

**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**DEMİR EKSİKLİĞİ İLE BAŞVURAN**  
**ERKEK VE POSTMENOPUZAL KADIN HASTALARIN**  
**ENDOSKOPIK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatime DEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Dr.Öğr.Üyesi Müjgan GÜRLER**

**AĞUSTOS 2018**



**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**DEMİR EKSİKLİĞİ İLE BAŞVURAN**  
**ERKEK VE POSTMENOPUZAL KADIN HASTALARIN**  
**ENDOSKOPIK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatime DEMİR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Dr.Öğr.Üyesi Müjgan GÜRLER**

**AĞUSTOS 2018**

## **TEŞEKKÜR**

Tıp Fakültesi ve Aile Hekimliği eğitimim boyunca; bilgi birikimi, hoşgörü ve deneyimlerini esirgemeyen, bana bugün sahip olduğum klinisyenlik ve hekimlik donanımımı kazandıran tüm hocalarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Haluk Şavlı'ya teşekkür ederim.

Tez yazım sürecinde bilgisini, tecrübesini ve zamanını paylaşan tez danışman hocam Dr.Öğrt.Üyesi Müjgan Gürler'e yardımlarını ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen hastanemiz gastroenterologlarındanDr.Güray Can'a teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım süresince destekleri ve samimi dostluklarıyla benim yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum; Dr. Zuhall Mercan, Dr. Gizem Kahveci, Dr. Hatice Can, Dr. Dicle Aydoğdu, Dr. Buket İçin ve İç Hastalıkları Anabilim Dalımızdaki diğer tüm asistan doktor arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Berberken her şeyin anlamlı olduğu, yanımda olduklarını, destek ve gururlarını her zaman hissettiğim, bugüne gelmemde en büyük payı olan ve hiçbir fedakarlığı esirgemeyen canım annem Teyibe Demir'e rahmetli babam Yusuf Demir'e ablalarım Hatice Şirolu, Ayşe Aslanhan'a, ağabeyim Muhammed Demir'e, kardeşlerim Betül Demir ve Burak Demir'e ve ve ailemden ayrı düşünemeyeceğim Dr. Şeyda Şen'eteşekkür ederim.

**Dr. Fatime DEMİR**

## ÖZET

Demir eksikliği anemisi en sık görülen anemi çeşidi olup, sıklığı ve nedeni hasta popülasyonlarına göre değişiklik göstermektedir. Erkek ve postmenopozal kadın hastalarda, demir eksikliği anemisinin en sık sebebi gastrointestinal sistem kaynaklı kronik kan kaybı ya da emilim bozukluğunun olmasıdır. Çalışmamızda erkek ve postmenopozal kadın hastalarda demir eksikliği anemisine yol açabilecek gastrointestinal patolojileri belirlemek amaçlandı. Bu amaçla Ocak 2016 -Aralık 2017 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesi'ne başvuran toplam 234 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların 126'sı erkek 108'i kadın idi. Hastaların yaş ortalamasının 64,17 olduğu, erkek ve kadın hastalarda benzer olduğu görüldü. Hastaların %86,7 sine ÖGD, %44,4 üne kolonoskopi, %31,2 sine hem ögd hem kolonoskopi yapıldığı görüldü. ÖGD'de lezyon tespiti %96, kolonoskopide lezyon tespiti %56, ÖGD ve kolonoskopinin birlikte yapıldığı hastalarda lezyon tespit oranı %97,3 olduğu görüldü. ÖGD yapılan hastalarda en sık görülen lezyonlar sırasıyla noneroziv gastrit, eroziv gastrit ve bulbodyodenitler olarak saptandı. Gastrik ülser %11,3 bulbodyodenal ülser %5,9 oranında görüldü. %6,9 hastada gastrektomitespit edildi. Endoskopik biopsi sonrası Helikobakter pozitifliği %35,4 gastrik atrofi %13,3 çölyak hastalığı ise %1,4 oranında bulundu. 1 hastada özefagusda malign görünümlü kitle görüldü. Kolonoskopi verilerine bakıldığında en sık görülen lezyonlar sırasıyla polip, hemoroid ve divertikül olarak saptandı. Poliplerin genelde sayıca <3 ve büyüklük olarak <1cm olduğu görüldü. Divertiküller %81,8 oranında sol kolonda bulundu. İnflamatuvar barsak hastalığı sıklığı %5,8 tespit edildi, sayıca ülseratif kolitin crohn'dan daha fazla olduğu görüldü. Sadece sol kolonda olmak üzere 1 hastada anjiodisplazi görüldü. Üst gis taramasında malignite %5,1 gastrik adenoca oranı %3,6 oranında görüldü. Kolorektal malignite oranı %2,9 olarak tespit edildi, sol kolon/sağ kolon oranı 2:1 olduğu görüldü. Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada erkek ve postmenopozal kadın hastalarda, demir eksikliği anemisinde gastrointestinal sistem kaynaklı lezyonların büyük oranda eşlik ettiğini gördük. Lezyonların çeşitliliği ve tedavileri yapılmadığında oluşabilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda hem üst hem alt gis endoskopiler birlikte ve demir eksikliği anemisi tanısı konulur konulmaz vakit kaybedilmeden yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:**Demir eksikliği anemisi, Kolonoskopi, Özefagogastroduodenoskopi

## ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most common type of anemia, and its frequency and cause varies according to patient populations. The most common cause of iron deficiency anemia in male and postmenopausal female patients is chronic blood loss or impaired gastricum due to gastrointestinal system. In our study, we aimed to determine the gastrointestinal pathologies which may lead to anemia of iron deficiency in male and postmenopausal female patients. A total of 234 patients who applied to the Abant İzzet Baysal Training and Research Hospital Endoscopy Unit between January 2016 and December 2017 were retrospectively evaluated for this purpose. Of the patients participating in the study, 126 were male and 108 were female. It was seen that the mean age of the patients was 64,17, similar to that of male and female patients. Of the patients, 86.7% were diagnosed with EGD, 44.4% with colonoscopy, 31.2% with both eugenics and colonoscopy. Lesion detection was found to be 96% in EGD, lesion detection was 56% in colonoscopy and 97.3% in patients with combined EGD and colonoscopy. The most common lesions in patients with OGD were nonerosive gastritis, erosive gastritis and bulboduodenitis, respectively. Gastric ulcer 11.3% and bulboduodenal ulcer 5.9% were seen. 6.9% patient gastrectomy was detected. After endoscopic biopsy, H. pylori positivity was 35.4%, gastric atrophy was 13.3% and celiac disease was 1.4%. A malignant mass was seen in the esophagus in one patient. When colonoscopy data were analyzed, the most common lesions were polyps, hemorrhoids, and diverticula, respectively. Polies were generally found to be <3 in number and <1 cm in size. Diverticulitis was found in the left arm by 81.8%. Inflammatory bowel disease frequency was found to be 5.8%, with ulcerative colitis appearing to be greater than Crohn's. Angiodysplasia was seen in 1 patient, only in the left fistula. Malignancy rate of 5.1% and gastric adenocarcinoma rate of 3.6% were seen in upper gastrointestinal tract screening. The colorectal malignancy rate was found to be 2.9%, with a left to right colon ratio of 2:1. In conclusion, we have seen that in male and postmenopausal female patients, lesions originating from the gastrointestinal tract are accompanied by a large proportion of iron deficiency anemia. Considering the complications that may arise when the lesions are not treated and the variety of the lesions, both upper and lower endoscopes should be done together and the diagnosis of iron deficiency anemia must be made without losing time.

**Key words:** Iron deficiency anemia, Colonoscopy, Esophagogastroduodenoscopy

## İÇİNDEKİLER

### Sayfalar

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLolar.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.MATERYAL VE METOD.....	31
4.BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR .....	44

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1:** Anemi nedenleri

**Tablo 2:** Demir eksikliği anemisi nedenleri

**Tablo 3:** Sydney sınıflaması

**Tablo 4:** H.p ve NSAİİ dışındaki PÜH nedenleri

**Tablo 5:** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

**Tablo 6:** Gastritlerin özellikleri

**Tablo 7:** Üst gis endoskopide lezyonların dağılımı

**Tablo 8:** Üst gis patolojik tanıların dağılımı

**Tablo 9:** Kolonoskopik bulgular

**Tablo 10:** Endoskopik işlem ve lezyon bulunma sayıları

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1.** Demir metabolizması ve dağılımı

**Şekil 2:** Demirin barsaklardan emilimi



## **KISALTMALAR**

DEA : Demir eksikliği anemisi

HB : Hemoglobin

TDBK : Total demir bağlama kapasitesi

SEP : Serbest eritrosit protoporfirin

NSAİİ: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar

GİS : Gastrointestinal sistem

HP : Helicobacter pylori

ÖGD : Özefagogastroduodenoskopi

İM : İntestinal metaplazi(IM)

PÜH :Peptik ülser hastalığı

GÜ : Gastrik ülser

DÜ : Duodenal ülser

COX : Siklooksijenaz

ÇH : Çölyak hastalığı

GİST : Gastrointestinal stromal tümör

GAVE : Gastrik vasküler ektazi

(TIPSS) : Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

İBH : İnflamatuar barsak hastalığı

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi hemoglobinin (Hb), yetişkin erkekte 13g/dl'nin, kadında 12 g/dl' nin, gebelerde ise 11 g/ dl'nin altında olmasına denir .Demir eksikliği; vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Demir eksikliğinin eritropoezisi azaltması sonucu anemi gelişmesine ise demir eksikliği anemisi denir (1). Vücutta negatif demir dengesi oluştuğunda (kronik kan kaybı, demire ihtiyacın artması, absorpsiyon bozukluğu) depolardan demirin mobilizasyonu ile hemoglobin (Hb) sentezi yapılır; yeterli demir olmadığında demir eksikliği anemisi (DEA) gelişir. DEA serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, total demir bağlama kapasitesinin artması ve transferrin saturasyonunun % 15'in altına düşmesi ile karakterizedir (2).

1993-2005 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) anemi verilerine bakıldığında bütün dünyada total populasyonun %24.8'inde, erkeklerin %12.7'sinde ve yaşlıların %23.9'unda anemi tesbit edildiği görülmüştür.

Türkiye'de 430 kişinin katıldığı geriatrik popülasyonda yapılan bir prevalans çalışmasında anemi %32, demir eksikliği anemisi ise %13 oranında tespit edilmiştir(3).Gelişmiş ülkelerde ise erişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığı %2-5 oranındadır (4).

Demir eksikliği anemisinin etyolojik nedenlerinin sıklığı yaş guruplarına göre değişmekte olup çocuklarda beslenme, doğurgan çağıdaki kadınlarda menstrüal kayıp ve ileri yaşlarda gastrointestinal sistem (gis) hastalıkları ön plana çıkmaktadır.

Postmenapozal dönemdeki kadın ve erkek hastalarda demir eksikliğine en sık gastrointestinal sistem patolojileri neden olduğundan, gis taraması yapılması büyük önem arz etmektedir. Etyolojik faktörlerden en korkulanı gastrointestinal sistem (GİS) kanserleridir.

Demir eksikliği anemisi tespit edilen erkek ve postmenapozal kadın hastalarda, endoskopik bulguların analizi hakkındaki çalışmalar sınırlı olduğundan, bu çalışmayla literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Anemi

Anemi DSÖ'nün tanımlamasına göre hemoglobin düzeyinin yetişkin erkekte 13g/dl'nin, kadında 12 g/dl' nin, gebelerde ise 11 g/ dl'nin altında olmasıdır. Dünya genelinde en sık rastlanan hematolojik bozukluk anemidir (5). 1993-2005 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) anemi verilerine bakıldığında bütün dünyada total populasyonun %24.8'inde, erkeklerin %12.7'sinde ve yaşlıların %23.9'unda anemi tesbit edildiği görülmüştür. Anemiye yol açan nedenler kan kaybı, eritropoez için gerekli maddelerin eksikliği, kemik iliği bozukluğu, eritrosit yıkımında artma olarak 4 ana başlıkta toplanabilir.(Tablo:1) (6).



**Tablo:1** Anemi nedenleri

<b>Kan kaybı</b>	<b>Eritropoezis yapılamaması</b>	<b>Kemik iliği bozukluğu</b>	<b>Eritrosit yıkımında artma (hemolitik anemiler)</b>
1)Akut kanama ile ilişkili	1)Demir eksikliğine bağlı mikrositik anemi	1)Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar: lösemi, lenfomalar multipl myelom, tümör metastazları, myeloskleroz, granüloamatöz hastalıklar	1) İntrakorpüsküler veya intrinsek
2)Kronik kanama ile ilişkili	2)B12 veya folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi	2)Aplastik anemi: konjenital, bazı ilaçlar (Kloramfenikol), radyasyon, kimyasallar	2)Ekstrakorpüsküler veya ekstrinsek) bozukluklar
	3)Protein malnutrisyonuyla ilişkili anemi	3)Sideroblastik anemiler	
		4)Saf eritroid aplazisi	
		5)Konjenital diseritropoetik anemiler	
		6)Sekonder anemiler: Kronik infeksiyonlar, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kollajen doku hastalıkları, endokrin hastalıklar	

## 2.2 Demir eksikliği anemisi

Demir eksikliği dünya genelinde en sık karşılaşılan besin eksikliği olup, demir eksikliğini eritropoezisi azaltması sonucu anemi gelişmesine ise demir eksikliği anemisi denir (1). Vücutta negatif demir dengesi oluştuğunda (kronik kan kaybı, demire

ihtiyacın artması, absorpsiyon bozukluğu) depolardan demir mobilize olarak hemoglobin (Hb) sentezi yapılır; yeterli demir olmadığında ise demir eksikliği anemisi (DEA) gelişir. DEA serum demiri ve serum ferritin düzeyinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde artma ve transferrin saturasyonunda % 15'in altına düşme ile karakterizedir (2).

### **2.2.1.Epidemiyoloji**

Dünyada anemilerin en yaygın demir eksikliği anemisi, dünya nüfusunun % 30'unu etkilemektedir (7).Dünyada coğrafik olarak DEA görülme sıklığı; Asyada % 40, Afrikada % 29, Batı Pasifikte % 13, Doğu Akdenizde % 11, Amerikada % 4, Avrupada % 3'dür (8).WHO verilerine göre demir eksikliği anemisi gelişmekte olan ülkelerde %36 ve gelişmiş ülkelerde % 8 oranında görülmektedir (9).Amerika Birleşik Devletleri'nde demir eksikliği anemisi; erişkinlerde % 2, erişkin beyaz kadınlarda % 9-12, Afrikalı ve Latin Amerikalı kadınlarda % 20 olarak bulunmuştur (9).Türkiye'de demir eksikliği anemisinin etkilenenlerin oranı % 40'ın üzerindedir (10).

Demir eksikliği anemisi daha çok 4-24 ay arası bebekler, okul çocukları, adolesan çağıdaki kızlar, gebe kadınlar ve emziren anneler etkilemektedir.Geri kalmış ülkelerde fertil kadınlar arasındaki anemi görülme sıklığı % 40-60'lara kadar ulaşmaktadır (11).Gelişmiş ülkelerde erkeklerde % 2, postmenopozal kadınlarda % 5 oranında görülmektedir (12).

### **2.2.2. Etyoloji**

Genellikle demir eksikliği anemisi kan kaybından, uzamış demir alım yetersizliğinden, çeşitli dönemlerde fizyolojik olarak artan demir ihtiyacı nedeni ile oluşmaktadır (2). Erişkin erkeklerde demir eksikliği daha çok demir dengesini olumsuz yönde etkileyen hastalıkların varlığında oluşur, beslenme şekli nadiren tek başına demir eksikliğine yol açar (7). Yaşlı popülasyonda görülen demir eksikliği anemisi ise çoğunlukla kronik kan kaybına bağlıdır (13). Doğurganlık çağındaki kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri menstruasyon kanamaları ve gebeliktir. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ve malabsorpsiyondur(14). Etyolojik neden olarak hem kadınlarda hem erkeklerde en sık nedeninin kan kaybı artışının olduğunu söyleyebiliriz. Kayıp erkeklerde en fazla GİS'den, kadınlarda ise genital yoldan olmaktadır. Daha az sıklıkta görülmekle birlikte; beslenme yetersizliği, barsak parazitleri ve pica da demir eksikliği anemisine yol açan diğer faktörlerdir (15).

Beslenme eksikliği veya ihtiyaç artışına bağlı demir eksikliği anemisi gelişenlerde gıdalardan alınan demirin emilimi arttığı halde, hastalık veya travma nedeniyle demir kaybı olanlarda gıdalarla alınan demir miktarı yeterli gelmemektedir(16, 17).

**Tablo 2: Demir eksikliği anemisi nedenleri (6, 18)**

1.Demir ihtiyacının artması
- İnfantlarda ya da adölesanlarda hızlı gelişme - Gebelik - Eritropoetin tedavisi
2.Demir kaybının artması
-Kronik kan kaybı -Menstruasyon -Akut kan kaybı -Kan vericiliği -Polisitemia veranın tedavisi olarak flebotomi
3.Demir alımı veya demir emiliminin azalması
-Uygunsuz besin -Hastalıklara bağlı (Sprue, Crohn hastalığı) malabsorbsiyon -Cerrahiye bağlı (Post-gastrektomi) malabsorbsiyon -Akut veya kronik inflamasyon

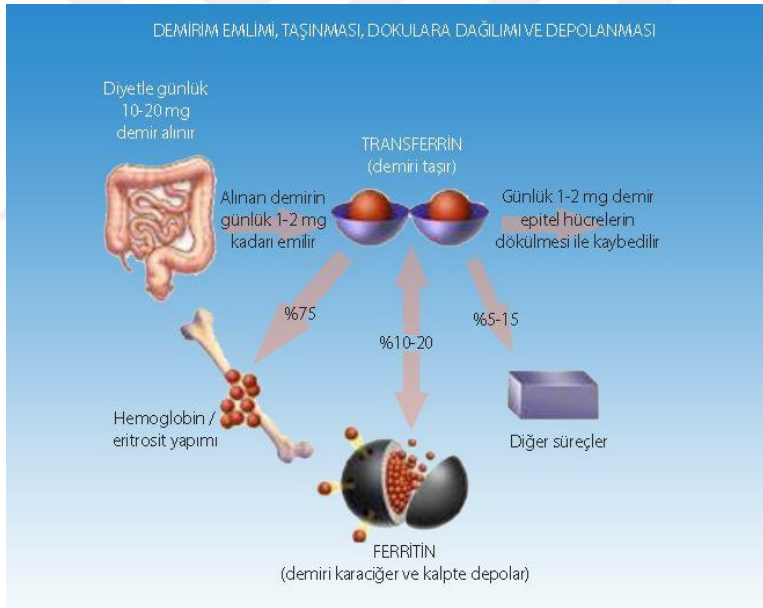
### **2.2.3.Fizyopatoloji**

#### **2.2.3.1. Demir metabolizması**

Demir, oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, hücre büyümesi ve çoğalması, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanıldığından, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir. Bu bakımdan eksikliği ve fazlalığı önemli klinik patolojilere yol açabilir (19).

Vücuttaki total demir miktarı 4-5 gramdır. Bunun yaklaşık %65'i hemoglobinde, %4 kadarı miyoglobinde, %1'i de intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerindedir ve %0,1 kan plazmasında transferrin proteini ile birleşir. %15-30 kadarı da esas olarak ferritin halinde retiküloendotelyal sistemde ve karaciğer parankim hücrelerinde depolanır (20).Erkeklerde toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg,

kadınlarda ise 2300 mg kadardır (21). Çoğunlukla jejunumda meydana gelen demir emilimi sadece %5-10 oranındadır. (9). Günlük besinsel demir ihtiyacı yaş grubuna göre değişkenlik gösterir. Reprodüktif yaştaki kadınlarda 2-3 mg, gebelerde 3-4 mg, yetişin erkeklerde 1mg, adolosanlarda 2-3 mg demire ihtiyaç var. Kanın her mililitresinde 0,4 mg demir vardır ve aylık 60 ml'lik menstrual kayıp, her ay ek olarak 20-30 mg'lık demir emilimi ihtiyacı oluşturur (22). Demirin başlıca atılım yerleri barsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç ve idrardır (40) Günlük demir kaybı yetişkin erkek ve menstrüasyon döneminde olmayan kadında 1 mg, menstrüasyon sırasında 2 mg, gebelik ve laktasyonda 3 mg'dır(23). Hemdeki demir ferröz ( $Fe^{2}$ ) iyon şeklindedir. Non-hem demirin çoğu ferrik ( $Fe^{3}$ ) iyon şeklindedir. Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler ferrik form ile çözünür şelatlar oluşturur. Fitat, tannat ve fosfatlar ise dönüşsüz şelatlar oluşturur ve demir açığa çıkamaz (24).



**Şekil 1.** Demir metabolizması ve dağılımı(25).

### 2.2.3.2 Demirin taşınması ve depolanması

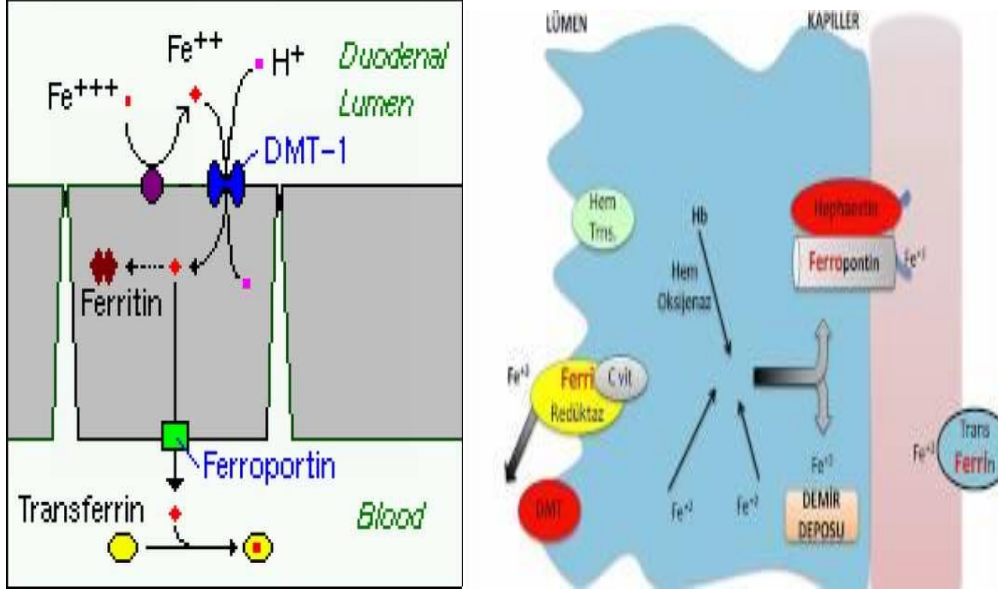
İnce barsaktan absorbe edilen demir, apotransferrine bağlanarak transferrini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır. Transferrin primer olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenir (26). Transferrin, monoferrik (bir demir atomu içerir) ve diferrik (iki demir atomu içerir) olmak üzere iki formda bulunur. Tüm hücreler

gelişimlerinin bir döneminde transferrin reseptörü tanımlarlar. En çok transferrin reseptörüne sahip hücreler (hücre başına 300.000- 400.000) eritroblastlardır. Diferrik transferrinler transferrin reseptörüne en çok afiniteye sahip olanlardır (27). Kandaki fazla demir özellikle karaciğer hücrelerinde ve daha az oranda kemik iliğinin retükoendotelial hücrelerinde depo edilir. Demir, apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir. Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimeyen hemosiderin şeklinde depo edilir (20). Hemosiderin, apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının maksimal olduğu demir aşırı yüklenmesi hallerinde görülür (26).

### **2.2.3.3 Demirin gastrointestinal kanaldan emilimi**

Diyetteki demirin emilimi asidik pH'ta duodenumun proksimal kısmında ve jejunumda olur. Hephastin, NRAMP ve mobilferrin gibi duodonal proteinler emilimi kolaylaştırır. Demir emilimini etkileyen etmenler ise diyetdeki total demir miktarı ve biçimi, demirin biyoyararlanımı, barsak mukoza hücrelerinden demir emiliminin kontrolü, kemik iliği eritropoetik etkinliği ve vücut demir depolarıdır (28). Emici hücrelerin fırçamsı kenarında ferrik demir, ferrik redüktaz tarafından ferröz forma çevrilir. Membran boyunca transportu ise divalent metal transporter-1 (DMT-1, NRAMP-2, DCT-1 olarak da bilinir) tarafından sağlanır. DMT1 genel bir katyon taşıyıcıdır. Benzer şekilde başka bir ferrokسيداز olan hephastin, burada diğer bir taşıyıcı ile hareket eder. Hephastin bakır taşıyan protein olan seruloplazmine benzerdir (27, 29). Demir alımının düzenlenmesi, demir dengesi bakımından önemlidir. Hepsidin (hepatik bakterisidal protein), barsaktan emilimi düzenleyerek hücre dışı demirini kontrol eden ve karaciğerde sentezlenen bir peptiddir. Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Hepsidin artması halinde demir emilimi ve demirin makrofajlardan yeniden kullanıma sunulmasının azaldığı gösterilmiştir (30).





**Şekil 2:** Demirin barsaklardan emilimi(31)

İlk basamak: Vücudun demir ihtiyacının (ya da kan kaybının) diyetten emilim kabiliyetini aştığı negatif demir balansıdır. Demir açığı depolama bölgelerinden (karaciğer, dalak, kemik iliği) demirin mobilizasyonu ile kapatılır. Ferritin düzeyi ya da ilik aspirasyonlarında boyanabilir demirin görünmesi düşecektir. Serum demir, TDBK ve serbest eritrosit protoporfirin (SEP,FEP) düzeyi normal sınırlarda kalır. Bu aşamada eritrosit morfolojisi ve ölçütler normaldir.

İkinci basamak: Eritropoez aşaması. Demir depoları tükendiğinde serum demiri düşmeye başlar. Yavaş yavaş TDBK, FEP düzeyi gibi artmaya başlar. Serum ferritin düzeyi <15 mikrog/l olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Transferrin saturasyonu % 15-20'ye düştüğünde, Hb sentezi bozulur. Periferik yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünüşleri ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür (27).

Üçüncü basamak: Hematolojik ve hematoloji dışı belirtilerin eşlik ettiği hipokromik mikrositik eritrositlerle anemi gelişmiştir (21).

#### 2.2.4.Klinik bulgular

Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapmamakta, bunun sonucunda hücre fonksiyonlarında, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immun sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (51,67,68). Tırnak bombeliğinin kaybolması,

zamanla ie çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür (41).Özellikle yaşlılarda olmak üzere dil papillarında atrofi, glossitis, yanak mukoza atrofi ve cheliosis angular stomatit olarak ifade edilir (21). Özefagial web'e bağlı disfaji sıklıkla, demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer-Winsonveya PetersonBrown-Kelly sendromu adı verilen bu lezyon, ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir (39). Gastrik mukoza atrofisinin bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir (21). Çocukluk çağında başlayan ve çinko eksikliği ile birlikte olan DEA hepatosplenomegaliye (%10) (Tayanç sendromu) bağlı abdominal belirtiler gelişebilir (32). Demir eksikliği görsel ve işitsel fonksiyonları etkileyebilir ve çocuklar arasında güçsüz bilişsel gelişim ile ilişkilendirilir (69). Çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkilediğini, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük skolara yol açtığı bildirilmiştir (70). Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, irritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir (45). Pikalı hastalar ince barsakta demir ile şelat oluşturarak sorun oluşturabilen kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin veya etmesin, demir replasmanı sorunu düzeltir (39). Granülositler, fagositte ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip eder. Demir, myelopreksidazların yapısında da bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca enfeksiyonlara karşı direnç azalır (71). Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulmada demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (39). Ancak, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, demir eksikliği olan çocukların nötrofil işlevleri açısından enfeksiyonlara eğilimli olmadıkları gösterilmiştir (72). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada orta dereceli DEA'da, kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarının hiperdinamik sirkulasyona paralel değişiklikler göstermekle birlikte genel olarak korunduğu bulunmuştur (73). Anemi tedavisi öncesi görülen kulakta dolgunluk, uğultu, çınlama (tinnitus) ve tolerans şikayetlerinde tedavi sonrası belirgin derecede azalma olduğu tespit edilmiştir (74). 1959 ve 1986 yılları arasında, değişik araştışıcılar tarafından 6 vakada DEA ile birlikte psödötümör serebri tanımlanmıştır. Bu vakaların ortak özelliği ise, hepsinin genç kadın olmaları, DEA belirgin etiyolojisinin bulunmayışı ve vakaların oral veya parenteral demir tedavisi ile kısa sürede düzelmeleridir (75).

### 2.2.5.Tanı

Erken dönem DEA'da normokrom normositer anemi saptanabilir. Hematokrit değeri %31-32'nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrostik olur. Demir eksikliğinin en tipik laboratuvar bulgusu, MCV'nin 80 fl altında, MCHC'nin 27 pikogramdan küçük olmasıdır. Hasta semptomatik hâle gelmiş ise hemoglobinin <8 gr/dl'dir(23).DEA'nın erken belirtisi anizositozdur ve RDW göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri %13,4'tür. Demir eksikliğinde ve megaloblastik anemilerde artmıştır, heterozigot talesemide normaldir (32).Anemisi olmayan ancak RDW'si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağı, RDW yüksekliğinin erken teşhiste diğer tetkiklerle birlikte kullanılacak bir parametre olabileceği gösterilmiştir (33). Retikülosit yüzde ve salt sayısı normal veya hafifçe artmıştır. Periferik yaymada hipkromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz da bulunur (7). Demir eksikliği için ilk ve en doğru teşhis testi, serum ferritin ölçümüdür. Serum ferritin konsantrasyonu 25 ng/l'den az olan hastalarda yüksek olasılıkla demir eksikliği vardır. Ferritin akut faz reaktanı olduğundan, birçok infeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta yükselir(34). Transferrin, demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve Hb sentezi yapan yerlerden apoferritin salınımındaki artma nedeniyle yükselir. Bu molekülü tutmak için demir miktarı düşürülür, bu da transferrin saturasyonunda (serum demiri /TDBKx100) düşüşe ve TDBK'de bir artışa neden olur. Hücresel seviyede serum transferrin reseptör ölçümlerinde artan seviyeler demir eksikliği olan hastalarda bulunmaktadır (35). Hem sentezinin bozulduğu durumlarda protoporfirin kırmızı hücrelerde birikir. Bu, eritroid öncüllerine Hb sentezi için yetersiz demir sağlandığını gösterir. Kırmızı hücrelerde normal değer 30 g/dl'nin altındadır. Demir eksikliğinde 100 g/dl'yi aşan değerler görülmüştür (27). Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde yapılan bir çalışmada rutin olarak kullanılan ferritinin akut faz reaktan özelliği ve pahalı olması nedeniyle, demir eksikliği değerlendirilmesi için geniş gruptaki tarama çalışmalarında, FEP kullanımının daha uygun olacağı değerlendirildi (36). Demir eksikliğinin varlığı konusunda herhangi bir kesinlik olmadığı durumlarda kemik iliği demir depoları incelenir, ilikte makrofajlarda demir yoktur ve eritrosit öncü hücrelerinin %10'dan daha azı demir yüklü granüller içerir. Demir depolarının olmaması demir eksikliğinin varlığını doğrular ve tanı koymak için altın standarttır (22).

### 2.2.6.Tedavi

Demir tedavisi boşalmış demir depolarının kademeli bir şekilde normal değerlere yükseltilmesidir. Demir eksikliğinin tedavisi iki kademelidir. Bunlar; altta yatan hastalığın tedavisi ve demir eksikliğinin giderilmesidir. İlk önce kan kaybı sebeplerinin araştırılması yapılır. Gastrointestinal ve jinekolojik incelemeler, gizli kanama aranması, radyolojik endoskopik araştırmalarla gizli kanama odağı aranır. Kanama sebebine yönelik tedavi verilir (6). Oral demir preparatları, emilim kusuru, oral demiri tolere edememe, emilimi engelleyen sindirim sistemi hastalığı yoksa verilebilir. Hb düzeyi normal seviyesine geldikten sonra 3-6 ay daha oral demir tedavisine devam edilmelidir (37). Oral ferro demir tuzları ferrik demir tuzlarından daha iyi emildikleri için oral tedavide Fe<sup>+2</sup> preparatları (sülfat, glukonat, fumarat) tercih edilir. Fe<sup>+3</sup> preparatlarına göre daha etkili, daha ucuz ve yan etki açısından daha güvenlidir (38). Önerilen günlük alınması gereken demir miktarı 100-200 mg arasındadır. 160 mg lık oral ferro sülfat tedavisi aktif kanamayan ve emilim bozukluğu olmayan hastalarda yeterlidir. Oral ferro sülfat tedavisi güvenilirdir. Yan etkisi azdır. Enjektabel demir tedavisine nadiren başvurulur. Oral demir tedavisinden bir ay sonra yeterli derecede yanıt alınmaması durumunda tedavi şekli değiştirilmez. Oral demir tedavisinde; bulantı, kusma, epigastrik ağrı, karın ağrısı, kabızlık, dişlerde boyanma, dışkı renginde siyahlaşma gibi yan etkiler görülebilir (39).

Demir tedavisinin yeterli olduğunu söyleyebilmek için hemoglobin seviyesinde günde 1 g/L ya da 3 haftada 20 g/L artış olmalıdır. Hb konsantrasyonunun normal değerlere gelmesinden sonra tedaviye en az üç ay daha devam edilmelidir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Hb düzeyi, Hct'den daha sağlıklı bilgi vermektedir. Tedavinin 5. ve 10. günlerinde maksimum % 5-10 arasında bir artışla gelişen retikülositoz tedaviye yanıtın en erken belirtisidir. Hb artışı aneminin derinliği ile orantılıdır. Ağır anemilerde daha hızlı artış olur (7). İki hafta içinde Hb hafif yükselmeye başlar. Tedaviye rağmen Hb normalin altında kalırsa devam eden kanama, altta yatan bir enfeksiyon veya malignensi, demir alım yetersizliği veya oral demir emilim bozukluğu araştırılmalıdır. Hb 2 ay içinde normal değerlere ulaşmalıdır. Tedaviye 6 ay kadar devam edilir (40). Oral demir tedavisi için kontrendikasyon varsa parenteral demir preparatları kullanılır. Parenteral verilecek doz, eksik olan her Hb gr/dl'si için 250 mg'dır. Total demir ihtiyacı intravenöz verilebileceği gibi günlük dozlara bölünerek (100 mg/gün) intramusküler de yapılabilir (6). Parenteral tedavi

sırasında alerjik reaksiyonlar, anaflaksi, üriker, ateş, dispne, miyalji, artralji, bulantı, kusma, sarkom, lokal reaksiyonlar, steril apse gibi yan etkiler görülebilir. Parenteral tedavide yüksek molekül ağırlıklı demirin kullanılmasından sonra daha az yan etkiler görülmeye başlanmıştır (41).

### **Parenteral demir tedavisi endikasyonları**

- 1.Ağır DEA varsa
- 2.Oral verilen preparatları tolere edemiyorsa
- 3.Düzenli ilaç kullanamıyorsa
- 4.Kan kaybı fazla ve oral ilaçla karşılanamıyorsa
- 5.GİS hastalık varsa ( ülseratif kolit gibi, oral Fe ile hastalık ağırlaşır olur)
- 6.Malabsorpsiyon varsa
- 7.Hemodializ hastası ise
- 8.Renal yetmezlik, kronik hastalık anemisi, otolog kan donasyonu gibi Epo ile birlikte kullanılacaksa parenteral demir tercih edilir (15).

Gebelik ve doğum sayısı yüksek olan kadınlarda demir eksikliği anemisi daha çok görülmektedir. Kadınlar bu konuda uyarılmalı ve gebelik dışında da demir desteği sağlanmalıdır. Doğum sonrası demir eksikliği olan kadınlarda tedavide demir sükröz kompleksi kullanılması demir sulfatan daha az yan etki oluşturur. Kısa sürede serum ferritin seviyelerini artırır (42). Anemi gelişmeden sadece demir eksikliği ve saç kaybı olan hastalara demir destek tedavisi önerilmektedir. Yaşlıların tedavisinde kan kaybına neden olan sebebin tedavisi yanında ilave olarak demir replasmanı başlanmalıdır (13).

### **2.3.Demir eksikliği anemisi yapan üst gis kaynaklı nedenler**

Mide mukozasının inflamasyonu gastrit olarak tanımlanır. Akut ve kronik formu vardır. Akut gastrit nötrofil,kronik gastrit ise mononükleer hücreleri (lenfosit, plazmosit, makrofajlar) içerir. İnflamasyona epitel dejenerasyonu ve rejenerasyonu eşlik etmektedir. İnflamasyonun geri planda, epitel/endotel hasarı, rejenerasyonun ön planda olduğu durum ise gastropati olarak adlandırılır. Gastritin sebepleri infeksiyöz ajanlar,

ilaçlar, otoimmünite ve aşırı duyarlılık reaksiyonları iken, gastropati şimik nedenler (nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç-NSAİİ-, alkol, safra maruziyeti), stres, hipovolemi ve kronik konjesyona bağlı meydana gelir. Birden fazla gastrit ve/veya gastropati tipi aynı anda bulunabilir(43, 44). Gastrit olguları büyük oranda asemptomatiktir. Gastritin tipi ve tanısı endoskopi esnasında antrumdan iki adet ve korpustan 2 adet (ön ve arka duvar) alınan mukozaya biyopsi örneklerinin incelenmesi ile konur. Endoskopist ek olarak bu sırada gördüğü mukozaya ait makroskopik değişiklikleri (eritem, frajilite, hemoraji, erozyonlar, eksudasyon, ödem, pili kaybı veya hipertrofisi, vasküler paternin görünür hale gelmesi vs.) tanımlamalı, patoloğu bilgilendirmelidir. Bunun dışında makroskopik lezyonlardan ve incisura angularisten, gastroduodenal hastalık düşünülüyorsa duodenumdan da biyopsi alınmalıdır (44, 45). Gastritlerin sınıflandırılmasında tam bir fikir birliği olmasa da Sydney sınıflaması genel olarak son yıllarda kabul görmektedir (Tablo 3) (46, 47).

**Tablo 3:** Sydney sınıflaması

AKUT	KRONİK
Eritematöz	Nonatrofik
Ödematöz	Atrofik (otoimmün, multifokal atrofik)
Eroziv	Özel (kimyasal, radyasyon, lenfositik nonenfeksiyöz, h. Pylori dışı enfeksiyonlar, granüloamatöz, eozinofilik)
Hemorajik	

### 2.3.1. Akut gastrit

Akut kimyasal maddelerin vermiş olduğu hasar nedeniyle meydana gelen akut hemorajik-eroziv gastrit ve H. Pylori kaynaklı akut H. pylori gastriti şeklinde de sınıflandırılabilir (48).

### 2.3.1.1. Akut hemorajik ve eroziv gastrit

Akut hemorajik ve eroziv gastritte yüzey epiteli, zararlı maddelerin (nsaii, alkol, safra asitleri, stres, radyasyon) direkt etkileriyle ya da mukozal hipoksi gelişmesine (travma, yanık, sepsis nedeniyle) bağlı olarak zarar görebilir. Bu durumda koruyucu bariyerin (mukus, bikarbonat, epitel hücrelerinin kendisi) bozulmasına bağlı olarak asit ve bazı maddeler (proteazlar, safra asitleri gibi) lamina propriaya geçerek hasar verirler. NSAİİ'ler bu etkilerin yanında prostoglandin sentezini de inhibe ederler. Prostoglandinlerin -özellikle E grubunun- bikarbonat ve mukus sekresyonunun uyarılması, mukozal kan akımının devamlılığının sağlanması gibi mide mukozası üzerinde protektif etkileri vardır (49). Santral sinir sistemine travma ve cerrahi girişim sonrası izlenen eroziv lezyonlara Cushing ülseri, yanık sonrası oluşan lezyonlara ise Curling ülseri denir(49, 50). Endoskopi sırasında çok sayıda peteşial hemorajiler, kanamalı veya kanamasız erozyonlar görülür. Strese bağlı lezyonlar genellikle fundustan başlar, distale doğru yayılım gösterir, şimik iritanlara bağlı lezyonlar ise tüm mideden başlayarak antruma lokalize olur; daha ufak ve lokalize, daha hızlı düzelebilen lezyonlardır. Lezyonların yakalanabilmesi için endoskopinin genellikle ilk 24 saat içinde yapılması gerekmektedir (44, 51).

Büyük damarlarda hasar var ise, özellikle stres kaynaklı olgularda, lezyonlar muskularis mukozayı geçip ülserlere sebep olabilir. Ülserler genellikle sayıca çoktur, boyutları 0,5-2cm arasındadır ve perforasyon nadirdir. Histolojik olarak minimal inflamasyon görülür, tek tük nötrofil vardır. Etken uzaklaştırıldığında lezyonlar hızla iyileşir; ince rejeneratif epitelten başka bir bulgu görülmeyebilir. Ülserler nekroz zemininde oluşur, zamanla inflamasyon, granülasyon ve epitel rejenerasyonueklenir (44, 52).

Eroziv hemorajik gastrit genelde asemptomatiktir ,epigastrik ağrı, iştahsızlık, bulantı, kusma, hematemez, melena görülebilir. Ancak yakınmalar ve endoskopik bulgular korele değildir. Lezyonlar yüzeysel olduğundan, hemodinamiyi bozacak kadar kanama nadiren görülür. Laboratuvar bulguları non-spesifiktir, ciddi kanama olması halinde hematokrit düşer. Eroziv hemorajik gastrit, yoğun bakım hastalarında (travma, yanık, hipotansiyon, şok, sepsis, merkezi sinir sistemi hasarı, koagülopati, mekanik solunum, böbrek/karaciğer yetmezliği, multiorgan yetmezliği ilişkili olabilir) genellikle ilk 18 saat içinde görülür. Akut kanama olguların %6 sında vardır, hemodinamik

instabilite yapan kanama ise %1-3 oranında görülür. Kanama mortaliteyi arttırmakla birlikte nadiren ölüm sebebidir.

Portal hipertansiyona bağlı mide mukoza ve submukozasında kapiller ve venül düzeyde konjesyon oluşur. Portal hipertansif gastropati aşikar veya gizli kanamaya yol açabilir, bu hastalarda görülen kanamaların %25'i portal hipertansif gastropati kaynaklıdır (44, 53).

### **2.3.1.2. Akut helicobacter pylori gastriti**

Kronik h.p gastritinin sık görülmesine karşın akut h.p gastritine oldukça az rastlanmaktadır. Çünkü hastalığın akut döneminde dispeptik yakınmalar ya hiç bulunmadığından ya da çok az olduğundan ve bu dönemde hastalara genellikle ayrıntılı bir inceleme yapılmadığından yakalanma oranı düşüktür (54). Endoskopide genellikle mide mukozasında ödem ve hiperemi, histolojik incelemede nötrofil hakimiyeti görülür. Akut h.p gastriti tesbit edildiğinde, uygun eradikasyon tedavisi yapılmaz ise kronik gastrite ilerler (55).

### **2.3.2.Kronik gastrit**

Histolojik olarak lenfosit, plazma hücreleri ve çok az miktarda nötrofilleriner aldığı bir inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. İnflamasyon yamalı tarzda tutulum gösterir, başlangıçta yüzeyi ve gastrik mukozanın glandüler kısımlarını tutar. Bu tablo atrofi ve metaplazi gelişmesiyle daha şiddetli glandüler hasara doğru ilerleyebilir. Kronik gastrit histolojik özelliklerine göre süperfisiyal atrofik değişiklikler ve gastrik atrofi şeklinde ayrılabilir (50, 51).

#### **2.3.2.1.Kronik süperfisiyal gastrit**

Kronik gastritin erken evresi süperfisiyal gastrittir. İnflamatuvar değişiklikler yüzey mukozasının lamina propriasında sınırlıdır, ödem ve sellüler infiltrasyon vardır. Mukus hücrelerinde mukus azalır, glandüler hücrelerde mitotik şekillerin azaldığı görülür.Bu aşamadan sonra artık atrofi gelişir, inflamasyon mukozanın derinlerine doğru genişler, bezlerde progresif distorsiyon ve destrüksiyon vardır.



### 2.3.2.2. Atrofik gastrit

Kronik gastritin son evresi gastrik atrofidir. Glandüler yapılar kaybolmuş, inflamatuvar infiltrasyon çok azalmıştır. Endoskopik olarak mukoza oldukça incedir ve mukoza altındaki kan damarları açık olarak görülür. Atrofi otoimmün mekanizma ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşabilir. Otoimmün atrofik gastritte, oksintik mukozadaki paryetal hücrelere ve intrinsik faktöre karşı immün saldırı vardır. Otozomal dominant görülür. Kuzey Avrupa'da daha sıktır ve kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülür. HLA B8 ve DR 3 ile ilişkisi bulunmuştur (56, 57). Hashimoto tiroiditi ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir (58, 59). Paryetal hücre ve intrinsik faktöre karşı antikor geliştiği için hipoklorhidri, vitamin B12 eksikliği ve pernisiyöz anemi görülebilir. Bu hastalarda mide karsinoid tümör ve adenokarsinom riski vardır (60). Karsinoid tümör hipoklorhidri oluşturarak G hücrelerinde hiperplazi gelişmesiyle hipergastrinemi olmasına zemin hazırlar. Gastrinin kronik stimülasyonu ile histamin salgılayan enterokromaffin benzeri hücrelerde artış görülür (61). Bu hastalarda gastrik antrektomi sonrası gastrin seviyesinde ve tümör boyutlarında azalma gözlenmiştir (62, 63). Otoimmün mekanizmalı atrofik gastritte hp enfeksiyonu sık görülmez (64). Metaplastik epitelin ve hipoklorhidrinin hp kolonizasyonu için uygun olmadığı düşünülmektedir (65).

Çevresel kaynaklı oluşan atrofik gastrit, hp enfeksiyonu, diyet gibi faktörlere bağlı gelişir. Hem korpusta hem antrumda mukozalar değişiklikler görülür. Asit üretimi tamamen kaybolmaz buna bağlı olarak serum gastrin miktarı artmaz. Paryetal hücre ve intrinsik faktöre karşı antikor ve pernisiyöz anemi görülmez (60). Gastrik ülser ve intestinal tip mide kanseri için risk artmıştır (66, 67).

Kronik gastrit tutulum yerinin belirginliğine göre de sınıflandırılabilir. Tip A da otoimmün kaynaklı korpus tutulumunun hakim olduğunu, Tip B de ise h.p ile ilgili olarak merkezi tutulumunun hakim olduğunu söyleyebiliriz. A, B gastriti deyimi antrum ve korpusun karışık tutulumunu yansıtmak için kullanılır (51, 52).

### 2.3.2.2.1. Tip A Gastrit (Otoimmün gastrit)

Daha seyrek görülür ve temel olarak fundus ve korpusu tutar, antrumunu tutmaz. Tip A gastrit pernisiyöz anemi ile ilgilidir, pariyetal hücelere ve intrinsek faktöre karşı antikor oluşması nedeniyle otoimmün gastrit olarak da adlandırılır. Pariyetal hücelere karşı antikorlar pernisiyöz anemili hastaların %90'ından fazlasında ve tip A gastritli hastaların %50'sinde saptanır. Pariyetal hücre antikoru, H+/K+ ATPase enzimine karşı gelişir. Bu antikorlar mide mukus hüceleri için sitotoksiktir. Pariyetal hücre içeren mide bezi bu gastrit şeklinin temel hedefidir ve aklorhidri ile sonuçlanır. Bu gastrit tipinde T hücrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Pariyetal hücreler intrinsek faktörün kaynağıdır, yokluğu vitamin B12 eksikliği ile ve onun sekelleri ile (megaloblastik anemi, nörolojik bozukluklar) sonuçlanır. Mide asit salgısı arttıkça negatif feedback ile G hücresinden gastrin salgısı azalır. Aklorhidri geliştiğinde göreceli olarak antral mukozanın (G hücrelerinin yeri) sağlam olması nedeni ile hipergastrinemi olur. Gastrinin trofik etkisi sonucu mide karsinoid tümör gelişimi görülebilir. Gastrinin karsinoid gelişimindeki rolü, antrektomi ile birlikte bu lezyonlarda gerileme olduğu gözlemlenmesiyle doğrulanmıştır (51).

### 2.3.2.2.2 Tip B Gastrit (Hp gastriti)

Tip B gastrit veya predominant gastrit, kronik gastritin daha sık görülen şeklidir. Bunun nedeni h.p enfeksiyonu kaynaklı olmasıdır. 'Antral predominant' olarak tarif edilmekle birlikte, infekte kişilerde inflamasyonun korpus ve fundusa doğru ilerlediğini gösteren çalışmaların varlığı yanlış adlandırma olduğunu düşündürmektedir. Pangastrite dönüşüm zamanla ilişkilidir ve ortalama 15-20 yıla gerek olduğu hesaplanmıştır. Yaş ilerledikçe sıklığı artar, 70 yaşın üzerindeki insanlarda %100 civarında mevcuttur. Antral predominant bulgularla birlikte h.p sayısı erken dönemde yüksektir ve lamina propriada polimorfonükleer lökositlerle birlikte epitel hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği yoğun kronik inflamasyon vardır. H.p bakteri sayısı, kronik gastrit gastrik atrofiye ilerledikçe dramatik olarak azalır. H.p eradikasyonundan sonra histolojik iyileşme görülür (44, 51). H.p'ye bağlı kronik gastritte multifokal atrofik gastrit, bunu takip eden metaplazi gözlenir. Budurum mide adenokarsinomu gelişmesine neden olabilir. H.p günümüzde mide kanseri için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Geniş epidemiyolojik çalışmalarda mide adenokarsinom tanılı hastalarda, kontrol grubuna göre h.p insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür.

H.pylori seropozitifliği mide kanseri riskinin 3-6 kat artışına sebep olmaktadır. Yaşlılarda serolojik testin hatalı oluşu hesaba katıldığında bu risk 9 katına çıkabilir. H. pylori enfeksiyonu düşük dereceli B hücreli lenfoma (mide MALT lenfoma) ile de ilişkilidir. Kronik h.p enfeksiyonu T hücre üretimini uyararak B hücreli tümör oluşumunu teşvik eden sitokinlerin üretimine neden olur. Tümörün büyümesi h.p varlığına bağlıdır, h.p eradike edilerek tümör detam regresyon sağlanması mümkündür. Enfeksiyonun tedavisinden sonra tümörün gerilemesi bir yıldan fazla sürebilir. Hastalar belli periyotlarla endoskopik olarak takip edilmelidir. Eğer tümör histolojisi yüksek dereceli agresif lenfoma ise h.p eradikasyonuna cevabı kaybeder (51, 68).

### 2.3.3. İntestinal Metaplazi

Metaplazi bir dokunun yerini diğer bir dokunun almasıdır. Gastrik intestinal metaplazi, gastrik mukus hücrelerinin yerini intestinal mukus hücrelerinin almasıdır. Hücreler çoğunlukla intestinal tiptedir fakat bazı goblet hücreleri kolonda görülen mükün yapısını da içerirler. Jass-Filipe sınıflamasına göre intestinal metaplazi, komplet (Tip-I) ve inkomplet (Tip-II ve Tip-III) olmak üzere iki gruba ayrılır (69). Komplet tipte, absorbtif hücreler, paneth hücreleri ve goblet hücreleri vardır, bu hücreler siyalomükün salgılar. İnkomples tipte ise kolumnar epitel ve goblet hücreleri vardır. Tip-II'de goblet hücreleri nötral ya da asidik siyalomükün salgırlarken, Tip-III'de sülfomükün salgılar. Bu grupta ayrıca glandüler distorsiyon olduğu da görülmüştür. İntestinal metaplazi(IM) sıklıkla foveolar bölgeden başlar, metaplazi ilerleyip bezlerin yerini aldıka atrofi oluşmaya başlar. İntestinal metaplazide karsinom riski 10 kat artmıştır (70). Çin'de yapılan bir çalışmada, 3000 hastanın 4-5 yıllık takibinde IM'nin karsinoma ilerlemesinde tahmini oran 17-29 (odd ratio) olarak bulunmuş olup displazi varlığında riskin daha yüksek olduğu görülmüştür(71). Cassaro ve ark. kardiyadan pilora kadar olan küçük kruvaturdaki IM'nin, fokal ya da antrumda olandan, karsinomaya ilerleme yönünden daha büyük risk taşıdığıını göstermişler (72). IM gelişiminde en çok suçlanan ajan h.p olmakla birlikte, sigara ve yüksek oranda tuz içeren besinler de etyolojide önemli rol oynar. H.p, gastrik epitelde apoptozisi inhibe eder ve hücre proliferasyonunu indükler. Bu durum h.p eradikasyonuyla geriye dönüşüm gösterir (73, 74). Gastrik IM'de genetik değişiklikler de inceleme konusu olmuştur. Shigo ve ark. 12 mide kanserli hastanın %50'sinin komşu IM alanında p53 mutasyonu saptamışlardır(75). İmmünohistokimyasal olarak incelendiğinde de IM

alanlarında, özellikle Tip-III'de p53 akümüasyonu gözlenmiştir(76). Gastrik IM'de apopitozis inhibisyonunun bir başka nedeni de cox-2 ekspresyonudur. In vitro çalışmalar, cox-2 ekspresyonunun apopitozisi inhibe ettiği ve metastatik potansiyeli arttırdığını göstermiştir (77). Normal koşullarda midede cox-2 ekspresyonu ihmal edilebilir boyutlardadır ancak h.p gastritinde ekspresyonu artmaktadır(78). IM'de immünohistokimyasal yöntemlerle ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle cox2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ancak, başarılı bir h.p eradikasyonu sonrasında foveolar epitelde cox-2 ekspresyonunun devam ettiği görülmüştür (79). Gastrik IM'nin patogenezinde bazı büyüme faktörleri de incelenmiştir. Filipe ve ark. mide kanserli hastalarda, IM alanlarında TGF- $\alpha$  ve EGF reseptör1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir (80). İntestinal tip gastrik kanser, displazi ve multifokal intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Bu durum h.p enfeksiyonunun bir sonucudur. H.p diffüz tip gastrik kanser aleyhine dengeleri değiştirmiştir. Bu tip karsinomalar endeminin düşük olduğu bölgelerde gastrik karsinomların %50'sini oluşturur(81). Yaygın intestinal metaplazi varlığında hastada atrofik gastrit, B12 eksikliği, hiperplastik polip ve adenomlar birlikte görülebilir. İntestinal metaplazi sıklıkla bir başka nedenle yapılan biyopsi sonucunda saptanır.

#### **2.3.4.Peptik ülser**

##### **2.3.4.1.Tanımı**

Peptik ülser, üst gastrointestinal mukozada, muskularis mukozayı aşan, (>5mm) uzunluğunda derin doku kayıplarına verilen addır. Mukozaya zarar veren ajanlar (asit, pepsin, bakteriler,safra asitleri, ilaçlar) ile mukozal savunma ve tamir mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu doku kaybı gelişerek ülser meydana gelir. Peptik ülser görülme sıklığına göre bulbus, mide, özofagusun distal ucu, gastroenterostomi ameliyatlarından sonra anostomoz hattında ve postbulber segmentlerde yerleşebilir ve kronikleşme eğilimindedir (82, 83).Mide asidi mukozal hasarda önemli rol oynamaktadır. Etyolojik olarak 3 ana başlıkta incelenebilir.

##### **2.3.4.2.Ülser etyolojisindeki faktörler**

###### **2.3.4.2.1.Helicobacter pylori enfeksiyonu**

Helicobacter Pylori, peptik ülser hastalığının patogenezinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Peptik ülser hastalığı (PÜH), erişkin popülasyonun % 10'unda ömür

boyu devam eden, dünya çapında yaygın bir hastalıktır. H.pylori enfeksiyonu PÜH gelişimi riskini 3-4 kat artırır ve enfekte kişilerde yaşamları boyunca PÜH olma ihtimali %10-15 oranındadır. Coğrafik ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak gastrik ülser (GÜ) ve duodenal ülser (DÜ) hastalarının sırasıyla %90-100 ve %60-90'ında H. Pylori mevcuttur (84, 85). Gastrik ülserler, en sık mide küçük kurvaturunda korpus-antrum mukoza geçişinde görülürken duodenal ülserler ise genel olarak gastrik aside maruz kalan bulbusta görülür. Batı ülkelerinde duodenal ülser mide ülserlerinden yaklaşık 4 kat daha sık görülürken; diğer ülkelerde mide ülseri daha sık görülür. Duodenal ülserler 20 ila 50 yaş arasında, gastrik ülserler ise ağırlıklı olarak 40 yaş üzerinde sık görülür (102,104). Gastrik ülser asit üretiminin azaldığı hastalarda, genellikle korpus ve antrum arasındaki gastrik geçiş zonunda görülür. Asit üretimi normal ya da yüksek olan hastalarda ise, mukozal inflamasyonun en şiddetli olduğu distal mide ve proksimal duodenumda ülser gelişerek jukstapilorik ve duodenal ülser hastalığına neden olur (84, 86).

#### **2.3.4.2. 2.Non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar**

Non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), günümüzde en sık kullanılan ilaçlar olup uzun süreli kullanımlarında ölümcül olabilen peptik ülser gelişimine neden olabilirler(87). Genellikle risk faktörleri olan (65 yaş üstü, geçirilmiş peptik ülser hastalığı öyküsü, kardiovasküler hastalık öyküsü, antiagregan, kortikosteroid ve antikoagülanların birlikte kullanımı) hasta grubunda kullandığını görmekteyiz. Risk faktörü taşımayan kronik kullanıcılarda ciddi yan etki riski % 0,4 iken, birden fazla risk faktörü taşıyan hastalarda % 9'a kadar yükselmektedir (87-89).Hem midede hemduodenumda ülser görülebilir ancak gastrik ülser görülmesi tipiktir. NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) izoenzimleri üzerinden arasıidonik asitten prostoglandin sentezini inhibe ederek etki ederler. COX için iki farklı izoform vardır. COX-1; endotel hücreleri, gastrointestinal epitel ve trombositler dahil olmak üzere pek çok dokuda bulunur, COX-2 ise belli dokularda bulunur ve inflamasyon durumlarında indüklenir. Bu ilaçların gastrointestinal sistem üzerine toksik etkileri COX-1 izoformunun inhibisyonu ile meydana gelmektedir. COX-1inhibisyonu ile prostaglandin sentezi inhibe olur .Gastrointestinal sistemde mukozal kan akımı, mukus ve bikarbonat salınımı azalır ve gastrik mukozadaki sitoprotektif mekanizmalar bu durumdan etkilenir. Dolayısıyla mukozanın hasara duyarlılığı artar(87, 90). COX-2, gastrik lezyonların iyileşmesini

stimüle eder; bu nedenle COX-2'nin inhibisyonu da ülser oluşumunda rol oynayabilir (90, 91).

#### 2.3.4.2.3.Diğer

Sigaranın PÜH patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre ülser görülme sıklığının artmadığı ancak sigaranın iyileşme hızını düşürdüğü, tedaviye yanıtı azalttığı ve perforasyon gibi ülserle ilgili komplikasyonları arttırdığı görülmüştür (92). Sigara içenlerde artmış ülser diyatezinden sorumlu mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Teoriler arasında gastrik boşalma hızının değişmesi, proksimal duodenumda bikarbonat üretiminde azalma olması, H. Pylori enfeksiyonu riskinde ve sigara kaynaklı zararlı mukozal serbest radikal oluşumunda artış olması sayılabilir(82). Genetik yatkınlığın da ülser gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Duodenal ülser hastalarının birinci derece akrabalarında ülser gelişme riski üç kat artmıştır. O kan grubu da peptik diyatez için genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, H. Pylori, tercihen grup (O) antijenlerine bağlanmaktadır(82). Pediyatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada farklı gen polimorfizmlerinin h.p enfeksiyonuna duyarlılığın yanında aynı tedaviye verilen yanıtı da etkileyebileceğini göstermiştir(93). Psikolojik stresin PÜH'e katkıda bulunduğu düşünülmektedir, ancak patogenezin üzerinde psikolojik faktörlerin rolünü inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuştur. PÜH belirli kişilik özellikleri (nevrotik kişiler gibi) ile ilişkili olmasına rağmen, aynı özelliklerin, nonülser dispepsi ve diğer işlevsel ve organik bozuklukları olan bireylerde de mevcut olduğu görülmüştür(82, 94). Diyet peptik hastalıklarda rol oynamaktadır, ancak çalışmalar ülser oluşumu ile spesifik bir diyet arasında ilişki olduğuna işaret etmemektedir (100).

Bazı kronik hastalıklar ile PÜH'ün kuvvetli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir:

- Sistemik mastositoz
- Kronik pulmoner hastalık
- Kronik böbrek yetmezliği
- Siroz
- Nefrolitiazis
- Alfa 1- antitripsin eksikliği

Olası birliktelik gösteren hastalıklar ise şunlardır:

- Hiperparatiroidizm
- Koroner arter hastalığı
- Polisitemia vera
- Kronik pankreatit

Peptik ülser hastalığının patogenezinde birden fazla faktör rol oynamaktadır. En baskın nedenler h.p enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı olsa da diğer faktörlerin önemi gittikçe artmaktadır(95). Peptik ülser hastalığının diğer daha az yaygın nedenleri Tablo 5’de gösterilmiştir (100).

**Tablo 5:** H.p ve NSAİİ dışındaki PÜH nedenleri

Enfeksiyon	CMV, HSV, H. Heilmanni
İlaç/Toksinler	Bifosfonatlar, Kemoterötik ajanlar, Klopidoğrel, Kokain, Glukokortikoidler (NSAİİ ile alımında), mikofenolat mofetil, potasyum klorid
Diğer	Myeloproliferatif hastalıklar, duodenal obstruksiyon, infiltratif hastalıklar, iskemi, radyoterapi, sarkoidoz, crohn hastalığı, zollinger ellison sendromu

### 2.3.4.3.Yerleşim yerine göre ülserler

#### 2.3.4.3.1.Duodenal ülserler

Duodenal ülserler, batı toplumlarında (% 6-15) oranında görülmekte olup h.p’nin eradikasyonu ile sıklığı azalmaktadır. Duodenal ülserler en sık (>%95) duodenum ilk kısmında görülür. Genellikle (1cm) çapındadırlar, nadiren 3-6cm’ye (dev ülser) ulaşabilirler. Sınırları keskin, tabanı sıklıkla çevresinde fibrozis olan eozinofilik nekroz alanından oluşur.Duodenal ülserler nadiren malignleşir. Genellikle neden h.p ve NSAİİ ilişkilidir. Hastalarda birçok asit sekresyon anormallikleri tanımlanmıştır. Normal bireylerle karşılaştırıldığında, duodenal ülserli hastaların ortalama bazal ve noktürnal asit sekresyonunun arttığı görülmüştür(96).

### 2.3.4.3.2. Gastrik ülserler

Gastrik ülser, duodenal ülserlere göre daha geç yaşta ortaya çıkar, 6.dekatta pik yapar. Erkeklerde daha sık görülür. Malignleşme olma olasılığı duodenal ülsere göre daha fazladır. Benign ülserler sıklıkla antrum ile asit salgılayan mukoza bileşkesinin distalinde yerleşirler. H.p ilişkili ülserler antral gastrit ile ilişkili iken NSAİİ kullanımına sekonder gelişenlerde kronik aktif gastrit izlenmez. Duodenal ülserlerde olduğu gibi h.p ve NSAİİ ilişkili hasar, gastrik ülser oluşumunda da en önemli iki faktördür. Gastrik ülser hastalarında bazal ve/veya uyarılmış gastrik asit miktarı, normal ve/veya azalmıştır. Minimal asit varlığında gelişen ülserlerde ise ön planda olan mekanizma mukozal savunma faktörlerinde bozulma olmasıdır(82, 95).

### 2.3.5.Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı(ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi besinlerin alınmasıyla içerdikleri glutene karşı duyarlılığının neden olduğu immün aracılı enteropatidir (97, 98). Besinlerin malabsorbsiyonu ile sonuçlanan ince barsak mukoza ve submukozasının kronik inflamasyonu ile karakterizedir (99). Farklı popülasyonlarda prevalansı 1:85 ile 1:500 arasında değişmektedir(97). ÇH iki klinik alt tip olarak tanımlanmıştır. Klasik başvuru özellikleri kronik ishal, büyüme geriliği, karın şişliği ve kilo kaybıdır (100). ÇH olan bireylerin çoğu sessiz ya da atipik (subklinik) forma sahiptir ve örneğin DEA, osteoporoz, kriptojenik hipertransaminazemi ya da nörolojik semptomlarla sınırsızca başvurabilir (98). ÇH değişik hematolojik hastalıkların, sıklıkla aneminin, yaygın bir sebebidir. ÇH'de görülen anemi sıklıkla demir, folik asit, vitamin B12'nin malabsorbsiyonuna bağlıdır (101). DEA çölyak hastalığında en sık karşılaşılan anemi olup hem demir kaybının artması hem de demir emiliminin bozulması ile ilişkilidir(101). Oral demir desteğine dirençli DEA, ÇH'nin en sık ekstraintestinal bulgusudur ve aşık malabsorbsiyon olmadan hastalığın tek bulgusu olabilir(102). Diyetle alınan demirin absorpsiyonu proksimal ince barsakta olur ve sağlam mukozal yüzey ve intestinal asidite içeren birkaç faktöre bağlıdır. ÇH' de demir eksikliği absorpsiyon bozukluğu ile ilişkilidir, ancak GİS'de gizli kanama da olabilir (101). Refrakter DEA olan hastalarda çölyak sıklığı % 20'ye kadar çıkmaktadır (103). Serolojik testler ve ince barsak biyopsisi kullanılarak yapılan çalışmalarda DEA olan hastalarda çölyak 83 sıklığı % 0-8,7 arasında rapor edilmiştir. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH ise hastaların %2,6-5'inde saptanmış .İki çalışmada pozitif seroloji saptanan



hastalara biyopsi yapılmış, biyopsi ile hastaların % 2,3-4,7'sine ÇH tanısı konulmuş (104). Sonuç olarak, eğer GİS semptomları yoksa ya da spesifik değilse DEA ile ÇH arasındaki ilişki göz ardı edilmemelidir (97).

### **2.3.6. Neoplazi**

Üst GİS sistem tümörleri; ciddi üst GİS kanamalarının %1-5'ini oluşturur. Akut kanama tümörün geç dönem bulgusudur. Zaman içinde tümörün dışarı doğru büyümesiyle beslenme problemleri oluşur ve tümör yüzeyinde ülser gelişir. Ülserler frajil olup kenarları nodüler, ortası derindir, sızıntı şeklinde veya pulsasyon gösteren arteriyel kanamalar görülür. Tümör kanamalarının büyük çoğunluğu mide kaynaklı olup, genellikle histopatolojileri adenokanserdir. Üst GİS malignitelerinin yaklaşık yarısı kanama nedeniyle yapılan ilk endoskopik muayene sırasında konur (105). Birçok hasta asemptomatik olup, en sık semptomlar epigastrik ağrı, anormal kilo kaybı, kusma, anemi, disfajidir. H.p gastriti veya gastrik ülser malignite açısından risk oluşturur. Malign hastalarda kronik kan kaybına veya aşık kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi görülmektedir.

### **2.3.7. Gastrik-Özefagus varisler**

Karaciğer hastalığı varlığında görülen özefageal ve gastrik varislere bağlı üst gastrointestinal sistem kanamalar yüksek mortaliteye sahip hayat tehdit eden olaylardır. Sirozlularda saptanan üst gastrointestinal sistem kanamalarının başlıca nedeni varislerdir(106).

Varis kanamalar, reflü özefajite bağlı gelişen varis ülserasyonu veya varis içi basınç artışı sebebiyle meydana gelir (107). Varis gelişimi için portal ven basıncı 12 mmHg veya üzeri olmalıdır (108).

Akut varis kanaması tedavisinde; vazopressin, glipressin, somatostatin ve oktreotiddir. İlaçlar, portal kan akımını azaltarak veya intrahepatik ve kollateral dolaşımdaki direnci düşürerek kanamayı durdurucu etki yapar. Vazopressinin kullanımını kısıtlayan ciddi kardiyovasküler yan etkileri vardır. Birlikte sublingual veya intravenöz nitroglicerinin verilmesi, yan etkileri önemli derecede azaltır. Terlipressin veya glipressin, vazopressinin sentetik analogudur ve vazopressinden farklı olarak ciddi kardiyovasküler yan etkisi yoktur. Sadece terlipressinin, varis kanaması sonrası mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Somatostatin veya analoglar, portal basıncı düşürebilir

ve vazopressinin ekstrasplanknik vazokonstrüktif yan etkileri olmadan varis kanamalarını durdurabilir. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçların kanama kontrolünde başarıları %70-90 arasında olup, biri diğerinden üstün değildir(109).

Bugün için en yaygın kullanılan profilaktik tedavi, non selektif betablokörlerdir (propanolol, nadolol). Bu ilaçlar, kardiyak outputu azaltarak ve splanknik vazokonstrüksiyon yaparak portal basıncı düşürürler. Tedavi sonrası tekrar kanama oranı %40 lara kadar düşmektedir(108, 110). Bununla birlikte endoskopik ve medikal tedavi kombinasyonu daha etkili bir yöntemdir. Özefageal varis kanaması olan hastada endoskopik skleroterapi, band ligasyonu veya intravenöz vazopressin uygulaması başarısız olursa, skleroterapi veya ligasyon ikinci defa denenebilir. Sengstaken-Blakemore tüpü uygulanıp, 24 saat sonrasında tekrar kanama olursa cerrahi endikasyon konur. Portal hipertansiyona bağlı, akut kanamalı hastalarda transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPSS) yapılmasını savunanlar da vardır.

### **2.3.8. Mallory-Weiss lezyonu**

Bu lezyondaki kanama, mide kardiası mukozasındaki lineer, akut yırtıklardan kaynaklanır. %80-90 vakada mukoza yırtığı tektir ve genellikle küçük kurvatur boyunca yerleşir. Mallory-Weiss sendromunun, batınve toraks içi basınçlar arasındaki gradyent farkından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu gradyent fark ani kanama, hiperemesis gravidarum, pankreatite bağlı kusmalar, kemoterapiye bağlı kusmalar, doğum esnasında kanama gibi nedenlerle aniden ortaya çıkabilir. Hiatus hernisi olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir na sadece destekleyici tedavi verilmesi yeterli olur. Medikal tedavide antisekretuar ajanlar önerilir, her ne kadar asit-peptik durum değilse de bu hastalarda da gastrit bulguları mevcuttur (106). Kanama spontan durmayan hastalara endoskopik tedavi, intravenöz vazopressin infüzyonu veya radyolojik yöntemle sol gastrik arterin selektif embolizasyonu nadiren de cerrahi müdahale gerekebilir. Mortalite, kanamanın spontan durduğu hastalarda %3, cerrahi müdahale gerektiren hastalarda ise %15-25 civarındadır(110).

### **2.3.9. Dieulafoy lezyonu**

Dieulafoy lezyonu, arterin çapında küçülme olmadan submukozaya ulaştığı bir lezyondur. Bu arterler, üzerlerindeki mukozayı erode ederek gastrointestinal lümen

açılabilir dolayısıyla kanamaya neden olabilirler. Gastrointestinal traktusun her yerinde görülmekle birlikte; en sık proksimal midede yerleşim gösterirler. Masif ve tekrarlayıcı kanamaya neden olurlar. Günümüzde ilk tercih endoskopik injeksiyon yöntemleridir ve başarıyla uygulanmaktadır (109).

### 2.3.10.Özofajit

Mide muhtevasının özofagusa kaçması, gastroözofageal reflü , fizyolojik bir olaydır. Ancak bu fizyolojik olay sık, uzun süreli ve geceleri olduğunda patolojik bir durum söz konusu olur. Özofagusa olan reflü endoskopik ve/ve ya histopatolojik bulgulara neden olduğunda, reflü özofajiti deyiimi kullanılır. Özofajitten başlıca mide asidi sorumlu tutulmaktadır. Mide asidine karşı duyarlı olan özofagus mukozasında başlangıçta ödem, hiperemi ve erozyonlar oluşur. Ancak olayın devamında ülserasyonlar ve bunu takiben komplikasyonlar gelişebilir. Ülserasyon kanamaya ayrıca iyileşme döneminde lumende daralmaya neden olabilir. Akut kanama tedavisinde antisekretuar ilaçlarla birlikte, mukoza koruyucu ajanlar kullanılabilir. Bir damarı aşındırmış özofageal ülser varlığında endoskopik hemostatik yöntemleri kullanmak gerekebilir(108). Özofajite neden olan diğer nedenler arasında, alkalen reflü, ilaç, korozif madde, radyasyon ve enfeksiyonlar sayılabilir.

### 2.3.11. Diğer Nedenler

**Gastrik polipler** nadiren kanamaya neden olurlar. Adenomatöz, büyük ve saplı olan polipler masif kanama ile ortaya çıkabilirler. **Gastrointestinal sistem lenfomaları** kemoterapi öncesi veya sonrasında kanamaya neden olabilir. Tedavileri, esas olarak, neoplazm tedavisine yönelik olmalıdır. Hasta için uygunsa, ilk tercih cerrahizeksiyon olmalıdır. Cerrahi için uygun olmayan hastalarda endoskopik tedavi, anjiyografik tedavi veya radyoterapi denenebilir (108).

Özellikle yaşlılarda üst gastrointestinal sistem kanaması için **arteriovenöz malformasyonlar** mutlaka düşünülmelidir. Klasik olarak bunlar aort stenozu ile ilikilidir. Vasküler malformasyonlar tipik olarak kronik kan kaybına neden olur. Bu lezyonlar sporadik olduğu gibi siroz, renal yetmezlik, radyasyon hasarı, çeşitli kollajen vasküler hastalıklar ve herediter hemorajik telenjiektazi gibi diğer hastalıklarla da görülebilir.

Bulboduodenal lezyonlar, duodenal divertikül, gastroduodenal Crohn, Behçet hastalığı, primer kan diskrazileri, kollajen doku hastalıklar, poliarteritis nodosa, AIDS'e bağlı fırsatçı enfeksiyonlar, kaposi sarkomu ve amiloidozda mide tutulumu da üst gastrointestinal sistem kanama nedenlerindedir (106).

#### **2.4.Demir eksikliği anemisi yapan alt gis patolojiler**

Alt GİS kanamaları, Treitz ligamentinin distalinden anüse kadar olan kısımdan kaynaklanan kanamalardır. Üst GİS kanamasına göre daha nadir görülür, ileri yaş ve erkek cinsiyette görülme sıklığı daha yüksektir. 100000 kişilik popülasyonda 20-36 hasta alt GİS kanaması ile başvurmaktadır (111, 112). En sık görülen alt GİS kanama nedeni hemoroid divertikülozistir. Anjiyodisplazi, maligniteler, kolonik polip, kolit, rektal ülser, hemoroid ve anal fissür diğer alt GİS kanama nedenleri arasındadır (113).

##### **2.4.1.Divertikülozis**

Kolonik divertikül, kolonik mukoza ve submukozanın mürsküler tabakaya herniasyonu ile oluşur. Genellikle sol kolonda bulunur ve asemptomatiktir. Sağ kolondaki divertiküller ise sol kolon yerleşimli olanlara göre kanama açısından daha risklidir (68, 69). Divertikülozis tanılı hastaların %3-5'inde divertikül kanaması gelişmektedir (114). Genellikle ileri yaş, NSAİİ kullanımı olan ve ağrısız hematokezya ile başvuran hastalarda tanımlanmıştır (115). Hastaların %75'inde kanama spontan dururken, lezyonun dört yıl içinde tekrar kanama riski %18'dir(116). Divertikül kanaması nedeniyle kolonik rezeksiyon yapılan hastalarda ise bu oran %4 tespit edilmiştir. Kolonoskopik hemostaz yöntemleri arasında termal koagülasyon, epinefrin enjeksiyonu, hemoklips, sklerozan madde enjeksiyonu gibi seçenekler mevcuttur(117). Endoskopik yöntemlerin başarısız olduğu lezyonlarda ise anjiyografik embolizasyon ve cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir.

##### **2.4.2.Kolonik Anjiyoektazi (Anjiyodisplazi)**

Anjiyodisplazi, kolondaki submukozal venlerin ektazik, dilate olması ile karakterizedir . Gastrointestinal sistemin en sık görülen vasküler anomalisidir. Alt gastrointestinal sistem kanamalarının %6'sından sorumlu olup 60 yaş üzerindeki bireylerde divertikülozdan sonraki en sık ikinci sebebi oluşturmaktadır. Üst

gastrointestinal sistem kanamalarının ise %1,28'inde etyoloji anjiodisplazidir ve en sık mide ve duodenumda lokalizedir. Orjini bilinmeyen gastrointestinal sistem kanamalarının %30-40'ını ince barsak anjiodisplazileri oluşturur. Kalın barsakta ise en sık çekum ve sağ kolonda izlenmektedir . Anjiodisplazi oluşum sebepleri tam olarak bilinmemekle birlikte yaşlanmaya bağlı olarak damar duvarında oluşan dejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (118).

Klinikte hematemez, melena, hematokezya veya asemptomatik şekilde karşımıza çıkabilir. Kanama genellikle düşük hızda olmakla birlikte vakaların %15'inde masif kanama olabilir. Yine %10,15 oranında sadece demir eksikliği anemisi ve aralıklı gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde izlenebilir. Anjiodisplazik kanamaların %90'ı kendiliğinden durur. Mortalite ve morbidite kanamanın şiddetine, hemodinamik instabiliteye, yaşa ve komorbid medikal koşullara bağlıdır (119). Tedavide sıklıkla skleroterapi, heater probe ve band ligasyon gibi endoskopik yöntemler kullanılmakla birlikte östrojen-progesteron preparatları da kullanılabilir. Medikal ve endoskopik tedaviye cevap alınamayan hastalarda ise tedavi cerrahi rezeksiyondur(120, 121).

Mide ve ince barsakta da görülebilir. Asemptomatik olabileceği gibi aşikar kanama, aralıklı kanama ya da gizli kanama ile prezente olabilir. En sık sağ kolonda görülür ve ileri yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Endoskopik müdahale yöntemleri ile tedavi edilir(122).

### **2.4.3.Kolit**

Kolit, kolon mukozasının inflamasyonudur. İskemik kolit, enfeksiyöz kolit ve inflamatuvar barsak hastalıkları bu gruba dahildir.

İskemik kolit, ağrılı ya da ağrısız hematokezya ile prezente olabilir. Ağrısız olan formda hipoperfüzyon ya da hipoksiye sekonder mukozal kanama görülmekteyken, ağrılı formda büyük damar oklüzyonu ve buna bağlı majör kanama gelişmektedir. İskemik kolit kanaması genellikle kendini sınırlarken, hastaların yaklaşık %10'unda yüksek riskli kanama nedeniyle endoskopik tedavi uygulanmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalıkları nadiren alt GİS kanamasına neden olmaktadır. Genelde medikal tedavi ile kontrol altına alınmakla birlikte kanamanın ciddiyetine göre endoskopik ve cerrahi tedavi yöntemleri de uygulanabilmektedir.

Enfeksiyöz kolit; campylobacter, salmonella, shigella, enterohemorajik escherichia koli, sitomegalovirus, clostridium difficile gibi etkenlerin neden olduğu bir alt GİS kanama sebebidir. Asıl tedavi antibiyoterapi olup genellikle endoskopik müdahale gerektirmemektedir.

#### **2.4.4.Kolon polipleri ve maligniteler**

Kolon polipleri ve maligniteler genellikle akut alt GİS kanaması öncesi demir eksikliği anemisi ile prezente olan kronik gizli kanamaya neden olur. Akut kanama geliştiğinde endoskopik hemostaz yöntemleri ve cerrahi tedavi uygulanabilmektedir.

Gastrointestinal polipler daha sık olarak kolonda görülürler. Kolon polipleri tanım olarak kolon mukozasından lümene doğru gelişen kabarıklıkları ifade eder (13). Kolonoskopide sıklıkla görülen patolojilerdir. Düz ya da saplı olarak görülebilen kolon polipleri rektal kanama, kronik karın ağrıları, bulantı, kusmaya sebep olabileceği gibi dışkılama alışkanlığını da değiştirebilir.

Polipler, histolojik yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

- a) Neoplastik Polipler
  - Tübüler Adenom
  - Villöz Adenomlar
  - Tübülovillöz
  - Yassı Adenomlar
  - Serrated Adenomlar
- b) Nonneoplastik polipler
  - Hamartomatöz
  - İnflamatuvar psödopolipler
  - Hiperplastik
  - Submukozal (Lipomatöz, Leiomyoma)

Kolonik adenomların eradikasyonu, kanser riski ve mortaliteyi en aza indirmek için önemlidir. Bu durum ABD’de geniş tarama programlarının başlaması ile kolorektal kanser insidansının azalması ile desteklenir (123). İki santimetre üzerindeki büyük adenomların kolonoskopik olarak çıkarılmasından sonra komplet rezeksiyon uygulanıp uygulanmadığının değerlendirilmesi için takip kolonoskopisi 3-4 ay sonra yapılmalıdır. Eğer rezidüel polip dokusu kaldıysa eksize edilmeli ve 3-6 ay sonra kontrol

kolonoskopisi yapılmalıdır. İki veya üç kolonoskopik girişimden sonra tam rezeksiyon sağlanamazsa cerrahi çıkarım önerilmelidir. High grade displazi, sadece rezeke edilen polipte tesbit edildiyse noninvaziv olarak tanımlanır; rezeksiyon sınırları neoplastik doku içermiyorsa ek tedavi ihtiyacı yoktur (124).

Kolon malign neoplazmları da aşikar veya gizli kanama yaparak demir eksikliği anemisine neden olmaktadır. Akut kanama tümörün geç dönem bulgusudur. Tümör büyüdükçe, tümör dokusunda beslenme problemleri oluşur ve tümör yüzeyinde ülser gelişir. Ülser frajil olup, sızıntı şeklinde veya pulsasyon gösteren arteriyel kanamalar yapabilir.

#### **2.4.5.İnternal hemoroid ve anal fissür**

İnternal hemoroid ve anal fissür varlığında defekasyon esnasında ya da sonrasında parlak kırmızı renkli kanama olur. Yetişkin populasyonun yaklaşık %10'unda minimal rektal kanama görülmektedir. Bununda %70-80'i hemoroidal hastalığa bağlıdır. Kanama en sık ve en erken görülen semptomdur. Bu lezyonlardan kaynaklanan kanamalar genelde kendini sınırlamakla birlikte nadiren hospitalizasyon gerektirecek boyutta olabilir. Diyet düzenlemesi, sıcak su banyosu ve rektal lumbrikan ajanlar önerilmekle birlikte, endoskopik ve cerrahi yöntemler de uygulanabilmektedir.

#### **2.4.6.Rektal ülser**

Rektal ülserler; NSAİİ, antiagregan, antikoagülan kullanımı, stres maruziyeti, radyasyon maruziyeti gibi peptik ülser ile benzer etiyoolojiye sahip bir alt GİS kanama nedenidir. Rektal ülserler de endoskopik tedavi yöntemlerinin başarı ile uygulanabildiği lezyonlardır.

#### **2.4.7.Meckel divertikülü, ince barsak ülserleri, tümörleri ve divertikülleri**

Özofagogastroduodenoskopi ve kolonoskopi ile odağı bulunamayan diğer kanama nedenleridir. Odak saptama amaçlı baryum grafi, baryum enteroklizis, batin BT, BT enteroklizis, BT enterografi, MRI enteroklizis ve enterografi, kanama sintigrafisi, anjiyografi, push enteroskopi ve kapsül endoskopi kullanılabilir.

### **3.MATERYAL VE METOD**

01.01.2016 ile 31.12.2017 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesine İç Hastalıkları Polikliniği'ne DEA nedeniyle başvuran hastalardan endoskopik inceleme istenen ya da Gastroenteroloji Polikliniği'ne bu tanı ile endoskopik inceleme için yönlendirilen, erkek ve postmenopozal kadın olmak üzere toplam 234 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### **3.1.Çalışmaya alınma kriterleri**

- Kadınlarda postmenopozal dönemde olmak
- Erkeklerde *18 yaş üstü olmak*
- Erkeklerde Hb < 13 gr/dl, kadınlarda ise Hb <12 gr/dl olması
- Demir parametrelerinin demir eksikliği ile uyumlu olması
- Diğer anemi nedenlerinin ekarte edilmiş olması
- Demir eksikliği anemisini açıklayacak aşikar kanama olmaması

#### **3.2.Hasta verilerinin toplanması**

01.01.2016 ile 31.12.2017 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne DEA nedeniyle başvuran erkek ve postmenopozal kadın hastalardan endoskopik inceleme istenen ya da Gastroenteroloji Polikliniği'ne bu tanı ile endoskopik inceleme için yönlendirilen hastaların laboratuvar bulguları hastane otomasyon sistemi Karmed yazılım, endoskopi bulguları ( gastroskopi; özefagus, mide, bulbus, duodenum kolonoskopi; terminal ileum, çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, rektum, anal kanal) endoskopi bilgisayar sistemine patoloji veri tabanı incelenerek patoloji bulguları retrospektif inceleme yapılarak veriler toplandı. Endoskopide tespit edilen patolojiler kaydedildi.Endoskopik biopsilerde özefagus, mide, duodenum, bulbusdan alınan biopsi sonuçları kaydedildi.

#### **3.3.Tanı**

- Demir eksikliği anemisi ile uyumlu laboratuvar değerleri; erkeklerde Hb < 13 gr/dl, kadınlarda ise <12 gr/dl olması, düşük serum demir düzeyi (< 30 µg/dl), düşük transferrin saturasyonu (< % 10-15) veya düşük ferritin düzeyi (<15 µg/l) ve azalmış MCV (< 80 fl) olarak tanımlandı.



### **3.4. Hasta kaydı ve istatistiksel deęerlendirmeler**

Hastaların laboratuarda bakılan demir eksikliği anemi parametreleri (demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, hemoglobin, mcv) kaydedildi. Ögd'de özefagus, mide, bulbus, duodenum, kolonoskopide terminal ileum, çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, rektum, anal kanal incelendi. Endoskopide görülen patolojiler kaydedildi. Mide, duodenum, bulbusdan alınan biopsi sonuçları kaydedildi. Kaydedilen verilerin istatistiksel analizleri için IBM SPSS Statistics 20 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Hastaların sayısı, yaş ve demir eksikliği anemisi laboratuvar değerlerinin ortalaması, lezyonların sayısı, yüzdesi hesaplanarak tanımlayıcı istatistiksel analiz yapıldı.



## 4.BULGULAR

Çalışmamızda, Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında gastroenteroloji endoskopi ünitesine, demir eksikliği anemisi etyoloji araştırılmak üzere yönlendirilen erkek ve postmenopozal kadın hastalarının endoskopik verileri retrospektif incelendi. 108 kadın, 126 erkek olmak üzere toplam 234 hasta değerlendirildi.

Tüm hastaların yaş ortalaması 64,0 erkek hastaların yaş ortalaması 62,22 kadın hastaların yaş ortalaması ise 66,11 idi. Tüm hastalarda ortalama hemoglobin(Hb) değeri 10,82 erkek hastalarda 10,98 kadın hastalarda 10,66 idi. Ferritin ortalaması ise tüm hastalarda 30,86 erkek hastalarda 33,71 kadın hastalarda ise 28,02 idi (Tablo:5)

**Tablo 5:**Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

Ortalama	Erkek	Kadın	Tüm hastalar
Yaş	62,2±13,6	66,1±8,9	64,0±11,8
Demir	16	38,65	35,43
TDBK	453	387,33	387,24
TS (%)	8,35	9,34	8,84
Ferritin	33,71	28,02	30,86
Hemoglobin	10,98	10,66	10,82
MCV	78,32	81,10	79,71

Üst gis endoskopisi yapılan 203 hastanın 156'sında gastrit görüldü. Gastritlerin en sık süperfisyal tipte olduğu, tutulum olarak da en sık pangastrik tutulum yaptığı görüldü ( Tablo:6)

**Tablo 6:** Gastritlerin özellikleri

<i>Tutulum</i>	<i>N (%) (203 hasta)</i>	<i>Tipi</i>	<i>N (%) (203 hasta)</i>
Antrum	14 (6,8)	Süperfisyal	109 (53,7)
Korpus	2 (0,9)	Alkalen reflü	46(22,7)
Korpus dominant	3 (1,4)	Portal hipertansif	1 (0,5)
Pangastrik	137 (67)	Hemorajik	0
Normal	47 (23)	Hiperplastik	0
		Normal	47 (23)

ÖGD yapılan hastaların 44'ünde (%21) eroziv gastrit, 23'ünde (%11) gastrik ülser, 12'sinde (%5,9) bulbodyodenal ülser, 26 hastada ise (%12,8) bulbodyodenit tesbit edildi.

21 hastada atrofi (%10,3) 5 hastada metaplazi (%2,5) 15 hastada (%7,3) polip tespit edildi. Hastalardan 14 ü gastrektomili (%6,9) idi. 10 hastada özefajit (%4,9) 5 hastada özefajial varis (%2,5) 1 hastada (%0,5) özefajial kitle, 1 hastada gastrik vasküler ektazi (%0,4) olduğu gözlemlendi (Tablo:7)



**Tablo 7:** Üst gis endoskopide lezyonların dağılımı

ENDOSKOPİK BULGULARIN DAĞILIMI		n(%)
Özefagus	Özefajit	10 (4,9)
	Varis	5(2,5)
	Kitle	1(0,5)
	Normal	187(92,1)
Gastritler	Gastrit	156 (76,8)
	Normal	47 (23,1)
Gastrik Erozyonlar	Antral	36(17,7)
	Korporal	2 (0,9)
	Pangastrik	6(2,9)
	Normal	159 (78,3)
Gastrik ülser	Kardia	4(2)
	Korpus	5(2,5)
	Antrum	13(6,4)
	Antrum+korpus	1(0,5)
	Normal	180 (88,7)
Bulbo-duodenal ülser	Bulbus	11(5,4)
	Duodenum	1(0,5)
	Bulbus+Duodenum	0 (0)
	Normal	191(94)
Bulbo-duodenit	Bulbit	10(5)
	Erozivbulbit	3(1,5)
	Duodenit	7(3,4)
	Bulboduodenit	6(3)
	Normal	177(87,1)
Diğer	Atrofi	21(10,3)
	Metaplazi	5(2,5)
	Polip	15(7,4)
	Gastrektomi	14(6,9)
	GAVE*	1(0,4)
	<b>Toplam</b>	203

\*GAVE: Gastrik Vasküler Ektazi

ÖGD yapılan 203 hastanın 195'ine patolojik tanı elde etmek amacıyla biopsi yapıldığı, bu hastaların 144'ünde gastrit (% 73,8) 79'unda reaktif gastropati (%40,5) 72'sinde (%37) h.p (+) olduğu görüldü. 7 hastada adenokarsinom (%3,5) 3 hastada çölyak (%1,5) 1 hastada lenfoma (%0,5) 1 hastada ise gastrointestinal stromal tümör (%0,5) tesbit edildi (Tablo:8).

**Tablo 8:** Üst gis patolojik tanıların dağılımı

<i>TANI</i>	<i>N (%)</i>
<i>Hp<sup>1</sup></i>	72(35,4)
<i>Gastrit</i>	144(70,9)
<i>Atrofi</i>	27(13,3)
<i>İM<sup>2</sup></i>	54(26,6)
<i>Displazi</i>	11(5,4)
<i>Adenoca</i>	7(3,4)
<i>Reaktif gastropati</i>	79(38,9)
<i>Çölyak</i>	3(1,4)
<i>Polip(benign)</i>	15(7,3)
<i>GIST<sup>3</sup></i>	1(0,4)
<i>Lenfoma</i>	1(0,4)
<i>Toplam</i>	195(100)

<sup>1</sup>: Helikobacter pylori

<sup>2</sup>:İntestinal metaplazi

<sup>3</sup>:Gastrointestinal stromal tümör

104 hastaya kolonoskopi yapıldı. En sık görülen lezyonlar sırasıyla polip 31 hastada (%29,8), hemoroid 20 hastada (%19,2), divertikül 11 hastada (%10,6) olduğu görüldü (Tablo:9)

**Tablo 9:** Kolonoskopik bulgular

<b>KOLONOSKOPI</b>	<b>N (%) (104)</b>
<b>Hemoroid</b>	20(19,2)
<b>Divertikül</b>	
-sağ	2(1,9)
-sol	9(8,6)
<b>Anjiodisplazi</b>	
-sağ	0(0)
-sol	1(0,9)
<b>Aftöz ülser</b>	4(3,8)
<b>Nonspesifik kolit</b>	9(8,7)
<b>İskemik kolit</b>	0(0)
<b>İBH*</b>	
-crohn	1(0,9)
-ülseratif kolit	5(4,8)
<b>Polip (sayı)</b>	
- <3	25(24)
- 3-10	6(5,8)
- >10	0(0)
<b>Polip (büyüklük)</b>	
- < 1cm	26(25)
- > 1cm	5(4,8)
<b>Kitle</b>	
-sağ	1(0,9)
-sol	2(1,9)

\*: İnflamatuvar barsak hastalığı

ÖGD yapılan hasta sayısı 203(%86,7) kolonoskopi yapılan hasta sayısı 104(%44,4) hem ögd hem kolonoskopi yapılan hasta sayısı ise 73(%31,2) idi. 2 hastada (%2,7) hem ÖGD hem kolonoskopi yapılmasına rağmen herhangi bir lezyon görülmedi (Tablo:10)

**Tablo 10:** Endoskopik işlem ve lezyon bulunma sayıları

İşlem	Lezyon (+)	Lezyon (-)	Toplam
ÖGD*	195	8	203
Kolonoskopi	61	43	104
ÖGD+Kolonoskopi	71	2	73

\*:Özefagogastroduodenoskopi

## 5.TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi en sık görülen anemi türüdür. Gelişmiş ülkelerde erkeklerde %2, postmenopozal kadınlarda %5 oranında görülmektedir (125). Demir eksikliği anemisinin bu hasta grubunda tesbit edilmesi, nedeninin bulunması mortalite ve morbidite açısından önemlidir.

Çalışma gurubumuzda erkek hastalar ve postmenopozal kadın hastalarda yaş ortalamaları benzer olup genel yaş ortalaması 64,17 idi. Madej ve ark. yaptığı bir çalışmada geriatrik popülasyonda demir alımının %97 oranında yeterli olduğunu göstermiştir (126).Bu durum, çalışma gurubumuzun yaş ortalamasını destekler nitelikte, DEA'nin geriatrik populasyondanedeninin çoğunlukla kronik kan kaybı ve emilim bozukluğuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca demir eksikliği nedeni ile farklı hasta gruplarında yapılan gastrointestinal uygulamalarda %43-86 oranında nedenin gastrointestinal kaynaklı olduğunun gösterilmesi çalışmamıza dayanak oluşturmaktadır(127). Demir eksikliği anemisi tespit edildiğinde, yapılan çalışmalarla hem üst hem alt gis taramanın birlikte yapılmasının hastalık nedenini belirlemede daha başarılı olduğugörülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi nedeni olabilecek patolojiye rastlamama oranı, kolonoskopide ise %46.55, gastroskopide %18.75 iki işlemin birlikte yapıldığı hastalarda ise %3.48 olarak saptandı. Çalışmamızda ise, benzer şekilde kolonoskopide %41,3 gastroskopide %3,4ve iki işlemin birlikte yapıldığı hastalarda %2,7 patoloji saptanmadı (128).

Üst gis endoskopi yapılan hastalarda en sık görülen lezyon Saruç ve ark. yaptığı çalışmada olduğu gibi noneroziv gastrit (%76,8) olarak bulundu(129).

Çalışmamızda HP enfeksiyonu tanısı histolojik olarak konuldu ve 72 hastada (%37) h.p (+)bulundu. Son yıllarda demir eksikliği anemisi ile h.p arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı artmaktadır. Amerika'dan Cardenas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da h.p enfeksiyonu DEA ile ilişkili bulunmuştur (130).Ülkemizde yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastaların %64ünde h.p (+), Ünal ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise %41 oranında h.p (+) liği tespit edildi.(131)(132). Bu durum h.p (+) liğinin demir eksikliği aneminse yol açan etkenler arasında olduğunu doğrulamakla birlikte; yapılan çalışmalara göre insidansının düşük olmasının sebebi tam olarak açıklanamamakla birlikte hastaların daha önce h.p tedavisi alma ihtimali,

geriatrik populasyon olması nedeniyle çoklu ilaç kullanımı gibi (özellikle de anti sekretuar ilaç kullanımı) nedenlerle açıklanabilir.

Normal populasyonun tersine gastrik ülser (%11,3) bulbo-duodenal ülsere (%5,9) göre daha sık görüldü. Bu durum hasta populasyonumuzda olduğu gibi, ileri yaşta gastrik ülserin daha sık görülmesiyle açıklanabilir (133).

DEA ile ilişkili diğer bir durum da gastrik atrofidir. Yapılan ÖGD’de atrofi görülen hasta sayısı 21 iken biopsi sonrası histolojik olarak atrofik gastrit tanısı konulan hasta sayısı 27 (%13,8) ye yükselmiştir. Aneminin başka nedenlerle açıklanamadığı durumlarda özellikle korpustan gastrik biyopsi alınması önemlidir(134).

Çölyak hastalığı emilim bozukluğu yaparak demir eksikliği anemisine yol açmaktadır. Demir eksikliği anemisi olan 490 hastanın incelendiği bir çalışmada, 288 hastaya yapılan gastroskopi sonucunda %0.69 oranında çölyak hastalığı tespit edildiği görüldü (135). Bir başka çalışmada 181 demir eksikliği anemisi hastası incelenmiş, hastaların 160’ına endoskopi yapılmış. Bu hastalardan 59’una duodenal biyopsi yapılmış ve 4 hastada (%6.7) çölyak hastalığı olduğu tespit edilmiştir(136). Çalışmamızda benzer şekilde ÖGD yapılan hastaların 3’ünde (%1,5) çölyak hastalığı tesbit edildi. Demir emilim bozukluğu yapan diğer bir etken olarak gastrektomi, 14 hastada (%6,9) görüldü.

Çalışmamızda kolonoskopi yapılan hastalarda ensik karşılaşılan patolojiler sırasıyla polip, hemoroid, divertikül olarak bulundu. Polipler yaşla birlikte sıklığı artan, maligniteye dönüşme olasılığı nedeniyle tesbit edildiğinde çıkarılması gereken lezyonlardır. Özellikleri ne olursa olsun, kolonoskopi sırasında saptanan tüm poliplerin çıkarılması, kolorektal kanser insidansını %76- 90 oranında azaltmaktadır (137). Ülkemizde kolonoskopi verilerini inceleyen çalışmalara bakıldığında Elazığ’da %7, Bursa’da %13.4 ve Isparta’da %20.7 oranında polip saptandığı görülmüştür (138)(137)(139). Çalışmamızda poliplerin daha yüksek oranda görülmesi, diğer çalışmalara göre özellikli bir hasta populasyonunun verilerinin incelenmesi, hasta çeşitliliğin az olması, yaş ortalamasının ileri olması ile açıklanabilir.

Hemoroidler ülkemizde ve batı toplumlarında oldukça sık görülen anorektal hastalıktır. Amerika’da erişkinlerin %50’sinden fazlasında hemoroid saptanmıştır (137).



Ülkemizde yapılan çalışmalarda Elazığ ilinde %32, Erzurum ilinde %17.6, Kıbrıs'da %31 ve Antalya ilinde %58 oranlarında hemoroid saptanmıştır (138)(140)(141)(142).

Hemoroidler en sık kanama ile prezente olduğundan, çalışmamızda hemoroidlerin %20 oranla ikinci sıklıkta görülmesinin sebebi aşikar kanaması olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir.

Ülseratif kolit görülme sıklığı yaş, cinsiyet, coğrafik bölge, etnik köken, sosyoekonomik düzey ile değişmekle birlikte 3-15/100.000/yıl, prevalans 80-120/100.000'dir (143). Ülkemizde ülseratif kolit sıklığı Elazığ'da yapılan çalışmada %3, Bursa'da ise %18.5 olarak tespit edilmiştir (138)(139). Düzce bölgesinde, alt gis endoskopi verilerinin retrospektif incelendiği bir çalışmada ülseratif kolit saptanma oranı %4.7 olarak bulunmuştur(137). Çalışma grubumuzda ülseratif kolit sıklığı benzer şekilde %4,8 oranında görüldü. Ülseratif kolit oranı crohn'a göre daha fazlabulundu.Bu durum, her ne kadar aşikar kanama ile başvuran hastalar dahil edilmemiş olsa da, ülseratif kolon hastalığının seyrinde daha fazla kanama görülmesiile açıklanabilir.

Kolonik divertiküller sık bir problem olup prevalansı yaş ile doğru orantılıdır. Görülme sıklığı 40 yaşlarında %5 iken, 60 yaşlarında %30 ve 80 yaşın üzerinde %60'lara ulaşmaktadır(144). Divertikülozlu hastaların %70'i asemptomatik olarak kalmaktadır. Yaklaşık %30'u ise divertikülit ve kanama ile komplike olabilmektedir (145).Bizim olgularımızda divertikül %10,5 oranında tespit edildi ve komplike divertikül saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda literatürle uyumlu olarak divertiküllerin %81,8 inin sol tarafta olduğu görüldü(162).

Anjiodisplazi özellikle yaşlılarda gastrointestinal sistem kanamalarının önemli bir sebebi olup genellikle sağ kolonda lokalizedir. Amerika'da kolonoskopik incelemede 50 yaş üzerindeki sağlıklı bireylerde anjiodisplazi sıklığı % 0,8 olarak saptanmıştır (136). Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte, demir eksikliği anemisi, kronik veya mortal akut kanama şeklinde seyredebilir(146). Çalışmamızda 1 hastada (%1) anjiodisplazi görüldü, literatürün aksine sol kolonda idi. Bu durumu; kolonoskopi yapılan hasta sayısının yetersizliğinden dolayı, açıklayıcı bir etken saptayamadık.

Demir eksikliği olan hastalarda gastrointestinal sistem kanserleri ilk akla gelen tanılardandır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi nedeniyle tetkik

edilen hastalarda, üst gis endoskopisi yapılan hastaların %0.9'unda, kolonoskopi yapılan hastaların %4.7'sinde adenokanser tanısı konmuştur (132). Başka bir çalışmada gis malignitesi görülme sıklığı %6-13 olarak rapor edilmiştir (147). Çalışmamızda demir eksikliği nedeniyle takipli hastalarda üst gis endoskopide %5,1 alt gis endoskopide %2,9 literatüre benzer oranda tüm gruplarda %5,7 oranında malignite saptandı (136). Üst gis malignitesinin daha fazla olmasının nedeni,gastroskopinin kolonoskopiye oranla daha fazla hastaya yapılmış olması, kolon malignitelerinin sıklıkla kanama ile prezente olmasından dolayı hasta grubumuzun dışında kalmış olması ihtimali, gibi nedenlerle açıklayabiliriz. Yine aynı sebeplerden bu oranlar, ilk sırada olmasa da gastrointestinal malign hastalıklarının demireksikliği etyolojisinde ayırıcı tanıda önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda DEA tanısı almış erkek ve postmenopozal toplam 234 hastaya yapılan, özofagogastroduodenoskopi ve/veya kolonoskopinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.Bu çalışmada aşağıdaki sonuçları elde ettik:

1. Hastaların yaş ortalaması  $64,0 \pm 11,8$  olarak tespit edildi.( Kadınların yaş ortalaması  $66,1 \pm 8,9$  iken, erkeklerin yaş ortalaması  $62,2 \pm 13,6$ ).

2. ÖGD'nin 203 hastaya, kolonoskopinin 104 hastaya ,71 hastaya ise hem ÖGD hem kolonoskopi yapıldığı görüldü.

3.ÖGD yapılan hastalardan 8'inde, kolonoskopi yapılan hastaların 43'ünde hem ÖGD hem kolonoskopi yapılan hastaların 2'sinde demir eksikliğini açıklayacak lezyon bulunamadı.

4.En sık ÖGD bulgusunun gastrit, gastritlerin en fazla süperfisyal tipte olduğu görüldü.

5. H.p (+) 72 hasta tespit edildi. Gastrik ülser 23 hastada bulbodoudenal ülser 12 hastada görüldü.

6. Çölyak hastalığı 3 hastada, atrofi 21 hastada görüldü. 14 hasta ise gastrektomi olduğu tespit edildi.

7. Kolonoskopi yapılan hastalarda en sık sırasıyla polip, hemoroid, divertikül saptandı.

8. Anjiodisplazi 1 hastada, İBH 6 hastada görüldü.

9. Gastrik kanser %4,6 , kolorektal kanser ise %2,9 oranında görüldü.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada,erkek ve postmenopozal kadın hastalarda DEA yapacak çok sayıda lezyon olduğu görüldü. Bu lezyonlarkronik kan kaybı yada emilim bozukluğu yaparak DEA'ya sebep olmaktadır. Bu yüzden, ögd ve kolonoskopi yapılan hastalarda lezyon tespit oranının yüksekliği de göz önüne alınarak, hem alt gis hem üst gis taramasının birlikte yapılmasının etyolojinin tespitinde büyük önemi olduğunu söylemek mümkündür.

Hasta sayısının az olması, her hastaya ögd ve kolonoskopinin birlikte yapılmamış olması, retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu konunun etyolojisinin daha iyi aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7.KAYNAKLAR

- 1.Türkiye hematoloji derneği 2011 eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları klavuzu.
- 2.Ali R.Demir eksikliği anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları. 1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005.s.553- 57.
- 3.E Yildizhan, Y Aydın, H Coşkun... - Turkish Journal of ... , 2014 - search.ebscohost.com The Prevalence And Characteristics Of Anemia In Geriatrics In The West Black Sea Region, Turkey.
- 4.Goddard AF, James MW, McIntyre AS and Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia, British Society of Gastroenterology.
- 5.Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Hematol. 2004; 2: 89- 95. .
- 6.Dilmener M, Bozfkıoğlu Y, Değerli Ü. Tanı ve tedavi. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri ,2004.
- 7.Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu,19-20 Nisan 2001, İstanbul, 23-32
- 8.Sipahi T. Nutrisyonel anemilerde yenilikler. 9.Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Isparta. www.thd.org.tr/doc/kurs\_pdf/9\_MSEK\_09.pdf. (erişim tarihi:28.06.2011)
- 9.Kısım I, Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007; 75: 671-678. .
- 10.Altay A. Demir desteği gerekli mi? Türk Çocuk Hematol Derg. 2009; 1: 82 45
- 11.World Health Organization. The prevalence of anemia in women: A tabulation of available information. 2nd edition, Geneva,1992
- 12.Nalbant S, Karan MA. İç hastalıkları uzmanının anemiye yaklaşımı rehberi. İç Hast Derg. 2010; 17: 7-15
- 13.Çoban E, Timurağaoğlu A. Yaşlı hastalarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2004; 24: 267-270
- 14.Trost BL, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 824-844. .
- 15.Dilek İ, Altun S, Tuncel İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. 2000; 2
- 16.Hallberg L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 1147-1160
- 17.Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. Sted. 1999; 8
- 18.Provan D. ABC of clinical haematology: iron deficiency anaemia. London .BMJ 2003; 1-5
- 19.Bülbül SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi.Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004 ; 13(12):446-50.
- 20.Guyton AC, Hall JE editors. Alyuvarlar ,anemi ve polistemi.In Textbook of Medical Physiology . çev.ed.Çavusoğlu H. 9B. İstanbul :Nobel Tıp Kitapevleri; 1996 .s.425-33
- 21.Beşışık SK.Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.

- 22.Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler . In Goldman L, Ausiello D, editors.Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006.s.1003-1008. .
- 23.Aydın Y.Demir eksikliği anemisi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.145-47.
- 24.Beşışık SK.demir eksikliği anemisi.In Dinçol G,Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji. .1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ; 2003. s.47-62
- 25.<https://www.slideshare.net/ZOnurUygun/demir-metabolizması> 13.08.2018.
- 26.Gümrük F, Altay Ç.Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi.Katkı Pediatri dergisi 1995 ;16(1) ;265-86.
- 27.Adamson JW.çev. Nevrüz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, editors.Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004 .s.660-666. .
- 28.Bülbül SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi.Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004 ; 13(12):446-50.
- 29.Nielsen P, Kongi R, Buggich p, Fischer R.Bioavailability of oral miron drugs as judged by a 59e-whole-body counting technique in patients with iron deficieny anemia .Therapeutic efficacy of iron (II)-glcine sulfate.Arzneimitte lforschung 2005;55(7):376 81. .
- 30.Tardyferon 80 ve Gynotardyferon eğitim kitapçığı .Pierre Fabre Medicament ,tıbbı eğitim bölümü.s.1-28. .
- 31.<http://www.main-board.com/573232/demir-emilimi-ferritin> 13.08.2018.
32. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T.Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi.Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990;10(3):198-201
- 33.Keskin A, Polat A, Türk t, sermez Y.Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliğinin değeri.Haseki Tıp Bülteni 2000 ;38(2):119-121.
34. Milman N.Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age,during blood donation and pregnancy .Int J Hematol 1996;63:103-105. .
- 35.Cook JD . Newer aspects of diognosis and treatment of iron deficiency .American Society of Hematology Educational Program Book. 2003 :40-61.
- 36.Serdar MA, Ceylan S, Kurt İ, Akkan T, Özgürtaş T, Türkman H, Olgun A, Tapan A, Kutluay T.Serbest eritrosit protoporfirin ile demir eksikliğinin değerlendirilmesi.Türk Biokimya Dergisi 2000; 25(3):99-103. .
37. Kalinyak KA.Çev.Kazık M. Hematopoetik sistem hastalıkları.In Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA, editors. Pediatri. Çev.ed. Yurdakök M.İstanbul: Güneş Kitabevi;2007.s.686-92. .
- 38.Diri H. Demir eksikliği anemili kadın hastalarda ferik demir ve ferröz demir tedavilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi; İnönü üniversitesi tıp fakültesi; Malatya 2007

- 39.Gülertan SY. Demir eksikliği anemisi olan kadın hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul-2008
- 40.Berkow B. The merck manual. Merck sharp & dohme research laboratories. 1987; 1103.
- 41.Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Current Opinion in Gastroenterology. 2009; 25: 122-128
- 42.Dede A. Uygur D, Yilmaz B, Mungan T, Ugur M. Intravenous iron sucrose complex vs. oral ferrous sulfate for postpartum iron deficiency anemia. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2005; 90: 238-239
43. Beşışık F. Gastritler. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A (editörler). İç Hastalıkları Kitabı. 1. baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2007. 819-21. .
- 44.Beşışık F. Mide ve Duodenum Hastalıkları. Ökten A (editör). Gastroenterolohepatoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. 37-74. .
- 45.Memik F. Peptik Ülser. Memik F (editör). Klinik Gastroenteroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 160-6. .
- 46.Axelrat AM, Fleicher DE. Gastritis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger and Fordtran's gastritis gastroenterology and liver disease. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 604-8. .
- 47.Aydın Ö, Eğilmez E, Karabacak T, Kanık A. Interobserver variation in histopathological assesment of Helicobacter pylori gastritis. World J Gastroenterol 2003;9:2232-5. .
- 48.Dolar E. Gastritler ve gastropatiler. Dolar E (editör). İç Hastalıkları kitabı.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 341-4. .
- 49.Price AB. Classification of gastritis-yesterday, today and tomorrow. Verh Dtsch Ges Pathol 1999;83:52-5.
- 50.Barbaros U, Borucu İ. Peptik ülser hastalığı. Erbil Y (editör). Tanı ve tedavi dahiliye.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. 738-41. .
- 51.Sandıkçı ÜM. Peptik Ülser Hastalığı ve İlgili Hastalıklar. Sağlıker Y (çeviri editörü). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.1649-65. .
- 52.Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Endoscopic and histological comparison of nonulcer dyspepsia with and without Helicobacter pylori infection evaluated by the modified Sydney system. Am J Gastroenterol 2000;95:2195-9. .
- 53.Heatley RV, Wyatt J. Gastritis and duodenitis. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds). Bockus Gastroenterology. 4th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1995. 941-9. .
- 54.Graham Y,Dixon MF. Gastritis and Helicobacter pylori. In: Graham Y, Genta R, Dixon MF (eds). Lippincott Williams & Wilkins. 3rd edition. Philadelphia: W. B. Saunders;1999. 177-88. .
- 55.Sipponen P, Kosunen TU, Vale J, Riihela M, Seppala K. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. J Clin Pathol 1992;45:319-23. .
- 56.Keki, M., Siurola, M., Varis, K.,: Classification Principles and Genetics of Chronic Gastritis . Scand. J. Gastroenterology, 22: (supp 144): 1, 1987.
- 57.Varis, K., İkohomaki, T., Harkone, M.: Gastric Morphology, Functions and Immunology in First Degree Relatives of Proband with Pernicious Anemia and Controls. Scand. J. Gastroenterology, 14:129, 1979.
- 58.Kenney, J.A. Jr.,C.: Vitiligo. Dermatol. Clin., 6: 425, 1988.
- 59.Lehsin, M.: Polyglandular Autoimmune Syndromes. Am.J. Med. Sci., 290:77, 1985.
- 60.Gastric Cancer, Atrophic Gastritis. Up To Date 11.2 .

61. Bordi, C., Plato, P., Carfagna, G.: Fundic Mucosa in Patients with Chronic Atrophic Gastritis. *Digestion*, 35(supl 1):130, 1986.
62. Hirchowitz, B.L., Griffith, J., Pellegrin, D., Cummings, O.W.: Rapid Regression of Enterochromaffin Like Cell Gastric Carcinoids in Pernicious Anemia After Antrectomy. *Gastroenterology*, 102:1409, 1992.
63. Kern, S.E., Yardley, J.H., Lazenby, A.J.: Reversal by Antrectomy of Endocrine Cell Hyperplasia in the Gastric Body in Pernicious Anemia. A Morphometric Study. *Mod. Pathol.*, 23: 561, 1990.
64. Fong, T.L., Dooley, C.P., Dehes, M.: Helicobacter Pylori Infection in Pernicious Anemia. A prospective controlled study. *Gastroenterology*, 100:328, 1991.
65. Siurala, Sipponen, P., Keki, M.: Campylobacter Pylori in a Sample of Finnish Population: Relations to Morphology and Functions of Gastric Mucosa. *Gut*, 29: 909, 1988.
66. Schrager, J., Spink, R., Mitra, S.: The Antrum in Patients with Duodenal and Gastric Ulcers. *Gut*, 8: 497, 1987.
67. Antonioli, D.A.: Gastric Carcinoma and its Precursors. In: *Gastrointestinal Pathology*, Goldman, H, Appelman, HD, Kaufman N (Eds), United States and Canadian Academy of Pathology Monograph in Pathology No. 31, Williams & Wilkins, Baltimore 1990, p.144.
68. Dursun M, Göral V, Canoruç F, Yıldız F, Tuzcu A. İki mide malt lenfoma vakasının Helicobacter pylori eradikasyonu ile başarılı tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2002;13:103-7.
69. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach (abstract). *Histopathology* 1980; 8:271-9.
70. Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia type and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia (abstract). *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9
71. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001; 345: 784-9.
72. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1431-8.
73. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by Helicobacter pylori. *Gut* 1996; 38:498-501.
74. Leung WK, Yu J, To KF, et al. Apoptosis and proliferation in Helicobacter pylori-associated gastric intestinal metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1467-72.
75. Shiao YH, Rugge M, Correa P, et al. P53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* 1994; 144: 511-7.
76. Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 971-3.
77. Tsujii M, DuBois RN. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostoglandin endoperoxide synthase-2. *Cell* 1995; 83: 493-501.
78. Chan FK, To KF, Ng YF, et al. Expression and cellular localization of COX-1 and -2 in Helicobacter pylori gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 187-93.



79. Sung JY, Leung WK, Go MYY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157:729-35.
80. Filipe MI, Osborn M, Linehan J, et al. Expression of transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor in precursor lesions to gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 71: 30-6.
81. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer (abstract). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-42.
82. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015. .
83. Huh CW, Kim BW. Clinical Significance of Risk Factors for Asymptomatic Peptic Ulcer Disease. *Clin. Endosc.* 2017 Nov;50(6):514-515. doi: 10.5946/ce.2017.1.
84. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):449-90. .
85. Epub 2017 Nov 30. 38 59. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann. Intern. Med.* 1994 120:977-981.
86. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. *Gastroenterology.* 1999 May;116(5):1217-29. .
87. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr.* 2017 Jun; 40(3): 91–93. Published online 2017 Jun 1. doi: 10.18773 / austprescr. 2017.037. .
88. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127- 46. <https://doi.org/10.1007/BF03261999>. .
89. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)609009](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)609009). .
90. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015; 8: 105–118. Published online 2015 Feb 20. doi: 10.2147/JPR.S75160. .
91. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanas A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(5):605–621.
92. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O, Grønbaek M, Sørensen TI. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology.* 2000 Jul;11(4):434-9.
93. Mărginean MO, Mărginean CO, Melit LE, Voidăzan S, Moldovan V, Bănescu C. The impact of host's genetic susceptibility on Helicobacter pylori infection in children. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(30):e7612. doi: 10.1097/MD.00000000000007612. .
94. Melinder C, Udumyan R, Hiyoshi A, Brummer RJ, Montgomery S. Decreased stress resilience in young men significantly increases the risk of subsequent peptic ulcer

- disease - a prospective study of 233 093 men in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 May;41(10):1005-15. doi: 10.1111/apt.13168. Epub 2015 Mar 23.
- 95.McColl KE. Helicobacter pylori-negative ulcer disease. *J Gastroenterol.* 2000;35 Suppl 12:47- 50. .
- 96.Capurso G, Martino G, Grossi C, Annibale B, Delle Fave G. Hypersecretory duodenal ulcer and Helicobacter pylori infection: a four-year follow-up study. *Digest Liver Dis* 2000;32: 119- 24. .
97. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14: 7381-5.
- 98.Baccini F, Spiriti MA, Vannella L, et al. Unawareness of gastrointestinal symptomatology in adult coeliac patients with unexplained iron-deficiency anaemia presentation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 915-21.
- 99.Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2006;7:6585-93. 100.Mody RJ Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:169-72.
- 101.Halldanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-421.
- 102.Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, et al. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004;38: 756-60.
- 103.Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 673-8.265.
- 104.Ransford RAJ, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 228-33.
- 105.Cotton PB, Rosenberg MT, Waldram RP, Axon AT. Early endoscopy of oesophagus, stomach, and duodenal bulb inpatients with haematemesis and melaea. *Br Med J* 1973; 2: 505-509.
- 106.Bass BL, Turner DJ. Acute gastrointestinal hemorrhage. Townsend CM (ed). *Sabiston Textbook of Surgery.* 17th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2004. 1244-1255. .
- 107.Törüner M. Gastrointestinal hastalkların belirtileri. Geçim 7 E (Çeviri ed). *Cerrahinin İlkeleri.* 1. bask. Ankara: Antp; 2004. 1053-1100. .
- 108.- Alkm H, +amaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Özden A, +ahin B, Yılmaz U, Soykan 7 (ed). *Gastroenteroloji.* 1. bask. Ankara: Fersa Matbaacılık; 2002. 141-148. .
- 109.Memiolu K. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları. *Türkiye Klinikleri J SurgMed Sci* 2005; 1(4):1-6. .
- 110.Türel Ö. Gastrointestinal kanamalar. Kalaycı G (ed). *Genel Cerrahi.* 1. bask. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. Cilt 1: 271-282. .

111. Longstreth G F, Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology*, 1997. .
112. Zuccaro G, Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. *The American journal of gastroenterology*, 1998. 93(8): p. 1202-1208.
113. Strate L L, Ayanian J Z, Kotler G, Syngal S, Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2008. 6(9): p. 1004-1010. .
114. Meyers M A, Alonso D R, Gray G F, Baer J W, Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. *Gastroenterology*, 1976. 71(4): p. 577-583. .
115. Strate L L, et al., Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*, 2011. 140(5): p. 1427-1433.
116. McGuire Jr H H, Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management. *Annals of surgery*, 1994. 220(5): p. 653. .
117. Yen E F, et al., Colonoscopic treatment of acute diverticular hemorrhage using endoclips. *Digestive diseases and sciences*, 2008. 53(9): p. 2480-2485. .
118. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(12): 2145-6. .
119. Hemingway AP. Angiodysplasia as a cause of iron deficiency anemia. *Blood Rev* 1989; 3(3): 147-51.
120. Krevsky B: Detection and treatment of angiodysplasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7(3): 509-24. .
121. Lewis B, Salomon P, Rivera MacMurry S. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 99-103. .
122. Boley S J, et al., On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. *Gastroenterology*, 1977. 72(4): p. 650-660. 61
123. Johnson Da, Gurney Ms, Volpe Rj, Et Al. A Prospective Study Of The Prevalance Of Colonic Neoplasms İn Asymptomatic Patients With An Age Related Risk. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 969-74.
124. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1789.
125. Nalbant S, Karan MA. İç Hastalıkları Uzmanının Anemiye Yaklaşımı Rehberi. İç Hastalıkları Dergisi. 2010;17:7-15.
126. Madej D, Borowska K, Bylinowska J, Szybalska A, Pietruszka B. Dietary intakes of iron and zinc assessed in a selected group of the elderly: are they adequate? *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2013;64(2).
127. McIntyre A, Long R. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. *Gut*. 1993;34(8):1102-7.
128. FİDAN C, SELÇUK H. Demir eksikliği olan hastalarda gastrointestinal sistem endoskopi bulguları. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 11(3):113-6.
129. Karakuş V, Giden A, Soysal DE, Bozkurt S, Kurtoğlu E. Erişkin Hastalarda Anemi Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Nüksün Değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi/Mugla Medical Journal*. 2016;3(1):1-6.

130. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *American journal of epidemiology*. 2005;163(2):127-34.
131. Erdem ME, Keçici S, Akın S, Çetin E, Kılıç S, Kazan S, et al. Demir Eksikliği Anemisi ile Helikobakter Piloni Arasındaki İlişki.
132. Ünal Hü, Fidan C, Korkmaz M, Selçuk H. Demir eksikliği olan hastalarda gastrointestinal sistem endoskopi bulguları. *akademik gastroenteroloji dergisi*. 2012;11(3).
133. Kılıçarslan H, Kalyon S, Yenice N. Peptik ülser etyopatogenezi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2011;27:65-9.
134. Dickey W, Kenny B, McMillan S, Porter K, McConnell J. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(5):469-72.
135. Çetinkaya ZA, Sezikli M, Güzelbulut F, Altınöz ME, Değirmenci A, Gökden Y, et al. Demir eksikliği anemili hastalarda gastrointestinal endoskopik inceleme sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi*. 2011;38(2).
136. Okuturlar Y, Soylu A, İnan Y, Şeker Ö, Ganjaliev K, Çakmak S. Lower and upper endoscopic examination results in patients with iron deficiency anemia. *Endoscopy Gastrointestinal*. 2014;22:33-7.
137. Tamer A, Korkut E, Korkmaz U, Akcan Y. Alt gastrointestinal endoskopi sonuçlarımız: Düzce bölgesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2005;6(1).
138. Bahçecioğlu İ, Güzel Z, Çelebi H, Karaoğlu A, Dönder E. 1990-1995 yılları arasında kliniğimizde yapılan rektoskopi ve kolonoskopi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Gastroenteroloji*, 1996; 7 (1 Ek). 1996;107.
139. Dolar M, Gültekin M, Nak S. Kolonoskopik incelemenin değerlendirilmesi. 9. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. 1994:410.
140. Balık Aa, Çelebi F, Atamanalp Ss, Yıldırğan Mi, Başoğlu M. Alt gastrointestinal sistem endoskopi sonuçlarımız. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2000;32(3):101-4.
141. İzbul T, Akalın M. The evaluation of diagnostic rectosigmoidoscopic examinations in Turkish Republic of Northern Cyprus. *Turk J Gastroenterol*. 1999;10:268-71.
142. Süleymanlar İ, Ertuğrul C, Işıtan F. Tanısal rektosigmoidoskopik incelemenin değerlendirilmesi. *Turk J Gastroenterol*. 1997;8(Suppl 1):28.
143. Şit M, Aktaş G, Yılmaz EE. Alt Gastrointestinal Endoskopi Sonuçlarımız: Ağrı Doğubayazıt Bölgesi Lower Gastrointestinal Endoscopy Results: Region of Ağrı Doğubayazıt.
144. Sharara AI, El-Halabi MM, Mansour NM, Malli A, Ghaith OA, Hashash JG, et al. Alcohol consumption is a risk factor for colonic diverticulosis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(5):420-5.
145. Steel M. Colonic diverticular disease. *Australian family physician*. 2004;33(12):983.
146. Katz PO, Salas L. Less frequent causes of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 875-89.
147. Capurso G, Baccini F, Osborn J, Panzuto F, Di Giulio E, Delle Fave G, Annibale B. Can patient characteristics predict the outcome of endoscopic evaluation of iron deficiency anemia: a multiple logistic regression analysis. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jun; 59(7): 766-71.