik zorluklar ve diğer sebeplerden kaynaklı dengesiz beslenmesi, sağlıklı ve kaliteli gıdaya ulaşamaması nedeniyle olabilir. Ayrıca memur ve öğrencide yaşanan bu yoğunluğun çalışmanın üniversite hastanesi bünyesinde yapılmış olmasından ve aile hekimliği polikliniğinin medikososyal sağlık hizmeti vermesinden dolayı kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda gelir düzeyi hasta grubunda belirgin şekilde düşük, kontrol grubunda yüksek olarak bulundu. Benzer şekilde Atabay ve ark.'nın gebelerdeki demir eksikliği tanısında serum transferin reseptörünün yerini araştırdıkları çalışmalarında hastaların gelir düzeylerinin yoksulluk sınırının altında olmasının demir eksikliği riskini arttırdığı bulunmuştur (190). Biz de çalışmamızda gelir düzeylerini belirlerken yoksulluk ve açlık sınırlarını kullandık. Bu durumun oluşmasında gelir düzeyinin yükselmesiyle kişinin beslenme, eğitim gibi hayat standartlarını arttırmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda Hb ortalamaları hasta grubunda $11,02 \pm 0,96$ ve kontrol grubunda $13,15 \pm 0,90$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızın hasta grubunun ferritin ortalaması ise $7,84 \pm 3,37$ 'dir. Semiz ve ark.'nın demir eksikliği anemisinde subjektif uyku kalitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, Hb ortalamalarını hasta grubunda $10,05 \pm 1,47$ ve kontrol grubunda $13,12 \pm 0,76$ bulmuştur. Yine aynı çalışmada ferritin ortalamaları hasta grubunda $7,15 \pm 5,28$ olarak bulunmuştur (180). İki çalışma arasında hasta grubunun laboratuvar parametrelerinde oluşan bu farkın bahsedilen çalışmanın hematoloji kliniğinde yapılmış olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Bu hipotezi destekler şekilde Demirci ve ark.'nın anemisi olan ve olmayan bir grupla kişilerde dikkat eksikliği ve hiperaktiviteyi inceledikleri Aile Hekimliği polikliniğinde yapılan bir çalışmada Hb ortalamaları hasta grubunda $10,96 \pm 1,03$ ve kontrol grubunda $13,56 \pm 1,01$ bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ferritin ortalamaları hasta grubunda $7,28 \pm 3,23$ olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta grubunun total PUKİ, subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi ve uyku süresi skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Özdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizden farklı olarak aneminin uyku kalitesini ve PUKİ alt ölçeklerini belirgin şekilde etkilemediğini bulmuşlardır (191). Bu sonuca çalışmada kontrol grubunun diğer kronik hastalıklardan ve sigara gibi ek faktörlerden arındırılmaması etkili olmuş olabilir. Wali ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise orak hücre anemisi ile diğer anemi türleri arasında uyku kalitesi değerlendirilmiş. Orak hücre anemisinde PUKİ skorları nispeten yüksek çıksa da anlamlı bulunmamıştır (192). Sonuçların bizim çalışmamızdan farklı olması bahsedilen iki çalışmanın da tüm anemi tiplerini kapsamamasından dolayı kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızı destekler şekilde Semiz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise DEA'nin total PUKİ, uyku kalitesi, uyku gecikmesi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu skorlarının hasta grubunda yüksek olduğu, ancak uyku süresi ve uyku ilacı kullanımı skorlarının benzer olduğu bulunmuştur (180). İki çalışmanın alt ölçekleri arasındaki bu fark PUKİ'nin hasta beyanına bağlı subjektif ifadeleri kullanıyor olmasından kaynaklı olabilir. Aynı şekilde pediatrik popülasyonda yapılan retrospektif bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan çocuklarda uyku kalitesinin kötü olduğu bildirilmiştir (193). Kryger ve ark'ın yaptığı retrospektif bir çalışmada uyku laboratuvarına sevk edilen hastalarda uykuda hareket bozukluklarının tekrarlayan kan

bağışçılarında sık olduğu görülmüştür (194). Allen ve ark. ile Bae ve ark.'ın farklı zamanlarda yaptığı çalışmalarda Huzursuz Bacak Sendromunun (HBS) prevalansının DEA olan hastalardan 9-10 kat daha fazla olduğu görülmüştür (83, 195). Bu iki çalışmada da DEA tanısı alan kişilerde HBS sorgulanması gerektiği, HBS tespit edildiğinde ise sadece demir eksikliği tedavisinin büyük bir olasılık ile yeterli gelmeyeceği savunulmuştur.

Çalışmamızda DEA tanısı alan hastalarda depresyon daha fazla görülmekteydi. Korkmaz ve ark. yaptıkları çalışmayla psikiyatrik hastalarda anemi sıklığının daha fazla olduğu bildirmişlerdir (196). Onder ve ark.'nın yaşlı bireylerde yaptığı bir çalışmada anemi ile depresyon arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ancak burada depresyonun nedeni olarak demir eksikliğinden ziyade anemide meydana gelen subkortikal beyin bölgelerindeki kronik hipoksijenasyon suçlanmıştır (197). Hides ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçları aneminin en yaygın şekli olan DEA'nin depresyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (198). Bunu destekler şekilde Shafi ve ark. yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi ile depresif bozukluk arasında bir ilişki olduğu ve DEA derecesi arttıkça depresif bozukluk belirtilerinin şiddetinin arttığı bulunmuştur (199). Anemi de özellikle de demir eksikliği anemisinde ruhsal bozuklukların görülmesi birçok çalışma ile desteklenmiştir. Bunun nedeni doku oksijenasyonu ve monoamin oksidaz (dolayısıyla nörotransmitter) metabolizmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda uyku kalitesi ile depresyon arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Uyku kalitesi kötü olan hastalarda depresyon görülmesi ve depresyonun şiddeti artmaktaydı. Wallen ve ark.'nın orak hücre anemili hastalarda depresyon ve uyku kalitesini değerlendirdikleri çalışmalarında benzer şekilde orta dereceli korelasyon saptamışlardır (200). Özdemir ve ark. da uyku kalitesi kötü olan hastalarda ruh halinin de daha kötü olduğunu bulmuşlardır (191). Birinci sınıf asistanlarında yapılan bir çalışmada uyku bozuklukları ve uykusuzluğun artmasıyla depresyon ve tıbbi hata sayısının arttığı bulunmuştur (201). Edwards ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) ile depresyon arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Bu çalışmada orta ila şiddetli OUAS tanısı alan hastaların yüksek bir yüzdesinin aynı zamanda orta ila şiddetli depresyon semptomlarına sahip olduğunu, ayrıca CPAP tedavisine uyumun bu semptomlarda

önemli ölçüde iyileşme sağladığını göstermişlerdir (202). Bu konuda yapılan çalışmalarda ilk olarak uyku bozukluklarında artan REM ve azalan yavaş dalgası suçlanmıştır. Ancak gelinen noktada artık biliniyor ki uyku, sirkadiyen ritim ve onu düzenleyen genler ile depresyon üzerinde etkilidir. Ayrıca serotonerjik ve dopaminerjik fonksiyonlar ile uyku ve sirkadiyen ritim arasında karşılıklı etkileşim vardır (203).

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerleri ile uyku kaliteleri ve depresyon şiddetleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızı destekler şekilde Semiz ve ark.'nın yaptığı çalışmada da laboratuvar değerleri ile uyku kaliteleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (180). Allen ve ark.'ın yaptığı çalışmada HBS'u olan ve olmayan DEA tanılı hastaların laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir fark yoktu. Her ne kadar düşük demir durumu HBS kliniğini belirginleştirirse de bu sonuç başlangıçtaki demir durumunun tanı için yeterli olmayacağını düşündürmüştür (83). Shariatpanaahi ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada ferritin ile depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve zayıf bir negatif yönlü korelasyon bulmuşlardır (204). Bu çalışmadan farklı olarak Hunt ve ark.'ın yaptığı çalışmada depresyon sıklığı düşük hemoglobin, transferrin doygunluğu veya ferritin ile ilişkili değildi (205).

Çalışmamızın güçlü yönleri;

DEA ile uyku bozuklukları arasında yetişkin popülasyonda çalışma eksikliği vardı. Yapılmış olan çalışmalar genellikle pediatrik popülasyonda yapılmıştı. Az sayıda olan bazı çalışmalarda ise demir eksikliği anemisi özelinde değil tüm anemi tiplerine bakılmış ya da uyku bozukluğu yapabilecek diğer hastalıklar dışlanmamıştı. Çalışmamızda her iki grupta da uykuyu etkileyebilecek parametreleri dışladık. Bu bağlamda grupları kronik hastalıkları olmayan, sigara içmeyen, benzer yaş ve cinsiyette kişilerden oluşan çalışmamız sonuçları ile literatüre katkı sunacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Her ne kadar uyku bozukluğu yapabilecek nedenleri dışlamaya çalışsak da uykunun öngörülemez çok sayıda parametreden etkilenme ihtimali bulunmaktadır. Ayrıca PUKİ'nin subjektif ifadelerle dayanması, objektif bir veri ile test edilmemiş

olması diğer önemli kısıtlılığımızdır. Bunların dışında çalışmanın tek merkezli olması toplumu yansıtacak homojen bir dağılım oluşturmamaktadır. Laboratuvar parametrelerinden de ferritini etkileyebilecek bir enfeksiyon varlığı ya da inflamasyon durumunun WBC dışında ölçülmemiş olması da sonuçları etkileyebilecek bir diğer durumdur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Demir eksikliği anemisi dünyada ve ülkemizde sık görülen bir halk sağlığı problemidir. Uyku bozukluklarının özellikli gruplar dışında da görülme oranları fazladır. Her ikisi de ayrı ayrı gerek birey sağlığına gerek ülke ekonomisine yük oluşturmaktadır.

Çalışma sonuçlarımıza göre demir eksikliği anemisi olan hasta grubunda uyku kalitesi kötü ve depresyon oranı yüksek görülmektedir. Bu sonuç ile demir eksikliğinin hem uyku bozukluklarına hem de depresyona neden olabileceğini göstermektedir.

Burada dikkat çeken diğer çalışmalardan farklı olarak uyku süresinin hasta grubunda daha kısa olmasıydı. Ayrıca uyku kalitesi kötü olanlarda bariz şekilde depresyon görülme oranı ve şiddeti daha yüksekti. Ancak beklenmedik şekilde uyku kalitesi ve depresyon ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon yoktu.

Bu çalışma ile demir eksikliği ve uyku bozuklukları arasında bir ilişki olabileceğini gösterdik. Bu konuyla ilgili bundan sonraki çalışmaların çok merkezli, uykuyu etkileyebilecek diğer parametrelerin tamamen arındırıldığı, enfeksiyon ve inflamasyonu ölçebilecek tetkiklerin çalışmaya katıldığı, PSG gibi objektif veri sunan testler ile yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

En çok görülen mikrobesein eksikliği olan demir eksikliğinin birinci basamak sağlık hizmetlerinde karşımıza sık çıktığı ve uyku bozukluklarının da normal popülasyonda dahi oranlarının yüksek olduğu düşünüldüğünde; DEA olan kişilerde HBS gibi durumlara dikkat kesilmek gerektiğini, aynı şekilde uyku bozukluğu olan hastada demir eksikliğinin sorgulanması ve tetkikler ile araştırılmasının en doğru yaklaşım olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca uyku bozukluklarına kronik bir hal almadan müdahale edilmesi gerektiğinin önemini vurgulamak isteriz.

7. KAYNAKLAR

1. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low-and middle-income countries. *Annals of the new York Academy of Sciences*. 2019;1450(1):15-31.
2. Ünal S, Balcı Y, Toprak S. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Bölüm III Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu Ankara: Türk Hematoloji Derneği. 2011:23-33.
3. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(5):615-24.
4. Çipil H, Demircioğlu S. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2016;7(3):34-7.
5. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;3:265-85.
6. Shoham S, Youdim M. Iron involvement in neural damage and microgliosis in models of neurodegenerative diseases. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2000;46(4):743-60.
7. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *The Journal of nutrition*. 2003;133(5):1468S-72S.
8. Cook J, Skikne B. Iron deficiency: definition and diagnosis. *Journal of internal medicine*. 1989;226(5):349-55.
9. Yıldırım O, Alçelik A, Canan F, Aktaş G, Şit M, İşçi A, et al. 1607–Impaired subjective sleep quality in irritable bowel syndrome patients with a type D personality. *European Psychiatry*. 2013;28(S1):1-.
10. Stores G. Clinical diagnosis and misdiagnosis of sleep disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(12):1293-7.
11. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res*. 2010;131(2):126-40.
12. Gulec TC, Yoruk O, Gulec M, Selvi Y, Boysan M, Oral E, et al. Benefits of submucous resection on sleep quality, daytime and dream anxiety in patients with nasal septal deviation. *Sleep and Biological Rhythms*. 2013;11(4):227-36.
13. Schrier SL, Mentzer WC, Landaw SA. Approach to the adult patient with anemia. 2015. .
14. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO Global Database of anaemia. 2008.
15. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2009;15(37):4627.
16. Aslan Y, Erduran E, Mocan H, Gedik Y, Okten A, Soylu H, et al. Absorption of iron from grape-molasses and ferrous sulfate: a comparative study in normal subjects and subjects with iron deficiency anemia. *The Turkish journal of pediatrics*. 1997;39(4):465-71.
17. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104(8):2263-8.
18. Carley A. Anemia: when is it iron deficiency? *Pediatric nursing*. 2003;29(2):127.
19. Zafon C, Lecube A, Simo R. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obesity reviews*. 2010;11(4):322-8.

20. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309-16.
21. ÖZKAN EA. Çocuklarda Anemiye Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*.10(1):17-21.
22. Cappellini MD, Motta I, editors. Anemia in clinical practice—definition and classification: does hemoglobin change with aging? *Seminars in hematology*; 2015: Elsevier.
23. Organization WH. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. 2001. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2014.
24. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *American family physician*. 2007;75(5):671-8.
25. Beutler E, Lichman M, Coller B. Iron deficiency, ed. Williams E. *Hematology fifth edition Philadelphia*. 1995:490-511.
26. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*. 2000;403(6771):776-81.
27. WHO. WHO guidelines for control of anaemia adolescent division, Ministry of Health And Family Welfare, Government of India. 2013.
28. Shill KB, Karmakar P, Kibria MG, Das A, Rahman MA, Hossain MS, et al. Prevalence of iron-deficiency anaemia among university students in Noakhali region, Bangladesh. *Journal of health, population, and nutrition*. 2014;32(1):103.
29. Abdelhafez AM, El-Soadaa SS. Prevalence and risk factors of anemia among a sample of pregnant females attending primary health care centers in Makkah, Saudi Arabia. *Pakistan journal of nutrition*. 2012;11(12):1113.
30. Dilek İ, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alici S, Türkdoğan K, et al. Van ili merkez ve kırsal kesimde yaşayan sağlıklı erişkin bireylerde hemogram ve ferritin düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*. 2002;9(2):52-5.
31. Memişoğulları R, Yildirim HA, Uçgun T, Erkan ME, GÜNEŞ C, ERBAŞ M, et al. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012;42(6):957-63.
32. Yıldızhan E, Aydın Y, COŞKUN H, KUDAŞ Ö, ÖNDER E. THE PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN GERIATRICS IN THE WEST BLACK SEA REGION, TURKEY. *Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi*. 2014;17(1).
33. Yıldız Y, Özgü E, Unlu SB, Salman B, Eyi EGY. The relationship between third trimester maternal hemoglobin and birth weight/length; results from the tertiary center in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014;27(7):729-32.
34. Telatar B, Comert S, Vitrinel A, Erginoz E, Akin Y. The effect of maternal anemia on anthropometric measurements of newborns. *Saudi Med J*. 2009;30(3):409-12.
35. Ali R. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E. İç hastalıkları. . 1.B, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri2005. s.553-57 p.
36. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları, 2. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara. 2003:1791-95.
37. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil textbook of medicine*, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006;1003-1008.
38. Çulha K. Demir eksikliği tanısında serum transferrin reseptörünün ve onun ferritin logaritmasına oranının önemi. . Ankara: Ankara Üniversitesi 2000.
39. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009; 2(2): 89-95.
40. Cheng Y, Zak O, Aisen P, Harrison SC, Walz T. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell*. 2004;116(4):565-76.
41. Ginder GD. Microcytic and hypochromic anemias. *Goldman's Cecil Medicine: Elsevier*; 2012. p. 1039-44.

42. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(1):30-9.
43. Sawicki KT, Chang HC, Ardehali H. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001138.
44. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S GG. *Temel İç Hastalıkları*. 2. Baskı. Güneş Yayınevi. 2012. 1181–1246 p.
45. TP D. Mikrositik ve hipokromik anemiler. *Cecil textbook of medicine*, çev ed Ünal S. 2006;1:22.
46. Aydın Y. Demir eksikliği anemisi. In: Yazıcı H HV, Sonsuz A. *Cerrahpaşa iç hastalıkları*, editor. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.
47. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(2):164.
48. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(7):1037-44.
49. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(17):1741-4.
50. Hallberg L, Rossander-Hulten L. Iron requirements in menstruating women. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(6):1047-58.
51. Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(13):4071-4.
52. Peter D, Higgins M, Don C. Iron-deficiency Anemia. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;5(3):134-41.
53. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(25):e218-e25.
54. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *science*. 2004;306(5704):2090-3.
55. Çağlıyan GA., *Demir Metabolizması*. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2013; 17(Ek2): 15-17.
56. Tuzun Y. Yakut M. Demir metabolizması ve herediter hemokromatozis. *Güncel Gastroenteroloji*. 2009;13(2):94-100.
57. Anemisi ÜBDE. Klinik hematolojinin ABC'si. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu. 2001;19(20):23-32.
58. Zoller H, Pietrangelo A, Vogel W, Weiss G. Duodenal metal-transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary haemochromatosis. *The Lancet*. 1999;353(9170):2120-3.
59. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2006;1763(7):690-9.
60. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Demir ve demir metabolizması. *Güncel Pediatri*. 2012;10(2):65-9.
61. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration: Uni-Med Verlag; 2008.
62. GÜRSEL O, İbrahim E, KÜREKÇİ AE. Iron Metabolism and Its Disorders. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015;9(1):71-7.
63. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *blood*. 2008;112(2):219.

64. Beutler E. Disorders of iron metabolism. Williams hematology. 2006:511-53.
65. Graham RM, Chua AC, Herbison CE, Olynyk JK, Trinder D. Liver Iron.
66. Le Gac G, Mons F, Jacolot S, Scotet V, Ferec C, Frebourg T. Early onset hereditary hemochromatosis resulting from a novel TFR2 gene nonsense mutation (R105X) in two sibilings of north French descent. British journal of haematology. 2004;125(5):674-8.
67. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. Nature genetics. 2000;25(1):14-5.
68. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2005;289(4):G631-G5.
69. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. World journal of gastroenterology: WJG. 2009;15(37):4617.
70. Brugnara C, Lux IV S. Introduction to anemias. Blood: Principles and Practice of Hematology (Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds) 2nd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003:1345-60.
71. Berkow B. The merck manual. Merck sharp & dohme research laboratories1987. 1103 p.
72. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turkish Archives of Pediatrics. 2015;50(1).
73. Pişkin, Ö., Demir Eksikliği Anemisi. Türk hematoloji Derneği, Hematolog, 2017: p. 24.
74. Bolaman Z. Demir Eksikliği Anemisi. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Program ve Bildiri Özetleri Kitabı. 2004:50-7.
75. Fourn L, Salami L. Diagnostic value of tegument pallor in anemia in pregnant women in Benin. Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France). 2004;16(1):123-32.
76. Ataş A, Özkan S, Özcebe İ, Öğretmenoğlu O. Demir eksikliği anemisinde odyolojik bulgular. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000; 8: 163. 2000;171.
77. Wood RJ, Ronnenberg AG. Iron. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ E. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. 248-270. p.
78. Birsen, U., Demir eksikliği anemisi, Klinik hematolojinin ABC'si. G.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyomu, 2001 19-20 Nisan, Türkiye: p. 23-32.
79. Neyzi, O. and T. Ertuğrul, Demir Eksikliği Anemisi. Pediatri, Cilt 2, Tayf Ofset- Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: p. 1051-1054.
80. Reynolds RD, BINDER HJ, MILLER MB, CHANG WW, HORAN S. Pagophagia and iron deficiency anemia. Annals of Internal Medicine. 1968;69(3):435-40.
81. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2009;296(3):H585-H93.
82. F.Memik. Peptik Ülser, Klinik Gastroenteroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri2005. 160-6 p.
83. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. American journal of hematology. 2013;88(4):261-4.
84. Sandıkçı ÜM. Y Sağlıker(çeviri editörü) Peptik Ülser Hastalığı ve İlgili Hastalıklar Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2004. 1949-65 p.
85. Antonioli DA. Gastric Carcinoma and its Precursors. In: Gastrointestinal Pathology,. Goldman H, Appelman, HD, Kaufman N (Eds), editor. United States and Canadian Academy of Pathology Monograph in Pathology No. 31, Williams & Wilkins, Baltimore1990. 144 p.

86. Dursun M, Göral V, Canoruç F, Yıldız F, Tuzcu A. İki mide malt lenfoma vakasının *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile başarılı tedavisi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol. 2002;13:103-7.
87. Nalbant S, Karan MA. İç hastalıkları uzmanının anemiye yaklaşımı rehberi. İç hastalıkları dergisi. 2010;17:7-15.
88. Bahattin T. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2008;2(2):43-57.
89. Ceylan A, Erbil M, Kutluay T. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1990;10(3):198-201.
90. Control CfD, Prevention. Iron deficiency--United States, 1999-2000. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2002;51(40):897-9.
91. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. CDC. 1998; 47: 1-36.
92. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. Archives of internal medicine. 2002;162(4):445-9.
93. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. ASH Education Program Book. 2003;2003(1):40-61.
94. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. American journal of hematology. 2008;83(4):307-10.
95. Schrier SL, Auerbach M KL. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health. 2017;.
96. Adamson JW.çev. Nevruz O BG, In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors.Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. . Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri2004. 660-6 p.
97. Ünal S, Yetkin S. Demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi Alp Ofset, 2003; 25(3-4):327-45.
98. Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 1999;8(11).
99. Şanlılar M. Pediatrik yaş grubu çeşitli anemik hastalıkların ayırıcı tanısında serum solubl transferrin reseptörü'nün diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi: SDÜ Tıp Fakültesi; 2006.
100. TÜRKEN O, DÖĞERLİOĞLU A, ÖZTÜRK A, ÜSKENT N. THE ROLE OF THE LEVEL OF SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR IN DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA FROM ANEMIA OF CHRONIC DISORDERS. International Journal of Hematology and Oncology.32(4):152-6.
101. Ağaoğlu L. Hemolitik anemiler. In: Cantez T, Ömeroğlu RE, Baysal SU, Oğuz F (ed). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Nobel, 2003: 442-4. .
102. Shine JW. Microcytic anemia. Am Fam Physician 1997; 55(7):2455-62.
103. Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatric Clinics. 2002;49(5):877-91.
104. Ferhanoglu B. Anemide çevresel kanın incelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu; 19-20 Nisan 2001, İstanbul, 17-22.
105. Fatma O, Uzunhan TA, Binnetoğlu FK, Vehid HE. Hipokrom mikrositer anemide demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığı oranları. Çocuk Dergisi. 2009;9(3):116-22.
106. Glader B. Anemias, In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H. eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Pennsylvania: Saunders, 2004: 1604-6. .
107. Doğru D, Öztürk R, Çamur S. Anemili hastaya yaklaşım. In: Özalp I (ed). Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16(3):251-64.

108. Koc A, Kösecik M, Vural H, Erel O, Ataş A, Tatli M. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2000;42(2):91-5.
109. Yavuz S. Sideroblastik anemiler. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2004;2(2):108-12.
110. Vural Ö, Gökmen L, Çelebi M. Sideroblastik anemi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi*. 1984;4(3):239-42.
111. M.Dilmener, Bozfakioğlu Y, Değerli Ü. Tanı ve tedavi. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri2004.
112. Logan E, Yates J, Stewart R, Fielding K, Kendrick D. Investigation and management of iron deficiency anaemia in general practice: a cluster randomised controlled trial of a simple management prompt. *Postgraduate medical journal*. 2002;78(923):533-7.
113. Auerbach, M., W.C. Mentzer, J.S. Tirnauer, and L. Kunins, Treatment of iron deficiency anemia in adults. Uptodate, 2019.
114. Kalinyak KA.Çev.Kazık M. .In Osborn LM DT, First LR, Zenel JA, editors. *Pediatric*. Çev.ed. Yurdakök M. Hematopoetik sistem hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitapevi;2007. 686-92 p.
115. Diri H. Demir eksikliği anemili kadın hastalarda ferik demir ve ferröz demir tedavilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İnönü üniversitesi tıp fakültesi; Malatya2007.
116. Adamson JW. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. *Harrison's principles of internal medicine*. 2008:628-34.
117. Hoffbrand AV, Moss PAH PJ. Hypochromic anaemias. *Hoffbrand's Essential Haematology*. 7th ed. Massachusetts USA. John Wiley & Sons Ltd. 2016;27- 40.
118. SK B. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi*. 2004;2(2):96-102.
119. Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, Tielsch JM, Jape JK, Albonico M, et al. Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *The Journal of nutrition*. 2004;134(2):348-56.
120. Killip S, Bennett J, Chambers M. Iron deficiency anemia. *American Family Physician*. 2007;75(5):1-10.
121. Şimşek Orhon F, Öztürk G, Erbaş D, Hasanoğlu A. Nütrisyonel demir eksikliği anemisi tedavisinde E vitamininin antioksidan etkisi.
122. YILDIZ A, ALBAYRAK M. Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. 2017;10(3):182-7.
123. Kamil K. Hematopoetik sistem hastalıkları. In: Mehmet. Y, editor. *Pediatric*. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2007.
124. Kaltwasser J, Schwarz-van de Sand W. Oral iron therapy. Bioavailability and therapeutic effectiveness of ferrous iron in effervescent tablets in posthemorrhagic iron deficiency anemia. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*. 1989;114(31-32):1188-95.
125. Prabhakar SK, Rajaguru H, Ryu S, Jeong IC, Won DO. A Holistic Strategy for Classification of Sleep Stages with EEG. *Sensors (Basel)*. 2022;22(9).
126. Institute of Medicine Committee on Sleep M, Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Colten HR, Altevogt BM, editors. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2006, National Academy of Sciences.; 2006.
127. Şahin L, AŞÇIOĞLU M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013;22(1):93-8.

128. Yilmaz H. Comparison of motor activity and sleep in patients with complex partial seizures on levetiracetam treatment and a group of healthy subjects. *Behavioural Neurology*. 2007;18(3):165-70.
129. Venturi M, Neves GSLM, Pontes IM, Valois A, Gomes MdM. Risk and determinant factors for obstructive sleep apnea in patients with epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011;69:924-7.
130. Beran R, Plunkett MJ, Holland GJ. Interface of epilepsy and sleep disorders. *Seizure*. 1999;8(2):97-102.
131. Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. pp. 91–100.
132. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13–23.
133. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*. 2002;22(15):6830-4.
134. Karna B, Sankari A, Tatikonda G. Sleep Disorder. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
135. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcántara C, et al. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015;38(6):877-88.
136. Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, Morin CM, Guichard K, Giroux É, et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101439.
137. Ursavaş A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarında neler değişti. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2014;2(2):139-51.
138. Plante DT, Winkelman JW. Parasomnias. *Psychiatric Clinics*. 2006;29(4):969-87.
139. Hublin C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Med Rev*. 2003;7(5):413-21.
140. Lundetræ RS, Saxvig IW, Pallesen S, Aurlen H, Lehmann S, Bjorvatn B. Prevalence of Parasomnias in Patients With Obstructive Sleep Apnea. A Registry-Based Cross-Sectional Study. *Front Psychol*. 2018;9:1140.
141. Grima NA, Bei B, Mansfield D. Insomnia theory and assessment. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(4):193-7.
142. Dollander M. Etiology of adult insomnia. *L'encephale*. 2002;28(6 Pt 1):493-502.
143. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(4 Suppl):S76-s84.
144. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019;116(1):68-75.
145. ALGIN D, Akdağ G, Erdiñç O. Kaliteli uyku ve uyku bozukluklari/Quality sleep and sleep disorders. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38(1):29-34.
146. American Academy of Sleep Medicine (AASM). *The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
147. Vaughn BV, O'Neill FC. Cardinal manifestations of sleep disorders. *Sleep and Breathing Disorders E-Book*. 2016:4.
148. Dauvilliers Y, Buguet A. Hypersomnia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(4):347-56.
149. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annual review of medicine*. 1976;27(1):465-84.
150. Pagel J. Excessive daytime sleepiness. *American family physician*. 2009;79(5):391-6.

151. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
152. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28(1):113-21.
153. Trotti LM, Arnulf I. Idiopathic Hypersomnia and Other Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):20-31.
154. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med*. 2009;266(5):419-31.
155. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *The lancet neurology*. 2005;4(8):465-75.
156. Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(4):379-82.
157. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):140-55.
158. Ateş E, Aydın NA. Huzursuz bacaklar sendromu. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2012;3(2):19-29.
159. Hankey G, Wardlaw J. *Clinical Neurology*: Manson Publishing, 2002, ISBN 1-84076-010-9, 768 pages, £ 85.00. *Neuromuscular Disorders*. 2004;14(1):83.
160. Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurologic clinics*. 1996;14(3):545-71.
161. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2010.
162. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *Journal of psychosomatic research*. 2005;59(6):399-405.
163. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(12):959-69.
164. TURGUT N. Narcolepsy-Cataplexy Syndrome. *Balkan Medical Journal*. 2003(1).
165. Peacock J, Benca RM. Narcolepsy: Clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian Journal of Medical Research*. 2010;131(2):338-49.
166. Çağla B, Şule A. Obstrüktif uyku apne sendromu ve anestezi. *Abant Tıp Dergisi*. 2015;4(2):191-8.
167. Shneerson JM. *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders. (Second Edition)*. 2005; 1-22, 229-262.
168. Medicine AOSATFotAAoS. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine*. 2009;5(3):263-76.
169. Loadsman J, Hillman D. Anaesthesia and sleep apnoea. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;86(2):254-66.
170. Verse T. *Surgery for sleep-disordered breathing*: Springer; 2005.
171. Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999;60:12-7.
172. Godar SC, Bortolato M, Castelli MP, Casti A, Casu A, Chen K, et al. The aggression and behavioral abnormalities associated with monoamine oxidase A deficiency are rescued by acute inhibition of serotonin reuptake. *Journal of psychiatric research*. 2014;56:1-9.
173. Peirano PD, Algarín CR, Garrido MI, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy is associated with altered temporal organization of sleep states in childhood. *Pediatric research*. 2007;62(6):715-9.
174. Kim J, Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2014;25(11):1101-7.
175. Keating GL, Rye DB. Where you least expect it: Dopamine in the pons and modulation of sleep and REM-sleep. 2003. p. 788-9.

176. Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, Santos LM, Lin S-C, Grosmark A, et al. Dopaminergic control of sleep–wake states. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(41):10577-89.
177. Holst SC, Bersagliere A, Bachmann V, Berger W, Achermann P, Landolt H-P. Dopaminergic role in regulating neurophysiological markers of sleep homeostasis in humans. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(2):566-73.
178. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3(8):591-605.
179. Sadrzadeh SH, Saffari Y. Iron and brain disorders. *Pathology Patterns Reviews*. 2004;121(suppl_1):S64-S70.
180. Semiz M, Uslu A, Korkmaz S, Demir S, Parlak I, Sencan M, et al. Assessment of subjective sleep quality in iron deficiency anaemia. *African health sciences*. 2015;15(2):621-7.
181. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
182. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7:107-15.
183. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. Jama*. 1999;282(18):1737-44.
184. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, Bilge U, Colak E, Unluoglu I. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research-India*. 2016;27:S460-S2.
185. Erdem Ö, Erten Bucaktepe G, Kara IH. Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadınlarda demir eksikliği anemisi ve gestasyon öyküsü ilişkisi. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*. 2009;36(2).
186. GÜRHAN C, SARUHAN E. Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Erişkin Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi Prevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*.9(2):125-9.
187. Yakar B, Karakaya G, ÖNALAN E, Pirincci E, DÖNDER E. Associations of dietary, body mass index, lifestyle and sociodemographic factors with iron deficiency anemia. *Family Practice and Palliative Care*. 2021;6(3):124-30.
188. Can AG, Can SS, Atagun Mİ, Akçaer ET. Is Iron Deficiency Anemia Associated with Cognitive Functions in Reproductive-Age Women? *Ankara Medical Journal*. 2018;18(4):470-8.
189. Demirci K, BAŞ FY, Arslan B, Salman Z, Akpınar A, DEMİRDAŞ A. Demir Eksikliği Anemisi Olan Kadın Hastalarda Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Belirtilerinin ve Tanısının Araştırılması. *Arch Neuropsychiatry*. 2017;54:72-7.
190. Umay F. Gebelerdeki emir Eksikliği Tanısında Serum Transferin Reseptörünün Yeri.
191. Özdemir Ç, Halici F, Özdemir İ, Görpelioğlu S, Akbiyik D, Suvak Ö, et al. 15-49 yaş kadınlarda aneminin uyku kalitesi üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;38(3):230-5.
192. Wali SO, AlQassas I, Merdad R, Alsaggaf R, Al-Sayes F. Restless legs syndrome and sleep quality among adult sickle cell disease patients. *Sleep and Breathing*. 2018;22:495-501.
193. Gülfer A. Sleep Quality in Children with Iron Deficiency Anemia. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*.8(2):233-8.
194. Kryger MH, Shepertycky M, Foerster J, Manfreda J. Sleep disorders in repeat blood donors. *Sleep*. 2003;26(5):625-6.

195. Bae H, Kim KT, Heo MH, Do Y-R, Cho YW. The prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in patients with iron deficiency anemia in Korea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17(7):1447-52.
196. Korkmaz S, Yıldız S, Korucu T, Gundogan B, Sunbul ZE, Korkmaz H, et al. Frequency of anemia in chronic psychiatry patients. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;2737-41.
197. Onder G, Penninx BW, Cesari M, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005;60(9):1168-72.
198. Hidese S, Saito K, Asano S, Kunugi H. Association between iron-deficiency anemia and depression: a web-based Japanese investigation. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2018;72(7):513-21.
199. Shafi M, Taufiq F, Mehmood H, Afsar S, Badar A. Relation between depressive disorder and iron deficiency anemia among adults reporting to a secondary healthcare facility: a hospital-based case control study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(6):456-559.
200. Wallen GR, Minniti CP, Krumlauf M, Eckes E, Allen D, Oguhebe A, et al. Sleep disturbance, depression and pain in adults with sickle cell disease. *BMC psychiatry*. 2014;14:1-8.
201. Kalmbach DA, Arnedt JT, Song PX, Guille C, Sen S. Sleep disturbance and short sleep as risk factors for depression and perceived medical errors in first-year residents. *Sleep*. 2017;40(3):zsw073.
202. Edwards C, Mukherjee S, Simpson L, Palmer LJ, Almeida OP, Hillman DR. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women. *Journal of clinical sleep medicine*. 2015;11(9):1029-38.
203. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull*. 2016;142(9):969-90.
204. Vahdat Shariatpanaahi M, Vahdat Shariatpanaahi Z, Moshtaaghi M, Shahbaazi S, Abadi A. The relationship between depression and serum ferritin level. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(4):532-5.
205. Hunt JR, Penland JG. Iron status and depression in premenopausal women: an MMPI study. *Behavioral medicine*. 1999;25(2):62-8.

8. EKLER

EK 1. ANKET FORMU

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE UYKU BOZUKLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı olarak demir eksikliği anemisi ile uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi değerlendireceğiz. Uyku kalitenizin ve anksiyete düzeyinizin değerlendirileceği anket formundaki sorulara cevap vermeniz istenecektir. Vereceğiniz bilgiler yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılacak olup, kişisel verileriniz ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

1. Yaşınız:
2. Cinsiyetiniz: Erkek () Kadın ()
3. Boyunuz:
4. Kilonuz:
5. Eğitim durumunuz:
 - a) Okur-yazar
 - b) İlkokul-Ortaokul mezunu
 - c) Lise mezunu
 - d) Üniversite mezunu ve üzeri
6. Mesleğiniz:
 - a) Ev hanımı
 - b) İşsiz
 - c) Öğrenci
 - d) Memur
 - e) İşçi
 - f) Emekli
 - g) Diğer
7. Gelir düzeyiniz:
8. Medeni durumunuz: a. Evli b. Bekar c. Dul/Boşanmış
9. Alkol alışkanlığınız var mı? a. Yok b. Var (Miktar ve süre belirtiniz.....)

PİTSBURG UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman(dakika) aldı?.....dakika
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
4. Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz? Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir).....saat
5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1-2 kez	3'ten çok
a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız					
b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız					
c) Tuvalete gittiniz					
d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz					
e) Aşırı derecede üşüdünüz					
f) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz					
g) Kötü rüyalar gördünüz					
h) Ağrı duydunuz					
i) Diğer nedenler					
j) Öksürdünüz veya gürültülü şekilde horladınız					

6. Geçen ay uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz?

- a) Çok iyi b) Oldukça iyi c) Oldukça kötü d) Çok kötü

7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

- a) Hiç b) Haftada 1'den az c) Haftada 1-2 kez d) Haftada 3'ten çok

8. Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne sıklıkta uyanık kalmak için zorlandınız?

- a) Hiç b) Haftada 1'den az c) Haftada 1-2 kez d) Haftada 3'ten çok

9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

- a) Hiç problem oluşturmadı
- b) Yalnızca çok az problem oluşturdu
- c) Bir dereceye kadar problem oluşturdu
- d) Çok büyük problem oluşturdu

10) Bir yatak partneriniz ya da oda arkadaşınız var mı?

- a) Bir yatak partneri ya da oda arkadaşı yok
- b) Diğer odada bir partneri ya da oda arkadaşı
- c) Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
- d) Partneri aynı yatakta

11) Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

<u>Haftada</u>	Hiç	1'den az	1-2 kez	3'ten çok
a) Gürültülü horlama				
b) Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar				
c) Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama				
d) Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık				
e) Diğer huzursuzluklarınız				

HASTA SAĞLIK ANKETİ (PHQ-9)

Son 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlar herhangi biri sizi ne sıklıkta rahatsız etti?	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak				
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek				
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk, veya çok fazla uyumak				
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması				
5. İştahsızlık veya çok fazla yemek				
6. Kendinizi kötü hissetmeniz – veya kendinizi başarısız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz				
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta zorluk çekmeniz				
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz veya konuşmanız? Veya tam aksine – normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız				
9. Ölmüş olsanız daha iyi olacağınız veya bir şekilde kendinize zarar verme düşünceleri				

Bu sorunlardan herhangi birini işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızda, evinizle ilgili işleri halletmenizde veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizde ne kadar zorluk yarattı?

- Hiç zorluk yaratmadı
- Oldukça zorluk yarattı
- Çok zorluk yarattı
- Aşırı derecede zorluk yarattı