



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HEPATOSTEATOZ İLE DEMİR EKSİKLİĞİ VE  
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Rumeysa AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HEPATOSTEATOZ İLE DEMİR EKSİKLİĞİ VE  
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Rumeysa AYDIN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman YOKUŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca tüm bilgi ve birikimini bize aktarıp donanımlı bir hekim olarak yetişmemiz için gayret gösteren, tez sürecimde tüm yoğunluğuna rağmen yardımlarını esirgemeyen, meslek hayatı ve kişiliği ile örnek aldığımız her daim yanımızda olan saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY'a; birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, her daim bir baba şefkatiyle bize yaklaşan, eğitimimizde hakkı ödenmeyecek emekleri olan kıymetli hocamız Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye; tez çalışmamdaki rehberliği, bilgi ve belgelere ulaşmamdaki desteği, sabrı ve tamamlayıcı yaklaşımları için tez danışmanım Doç. Dr. Osman YOKUŞ'a; birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitim sürecime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Elif YORULMAZ'a, Doç. Dr. Selma ALAGÖZ'e, Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e, Uzm. Dr. Ceren GÜR ve Uzm. Dr. Emel SAĞLAM başta olmak üzere tüm uzman doktor ekibimize; asistanlık hayatımın büyük çoğunluğunu beraber geçirdiğim, bu süreçteki biricik yol arkadaşım, destekçim ve canım eşkıdemim Dr. Gülşah HACIMURTAZAOĞLU DEMİR'e, iyi ki tanışmışım dediğim, iyi günde kötü günde hep yan yana olduğumuz canım eşkıdemim Dr. Hatice Sehle ÜNAL'a, birlikte çok güzel vakit geçirdiğimiz, geç bulduğum, enerjisine hayran olduğum canım eşkıdemim Dr. Gözde YARAŞIR'a, unutulmaz anılar biriktirdiğimiz canım eşkıdemlerim Dr. Emine Zeynep YILMAZ'a, Dr. Elif ULUSOY'a, Dr. Semih ÇIPLAKKILIÇ'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, Bağcılar serüvenini birlikte geçirdiğimiz tüm eşkıdem ekibime ve asistan ekibine; üniversite hayatımda tanıştığım, yıllardır desteklerini benden hiç esirgemeyen, iyi kötü her anımda yanımda olduklarını ve olacaklarını bildiğim, benim için çok değerli olan kardeşten öte canım dostlarım; Dr. Sakine Damla AÇIKEL'e, Dr. Gamze YILMAZ'a, Dr. Meryem TUNCAK'a; hep yanımda olan, bugünlere gelmemde unutulmaz emekleri olan, destekçilerim, hayattaki şansım canım ailem; sırdaşım, canım annem Bahar AYDIN'a, en büyük destekçim canım babam Esat AYDIN'a, yol göstericim, ilk öğretmenim canım halam Adile AYDIN'a, canım abim Berkant AYDIN ve eşi Havvanur AYDIN'a, ellerinde büyüdüğüm canım babaannem ve dedeme, tüm kalbimle teşekkür ederim.

Rumeysa AYDIN

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. HEPATOSTEATOZ .....	4
2.1.1. Hepatosteatozun Tanımı.....	4
2.1.2. Hepatosteatozun Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Hepatosteatoz Ultrasonografik Evrelemesi.....	5
2.1.4. Hepatosteatoz Etiyolojisi.....	6
2.1.5. Hepatosteatozun Patogenezi.....	6
2.1.6. Hepatosteatoz Klinik Özellikleri.....	9
2.1.6.1. Hepatosteatoz Hastalarında Anemi .....	9
2.1.6.2. Hepatosteatozlu Hastalarda Metabolik, Laboratuvar ve Radyolojik Laboratuvar Bulguları .....	11
2.1.6.3. Hepatosteatozlu Hastalarda Gelişen Enflamasyon.....	12
2.1.7. Hepatosteatoz Tedavisi .....	13
2.1.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği Tedavisi.....	13
2.1.7.2. İlaç Tedavisi .....	14
2.1.7.3. Cerrahi Tedavi.....	16
2.2. Anemi .....	16
2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi.....	18
2.2.1.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı .....	18

2.2.1.2. Kadınlarda Demir Eksikliği Anemisi.....	19
2.2.1.3. Erkeklerde Demir Eksikliği Anemisi.....	19
2.2.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi.....	20
2.2.1.4.1. Oral Demir Tedavisi .....	20
2.2.1.4.2. Parenteral Demir Tedavisi .....	21
2.2.1.5. Demir Metabolizması ve Transferrin.....	22
2.2.1.6. Ferritin.....	23
2.2.1.7. Hepsidin-Ferroportin Mekanizması .....	23
2.2.2. Kronik Hastalık Anemisi.....	24
2.2.2.1. Kronik Hastalık Anemisinin Tanımı.....	24
2.2.2.2. Kronik Hastalık Anemisi Tedavisi.....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>27</b>
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER .....	27
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ.....	27
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ .....	28
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	29
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR .....</b>	<b>49</b>
<b>7. SONUÇ.....</b>	<b>50</b>
<b>8. KAYNAKÇA .....</b>	<b>51</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ANA	: Anti Nükleer Antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DM	: Diyabetes Mellitus
EPO	: Eritropoietin
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
ID	: İnsülin Direnci
IV	: İntravenöz
İKU	: İyi Klinik Uygulamaları
KHA	: Kronik Hastalık Anemisi
MCV	: Ortalama korpüsküler hacim
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MR	: Manyetik Rezonans
MS	: Metabolik Sendrom
NAFLD	: Nonalkolik yağlı karaciğer
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
OHS	: Obezite hipoventilasyon Sendromu
PLT	: Trombosit
RDW	: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği
SMA	: Anti Düz Kas Antikoru
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TLR	: Tool like reseptör

TNF : Tümör nekroz faktör  
TPN : Total Parenteral Nutrisyon  
TS : Transferrin Saturasyonu  
USG : Ultrasonografi  
VKİ : Vücut Kitle İndeksi  
VLDL : Düşük dansiteli lipoprotein



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Hepatosteatoz Ultrasonografi Kategorileri Grade Düzeyi Tanımı .....	5
<b>Tablo 2:</b> Karaciğer Yağlanması ile İlişkili Durumlar.....	6
<b>Tablo 3:</b> NASH Patogenezi .....	7
<b>Tablo 4:</b> Hepatostetoz için Matteoni ve Arkadaşlarının Yapmış Olduğu Sınıflandırma.....	7
<b>Tablo 5:</b> Biyopside Steatoz Bulunan Şiddetli Obez Hastalarda Ultrason Değerlendirmesi ve Steatoz Dereceleri (%).....	12
<b>Tablo 6:</b> Aneminin Morfolojik Sınıflandırılması.....	17
<b>Tablo 7:</b> Türk Hematoloji Derneğinin Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Kılavuzuna Göre IV Demir Kullanma Endikasyonları .....	21
<b>Tablo 8:</b> Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisi Karşılaştırılması...	25
<b>Tablo 9:</b> Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=124).....	30
<b>Tablo 10:</b> Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastalarda Hepatosteatoz Durumuna Göre Fark ve İlişki Değerlendirmesi (n=124).....	31
<b>Tablo 11:</b> Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastalarda Cinsiyete Göre Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=124) .....	32
<b>Tablo 12:</b> Hastalarda Cinsiyet ve Hepatosteatoz Durumuna Göre Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=124).....	33
<b>Tablo 13:</b> Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastalarda Yaşa Göre Anemi Varlığı ve Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark ve İlişki Değerlendirmesi (n=124).....	34
<b>Tablo 14:</b> Karaciğer Yağlanması Olan Hastalarda Hepatosteatoz Evresine Göre Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=62) .....	35
<b>Tablo 15:</b> Karaciğer Yağlanması ve Anemisi Olan Hastalarda Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi (n=22) .....	36

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** NASH Gelişiminde Bağırsak Mikrobiyatasının Rolü ..... 8

**Şekil 2:** Sistemik Demir Homeostazisin Düzenlenmesi ..... 23



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Popülasyonun %10'unun, hayatının herhangi bir döneminde bir veya birden çok kez demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi (DEA) ile mücadele ettiği tahmin edilmektedir. Hepatosteatoz, inflamatuvar bir süreç olduğundan hepatosteatozlu hastalarda inflamasyona sekonder kronik hastalık anemisi görülebileceği gibi karaciğerde hepsidin düzeyi artışı ile demir metabolizmasında meydana gelen bozukluklar sonucu DEA de gelişebilmektedir. Çalışmamızda hepatosteatozlu hastalarda anemi etiyolojisi, DEA görülme durumu, ferritin düzeylerinin normal popülasyonla karşılaştırılması ve hepatosteatozun; cinsiyet, yaş, anemi, anemi tipi, ferritin seviyesindeki değişiklikler, serum demiri eksikliği, total demir bağlama kapasitesinde artış, transferrin saturasyonunda azalma ve inflamatuvar göstergeler ile ilişkisi araştırılacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi (S.B.Ü) İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji Polikliniklerine, 1 Ocak 2022 tarihi ile 1 Ocak 2023 tarihi aralığında, herhangi bir nedenle ayaktan başvuran, hasta dosyası ve elektronik verilerinde anamnez, laboratuvar ve görüntüleme verileri eksiksiz olan hastalardan; 18 yaş üstü olan, bilinen ek kronik hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olmayan 124 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hepatosteatoz tanılı 62 hasta (35 kadın, 27 erkek yaş ortalamaları  $53,5\pm 6,4$ ) ve hepatosteatoz tanısı olmayan 62 hasta (31 kadın, 31 erkek yaş ortalamaları  $53,1\pm 6,8$ ) çalışmaya dahil edildi. Hastaların eşlik eden hastalıkları, hepatosteatoz ve anemi etiyolojisi, laboratuvar sonuçları, ultrasonografik bulgularına bakıldı. Her iki grup verileri arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı IBM SPSS 21 istatistik paket programı kullanılarak ayrıntılı incelendi.

**Bulgular:** Hepatosteatozu olan popülasyonda sağlıklı popülasyona göre anemi görülme oranlarında artış ve mikrositer anemi oranı anlamlı yüksek görülmüştür. Her iki grupta hepatostatoz oluşumu açısından cinsiyet ve yaşa göre anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hepatosteatoz gelişme durumuna göre lökosit ortalamaları hepatosteatoz olan popülasyonda daha yüksek seyretmişti. Hepatosteatoz olan gruptaki hastalar ile sağlıklı popülasyon arasında; hematokrit, ortalama korpüsküler hacim, eritrosit dağılım genişliği, trombosit, aspartat aminotransferaz, alanin

aminotransferaz, ferritin, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve c-reaktif protein (CRP) ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Hepatosteatoz olan ve olmayan her iki gruptaki kadın ve erkek hastalarda; cinsiyete göre hemogloblin değerlerinde anlamlı fark olup kadın hastalarda daha düşük seyretmiştir ( $p<0,05$ ). Hepatosteatozlu hastalarda evre arttıkça ferritin düzeyleri de artmış olup anlamlı fark varken ( $p<0,05$ ) evreye göre serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Hepatosteatozu olan anemik hastalarda ferritin ile; serum demir ve transferrin saturasyonu arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki ( $p<0,05$ ), total demir bağlama kapasitesi arasında negatif yönlü anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Hepatosteatoz tanılı hastaların anemi etiyolojisinde hepatosteatoza sekonder gelişen faktörler rol oynamakta olup hepatosteatozun anemi gelişim sıklığını ve mikrositer anemi gelişimi sıklığını arttırdığı ve bunlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Hepatosteatozu olan anemik hastaların etiyolojide demir eksikliği önemli rol oynamaktadır. Hepatosteatoz olan hastalarda özellikle kadın cinsiyette ferritin, serum demiri ve transferrin saturasyonu erkek cinsiyete göre daha düşük seyretmesine bağlı olarak hepatosteatozla ilişkili bulunmuş olup kadın cinsiyetin anemi oluşumunda önemli risk faktörlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Hepatosteatozu olan hastalarda anemi etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu ve hepatosteatozun çok yönden anemi gelişiminde etkili olduğu unutulmamalıdır. Hastalara konulacak doğru tanılar, hastalığa yaklaşımı, hastalığın tedavisini ve kişinin yaşam standartlarını kolaylaştırmış olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Hepatosteatoz, inflamasyon, anemi, demir eksikliği, hepsidin, ferritin

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Approximately 10% of the population struggles with iron deficiency and iron deficiency anemia (IDA) at some point in their lives. Hepatosteatosis, being an inflammatory process, may lead to chronic disease anemia secondary to inflammation in patients with hepatosteatosis, additionally, disruptions in iron metabolism due to an increase in hepcidin levels in the liver can result in the development of iron deficiency anemia. Our study aims to investigate the etiology of anemia in patients with hepatosteatosis, the occurrence of IDA, a comparison of ferritin levels with the normal population, and the relationship between hepatosteatosis and gender, age, anemia, type of anemia, changes in ferritin levels, serum iron deficiency, an increase in total iron binding capacity, a decrease in transferrin saturation, and inflammatory markers.

**Materials and Methods:** The study included 124 patients aged 18 and above, without known chronic diseases or a history of medication, who visited the Internal Medicine and Hematology Clinics of Istanbul University Faculty of Medicine Training and Research Hospital between January 1, 2022 and January 1, 2023, for any reason. Sixty-two patients diagnosed with hepatosteatosis (35 females, 27 males, mean age  $53.5 \pm 6.4$ ) and 62 patients without hepatosteatosis (31 females, 31 males, mean age  $53.1 \pm 6.8$ ) were retrospectively included in the study. The accompanying diseases, etiology of hepatosteatosis and anemia, laboratory results, and ultrasonographic findings of the patients were examined. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS 21 statistical package program to determine if there were statistically significant differences between the two groups.

**Results:** In the population with hepatosteatosis, there was a significantly higher incidence of anemia and microcytic anemia compared to the healthy population. In both groups, no significant differences were observed in terms of gender and age regarding the development of hepatosteatosis ( $p > 0.05$ ). White blood cell averages were higher in the population with hepatosteatosis according to the development of hepatosteatosis. Between the group with hepatosteatosis and the healthy population, there were no statistically significant differences in hematocrit, mean corpuscular volume, red cell distribution width, platelet count, aspartate aminotransferase, alanine

aminotransferase, ferritin, serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and c-reactive protein (CRP) averages. In both groups of male and female patients with or without hepatosteatosi, there was a significant difference in hemoglobin values according to gender, with lower values observed in female patients ( $p < 0.05$ ). In hepatosteatosi patients, ferritin levels increased with the progression of the stage, showing a significant difference ( $p < 0.05$ ), while there were no significant differences in serum iron, total iron-binding capacity, and transferrin saturation according to the stage ( $p > 0.05$ ). In anemic patients with hepatosteatosi, there was a statistically significant positive correlation between ferritin and serum iron and transferrin saturation ( $p < 0.05$ ), and a statistically significant negative correlation with total iron binding capacity ( $p < 0.05$ )

**Conclusion:** The etiology of anemia in patients diagnosed with hepatosteatosi is influenced by factors secondary to hepatosteatosi, and it has been found that hepatosteatosi increases the frequency of anemia development and microcytic anemia. Iron deficiency plays a significant role in the etiology of anemia in patients with hepatosteatosi. In patients with hepatosteatosi, especially in females, ferritin, serum iron, and transferrin saturation were found to be lower compared to males, suggesting an association with hepatosteatosi, and female gender is considered an important risk factor in the development of anemia. It should be noted that the etiology of anemia in patients with hepatosteatosi is multifactorial, and hepatosteatosi plays a significant role in the development of anemia from various aspects. Providing accurate diagnoses to patients will facilitate the approach to the disease, its treatment, and improve the individual's quality of life.

**Keywords:** Hepatosteatosi, inflammation, anemia, iron deficiency, hepcidin, ferritin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyanın değişik yerlerinde yapılan çalışmalar neticesinde karaciğer yağlanması yaygınlığı gösterilmiş olup çalışmalara farklı ırk ve etnik kökenli toplumlar dahil edilmiştir. Bu çalışmaların hepsinde karaciğer yağlanması toplumlardaki yaygınlığı benzer sonuçlarla ortaya konulmuştur. Yağlı karaciğer (hepatosteatoz), karaciğerin kendi ağırlığının en az %5'inden fazlası kadar yağ içermesidir. Alkolle ilişkili ve alkolle ilişkili olmayan şekilde iki tipi vardır. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması toplumda daha sık karşılaşılmaktadır. Hepatosteatoz, dünyada ve ülkemizde en yaygın karaciğer hastalıklarından biridir. Toplumda görülme sıklığı %14-30 civarındadır. Tüm yaş gruplarında ve etnik gruplarda görülebilir. Erkeklerde, kadınlardan daha sık görülür ve bu durumun vücut ağırlığından bağımsız bel/kalça oranına bağlı olduğu düşünülmüştür. Vücut ağırlığının ve alkol tüketiminin artması ile hepatosteatozun sıklığı artmaktadır. Hepatosteatoz gelişiminde ön planda diyabet, obezite ve hipertrigliseridemi suçlanmaktadır. Yağlı karaciğerin gelişimini genetik faktörler, oksidatif stres, alkol ve insülin direnci gibi çoklu mekanizmaların başlattığı gözlemlenmiştir. Yağlı karaciğer basit yağlanmadan steatohepatite, ileri fibroz ve siroz tablolarına kadar ilerleyebilir. Hepatosteatozlu hastaların %5'inde ortalama 7-8 yılda siroz gelişme ihtimali vardır ve buna bağlı az da olsa mortalite vakaları da bildirilmiştir [1],[2].

Dünyada hepatosteatoz oldukça sık görülmektedir. İnsülin direncinin eşlik ettiği durumların artışı ve alkol kullanımının artışı ile vakaların arttığı da gösterilmiştir. İnsülin direncini eşlik ettiği her faktörün hepatosteatoz gelişimine yatkınlık oluşturduğu ve hepatosteatoz için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çoğunlukla vakalar asemptomatik başvurduğundan insidental başka bir nedenle yapılan görüntülemelerde fark edilmektedir. Bazı vakalarda halsizlik, yorgunluk, dolgunluk hissi, sağ üst kadranda ağrısı spesifik olmamakla beraber görülebilir [1],[2].

Demir eksikliği anemisi (DEA), herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen demirin alımı, emilimi, taşınımında oluşan bozukluk veya kronik kan kayıpları neticesinde gelişen anemi olarak tanımlanır. DEA, gelişmemiş ve/veya gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülen ve ülkenin sosyoekonomik seviyesini, gelişmişliğini

gösteren bir hastalıktır. Dünyada yaygın görülen bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünya popülasyonunda yaklaşık %30 oranda görülmektedir. Birçok nedene bağlı olarak DEA görülmektedir. Özellikle çocuklar ve gebeler DEA açısından risk altındadır. Demirin diyetle yetersiz alımı, emiliminde gelişen bozukluklarla seyreden hastalıklar, gastrointestinal sistemden kronik kan kayıpları, anormal ve sık adet kanamaları, maligniteler ve sık kan verici olma gibi durumlarda görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle üreme çağındaki genç kadınlarda herhangi bir nedene bağlı olarak görülebilen anormal artmış kanamaların, sıklığı artmış menstrüal siklusların ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülen anormal uterin kanamaların demir eksikliği anemisinin ülkemizde ve dünyada önemli nedenlerinden olduğunu bilinmektedir [3], [4].

Türkiye’de dünyada olduğu gibi sık karşılaşılan bir halk sağlığı problemi olan DEA’nin, bebeklikten ileri yaşlara kadar her bireyde hayatında bir veya birkaç kez gelişebilmektedir. Türkiye’de popülasyonun %7-8’inde DEA görüldüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Benzer çalışmalarda DEA’nin geri kalmış ülkelerde daha sık görüldüğünden de bahsedilmektedir. Son yıllarda anemi semptomları ile polikliniklere başvuru sayısı artmıştır [4].

Demir, tüm canlılar için büyüme ve gelişmede etkili, son derece önemli bir elementtir. Demir eksikliğinin oluşum mekanizması multifaktöriyeldir. DEA, normal popülasyona göre Hepatosteatozlu hasta popülasyonunda daha sık görülmektedir. Demir metabolizmasının ana düzenleyicisi hepsidin-ferroportin aksıdır. Hepsidin, bir transmembran proteini olan ferroportinle etkileşime girerek demir salınımının düzenlenmesinde rol oynar. Normalde inflamasyon süreçlerinde ferritin pozitif akut faz reaktanı olarak artmış olmasını beklenir ancak hepatosteatoz, karaciğer için inflamatuvar bir süreç olup bu hepsidin-ferroportin aksı üzerinden demir taşınımı ve emilimini bozarak demir eksikliğine neden olduğu ve aksine ferritinde düşüklüğüne sebep olduğu düşünülmektedir. Hepatosteatoz hastaları DEA riski altındadır [3].

Bu tezin amacı; hepatosteatozlu hastalarda görülen anemi tipi, ferritin, DEA’nin normal popülasyonla karşılaştırılması ve hepatosteatozlu hastalardaki KHA (kronik hastalık anemisi) ve DEA’nin etiyolojisinin araştırılmasını amaçlanmış olup; hepatosteatozun yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, DEA’ya bağlı gelişen anemi,

DEA'ne bağlı gelişen bulgular (ferritin seviyesindeki düşüklüğü, serum demiri eksikliği, total demir bağlama kapasitesinde artış, transferrin saturasyonunda azalma) ile arasındaki ilişki ortaya konulacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATOSTEATOZ

#### 2.1.1. Hepatosteatozun Tanımı

Hepatosteatoz, karaciğerin ağırlığının en az %5' i kadar yağ içermesidir. Alkole bağlı olan ve alkole bağlı olmayan olarak iki grupta incelenebilir. NASH, alkol kullanımıyla ilişki olmadan veya bilinen başka bir karaciğer hastalığı olmadan karaciğerde anormal yağ birikimi ile seyreden nekro-inflamatuvar bir yanıttır. NASH tanısında alkol kullanımı ve diğer kronik karaciğer hastalığında neden olan faktörler dışlanmalıdır. Uzun süre yağlı karaciğer benign olarak kabul edilmekteydi. Triaçilgliserollerin karaciğerde basit düzeyde birikmesi karaciğeri koruyucu olduğu bilinmekte fakat uzun süreli karaciğerde lipid depolanması, karaciğerde inflamasyona, metabolik işlev bozukluğuna ve daha ileri formlara yol açabildiği görüldü. Günümüzde yapılan çeşitli çalışmalarda hepatosteatozlu hastalarda farklı klinik ve patolojik belirtilerin görülebileceği geniş yelpazede tablolara yol açabildiği gösterilmiştir. Basit yağlı karaciğerden, karaciğer sirozuna ve hepatoselüler kansere kadar ilerleyebilmektedir [1], [5], [6].

Nonalkolik steatohepatit aynı zamanda lipit birikmiş hepatositlerinin başlattığı yaradaki iyileşme yanıtlarını içeren bir hastalıktır. Bu yara iyileşme tepkileri kişiler arasında farklılık göstermekte olup karaciğerde rejenerasyon, stabil seyretme veya ilerleyerek skar dokusu, fibrozis, siroz ve malignite gibi çok geniş spektrumlu tablolara yol açabilmektedir [7].

Hepatosteatoz, özellikle gençler başta olmak üzere dünyada en sık karşılaşılan karaciğer hastalıklarından biridir. Kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile koyulduğu için bazen tanı alamayan hastalar olabilmektedir. Sağlıklı bir popülasyona rutin pratikte karaciğer biyopsisi planlamak invaziv olduğu için oldukça güçtür. Bu sebeple hepatosteatoz prevelansını saptamak zordur. Alkol dışı steatohepatit, ön planda insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, metabolik sendrom ve obezite ile ilişkili bir karaciğer hastalığıdır. Etiyolojisinde en önemli rolü insülin direncinin oynadığı düşünülmektedir [5], [6].

### 2.1.2. Hepatosteatozun Epidemiyolojisi

Hepatosteatoz, dünyanın her yerindeki tüm etnik kökenlerde ve her iki cinsiyette de görülmektedir. Kronik karaciğer hastalığının dünyadaki en yaygın nedeni olduğu tahmin edilmektedir. Hepatosteatoz, dünya popülasyonunda görülme oranı %6-35 civarındadır. Hepatosteatozun dünyada görülme sıklığı son 20 yılda artmıştır. Prevelansı yerleşim yerine ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Yaşam tarzı ve çevresel faktörlere bağlı olarak görülme sıklığı değişmektedir. Afrika kıtasında az görüldüğü, Orta Doğu ve Asya'da görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir [8], [9] .

Tanı konulurken ultrasonografik ve histolojik bulgulardan yararlanılır. Hepatosteatoz prevelansının normal popülasyona göre, metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus ve insülin direnci olan bireylerde daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur [10].

Ultrasonografi (USG) ile tarama yapıldığında hastalık prevelansı %20'ler civarındadır ancak karaciğer biyopsisinin esas alındığı çalışmalarda bu prevelansın 2-3 kat arttığı görülmüştür. Hepatosteatoz hastalarının çoğunlukla asemptomatik olması ve kesin tanısının histolojik tanıya dayalı olması nedeni ile tanı konulması gecikmekte olup bu sebepten prevelansının net şekilde ortaya konulması zordur [11].

### 2.1.3. Hepatosteatoz Ultrasonografik Evrelemesi

Hepatosteatoz evrelemesinde klinik pratikte görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, MR (Manyetik Rezonans)'dan faydalanılabilir. Büyük çoğunlukla pratik ve ulaşılabilir olduğu için ultrasonografi kullanılmaktadır. USG (ultrasonografi)'de hepatosteatoz grade 1, 2 ve 3 şeklinde evrenmiştir [11].

**Tablo 1:** Hepatosteatoz Ultrasonografi Kategorileri Grade Düzeyi Tanımı [11]

Grade 1	Hafif diffüz ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

#### 2.1.4. Hepatosteatoz Etiyolojisi

Hepatosteatozun etiyolojisi değişken ve multifaktöriyeldir. Etiyolojide ön planda insülin direncine neden olabilen her türlü faktörün hepatosteatoza da neden olduğu düşünölmektedir. Bununla beraber hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus da etiyolojide suçlanan ve hepatosteatoz riskini arttıran faktörler olarak bilinmektedir. Bunun yanı sıra sedanter yaşam, TPN (total parenteral nutrisyon), açlık, gastroparezi, geniş ince barsak rezeksiyonu, jejunoileal bypass, ilaçlar, barsak divertikülü, intestinal aşırı bakteri çoğalması, artmış bel/kalça oranı da risk faktörleri arasında yer almaktadır. Hepatosteatoz hastalarının tedavi planlaması ve hastalığının ilerlemesini engellenmesi için etiyolojisinin belirlenmesi önem arz etmektedir [11][12].

**Tablo 2:** Karaciğer Yağlanması ile İlişkili Durumlar [13]

1. Alkolizm
2. İnsülin direnci: Metabolik Sendrom (Obesite, DM, hipertrigliseridemi, hipertansiyon), lipoatrofi, Mauriac Sendromu
3. Lipid metabolizması bozuklukları: Abetalipoproteinemi, Hipobetalipoproteinemi, Andersen hastalığı, Weber-Hristiyan sendromu
4. Total parenteral nutrisyon
5. Şiddetli kilo kaybı: Jejunoileal bypass, gastrik bypass, şiddetli açlık
6. İyatrojenik: Amiodaron, Diltiazem, Tamoksifen, steroidler, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi
7. Yeniden beslenme sendromu
8. Toksik maruziyet: Çevre, iş yeri

#### 2.1.5. Hepatosteatozun Patogenezi

Hepatosteatoz, multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu için patogenezi tam anlamıyla açıklamak ve tek bir patogenetik sürece bağlamak güçtür. Ancak trigliserid sentez ve yıkımının veya uzaklaştırılmasının arasındaki dengesinin bozulmasıyla gelişen trigliserid birikimi ile sürecin başladığını bilmekteyiz. NASH'e sebep olan faktörler arasında oksidatif stres, insülin direnci (ID), mitokondrial disfonksiyon ve sitokin regölasyonunda gelişen birtakım anormallikler olduğu düşünölmektedir [11]

Nonalkolik steatohepatit ise hepatositlerde trigliseridlerin birikimi ile gelişir. Yağlı karaciğerde birçok çeşit lipit birikimi görülür. Esas biriken lipit, trigliseriddir.

Aynı zamanda yağ asitleri, fosfolipidler, kolesterol, diaçilgliseroller yağlı karaciğerde diğer biriken lipitler arasındadır. Trigliserid tek başına karaciğere toksik etki göstermez ancak diğer biriken lipitlerin karaciğer toksik etkileri olabilmektedir [7].

Yağlı karaciğer hastalarında lipotoksisiteyi arttıran önlenebilir faktörler arasında; aşırı demir yükü, ilaçlar, viral hepatitler, çevresel etkiler yer almaktadır. Önlenemeyen faktörler arasında; kalımsal karaciğer hastalıkları, Wilson Hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği yer almaktadır [7].

**Tablo 3:** NASH Patogenezi [14]

İLK VURUŞ	İKİNCİ VURUŞ	NASH
<ul style="list-style-type: none"> <li>-İnsülin Direnci</li> <li>-Diyet</li> <li>-Abdominal obezite</li> <li>-Genetik Yatkınlık</li> <li>-Adipoz dokuda disregülasyon</li> <li>-Serbest yağ asitleri artışı</li> <li>-Yağlı karaciğer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Oksidatif stres</li> <li>-Mitokondriyal disfonksiyon</li> <li>-Proinflamatuvar sitokinlerin artışı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-İnflamasyon</li> <li>-Fibrozis ve Progresyon</li> </ul>

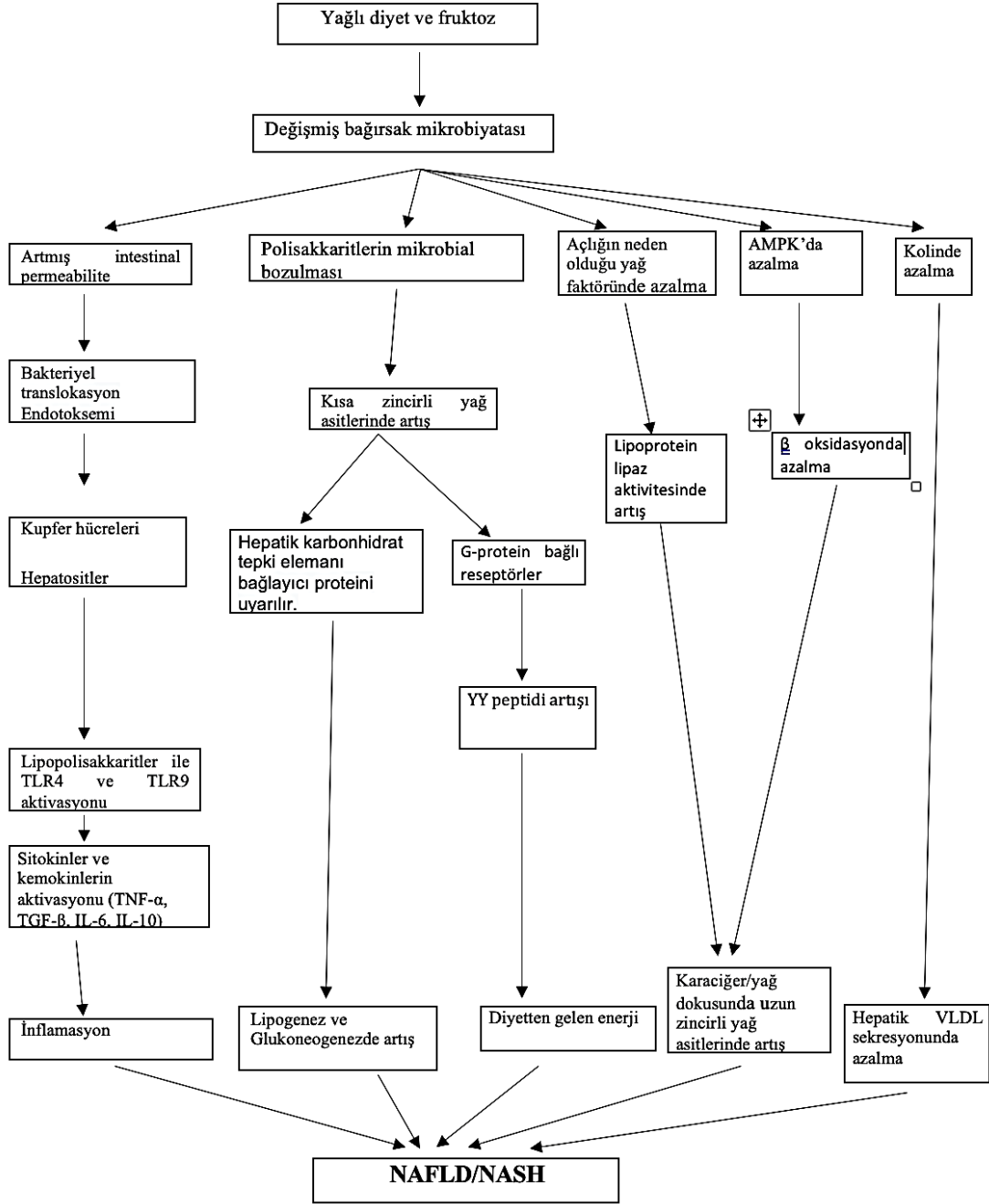
Obezite, aşırı kilo verme, uzun süreli açlık, aşırı karbonhidrat alımı ve uzun süre TPN desteği hepatosteatoz sürecini tetikleyen faktörlerdir. Diyetle alınan ve yağ dokudan lipoliz ile serbestleşen yağ asitleri karaciğere ulaşır. Serbest yağ asitleri, karaciğerde esterleşme, trigliserid sentezi, mitokondriyal, peroksizomal veya mikrozomal oksidasyonlarda kullanılır. Karaciğerdeki lipit oranı normalde en fazla %5 düzeyindedir. Karaciğerdeki yağlanma arttıkça bu lipitlerin miktarı artar [15].

Patogenezi en çok insülin direnci etkilidir. Bununla beraber mitokondriyal ATP aktivitesi, mitokondriyal glutatyon tükenmesi, hipoksi ve obeziteyle seyreden obstrüktif uyku apnesi, düzensiz adipokin üretimi, yüksek fruktozlu diyet, hızlı kilo kaybı patogenezi suçlanan diğer faktörlerdir [16].

**Tablo 4:** Hepatostetoz için Matteoni ve Arkadaşlarının Yapmış Olduğu Sınıflandırma [11]

Tip I	Sadece yağlanma bulunup iltihabi infiltrasyon görülmeyenler
Tip II	Yağlanma + lobular iltihabi infiltrasyon
Tip III	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma
Tip IV	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri

Nonalkolik steatohepatit'in patogenezinde suçlanan bir diğer nedenin ise dengesiz beslenme sonucu gelişen bağırsak florasındaki değişim olduğu düşünülmektedir. Yüksek kalorili beslenme bağırsak florasında bozulmalara yol açmaktadır. Bağırsakta gerçekleşen bu değişimler sonucu karaciğerdeki trigliseridler uyarılır ve sistemik yağ metabolizmasında değişikliklere yol açarak karaciğer işlevlerini bozduğu düşünülmektedir [17].



Şekil 1: NASH Gelişiminde Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü [17]

### **2.1.6. Hepatosteatoz Klinik Özellikleri**

Hepatosteatoz genellikle asemptomatiktir. Genelde yapılan tıbbi muayeneler ve tetkiklerde insidental olarak saptanır. Çoğunlukla semptom vermeyen hepatosteatoz çeşitli klinik bulgularla da kendini gösterebilir. Yorgunluk, halsizlik, karın sağ üst kadranda hafif-orta düzeyde bir ağrı veya rahatsızlık hissi, karaciğerin yağlanma ile büyümesi sonucu elle tutulur ve gözle görülür hale gelmesi gibi hastalığa spesifik olmayan semptomlarla hastalar başvurabilir [18].

Hepatosteatoz genellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırabilen insülin direnci, obezite ve metabolik sendromla ilişkilidir. Bireylerde insülin direncini gelişmesine neden olan tüm faktörler hepatosteatoz için de risk faktörü olabilmektedir. Bu sebeple insülin direncinde görülen obezite, mor strialar, ciltte pigmentasyon artışı, karın bölgesinde yağlanma, kilo verememe, yemek sonrası halsizlik ve çarpıntı hissi, sık acıkma, uyku hali, sinili ruh hali gibi şikayetler de hepatosteatoz hastasında da başvuru nedeni olabilmektedir [18].

Hepatosteatoz hafif hepatik hasar, inflamasyon ve siroza kadar ilerleyebilen formlarda seyredebilmektedir. Hepatosteatozlu hastaların %10 kadarında siroz geliştiği gösterilmiştir. Hepatosteatozdan şüphelenilen hastaya, doğru zamanda teşhis ve uygun tedavi yaklaşımı önemlidir [18] .

#### **2.1.6.1. Hepatosteatoz Hastalarında Anemi**

Anemi, hemoglobinin değerinin erkeklerde 13 gr/dl altında, kadınlarda ise 12 gr/dl altında olması olarak tanımlanabilir. Anemi, ön planda demir eksikliğine, vitamin B12 eksikliğine bağlı, folik asit eksikliğine bağlı ve kronik hastalık anemisi olmak üzere multifaktöriyel etyolojiye sahiptir [19].

Demir eksikliği ve buna bağlı gelişen demir eksikliği anemisi, hepatosteatozu olan hastalarda yaygındır. NASH'li hastalarda karaciğerde gelişen inflamasyon sonucu hepsidin mekanizması bozulduğundan, azalan hepsidin seviyelerine bağlı olarak demir transportu bozulmuş olup demir eksikliğine yol açmakta ve demir eksikliğine bağlı anemiye neden olmaktadır [19].

Hepatosteatoza bağlı gelişen inflamasyon hepsidin sentezi ve kontrolünde bozulmalara neden olur. Bu hepsidin mekanizmasındaki bozukluklar sonucunda

barsaklardan demir emilimi bozulur ve makrofajlarda demir birikimine neden olur. Yaşlanmış makrofajlardan demirin geri dönüşümü vücuttaki eritropoez ve hemoglobin sentezinde oldukça büyük bir rol oynamaktadır. Hb sentezi ve eritropoezde kullanılan günlük demir ihtiyacının %90 kadarını bu mekanizma sağlamaktadır. Bu sebeple makrofajlarda demir birikmesi ve demirin geri dönüştürülememesi, demir metabolizmasının bozulmasında çok önemli bir neden olmaktadır. Bununla beraber salınan inflamatuvar sitokinler, tümoral antijenler gibi faktörler de demir homeostazisini bozmaktadır [20].

Hepatosteatoz ve obezitenin yarattığı inflamatuvar süreçten ötürü inflamasyon anemisi görülebileceğini bilmekteyiz. Ancak çeşitli kaynaklarda ise obezitenin, obezite hipoventilasyon sendromuna yani hipoksiye bağlı olarak sekonder bir polistemiye neden olduğundan bahsetmektedir. Obezite hipoventilasyon sendromu, obstrüktif uyku apnesi ve pulmoner hipertansiyonla beraber seyredilebilen bir hastalıktır. OHS'nin etiolojisinde ise solunum için artan eforun fazlalaşması, serumda artan leptin düzeyleri, solunumun uyku esnasında zorlaşması gibi faktörler suçlanıyorsa da tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine yapılan çalışmalarda obez ve polistemik hastalar ele alındığında kilo kaybı ile beraber hemoglobin değerlerinde düşmelerle sonuçlandığı da gösterilmiştir [21].

Anemi etiolojisinde kimi kaynaklarda kötü ve eksik beslenme de suçlanmaktadır. Bazı çalışmalarda ise bireyin aşırı zayıflığının anemi nedeni olduğu da savunulmaktadır. Zayıf insanlar anemi açısından risk altında görülse de esas neden kötü ve yetersiz beslenmedir. Bilmekteyiz ki obezite yarattığı inflamasyonla çeşitli yollardan demir emilimini azaltır. VKİ artması ile serum ferritin düzeyinde ters orantılı şekilde azalma görüldüğü de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Obezitede yağ dokusundaki fazlalıktan ötürü hepsidin üretimi de artar buna bağlı olarak demir metabolizmasında aksaklıklar meydana gelmektedir. Çeşitli çalışmalarda NASH tanılı hastalarda TS ve serum demirinde azalma beklenen etkiler arasında olduğu görülmüştür [22],[23].

### **2.1.6.2. Hepatosteatozlu Hastalarda Metabolik, Laboratuvar ve Radyolojik Laboratuvar Bulguları**

Hepatosteatoza spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamakla beraber bazen hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluklarıyla karşılaşılabilir. Hepatosteatozlu hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerindeki bulgulardan en sık AST, ALT artışı görülmektedir. AST ve ALT, hepatosteatozlu hastalarda genelde 1-3 kata kadar yüksek seyredebilir. Nadir olarak daha da yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Ancak hepatosteatozlu hastalarda görülen karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler genellikle kısa sürer ve reversibldır. Alkole bağlı gelişen steatohepatitte AST daha belirgin artmaktayken NASH'de ALT daha belirgin artmaktadır. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğerde AST/ALT oranı hastaların büyük bir çoğunluğunda 1'in altında olduğu bilinmektedir. Bu durum iki tipin birbirinden ayırımında yardımcı olur. Sadece sirotik evreye geçmiş alkole bağlı olmayan yağlı karaciğerde AST belirgin olarak artabilir. Bazı vakalarda ALP, GGT artışı da görülebilir. Alkolik steatohepatitte izole GGT artışı da bazen görülebilmektedir. GGT hem alkolik steatohepatitte hem de NASH'de birçok hastada yüksek bulunabilmekteyken, ALP daha küçük bir hasta grubunda yükselmektedir. Eğer hasta sirotik değilse INR, albümin, protein düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmesi beklenmez. Bu karaciğer fonksiyon testlerinden hiçbiri karaciğer yağlanmasına spesifik olmadığı için bu değerlerde yükseklik saptanan hastalar mutlak diğer ayırıcı tanılar açısından sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir [1],[11].

Karaciğer yağlanması olan bazı hastalarda nadiren otoantikordardan ANA ve SMA pozitifliği görüldüğü çeşitli yayınlarda gösterilmiş. Bu durum, hastanın ileri tetkik edilmesine neden olabilmektedir. Klinisyeni, tanı koyabilmesi açısından yanıtlanmakta ve süreci uzatabilmektedir. Bazı hastalarda demir ve ferritinde yükseklikler bununla beraber bazı hastalarda bu düzeylerde azalma ile seyredebilmektedir [11].

Hepatosteatoz tanısında kesin tanı karaciğer biyopsisidir. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv, uygulaması zor ve komplikasyon riski olan bir işlem olduğundan pratikte ilk USG'ye başvururuz. Bu karaciğer yağlanması olan hastalar çoğu zaman klinik bir semptomla gelmediklerinden ötürü karaciğer biyopsisi yaptırmak çoğu

kaynakta etik dışı görülmektedir. USG, diğer karaciğer hastalıklarında olduğu gibi hepatosteatoz tanısında da en sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonda dalgalar hedef dokuya ulaşarak dokuları gösterir. Karaciğerin mikro yapısındaki değişiklikler ultrasondaki görüntü ve dokuyu değiştirir. Ucuz, ulaşılabilir ve noninvaziv olması nedeni ile çok tercih edilmektedir. USG'nin hepatosteatozda %82-89 sensitivite ve %93 spesifitesi vardır. Obezite, batin için yoğun gaz distansiyonu, hafif hepatosteatozda değerlendirme suboptimal olabilir ve sensitivitesi azalabilmektedir. USG'de hepatosteatozu görebilmek için karaciğerin %30'undan fazlasında yağlanma olmalıdır. Bundan ötürü hafif yağlanmalar bazen USG'de bulgu vermeyebilir. USG'de kanıtlanmış bir sınıflandırma olmasa da pratik hayatta derecelendirme yaparak hepatosteatozu Grade 1,2,3 olarak sınıflandırabilmekteyiz [1], [24], [25].

Bilgisayarlı tomografi veya Manyetik Rezonans, USG'ye göre daha pahalı ve ulaşılması zordur. Ayrıca hepatosteatozda USG'ye göre belirgin üstünlükleri olmadığından dolayı tanı aşamasında ilk tercih değildir. Karaciğerde kitle, hemanjiom vb. ayırt edilmesi gereken patolojilerde BT ya da MR daha güvenilirdir. Ancak minimal hepatosteatoz olması durumlarında bazen USG'de saptanamayıp BT ve MR'da saptanabilir. Bu ve benzeri durumlarda BT ve MR'ın tanı değeri USG'ye göre artmıştır [1].

**Tablo 5:** Biyopside Steatoz Bulunan Şiddetli Obez Hastalarda Ultrason Değerlendirmesi ve Steatoz Dereceleri (%) [26]

Görüntüleme profili	Histolojik değerlendirmede steatoz derecesi: Grade 1-2	Histolojik değerlendirmede steatoz derecesi: Grade 3
Yağlanma olmayan USG	97	3
Yağlanma olan USG	77	23

### 2.1.6.3. Hepatosteatozlu Hastalarda Gelişen Enflamasyon

Hepatosteatoz, karaciğerde yağ birikimi olarak bilinen bir durumdur. Alkol kullanımı ilişkisi olmayan bir karaciğer yağlanmasıdır. Hepatosteatozun ilerleyen aşamalarında karaciğerde inflamasyon ortaya çıkabilir. Enflamasyon yağ birikiminin neden olduğu hücresel hasara bağlı olarak gelişir. Her hepatosteatozlu vakada inflamasyon görülmeyebilir [27].

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer, karaciğer hücresinde trigliseridlerin birikmesiyle karakterizedir. Bu birikim normal karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir ve karaciğer hücrelerine zarar verebilir ve bu hasarlanmış hücreler immün sistem tarafından tespit edildiğinde inflamatuvar yanıt ortaya çıkar. İmmün sistemin devreye girmesiyle, immün sistemin bağışıklık hücreleri (özellikle lökositler) bu bölgeye gelir ve inflamasyon sürecini başlatan sitokinler salınmaya başlar. Bu sitokinler, inflamasyonun devam etmesine ve karaciğer dokusunundaki hasarı arttırmaya katkıda bulunabilir. Uzun süreli ve şiddetli İnflamasyon, hepatosteatozun ilerleyen aşamalarında karaciğer fibrozunu tetikleyebilir [27].

### **2.1.7. Hepatosteatoz Tedavisi**

Hepatosteatozun tedavi yaklaşımında öncelikle etiyoloji aydınlatılmalı ve ona yönelik bir tedavi planı şekillenmelidir. Hastalar hepatosteatoza eşlik eden diğer metabolik hastalıklar açısından taranmalı ve ona göre bir tedavi planı uygulanmalıdır. Diyabet, hiperlipidemi, obezite, insülin direnci, hepatosteatoza en sık eşlik eden metabolik hastalıklardandır. Eğer alkole bağlı bir hepatosteatoz tablosuyla öncelikle alkol kullanımını kısıtlanmalıdır ya da mümkünse bırakılmalıdır [1], [11].

Hepatosteatoz tedavi yaklaşımında bir diğer önemli hedef ise hastada gelişebilecek başta aterosklerotik kalp hastalığı olmak üzere diğer risk faktörlerinden de hastayı korumaktır. Ayrıca NASH gelişen hastalarda ilerleyen zamanlarda siroza da dönüşebileceğinden hepatosteatozun mümkün oldukça durdurulması ve tedavi edilmesi önemlidir [1], [11].

#### **2.1.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği Tedavisi**

Yaşam tarzı değişikliği, diyet, fiziksel aktivite ve davranışsal değişikliklerini kapsayan bir tedavi yöntemidir. Obezite, hepatosteatoz, hiperlipidemi gibi birçok metabolik hastalığın tedavisinde ilk adımda akla gelecek tedavi yöntemi, yaşam tarzı değişikliğidir. Yapılan birçok çalışmada tam anlamıyla uygulanan bir yaşam tarzı değişikliği ile 16 ila 26 haftalık süreçte kişinin başlangıç ağırlığının %10'u kadar kayıp yaşayabileceği gösterilmiştir. Bu yaşanan kilo kaybı bireyde obeziteye bağlı gelişebilecek tip 2 DM ve hipertansiyon dahil tüm komplikasyonlardan korunmada ve

önlemede katkısı olduğu gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği kişide gelişebilecek kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimini de önlediği görülmüştür [28].

Obezitesi olan bireylerdeki yaşam tarzı değişikliğinde diyet ek olarak yapılan fiziksel aktivite kilo kaybında oldukça önemlidir. Sedanter yaşam tarzında olan obezitesi olan bireylere önce hafiften başlayarak giderek yoğunlaşan bir fiziksel aktivite programı ve egzersiz planlanmalıdır. Bu egzersiz programlarında obezitesi olan bireyin maksimum kalp atış seviyesinin %80' ine kadar çıkılması planlanmalıdır. Obezite, aynı zamanda metabolik sendromun bir komponentidir ancak her metabolik sendromlu bireyde obezite olmayabilir. Bundan dolayı obezitesi olmasa da metabolik sendroma sahip bireylere de fiziksel aktivite mutlaka önerilmelidir. Obezitenin tedavisinde fiziksel aktivite tek başına tam anlamıyla etkili olmayabilir ancak kilo kaybettiren bir diyet programının yanından yapılan fiziksel aktivitenin oldukça katkılı olduğu gösterilmiştir. Haftada 100-150 dakika veya 150-300 dakika yapılan fiziksel aktivitenin vücut ağırlığında %5-7 kadar bir düşüş sağladığı ve kişide metabolik sendromundan korunmada etkinliği olduğu gösterilmiştir [29].

Bazı kaynaklar kilo kaybının hepatoz steatoz üzerindeki etkisinin belirsiz olduğunu savunmaktadır. Bazı kaynaklarda da diyet ile kaybedilen kilonun karaciğer fonksiyon testlerinde ve yağlanmada düzelme yaptığını savunulmaktadır [30].

#### **2.1.7.2. İlaç Tedavisi**

Yağlı karaciğerin artan prevalansı sebebi ile farmakolojik tedaviler açısından çok fazla uğraşmış olsa da hepatoz steatoz için kullanılacak spesifik bir farmakolojik tedavi halen yoktur. Hepatoz steatoza bağlı gelişebilecek veya hepatoz steatozla beraber seyreden insülin direnci, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik etkilere yönelik farmakolojik tedaviler ve hepatoprotektif olabileceği düşünülen birtakım farmakolojik tedaviler günümüzde kullanılabilir. Karaciğer yağlanması tedavisinin temelinde önce altta yatan metabolik durumlar düzeltilmelidir. Karaciğer yağlanmasının farmakolojik tedavisinde kullanılacaklar arasında insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar, lipit düşürücüler ve hepatoprotektif ilaçlar olmak üzere üç grup tedavi seçeneği vardır [11],[14].

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar arasında glitazon grubu oral antidiyabetik ilaçlar özellikle rosiglitazon ve piaglitazonu, yine oral antidiyabetik ilaçlardan metformini, kilo azaltıcı tedavilerden de orlistatı sayabiliriz [11].

Lipit düşürücü tedaviler arasında fibratlar ve statinler tek başına veya kombine olarak kullanılabilir [11].

Hepatoprotektif ilaçlar arasında ursadeoksikolik asit, vitamin e, sardanlar, betain, pentoksifilin, omega-3 poliansatüre yağ asitleri kullanılmaktadır [11].

Hastanın bu ilaçları kullanması gerektiği primer bir metabolik bozukluğu olmadığı durumlarda bu ilaçların uzun süreli kullanımının sakıncaları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu farmakolojik tedavilerin hastalığın ilerlemesini azaltabileceği konusunda kanıtlanmış çalışmalar halen yoktur. Klinik pratikte ise yeterli bilgimiz ve etkinlikleri hakkında yeterli çalışması olmayan ilaçlardan ziyade, hastalara diyet ve egzersiz programı sağlamak, hastanın kilo fazlalığı varsa ideal kilolarına düşmesini sağlamak ve eşlik eden, altta yatan metabolik durumların tedavisi asıl amaç olmalıdır [11].

Fiziksel aktivitenin aynı zamanda trigliserid ve kolesterol düzeylerini düşürerek kalp ve damar hastalıklarından koruyucu etkisi de vardır. Kan basıncı yüksek seyreden bireylerde de kan basıncı üzerinde olumlu etkileri olduğu da bilinmektedir. Kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksek seyreden bireylerin doymuş yağ ve kolesterol içeriği bakımından fakir gıdalarda beslenmesi ve bununla birlikte yapacağı fiziksel aktivitelerle beraber LDL ve kolesterol düzeyinde anlamlı seviyelerde düşmeler olduğu ve HDL düzeyinde ise yükselmelerle sonuçlandığı birçok çalışmada gösterilmiştir [29].

Fiziksel aktif insanlarda obezite, metabolik sendrom, hiperlipidemi gibi birçok metabolik hastalığın daha az rastlandığı gözlemlenmiştir. Ne fiziksel aktivite ne de beslenme tarzının değiştirilmesi tek başına yeterli olmayacağından her ikisini birlikte yürüten bireylerde ciddi olumlu sonuçlar görülmektedir [29].

### 2.1.7.3. Cerrahi Tedavi

Nonalkolik steatohepatit ve dekompanse karaciğer sirozu gelişmeden ileri fibrozis gelişen obez hastalarda 6 aylık yaşam tarzı değişikliği yaptığı halde, diyetisyene en az 2 kez başvurusunda kilo vermesi açısından bir başarı sağlanamıyorsa belli kriterleri karşılayan hastalara bariatrik cerrahi planlanabilir. Bariatrik cerrahi sonrası hastaların büyük bir çoğunluğunda diyabet remisyonu veya kan şekeri regülasyonu, yine büyük bir çoğunluğunda da lipit profilinde anlamlı düzelmeler görülmüştür. Hastalarda LDL, trigliserid ve total kolesterol düzeylerinde belirgin düşme sağlanırken, HDL düzeyine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bariatrik cerrahi sonrası karaciğerde histolojik olarak da düzelmeler görülmektedir. Ancak bazı hastalarda karaciğerde kötüleşen fibrozis tablosuyla da karşılaşılabilir [31], [32].

Obezite cerrahisi sonrası hastalar 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda kontrole çağırılarak karaciğer biyokimyasal değerleri açısından değerlendirilmelidir. Postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır [32].

Bariatrik cerrahi yarattığı malabsorbsiyon durumu ile hastalarda ciddi bir kilo kaybına neden olmaktadır. Bireyde kilo kaybının gerçekleşmesiyle hepatosteatoz riski azalmasını beklerken, cerrahi sonrası gelişen malabsorbsiyon durumu ve bağırsağın bir bölümünün enterik içeriklerden temizlenmesinin de yarattığı immün ve metabolik nedenlerden ötürü bazı vakalarda karaciğer hasarı ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebildiği bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi sonrası hızlı yaşanan kilo kaybının da hepatosteatoza sebep olduğu bilinmektedir [30].

### 2.2. Anemi

Anemi, tüm dünyada görülebilen yaygın bir hastalık olup dünya nüfusunun yaklaşık 3'te 1'ini etkilediği düşünülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Toplumda en sık karşılaşılan hematolojik problemdir. Bireyin fizyolojik ihtiyaçların karşılamada yetersiz kalmasına neden olan hemoglobin konsantrasyonunda ve kırmızı kan hücresi sayısında azalma ile karakterizedir. Özellikle okul öncesi dönem çocuklar ve üreme çağındaki kadınları etkilemektedir. Son yıllarda çay, kahve, sigara ve alkol kullanımının anemi riskini arttırdığı çeşitli kaynaklarda gösterilmiştir [22], [33].

Anemi, kırmızı kan hücrelerinin sayısının düşük olması, kırmızı kan hücrelerinin normalden daha küçük veya soluk olması veya vücutta yetersiz hemoglobin üretimi gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Anemiler morfolojik olarak mikrositer, normositer ve makrositer olmak üzere 3 tipi vardır [34].

**Tablo 6:** Aneminin Morfolojik Sınıflandırılması [35], [36]

<b>MİKROSİTER</b>	<b>NORMOSİTER</b>	<b>MAKROSİTER</b>
(Hb yapımı azalmış)	(Eritrosit yapımı azalmış ya da yıkımı artmış)	(Eritrosit yapımı azalmış ya da yıkımı artmış)
-Demir eksikliği anemisi -Kronik Hastalık Anemisi (1/3) -Talasemi -Sideroblastik Anemi	-Kronik hastalık anemisi (2/3) -Kronik renal yetmezlik -Hipotiroidizm -Kemik iliği infiltrasyonu -Kök hücre bozukluğu -Erken dönem demir eksikliği -Dimorfik anemi -Miyelodisplazi -Kanama -Hemoliz -Orak hücreli anemi	-Megaloblastik anemi (Vitamin B12, folat eksikliği) -Hipotiroidizm -Kök hücre bozukluğu (aplastik anemi, miyelodisplazi) -Karaciğer hastalığı -Hemolitik anemi (retikülositoz) -Kanama (retikülositoz)

Anemi, çeşitli klinik semptomlarla kendini gösterebildiği gibi asemptomatik olup idiyopatik olarak da saptanabilir. Anemik hastalarda yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı, baygınlık hissi, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuma bozuklukları gibi semptomları sık görmekteyiz. Aynı zamanda anemi, altta yatan koroner damar hastalıklarını tetikleyerek anjina ve kalp krizinin gelişmesini kolaylaştırabilir [37].

Dünyada aneminin en sık nedeninin demir eksikliği anemisi olduğu bilinmektedir. Kadınlarda, erkeklere göre daha sık görülmektedir. B12 eksikliği, folat eksikliği ve gastrointestinal sistemden kronik kanamalar aneminin diğer önemli nedenleridir. Bunun dışında hemolitik anemi, talasemi ve maligniteler de diğer sık görülen nedenler arasında yer almaktadır. Aneminin açık kaynağı bulunmadığı takdirde kanama olan bir kaynak olup olmadığı araştırılmalıdır [37], [38].

## 2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi

### 2.2.1.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı

Dünya nüfusunun üçte birinde anemi ve bunların çoğunluğunun da demir eksikliği anemisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Demir eksikliği mikrositer anemi olarak karşımıza çıkar. Demir eksikliği anemisi özellikle üreme çağı kadınlarda daha sık görülmektedir. Demir eksikliği anemisi tespit edilmiş bir hastada etiyoloji araştırılması mutlak gereklidir. Demir eksikliğinin en sık sebebi herhangi bir yolla gelişebilen kronik kan kaybıdır [37],[39].

Yenidoğanda büyüme-gelişme geriliği, bilişsel becerilerde yavaşlama ve davranışsal bozukluklar, adolesan dönemde kimlik bozukluğu ve öğrenme güçlüğü, erişkinde yorgunluk, halsizlik, huzursuz bacak sendromu ve pika semptomları belirgin olarak demir eksikliği anemili vakalarda görülmektedir [37], [38].

Hepsidin, demir homeostazisini düzenleyen bir moleküldür. Vücuttaki demir düzeyi arttıkça hepsidin üretimi de artmış olur. Böylelikle diyetten alınan fazla demir emilimini ve fazla demir depolanmasını engeller. Demir eksikliği durumlarında hepsidin üretimi baskılanır. Öte yandan hepsidin üretimi ve aktivitesi eritropoetik süreçten de etkilenir. Yetersiz eritropoez durumunda hepsidin baskılandığı için depo demir salınmaya ve bağırsaktan demir emilimi arttırılmaya çalışılır. Hepsidin düzeyi ve aktivitesi, enfeksiyon ve inflamasyondan etkilenir ve bu durumlarında artar. Bu sebeple enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında demir metabolizmasında düzensizlikler gelişir. İnflamatuar hastalıklara ve kronik hastalıklara bağlı anemi ile sıkça karşılaşılmaktadır. Enfeksiyon ve enflamasyon durumlarındaki anemide gelişen hipoferrininin bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu durumdan esas sorumlu olan hormon hepsidin, IL-6 ve diğer sitokinlerin artışıyla eritropoezin azaldığı, demir emiliminin azaldığını, RES'te demir blokajı yaptığı ve buna bağlı hepsidinin artışı ile bütün durumlarda anemi gelişebileceği çok sayıda kaynakta ve kinik durumda gösterilmiştir. Aynı zamanda hepsidin eritroid öncül hücrelerinin çoğalmalarını bozarak de eritropezi baskıladığı gösterilmiştir [27], [34].

### **2.2.1.2. Kadınlarda Demir Eksikliği Anemisi**

Kadınlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi, erkeklere nazaran daha sık karşılaşılan bir halk sağlığı sorunudur. Üreme çağındaki kadınlar ve gebeler demir eksikliği anemisi açısından yüksek risk altındadır [35].

Özellikle üreme çağındaki kadınlarda demir eksikliği anemisi ile çok sık karşılaşılmaktadır. Anormal uterin kanamalar, menometroraji, sık ve fazla kanamalı adet döngüleri kadınlarda gördüğümüz demir eksikliği anemisinin başlıca sebebidir. Normal ve düzenli adet döngüsü olan kadınlarda, anormal âdet kanaması olan kadınlara göre demir eksikliği anemisine daha az rastlanılsa da yine de demir eksikliği anemisi görülmesi beklenir. Üreme çağındaki kadınlarda âdet kanamalarının yanı sıra sık kan bağıışı, GİS lezyonları, yoğun fiziksel aktivite, gebelik de diğer önemli demir eksikliği anemisi nedenlerindedir [35].

Postmenopozal dönemdeki bir kadında demir eksikliği saptanması halinde mutlak kanama odakları açısından ayrıntılı sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir. Bu hastalardaki demir eksikliği anemisinin nedeni olarak sık olarak GİS'e bağlı kronik kan kayıpları olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber inflamasyona ve enfeksiyona bağlı gelişen anemi ve kronik hastalıklara sahip olan kadınlarda görülen kronik hastalık anemisi de sık görülen diğer nedenler arasındadır. Obezite ve karaciğer yağlanması dahil tüm inflamatuvar durumlar; demir emilimini, demirin makrofaj ve enterositlerde tutulmasıyla, patojenlerin demir kullanabilmesini kısıtlayan bir savunma mekanizmasıyla hipoferrinemiye neden olarak anemiye yol açar [27], [35].

### **2.2.1.3. Erkeklerde Demir Eksikliği Anemisi**

Erkeklerde demir eksikliği anemisi saptanması durumunda mutlak ayrıntılı sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir. Erkek hastalarda görülen demir eksikliği anemisinin en önemli nedenlerinden biri GIS' ten kaynaklanan kronik kanamalardır [33].

#### **2.2.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi**

Demir eksikliği, dünyada eksikliği en sık görülen diyetle yetersiz alıma bağlı görülen eksikliklerdir. Kırmızı kan hücrelerinin üretimi için de oldukça önemli bir role sahiptir [40].

Demir eksikliği anemisi saptanan bir hastada tedavi planlamasından önce demir eksikliğini neden kaynaklandığını araştırmak önemlidir. Tüm hastalar etiyoloji açısından sorgulanmalı özellikle erkek hastalar ve postmenopozal dönemdeki kadınlar gerekirse ayrıntılı tetkik edilmelidir. Oral ve parenteral olmak üzere iki tip tedavi seçeneğimiz vardır. DEA tedavisinde ana amaç sadece anemiyi düzeltmek değil, demir depolarını doldurmaktadır [41].

##### **2.2.1.4.1. Oral Demir Tedavisi**

Oral demir tedavisi, DEA tedavisinde ilk seçenek olup hasta uyumunun önemli olduğu bir tedavi yöntemidir. Bu preparatların maliyet olarak uygun ve kolay temin edilebilir olması ilk seçenek olmasının sebeplerinden biridir. Ancak oral demir tedavisinin yan etkilerinden ötürü hastaların kullanımında aksaklıklar görülebilmektedir. Bazen hastanın bu preparatları tolere edememesi sonucunda parenteral tedavi de tercih edilmektedir. Yan etkileri arasında dışkıya siyaha boyama, bulantı, şişkinlik başta olmak üzere birçok yan etkisi sayılabilir [41], [42].

Ortalama erişkin bir bireyde günlük 180 mg elementer demir ihtiyacı olmaktadır. Tedavi dozu kişinin emilim durumu, anemi derinliği, yaşı vb. durumlara göre kişiden kişiye değişebilmektedir. Günlük 200-300 mg elementer demir alımı ile 50 mg kadar demir emilimi olmaktadır. Oral demir tedavisinde anemi düzelse de demir depolarını doldurmak amaçlı 6 ay 1 yıla kadar tedavi devamı önerilmektedir [41].

Demir eksikliği anemisi olan bir kişiye oral demir preparatı verebilmek için o kişinin gastrointestinal sistemde emilim problemi olmadığını bilmek zorundayız. Emilim problemi olan bir bireyde verilen oral demir preparatı etkisiz kalabilir. Oral preparat olarak demirin iki formu vardır: Ferröz ( $Fe^{+2}$ ) ve ferik ( $Fe^{+3}$ ) form. Kimi kaynaklarda ferröz ( $Fe^{+2}$ ) formun, ferik ( $Fe^{+3}$ ) formuna göre daha iyi emildiğini kimi kaynaklarda ise bu preparatların arasında anlamlı bir fark olmadığını savunmaktadır [40], [42].

#### 2.2.1.4.2. Parenteral Demir Tedavisi

Oral demirin tolere edilemediği veya oral demirin yetersiz, etkisiz kaldığı durumlarda parenteral demir tedavisi tercih edilebilir. Parenteral demir tedavisinin çoğu hekim tarafından en korkutucu yanı anafilaksi riskidir. Ancak bu bakış açısının doğru olmadığı kanıta dayalı tıp ile gösterilmiştir. Aynı zamanda yeni geliştirilen IV demir preparatlarında anafilaksi ve yan etki riskinin azaltıldığı da gösterilmiştir [40], [41].

Demir eksikliği anemisi tedavisinde, IV demir replasman tedavisi çok önemli bir yer kaplamaktadır. Çeşitli çalışmalarda IV demir replasman tedavisinin hastalarda gelişebilecek kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Bu sebeple gereksiz kan transfüzyonlarını önlemek amaçlı mutlaka tercih edilmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Hatta bir hastanın oral demir preparat tedavisiyle uzun süre tedavi görmesi planlanırken IV demir preparatının tek bir replasman dozu bu etkiyi gösterebilir şeklinde bir görüş vardır ki bazen maliyet, doktor ve tedavi açısından kolaylık sağlamaktadır [40], [42].

**Tablo 7:** Türk Hematoloji Derneğinin Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Kılavuzuna Göre IV Demir Kullanma Endikasyonları [41]

Oral demir tedavisine uyumsuzluk veya intolerans
Aneminin derin olması
Ciddi kan kaybı olması ve kan kaybının devam etmesi
Gastrointestinal hastalığın alevlenmesi (ülseratif kolit vb)
Demir emilim bozukluğunun olması
Hemodiyaliz hastaları
İşlevsel demir eksikliği (eritropoietin tedavisinde olan böbrek hastası, kanser hastası, otolog kan transfüzyonu adayı)

Parenteral demir tedavisi IV veya intramuskuler olabilir. Tedavinin alerji riski olabileceği de bilinmelidir. Ferrik karboksimaltoz ve demir sükroz kullanılacak preparatlar arasındadır [41].

Verilecek doz için basit bir formül vardır ve aşağıdaki gibidir [41]:

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

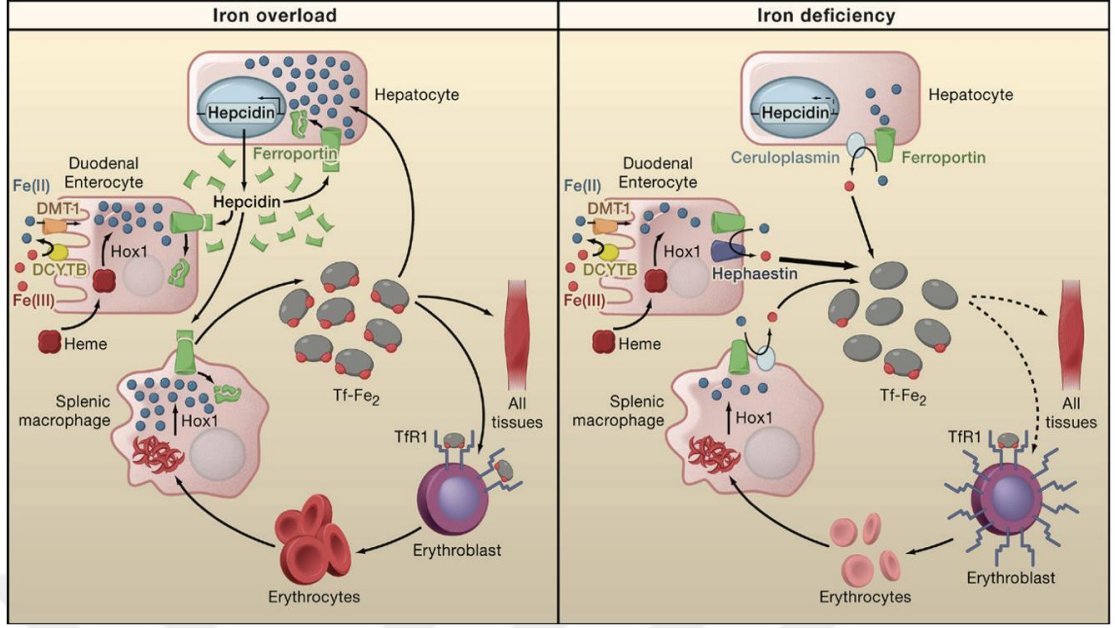
### 2.2.1.5. Demir Metabolizması ve Transferrin

Demir birçok canlı için oldukça önemli bir elementtir. Bireylerdeki demir eksikliğini önlemek ve tedavi etmek önemlidir ancak bir diğer önemli olan ise vücutta yeterli olan demiri dengeli bir kontrolde tutmaktır. Demir dengesindeki bozulmalara bağlı gelişen hastalıklar, dünya popülasyonunda yaygın görülen hastalıklar içinde sık görülen bozukluklardan biridir. Demir homeostazisi iki yolla kontrol altında tutulmaktadır. Biri hepsidin-ferroportin yolu diğeri ise demir düzenlenmesinde görevli bazı proteinler üzerinden gerçekleşen yoldur [39].

Transferrin, demirin bağlanması, emilimi ve transportunda görev alan bir glikoproteindir. Transferrin saturasyonu %16'dan az olması demir eksikliğini, %45'in üstünde olması demir fazlalığını gösterir. Azlığı da fazlalığı da kişi için zararlıdır. Bu sebepten demir homeostazisini sağlamak oldukça önemli bir kontrol sistemidir [39].

Karaciğer hücrelerinin demir homeostazisinde yeri oldukça büyüktür. Hem demirin depolanması hem de hepsidin sentezi yapmasıyla oldukça önemli bir rol oynar. Hepsidin ise demir dolaşımını düzenler ve ferroportine bağlanmasında görev yapar. Hepsidine bağlı gelişen bir bozuklukta demir eksikliği ya da fazlalığına bağlı çeşitli hastalıklar görülebilmektedir [39].

Demir emilimi en çok duodenumda olmaktadır. Bu sebeple h.pylori enfeksiyonu, kronik atrofik gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser, çölyak hastalığı vb. GİS kaynaklı rahatsızlıkları olan bireylerde demir emilimi azabilir [41]. Diyetle alınan demir duodenumdan emiliminde enterositlerden taşınımı ferroportin ile sağlanmaktadır. Ferroportin ile tanışanan demirin transferrine bağlanabilmesi için ferröz ( $Fe^{+2}$ ) formundan, ferik ( $Fe^{+3}$ ) formuna dönüşmesi için hefastin gerekmektedir. Bu nedenle hefastin eksikliği demir emiliminde aksaklıklar olacağından DEA ile sonuçlanır [39].



Şekil 2: Sistemik Demir Homeostazisin Düzenlenmesi [39]

### 2.2.1.6. Ferritin

Demir eksikliği anemisi tanısından en sık kullanılan parametrelerden biri ferritindir. Ferritin vücuttaki demir depolarının yeterliliğini bize gösterir. Klinik olarak kullandığımız pratik bir ölçümdür. Azalması halinde demir depolarının yetersizliğini, artması halinde vücuttaki fazla demir yükü olduğunu göstermektedir. Ferritin, aynı zamanda birçok farklı durumda kanda seviyesi yükselen bir proteindir. Enfeksiyon, malignite, karaciğer ve böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar, inflamasyon durumları ve son zamanlarda da metabolik sendrom, obezite gibi durumlarda kanda seviyesi yükselebilen bir proteindir. Bu sebeplerden ötürü ferritin her ne kadar demir depolarını gösterip demir eksikliği hakkında bize fikir verse de ferritin yüksek olması demir eksikliği durumunu bize dışlatmaz. Demir eksikliğine bağlı anemi düşünülen hastalarda transferrin saturasyonu gibi ek tetkiklerle tanıyı doğrulamak gerekmektedir [39],[43].

### 2.2.1.7. Hepsidin-Ferroportin Mekanizması

Hepsidin, demir metabolizmasında oldukça önemli bir moleküldür. Hepatositlerden salgılanır. Hepsidin atılımı renal yolla ve ferroportin üzerinden olmaktadır. Hepsidin birçok işlevini tek bir yolak üzerinden sağlamaktadır. Bu da

hepsidin-ferroportin yolağıdır. Hepsidin, demir üzerindeki etkilerini ferroportine bağlanarak sağlamaktadır. Ferroportin, bilinen tek transmembran taşıyıcısı olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon ve hepatosteatoz durumlarında hepsidin düzeylerinin artması ile birlikte ferroportin işlevinin bozulması ve bunu sonucunda barsaklardan demir emiliminin sağlanamaması ve yaşlı makrofajlardan geri dönüştürülebilecek demir salınımı bloke ederek makrofajlarda demir birikimine yol açar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da hepsidinin çok arttığı durumlarda ferroportin transportunu direkt engelleyebildiği gösterilmiştir [20], [27], [39].

Hepsidin, ölçüldüğü durumlarda anemi olmadan da demir eksikliğini gösterebilen bir moleküldür. Demir eksikliği anemisinde hepsidin düzeyi belirgin azalır. DEA' da erken ve en hassas göstergelerden biridir. DEA'de idrar ve serumdaki hepsidin düzeyi belirgin azalmasını beklenir [27].

## **2.2.2. Kronik Hastalık Anemisi**

### **2.2.2.1. Kronik Hastalık Anemisinin Tanımı**

Kronik hastalık anemisi, çeşitli hastalık veya durumlara sekonder gelişen bir anemi türüdür. İnflamasyon, çeşitli kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, maligniteler ve ağır travmalar bu duruma neden olabilir. Kalp yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, diyabetes mellitus, otoimmün hastalıklar, maligniteler kronik hastalık anemisi yapan önemli nedenlerdendir. İnflamasyonla beraber inflamatuvar sitokinlerin artması ve bununla birlikte hepsidin düzeyleri sonucu immün aktivasyon gelişir [44], [45].

Son yıllarda kronik hastalık anemisi sıklığı oldukça artmıştır. Kronik hastalık anemisine neden olan hastalıkların görülme durumu ve sıklığının artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dünyada en sık görülen anemi demir eksikliği anemisi olup ikinci sırada ise kronik hastalık anemisi yer almaktadır. Kronik hastalık anemisi çeşitli inflamatuvar durumlar, kronik hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar vb. nedenlere bağlı ortaya çıkabildiği için bu aneminin geliştiği süreçte en önemli etken bu hastalıkların yarattığı inflamatuvar süreçtir [20].

Kronik hastalık anemisi, esas olarak normositer, normokrom bir anemi yapar. Hastalık süresi uzadıkça hipokrom mikrositer anemiye de dönüşebilir. Kronik hastalık

anemisinde eritrosit yapımında yetersizlik ve eritrosit süresinde azalma ile gelişen bir anemi olduğu gösterilmiştir. Nadiren ciddi anemilerle seyretse de genelde daha hafif bir anemi yapar [44], [45].

Kronik hastalık anemisinde serum demiri ve ferritini genelde normal olup bazen düşük de seyredebilir. Bu sebeple demir eksikliği anemısından ayırmak için transferrin reseptörü, serum transferrin saturasyonu, ferritin indeksi ile ayrılabilir. Bir diğer yol ise bu hastalara demir replasman tedavisi vererek aneminin düzelişini gözlemlemektir. Kronik hastalık anemisinde demir replasmanına yanıtız anemi görülmesi beklenir [44].

Kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısında mutlaka DEA, talasemi, MDS ve diğer kemik iliğinde yetersiz üretime bağılı olarak oluşabilen anemiler (panhipopituiterizm, hipertiroidi, hipotiroidi ve hipotiroidi) dışlanmalıdır [44].

**Tablo 8:** Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisi Karşılaştırılması [46]

Özellik	Demir Eksikliği Anemisi	Kronik Hastalık Anemisi
Ek kronik hastalık varlığı	Nadiren	Sık
Baştaki Hb konsantrasyonu	$\geq 9$ g/dL	$\leq 9$ g/dL
Serum demiri	Düşük	Önemli ölçüde düşük
MCV/MCH	Düşük	Normal
Serum ferritin	Düşük	Artmış
Serum hepsidin	Düşük	Yüksek
Retikülosit oranı	Yüksek	Düşük
Folik asit	Normal	Düşük
Vitamin B12	Normal	Düşük
Kreatinin	Normal	Artmış
EPO	Artmış	Azalmış

#### 2.2.2.2. Kronik Hastalık Anemisi Tedavisi

Kronik hastalık anemisinin tedavisinin temelinde altta yatan hastalığın düzeltilmesi yatar. Bu hastalarda öncelikle diğer anemi nedenleri dışlanmalı ve altta yatan demir eksikliği gibi bir patoloji varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Bu hasta grubunda demir replasmanı ile transferrin saturasyonu 20'nin üzerinde ve serum

ferritini 100'ün üzerine çıkarılmalıdır. Önce oral demir replasmanı yetersiz kalırsa IV demir replasmanı ile mutlaka bu değerler bu istenilen seviyelere yükseltilmelidir [44].

Altta yatan duruma yönelik tedavilere ve yeterli demir tedavisine rağmen anemide düzelme sağlanamaması halinde bu hastalarda EPO tedavisi denenebilir [44].



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER**

Bu çalışma; Helsinki Bildirgesi'nde tanımlanan ve İyi Klinik Uygulamaları (İKU)'nda tanımlanan ilkelere bağlı kalacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.04.2023 tarihinde yapılan toplantıda 92 numaralı karar ile onaylanmıştır (Ek.1).

#### **3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine, 1 Ocak 2022 tarihi ile 1 Ocak 2023 tarihi aralığında, herhangi bir nedenle ayaktan başvuran, hasta dosyası ve elektronik verilerinde anamnez, laboratuvar ve görüntüleme verileri eksiksiz olan hastalardan; 18 yaş üstü olan, bilinen ek kronik hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olmayan 124 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı.

Hastalar başvurularındaki klinik durumları, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre kategorize edildi. Hastaların klinik durumları, demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, düzenli ilaç kullanımı, hepatosteatoz etiyojisi, ultrasonografi sonuçları, laboratuvar sonuçları değerlendirilerek; ultrasonografik görüntülemesinde karaciğerde hepatosteatoz görülmüş 62 hepatosteatoz hastası, kontrol grubu olarak da aynı tanı kriterlerini sağlayan ultrasonografik görüntülemelerde hepatosteatoz görülmemiş 62 kontrol hastası yani toplamda 124 hasta alınarak çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya dahil edilmeye uygun görülen hastaların verileri Rumeysa Aydın tarafından değerlendirilerek hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamızda Samsung RS85 prestige ultrasonografi cihazıyla hasta ve sağlıklı kontrol grubu oluşturularak, çalışmadaki kadın ve erkek hastaların lökosit, hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, trombosit, AST, ALT, ferritin, serum demiri, TDBK, transferrin saturasyonu, CRP tetkiklerine bakılmıştır.

### 3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARIÇ TUTMA KRİTERLERİ

#### Dahil Etme Kriterleri

- >18 yaş ve <65 yaş
- Hasta dosyası ve elektronik verilerinde anamnez, laboratuvar ve görüntüleme verileri eksiksiz olan
- Herhangi bir kronik hastalık veya ilaç kullanım öyküsü olmayanlar
- USG’de hepatosteatoz görülen
- Normal diyet alışkanlığı olanlar ve demir replasmanı tedavisi almayanlar
- Vitamin B12 ve folat eksikliği olmayanlar
- Açlık kan şekeri 100 ‘ün altında olanlar
- Kadınlardan postmenopozal dönemde olanlar

#### Hariç Tutma Kriterleri

- Tanı almış herhangi bir organ veya dokuda malignitesi olanlar
- Tanı almış otoimmün hastalığı olanlar
- Hepatit viral serolojileri pozitif olanlar
- Tanı almış siroz ya da başka bir kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Tanı almış talasemi, hemoglobinopati veya herhangi bir hematolojik hastalığı olanlar
- Gastrointestinal sistemden kaynaklı kronik kanama yapabilecek tanıları olanlar
- Tanı almış malabrsobrsiyon sendromu tanısı ve h.pylori, gastrit gibi GİS kaynaklı tanıları olanlar
- Kadın hastalarda menometrorajisi ve anormal uterin kanaması olanlar
- Tetkik anında enfeksiyon klinik tablosunda olanlar
- Son 3 ay içinde kan transfüzyon öyküsü olanlar
- Safra kesesi hastalık öyküsü olanlar
- Kronik alkolizmi olanlar

### 3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastalarda demir eksikliği gelişme durumu, iki grup arasında ferritin ölçüm ortalama değeri için minimum klinik anlamlı etki büyüklüğü 0,2 (cohen's d) öngörüldüğünde; en çok % 5 I. tip hata ve en az %80 power için minimum gerekli örneklem genişliği her bir grupta 62 kişi olarak toplam 124 kişi olarak belirlenmiştir [47].

Verilerin çözümlenmesinde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin medyan minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır.

Bağımsız iki grup arasında ortalama fark değerlendirmesinde Student's t test istatistiği kullanılır iken bağımsız üç grup arasında ortalama fark değerlendirilmesinde ise One-Way ANOVA test istatistiği kullanılmıştır. ANOVA ile anlamlılık durumunda ikili karşılaştırma olarak Tukey test istatistiği kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler arası ilişki değerlendirmesinde ise Ki-kare test istatistiği kullanılmıştır.

Sürekli değişkenler arası ilişki değerlendirmesinde ise Pearson korelasyon test istatistiği kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır [47].

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 124 hastanın 58'i erkek (%46,8), 66'sı kadın (%53,2) olup ortalama yaşları ve sapması 53,3±6,6 iken, medyan değeri 52,5'ti. Toplam hastaların; tanı yaşı minimum 40 iken maksimum 65'tir. Vaka grubuna dahil edilen 62 hastanın 27'si erkek (%43,5), 35'i kadın (%56,5) olup yaş ortalamaları 53,5±6,4'dü. Kontrol grubuna dahil edilen 62 hastanın 31'i erkek (%50), 31'i kadın (%50) olup yaş ortalamaları 53,1±6,8'di. Hastaların %28,2'sinde anemi var iken, hepatosteatoz olanlarda evre dağılımı ise %11,3'ünde evre I, %79'unda evre II ve %9,7'sinde ise evre III idi. Tablo 9' da saptanan veriler özetlenmiştir.

**Tablo 9:** Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=124)

Tanıttıcı özellikler	Mean±SS	Median(Min-Mak)
<b>Tanı Yaşı</b>	53,3±6,6	52,5(40-65)
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	58	46,8
Kadın	66	53,2
<b>Hepatosteatoz</b>		
Yok	62	50
Var	62	50
<b>Anemi</b>		
Yok	89	71,8
Var	35	28,2
<b>Hepatosteatoz Evre</b>		
1	7	11,3
2	49	79
3	6	9,7
	<b>(<math>\bar{x}</math> ±SS)</b>	<b>Medyan (Min-Maks.)</b>
<b>WBC</b>	7,38±1,97	7,03(3,5-12,5)
<b>Hb (g/Dl)</b>	13,32±1,88	13,5(8,10-17,50)
<b>Hematokrit</b>	39,46±5,14	39,5(23-53)
<b>MCV</b>	84,17±6,84	85(55-96)
<b>RDW</b>	13,55±1,45	13(8,2-19)
<b>Platelet</b>	273314,52±75991,27	267000(89000-570000)
<b>AST</b>	23,79±12,7	19(10-87)
<b>ALT</b>	23,11±16,14	19,5(7-96)
<b>Ferritin</b>	60,17±46,98	38,5(2,5-210)
<b>Serum Demiri</b>	73,11±34,28	73(9-197)
<b>Demir Bağlanma Kapasitesi</b>	348,19±71,45	350(161-513)
<b>Transferrin Saturasyonu</b>	22,39±12,81	21,23(2,24-70,63)
<b>CRP</b>	4,39±2,71	4,25(0,3-14)

Hepatosteatozu olan vaka grubunda sağlıklı gruba göre; hepatosteatoz görülen grubun %35,5'inde anemi görülür iken, hepatosteatoz görülmeyen grubun %21'inde anemi görülmüş, hepatosteatoz görülen grubun %22,6'sında mikrositer anemi görülür iken, hepatosteatoz görülmeyen hastaların %9,7'sinde mikrositer anemi görülmüş olup istatistiksel açıdan anlamlı yüksek sonuçlanmıştır ( $p<0,05$ ). Aynı gruplar arasında, WBC ortalamaları hepatosteatozu olan hasta grubunda daha yüksek seyretmiş olarak anlamlı fark vardı.

Diğer yandan aynı gruplar arasında; tanı anındaki yaş ortalamaları, cinsiyet, Hb (g/Dl), hematokrit, MCV, RDW, platelet, AST, ALT, ferritin, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve CRP ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Tablo 10'da belirtilen veriler özetlenmiştir.

**Tablo 10:** Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastalarda Hepatosteatoz Durumuna Göre Fark ve İlişki Değerlendirmesi (n=124)

Tanıtcı özellikler	Hepatosteatoz- Mean±SS	Hepatosteatoz + Mean±SS	p değeri
Tanı Yaşı	53,1±6,8	53,5±6,4	0,71
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Erkek	31(50)	27(43,5)	0,47
Kadın	31(50)	35(56,5)	
Anemi+	13(21)	22(35,5)	<b>0,05</b>
Erkek Anemi+	5(16,1)	10(37)	0,06
Kadın Anemi-	8(25,8)	12(34,3)	0,59
Mikrositer Anemi+	6(9,7)	14(22,6)	<b>0,04</b>
	Mean±SS	Mean±SS	
WBC ( $10^9/l$ )	7,01±1,96	7,75±1,93	<b>0,03</b>
Hb (g/Dl)	13,43±1,85	13,22±1,92	0,55
Hematokrit (%)	39,66±4,82	39,28±5,47	0,68
MCV (fL)	84,44±7,55	83,91±6,08	0,66
RDW (%)	13,53±1,41	13,57±1,49	0,86
Platelet ( $10^9/l$ )	271451,61±52561,09	275177,42±58903,25	0,79
AST (U/l)	22,53±1291	25,05±12,47	0,27
ALT (U/l)	20,62±13,71	25,58±14,03	0,09
Ferritin (ng/ml)	57,95±43,15	62,38±44,95	0,69
Serum Demiri ( $\mu g/l$ )	77,24±31,48	68,96±36,65	0,18
Demir Bağlanma Kapasitesi ( $\mu g/l$ )	338,5±56,61	357,87±80,93	0,13
Transferrin Saturasyonu ( $\mu g/l$ )	24,13±10,75	20,63±11,64	0,12
CRP (mg/l)	4,01±2,5	4,75±2,87	0,13

Student's t, Ki-kare,  $p<0,05$  anlamlılık

Hepatosteatoz olmayan hasta grubundaki erkek ve kadın hastalar arasında; Hb, ferritin ortalamaları kadın hastalarda ise daha düşük olarak cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ). Öte yandan aynı hasta grubunda cinsiyete göre; cinsiyete göre serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Hepatosteatoz olan hastalar grubundaki erkek ve kadın hastalar arasında; Hb, ferritin, serum demiri, transferrin saturasyonu ortalamaları kadın hastalarda daha düşük olarak seyretmiş olup, total demir bağlama kapasitesi ise erkekler hastalarda daha yüksek saptanmış olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ).

Her iki grupta da cinsiyete göre; AST ve ALT ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Tablo 11’de kaydedilen veriler özetlenmiştir.

**Tablo 11:** Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastalarda Cinsiyete Göre Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=124)

	Hepatosteatoz-			Hepatosteatoz+		
	Erkek n=31 Mean±SS	Kadın n=31 Mean±SS	P değeri	Erkek n=27 Mean±SS	Kadın n=35 Mean±SS	P değeri
<b>Ferritin</b>	80,11±47,44	35,81±27,82	<b>0,001</b>	81,11±57,37	47,92±31,97	<b>0,04</b>
<b>Serum Demiri</b>	83,22±26,77	71,26±34,99	0,14	84,4±42,96	57,05±25,73	<b>0,003</b>
<b>Demir Bağlanma Kapasitesi</b>	325,29±63,37	351,71±53,37	0,08	329,63±69,44	379,66±67,18	<b>0,02</b>
<b>Transferrin Saturasyonu</b>	26,79±10,19	21,45±12,81	0,07	26,77±16,11	15,93±9,09	<b>0,003</b>
<b>AST</b>	22,96±14,01	22,09±10,61	0,79	25,11±12,72	25±12,46	0,97
<b>ALT</b>	21,45±13,48	19,81±13,08	0,64	28,56±16,18	23,28±16,11	0,26
<b>Hb (g/Dl)</b>	14,27±1,54	12,57±1,77	<b>&lt;0,001</b>	13,89±2,12	12,71±1,61	<b>0,01</b>

Student’s t test,  $p<0,05$  anlamlılık

Kadın hastalarda; hepatosteatoz olması durumuna göre ferritin, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, Hb ortalamaları ve anemi görülmesi arasında anlamlı bir fark yok iken ( $p>0,05$ ), transferrin saturasyonu arasında fark vardı ( $p<0,05$ ).

Erkek hastalarda; hepatosteatoz olması durumuna göre ferritin, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferrin Saturasyonu, Hb ortalamaları ve anemi görülmesi arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Tablo 12'deki bulgular özetlenmiştir.

**Tablo 12:** Hastalarda Cinsiyet ve Hepatosteatoz Durumuna Göre Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=124)

	Kadın n=66			Erkek n=58		
	Hepatosteatoz- n=31 Mean±SS	Hepatosteatoz+ n=35 Mean±SS	p değeri	Hepatosteatoz- n=31 Mean±SS	Hepatosteatoz+ n=27 Mean±SS	p değeri
<b>Ferritin</b>	35,82±27,82	47,92±32,97	0,29	80,11±37,44	81,11±47,37	0,95
<b>Serum Demiri</b>	71,25±24,99	57,07±25,05	0,07	83,22±26,77	84,41±32,96	0,9
<b>Demir Bağlama Kapasitesi</b>	351,71±53,72	379,65±67,18	0,07	325,29±63,37	329,63±59,47	0,83
<b>Transferrin Saturasyonu</b>	21,45±12,81	15,94±9,09	<b>0,04</b>	26,79±10,19	26,77±16,11	0,99
<b>Hb (g/Dl)</b>	12,58±1,77	12,71±1,61	0,76	14,27±1,54	13,88±2,12	0,44
<b>Anemi+, n (%)</b>	8(25,8)	12(34,3)	0,32	5(16,1)	10(37)	0,07

Student's t test,  $p<0,05$  anlamlılık

Hepatosteatoz olmayan hasta grubunda, yaş durumuna göre; ferritin, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Aynı grupta yaş durumu ile anemi varlığı ilişkili değildi ( $p>0,05$ ).

Hepatosteatoz olan hasta grubunda, yaş durumuna göre; ferritin, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Aynı grupta yaş durumu ile anemi varlığı ilişkili değildi ( $p>0,05$ ). Tablo 13’ de bahsedilen istatistik sonuçları yorumlanmıştır.

**Tablo 13:** Karaciğer Yağlanması Olan ve Olmayan Hastalarda Yaşa Göre Anemi Varlığı ve Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark ve İlişki Değerlendirmesi (n=124)

	Hepatosteatoz-			Hepatosteatoz+		
	Yaş<60 n=50 Mean±SS	Yaş≥60 n=12 Mean±SS	P değeri	Yaş<60 n=52 Mean±SS	Yaş≥60 n=10 Mean±SS	P değeri
<b>Ferritin</b>	55,07±32,68	69,97±35,73	0,39	61,43±31,88	67,3±38,76	0,78
<b>Serum Demiri</b>	77,86±33,86	74,67±19,47	0,76	67,24±38,48	77,9±24,52	0,27
<b>Demir Bağlanma Kapasitesi</b>	345,06±62,66	311,17±34,65	0,08	357,26±67,92	361±78,85	0,89
<b>Transferrin Saturasyonu</b>	24,1±12,78	24,22±6,61	0,97	19,74±11,06	25,44±14,25	0,22
	<b>n (%)</b>	<b>n(%)</b>		<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Anemi+</b>	10(20)	3(25)	0,7	19(36,5)	3(30)	0,69

Student’s t, Ki-kare test,  $p<0,05$  anlamlılık

Hepatosteatoz evre I olan hastalarda ferritin ortalaması 42,14±35,41, evre II olan hastalarda 57,62±35,57 iken evre III olan hastalarda anlamlı yüksek olarak 124,83±60,76 idi ve hepatosteatoz evre durumuna göre; ferritin ortalamaları arasında anlamlı bir fark vardı (p<0,05). Bu farklılık ise evre III ile evre I ve II'deki ortalama ferritin ölçümleri arasındaydı (p<0,05). Hepatosteatoz evre durumuna göre; serum demiri, total demir bağlanma kapasitesi ve transferrin saturasyonu ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Tablo 14' te bahsedilen istatistik sonuçları yorumlanmıştır.

**Tablo 14:** Karaciğer Yağlanması Olan Hastalarda Hepatosteatoz Evresine Göre Demir Eksikliği Parametrelerinde Ortalama Fark Değerlendirmesi (n=62)

	Evre I Mean±SS	Evre II Mean±SS	Evre III Mean±SS	P* değeri	P** değeri I ve II, I ve III, II ve III
<b>Ferritin</b>	42,14±35,41	57,62±35,57	124,83±60,76	<b>0,02</b>	0,79 <b>0,04, 0,03</b>
<b>Serum Demiri</b>	63,57±21,36	67,89±37,76	84±42,74	0,56	-
<b>Demir Bağlanma Kapasitesi</b>	353,43±37,62	361,89±60,17	330,17±50,67	0,66	-
<b>Transferrin Saturasyonu</b>	18,81±8,29	19,98±11,33	28,32±16,01	0,35	-
<b>Hb (g/Dl)</b>	13,54±1,52	13,11±2,01	13,77±1,85	0,66	-

One Way ANOVA, Post Hoc Tukey, p<0,05 anlamlılık

Karaciğer yağlanması ve beraberinde anemisi olan hastalarda parametreler arası arasında ilişki durumu değerlendirildiğinde:

Ferritin ile; serum demir arasında pozitif yönlü 0,53 ilişki katsayılı, transferrin saturasyonu arasında pozitif yönlü 0,77 ilişki katsayılı anlamlı ilişki ( $p<0,05$ ), total demir bağlama kapasitesi arasında negatif yönlü 0,55 ilişki katsayılı anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ). Serum demiri ile; transferin saturasyonu arasında pozitif yönlü 0,68 ilişki katsayılı anlamlı ilişki ( $p<0,05$ ), total demir bağlama kapasitesi arasında negatif yönlü 0,71 ilişki katsayılı anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ). Transferin saturasyonu ile; total demir bağlama kapasitesi arasında negatif yönlü 0,55 ilişki katsayılı anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ). Tablo 14'teki veriler özetlenmiştir.

**Tablo 15:** Karaciğer Yağlanması ve Anemisi Olan Hastalarda Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi (n=22)

Ölçümler	Ferritin		Serum Demir		Transferrin Saturasyonu		Total Demir Bağlama Kapasitesi	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Ferritin</b>	-		0,53	0,01	0,77	<0,001	-0,55	0,008
<b>Serum Demir</b>			-		0,68	0,001	-0,71	<0,001
<b>Transferrin Saturasyonu</b>					-		-0,55	0,008
<b>Total Demir Bağlama Kapasitesi</b>							-	

Pearson Korelasyon,  $p<0,05$  anlamlılık

## 5. TARTIŞMA

Çalışmaya toplam 124 hasta alındı. Bu hastaların medyan yaşları 52.5 yıldır. Çalışmamıza ek hastalığı olmayan ve hepatosteatozun tüm evrelerini içeren her iki cinsiyetten hepatosteatoz olan vaka grubu olarak 62 hasta ve hepatosteatoz olmayan sağlıklı kontrol grubu olarak 62 hasta olmak üzere 124 hasta dahil edildi. Vakaların ise %46,8'i erkek, %53,2'si kadındır.

Saadeh ve arkadaşları biyopsi yapılarak patolojik olarak kanıtlanmış NASH tanısı alan hastalar üzerinde; yağlı karaciğer hastalığında görüntüleme yöntemlerinin birbirini üstünlükleri, duyarlılık, tanı koyabilirliği ve spesifitesi ile ilgili yaptıkları çalışma yapmışlar. Bu çalışmada yağlı karaciğerin ciddiyetini göstermede radyolojik yöntemlerin yetersiz kalabileceğine ve sadece biyopsi ile tanı almış NASH hastalarının karaciğer hasarının ciddiyetini fark edebileceğini savunmuşlardır. Radyolojik yöntemlerle yağlı karaciğerin şekli, büyüklüğü, sınırları, lobülasyonu, damarlanması, ekosu hakkında bilgi edinebilmekteyiz. Bu çalışmada MR'ın BT ve USG'ye oranla yağlı karaciğerin patolojik bulgularını tespitinde bir üstünlüğü olmadığı görülmüş. USG, kolay uygulanabilir olması, daha ucuz olması, pratik olması sebebiyle yaygın kullanılmaktadır [48]. NASH'te karaciğer biyopsisi altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen zor ve invaziv bir yöntem olduğundan rutin pratikte ilk tercih olmamaktadır [24]. Bizim çalışmamızda ise rutin pratikte genellikle karaciğer açısından asemptomatik gelen hastaların başvurularında ilk etapta BT, MR istemenin maliyetli, USG'ye göre daha zor uygulanabilir olmasından ve hepatosteatozun kesin tanısı karaciğer biyopsisi olmasına rağmen klinik pratikte zor, invaziv ve konforsuz bir yöntem olduğundan hastaların karaciğer biyopsisi yerine USG verilerine bağlı kalarak hastalarımızı seçtik.

Benzer olarak Zhou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatosteatoz tanısında ultrasonografinin öneminden bahsetmişlerdir. Hepatosteatoz tanısında altın standart yöntemin karaciğer biyopsisi olduğunu fakat klinik pratikte uygulaması zor, invaziv olduğundan pek kullanılmadığını söylemektedirler. Aynı zamanda hepatosteatoz ile başvuran hastaların genelde klinik açıdan bir semptomu olmadığından sağlıklı popülasyon diyebileceğimiz bu hasta grubuna tanı koyma amaçlı karaciğer biyopsisi yapmayı etik bulmamaktadırlar. Bu sebeplerden dolayı klinik pratikte hepatosteatoz

tanısında ilk kullanılması gereken tetkikin USG olduğunu savunmaktalar [24]. Karaciğer biyopsisi, hepatosteatoz tanısında altın standart yöntemdir. Ancak radyolojik yöntemlerle yağlanmanın görülebilmesi için karaciğer dokusunda en az %33'ünde yağlanma olması gerekmektedir. Bu sebeple karaciğer biyopsisinde yağlanma olan her hastanın radyolojik görüntülemesinde yağlanma görülmeyebilir [24],[48]. Demir ve arkadaşları hepatosteatozlu metabolik sendrom tanılı hastaların ultrasonografi görüntülemelerini değerlendirdikleri çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde karaciğer biyopsisi dezavantajlarından ötürü USG verilerini tercih etmiştir [25]. Biz de çalışmamızda hepatosteatoz olan vaka grubunu ve sağlıklı kontrol grubunu ayırtırmak için USG'leri inceledik ve USG bulgularına göre hastalarımızı gruplandırdık. Hastaları, USG pratiğinde kullanılan basit evreleme yöntemine göre gruplandırdık. USG'de hepatosteatoz saptanan kadın ve erkek hastalardan 62 hastayı vaka grubu olarak çalışmamıza aldık. Hepatosteatoz olan vaka grubundaki hastaların hepatosteatoz evreleri dağılımı %11,3'ü evre I, %79'u evre II, %9,7'si ise evre III şeklindeydi.

Literatürlerde hepatosteatoz etiyolojisinin, bireylerdeki vücut yağ oranlarının farklılığı ve abdominal yağlanma ile ilişkili olduğunu savunan çeşitli kaynaklar mevcuttur. Bazı kaynaklarda bel/kalça oranının artmasından ötürü erkeklerde daha sık görüldüğü savunulmaktadır [1]. Amerika'da yapılan başka bir çalışmada ise benzer bir şekilde hepatosteatoz, erkeklerde kadınlara kıyasla daha çok görülmüştür. Kadınlarda, erkeğe göre daha az rastlanıyor olsa bile kadınlarda da yüksek bir oranda görülmektedir. Bundan ötürü çalışmalarında yaş ve cinsiyet fark etmeksizin toplumda NASH prevalansı yüksek saptanmış. Toplumda görülme oranının fazlalığının; etnik köken, VKI, insülin direnci, dislipidemi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşler [49]. Yine çocuk ve adölesan grupta hepatosteatoz prevalansını inceleyen benzer bir çalışmada hepatosteatoz prevalansının erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek olduğuna dair veriler vardı [6]. Bizim çalışmamızda ise kadınların %56,5'inde, erkeklerin %43,5'inde hepatosteatoz görülmüş olup kadın hastalarımızda hepatosteatoz görülme oranımız erkeğe göre yüksekti. Bunun nedeninin her iki cinsiyette dünyada olduğu gibi ülkemizde de son zamanlarda artan dengesiz beslenmeye bağlı abdominal obezite ve sedanter yaşam kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Hepatosteatozun kadınlarda da azımsanmayacak bir prevalansı vardır.

Phillips ve arkadaşları yakın zaman önce yaş ve cinsiyete göre değişen anemi durumlarını incelemek için klinik pratikteki anemi saptanan her hastadan gereksiz anemi nedeni tetkik edilmesini önlemek amaçlı çalışma yapmışlardır [50]. Phillips ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmanın dezavantajı çok geniş bir popülasyon ile çalışmalarına rağmen kronik hastalığı olan ve klinik verileri eksik olanları çalışmadan çıkarmamalıdır. Bundan dolayı kesin sonuca varılması çok güçtür. Bizim çalışmamızda ise kronik ek hastalığı olan, vitamin eksiklikleri olan, emilim bozuklukları olan vb. anemi etiolojisinde yer alabilecek pek çok durumdaki hastalar çalışmaya dahil edilmediği için hastalarımızdaki anemi etiolojisini ve yoğunluğunu saptamada hepatosteatoz ile olan ilişkisini daha rahat görebilmekteyiz. Bu, çalışmamızın sonuç verilerini daha güvenilir hale getirmektedir.

Hepatosteatoz, popülasyonda sık rastlanılan bir problemdir. İnsülin direnci, NASH gelişiminde çok önemli bir faktördür. Son zamanlarda toplumlarda giderek artan alkol tüketimi, obezite, MS, hiperlipidemi gibi faktörler de hepatosteatoz gelişimiyle ilişkilidir [51]. Hepatosteatoz vücutta inflamatuvar bir süreci başlatır. İnflamasyon durumlarında ise demir metabolizmasında önemli bir molekül olan hepsidin sentezi artmış olur. Hepsidin, inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında sentezi artan, eritropoetik aktiviteyle de baskılanan bir moleküldür. Serum demiri, hepsidin için bir uyarıcı sinyaldir. Bu sebeple inflamasyon durumlarında, hepsidin üretimi ve kontrolü artık demir yüküyle düzenlenmemiş olur. Benzer nedenlerden ötürü enfeksiyon, inflamasyon ve malignite gibi durumlarda da kronik hastalık anemisi görülmektedir [27]. Bizim çalışmamızda hepatosteatozlu hastalarda anemi görülme oranı hepatosteatoz olmayan hasta grubuna göre artmış olup özellikle mikrositer anemi daha fazla görülmüştür. KHA daha çok normositer anemi yapıp bazen mikrositer anemi de yapabilmekte olduğundan ötürü ayırıcı tanı amaçlı böyle hastalarda demir parametrelerini de görmek gereklidir. Demir metabolizması bozulmasından kaynaklı demir eksikliği de bu grupta yaygın görülür.

Dünyada en sık görülen anemi demir eksikliği anemisi'dir. Bunu, KHA olarak kabul edebileceğimiz inflamasyona bağlı gelişen anemiler takip eder. KHA, hastane yatışları esnasında en sık karşılaşılan ve kronik hastalıkları olan kişilerde en sık rastladığımız anemilerden biridir. Dünyada KHA'lı 1 milyar insan olduğu düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda kronik hastalık anemisi gelişiminin artması ve

önemli bir sağlık sorunu haline gelmesi, inflamasyona bağlı gelişebilecek aneminin görüldüğü hastalıkların yaygınlığında artış olduğunu göstermektedir [20]. Biz çalışmamızda hepatosteatozun yarattığı inflamasyon kaynaklı ve metabolik etkileri sonucu hastalarda anemi gelişimi, hangi tip anemi yaptığı ve demir parametrelerini nasıl etkilediğini göstermeyi amaçladık.

Sağlıklı popülasyonda dünyada anemi görülme sıklığı %30 civarındadır. En sık görülen ise demir eksikliği anemisidir. Erişkin çağda kadınlarda daha sık görülür, özellikle üreme çağındaki kadınlar ve gebeler risk altındadır. Erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda DEA görülme sıklığı %2-5, üreme çağındaki kadınlarda %10 ve gebe kadınlarda ise %23'lere kadar çıkabileceği bilinmektedir [4], [52]. Biz çalışmamızın güvenliğini arttırmak amacıyla, gebe ve üreme çağındaki kadınları dahil etmeyerek bu sebeplere bağlı gelişen anemi ihtimalini dışlamaya çalıştık. Çalışmamızda hem sağlıklı hem de vaka grubumuzda, Hb düşüklüğü durumu cinsiyete göre anlamlı fark etmiş olup kadınlarda, erkeğe göre Hb daha düşük seyretmiştir.

Fraenkel'in yapmış olduğu çalışmada hastanede yatmakta 191 anemi tanılı hastanın anemi nedenlerini incelemiş ve bu hastaların %70'inde inflamasyona bağlı anemi olduğunu görmüştür. Bu hastalarında da %71'inde akut enfeksiyon, %16'sında kronik böbrek yetmezliği, %12'sinde malignensi, %16'sında ise otoimmün, inflamatuvar hastalık tanıları olduğunu belirtmiştir [53]. Bu çalışmadaki gibi KHA anemisine sebep olacak faktörler bizim çalışmamızdaki güvenilirliği arttırmak amaçlı dahil edilmedi. Vücuttaki inflamasyonu yaratan durum olarak özellikle hepatosteatozu incelemeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda hepatosteatozlu hastalarda görülen anemi oranı normal popülasyon hastalarımıza göre daha fazla bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların %28.2'sinde anemi görülmekteyken hepatosteatozu olan hastaların %35.5'inde, hepatosteatoz olmayan hastaların da %21'inde anemi saptanmıştır. Yine hepatosteatozu olan hastalarda, hepatosteatozu olmayan hastalara göre mikrositer anemi anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Hepatosteatozlu hastalarda mikrositer aneminin daha yaygın görülmesi bir mikrositer anemi olan DEA'ni destekleyici bir bulgudur ve bu da çalışmamızı doğrular niteliktedir. Ancak KHA'nin uzamış süreçlerinde de mikrositer anemi görülebileceği unutulmamalıdır.

Chaparro ve Suchdev yaptıkları çalışmalarında anemi çeşitleri ile ilgili ayrıntılı bilgiler vermişlerdir. Başlıca anemiler içinde kronik hastalık ve inflamasyon durumlarında gördüğümüz aneminin daha çok normositer anemi olduğundan, demir eksikliği anemisinde görülen aneminin mikrositer anemi ve B12 veya folik asit eksikliğine bağlı anemilerin makrositer anemi ile uyumlu olduğundan bahsetmektedirler [22]. İnflamasyona bağlı oluşan anemi durumlarında daha çok normositer anemi görmeyi beklerken; inflamasyonun sonucu olarak gelişen hepsidin-ferroportin aksında ortaya çıkan aksaklıklar ve beraberinde gelişen demir homeostazisinde meydana gelen bozulmalar ile hastalarda demir eksikliği yaratıp demir eksikliği anemisine yol açarak mikrositer anemi de yapabileceğini unutmamalıyız. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen 124 hastanın 35'inde yani %28.2'sinde anemi saptanmış olup bunların 15'i erkek, 20'si kadındır. Dünya çapındaki çalışmalara benzer şekilde çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalarda görülme oranı neredeyse üçte birine yakındır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarımızın 35 'inde anemi görülürken anemi saptanan hastalardan 20'si yani %57,1'i mikrositer anemi ile uyumludur ki dünya verilerine benzer bir şekilde mikrositer anemi, normositer anemiden daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda hepatosteatoz görülen hastalarda anemi görülme oranı daha yüksekti. Hepatosteatozun, hemoglobin ile ilgisi karşılaştırıldığında hepatosteatoz olan hastalarda, sağlıklı gruba göre anlamlı fark çıkmadı. Bunun sebebinin erkeklerde ve kadınlarda hemoglobin referans değerlerinin farklılığından ve çalışmamızdaki kadın ve erkek sayılarının farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde hem hepatosteatoz olan hem olmayan grupta erkek ve kadın cinsiyet arasında kadınlarda daha düşük olarak hemoglobin ortalamaları arasında anlamlı fark vardı. Bu da bizim düşüncemizi kanıtlar nitelikteydi. Ayrıca hepatosteatozun yarattığı inflamasyon kaynaklı kronik hastalık anemisi yaparak bireyde normositer anemi yapmasını beklemekteyken çalışmamızda hepatosteatoz tanılı grubumuzda mikrositer anemi anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Bu da hepatosteatoz hastalarında, en sık görülen mikrositer anemi olan DEA daha sık görüldüğünü destekler bir bulgudur.

Heinemann ve arkadaşları obezitesi olan hastalarda OHS durumunun mekanik ventilatör tedavisini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmalarında OHS'ye bağlı olarak ciddi hipoksi durumları yaşadıkları ve buna bağlı polistemi

geliştirdiklerini savunmuşlardır. Hatta bu hasta grubunun obezite durumu tedavi edildiğinde polistemisinde olumlu yönde düzelmeler olduğu görülmüştür [21]. Hepatostetoz da obezitenin karaciğerde ortaya çıkan bir sonucudur. Obezitesi olan hastalarda yüksek oranda hepatosteatoz olduğunu bilmekteyiz. Hepatosteatoz olan bireylerde KHA, DEA görülebildiği gibi aynı zamanda polistemi de görülebileceği unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda Hb değerine olarak hepatosteatoz olan hasta grubumuzda, sağlıklı grubumuza göre anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak anemi açısından bakacak olursak kadın, erkek referans aralıklarının farklılıkları ve her iki grupta kadın, erkek sayısının farklı olması durumunu da göz önüne aldığımızda hepatosteatoz olan vaka grubumuzda diğer sağlıklı gruba göre anemi görülme oranı anlamlı daha yüksekti. Hepatosteatoz olan vaka grubumuzda polistemi görmememizin nedeni; hepatosteatozun yarattığı inflamasyona sekonder geliştirdiği anemi ve/veya hepatosteatozdaki artan hepsidin düzeyinin demir homeostazisindeki yaptığı bozulmalar kaynaklı olarak gelişen anemi olduğunu düşünmekteyiz.

Fraenkel, obezitedeki inflamasyon süreci ile beraber fonksiyonel demir eksikliği görüldüğünü gösteren çalışma ortaya koymuştur. Bu hastalarda inflamatuvar sitokin üretimi ve akut faz reaktanı düzeylerinin yüksek seyreder. Fonksiyonel demir eksikliğinde, inflamasyon olmasına rağmen demir depoları yetersizdir. Bariatrik cerrahi planlanan obez bir grup hastayı tetkik ettiklerinde bu hastaların %52.2'sinde DEA görülmüş. Metabolik sendromun karaciğerde ortaya çıkardığı sonuç, karaciğerde yağlanmadır. Bunun de patogenezinde insülin direnci çok büyük bir role sahiptir [17], [53], [54].

Yağlı karaciğeri olan hastalarda serum ferritininin, hastalığın şiddeti ve fibroze ilerlemesi ile arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlı Kowdley ve arkadaşları çalışma yapmıştır. Bu çalışmalarda yağlı karaciğerdeki ilerleme ve fibrozis ile ilişkili olarak serum ferritin düzeyinde görülen artış olduğunu savunmuşlardır. Öte yandan bu çalışmada serum ferritin ve VKİ'nin ters orantılı olduğu görülmüştür. Patofizyolojisinde ise artan adipoz dokunun hepsidin üretimi ile ilişkili olduğunu düşünmektedirler. Çalışmalarına göre yağ dokusu fazla olanlarda hepsidin de artacağından demir depolarında azalma meydana gelmektedir. Bu çalışmada VKİ arttıkça serum demirinde azalma, ferritinde azalma ve TS artma ile sonuçlandığını göstermişlerdir [55]. Çalışmamızda hepatosteatozlu hastalarımızda, hepatosteatoz

olmayan gruba göre ferritin açısından anlamlı bir fark bulunmamıştı. Bu durum sağlıklı popülasyon olan kontrol grubumuzda toplumumuzdaki yetersiz ve dengesiz beslenme alışkanlıkları, demirden fakir diyet kaynaklı hastalarımızda demir depolarının yetersizliğinden ötürü ferritin yükselememesi nedeni olabilir. Aynı zamanda hepatosteatozun yarattığı inflamasyon ve yağ doku miktarındaki artışa sekonder hepsidin üretiminin de artması ile demir emilimindeki bozulma sonucu ferritin düzeyindeki azalmalarla sonuçlanmış olabilir. Bir diğer çalışmada ise karaciğer yağlanması olan bireylerde karaciğerde demir depolanmasının artması sonucu ferritin düzeyinde artışlar görüldüğü anlatılmıştır [56]. Bizim çalışmamızda hepatosteatoz tanılı vaka grubumuzda ferritin ortalaması 62,38 olup anlamlı yükseklikler görülmemiştir. Bunun nedeni olarak hepatosteatozun sebep olduğu inflamasyon ve demir homeostazisindeki bozulmaların ferritin yanıtında oluşturdukları zıt etkilerden dolayı ferritin düzeyinde anlamlı yanıt oluşturamamaları olduğunu düşünmekteyiz.

Sreekumar ve arkadaşları Amerika'da yaptıkları çalışmada obezite yaygınlığının giderek artması sonucu yağlı karaciğer prevelansında artış ve evrelerinde ilerleme olabileceğini savunmuşlardır. Karaciğerde histolojik olarak kötüleşme olan yağlı karaciğerin dokulardaki insülin direncini arttırdığı ve mitokondriyal işlevlerin bozulması ile oksidatif strese yol açtığı sonucuna ulaşmışlardır [57]. Ferritin, demir eksikliği ve/veya anemi durumlarında düzeyi azalırken; malignite, inflamatuvar, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar gibi durumlarda da serumda düzeyi artmaktadır [58]. Sreekumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada karaciğerdeki kötüleşmenin, hepatosteatoza bağlı gelişen metabolik etkileri arttırdığından söz edilmiştir. Yağlı bir karaciğerde meydana gelen kötüleşme ile yarattığı inflamasyon ve komplikasyon durumu artmış olur. İnflamasyon ise ferritini yükselten bir durumdur. Bizim çalışmamızda ise hepatosteatoz evrelerine göre inflamatuvar bir marker olan ferritin değişiklik göstermiştir. Çalışmamızda hepatosteatozun evresinin kötüleşmesi ile ferritin düzeyinde artma gözlenmiştir. Hepatoseteatoz evre durumuna göre serum demiri, TDBK ve TS ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç bize hepatosteatozun inflamatuvar bir süreç olup ferritini yükseltebileceğini göstermektedir. Diğer bir yandan hepatosteatozu olan vaka grubunun evreleri arasında Hb değerlerinde anlamlı bir fark yoktu. Bunun sebebinin hepatosteatoz evrelerindeki kadın ve erkek

hasta sayılarımızın farklılığından ve kadın-erkek Hb referans değerlerinin farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Siddique ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inflamasyona sekonder gelişen demir eksikliğini ve NASH tanılı hastalarda demir eksikliği prevalansını göstermeyi amaçlamışlardır. Demir eksikliği, yağlı karaciğer tanılı hastalarda sık görülmektedir. Aynı zamanda kadın cinsiyet ve obezite de yağlı karaciğeri olanlarda DEA riskini arttırmaktadır [19]. Bizim çalışmamızda hepatosteatozu olan vaka grubumuzda ve kontrol grubumuzda erkek hastalarda ferritin seyri kadın hastalardan yüksek olup; iki grup hastalarımızda cinsiyet ve ferritin düzeyi arasında anlamlı fark vardı. Diğer demir eksikliği göstergesi serum demiri ise hepatosteatoz olan vaka grubumuzda erkek hastalarda, kadın hastalarda göre daha yüksekti. Bizim çalışmamızdaki hepatosteatozlu vaka grubumuzda ferritin ve serum demiri kadın hastalarda erkeklere göre daha düşük seyretmekte olup Siddique ve arkadaşlarının yaptığı sonuçlara benzer sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda hepatosteatozu olan anemik gruba bakıldığında; hastaların ferritin düzeyi ile serum demiri ve transferrin saturasyonları ile pozitif yönde ilişkili, total demir bağlama kapasitesi ise negatif yönde ilişkili çıkmış olup bu da hepatosteatozlu hasta grubumuzda anemi etiyojisinde demir eksikliğini, kronik hastalık anemisine göre daha ön planda olduğunu destekler bir sonuçtur. Öte yandan kadın ve erkek hastalarımıza ayrı ayrı bakacak olursak hepatosteatoz olması durumu demir eksikliği ve anemi parametreleri açısından anlamlı fark yaratmamıştı. Kadın hasta grubumuzda transferrin saturasyonu hepatosteatoz olanlarda olmayanlara göre anlamlı düşüktü ki bu da kadında sık görüldüğünü destekler bir sonuçtu ancak diğer demir parametreleri ile arasında anlamlı ilişki olmaması anemi etiyojisinde başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yine Kowdley ve arkadaşlarının çalışmasında yağ dokusu artması ile TS' de azalma ve serum demirinde azalmaya sebep olduğu görülmüştür [55]. Bizim çalışmamıza bakacak olursak hepatosteatozu olan vaka grubumuzda, kontrol grubumuza göre; mikrositer anemi yaygınlığı fazla olmasına rağmen, serum demiri ortalaması ve TS açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonuçlar neticesinde vaka grubumuzda artmış oranda görülen mikrositer aneminin bir nedeninin de

hepatosteatozlu bireylerde uzun süren inflamasyona bağlı KHA'ne bağlı olduğunu ve demir eksikliği olmadan da mikrositer anemi yapabileceğini düşündürmektedir.

Phillips ve arkadaşlarının çalışmalarında her yaştan ve her iki cinsiyetten oluşan geniş bir çalışma popülasyonunu çalışmaya dahil etmişler. Genelde kadınlar, erkeklere göre daha düşük düzey Hb değerine sahip olsa da kadınlar ve erkeklerdeki Hb düzeyinin belirli bir yaştan sonra birbirine yakınlaştığını göstermişler. Özellikle 60 yaş üstü hastalarda her iki cinsiyet için de Hb'nin giderek azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda RDW'nin ise her iki cinsiyette de 60 yaşına kadar giderek yükseleceğini görmüşlerdir. MCV değerinde de her iki cinsiyet için yaşla giderek artan bir durum söz konusudur [50]. Bu çalışmada 60 yaş üstü hastaların Hb düzeylerinde azalma olacağı dolayısıyla anemi görülme sıklığının artacağı savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda ise 60 yaş üstü ve 60 yaş altı hastalarda hem vaka grubumuzda hem kontrol grubumuzda anemi varlığı yaştan etkilenmemiş olup anemi ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durum çalıştığımız hasta sayısının Rupert Phillips ve arkadaşlarının çalıştığı hasta popülasyonundan az olması veya çalıştığımız popülasyondaki hastaların anemi yapabilecek diğer etiyolojilere sahip hastaları çalışmamıza almamamız nedeni olabilir. Rupert Phillips ve arkadaşlarının çalışmalarına göre MCV ve RDW giderek artması beklenirken bizim çalışmamızda referans değerlerinin neredeyse alt sınırına daha yakın sonuçlandı. Bunun farklılığın nedeni ise bizim çalışmamızdaki hastaların bir kısmında demir eksikliği anemisi görülmesi; vitamin B12 ve folat eksikliği olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklı olabilir.

Cullis ve arkadaşları serumda yüksek ferritin düzeyinin sebeplerini araştırmak amaçlı yakın zamanlı yaptıkları çalışmada; alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer, alkole bağlı yağlı karaciğer, viral hepatitler gibi karaciğer hasarı yapabilecek durumların ferritin düzeyini yükselttiğini savunmuştur. Serum ferritini yüksek seyreden bireylerde etiyoloji araştırırken incelenmesi gereken ilk basamak tetkikler içinde mutlak karaciğer açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarına bağlı da artmış demir yüküne bağlı olarak yüksek serum ferritini görebilmekte ve bu hasta grubunda transferrin saturasyonu normal olabilmektedir [43]. Ferritin seviyesindeki bu artışın sebebi net olmamakla beraber hepatoselüler hasar kaynaklı ferritin plazmaya geçişi patogenezde suçlanmaktadır.

Eğer akut bir karaciğer hasarı varsa da bu serum ferritinindeki artışa AST ve ALT artışı eşlik etmektedir [59]. Öte yandan da Chaparro'nun anemi etiyojoloji ve patogenezi ile ilgili inflamatuvar süreçlerin hepsidin-ferroportin aksı üzerinden demir metabolizmasını bozduğu yönünde yaptığı çalışmalar mevcuttur [22]. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya aldığımız tüm hastaların ferritin medyan değeri 38,5'tur. Bir karaciğer hastalığı olan hepatosteatozlu hastaların bulunduğu vaka grubundaki ferritin ve sağlıklı grubun ferritin ortalamalarına bakacak olursak hepatosteatoz ve ferritin düzeyi arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Yağlı karaciğer hastalarında ferritin, demir homeostazisindeki bozulma nedeniyle demir eksikliği gelişmesi sonucu düşük de saptanabilmekte veya inflamasyona sekonder olarak yüksek de saptanabilmektedir. Bu farklılığın nedeni karaciğerdeki yağlanmanın bir yandan serum ferritinini yükseltmesini beklerken bir yandan da hastaların büyük bir çoğunluğunda yağlanmaya bağlı gelişen inflamasyon tablosundan kaynaklı demir emilimi bozularak demir homeostazisindeki bozulmalar buna bağlı olarak da demir eksikliği anemisi yapmasıyla ortaya çıkan ferritin düşüklüğü olabilir.

Yağlı karaciğer, daha çok metabolik sendrom, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik hastalıklara sahip bireylerde karşılaştığımız bir tanıdır. Hepatosteatozlu hastalarda laboratuvar tablosu olarak AST, ALT yükseklikleri görülebilmektedir. Genellikle bu karaciğer enzimlerinden de ALT, AST'ye oranla daha yüksek seyredir. Ancak yağlı karaciğer hastalarında AST ve ALT' de hafif yükseklik görülür. Çok ciddi yükseklikler beklenmez [60]. Bizim çalışmamızda hepatosteatoz olan vaka grubumuz ile hepatosteatoz olmayan kontrol grubumuz AST ve ALT düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Verilere bakacak olursak vaka grubumuz olan hepatosteatozlu hastalarımızda AST ve ALT düzeyleri medyan değerleri kontrol grubumuzdan daha yüksek seyretmiş olsa da AST, ALT yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı fark yaratmamıştır. Bunun nedeni AST ve ALT' nin hepatosteatoz durumunda ciddi yükseklik yapmaması karaciğer testlerini hafif yükseltmesi kaynaklı olabilir. Vaka grubumuzda AST ve ALT üst sınırdan hafif yüksek ya da normal saptanmış olmasından kaynaklı olarak anlamlı fark görülmemiş olduğunu düşünmekteyiz.

Anderson, Howe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında hepatosteatozlu hastalarda serumda en yaygın olarak kullanılan belirteçler olan AST ve ALT değerlerinin karaciğerde yağ birikimi oranı ve inflamasyon derecesiyle bağlantılı

olduğunu savunmuştur. Onların çalışmalarında yağlı karaciğer tanısında ALT'nin özgüllüğü, ALT düzeyi arttıkça daha yüksek saptanmış olup karaciğer fonksiyon testleri hepatosteatoz varlığı ile ilişkili sonuçlanmıştır [6]. Akut karaciğer hastalıklarında AST ve ALT yüksekliği daha sık görülmekteyken NASH gibi kronik karaciğer hastalıklarında AST ve ALT yüksekliği görülmeyebilir [59]. Bizim çalışmamızda ise hepatosteatoz olan gruptaki AST ve ALT değerleri arasında, kontrol grubuna göre bakıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda bizim çalışmamızda kadın ya da erkek hastalar arasında da AST ve ALT ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). NASH hastalarında karaciğer fonksiyon testleri yüksek ya da normal seyredebilir. AST ve ALT'nin normal olması hepatosteatoz tanısını dışlamamaktadır. Bu farklılığın nedeni olarak NASH' in akut bir süreç olmayıp kronik bir süreç olduğundan ve kronik süreçte AST ve ALT yüksekliğinin eşlik etmeyebileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Mikrositer aneminin daha sık görüldüğü hepatosteatozlu grubumuzda AST ve ALT'nin kontrol grubuna göre; inflamasyon derecesine bağlı olarak düzeylerinde artış beklediğimiz halde anlamlı yüksek seyretmemesi sonucu hastalardaki bu aneminin DEA'ya bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Lökosit ise enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yükselmesi beklenen kan hücresidir. Bu yüksekliğe diğer akut faz reaktanlarının yükseklikleri de eşlik edebilir [61]. Bizim çalışmamızda hepatosteatoz görülen vaka grubunda, hepatosteatoz olmayan sağlıklı gruba göre lökosit ortalaması anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Lökositin hepatosteatozu olan vaka grubumuzda yüksek çıkması çalışmamızın hepatosteatozun inflamasyon etkisini destekler niteliktedir. Hepatosteatozlu grupta anemi etiyolojisinin KHA'ya bağlı olduğunu destekler bir sonuçtur.

Akut faz reaktanları, dokuların meydana gelen hasar, travma, immünolojik hastalıklar, enfeksiyonlar ve inflamasyon gibi durumlarda yükseliş gösteren serum proteinleridir. Negatif akut faz proteinleri albümin, prealbümin, retinol bağlayıcı protein ve transtiretindir. Pozitif akut faz reaktanları ise arasında da ferritin, fibrinojen, hepsidin, haptoglobulin, CRP, serum amiloid A, serüloplazmindir. Bu akut faz proteinlerinden pratikte en sık kullanılanlardan olan CRP, inflamatuvar durumlarda ve enfeksiyonlarda seviyesi belirgin yükselir [62]. Bizim çalışmamızda inflamatuvar bir süreç olan hepatosteatoz tanısı olan hasta grubumuzda, hepatosteatozu olmayan hasta

grubumuza göre CRP ortalamaları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Hepatosteatoz ve obezitede yarattıkları inflamasyon sürecinden ötürü CRP yüksekliği görülmesi beklenir. Hepatosteatozlu grupta anemi daha fazla görülmesine rağmen CRP'nin anlamlı yüksek olmaması bizi DEA'ne yaklaştıran bir sonuçtur.



## 6. ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR

Çalışmamızın tek merkezli olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, hastanın hastane dosya ve elektronik veri sisteminde verilerinde ve hasta öyküsünde eksikliklerin olması, dahil edilen hastaların düşük sosyokültürel düzey ve okumuşluk oranının az olması sonucu olan iletişim kısıtlılığı sonucu hekime eksiksiz bilgi verememiş olması nedeni ile çalışmadaki sonuçları etkilemiş olabilir.

Hepatosteatozun kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır. Ancak klinik pratikte karaciğer biyopsisinden ziyade yaygın olarak USG kullanıldığı için ve USG’ de bazen görülemeyen az miktarda yağlanma biyopside görülebilmektedir. Hepatosteatozu olmayan grupta karaciğerdeki yağlanma durumu USG’ de görülmemiş olsa da dışlanamaması nedeni çalışmadaki sonuçlar etkilenmiş olabilir.

Klinik pratikte hepsidin düzeyi görülmesi maliyetli ve ulaşılması zor olduğundan hepsidin verisi çalışmamızda kullanılmadı. Hepsidin düzeyini görmek anemi etiyolojisi açısından yol gösterici olabilirdi.

## 7. SONUÇ

Çalışmamızda hepatosteatozu olan hastalarda anemi görülme olasılığının artıp artmadığı araştırılmış olup hepatosteatoz durumunun ve evresinin demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Aneminin, hepatosteatozlu popülasyonda sağlıklı popülasyona göre prevalansı daha yüksek bulunmuş olup etki eden faktörler içerisinde; hepatosteatoz durumuna sekonder gelişen inflamasyon tablosu ve bu inflamasyon tablosunun hepsidin-ferroportin aksının çalışmasındaki aksaklıklara yol açması sonucu demir hemostazisindeki bozulmalar vardır.

Hepatosteatozlu hastalarda demir metabolizmasını değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızdaki hastalarda anemi durumu ele alındığında; hepatosteatozlu olan hastalarda daha sık görüldüğünden ötürü hepatosteatoz olması durumu bireylerde aneminin önemli bir risk faktörü olduğu şeklinde sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda hepatosteatoz olması durumunun ferritin düzeyinde anlamlı fark yaratmadığı görüldü ki; bu da hepatosteatoz hastalarında görülen anemi durumunun hem DEA'ne hem de KHA'ne bağlı olabileceğini göstermektedir. Hepatosteatozu olan gruptaki anemi saptanan hastalarda ferritin ile diğer demir parametrelerindeki ilişki durumu anemi etiolojisinde demir eksikliğine yönlendirmiştir.

Aynı zamanda hepatosteatozun şiddetinin ferritin düzeyi ile ilişkisi araştırılmış olup hepatosteatoz durumunun ve evresinin şiddetinin artması ferritin düzeyini arttırdığı görülmüştür.

Hepatosteatozlu hastalarda anemi nedenleri açısından yeterli çalışma olmadığından popülasyon genişletilip çalışma ve yayın sayısı arttıktan sonra daha iyi bilgi düzeyine sahip olunacağı düşünülmektedir.

Özetle; hepatosteatoz tanılı hastalarda anemi etiolojisinde fizyolojik etkilerin yanı sıra karaciğer fonksiyonları ve buna bağlı gelişen demir metabolizmasındaki bozulmalar da göz önünde bulundurulmalıdır. Hepatosteatoz tanılı hastalarda anemi etiolojisinde doğru tanı konulduğunda ve altta yatan patoloji doğru bir şekilde aydınlatıldığında hastalığın tedavisi kolaylaştırılmış ve hastaların yaşam kalitesinde yükselme sağlanmış olacaktır.

## 8. KAYNAKÇA

- [1] D. Toprak, "Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı)," *The Journal of Turkish Family Physician*, vol. 2, no. 2, pp. 50–57, Jun. 2011, doi: xxx.
- [2] M. Bayard, J. Holt, and E. Boroughs, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease," 2006. [Online]. Available: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
- [3] E. Erduran *et al.*, "Türkiye’de Demir Eksikliği Anemisi ve Güncel Yaklaşım", Türk Hematoloji Derneği.
- [4] H. Çipil, S. Demircioğlu, "Demir Eksikliği Anemisi", *Türkiye Klinikleri, J Fam Med-Special Topics*, 2016;7(3):34-7.
- [5] "Editorial: Hepatic Steatosis, Insulin Resistance, and Adipose Tissue Disorders," 2002. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/7/3019/2846456>
- [6] E. L. Anderson, L. D. Howe, H. E. Jones, J. P. T. Higgins, D. A. Lawlor, and A. Fraser, "The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis," 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0140908.
- [7] M. V. MacHado and A. M. Diehl, "Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis," *Gastroenterology*, vol. 150, no. 8, pp. 1769–1777, Jun. 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.066.
- [8] S. Bellentani and C. Med Stefano Bellentani, "The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease," *Liver International*, vol. 37, 2017, doi: 10.1111/liv.13299.
- [9] B. J. Perumpail, M. A. Khan, E. R. Yoo, G. Cholankeril, D. Kim, and A. Ahmed, "Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease", doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
- [10] "Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi.", Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği.
- [11] A. Sonsuz, B. Baysal, İ. Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, and İ. Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalı, "Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit."
- [12] D. Dilek, T. Şişli, E. Eğitim, A. Hastanesi, and A. H. Kliniği, "Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı) Hepatosteatoz (Fatty Liver Disease)." [Online]. Available: [www.turkishfamilyphysician.com](http://www.turkishfamilyphysician.com)
- [13] A. J. Sanyal, "AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease," *Gastroenterology*, vol. 123, no. 5, pp. 1705–1725, Nov. 2002, doi: 10.1053/gast.2002.36572.
- [14] B. Baran and F. Akyüz, "Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning?," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 39, WJG Press, pp. 14219–14229, Oct. 21, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14219.
- [15] Y. Çolak, İ. Tuncer, "Nonalkolik Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit", *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2010; 73:3.
- [16] W. Peverill, L. W. Powell, and R. Skoien, "Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation," *Open Access Int. J. Mol. Sci*, vol. 15, p. 15, 2014, doi: 10.3390/ijms15058591.
- [17] N. Arslan, "Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota," *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 44, pp. 16452–16463, Nov. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16452.
- [18] D. Dilek, T. Şişli, E. Eğitim, A. Hastanesi, and A. H. Kliniği, "Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı) Hepatosteatoz (Fatty Liver Disease)." [Online]. Available: [www.turkishfamilyphysician.com](http://www.turkishfamilyphysician.com)

- [19] A. Siddique *et al.*, “Iron Deficiency in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Obesity, Female Gender, and Low Serum Hcpidin”, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 12, no. 7, pp. 1170–1178, Jul. 2014, doi: 10.1016/J.CGH.2013.11.017.
- [20] G. Weiss, T. Ganz, and L. T. Goodnough, “Review Series Iron Metabolism and ITS Disorders Anemia of inflammation,” 2019. [Online]. Available: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/1/40/1551537/blood856500.pdf>
- [21] F. Heinemann, S. Budweiser, J. Dobroschke, and M. Pfeifer, “Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome,” *Respir Med*, vol. 101, no. 6, pp. 1229–1235, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.rmed.2006.10.027.
- [22] C. M. Chaparro and P. S. Suchdev, “Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1450, no. 1. Blackwell Publishing Inc., pp. 15–31, 2019. doi: 10.1111/nyas.14092.
- [23] A. Siddique *et al.*, “Iron deficiency in patients with nonalcoholic fatty liver disease is associated with obesity, female gender, and low serum hepcidin,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 12, no. 7, pp. 1170–1178, 2014, doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.017.
- [24] Z. Zhou *et al.*, “Hepatic Steatosis Assessment with Ultrasound Small-Window Entropy Imaging,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 44, no. 7, pp. 1327–1340, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2018.03.002.
- [25] M. E. Demir, “Ultrasound evaluation of metabolic syndrome patients with hepatosteatosıs,” *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, vol. 4, no. 2, Jan. 2014, doi: 10.5799/ahinjs.01.2013.02.0256.
- [26] A. de Moura Almeida *et al.*, “Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound,” *World J Gastroenterol*, vol. 14, no. 9, pp. 1415–1418, Mar. 2008, doi: 10.3748/wjg.14.1415.
- [27] G. D’Angelo, “Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia,” *Blood Research*, vol. 48, no. 1. pp. 10–15, 2013. doi: 10.5045/br.2013.48.1.10.
- [28] T. A. Wadden, M. L. Butryn, and C. Wilson, “Lifestyle Modification for the Management of Obesity,” *Gastroenterology*, vol. 132, no. 6, pp. 2226–2238, May 2007, doi: 10.1053/J.GASTRO.2007.03.051.
- [29] K. Akman, B. Öney, and M. G. Bilgin, “Fiziksel Aktivitenin Metabolik Sendrom Üzerine Etkisi,” *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, May 2023, doi: 10.48124/hsagbilder.1175178.
- [30] J. B. Dixon, P. S. Bhathal, N. R. Hughes, and P. E. O’Brien, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Improvement in Liver Histological Analysis With Weight Loss,” *Hepatology*, vol. 39, pp. 1647–1654, 2004, doi: 10.1002/hep.20251.
- [31] D. W. Kim and C. M. Apovian, “Surgical treatment of obesity,” in *Obesity: Prevention and Treatment*, CRC Press, 2012, pp. 183–209. doi: 10.5222/otd.suppl1.2014.060.
- [32] J. B. Dixon, P. S. Bhathal, N. R. Hughes, and P. E. O’Brien, “Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss,” *Hepatology*, vol. 39, no. 6, pp. 1647–1654, Jun. 2004, doi: 10.1002/hep.20251.
- [33] V. Karakuş *et al.*, “Erişkin Hastalarda Anemi Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Nüksün Değerlendirilmesi Evaluation of Anemia in Terms of Etiology, Risk Factors, and Relaps in Adult Patients,” 2016.
- [34] Z. Uysal, “Hepsidin ve Demir Metabolizması”, Türk Hematoloji Derneği.

- [35] J. Coad and K. Pedley, "Iron deficiency and iron deficiency anemia in women," in *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, Informa Healthcare, 2014, pp. 82–89. doi: 10.3109/00365513.2014.936694.
- [36] M. Özkan, A. Çifci, K. Üniversitesi, T. Fakültesi, İ. Hastalıkları, and A. Dalı, "Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri Iron physiopathology and approach to iron deficiency anemia: new treatment strategies."
- [37] B. Turgut, "Anemi Klinisyen İçin Ne Kadar Önemli?", *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2010;27, Suppl 1:31-34.
- [38] M. Auerbach and J. W. Adamson, "How we diagnose and treat iron deficiency anemia", doi: 10.1002/ajh.24201.
- [39] M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy, and C. Camaschella, "Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism," *Cell*, vol. 142, no. 1. Elsevier B.V., pp. 24–38, 2010. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.028.
- [40] "Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials", doi: 10.1136/bmj.f4822.
- [41] "Yetişkinde Demir Eksikliği Anemisi (DEA) Tanı ve Tedavi Kılavuzu", Türk Hematoloji Derneği.
- [42] M. Auerbach and J. W. Adamson, "How we diagnose and treat iron deficiency anemia", doi: 10.1002/ajh.24201.
- [43] J. O. Cullis, E. J. Fitzsimons, W. J. Griffiths, E. Tsochatzis, and D. W. Thomas, "Investigation and management of a raised serum ferritin Literature review details Working group membership", doi: 10.1111/bjh.15166.
- [44] "Kronik Hastalık Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu" Türk Hematoloji Derneği.
- [45] N. Gangat and A. P. Wolanskyj, "Anemia of Chronic Disease," *Semin Hematol*, vol. 50, no. 3, pp. 232–238, Jul. 2013, doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2013.06.006.
- [46] M. Wici Nski, G. Liczner, K. Cadelski, T. Kołnierzak, M. Nowaczewska, and B. Malinowski, "Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment?", doi: 10.3390/nu12061784.
- [47] G. Norman, "Likert scales, levels of measurement and the 'laws' of statistics," *Advances in Health Sciences Education*, vol. 15, no. 5, pp. 625–632, Dec. 2010, doi: 10.1007/s10459-010-9222-y.
- [48] S. Saadeh *et al.*, "The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease," *Gastroenterology*, vol. 123, no. 3, pp. 745–750, 2002, doi: 10.1053/gast.2002.35354.
- [49] M. Lazo *et al.*, "Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey", 1988–1994," 2013, doi: 10.1093/aje/kws448.
- [50] R. Phillips, H. Wood, G. Weaving, T. Chevassut "Changes in full blood count parameters with age and sex: results of a survey of almost 900 000 patient samples from primary care", doi: 10.1111/bjh.17290.
- [51] A.-R. El-Zayadi, O. Submissions, and W. W. Com, "Hepatic steatosis: A benign disease or a silent killer", *wjg@wjgnet.com World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 26, pp. 4120–4126, 2008, doi: 10.3748/wjg.14.4120.
- [52] İ. Üniversitesi Tıp Fakültesi and H. Bilim Dalı, "Demir Eksikliğinde Güncel Durum İrfan KUKU."

- [53] P. G. Fraenkel, "Anemia of Inflammation: A Review," *Medical Clinics of North America*, vol. 101, no. 2. W.B. Saunders, pp. 285–296, Mar. 01, 2017. doi: 10.1016/j.mena.2016.09.005.
- [54] A. Caturano *et al.*, "Non-alcoholic fatty liver disease: From pathogenesis to clinical impact," *Processes*, vol. 9, no. 1. MDPI AG, pp. 1–18, Jan. 01, 2021. doi: 10.3390/pr9010135.
- [55] K. V Kowdley *et al.*, "Serum Ferritin Is an Independent Predictor of Histologic Severity and Advanced Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease," 2011, doi: 10.1002/hep.24706.
- [56] R. Brudevold, T. Hole, and J. Hammerström, "Hyperferritinemia Is Associated with Insulin Resistance and Fatty Liver in Patients without Iron Overload," 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0003547.
- [57] R. Sreekumar, B. Rosado, D. Rasmussen, and M. Charlton, "Hepatic Gene Expression in Histologically Progressive Nonalcoholic Steatohepatitis," 2003, doi: 10.1053/jhep.2003.50290.
- [58] M. A. Knovich, J. A. Storey, L. G. Coffman, S. V. Torti, and F. M. Torti, "Ferritin for the clinician," *Blood Rev*, vol. 23, no. 3, pp. 95–104, May 2009, doi: 10.1016/J.BLRE.2008.08.001.
- [59] O. Sezgin, K. Soylu, Ö. Uzunalimoğlu 'Karaciğer hastalıklarında serum ferritin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki', *Turk J Gastroenterol* 1995; 6: 24-27.
- [60] P. Y. Kwo, S. M. Cohen, and J. K. Lim, "ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 112, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 18–35, Jan. 01, 2017. doi: 10.1038/ajg.2016.517.
- [61] G. Özet, "Lökositoz: Sebebini Nasıl Anlarız?", X. Ulusal, HKongresi, I. Hematoloji ve B. Kursu.
- [62] P. D. Eckersall, "Acute phase reactants.," *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 199, no. 6. pp. 675–676, Sep. 15, 1991. doi: 10.4103/2249-4987.182491.