



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL ANADOLU GÜNEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İLERİ YAŞ HASTALARDA HAFİF ANEMİDE KEMİK İLİĞİ
BİYOPSİSİNİN YERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

EĞİTİM SORUMLUSU
DOÇ. DR. MEHMET ALIUSTAOĞLU
TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. GÜVEN YILMAZ

DR. ZEYNEP KOÇ

İstanbul 2016



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hastanemiz başhekimlik görevinde olan sayın Doç.Dr.Recep DEMİRHAN'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve asistanı olmaktan onur duyduğum klinik şefim Doç. Dr. Mehmet ALIUSTAOĞLU'na,

Eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Güven YILMAZ' a,

Eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum idari sorumlu Prof.Dr. Özcan KESKİN'e,

Çağdaş ve yenilikçi bilimsel yaklaşımını bizlere aktaran, teorik bilgi/erimizin pratiğe dönüşmesinde büyük katkısı olan Uzm. Dr. Seydahmet AKIN'a, Uzm. Dr. Yasemin ÖZGÜR'e, Uzm. Dr. Esra TURAN'a

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum k/iniğimizdeki asistan doktor arkadaşlarıma,

Beni her zaman destekleyip yanımda olan bana olan inançlarını hiç kaybetmeyen anneme, babama ve kardeşlerim Mustafa ve Abdü/kadir'e

**TEŞEKKÜR
EDERİM...**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
YAŞLILIKTA ANEMİ PATOGENEZİ.....	3
YAŞLILIKTA ANEMİNİN SONUÇLARI.....	11
YAŞLILIKTA ANEMİNİN TEDAVİSİ.....	14
PERİFERİK YAYMA.....	16
KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON VE BİYOPSİSİ.....	17
3-MATERYAL-METOD	21
4-İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	24
5-BULGULAR	24
6-TARTIŞMA.....	34
7-SONUÇ VE ÖZET	38
8-KAYNAKLAR	40

Kısaltmalar;

DEA	Demir eksikliği anemisi
BMI	Body Mass İndeks, Vücut Kitle İndeksi
MDS	Myelodisplastik Sendrom
KHA	Kronik Hastalık Anemisi
UEA	Açıklanamayan Anemi
AA	Aplastik Anemi
IL	İnterlökin
TNF a	Tümör Nekroz Faktör-alfa
IFN gama	İnterferon-gama
BFU-E	Burst Forming Unit-E
CFU-E	Koloni Forming Unit-E
SCF	Stem Cell Faktör, Kök Hücre Faktörü
TRAIL	TNF ilişkili Apoptozis Uyarıcı Ligand
EPO	Eritropoetin
FDA	Amerika İlaç ve Gıda Dairesi
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) 1992 yılındaki toplantısında ve 2007 yılındaki güncellemesinde, hemoglobun düzeyinin kadınlarda 12 g/dL erkeklerde 13 g/dL düzeyinin altında oluşunu anemi olarak tanımlamıştır. Anemi sıklığı, geriatric populyasyonda, erkeklerde % 11, kadınlarda % 10.2 olup, 50 yaşından itibaren sabit şekilde artarak 80 yaş ve üzerinde %20'ye yükselmektedir. Anemi sıklığı yaşam şekli ve ırksal özelliklerle değişim göstermektedir. Anemi nedenleri yaşa, eşlik eden sağlık sorunlarına göre farklılık göstermekte ve birbirinden farklı birçok etyolojik nedenler içermektedir. Tüm dünyada anemilerin en sık nedeni Demir Eksikliği Anemisi(DEA). İleri yaş hastalarda ise Kronik Hastalık Anemisi(KHA) insidansı giderek artmaktadır. Yaşam süresinin uzaması ile bu sıklığın artması da beklenmektedir..

DEA'nin etiyolojisi yaş ile değişkenlik göstermektedir. Genç yaşlarda jinekolojik ve benign nedenler ön planda iken, ileri yaşta maligniteler sonucu ortaya çıkması daha sık görülmektedir. Anemi incelemesi sırasında altta yatan tamamen farklı bir rahatsızlığın teşhisi de konulabilmektedir. Etiyolojik neden olarak basit bir DEA olabileceği gibi , Myelodisplastik Sendrom(MDS) gibi kompleks ve zor tanı alan bir neden de olabilmektedir.

Anemi araştırmasında laboratuvar incelemeleri, periferik yayma incelemesi, retikülosit sayımı ile birçok etyolojik neden saptanabilir. Bazen bu incelemeler ile tanı konulamamakta ve kemik iliği incelemesi gerekli olmaktadır. Günümüzde geliştirilmiş birçok laboratuvar tetkik ve radyolojik yöntemler olmasına rağmen belirli bir neden gösterilemeyen, açıklanamayan anemi(UEA), anemi sıklığı %20-40 civarındadır. Bu durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılması gerekli olmaktadır. Kemik iliği biyopsisi invaziv bir işlem olup; kanama, sinir

hasarı, uzun dönem ağrı, osteomyelit ve yara yeri enfeksiyonu gibi bazı riskleri içermektedir.

Bizim çalışmamızda hafif derecede anemisi olan(Hb düzeyi 10-12 gr arasında) hastalarda ayrıntılı bir değerlendirme yapıldığı zaman birçok nedenin saptanabileceği veya ekarte edilebileceği, bunun sonucunda da invaziv ve girişimsel bir işlem olan kemik iliği biyopsisi yapma gerekliliğinin olmayabileceği konusunu değerlendirdik.

Genel bilgiler

Yaşlılıkta Aneminin Patogenezi

İleri yaş toplumda anemi sıklıkla gözden kaçan bir konudur. Geçmişten günümüze hemoglobindeki düşüklük yaşlanmanın bir parçası olarak değerlendirilir veya kronik bir hastalığın yansıması olarak kabul edilirdi. Oysa günümüzde ise geriatrik hasta popülasyonunda fiziksel ve bilişsel fonksiyonlar komorbiditelerin şiddeti ve yaşam süresi bakımından aneminin önemini vurgulamaktadır. Günümüzde ileri yaşta hematolojik hastalıklar içerisinde hala odak noktalarından birisidir çünkü ileri yaşlarda çok sık görülen normositer aneminin kesin bir açıklaması günümüzde yapılamamıştır.

Anemi, tanısı konulduktan sonra tüm yaş gruplarında etyolojik neden sıklıkla açıklanamamaktadır ancak ileri yaşta birden fazla hastalık anemiye eşlik etmektedir (örneğin inflamatuvar hastalıklar). Olguların yarıya yakınında aneminin nedeni saptanamamaktadır. Bu durum 'tanımlanmamış anemi' veya 'açıklanamamış anemi' olarak tanımlanır.

İleri yaşta proinflamatuvar sitokinlerden bazılarında değişen ölçüde ve düzensiz şekilde arttıkları gösterilmiştir. Bu durum senil değişikliklerle de bağlantılı olabilmektedir.

Yaşlılarda Anemi Tanımı ve Sıklığı

Dünya sağlık örgütünün anemi ölçütlerine dayanarak hemoglobin düzeyi kadınlarda 12 g/dL erkeklerde 13 g/dL anemi olarak tanımlanmıştır. Bu ölçütler günümüzde daha fazla sorgulanmaya başlamıştır. Çünkü DSÖ ilk olarak hemoglobin düzeyindeki dağılımı bir beslenme çalışmasına katılan genç erişkinlerin verilerine dayanarak yapmıştır ve bu çalışma tüm nüfusun yansıması olamamaktadır. Yakın dönemde yapılan bir çalışma bu değerlerin altındaki konsantrasyonların altında yatan hastalıktan bağımsız şekilde mortalite değerlerinde iki kat artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Anemi sıklığı geriatrik nüfusta erkeklerde % 11 kadınlarda % 10.2'den fazla olduğu, 50 yaştan itibaren sabit şekilde artarak 80 yaşta %20'ye kadar artış saptanmıştır. Anemi yaşa şekli

ve ırksal özelliklerle değişim göstermiştir. Bakım evlerinde yaşayanlarda ve geriatrik Amerika'daki yaş grubunda anemi daha derin tespit edilmiştir. Artz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada uzun süre sağlık hizmeti bakım alan hastaların yaklaşık %50'sinin DSÖ'nün anemi ölçütlerine sahip olduklarını göstermişlerdir bunların ise %50'den fazlası UEA'dir.

Anemisi olan ileri yaş grubu olan hastalar anemisi olmayanlara göre azalmış fiziksel fonksiyon, daha fazla kas kitlesinde azalma, osteoporoz ve buna bağlı düşme riskinde artış, daha şiddetli komorbiditeler ve daha sık hastaneye yatış gösterirler. Bu hastaların yaşam süreleri de daha kısadır.

Geriatrik popülasyonda eş zamanlı hastalıkların sıklığının fazla olması, artrit, böbrek yetmezlikleri, maligniteler ve gastrointestinal sistemden gizli kan kaybına bağlı DEA sebeplerinden bazılarıdır. NHANES verilerine göre ileri yaş nüfusta aneminin en sık ve en önemli sebebi nütrisyon bozukluğu ve kronik inflamasyondur. Daha ileri çalışmalar miyelodisplastik sendromun(MDS), UEA hastaların belli bir kısmında esas sebebi oluşturduğunu göstermiştir. Nüfusun 1/3'ünde aneminin sebebi bulunamamaktadır. Bu durum tanımlanamayan aneminin çok faktörlü olabileceğini göstermektedir. Örneğin böbrek yetmezliği, androjen eksikliği ve gizli inflamatuvar durumun kombinasyonunda olduğu gibidir.

Yaşlılarda 'Açıklanmış' Anemi

Demir,B12,Folik Asit Eksikliği Anemisi(Nütrisyonel Anemiler)

NHANES verilerine göre anemilerin 1/3'ü nütrisyonel bozukluklara bağlıdır. Bunların ise yarısı demir eksikliği kategorisinde olup, buna da sıklıkla B12 ve folat eksikliği eşlik edebilmektedir. Besin rejimindeki eksikliklerin tespit edilip yerine konulmasıyla bu anemiler düzelebilmektedir. İleri yaşta demir eksikliği anemisinin çoğu gastrointestinal sistemden kan kayıplarında bağlıdır. Endoskopik incelemeler altta yatan anormalliğin aydınlatılmasını sağlar. Demir eksikliği anemisi olan 100 hastayla yapılan çalışmada altta yatan sebep %16 oranında kolon malignitesi ve premalign kolon poliplerine bağlı olduğu görülmüştür.Folik asit eksikliği kötü beslenmeden , alkol kullanımından kaynaklanabilir. B12 eksikliğine ise nörolojik semptomlar eşlik edebilir.

Kronik Hastalık Anemisi

Tipik tanımıyla net olarak aydınlatılamamış olan ve birden fazla etyolojik nedene ve kronik hastalığa bağlı görülen anemidir. Mekanizma demir eksikliği ile çok benzer ancak demir depoları normal sınırlarda olmaktadır. İnflamatuar sitokinler ve karaciğerde pepsidin üretimi KHA'nde artmakta ve demirin bağırsaktan emilimi ve makrofajlardan demir salınımı azalmaktadır. Ferritin düzeyi kronik inflamasyona bağlı olarak artar ve inflammatuar süreç varlığında demir eksikliği de gelişebilir. Kemik iliğinin boyanabilir depo demiri açısından değerlendirilebilmesiyle DEA ve KHA ayrımı mümkün olabilmektedir.

Böbrek Yetmezliği ve Anemi

Böbrek fonksiyonları hastalık olmaksızın ileri yaşla birlikte senil olarak azalabilmektedir. EPO ana kaynağı böbreklerdir ve böbrek yetmezliği ile birlikte eritropetin düzeyi azalabilmektedir. Geriatrik anemili hastalarda böbrek yetmezliği olmasa bile eritropetin yanıtı beklenenin altında gerçekleşmektedir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmayla yüksek seviyede olan anemi sıklığına esas katkıyı kronik böbrek yetmezliğinin yattığı sonucu çıkmıştır.

Miyelodisplazi

Miyelodisplastik sendrom sıklıkla ileri yasta ortaya çıkar heterojen bir hastalık grubudur ve kemik iliğinin tüm serilerinde displazi oluşabilmektedir. Kemik iliği incelemesinin sitogenetik çalışmalarıyla tanı konulabilmektedir.

Açıklanamayan Anemi (UEA)

İleri yaşta aneminin sıklığının artışı ile beraber anemi tiplerinde de artış görülür ancak bir grup hastada hastalıklar kombinasyonu açıklanamamaktadır. Anemin bazı önerileri açıklanamamaktadır.

Androjenler ve Yaşlanma

Androjenler eritropoezi uyarmaktadır ve hipoplastik ve aplastik anemilerde hormonal tedavi olabilmektedir. Yaşla ilişkili androjen eksikliğinde eritrosit kitlesinin azalmasıyla sonuçlanması muhtemeldir. UEA sebeplerinden olabilir.

Sitokinler ve Yaşlanma

Yaşlılıkla birlikte hastalıktan bağımsız olarak bazı sitokinlerin kalitatif ve kantitatif olarak azaldığı görülmüştür(örneğin Interlökin 2 ve Granüosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktörde olduğu gibi). IL-6 ve IL-10 ise yaşla birlikte seviyeleri artmaktadır. IL-1 , IL-4 ,Tümör Nekrozis Faktör a(TNF a) ve Interferon Gama(IFN gama) üzerine çalışılmışsa da bilgiler tanımlanmış bir inflamatuvar odak yokluğunda kısıtlıdır.

Kemik iliği hücre kültürleri inflamasyonlu hastaların serumları ile işlem gördüğünde koloni oluşturan eritroit birimin baskılandığı görülmüştür.

İnterlökin 6(IL-6)

Yaşla ilişkili aneminin bir prototip aracı IL-6; yaşlanmayla birlikte osteoporoz, alzheimer hastalığı, ateroskleroz ve neoplazi gibi pek çok kronik hastalığın patogeneze sebep olur. Serum IL-6 düzeylerinin artışı büyük fonksiyonel yetersizlikler, depresyon ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. TNF-a ve IL- 1; IL-6 üretimini uyarır. Karaciğerden akut faz reaktanlarının salınımını IL-6 yapımını artırır ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksını inflamasyon kontrolü için uyarır. Ek olarak aktive B lenfositlerin çoğalma ve olgunlaşması artar. Timus kaynaklı ve periferik T lenfositlerin çoğalmasını artırır. Natural Killer hücrelerini aktive eder. IL-6 ekspresyonu pek çok transkripsiyon faktörü, hormonal faktörler(androjen ve östrojenler) ve glukokortikoidler ile sıkıca kontrol edilmektedir. Menopozu takiben IL-6 ekspresyonu yavaşlamaktadır.

IL-6`da Yaşla İlişkili Değişikler

Gençlerde inflamasyon, travma ve stres durumları haricinde serumda IL-6 genelde saptanmaz. İleri yaşta plazma IL-6 düzeyi artar. Bu durum postmenopozal durum ile pozitif koreledir. Framingham Kalp Çalışmasına göre de IL-6 seviyesi yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu yüksekliğin sadece inflamasyondan kaynaklanmadığı yaşın bizzat kendisinde bunda bir faktör olacağı düşünülmektedir.

IL-6 ve Anemi

Bir pilot çalışmada Leng ve arkadaşları yüksek IL-6 ve düşük hemoglobin düzeyleri arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgi IL-6'nın UEA patogeneziindeki önemiyle ilgili yeni geliştirilen hipotezleri desteklemektedir.

Serum eritropoetin düzeyleri, anemisi olmayan kişilere göre yüksekse de, demir eksikliğine bağlı aynı derecede anemisi olanlarda saptanan düzeylere göre beklenmeyen şekilde düşüktür. Hepsidin düzeyine de uyarıcıdır.

Sitokinler ve Demir Transportu

Demirin emilimi diyetle alınan ferröz formun enterositler tarafından DMT-1 yardımı ile alınmasıyla başlar ve kana transferrin ile taşınır, eritropoez için demir, kemik iliğindeki transferin reseptörlerine bağlanarak verilir. Bu proteinler arasındaki ilişkiler; transferin alımı ve feritin dönüşümünü hücre içi demiri temel olarak düzenler. Demir, büyük oranda yaşlanmış eritrositlerin katabolizmasıyla geri kazanılır. Sitokinler ise demir transport yollarını hemen her basamağında etkilidir. Hepsidin, enterositlerde DMT-1 ekspresyonunu azaltıp demir absorpsiyonunu engeller. Hepsidin ferroportin-1 ile birleşip makrofajlardan ve enterositlerden demir salınımını inhibe eder. Anemi ve hipoksi ile hepsidin salınımı baskılanır ancak güçlü inflamatuvar uyarıların anemi varlığında bile hepsidin salınımını uyardıkları bilinmektedir. IL-6 hepsidin salınımının ana düzenleyicilerinden biridir; artışı hepsidin artışına neden olur. Sitokinler aynı zamanda monositik hücrelerde demir transportunun düzenlenmesinde önemli rol alır. Makrofajlara demir alımını artırır. İnflamatuvar sitokinler ferroportin ekspresyonunu azaltır ve makrofajlardan demir salınımını önler. İnterloklin 6 aracılı hepsidin retikuloendotelial sistemin yedek demir kaynağı olarak etkin kullanımı felç eder. Tüm bunların net sonucu olarak; eritropoez için daha az kullanılabilir demir varlığı ve sonuç olarak hipoproliferatif anemi gelişmesidir.

Sitokinler ve Hematopoez

Eritroit serinin bilinen en öncü hücreleri eritroit birim-eritroit (blast forming unit-erythroin (BFU-E)) ve koloni oluşturan eritroit birim-eritroit (colony forming unit-erythroin(CFU-E)) 'dir. Kök hücre faktörü(SCF), IL-3, IL-6 ve eritropoetin ve eritropoeze etki eden sitokinlerdir. Pluripotent kök hücreye SCF

ve IL-3 etki eder ve miyeloid kök hücrede erken CFU'lara ayrılmayı sağlar. Eritropoetin ise kemik iliğinde geç koloni oluşturan birimler(CFU-E),SCF ve IL-3 ile ~~etkileşim~~ yoluyla patlama oluşturan birimler(BFU-E)'dir. Eritropoetin, eritroit öncüllerin apopitozunu inhibe eder ve böylece eritrosit kütlesi artar.

Yaşlılarda genelde normal koşullarda normal eritropoez olurken stres durumunda eritropoez uygun ve yeterli yanıt veremez. . IFN-gamanın eritroit öncüllerin büyümesini inhibe ettiği görülmüştür. Bu durumun IFN-gamanın TNF ailesine ait bir protein olmasıyla durumun alakalı olduğu düşünülmektedir. TRAIL(TNF-related apopitosis inducing ligand-TNF ilişkili apopitozis uyarıcı ligand) TNF ile indüklenmektedir. TRAIL reseptörünün, eritroblastların ayrışmasını anlamlı oranda azalttığı görülmüş olup kök hücre IL-3 ve eritropoetin ile desteklendiğinde artar.Böyle bir mekanizma miyelodisplastik sendromlardaki anemi etyopatogeneziindeki gibi ileri sürülmüştür.TNF alfa'nın eritrositlere demir eklenmesini azalttığı ve eritrosit sayısında ve yaşam süresinde kısaltmaya sebep olduğu görülmüştür.Proinflamatuvar sitokinlerin geriatrik popülasyonda anemiye neden olması muhtemeldir ancak bu mekanizma ispatlanmamıştır.

EPO salınımını hipoksi ve anemi düzenler. Bu uyarılarla renal interstisyel hücreler EPO salınımını artırır ve bu durum eritrosit popülasyonunun çoğalmasıyla sonuçlanır. Sitokinler daha öncede belirtildiği gibi eritropoetin üzerindeki etkileriyle anemiye sebep olur. EPO seviyesi sağlıklı popülasyonda yaşla birlikte artar. Yapılan bir çalışmada CRP, IL-6 ve diğer inflamatuvar sitokinlerdeki artışların,anemisi olmayanlarda daha yüksek EPO düzeyleriyle ilişkili olduğu ancak anemisi olanlarda bu belirteçlerin artışlarıyla birlikte izlenen EPO düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. İleri yaş ve demir eksikliği olan hastalarda EPO düzeyi hemoglobin düzeyiyle ters ilişkilidir ama yükselmiş EPO düzeyleri aynı derecede DEA görülen gençlerle kıyaslandığında anlamlı derecede düşük kalmaktadır. İleri yaşla birlikte EPO düzeyleri artar ve bu artış sağlıklı koşullar altında eritrosit kütlesinin temini için gereklidir. EPO üretim kapasitesi düşük olanlarda (örneğin böbrek yetmezliği) veya EPO ihtiyacı artmış olanlarda (örneğin demir eksikliği) EPO üretim kapasitesinin ihtiyacı karşılayamamasına bağlı anemi gerçekleşir.

Yaşlı Kişilerde Kronik Aneminin Sonuçları

Yaşlılarda Anemi Sebepleri ve Epidemiyolojisi

Değişik etnik kökene sahip insanlardaki homeostatik durumlarda farklı hemoglobin seviyeleri bulunabilir. NHANES-3(Ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi) çalışmasına göre Afroamerikanlarda anemi sıklığı Beyazlara ve Asyalılara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Kadınlarda sağlık ve yaşlanma üzerine yapılan bir çalışma olan WHAS'ta 65 yaş üstü kadınların ileriye dönük mortalite,morbidite ve fonksiyonel yetmezlik riskleri açısından takip edilmiş ve bu risklerin hemoglobin seviyesi 13 g/dL altına düştüğünde hemoglobin düzeyiyle ters orantılı olduğu görülmüştür.Farklı çalışmalarla hemoglobin seviyesi 13-14.5 g/dL arasında erkek ve kadınlarda performans durumunun en iyi olduğu gösterilmiştir.

Yaşlı Kişilerde Anemi Sıklığı ve İnsidansı

NHANES-3(nutritional health and nutrition examination survey) çalışmasında 65 yaş ve üzerinde anemi sıklığı yaklaşık %9.5 civarındadır, yaş ilerledikçe bu oran artmaktadır. Yaşlı erkeklerde anemi sıklığı, yaşlı kadınlardan daha siktir. Ancak kadın cinsiyetteki anemi tanımındaki hemoglobin düzeyi 13 g/dL altı kabul edilirse cinsiyetler arası fark ortadan kalkar. Anemi sıklığı yaşla birlikte artış göstermekle birlikte, hemoglobin ortalama değerleri 85 yaşına kadar sabitliğini koruduğu gözlenmiştir. İleri yaş Japonlar'da geniş kapsamlı bir çalışmada kronik hastalığı olmayıp 70-80 yaş aralığındaki kişilerde hemoglobin düzeylerinin her geçen yıl için kadınlarda 0.036 g/dL, erkeklerde ise 0.04 g/dL düştüğü gözlenmiştir. Normal yaşlanmada hemoglobin düzeylerinde bir düşüş izlense de bu düşüş ılımlıdır. Kronik hastalıkların varlığı, anemi insidansını artırmaktadır. Ayrıca bakım evinde yaşayan yaşlılarda, kendi evinde yaşayan yaşlılardan anemi sıklığı daha fazla olduğu görülmüştür.

Yaşlılıkta Anemi Nedenleri

Yaşla birlikte insidansı ~~çok~~ hastalıklar ve buna bağlı inflamasyon durumları, gloomerüler, filtrasyon hızında düşme, EPO seviyesindeki düşüklük, miyelodisplazi gelişimi neden olduğu yukarıda bahsedilmiştir. Yaşlılardaki anemi sebeplerinin çoğu geri dönüştürülebilir nedenlerdir.

DEA olan yaşlılarda hemen daima gastrointestinal kan kaybı akılda tutulmalıdır. Malignite ve ülserlere ek olarak kronik kanama, kolonik divertiküller ve anjiyodisplazi akılda tutulmalıdır. Helicobacter pylori'ye sekonder demir eksikliği de olabilmektedir ancak yaşlılardaki sıklığı henüz bilinmiyor. Yaşla birlikte demirin absorpsiyonu ve hepsidin düzeyindeki artış ile birlikte azalır.

B12 eksikliğinin insidansı sindirim yetersizliğine bağlı olarak yaşla birlikte artar. Eritrositlerdeki folat konsantrasyona normal olduğunda anemi ortaya çıkmayabilir.

Yaşlılarda KHA, aneminin en sık izlenen şeklidir ve yaşla birlikte sıklığı artar. KHA'nin bazı formlarında(kanserle ilgili anemi gibi) tedavi edici dozlardaki EPO ve intravenöz demir kombinasyonu ile geri dönebilir. Bu tedavi tromboembolik olayların ve kanser büyüme faktörlerinin uyarılmasına da sebep olduğundan artmış mortalite ile ilgili olması nedeniyle tartışmalıdır.

Hipogonadizmde yaşlılardaki anemi patogenezinde rolü olduğu InCHIANTI çalışmasında gösterilmiştir. Androjen replasmanı ile anemiden korunma ve aneminin geri dönüştürülmesi hala araştırılmaktadır.

MDS anemisinin bile geri dönüşümlü olduğu olgular vardır. Lenalidomid refrakter anemisi olan ve 5q(-) sitogenetik anomalisi görülen hastaların %80 inde tam hematolojik ve sitogenetik yanıt sağlar. Bu tedavi ile transfüzyon tanımının sona ermesi ve daha fazla uzamış yaşam sağlanır. Miyelodisplazinin daha ağır formlarında azasitidin ve desitabin de fayda sağlayabilir.

Anemi ve Mortalite

Anemi, 7 farklı çalışmanın metaanalizine göre yaşla artan mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Bu çalışmalardan ikisinin sonucu önemlidir. WHAS çalışması 65 yaş ve üzeri kadınları 11 yıl takip ederek 13.4 g/dL nin altındaki hemoglobin değerlerinde mortalitede artmış risk rapor etmiştir. Zakai ve arkadaşları hemoglobin değerleri kadında 12.7 g/dL, erkeklerde ise 13.5 g/dL'nin altında mortalitenin arttığını bulmuştur. Tüm bu çalışmalarda mortalite riski anemiye neden olan eş zamanlı hastalıklardan bağımsız görülmüştür.

Anemi ve Fonksiyonel Bağımlılık

Geriatride esas hedef fonksiyonların korunmasıdır(uzamış aktif yaşam beklentisi). Fonksiyon bağımlılığının geri dönüşebilir neden ve mekanizmalarını ayırd etmek araştırmaların öncelikli konusudur. WHAS, EPES ve InCHIENT' in çalışmaları evde yaşayan geriatric popülasyon için aneminin hareket kabiliyetinin zayıflaması ile ve günlük yaşamda cihaz aktivitelerine bağımlılıkla ilişkili olduğunu göstermiştir. Erkek ve kadınlarda hemoglobin 13 g/dL' nin altında olunca fonksiyonel kayıplarda artış görülmüştür.

Malignitesi olanlarda ve bakım evinde yaşayan yaşlılarda anemi bağımlılığı ve günlük yaşamda cihaz aktivitelerine bağımlılığı artırmaktadır. KHA' nin eritropoetik büyüme faktörleri ile tedavisinin yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür.

Anemi ve Tedavi Komplikasyonları

Kanser hastalarında yapılmış 5 çalışmanın metaanalizinde anemi artmış miyelotoksisite riski ve miyelotoksik olmayan komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur. Antineoplastik ajanların büyük çoğunluğu eritrositlere bağlanmaktadır. Anemi durumunda ise serbest ilaç konsantrasyonu artmaktadır. Hastanede yatan geriatric popülasyonda anemi deliryum insidansında da artışa neden olmaktadır.

Geriatric popülasyonda özel bir çalışma alanı da aneminin kalça kırıklarına tedavisine olan etkisidir. Kalça kırıklarının %30'unda gözlenir veya

kalça kırığı nedeni ile hastanede yatarken hasta anemik hale gelebilir. Bu hastalarda cerrahi sonrası ortalama hemoglobinin düşüşü 2.8 g/dL olarak rapor edilmiştir. Postoperatif aneminin artmış ölüm riski ve artmış morbidite ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Bir çalışmaya göre postoperatif kan transfüzyonları, hemoglobin seviyelerinin 10 g/dL'nin altına düşen hastalarda uygulandığında, hastaneye tekrar başvuru oranlarını azaltmıştır, fakat mortalite ve morbidite üzerine çok az etkili olduğu görülmüştür.

Anemi ve Kalp Hastalıkları

Anemin konjestif kalp yetmezliği ile olan ilişkisi iyi bilinmelidir. Anemiyle kalp yetmezliği semptomları alevlenmektedir.

Hemodiyalize giren hastalarda anemi; sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliği riskinin artışı ile ilgilidir. Kalp yetmezliğinde sıvı retansiyonu ve hemodilüsyon, kemik iliği hipoksisi, sitokinlerde artma, glomeruler filtrasyon hızının azalmasına bağlı EPO üretimin azalmasına bağlı faktörlerden kaynaklanabilir. Bağırsak duvarındaki ödem nedeni ile demir absorpsiyonu azalmaktadır. Tüm bu nedenler ve kalp yetmezliğinde kullanılan bazı ilaçlar anemiye neden olmaktadır.

Kalp yetmezliğinde etyoloji ne olursa olsun anemi artmış mortalite ile ilgilidir. Ventriküler yüklenme, miyokard hipoksisi, artış kardiyak yük nedeni ile anemi kalp yetmezliği semptomlarını kötüleştirir. Aynı zamanda nörohormonal mekanizmaların miyokard üzerine toksik etkileri de kardiyak fonksiyonları depresif edebilmektedir. Artmış EPO düzeyi kalp yetmezliği hastaların kötü prognoza neden olur. Bu durum genelde doku hipoksisine bağlıdır. Konjestif kalp yetmezliği hastalarında EPO ile aneminin düzeltilmesi semptomları ve fonksiyonel sınıflamayı düzeltir, hospitalizasyonu azaltır. Küçük bir randomize kontrollü çalışmada EPO ile üç aylık tedavi egzersiz kapasitesinde artışla ilişkili bulunmuştur.

Kalp yetmezliğinde eritrosit transfüzyonu tartışmalıdır. Yaygın olarak kullanılan hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altına düştüğünde transfüzyon düzeyi kanıta dayalı değildir.

Anemi patogenezinde akut koroner sendromlarda gözlenen dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin artış konsantrasyonları rol alabilmektedir. ~~Miyokard~~ enfaktüsü geçiren hastalarda anemi sıklığı %15 olarak görülmüştür.

Akut koroner sendromlu hastalarda anemi mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Hemoglobinin 14 g/ dL'nin altında oluşu ST elevasyonu varlığında mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Mortalite;işlemsel komplikasyonlar,uzamış hospitalizasyon ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda nefropati için bağımsız risk faktörüdür.

Akut koroner sendromda da kan transfüzyonu tartışmalıdır. Hematokrit düzeylerinin %25 yükselmesi akut koroner sendromda tekrar enfaktüs ve ölüm riski artışına sebep olur. Bu hastalarda hematokrit düzeylerinin %30-33 arasında tutulması mortaliteyi azaltmaktadır. Amerikan Kardiyoloji Derneği Klavuzu; akut koroner sendromlu hastalarda anemi düzeltilmesini önermektedir ancak hemoglobin seviyesinin hangi seviyede tutulması gerektiği klavuzlarda belirtilmemiştir.

Anemi ve Geriatrik Sendromlar

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi düzeltilmezse demans riski artmaktadır .Yapılan bir çalışmada demans riski KBY si olan anemisi olanlarda olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.

Anemi hem bakım evinde hem kendi evlerinde yaşayan yaşlı popülasyonda düşme riskiyle de ilişkilidir.

Anemi Her Zaman Tedavi Edilmeli midir?

Kanıtlar göstermektedir ki demir eksikliği, B12 eksikliği ve diğer reversibl nedenlerde anemi uygun şekillerde tedavi edilmelidir.

Eritropoetin kullanılacaksa bazı noktalarda dikkatli olunmalıdır. Hemoglobinin 12 g/dL düzeyinde KBY hastalarında tutulmalıdır. Bu seviye sol ventrikül hipertrofisi, kronik kalp yetmezliği ve bilişsel fonksiyonların bozulmasını önler. Böbrek yetmezliğinde eritropoetine cevap olarak yükselen hemoglobinin düzeyleri tromboemboli, hipertansiyon ve mortalite ile ilişkilidir. Malignitelerde de aynı nedenlerden dolayı 12 g /dL seviyesinde tutulması güvenli görülmektedir.

Genel Kavramlar

Erişkinlerden çoğunlukla anemi sebebi tanımlanmış bir anemidir. Demir eksikliğinde oral veya parenteral demir kullanımının etkinliği kanıtlanmıştır. Demir eksikliği olan ileri yaş hastalarda tedavinin yanında etyolojik nedende araştırılmalıdır. B12 eksikliğinde anemi hafif bile olsa ciddi nörolojik semptomlar olabilir. B12 replasmanı ile nörolojik komplikasyonlar kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Folik asit eksikliği de kolayca tedavi edilir. Böbrek yetmezliğindeki anemi tedavisinde eritropoetin ve darbepoetin olumlu bulunmuştur.

Allojenik Eritrosit Transfüzyonu.

Akut kan kaybında eritrosit süspansiyonu transfüzyonu hayat kurtarıcıdır. Kan transfüzyonu komplikasyonları hiçbir zaman unutulmamalıdır. Amerikan Kan Bankaları Birliği, Amerikan Kızılhaçı ortak açıklamasına göre 'Eğer hastanın semptomları oksijen taşıma kapasitesinin acilen artırılmasına ihtiyaç duymuyorsa, anemi demir, B12, folik asit veya eritropoetin ile düzeltililebilecekse eritrosit içeren bileşenler anemiyi düzeltebilmek için kullanılmamalıdır.'

Eritropoetin

Kronik hastalık anemisine sahip yaşlılarda demir eksikliği anemisine oranla serum eritropoetin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Yaşla birlikte glomeruler filtrasyon hızı da düşmektedir. Hematopoezin doğuştan bozukluğu sıklıkla yaşlı erişkinlerde görülür ve optimal düzeyin altındaki eritropoetin yanıtı eşlik eder. Kanseri, romatoid artrit, prematür yeni doğanlar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve ileri insan immün yetmezliği hastalığı gibi durumlarda eritropoetin endikasyonu vardır.

Anemi Tedavisinde rHuEPO

Anemi tedavisinde FDA (U.S. Food and Drug Administration) onayı ile bir seçenek haline gelmiş ve transfüzyonun risk ve istenmeyen sonuçlarından kaçma şansı sunmuştur. Kanseri kemoterapisi, myelodisplazi, kronik böbrek yetmezliği, zidovudin tedavisi ile ilişki anemilerde ve allojenik kan

transvüzyonuna ihtiyaç olacağı tahmin edilen hastalarda cerrahi öncesinde kullanılabilir FDA onaylı anemi tedavi amaçlıdır. Çok düşük eritropoetin salgılamasıyla karakterli kanser, insan immün yetmezliği ve romatoid artrit gibi hastalıklara bağlı anemi olgularında kullanılabilir, yaşam kalitesini düzeltir.

UEA Tedavisi

Anemi mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. 85 yaş üstünde birçok çalışmada dünya sağlık örgütü çalışmalarına göre mortalite riski anemisi olanlarda olmayanların iki katıdır. Anemi varlığı hastalıktan bağımsız olarak kas gücü, hareket kabiliyeti, düşmeler ve birkaç performans ölçüm parametresi üzerinde etkilidir. Açıklanamayan aneminin düzeltilmesinin klinik değeri hakkında yazılı bir veri yoktur. Anemi düzeltilme kararı sebep olduğu fonksiyonel azalma ve daha ciddi fizyolojik yetersizliklerin yansıtılmasının tespitine kalmaktadır. Tedavi ucuzsa ve güvenliği kanıtlanmışsa bu kararın hemen verilmesi mümkündür ancak ne yazık ki popülasyonda uygulanabilecek mevcut tedaviler ne ucuzdur ne de güvenliği tespit edilmiştir.

Periferik Yaymanın Önemi

Günümüzde otomatik makinelerce yapılan tam kan sayımı sonuçları gerek eritrositlerin ve trombositlerin morfolojileri, gerekse lökositler ve alt grupları hakkında ayrıntılı bilgiler verebilmekte ve birkaç biyokimyasal parametrenin yardımıyla bazı selim hematolojik hastalıkların tanısı için yeterli olabilmektedir. Ancak hematoloji pratiğinde pek çok hastalık için ilk inceleme çevre kanı yaymalarının değerlendirilmesiyle başlar. Kan sayımıyla birlikte basit bir çevre kanı yayması hematolojik hastalıkların hemen çoğunda yol gösterici ve tanı koydurucudur. Özellikle habis hematolojik hastalıklar söz konusu olduğunda ise en önemli tanı aracı kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsi örneklerinin değerlendirilmesidir.

Çevre kanı yayması(Periferik Yayma)

Çevre kanı yaymaları bu konuda deneyimli hekim veya laboratuvar çalışanları tarafından yapıldığı takdirde tanı koydurucu ve ayırıcı tanıda yol gösterici, son derece önemli bir laboratuvar incelemesidir. Deneyimli olmayan kişiler tarafından yapıldığında otomatik kan sayım makinelerinin raporlarından daha öte bilgi elde edilemeyeceği gibi bazen hasta ve hekimleri gereksiz endişeye ve tetkiklere yöneltebildiği de unutulmamalıdır. Bazen hekimler çevre kanı yayması endikasyonunu sadece kan sayımı raporlarındaki sonuçlara bakarak koymakta veya konsültasyon istemektedirler. Bu konudaki açığı farkederek Uluslararası Laboratuvar Hematolojisi Derneği bir çalışma yaparak kan sayım raporlarındaki değişikliklerin hangilerinde çevre kanı yayması ile değerlendirme

gerektiği konusunda rehberler hazırlamıştır (www.islh.org). Kan sayım raporlarındaki değişiklikler dışında çevre kanı yaymasının incelenmesini gerektiren çeşitli klinik tablolar ve laboratuvar bulguları vardır (Tablo 1).

Bu endikasyonlar arasında en önemlileri lenfadenomegali, splenomegali, hemolitik anemi gibi klinik tablolarla lökosit ve trombositlerin sayı ve nicelik kusurlarıdır. Lenfadenomegali ve splenomegali durumlarında çevre kanı yaymasının incelemesi rutin olmalıdır. Bu şekilde infeksiyöz mononükleoz veya diğer viral hastalıklara ait reaktif lenfositler veya kronik lenfositik lösemi, splenik villöz lenfoma, tüylü hücreli lösemi veya diğer yavaş seyirli lenfomalar veya akut lösemi gibi habis hastalıklara ait bulgular kolaylıkla görülebilir. Yine hemolitik anemilerin her şeklinde yararı olsa da özellikle herediter eritrosit membran kusurlarının tespitinde son derece değerlidir.

Bazen anemisi dahi olmayan hastalarda çevre kanı yaymasıyla kolaylıkla herediter eliptositoz tanısı konulabilmektedir. Yine özellikle mikrosferositoz ve/veya parçalanmış eritrositlerin görülmesi trombotik trombositopenik purpura, akut veya kronik yaygın damar içi pıhtılaşması gibi ciddi klinik tabloları düşündürmesi yönünden önemlidir. Makrositik anemilerin araştırılmasında da çevre kanı yayması çok önemlidir. Morfolojik olarak tek başına makrositozun görülmesi karaciğer hastağı, hipotiroidi veya alkolizmi düşündürebileceği halde ovalo-makrositoz ve beraberinde nötrofillerdeki hipersegmentasyonun

görülmesi megaloblastik anemiler için son derece değerlidir. Özellikle yaşlı hastalarda makrositoz görüldüğünde miyelodisplastik sendrom düşünölmeli ve tanının ancak morfolojiyle konulacağı unutulmamalıdır. Mikrositik anemilerin ayırıcı tanısında da çevre kanı yaymasının önemi vardır, ancak serum demiri, total demir bağlama kapasitesi veya ferritin sonuçlarıyla demir eksikliği tanısı konulmuş olan olgularda çevre kanı yaymasının özellikle incelenmesine gerek yoktur. Tanıda şüphe olan durumlarda veya uygun tedaviyle düzelmeyen olgularda, çevre kanı yayması özellikle bazofilik noktalanma, papenheimer cisimciklerinin veya dimorfik eritrosit morfolojisinin araştırılması açısından gereklidir. Trombositopenilerde ve trombosit fonksiyon bozukluklarında da çevre kanı yayması ilk yapılması gereken incelemedir. Splenektomi yaptırılmış pseudotrombositopeni olguları, kronik immun trombositopenik purpura tanısıyla steroid tedavisi uygulanan Bernard-Soulier olguları çevre kanı yaymasının iyi değerlendirilmemesi sonucu karşımıza çıkmaktadır. Açıklanamayan lökositoz, lenfositoz veya monositoz durumlarında çevre kanı yayması gereklidir. Lökopeni varlığında akut lösemi ve tüylü hücreli lösemi gibi habis hastalıkların tanısı yada lökoeritroblastoz ve gözyaşı damlası şeklindeki eritrositlerle birlikte miyelofibrozu tanılarının konulması çevre kanı yaymalarıyla son derece kolaydır.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi genellikle çevre kanı yayması ile şüphelenilen ve gerek kemik iliğinin hücresel özelliklerini gerekse solid organ tümörü veya hematolojik habis hastalıklara ait tutulumları ortaya koymak için yapılan önemli incelemelerdir. İnvazif laboratuvar incelemeleri arasında belki de en az komplikasyon görülen incelemeler olsa da endikasyonları iyi belirlenmelidir. Kemik iliği aspirasyonu daha kolaydır ve bazen tek başına yeterlidir. Özellikle çeşitli sitopenilerin incelenmesi sırasında gerekli olabilen bu inceleme, splenomegalisi olan bir hastada hipersplenizmi veya dimorfik anemisi olan bir olguda sideroblastik veya megaloblastik anemiye tespit etmek için gerekebilir. Kemik iliği aplazisinden şüphelenilen durumlarda daha başlangıçta kemik iliği

aspirasyonunun, kemik iliği biyopsisiyle birlikte yapılması önerilir. Yeterli örnek alınabilirse, akut lösemnin tanısı ve remisyon kontrolünde kemik iliği aspirasyonu yeterli olur. Kronik miyeloid lösemi şüphesinde kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin tanıda çok fazla yararı yoktur. Ancak, sitogenetik inceleme için kemik iliği örneğinin daha değerli olması nedeniyle kemik iliği aspirasyonu önerilmektedir. Diğer miyeloproliferatif hastalıkların tanı aşamasında kemik iliği biyopsisi daha değerlidir. Multiple miyelom tanısında kemik iliği aspirasyonu genellikle tek başına yeterli olurken miyelom olgularının kemik iliğinde yamalı infiltrasyon yapabilmesi nedeniyle şüphede kalınan durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Diğer hastalıklar arasında Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfomaların tanı ve takip aşamasında da kemik iliği biyopsisi çok daha değerlidir. İmmun nedenlere bağlı olduğu düşünülen sitopenilerin seyri sırasında bazen kemik iliği aspirasyonu gerekebilir ancak biyopsi yapılmasına gerek yoktur. Burada özellikle kronik immün trombositopenik purpuradan (İTP) bahsetmek gereklidir. Kemik iliği aspirasyonu ile kemik iliğinden ne aspire edildiği görülür, geride nelerin kaldığı ise ancak biyopsi ile belli olur. Fakat biyopsi daha invazif bir girişimdir ve hastalar için nadir de olsa hayatı tehdit edici hemoraji gibi riskleri vardır. Bu nedenle kesin endikasyonu olmadan yapılması önerilmemektedir.

Tablo 1. Çevre kanı yayması endikasyonları

- *Anemi incelemesi veya orak hücreli anemi şüphesinde
- *Açıklanamayan sarılıklarda
- *Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluklarında
- *Nötropenilerde
- *Lenfoma veya diğer lenfoproliferatif hastalıkları düşündüren klinik bulgular varlığında (Lenfadenomegali ve diğerleri)
- *Miyeloproliferatif hastalıkları düşündüren klinik tablolarda (Splenomegali ve diğerleri)
- *Göz dibi incelemesi sonrası retinal kanama, eksüdasyon, hiperviskozite bulgusu, optik atrofi gibi durumlarda
- *Çevre kanı yaymasıyla tanı konulabileceği düşünülen bakteriyel veya parazitik infeksiyonlarda
- *Yaygın solid organ malignitesi düşündüren bulgularda (kilo kaybı halsizlik, kemik ağrıları)

Tablo 2 Kemik iliği biyopsisinin endikasyonları

-
- **Aspirasyonla yeterli örnek alınamaması durumunda**
 - **Hücresellüğün değerlendirilmesi istendiğinde (Aplastik anemi, MDS)**
 - **Fokal kemik iliği tutulumundan şüphelenilen durumlarda (lenfoma, miyelom)**
 - **Lenfoma ve Hodgkin hastalığının tanısı, tutulum şekli ve evrenmesinde**
 - **Miyeloproliferatif hastalıklar ve miyelodisplastik sendromda tanı ve kemik iliğinin durumunu belirlemede**
 - **Fibroz , seröz atrofi ve diğer stromal değişikliklerin belirlenmesinde**
 - **Rezidüel normal hematopoezin değerlendirilmesinde**
 - **Tedavi cevabının belirlenmesinde**
 - **Kemik iliği transplantasyon öncesi kemik iliği durumunun tespitinde**
 - **Diğerleri: İnfeksiyonlar, granülomatöz hastalıklar, amiloidoz, vasküler hastalıklar, sebebi bilinmeyen ateş, metabolik bozukluklar ve depo hastalıkları**
-

Kemik iliği incelemesi endikasyonları;

- *Anormal kırmızı hücre indeksleri, sitopeniler veya sitozların araştırılması
- *Kemik iliği patolojisini düşündüren anormal periferik kan yayması morfolojisinin araştırılması
- * Malign hematolojik bozuklukların tanı, evreleme ve takibi (ör., Akut ve kronik lösemiler,
- *Miyelodisplastik sendromlar, kronik miyeloproliferatif bozukluklar, lenfomalar, plazma hücresi miyeloması, amiloidoz,Mastositoz)
- * Şüpheli kemik iliği metastazlarının araştırılması
- * Radyolojik görüntüleme de açıklanamayan fokal kemik lezyonları
- * Açıklanamayan organomegali veya biyopsi için erişilemeyen kitle lezyonlarının varlığı
- * Köken veya spesifik enfeksiyonların bilinmeyen ateş araştırmaları için mikrobiyolojik kültür, örneğin; tüberküloz, leishmaniasis, sıtma
- *Demir deposunun değerlendirilmesi
- * Lipid / glikojen depo bozukluklarının araştırılması
- * Potansiyel allojenik kök hücre nakli vericilerinde hematolojik hastalıkların hariç tutulması
- * **Açıklanamayan anemi**

MATERYAL-METOD

Çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olup, çalışmaya Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniklerinde Mart 2016-Ekim 2016 tarihleri arasında anemi nedeni ile incelemesi yapılan, 50 yaş ve üzerinde olup kemik iliği biyopsisi yapılmış olan 40 hasta dahil edildi. Anemi tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre serum hemoglobin değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olması ile konuldu(44). Anemisi olan hastaların retikülosit yüzdesi, periferik yaymaları değerlendirildi. Serum vitamin B12 düzeyi 200 pg/mL'nin altında olan, serum ferritin düzeyi 15 ng/mL'nin altında olanlarda; serum demirinin 50 µg/dL'nin altında ve/veya demir bağlama kapasitesinin 350 µg/dL üstünde ve/veya transferrin saturasyonunun %20'nin altında, kriterlerinden en az birisinin varlığı demir eksikliği olarak kabul edildi. Demir eksikliği ile birlikte DSÖ kriterlerine göre anemisi olanlara "demir eksikliği anemisi" tanısı konuldu. Vitamin B12 düzeyinin 200 pg/mL'nin altında olması vitamin B12 eksikliği olarak kabul edildi. Serum folat düzeyinin 3 ng/mL'nin altında olması folat eksikliği olarak değerlendirildi. Öyku, fizik muayene ve laboratuvar değerlerine göre kronik hastalık tespit edilen (kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı konjestif kalp yetmezliği, hipotiroidizm, kronik infeksiyonlar, romatizmal hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar vb.) hastalarda anemi varlığı ile beraber serum ferritin değerinin 100 ng/mL'nin üzerinde olması ile birlikte serum demir değerinin 50 µg/dL ve/veya demir bağlama kapasitesi 350 µg/dL ve/veya transferrin saturasyonunun %20'nin üzerinde olması kriterlerinden en az birisinin varlığı "kronik hastalık anemisi" olarak kabul edildi. Eğer anemi bu kriterlerin hiçbirisi ile sınıflandırılmıyor ise "sebebi açıklanamayan anemi" olarak kabul edildi.

Tüm hastalara çevre kanı incelemesi ve retikülosit sayımı yapıldı. Standardizasyon olması için tüm hastaların çevre kanı incelemesi ve retikülosit sayımları tek hekim tarafından yapıldı. Hemogramında anemi yanında lökopeni(<4000) ve/veya trombositopeni (<150 000) olan vakalar çalışmaya dahil edilmediler. Çevre kanı incelemesinde displazi bulguları saptanan ve Mean Corpuscular Volüm(MCV)>100 olan hastalar da çalışmaya dahil edilmediler. Tüm hastalardan serum immünglobulin düzeyleri ve serum protein

elektroforezleri bakıldı. Serum protein elektroforezlerinde M protein saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Bunun yanında fizik muayenede belirgin patoloji saptanan hastalar (palpabl lenf bezi, dalak büyüklüğü, aşikar enfeksiyon bulgusu) çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmaya dahil olan tüm hastalara Kemik İliği aspirasyonu (KİASP) ve Biopsi (KİBX) sonuçları değerlendirildi. KİASP'ları standardizasyon olması için aynı hematoloji uzmanı tarafından en az 500 hücre sayılarak değerlendirildi. Benzer şekilde KİASP ve KİBX örnekleri aynı hematopatoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastanemizde patoloji raporlarındaki sonuçlar dikkate alınarak hastalardaki biopsi raporlarında belirtilen demir değerlerine göre depo demiri (0,+1,+2,+3,+4) olmak üzere 5 grupta değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre depo demiri 0 veya +1 olanlar DEA olarak kabul edildi. Depo demiri +2,+3,+4 olanlar ise yeterli depo demirine sahip olarak değerlendirildiler. Kemik iliği incelemesinde displazi kabul etmek için her bir hücre serisinden sayılan hücrelerin %10'dan fazlasında displazi olması gerekliliği arandı. Periferik yayma ile bakılan retikülosit sayımında retikülosit sayısının <%1 olması retikülositopeni >%2 olması ise yeterli kabul edildi. Bu sayımda hastada hematokrite göre düzeltilmiş retikülosit değerleri baz alındı. Bunların yanında eğer yapılmış ise radyolojik görüntüleme raporlarında değerlendirildi. Çalışmamızda radyolojik görüntüleme olması zorunlu değildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

*50 yaş ve üzerinde olmak

*WHO kriterlerine göre anemisi bulunmak (Hemoglobin değerinin erkekte 13 gr, kadında 12 gr'ın altında olması)

*Anemi derecesinin (grad) 1 olması (hemoglobin değerinin 10 gr ve üzerinde olması)

*Anemiyi açıklayacak aşikar bir nedenin olmaması

*Yukarıda belirtilen parametrelerin eksiksiz olarak bakılmış olması

*Periferik yayma incelemesinin mutlaka bir hematoloji uzmanı tarafından yapılmış olması

*Standardizasyon gereği olarak retikülosit sayımının hastanemizde yapılmış olması

*Hastaya daha önce bu incelemelerin yapılmamış olması

Dahil Edilmeme Kriterleri;

*50 yaşın altında olmak

* WHO kriterlerine göre anemisi bulunmamak (Hemoglobin değerinin erkekte 13 gr, kadında 12 gr'ın altında olmaması)

* Anemi derecesinin(grad) 1'den daha yüksek olması (hemoglobin değerinin 10 gramın altında olması)

*Anemiye açıklayacak aşıkar bir nedenin olması

*Yukarıda belirtilen parametrelerin eksik olarak bakılmış olması

*Periferik yayma incelemesinin hematoloji uzmanı tarafından yapılmamış olması

*Standardizasyon gereği olarak retikülosit sayımının hastanemizde yapılmamış olması

*Hastaya daha önce bu incelemelerin yapılmış olması

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

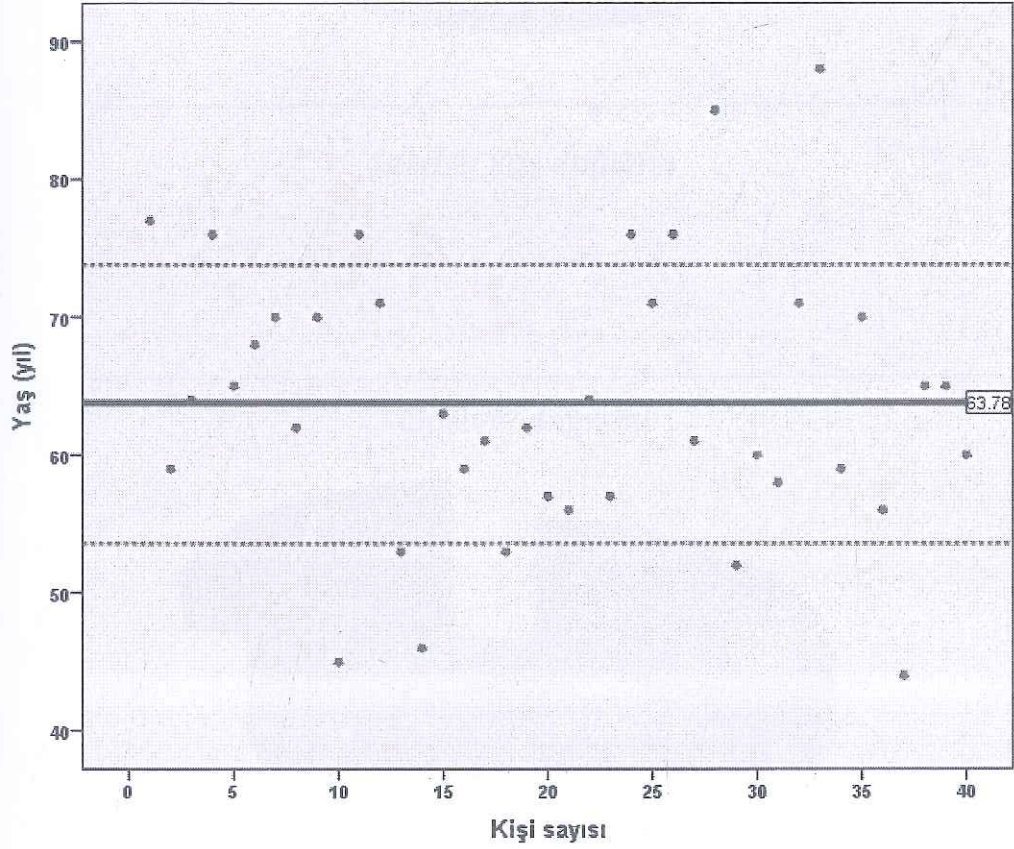
BULGULAR

Çalışma Mart 2016-Ekim 2016 tarihleri arasında Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde %77.5'i (n=31) kadın, %22.5'i (n=9) erkek olmak üzere toplam 40 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 44 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama 63.78 ± 10.00 yıldır.

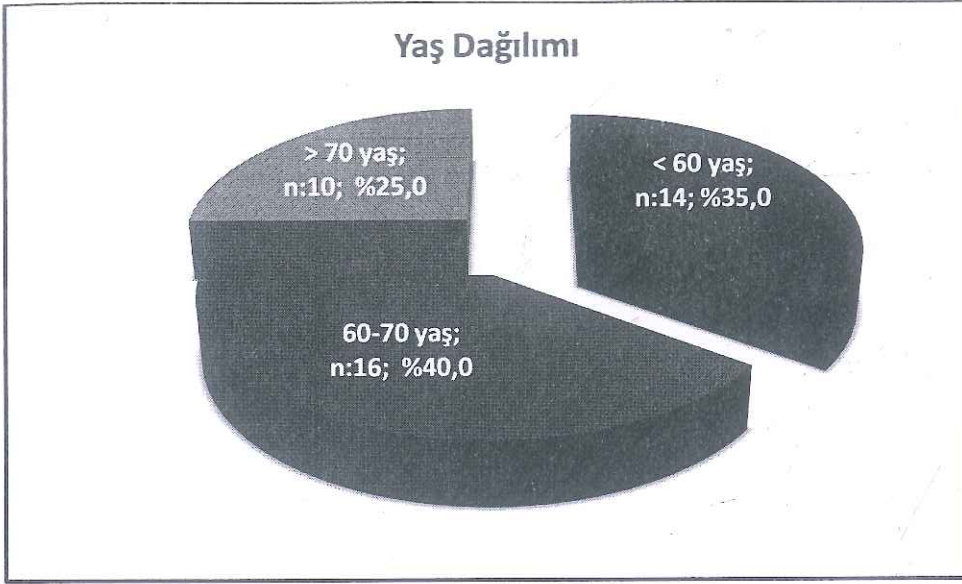
Tablo 1: Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	44-88 (62,5)
	Ort±Ss	63,78±10,00
Yaş grup (yıl); n (%)	< 60 yaş	14 (35,0)
	60-70 yaş	16 (40,0)
	> 70 yaş	10 (25,0)
Yaş grup (yıl); n (%)	< 60 yaş	14 (35,0)
	≥ 60 yaş	26 (65,0)
Yaş grup (yıl); n (%)	< 65 yaş	23 (57,5)
	≥ 65 yaş	17 (42,5)
Cinsiyet; n (%)	Kadın	31 (77,5)
	Erkek	9 (22,5)

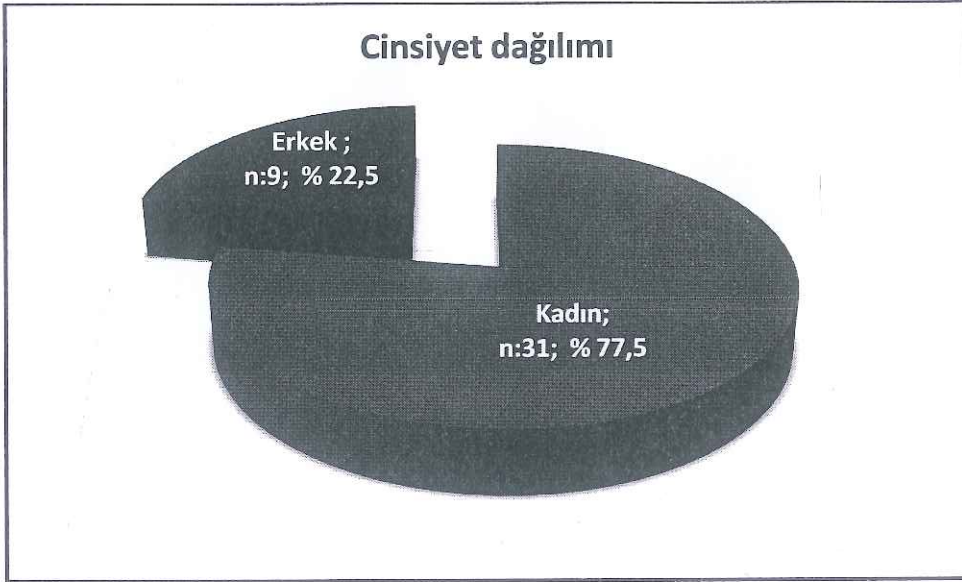
Olguların yaşları incelendiğinde; %35.0'nin (n=14) yaşı 60 yaşın altında, %40.0'nin (n=16) 60-70 yaş aralığında, %25.0'nin (n=10) 70 yaşın üzerindedir. Olguların %35.0'nin (n=14) yaşı 60 yaşın altında, %65.0'nin (n=26) yaşı 60 yaş ve üzerindedir. Olguların %57.5'nin (n=23) yaşı 65 yaşın altında, %42.5'nin (n=17) yaşı 65 yaş ve üzerindedir.



Şekil 1: Yaş dağılımı



Şekil 2: Yaş dağılımı

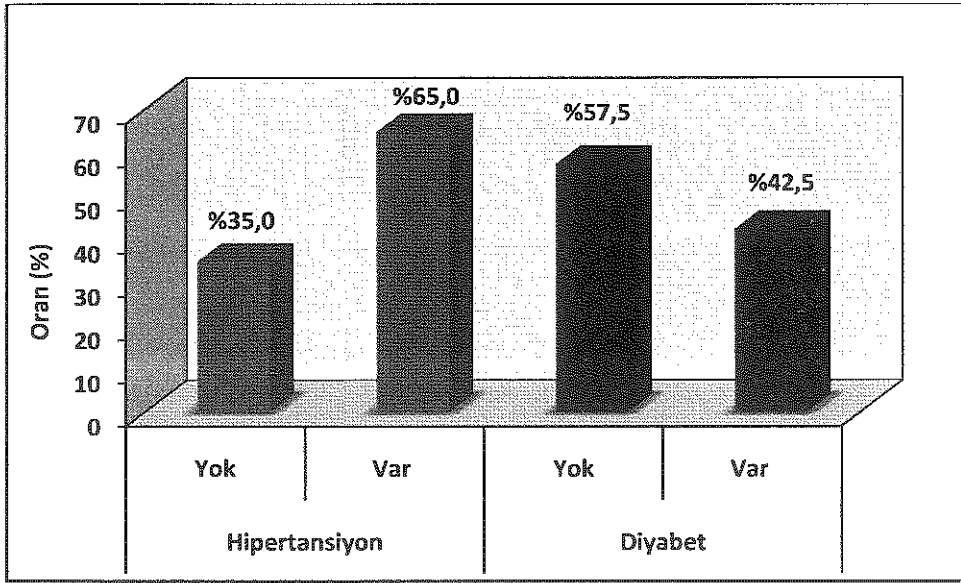


Şekil 3: Cinsiyet dağılımı

Tablo 2: Hipertansiyon, Diyabet Varlığı ve Tanıların Dağılımı

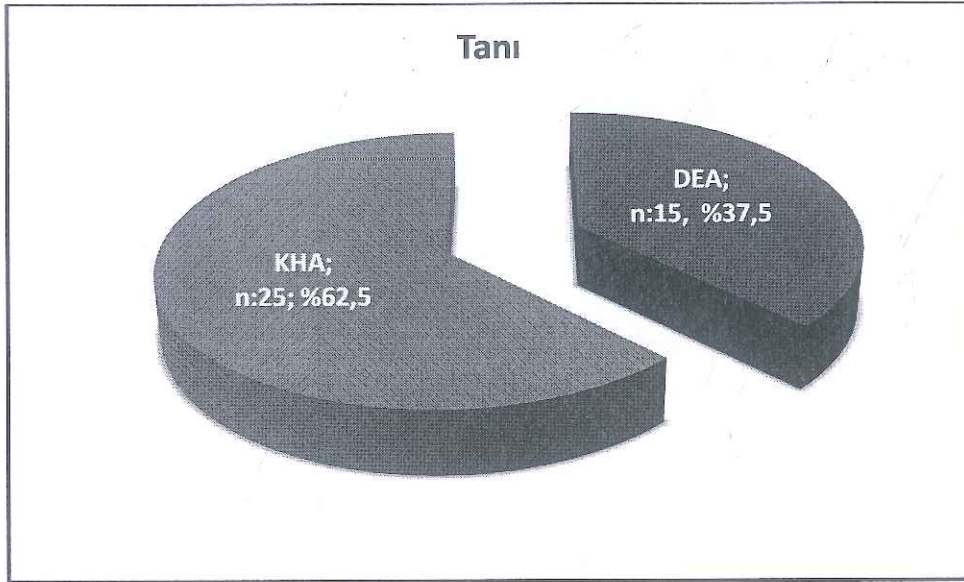
Hipertansiyon; <i>n</i> (%)	Yok	14 (35,0)
	Var	26 (65,0)
Diyabet; <i>n</i> (%)	Yok	23 (57,5)
	Var	17 (42,5)
Tanı; <i>n</i> (%)	DEA	15 (37,5)
	KHA	25 (62,5)

Olguların %65.0'inde (n=26) hipertansiyon ve %42.5'inde (n=17) diyabet görülmektedir.



Şekil 4: Hipertansiyon ve diyabet görülme oranları dağılımı

Olguların tanıları incelendiğinde; %37.5'inin (n=15) tanısının DEA, %62.52inin (n=25) KHA olduğu görülmektedir.

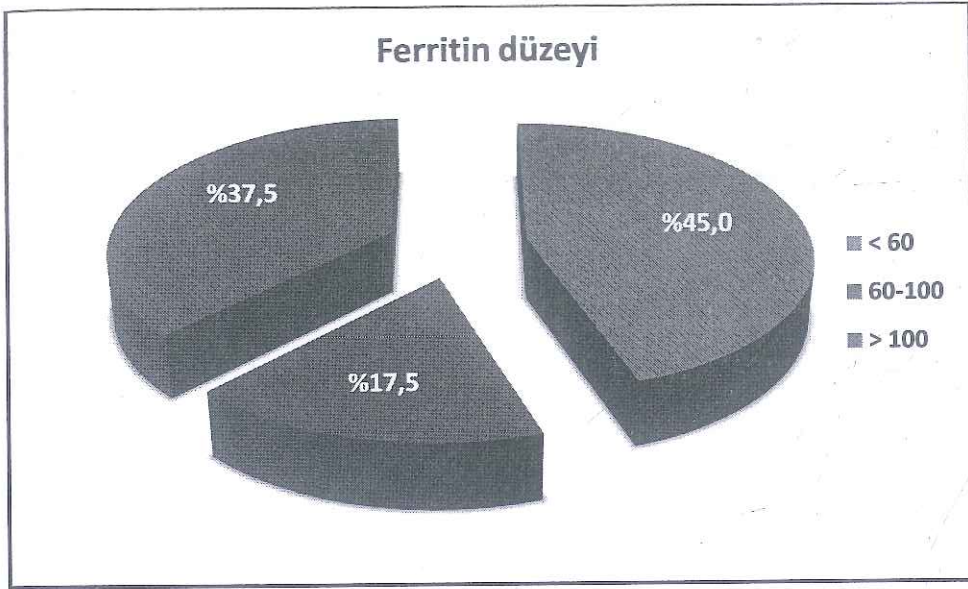


Şekil 5: Tanıların dağılımı

Tablo 3: Ferritin Düzeyi Dağılımı

Ferritin	Min-Mak (Medyan)	13-624 (61,5)
	Ort±Ss	127,14±140,63
Ferritin düzeyi; n (%)	< 60	18 (45,0)
	60-100	7 (17,5)
	> 100	15 (37,5)

Olguların ferritin ölçümleri 13 ile 624 arasında değişmekte olup, ortalama 127.14±140.63'dir; %45.0'inin (n=18) ferritin düzeyi 60'ın altında, %17.5'inin (n=7) 60-100 aralığında, %37.5'inin (n=15) ise 100'ün üzerindedir.



Şekil 6: Ferritin düzeylerinin dağılımı

Tablo 4: Yaşa Göre Tanıların Değerlendirilmesi (Kesim noktası 60)

		Yaş (yıl)		p
		< 60 yaş (n=14)	≥ 60 yaş (n=26)	
		n (%)	n (%)	
Tanı	DEA	8 (57,1)	7 (26,9)	0,060
	KHA	6 (42,9)	19 (73,1)	

Pearson Ki-kare Test

Yaşı 60'ın altında olan olguların %57.1'i (n=8) DEA, %42.9'u (n=6) KHA tanısı; yaşı 60 ve üzerinde olanların ise %26.9'u (n=7) DEA, %73.1'i (n=19) KHA tanısı almıştır. Yaş düzeylerine göre olguların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılık saptanmıştır (p=0.060; p>0.05). Yaşı 60 ve üzerinde olan olguların KHA tanısı alma oranının, yaşı 60'ın altında olanlardan yüksek olması dikkat çekici düzeydedir.

Tablo 4: Yaşa Göre Tanıların Değerlendirilmesi (Kesim noktası 65)

		Yaş (yıl)		p
		< 65 yaş (n=23)	≥ 65 yaş (n=17)	
Tanı		n (%)	n (%)	
	DEA	10 (43,5)	5 (29,4)	0,364
	KHA	13 (56,5)	12 (70,6)	

Pearson Ki-kare Test

Yaşı 65'in altında olan olguların %43.5'i (n=10) DEA, %56.5'i (n=13) KHA tanısı; yaşı 65 ve üzerinde olanların ise %29.4'ü (n=5) DEA, %70.6'sı (n=12) KHA tanısı almıştır. Yaş düzeylerine göre olguların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.364; p>0.05).

Tablo 5: Cinsiyete Göre Tanıların Değerlendirilmesi

		Cinsiyet		p
		Kadın (n=31)	Erkek (n=9)	
Tanı		n (%)	n (%)	
	DEA	14 (45,2)	1 (11,1)	0,117
	KHA	17 (54,8)	8 (88,9)	

Fisher's Exact Test

Kadın olguların %45.2'si (n=14) DEA, %54.8'i (n=17) KHA tanısı; erkek olguların ise %11.1'i (n=1) DEA, %88.9'u (n=8) KHA tanısı almıştır. Cinsiyetlerine göre olguların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.117; p>0.05).

Tablo 6: Hipertansiyon Varlığına Göre Tanıların Değerlendirilmesi

		Hipertansiyon		<i>p</i>
		Yok (n=14)	Var (n=26)	
		n (%)	n (%)	
Tanı	DEA	4 (28,6)	11 (42,3)	0,392
	KHA	10 (71,4)	15 (57,7)	

Pearson Ki-kare Test

Hipertansiyonu olmayan olguların %28.6'sı (n=4) DEA, %71.4'ü (n=10) KHA tanısı; Hipertansiyonu olan olguların ise %42.3'ü (n=11) DEA, %57.7'si (n=15) KHA tanısı almıştır. Hipertansiyon varlığına göre olguların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.392$; $p>0.05$).

Tablo 7: Diyabet Varlığına Göre Tanıların Değerlendirilmesi

		Diyabet		<i>p</i>
		Yok (n=23)	Var (n=17)	
		n (%)	n (%)	
Tanı	DEA	11 (47,6)	4 (23,5)	0,117
	KHA	12 (52,2)	13 (76,5)	

Pearson Ki-kare Test

Diyabeti olmayan olguların %47.6'sı (n=11) DEA, %52.2'si (n=12) KHA tanısı; Diyabeti olan olguların ise %23.5'i (n=4) DEA, %76.5'i (n=13) KHA tanısı almıştır. Diyabet varlığına göre olguların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.117$; $p>0.05$).

Tablo 8: Ferritin Düzeylerine Göre Tanıların Değerlendirilmesi

		Ferritin			p
		< 60	60-100	> 100	
		(n=18)	(n=7)	(n=15)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Tanı	DEA	10 (55,6)	1 (14,3)	4 (26,7)	0,122
	KHA	8 (44,4)	6 (85,7)	11 (73,3)	

Fisher-Freeman-Halton Test

Ferritin düzeyi 60'ın altında olan olguların %55.6'sı (n=10) DEA, %44.4'ü (n=8) KHA tanısı; 60-100 olan olguların %14.3'ü (n=1) DEA, %85.7'si (n=6) KHA tanısı ve 100'ün üzerinde olanların ise %26.7'si (n=4) DEA, %73.3'ü (n=11) KHA tanısı almıştır. Ferritin düzeyine göre olguların tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.122; p>0.05).

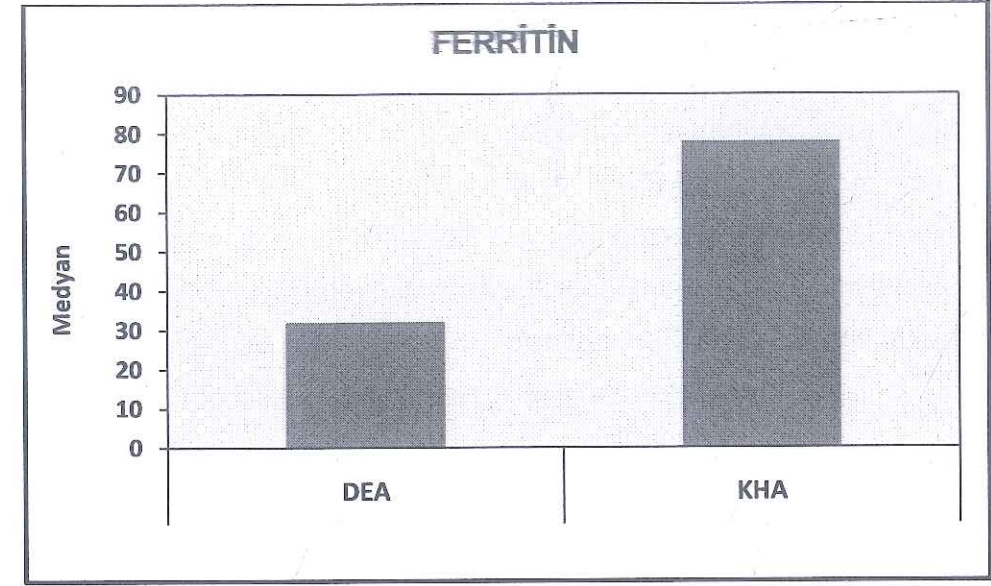
Tablo 9: Tanılara Göre Ferritin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

		Ferritin			p
		n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Tanı	DEA	15	13-352 (32)	89,07±113,42	0,021*
	KHA	25	16,7-624 (78)	149,98±152,26	

Mann Whitney U Test

*p<0,05

DEA tanısı alan olguların Ferritin ölçümleri ortalama 89.07±113.42 ve medyan 32; KHA tanısı alan olguların Ferritin ölçümleri ortalama 149.98±152.26 ve medyan 78'dir. KHA tanısı alan olguların Ferritin ölçümlerinin, DEA tanısı alanlardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.021; p<0.05).



Şekil 7: Tanılara göre ferritin düzeylerinin dağılımı

TARTIŞMA

Anemi tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre serum hemoglobin değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olmasıdır. (44-45-46). Anemi tüm yaş gruplarında görülen ve etyolojisi sıklıkla açıklanabilen bir antitedir. Görülme sıklığı yaşla artmakta ve yaş ilerledikçe etyolojisi değişkenlik göstermektedir.40 yaş altında Demir Eksikliği Anemisi(DEA) gibi nütrisyonel nedenler ilk sırada iken 60 yaş ve üzerinde kronik hastalık anemisi(KHA) ilk sıraya çıkmaktadır. Benzer şekilde Nedeni Açıklanamayan Anemi(UAE) sıklığıda yaşla beraber artış göstermektedir.

UAE vakalarında çoğu zaman kemik iliği aspirasyonu(KİASP) ve biopsi (KİBX) incelemesi gerekli olmaktadır. Özellikle MDS ve Aplastik Anemi(AA) teşhislerini, koymak için yegane yöntem KİASP ve KİBX'dir. Ancak bu yöntem invaziv bir işlem olup, birtakım komplikasyonlara yol açabilmektedir. Biopsi yerinde kanama, uzun süre devam edebilen ağrı, düşük ayak ve nadiren osteomyelit gibi daha ciddi komplikasyonlar bunlara örnektir. Gerek invaziv bir işlem olması gerekse olası birtakım riskleri beraberinde taşıması nedeni ile KİASP ve KİBX endikasyonlarının doğru ve kesin bir şekilde konulması gereklidir.

Joosten ve arkadaşları yaşlılardaki aneminin nedeni olarak, kronik hastalık anemisi (KHA) %34, demir eksikliği anemisi %15, vitamin B12 ve folik asit eksikliğini%5.6, sebebi açıklanamayan anemi %17, posthemorajik anemi %7.3, kronik lösemi veya lenfoma %5.1 ve miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut lösemi %5.6 olarak bildirmişlerdir (47). Chernetsky ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık neden KHA (%65) olup, kronik böbrek hastalığı %13,2, nütrisyonel yetersizlik (demir, vitamin B12, folat)%4 idi ve %15,9'unda neden bulunamadı (48).Akad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KHA %37 ve demir eksikliği anemisi %17 ve B12 eksikliği %26 saptamışlardır. Bu çalışmada B12 eksikliği literatüre göre oldukça yüksek saptamışlardır. Ancak bu çalışmada MDS ve diğer hematolojik malignitesi olan hasta saptanmaması da diğer bir ilginç sonuçtur(43).

National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES) verilerine göre Birleşik Devletler'de 65 yaş ve üzeri popülasyonda anemi sıklığı %10,6'dır. (kadınlarda %10,2 ve erkeklerde %11,0) Burada en sık nedenler, açıklanamayan anemi(UEA)(%33,6),renal yetmezlik(%19,7) ve demir eksikliği anemisidir.(%16,6)Bu çalışmada makrositozu olan veya lökopeni,trombositopenisi olan hastalara periferik yayma ve kemik iliği incelemesi yapılmış ve Myelodisplastik Sendrom(MDS) sıklığı %5,8 bulunmuştur.Ancak MDS sıklığının yaş ile arttığı bilinmesine rağmen çalışmada makrositer anemisi olan vakaların azlığı nedeni ile UEA vakalarında önemli bir oran oluşturmadığı görülmüştür.Yine bu çalışmada nütrisyonel anemi nedenleri tüm anemilerin %34'ü iken nütrisyonel olmayan anemiler %66'sıdır.Bu çalışmadan da görüleceği üzere 65 yaş ve üstü anemisi olan vakalarda kemik iliği incelemesi olmaksızın %65-70 oranında doğru tanı konulabileceği görülmektedir.Bu çalışmanın bir özelliği de uzun süreli gözlem çalışması olduğu için periferik yayma incelemesi olmamasıdır.

Marcelo Gil Cliquet ve arkadaşlarının Brezilya popülasyonu üzerinde yaptıkları çalışmada 60 yaş ve üzerinde anemi sıklığını %36,5 saptamışlardır. Bu çalışmada en sık neden KHA iken ikinci en sık neden DEA gibi nütrisyonel nedenler ve takibende UEA'dır. NHANES III verilerine benzer şekilde bu çalışmada da MDS sıklığının yaşla arttığı, bu nedenle UEA vaka oranının yüksek çıkmasında MDS'nin katkısı olduğunu ifade etmişlerdir.(49)

Bizim çalışmamız prevelans çalışması olmadığı için anemi sıklığı konusunda bir verimiz mevcut değildir. Bununla beraber çalışmamızda ayrıntılı olarak hematolojik yönden incelemesi yapılmış hastalarda yapılan KİASP ve KİBX sonuçlarında, herhangi bir malign hematolojik veya non-hematolojik hastalık saptanmamıştır. Sonuçlarımız da güncel literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir. Örneğin NHANES III verilerinde en sık neden (KHA), ikinci sık neden ise DEA olarak görünmektedir. Bizim çalışmamızda da en sık neden KHA ikinci en sık neden de DEA'dır. NHANES III verilerine bakıldığında MDS sıklığı %5,8 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda herhangi bir MDS tanısı

olmaması dikkat çekicidir. Bunun nedeni ise NHANES III verilerinde lökopeni(<4000),trombositopeni(<150 000) ve makrositoz(MCV>100) olan hastalara KİASP ve KİBX yapılmış olmasıdır. Hâlbuki bizim çalışmamızda lökopeni ve/veya trombositopenisi olan vakalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Aynı şekilde periferik yayma bulguları displazi gösteren hastalarda çalışmaya dâhil edilmemişlerdir. Bu nedenlerle çalışmamızda MDS vakasına rastlanmamıştır.

DSÖ sınıflandırmasında hafif derecede anemi(grad -1) hemoglobin düzeyi 9,5-12 gr arasında olarak tanımlanmıştır. Oysa hematoloji kılavuzlarında gerek MDS gerekse AA için anemiyi anlamlı sitopeni kabul etmek için hemoglobin değerinin 10 gr'ın altında olması gerekliliği vurgulanmaktadır(51). Buradan hareketle hemoglobin değeri 10 gr'ın üzerinde olan hafif anemi vakalarında KİASP ve KİBX yapılmaması durumunda MDS veya AA vakalarında tanısında yaşanması muhtemel gecikmenin hastanın sağlığı üzerine olumsuz bir etkisi olmayacağı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda yaş ile anemi etyolojisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak 60 yaş altında DEA daha sık görülürken 60 yaş üzerinde KHA sıklığının artması literatürle uyumlu ve beklenen bir bulgudur. Çünkü yaş arttıkça kronik hastalık sıklığı artmakta veya var olan kronik hastalıklarının uzun dönem sonuçları ortaya çıkmaktadır.

Sonuçlarımızda ilginç olan bir sonuçta ferritin düzeyleri ile anemi etyolojisi arasındaki korelasyondur. Beklendiği gibi ferritin düzeyi 60 ng'ın altında olan vakalarda DEA sıklığı belirgin olarak yüksekken 60-100 ng olanlarda KHA sıklığı artmakta DEA sıklığı belirgin azalmaktadır. Ancak ferritin düzeyi 100 ng'ın üzerinde olan vakalarda DEA sıklığında artış olması beklenen bir bulgu değildir. Bu sonuçlar hasta profilinden kaynaklanıyor olabilir.Çünkü vaka sayısının azlığı nedeni ile yüzdesel rakamlar kolayca değişebilmektedir.Bunun yanında kronik hastalığın yanında DEA eşlik ediyor olması veya kullanılan ilaçların anemi üzerine etkileri de diğer sebeplerdir.

Güncel kılavuzlarda halen UEA vakalarında KİASP ve KİBX yapılması gerekliliği vurgulanıyor olsa da; ayrıntılı bir fizik muayene, detaylı bir sistem sorgulaması, görüntüleme yöntemleri ve periferik yaymayıda içeren laboratuvar incelemeleri ile hafif izole anemi vakalarında (hg:10-12gr) KİASP ve KİBX

incelemesi yapılmasının mutlak bir gereklilik olmadığı kanısına ulaştık. Çalışmamızda vaka sayısının azlığı önemli bir eksikliklerdir. Bu nedenle sonuçlarımızın daha geniş vaka sayılı çalışmalarla değerlendirilmesi gerekliliği aşikârdır.

SONUÇ VE ÖZET

Anemi tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre serum hemoglobin değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olmasıdır. (44-45-46). Anemi tüm yaş gruplarında görülen ve etyolojisi sıklıkla açıklanabilen bir antitedir. Görülme sıklığı yaşla artmakta ve yaş ilerledikçe etyolojisi değişkenlik göstermektedir.40 yaş altında Demir Eksikliği Anemisi(DEA) gibi nütrisyonel nedenler ilk sırada iken 60 yaş ve üzerinde kronik hastalık anemisi(KHA) ilk sıraya çıkmaktadır. Benzer şekilde Nedeni Açıklanamayan Anemi(UAE) sıklığıda yaşla beraber artış göstermektedir.

UAE vakalarında çoğu zaman kemik iliği aspirasyonu(KİASP) ve biopsi (KİBX) incelemesi gerekli olmaktadır. Özellikle MDS ve APlastik Anemi(AA) teşhislerini, koymak için yegâne yöntem KİASP ve KİBX'dir. Ancak bu yöntem invaziv bir işlem olup, birtakım komplikasyonlara yol açabilmektedir. Biopsi yerinde kanama, uzun süre devam edebilen ağrı, düşük ayak ve nadiren osteomyelit gibi daha ciddi komplikasyonlar bunlara örnektir. Gerek invaziv bir işlem olması gerekse olası birtakım riskleri beraberinde taşıması nedeni ile KİASP ve KİBX endikasyonlarının doğru ve kesin bir şekilde konulması gereklidir.

Bizim çalışmamız prevelans çalışması olmadığı için anemi sıklığı konusunda bir verimiz mevcut değildir. Bununla beraber çalışmamızda ayrıntılı olarak hematolojik yönden incelemesi yapılmış hastalarda yapılan KİASP ve KİBX sonuçlarında, herhangi bir malign hematolojik veya non-hematolojik hastalık saptanmamıştır. Sonuçlarımız da güncel literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir. Örneğin NHANES III verilerinde en sık neden (KHA), ikinci sık neden ise DEA olarak görünmektedir. Bizim çalışmamızda da en sık neden KHA ikinci en sık neden de DEA'dır. NHANES III verilerine bakıldığında MDS sıklığı %5,8 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda herhangi bir MDS tanısı olmaması dikkat çekicidir.(50) Bunun nedeni ise NHANES III verilerinde lökopeni(<4000),trombositopeni(<150 000) ve makrositoz(MCV>100) olan hastalara KİASP ve KİBX yapılmış olmasıdır. Hâlbuki bizim çalışmamızda lökopeni ve/veya trombositopenisi olan vakalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Aynı şekilde periferik yayma bulguları displazi gösteren hastalarda çalışmaya

dâhil edilmemişlerdir. Bu nedenlerle çalışmamızda MDS vakasına rastlanmamıştır.

DSÖ sınıflandırmasında hafif derecede anemi(grad -1) hemoglobin düzeyi 9,5-12 gr arasında olarak tanımlanmıştır. Oysa hematoloji kılavuzlarında gerek MDS gerekse AA için anemiyi anlamlı sitopeni kabul etmek için hemoglobin değerinin 10 gr'ın altında olması gerekliliği vurgulanmaktadır(aa9). Buradan hareketle hemoglobin değeri 10 gr'ın üzerinde olan hafif anemi vakalarında KİASP ve KİBX yapılmaması durumunda MDS veya AA vakalarında tanısında yaşanması muhtemel gecikmenin hastanın sağlığı üzerine olumsuz bir etkisi olmayacağı anlaşılmaktadır.

Güncel kılavuzlarda halen UEA vakalarında KİASP ve KİBX yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda vaka sayısının azlığı önemli bir eksiklik olmasına rağmen, ayrıntılı bir fizik muayene, detaylı bir sistem sorgulaması, görüntüleme yöntemleri ve çevre kanı incelemesini de içeren laboratuvar incelemeleri ile hafif, izole anemi vakalarında (Hg:10-12gr) KİASP ve KİBX incelemesi yapılmasının mutlak bir gereklilik olmadığı kanısına ulaştık.

KAYNAKLAR

- 1-) Ershler WB. Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (3 suppl): S18-S21.
- 2-) Gabrilove J. Anemia and the elderly: clinical considerations. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 417-22.
- 3-) Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245-70
- 4-) Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, et al. Prevalence of anemia in skilled-nursing home residents. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 39: 201-6.
- 5-) Narayanan S. Resource utilization and treatment trends of anemia in long term care residents. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:549a.
- 6-) Cumming RG, Mitchell P, Craig JC, Knight JF. Renal impairment and anaemia in a population-based study of older people. *Intern Med J* 2004; 34: 20-3
- 7-) Sears DA. Anemia of chronic disease. *Med Clin North Am* 1992; 76: 567-79
- 8-) Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16: 87-96.
- 9-) Smith D. Management and treatment of anemia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2002; 10: 47-53.
- 10-) Baylis C, Schmidt R. The aging glomerulus. *Semin Nephrol* 1996; 16: 265-76
- 11-) Kario K, Matsuo T, Nakao K. Serum erythropoietin levels in the elderly. *Gerontology* 1991; 37: 345-8.
- 12-) Bennett JM, Kouides PA, Forman SJ. The myelodysplastic syndromes: morphology, risk assessment, and clinical management (2002). *Int J Hematol* 2002; 76 (Suppl 2): 228-38
- 13-) Shahidi NT. Androgens and erythropoiesis. *N Engl J Med* 1973; 289: 72-80.
- 14-) Ershler WB. Interleukin-6, a cytokine for gerontologist. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 176-81.

- 15-) Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004; 113: 57-64.
- 16-) Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 107-11.
- 17-) Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000; 96: 4020-7
- 18-) Ershler WB. Inflammation gone awry: aging or disease. *Blood* 2005; 105: 2247.
- 19-) Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferruci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med* 2003; 115: 104-10.
- 20-) Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med* 2003; 163: 1400-4.
- 21-) Longo DL. Closing in on a killer: anemia in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 727-8.
- 22-) Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels? *Arch Intern Med* 2005; 165: 2187-9.
- 23-) Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1691-5.
- 24-) Davenport J. Macrocytic anemia. *Am Fam Physician* 1996; 53: 155-62.
- 25-) Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 104-30.
- 26-) Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77: 419-34.
- 27-) Egrie JC, Strickland TW, Lane J, et al. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986; 172: 213-24.
- 28-) Cases A. Darbepoetin alfa: a novel erythropoiesis-stimulating protein. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 477-95.

29-) Udupa KB, Lipschitz DA. Erythropoiesis in the aged Mouse: 1. Response to ~~stimulation~~ in vivo. J Lab Clin Med 1984; 103: 574-80.

30-) Kario K, Matsuo T, Nakao K. Serum erythropoietin levels in the elderly. Gerontology 1991;37:345-8.

31-) Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. Am J Kidney Dis 1990; 16: 275-82.

32-) Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1989; 14 (2 Suppl 1): 14-18.

33-) Lundin AP, Delano BG, Quinn-Cefaro R. Perspectives on the improvement of quality of life with epoetin alfa therapy. Pharmacotherapy 1990; 10: 22S-26S.

34-) Tsakiris D. Morbidity and mortality reduction associated with the use of erythropoietin. Nephron 2000; 85 (Suppl): 2-8.

35-) Reilly RB, Polsen JA, Luchi RJ. Erythropoietin therapy for anemia in two nonagenarians. J Am Geriatr Soc 1994; 42: 114-15.

36-) Juul SE, Stallings SA, Christensen RD. Erythropoietin in the cerebrospinal fluid of neonates who sustained CNS injury. Pediatr Res 1999; 46: 543-7.

37-) Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Chest 1990; 98: 1169-74.

38-) Parfrey PS, Harnett JD, Barre PE. The natural history of myocardial disease in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1991;2:2-12.

39-) Nissenson AR. Epoetin and cognitive function. Am J Kidney Dis 1992; 20 (1 Suppl):21-4.

40-) Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. **The definition of anemia in older persons.** JAMA 1999;281: 1714-17.

41-) **N. Mustafa YENEREL**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul 5. İLK BASAMAK KURSU 17(2005)

42-) **ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports** S.H.L. W. N. ~~ERBERT~~†, A. PORWIT‡, M. TOMONAGA§, L. C. PETERSON—
FOR THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR STANDARDIZATION IN HEMATOLOGY
Int. Jnl. Lab. Hem. 2008, 30, 349–364

43-) Erol Erkan, Mustafa Muslu, Sunay Sandıkçı. (aa1) **The Prevalence and Clinical Characteristics of Anemia in Elderly Patients**
Akad Geriatri 2011; 3: 29-34

44-) Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi V. **Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology.** Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 528-32.

45-) Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. **Anemia in older adults.** Curr Opin Hematol 2005; 12: 123-8.

46-) **World Health Organization: nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.

47-) Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. **Prevalence and causes of anemia in a geriatric hospitalized population.** Gerontology 1992; 38: 111-7.

48-) Chernetsky A, Sofer O, Rafael C, Ben-Israel J. **Prevalence and etiology of anemia in an institutionalized geriatric population.** Harefuah 2002; 141: 591-4.

49-) Marcelo Gil Cliquet **Anemia in the elderly: an important clinical problem**
Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.35 no.2 São José do Rio Preto 2013

50-)Jack M. Guralnik, Richard S. Eisenstaedt, Luigi Ferrucci, Harvey
G. Klein and Richard C. ~~Woods~~ **Prevalence of anemia in persons 65 years and
older in the United States: ~~evidence for~~ a high rate of unexplained anemia**
Blood 2004 104:2263-2268

51-) Türk Hematoloji Derneği MDS tanı ve tedavi Kılavuzu.2015.www.thd.org.tr

