

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE ANEMİ NEDENİYLE YATIRILAN**  
**OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ahmed Bilal GENÇ**

**2013**

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE ANEMİ NEDENİYLE YATIRILAN**  
**OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ahmed Bilal GENÇ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ali TAMER**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığımı gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Ali Tamer'e,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay'a, Gastroentroloji BD'dan Doç. Dr. Mustafa İhsan Uslan'a

Çalışmamıza konu olan endoskopik işlemleri gerçekleştiren Uz.Dr. Mustafa Erhan Altınöz'e,

Tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Hakan Cinemre'ye

Birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm değerli uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Selçuk Yaylacı, Dr. Mustafa Volkan Demir, Dr. Hakan Demirci'ye ve diğer asistan doktor arkadaşlarıma,

Hekimlik mesleğine sahip olmamda ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Anemi; eritrosit sayı ve/veya hemoglobin düzeyinin sağlıklı kişilerdeki normal değerlerinin altına inmesidir. Anemi bir tanı değil belirtidir. Bu nedenle anemi karşısında ona yol açan nedeni ortaya çıkarmak gereklidir. Bu çalışmada anemi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların anemi tipinin belirlenmesi, etyolojik faktörlerin saptanması, anemi etyolojisinin yaş ve anemi derinliği ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde 01.01.2008- 31.12.2011 tarihleri arasında semptomatik anemi nedeniyle yatırılan ve anemi etyolojisine yönelik tetkikleri yapılan 185 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi. Anemili hastalarda demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerin analizi yapıldı. Anemili hastalarda anemi tipi ve etiyolojisi, malignite sıklığı, anemi tipi ve derinliğinin malignite varlığıyla ilişkisi, malignitenin tespit edilmesinde, endoskopik ve görüntüleme yöntemlerinin etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**BULGULAR:** Demir Eksikliği Anemisi 158 (%85,4), B12 Eksikliği 15 (%8.1), Kronik Hastalık Anemisi 12 (%6.5) hastada saptandı. DEA tanısı alan 89 (%56.3) hastada hiçbir patoloji bulgu saptanmazken, 16 (%10.1)hastada GİS malignitesi saptandı. B12 eksikliği 15 hastada, kronik hastalık anemisi 12 hastada saptandı. KHA etiyolojisinde en sık diyabet ( 9 hasta, %75) saptandı.

**SONUÇ:** Çalışmamız, iç hastalıkları pratiğinde sık takip edilen anemi hastalarının etiyolojisinin, yatan hastalar ile ayaktan tetkik edilen hastalarda benzerlik gösterdiği ve bu nedenle her iki grupta anemiye yaklaşımda benzer stratejilerin izlenmesi gerektiğini düşündürmüştür. Anemi derinliği ve ileri yaş ile malignite arasında bir ilişki tespit edilmemesi anemi derinliğine ve yaşa bakılmaksızın ileri inceleme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, Anemi Etiyoloji, Yatan Hasta, Malignite.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION AND BACKGROUND:** Anemia is defined as lower than normal amounts of erythrocyte number and/or hemoglobin level among healthy individuals. It is not a diagnosis but a sign. Thus, it should be uncovered the cause of it when anemia is faced. It was aimed in this study to detect etiological factors and types of anemia along with observing the relationship between etiology of anemia and patients' age & severeness of anemia in anemic inpatients.

**MATERIALS AND METHODS:** Files of 185 patients admitted owing to symptomatic anemia and investigation of its causes in Ministry of Health, University of Sakarya, Hospital of Research and Training between 01.01.2008 and 31.12.2011 were retrospectively analyzed. Demographic, hematologic and biochemical data were analyzed in these anemic patients. Type and etiology of anemia, frequency of malignancy, relationship between type & severeness of anemia and presence of malignancy were determined together with impact of endoscopic and imaging modalities on detecting malignancy.

**RESULTS:** Iron deficiency anemia (IDA) was detected in 158 (85.4%) patients while vitamin B12 deficiency in 15 (8,1%) and anemia of chronic disease in 12 (6,5 %). Of those with IDA, no pathology was found in 89 (56,3 %) while gastrointestinal system-related malignancy was detected in 16 (10,1 %) patients. B12 deficiency anemia and anemia of chronic disease were detected in 15 and 12 patients, respectively. Diabetes mellitus was the leading cause of anemia of chronic disease (9 patients, 75%).

**CONCLUSION:** This study implies that etiology of anemic patients followed up in outpatient clinics was similar to that of inpatients and thus, same strategies should be considered in approaching anemia in both groups. Lack of relationship between malignancy and severeness of anemia and older age indicates the need of further investigation regardless of those.

**Keywords: Anemia, Etiology of anemia, Inpatient, Malignanc**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANEMİLER.....	2
2.1.1. Anemi tanımı	
2.1.2. Anemilerin sınıflandırılması	
2.1.3. Anemilerde Patofizyoloji	
2.1.4. Anemilerde Genel Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları	
2.1.5 Anemi Tanısında Kullanılan Laboratuar Testleri	
2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	7
2.2.1. Demir eksikliği anemisi tanımı	
2.2.2. Demir eksikliği anemisi patogenezi	
2.2.3. Demir metabolizması	
2.2.4. Demir eksikliği anemisinin nedenleri	
2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgu ve Semptomlar	
2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı	
2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi	
2.3. MEGALOBLASTİK ANEMİLER.....	15
2.3.1. B12 Vitamin eksikliği	
2.3.2. Folat Eksikliği	
2.4. KRONİK HASTALIK ANEMİSİ .....	20
2.4.1. Kronik Hastalık Anemilerinde Sınıflama	
2.4.2. Kronik Hastalık Anemilerinde Patofizyoloji	
2.4.3. Kronik Hastalık Anemilerinde Tedavi	
2.5. ANEMİLİ HASTAYA YAKLAŞIM .....	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırmanın Etik Yönü	
3.2. İstatiksel Analiz	
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

## KISALTMALAR

**DEA:** Demir eksikliği anemisi

**Fe:** Demir

**Hb:** Hemoglobin

**Hct:** Hematokrit

**MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini

**MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

**MCV:** Ortalama eritrosit hacmi ,

**RDW:** Eritrosit dağılım genişliği

**TDBK:** Demir bağlama kapasitesi

**DSÖ:** Dünya sağlık örgütü

**KHA:** Kronik Hastalık Anemisi

**TBC:** Tüberküloz

**FEP:** Serbest protoporfirin

**IV:** İntra venöz

**IM:** İntramuskuler

**IF:** İntrensek faktör

**TCII:** Transkobalamin II

**EPO:** Eritropoietin



## TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 2.1. Anemilerin Morfolojik Sınıflaması
- Tablo 2.2. Erişkinlerde Normal Eritrosit Değerleri ve Eritrosit İndeksleri
- Tablo 2.3. Demir Eksikliğinin Gelişim Evreleri
- Tablo. 2.4 Demir Eksikliği Anemisi Sebepleri
- Tablo 2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulgu ve Semptomlar
- Tablo 2.6. Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı
- Tablo 2.7. Megaloblastik Anemi Nedenleri
- Tablo 2.8. Besinlerin Folik Asit İçerikleri
- Tablo 2.9. Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşım İçin Öykü-Anamnez-Sorgu
- Tablo 2.10. Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımında Fizik Muayene
- Tablo 2.11. Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımında Laboratuvar İncelemeleri
- Tablo 2.12 Anemili Hastaya Yaklaşımında Algoritma
- Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri
- Tablo 4.2. Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Verileri
- Tablo 4.3. Hastaların Anemi Tipine Göre Dağılımı
- Tablo 4.4. Gastroskopi Sonuçlarımız
- Tablo 4.5. Kolonoskopi Sonuçlarımız
- Tablo 4.6. Demir Eksikliği Anemisi Nedeniyle Tetkik Edilen Hastaların Sonuçları
- Tablo 4.7. B12 eksikliği saptanan hastaların endoskopik sonuçları
- Tablo 4.8. KHA Saptanan Hastalarda Tanılar
- Tablo 4.9. USG sonuçlarımız
- Tablo 4.10. Tomografi Sonuçlarımız
- Tablo 4.11. Anemi Cinsine Göre Endoskopi ve Tomografi bulguları
- Tablo 4.12. 65 yaş altı ve üzeri olan grupların incelenmesi
- Tablo 4.13. Anemi Derinliğine Göre Grupların İncelenm

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; eritrosit sayı ve/veya hemoglobin düzeyinin sağlıklı kişilerdeki normal değerlerinin altına inmesidir (1). Anemi varlığı hematolojik – nonhematolojik birçok sistemi etkilediği saptanmıştır. Hücrel fonksiyonlarda biyokimyasal değişiklikler, büyüme, psikomotor gelişme, davranış, zihinsel gelişme, immun sistem, fiziksel kapasite, gastrointestinal sistem ve termoregülasyon üzerine etkileri vardır (2).

Gelişmiş ülkelerde hastanelere başvuran hastaların %30' undan fazlasının anemik olduğu, bu oranın gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Demir eksikliği, anemi etyolojisi açısından ülkemizde olduğu gibi dünyada da en sık neden olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yetişkin erkeklerin %3' ü, kadınların %20' si ve gebelerin %50' sinde demir eksikliği bulunmaktadır (3).

Anemi bir tanı değil belirtidir. Bu nedenle anemi saptanan hastalarda anemiye yol açan nedeni ortaya çıkarmak gereklidir. Öncelikle anemi tipi belirlenmeli ve muhtemel nedene yönelik tetkikler yapılmalıdır.

Bu çalışmada anemi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların anemi tipinin belirlenmesi, etyolojik faktörlerin saptanması, anemi etyolojisinin yaş ve anemi derinliği ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANEMİLER

#### 2.1.1. Anemi tanımı

Kan sayım raporlarında eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde hastaların yaşı ve cinsiyetine göre belirlenmiş normal sınırların altındaki değerler anemi olarak adlandırılmaktadır. Bunların arasında en doğru sonucu hemoglobin düzeyi vermesi nedeniyle tanı için genellikle hemoglobin düzeyi esas alınır (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yetişkinlerde hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun kadınlarda 12 gr/dL'nin ve erkeklerde 13 gr/dL'nin altında olmasını anemi olarak tanımlamıştır (5).

#### 2.1.2. Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler etyolojiye ve eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılırlar (6). MCV'nin normal değeri 80-100 fl arasında olup, MCV<80 fl altında olanlar mikrositik, MCV>100 fl üstünde olanlar makrositik olarak sınıflandırılır (7).

#### Morfolojik sınıflandırma

Morfolojik olarak anemiler MCV değerlerine göre mikrositik, normositik ve makrositik olarak sınıflandırılmaktadır (7). Morfolojik sınıflama tablo 2.1' de özetlendi.

**Tablo 2.1. Anemilerin Morfolojik Sınıflaması**

<b>A. Mikrositik anemiler</b>	<b>B. Makrositik anemiler</b>	<b>C. Normositik anemiler</b>
1. Demir eksikliği anemisi	1. B12 vitamini eksikliği	1-Akut kanama anemisi
2. Kronik hastalık anemisi	2. Folik asit eksikliği	2-Hemolitik anemiler
3. Talasemi	3. Akut kanama anemisi	3-Aplastik anemi
4.Kronik kurşun zehirlenmesi	4. Hemolitik anemiler	4-Saf kırmızı dizi aplazisi
5. Sideroblastik anemiler	5. Lösemiler, özellikle akut lösemiler	5-Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfomalar, multipl myeloma vb.)
	6. Myelodisplastik sendromlar	6-Endokrin hastalıklar
		7-Böbrek yetmezliği
		8-Karaciğer hastalığı
		9-Kronik hastalık anemisi
		10-Protein malnutrisyonu

### **2.1.3. Anemilerde Patofizyoloji**

Kemik iliğinde sağlıklı bir mikroçevreyle birlikte başta eritropoetin ve androjenik hormonlar olmak üzere yeterli uyaranlar, proteinler ve özellikle de B12 vitamini, folik asit ve demire ihtiyaç vardır. Bu faktörlerden herhangi birindeki kusur veya eksiklik anemiye neden olmaktadır. Faktörlerden B12 vitamini, folik asit ve demir hematopoezin besinsel faktörleri olarak adlandırılırlar ve bunların herhangi birinin eksikliği direkt olarak anemi ile sonuçlanır (4).

Kan, oksijenden başka, dokulardan akciğerlere karbondioksidi taşımakta ve nitrik oksidin tüm vücutta dağılımına yardım etmektedir. Anemik hastalarda bu iki gazın taşınması eritrosit sayısından etkilenmemekte ve normal kalmaktadır. Kanın

oksijen taşıma kapasitesindeki azalma ise doku hipoksisine yol açmakta ve bazı düzenleyici mekanizmaları harekete geçirmektedir (8).

Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı takiben, vücutta mevcut hemoglobinin en etkili bir şekilde kullanılabilmesi için bazı kompensatuvar mekanizmalar ortaya çıkar. Bunlar, ilk önce eritrositlerde sonra dolaşım sisteminde görülür (9).

#### **2.1.4. Anemilerde Genel Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları**

Anemili bir hastada semptom ve bulguların ortaya çıkacağı Hb düzeyi de aneminin oluş hızına ve hastanın yaşı ile kardiyovasküler sisteminin durumuna bağlıdır. Büyük kan kayıpları ve akut hemolizleri takiben kısa bir süre içinde gelişen anemilerde semptom ve bulgular daha ağırdır. Yavaş yavaş gelişen anemilerde ise organizma düşük Hb düzeylerine uyum sağlayabildiği için semptom ve bulgular ağır olmayabilir (6).

Anemili hastalarda halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, efor dispnesi en sık ve en erken ortaya çıkan semptomlardır. Saptanan en karakteristik fizik muayene bulgusu da solukluktur (10). Solukluğu ağız ve farenks mukozası, konjunktiva ve tırnak yatakları, avuç içi çizgileri ve dudaklara bakarak değerlendirmek gerekir (11).

Çarpıntı ve efor esnasında oluşan dispne, en sık görülen kardiyovasküler semptomlardır. Çok ağır anemili kişilerde ve kalp yetersizliği bulunan hastalarda istirahatte de dispne olabilir. Yaşlı hastalarda angina pectoris görülebilir. Anemili hastalarda taşikardi, sistolik ejeksiyon üfürümleri, seyrek olarak diastolik üfürümler saptanabilir. EKG' de myokard iskemisine bağlı olarak ST segmentinde depresyon ve T dalgasında negatifleşme saptanabilir (6).

Gastrointestinal sistem şikayetlerine anemilerde sık rastlanır. Dispeptik şikayetler artar. Demir eksikliği ve megaloblastik anemilerde dilde yanma ve yutma güçlüğü vardır. Dil papillaları silinmiştir. Demir eksikliği anemisi menstrüel

bozukluklar ile ilişkilidir. Renal dolaşım azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonları azalır. Albüminüri ve ödem görülebilir. Baş dönmesi, baş ağrısı (migren tarzında) kulak çınlaması, ellerde pareteziler ve periferik nörit görülür. Anemik erkeklerde libido kaybı saptanabilir (12). Ağır anemik hastalarda göz dibinde değişiklikler bulunabilir. En sık rastlanan bulgu retinadaki solukluktur (6).

### **2.1.5 Anemi Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri**

Anemi tanısında başlangıç laboratuvar çalışmaları beyaz kan hücre sayısı (WBC), trombosit sayısı ve hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun belirlenmesini ve eritrosit indekslerinin ölçümünü içermelidir. Bu değerler tam kan sayımı (TKS) olarak rapor edilen, otomatik, elektronik sayaçtaki sayımlardır (13).

#### **MCV (Mean Corpuscular Volume: Ortalama Eritrosit Hacmi- OEH)**

MCV eritrositlerin ortalama hacimlerini gösterir. Anemi sınıflandırılmasında önem taşır. Erişkinlerde normal değeri 80-100 femtolitredir (fL). Otomatize yöntemlerde doğru bir şekilde ölçülürken eritrosit ve Hct değeri bilinen bir kişide  $MCV: Hct \times 1000 / \text{Eritrosit sayısı}$  formülü ile hesaplanabilir.  $MCV < 80$  fl altında olanlar mikrositik,  $MCV > 100$  fl üstünde olanlar makrositik olarak sınıflandırılır (7, 14).

#### **MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin: Ortalama Eritrosit Hemoglobini-OEHb)**

Eritrositlerin içerdiği ortalama hemoglobin miktarını verir. Mikrositik eritrositlerin taşıdığı hemoglobin miktarı da az olacağından MCV ile paralel seyreder.  $MCH: Hgb \times 10 / \text{Eritrosit sayısı}$  formülü ile hesaplanabilir. Pikogram ile ifade edilir.

## **MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu- OEHK)**

Eritrositlerdeki hemoglobin miktarının yüzde olarak ifadesidir. Herediter sferositozda MCHC yükselir. MCHC (%):  $Hgb \times 100/Hct$  formülü ile hesaplanabilir.

## **RDW (Red Cell Distribution Width)**

Eritrosit büyüklüklerinin dağılım genişliğini (anizositoz) verir. Örnekteki eritrositlerin eritrosit volüm heterogenitesini ortaya koyar. Mikrositer anemili bazı hastalarda demir eksikliği anemisi ile talasemi ayırımında yardımcı olabilir.

## **Retikülosit Sayısı**

Retikülosit olgunlaşmamış eritrositlerin en son safhasıdır. Retikülosit sitoplazmasında RNA kalıntıları bulunmaktadır. Retikülosit sayısı kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi hakkında fikir verir.

## **Periferik Yayma**

Periferik kan yaymasında eritrositlerin mikroskopik muayenesi aneminin morfolojik değerlendirmesi ve etiyolojinin belirlenmesinde değerli bilgiler verir (10). Periferik kan yaymalarında eritrositler; büyüklük, şekil, boyanma özellikleri, inklüzyonları, parazitler, çekirdekli formların varlığı ve birbirleri ile ilişkileri (aglutinasyon veya rulo formasyonu) yönünden değerlendirilirler.

Anemili bir hastanın doğru değerlendirilebilmesi için normal değerlerin ve eritrosit indekslerinin bilinmesi yanında çevresel kan yaymasının çoğu kez doktorun kendisi tarafından incelenmesi gerekir. Tablo 2.2' de erişkinlere ait eritrosit, hemoglobin, hematokrit, retikülosit normal değerleri ve eritrosit indeksleri özetlenmektedir (14).

**Tablo 2.2. Erişkinlerde Normal Eritrosit Değerleri ve Eritrosit İndeksleri**

<b>Parametre</b>	<b>Kadın, ortalama(SD)</b>	<b>Erkek, Ortalama(SD)</b>
<b>Eritrosit (<math>\times 10^{12}/L</math>)</b>	4.8(0.6)	5.4(0.9)
<b>Hb (g/dL)</b>	14(2)	16(2)
<b>Hct (mL/dL) (%)</b>	42(5)	47(5)
<b>MCV (OEH) (fL)</b>	90 (7)	
<b>MCH (OEHb) (pg)</b>	29 (2)	
<b>MCHC (OEHK) (g/dL)</b>	34 (2)	
<b>RDW (%)</b>	11.5-14.5	
<b>Ret (%/sayı)</b>	%0.5-2.5 / 50-100 $\times 10^9/L$	

SD: Standard deviasyon

## **2.2. Demir Eksikliği Anemisi**

### **2.2.1. Demir eksikliği anemisi tanımı**

Vücudun günlük yitirdiği demirin, gıda ile alınan demir ile kompanse edilemediği zaman ortaya çıkan anemiye demir eksikliği anemisi (DEA) denir. DEA eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferin saturasyonunun %15 'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir (15).

Demir eksikliği dünya genelinde anemilerin en yaygın nedenidir ve dünya nüfusunun %30' unu diğer bir ifade ile de 500 milyon insanı etkilemektedir (16).



### 2.2.2. Demir eksikliği anemisi patogenezi

Hemoglobinin normal biyosentezi demir, protoporfirin ve globine gerek gösterir. Dokulardaki demir depoları boşaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelir ve hipokrom mikrositer anemi gelişir.

Demir eksikliği anemisinin patogenezinde başlıca üç faktör rol oynar (17).

1. Fizyolojik olarak artan demir ihtiyacı
2. Kanamalara bağlı kan kaybı
3. Yetersiz demir alımı

Yapılan çalışmalarda demir eksikliği prelatent, latent ve belirgin demir eksikliği anemisi şeklinde evrelere ayrılmıştır. MCV değerindeki düşme demir eksikliği anemisinin nisbeten geç dönemlerinde belirginleşir (18). Tablo 2.3' de demir eksikliğin gelişim evreleri serum değerlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (16).

**Tablo 2.3. Demir Eksikliğin Gelişim Evreleri**

Prelatent dönem		Latent dönem	Belirgin demir eksikliği (Erken)	Belirgin Demir eksikliği (Geç)
Ferritin	Düşük	<12	<12	<12
Transferin Saturasyonu	Düşük	<16	<16	<16
FEP	N	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Hb	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N,düşük	Düşük
Epitelyumyal değişimi	-	-	-	+
İlik demiri	Düşük	-	-	-

### 2.2.3. Demir metabolizması

Demir sadece hemoglobin ve myoglobinin işlevi için değil hücrenin savunmasında ve enerji elde etmesinde görev alan çeşitli enzimler için de anahtar fonksiyonu olan önemli bir elementtir. Büyük kısmı, yaşlanan eritrositlerin parçalanması sırasında açığa çıkan hem demirinin yeniden değerlendirilmesiyle sağlanır. Hemoglobin miyoglobin ve diğer demiri içeren enzimlerde kullanılmayan hücresel demir, ferritin olarak depolanır. Normal şartlarda insan vücudunda kişiye birkaç yıl yetecek kadar demir deposu vardır (13).

Demir duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Besinlerle alınan demirin %90 kadarı non-hem demiridir. Non-hem demirinin ancak %5' i emilir. Non-hem demiri gıdalarda Fe<sup>+3</sup> kompleksler şeklindedir, emilimi diyetteki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise yüksek emilim oranına sahip olup, diyetteki faktörlerden çok az etkilenir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır (19).

Demir dengesini düzenleyen mekanizmaların tamamı demirin ince barsakların proksimal bölgesinden emilimini ve makrofajlardan demir salınımını düzenlemeye yöneliktir. Henüz demirin vücuttan atılımını düzenleyen bir mekanizma gösterilememiştir. Eritropoezin uyarılması ince barsaklardan demir emilimini uyarır.

Demir emiliminde etkili olan bir diğer durum da infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklardır. Bu durumlar sırasında da hem makrofajlardan demir salınımı, hem de ince barsaklardan demir emilimi baskılanır. Makrofajlardaki demir sekestrasyonunun infeksiyonlar için bir direnç mekanizması olduğu düşünülse de bu durum hala tartışmalıdır (20).

#### 2.2.4. Demir eksikliği anemisinin nedenleri

Artmış fizyolojik demir gereksiniminin karşılanamadığı ya da demir dengesini olumsuz yönde etkileyen patolojik faktörlerin varlığında oluşur. Demir eksikliği anemisinin nedenleri Tablo 2.4’ de özetlendi (16).

**Tablo. 2.4 Demir Eksikliği Anemisi Sebepleri**

1.Artmış gereksinim	2. Artmış demir kaybı	3. Yetersiz demir alımı
*Gebelik *Süt verme *Gelişme yaşları	*Reprodüktif sistem (Menoraji-metroraji) *İntrauterin kontraseptif aletler *Gastrointestinal sistem (Kanama, Özefajit, Peptik ülser, İnflamatuvar barsak hastalığı, Hemoroidler, Mide ve kolon karsinomları, Herediter anjiyodisplazi, Divertiküloz, Parazitolar) *Üriner sistem *Kronik kan verenler (donörler) *Hemostaz bozuklukları *Solunum sistemi	*Besinsel (Vejetaryen, Yaşlılar) *Emilim bozuklukları (Aklorhidri, Mide cerrahisi, Çölyak hastalığı, Pika)

## 2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgu ve Semptomlar

Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder solukluk, palpasyon, taşikardi, kardiyomegali, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi genel klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında tesadüfen de tanı konulabilir. Demir eksikliği anemisi klinik olarak birçok sistemle ilgili bulgu verebilir. PİKA, kaşık tırnak ve mavi sklera gibi bulguların varlığı demir eksikliği anemisini destekler. Hepatosplenomegali %10-15 olguda olabilir. Hücrel immunitede azalma yanında infeksiyonlara eğilim, motor gelişmede gecikme, nöropsikolojik bozukluklar ve davranış bozuklukları demir eksikliği anemisinde adı geçen non-hematolojik bulgulardandır. Demir eksikliği anemisinde görülebilecek sistemik bulgular Tablo 2.5’ de özetlenmiştir (21).

**Tablo 2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulgu ve Semptomlar**

1. Gastrointestinal sistem	2. Merkezi sinir sistemi bulguları	3. Kardiyovasküler sistem
*Anoreksi (büyüme geriliği) *PİKA, Atrofik glossit, angüler stomatit *Disfaji, özofajial darlıklar *Gastrik asiditede azalma *Eksudatif enteropati (Gastrointestinal protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum ve elektrolit kaybı) *Malabsorbsiyon (Yalnız demir malabsorbsiyonu veya generalize malabsorbsiyon ) *Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azlık *Disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi *İntestinal permeabilite indeksinde artış	*İrritabilite, yorgunluk *Mental ve motor gelişme testlerinde gerilik *İletim bozuklukları *Algılama fonksiyonlarında azalma *Katılma nöbetleri *Papilödem	*Kardiyak debide ve kalp hızında artış *Kardiyak hipertrofi *Plazma volümünde artış

## 2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

Azalmış serum demiri, artmış TDBK, Serum ferritin konsantrasyonunun 25 ng/l den az olması, MCV 80 fl altında ve MCHC 27 pg'ın altında olması demir eksikliği tanısı için gereklidir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz saptanır. DEA erken belirtisi anizositozdur ve RDW göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri %13,4' dir (22, 23).

Erken dönem DEA eritrositler normokrom normositer olabilir (15). Semptomlar gelişmiş ise Hb düzeyi genellikle <8g/dL' nin altına inmiştir. Hematokrit değeri %31-32' nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur (24).

Ferritin birçok infeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta bir akut faz reaktanı olarak artmış miktarlarda sentezlenir (7). Sağlıklı bireylerde serum ferritin seviyesi vücut demir depolarının klinik olarak yararlı bir göstergesidir (25).

Biyosentez aşamasında, hem molekülünün demirle birleşmesinden bir önceki basamakta protoporfirin yer alır. Hem sentezi için gerekli demir sağlanamadığında, normoblastların içinde kullanılmamış protoporfirin oranı artar ve dolaşıma yüksek miktarda serbest protoporfirin (FEP) içeren eritrositler salınır. Tanı açısından FEP değeri ölçümünün transferrin saturasyonuna göre üstündür (26).

Tanı sırasında demir eksikliği anemisinin diğer hipokrom, mikrositer anemilerden ayırımında dikkatli olunmalı (Tablo 2.6) ve tanı kesinleştikten sonra da eksikliğin nedeni araştırılmalıdır (16)

**Tablo 2.6. Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı**

Bulgu	Demir Eksikliği Anemisi	Kronik Hastalık Anemisi	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	↓	N,↓	↓↓	N,↑,↓
Serum ferritin	↓	N,↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Serum demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin sat.	↓	N,↓	N	N,↑
İlik demiri	-	+	+	+
FEP	↑	↑	N	N
HbA2, HbF	N	N	N,↑ (beta)	N

### 2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

DEA tedavisinde kullanılan demir peraparatları oral veya parenteral yollarla verilebilmekle birlikte, etkinliği, güvenli ve ekonomik olması, ayrıca parenteral uygulamada görülen sistemik ve lokal reaksiyonlar nedeniyle öncelikli olarak oral tedavi tercih edilmektedir.

**Oral Tedavi:** Daha fazla demir kaybını önlemek için altta yatan neden tedavi edilmeli fakat bütün hastalarda anemi düzelmesi ve demir depolarının dolması için demir tedavisi almalıdır (27).

DEA' nın ağız yoluyla tedavisinde ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) olarak iki farklı demir bileşiği kullanılmaktadır (28). Ferröz bileşikler demirin emilimi açısından çok küçük farklılıklar gösterirken, ferrik bileşiklerin emilimi daha azdır. Demir preparatlarının aç karnına alınması önerilmektedir. Daha fazla ferröz bileşiklerle olmak üzere, %10-20 hastada demire bağlı sıklıkla gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülebilir. Mide barsak ile ilgili bu tip yan etkiler görüldüğünde hasta ilacı yemek arasında hatta yemekten sonra da alabilir. Demir emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle her iki ilaç arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır (26).

Günde 3 kez 200 mg alınan ferröz sülfat tedavide yeterlidir. Bu da toplam günlük 195 mg elemental demir demektir. Bunun yanında ferröz fumarat ve ferröz glukonat da aynı etkiye sahiptir (27).

Hemoglobin değerindeki artış 2-3 haftada başlar, normal düzeye 1-2 ayda ulaşır (29). Hemoglobin konsantrasyonu normal değerlere erişince tedaviye demir depolarını doldurmak amaçlı en az 3 ay daha devam edilmelidir (27).

Tedaviye yanıtın en erken belirtisi tedavinin 5-10. günlerinde ve maksimum %5-10 arasında bir artışla gelişen retikülositozdur.

Epitelyal belirtilerden dil, tırnak değişimleri tedaviye en çok yanıt alınanlarıdır. Bir iki haftada filiform papillalarda rejenerasyon gelişir, kaşık tırnak dâhil üç ayda normalleşebilir (16).

Oral demir tedavisiyle yanıt alınamaması durumunda ek bir anemi nedeni varlığı, emilim bozukluğu, demir eksiliği tanısının doğruluğu açısından hasta yeniden değerlendirilmelidir (29).

**Parenteral Tedavi:** Parenteral demir tedavisi intravenöz (IV) veya intramuskuler (IM) uygulanabilmekle beraber ağırlı, pahalı ve anafilaktik reaksiyona neden olabilir (30).

Parenteral demir tedavisinin endike olduğu durumlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Şiddetli ince barsak hastalığı (malabsorbsiyon, eksudatif enteropati, demir alımının hastalığı şiddetlendirebileceği kronik iltihabi barsak hastalıkları gibi durumlar).
2. Oral demire toleranssızlık.
3. GİS kanamalarının devamı gibi kayıpların günlük absorpsiyonu aştığı durumlar.
4. Hemodiyaliz hastaları.

Parenteral demir tedavisinin sistemik yan etkileri görülebilir. Bunlar:

- Erken dönemde; hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi,
- Geç dönemde; lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş şeklinde olabilir (31).

Verilecek toplam demir dozu (mg)= ağırlık (kg) x Normal-hasta hemoglobin farkı x 2,4 + 500 formülü kullanılarak hesaplanabilir. Toplam doz günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir (32).

### **2.3. Megaloblastik Anemiler**

Megaloblastik anemiler makrositozun en sık nedenlerini oluştururlar ve DNA sentezinde bozukluk sonucu ortaya çıkarlar. MCV (OEH) artışı saptanan anemili olguların %30-50'sinde folat, B12 vitamini veya ikisinin birlikte eksikliği söz konusudur. Etyolojik farklılıklara rağmen çevre kanı ve kemik iliği bulguları yönünden ortak özellikler taşırlar. Megaloblastik anemi deyimi pernisiyöz anemili hastaların kemik iliğinde görülen anormal ve büyük eritroid öncülerin 1880 yılında Ehrlich tarafından megaloblast olarak tanımlanmasına dayanmaktadır. Megaloblastik anemi nedenleri Tablo 2.7' de özetlenmektedir (33).



**Tablo 2.7. Megaloblastik Anemi Nedenleri**

<b>I. Folat eksikliği</b>	<b>II. B12 vitamini eksikliği</b>	<b>IV. Akut megaloblastik anemi</b>
<p>A- Alım eksikliği</p> <p>1.Yetersiz beslenme</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaşlılık, alkolizm</li><li>• Hiperalemtasyon</li><li>• Hemodiyaliz</li><li>• Prematüre</li><li>• Sentetik diyetle beslenme</li><li>• Keçi sütü ile beslenme</li></ul> <p>2.Emilim kusuru</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nontropikal sprue</li><li>• Tropikal sprue</li><li>• Barsak (jejunum) rezeksiyonu</li><li>• Diğer ince barsak hastalıkları</li></ul> <p>B- Gereksinim artışı</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Kronik hemolitik anemi</li><li>2. Eksfoliyatif dermatit</li><li>3.Myeloproliferatif hastalıklar</li><li>4.Hipertiroidi</li></ol> <p>C- İlaça bağlı folat eksikliği</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Oral kontraseptifler</li><li>2.Bazı antikonvülsan ilaçlar</li><li>3.Triamteren</li><li>4.Kolestiramin</li></ol>	<p>A- Alım eksikliği</p> <p>Vejetaryen diyetle beslenme</p> <p>B- Emilim eksikliği</p> <p>1.Gastrik nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pernisiyöz anemi</li><li>• Gastrektomi (total, parsiyel)</li><li>• Kostik madde hasarı</li><li>• Zollinger-Ellison sendromu</li></ul> <p>2.İntestinal nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İleal rezeksiyon</li><li>• Rejyonel enterit</li><li>• Skleroderma</li><li>• Parazitöz (Diphlobotrium latum)</li><li>• Kör halka sendromu,</li><li>• Divertikül,Darlık, Anastomoz, Fistül</li></ul> <p>3.Pankreas hastalıkları</p> <p>4.Disfonksiyonel intrinsek faktör</p> <p>5.Ailevi selektif B12 vitamini emilim bozukluğu (Imerslund-Gräsbeck sendromu)</p> <p>6.İlaça bağlı Vit. B12 emilim eksikliği (ör. PAS)</p> <p><b>III. Kombine Folat ve B12 vitamini eksikliği</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Tropikal sprue</li><li>2.Gluten enteropatisi</li></ol>	<p>1.Nitroz oksit anestezisi</p> <p>2.Ağır hastalık ve zayıf antifolat alımı (ör. trimetoprim)</p> <p>3.Diyaliz</p> <p>4.Total parenteral beslenme</p> <p><b>V. Megaloblastik anemi nedeni olan diğer ilaçlar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (ör. MTX, trimetoprim)</li><li>2.Purin antagonistleri (ör. 6 MP, azathioprin)</li><li>3.Pirimidin antagonistleri (ör. ARA-C)</li><li>4.Alkilleyiciler (ör. siklofosamid)</li><li>5.Zidovudin</li></ol> <p><b>VI. Kalıtsal metabolik bozukluklar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Orotik asidüri</li><li>2.Lesch-Nyhan sendromu</li><li>3.Tiamine yanıtı megaloblastik anemi</li><li>4.Transkobalamin II eksikliği</li><li>5.Homosistinüri, metil malonik asidüri</li><li>6.Folat metabolizması enzim eksiklikleri</li></ol> <p>Metil tetrahidrofolat transferaz</p> <p>Formimino transferaz</p> <p>Dihidrofolat redüktaz</p>

### 2.3.1.B12 Vitamin eksikliği

B12 vitamini (Kobalamin); temel fonksiyonu folik asid ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemesi olan, molekül ağırlığı 1400 dalton dolayında karmaşık yapıya sahip bir vitamindir.

Besinlerde kobalamin şeklinde bulunan B12 vitamini daha çok hayvansal kaynaklı olup insanda sentezlenemez. Kobalamin mide asiditesi sayesinde buradaki R protein ve intrinsek faktör (IF) ile birleşir, duodenumu geçerek distal ileumdan spesifik reseptörler aracılığıyla emilir. Plazmada transkobalamin II' ye (TCII) bağlanır. Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni yetersiz alımdır. Ancak midede IF eksikliği, B12-IF kompleksinde bozulma, mide veya distal ileuma yapılan cerrahi girişimler, distal ileum reseptör bozuklukları, TCII anomalileri B12 vitamin eksikliğine yol açarak megaloblastik anemiye neden olabilmektedir (34).

Kobalamin eksikliği megaloblastik anemi, atrofik glossit ve sinir sistemi değişikliklerinden oluşan üç tip kardinal klinik belirtiyeye neden olur. B12 vitamini eksikliğine bağlı oluşan megaloblastik anemilerde ortaya çıkan nörolojik semptom ve bulgular "arka ve yan kordon dejenerasyon veya subakut kombine dejenerasyon" nedeniyle oluşurlar. B12 vitamini içeren koenzimler homosistein'den metionin sentezi için gereklidirler. Buna bağlı olarak SSS'de ve periferik sinirlerde sinir liflerinin miyelin kılıfının sentezi için B12 vitamini gereklidir. B12 vitamininin eksikliğinde esas olarak omuriliği ve serebral korteksi tutan ve demiyelizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan subakut kombine dejenerasyon gelişir (35).

Tanıda anemiye eşlik eden makrositoz varlığında B12 vitamini eksikliğinden şüphelenilir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez. Özellikle ağır eksikliklerde, lökosit ve trombosit sayısı da azalmış olarak bulunabilir. Periferik kan yaymasında tam kan sayımını destekler şekilde, makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şiştositler ve genç myeloid öncüller,

nötrofillerde hipersegmentasyon görülür. Retikülosit sayısı genellikle azalmıştır. Kemik iliği yaymasında megaloblastik hematopoez ve displastik değişiklikler görülür. Biyokimyasal parametrelerden laktik dehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeylerinde ve serum demir saturasyonunda artma, haptoglobinde düşme görülür. Serum B12 vitamin düzeyi B12 vitamin eksikliğini saptamada standart testtir. Yaygın olarak <200 pg/ml alt düzey olarak kabul edilir (36).

Tedavi eksikliğin yerine konması şeklindedir. B12 vitamini ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogramlık ampül veya hidroskobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. Bu ilaç hem parenteral hem de oral tedavide kullanılır. Çok farklı tedavi rejimleri vardır. Önemli olan tedaviye cevabın takibiyle, uygun dozda B12 vitamini verildiğinden emin olunmasıdır. Parenteral tedavide 100-1000 mcg/gün IM veya SC, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir.

Oral tedavide 250-1000 mcg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir. Bu tedavi yolu seçilecekse, hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B12 vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Hafif-orta düzeyde B12 vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir (37, 38).

### **2.3.2. Folat Eksikliği**

Adını yaprak anlamına gelen “folium” dan alan folik asit, suda eriyen B grubu vitaminlerden birisi olup, ilk olarak 1943 yılında doğal besinlerden ayrıştırılmıştır. Folik asit, vücutta tek karbon metabolizmasında görev yapmakta, pürin ve timidilat sentezi ile fosfolipidler, proteinler, DNA ve nörotransmitterleri içeren elzem biyolojik maddelerin metilasyonu için gerekli tek karbon ünitesini sağlamaktadır. Böylece nükleik asitlerin yapımı ve bazı aminoasitlerin birbirine dönüşmesi (serin, glisin ve homosisteinin metiyonine dönüşümü, histidinin glutamik asite katabolizması) sağlanmaktadır (39).

Folat eksikliği, B12 vitamini eksikliği gibi makrositik anemiye neden olmakla birlikte, nörolojik bulgular oluşturmaması ile B12 vitamini eksikliğinden ayrılmaktadır. Biyokimyasal bulgular da ortaktır. Eritrosit folatı ve serum folat düzeyleri normalin altındadır (33).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gebe olmayan kadınların ve yetişkinlerin günlük folik asit alımını 170 mcg olarak önermektedir (40). Günlük gereksinimin karşılanması kapsamında, folik asitin en yoğun bulunduğu besinler karaciğer ve diğer organ etleri, kuru baklagiller, fındık ve ceviz gibi sert kabuklu meyveler, ıspanak ve Brüksel lahanası gibi yeşil sebzeler ile başta narenciye grubu olmak üzere meyveler ve tahıl ürünleri ve patatestir. Tablo 2.8’ de besinlerin 100 gramlarındaki folik asit miktarları verilmiştir. Önerilen tedavide doz 1 mg/gün şeklindedir. Malabsorbsiyonlu olgularda bile bu dozun oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. 2-3 haftalık tedavi ile depolar dolabilir (41).

**Tablo 2.8. Besinlerin Folik Asit İçerikleri ( mcg / 100 g)**

<b>Sebzeler (haslanmış)</b>		<b>Meyveler</b>	
Brüksel lahanası	110	Portakal	30
Ispanak	90	Greyfurt	25
Brokoli	65	Portakal suyu	20
Yeşil fasulye	55	Muz	15
Marul, çiğ	55		
Karnabahar	50	<b>Tahıllar</b>	
Bezelye	45	Beyaz ekmek ,	30
Taze mısır	35	Kepekli ekmek,	40
Lahana	30	Spagetti, haşlanmış	4
Patates ,eski	25	Pirinç, haşlanmış	4
Patates, taze	20		
Domates, çiğ	15	<b>Diğer besinler</b>	
Havuç	15	Karaciğer	240
Salatalık, çiğ	9	Ceviz	77

## **2.4. Kronik Hastalık Anemisi**

Retikülosit sayısının normal veya düşük oluşu ile birlikte olan ve hipoproliferatif anemiler başlığı altında toplanan anemi nedenleri arasında kronik hastalık anemisi (KHA) demir eksikliğinden sonra en sık rastlanan anemi nedenini oluşturur (42).Vücut demir depolarının normal olmasına rağmen, hipoferreminin bulunması kuraldır. Klasik olarak kronik hastalık anemisi; hafiften orta dereceye kadar uzanan bir anemi tablosudur (43).

### **2.4.1. Kronik Hastalık Anemilerinde Sınıflama**

Kronik hastalık anemisi sideropenik veya klasik anemi ve nonsideropenik anemi olarak iki ana gruba ayrılır.

#### **Sideropenik Anemi**

Sideropenik veya klasik anemi Subakut veya kronik inflamatuvar süreç veya maligniteye bağlı olarak ortaya çıkan kronik hastalık anemisidir. Bu tip anemiler dereceli olarak 1-2 aydan sonra ortaya çıkar ve hematokrit (Hct) %30- 35 arasında stabil hale gelir. Kronik hastalık sideropenik anemisi ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) düşük veya normal, ortalama eritrosit hacminin (MCV) normal veya düşük, serum demir seviyesinin düşük, transferrin düzeyinin normal veya düşük, total demir bağlama kapasitesinin düşük veya normal, düşük demir-transferrin saturasyonu, serbest eritrosit protoporfirininin yükselmiş olması ve artmış serum bakır düzeyi (seruloplazminde artış) ve bazen de ferritin düzeylerinde yükselme ile (akut faz reaktanı) beraberdir.

## **Nonsideropenik Anemiler**

Vital organ yetmezliğinin neden olduğu kronik hastalıklarda nonsideropenik anemi gelişir. Daha çok karaciğer, böbrek veya endokrin bezler gibi hayati organların yetmezliği ile birlikte ortaya çıkar. Bu tip anemiler genelde normokrom normositer tipte olup, mutlak veya rölatif hipoeritropoietinemi söz konusudur (44).

### **2.4.2.Kronik Hastalık Anemilerinde Patofizyoloji**

Kronik hastalık anemisinin fizyopatolojisinde üç önemli özellik dikkati çekmektedir.

#### **1.Eritrosit ömrünün kısalması/hemoliz**

Eritrositlerin normal ömürleri 120 gündür. Kronik hastalık anemisinde bu sayı 60 ila 90 güne düşmektedir. Bunun sebebi olarak ise, eritrositlerin ömrünü kısaltan bazı substans ya da faktörlerin salgılanılabileceğine inanılmaktadır. Muhtemel diğer sebepler arasında makrofajların artmış fagositik aktivitesi veya bakteriyel toksinlerin ya da tümör sekresyonlarının yol açtığı hemoliz de yer almaktadır (45).

#### **2. Anormal Demir Metabolizması**

Kronik hastalık anemili hastalarda kemik iliğinin prusya mavisi ile boyanması aşırı miktarda demir depolarını gösterse bile, demirin bu depolardan plazmaya transferinde bir defekt varmış gibi görünmektedir (normalde yaşlı eritrositlerin içindeki demir, karaciğer ve dalaktaki makrofajlar tarafından tutulur). Bu demir transfer defekti için iki hipotez öne sürülmüştür. İlki; solubl demir taşıyıcı protein olan apotransferrin, retiküloendotelyal sistemdeki makrofajlara bağlanır ve transferrin şeklindeki demiri alır. Transferrine bağlanan makrofajlar kemik iliğine dolaşım ile geçer ve hemoglobin üretimi için eritropoetik öncüller burada demirden arınırlar. Demirin transferi ile birlikte apotransferrin plazmaya geri döner. Diğer bir hipoteze göre ise apolaktoferrin adlı demir bağlayıcı bir başka protein malign ve

inflamatuvar durumlarda aşırı miktarlarda üretilir ve normalden daha fazla miktarlardaki demiri bağlayarak plazmaya çok az demirin geçmesine sebep olur (46).

### **3. Anemiye kemik iliği cevabının azalmış olması**

Azalmış oksijen taşıma kapasitesine karşı organizmanın normal cevabı EPO üretiminin artırılmasıdır. EPO böbrekler tarafından sentez edilmektedir ve eritrositlerin üretimini hızlandırmaktadır. EPO kemik iliğindeki eritrosit prokürsörlerini stimule ederek maturasyonlarını ve dolaşıma salıverilmelerini hızlandırmaktadır. KHA'de ya EPO yetersizliği söz konusudur ya da yeterince EPO varlığına rağmen kemik iliğinin cevapsızlığı söz konusudur (47).

#### **2.4.3.Kronik Hastalık Anemilerinde Tedavi**

Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Altta yatan hastalığın tedavi edilmesine rağmen devam eden anemide eritropoietin kullanımı önerilir. Eritropoietin (EPO) ve darbepoetin kullanılabilir. EPO ve darbepoetin ile istenen Hb seviyesine ulaşmak için vücut demir depoları yeterli olmalıdır. Bu nedenle Transferrin saturasyonunu  $\geq$  %20 ve serum ferritin seviyesini  $\geq$  100 ng/ml tutacak şekilde demir tedavisinin verilmesi önerilir. İlk olarak oral demir tedavisi verilir. Yanıt vermeyen hastalarda parenteral demir tedavisi denenmelidir. Altta yatan hastalık tedavi edilmesine ve EPO kullanılmasına rağmen semptomatik seyreden anemili hastalara eritrosit süspansiyonu verilebilir. Eritrosit süspansiyonu vermek için önerilen Hb eşiği hastanın semptomları ve eşlik eden hastalıklara göre değişmektedir (48).

#### **2.5. Anemili Hastaya Yaklaşım**

Anemili hastaya tanısal yaklaşım, tıbbi sorunların çoğunda olduğu gibi, üç aşamada gerçekleşmektedir. İlk olarak, hasta ile görüşmede anemi ve aneminin nedeni ile ilgili ipuçları elde edilmeye çalışılır. Sonra, fizik muayene yapılarak aneminin etkisi değerlendirilir ve etyoloji açısından anlamlı bulgular aranır. Daha

sonra da öykü ve muayene bulguları dışında laboratuvar incelemeleri yapılarak anemi derecelendirilmeye, sınıflandırılmaya ve nedeni bulunmaya çalışılır.

Anemili hastaya yaklaşımda öykü, fizik muayenede sorgulanması gerekenler Tablo 2.9 ve 2.10' da, yapılması gereken laboratuvar incelemeleri de Tablo 2.11' de verilmiştir (49). Mevcut incelemeler sonucunda takip edilecek tanı algoritması tablo 2.12' de verilmiştir (50).

**Tablo 2.9. Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşım İçin Öykü-Anamnez-Sorgu**

<b>A. Anemi ile ilgili belirtiler, bunların gelişim hızı</b> Çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı (eforda/istirahatte), senkop/presenkop, klodikasyo intermittens, soğuğa tahammülsüzlük, baş ağrısı, baş donmesi, göz kararması, kulak çınlaması, yoğunlaşma güçlüğü, yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı, kabızlık, ishal, menoraji, dismenore, amenore, libido azalması, impotans
<b>B. Kan kaybı</b> Hematemez, melena, hematoşezi, hemoroid kanaması Hematuri Epitaksis, hemoptizi Menoraji, metroraji Operasyonda/doğumda kanama
<b>D. İlaç-toksinler</b> Alkol İlaçlar (halen kullanılanlar, önceden kullanılanlar) Ortamda karşılaşılan maddeler (halen, geçmişte; işte, evde)
<b>F. Hastalıklara özel belirtiler</b> Pika, jeofaji, glossit, pareteziler, yürüme güçlüğü, idrar renginde koyulaşma, iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, kilo kaybı, sarılık
<b>G. Özgeçmiş</b> Daha önceden anemi, tedavi, yanıt Aneminin kronikliği, anemi epizodlarının varlığı Operasyon (özellikle mide, safra kesesi) Menstruasyonlar: Düzen, miktar Gebelikler: Sayısı, araları; anemi, tedavi, yanıt
<b>H. Aile öyküsü</b> Anemi Sarılık, erken yaşta safra kesesinde taş, splenomegali Splenektomi, kolesistektomi Köken (ırk, coğrafya)



**Tablo 2.10. Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımda Fizik Muayene**

<b>A. Vital bulgular</b> Nabız, arter kan basıncı (taşikardi, sıçrayıcı nabız, nabız basıncında artma, ortostatik hipotansiyon)	<b>H. Kalp-akciğer-damarlar</b> Üfürüm, galo, kardiyomegali, dispne, taşipne, ral, ödem
<b>B. Deri ve eklemleri</b> Solukluk, ikter, purpura, telanjiektaziler, ayak ülserleri, kaşık tırnak	<b>I. Karın</b> Hepatomegali, splenomegali, kitle, assit
<b>C. Konjunktiva-sklera</b> Solukluk, ikter, kanama	<b>İ. Nörolojik muayene</b> Titreşim-pozisyon duyusu Romberg testi Periferik noropati
<b>D. Gözdibi</b> Papilla ödemi, kanama	<b>J. Pelvik-rektal muayene</b> Kanama, kitle, hemoroid
<b>E. Ağız ve dudaklar</b> Çelitis, dişeti hipertrofisi, kanama, solukluk, stomatit, glossit, üremik/hepatik koku	
<b>F. Kemikler</b> Duyarlılık, tümör	
<b>G. Lenf bezleri</b> Büyüme, ek bulgu	

**Tablo 2.11. Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımda Laboratuvar İncelemeleri**

**Rutin incelemeler**

- Tam kan sayımı: lokosit, trombosit ve eritrosit sayıları, Hb, Hct, MCV, MCHC, RDW
- Çevresel kan yayması
- Retikülosit sayımı

**Hemoliz doğrulama testleri**

- Serum haptoglobin, bilirubin, LDH

**Ayırıcı-gruplayıcı incelemeler**

- Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi)
- Hemoglobin elektroforezi (talassemi, orak hücre sendromları, anormal hemoglobinler)
- Renal, hepatik biyokimyasal paneller (kronik bobrek/karaciğer hastalıkları)
- Hormon profilleri (hipo/hipertiroidi, hipofizer/sürenal yetersizlik, hipoparatiroidi)
- B12 vitamini, folat yuzeyleri (B12/folik asit eksikliği durumları)
- Coombs testleri (otoimmün hemolitik anemiler)
- Kemik iliği aspirasyonu + biyopsisi (infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)

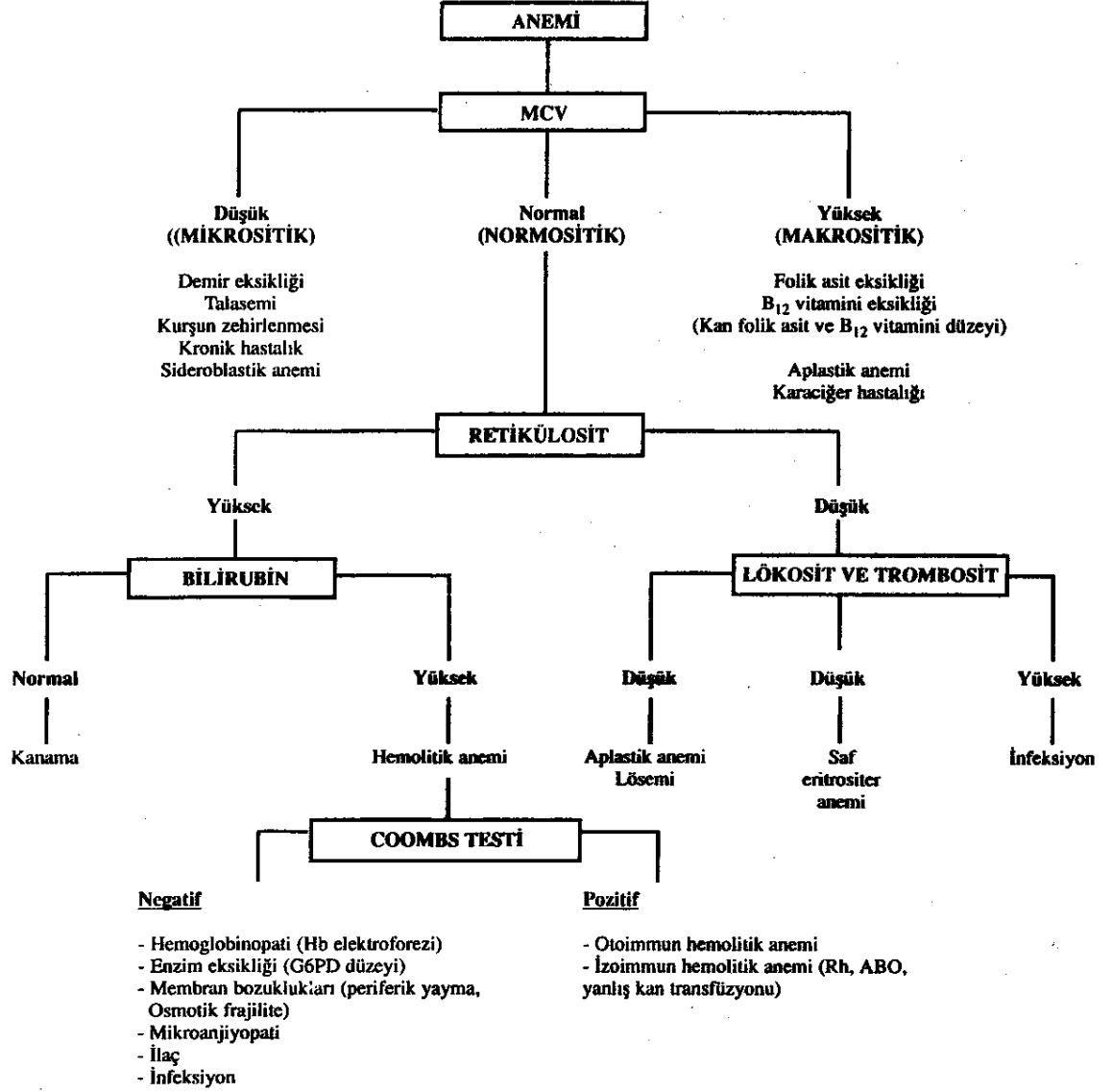
**Hemolitik durumlar için özel incelemeler**

- Enzim düzeyleri (glukoz 6-fosfat dehidrojenaz, piruvat kinaz eksiklikleri)
- Ozmotik fragilite testi (herediter sferositoz)
- Oraklaşma testi (orak hücre sendromları)
- Sükroz lizis ve asit Ham testleri; hemosiderinüri (paroksizmal nokturnal hemoglobinuri)
- Koagulasyon profili (yaygın damarici pıhtılaşması durumları)
- Lipid profili (mahmuz hücreli anemi)
- Ekokardiyografi (protez kapak, endokardit)

**Tarayıcı incelemeler**

- Görüntüleme tetkikleri: Direkt/kontrastlı filmler, US, BT, MR, sintigrafi, anjiografi
- Mikroskopik kanama arama: idrarda, dışkıda, balgamda

Tablo 2.12 Anemili Hastaya Yaklaşımında Algoritma (50)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde 01.01.2008–31.12.2011 tarihleri arasında semptomatik anemi nedeniyle yatırılan ve anemi etyolojisine yönelik tetkikleri yapılan 185 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya alınma kriterleri: Dünya sağlık örgütü anemi kriterlerine göre; erkeklerde 13 gr/dl, bayanlarda 12 gr/dl değerlerinin altı anemi olarak değerlendirildi. Çalışmaya iç hastalıkları kliniğinde yatarak tetkik ve tedavi edilen anemi saptanan hastalar dahil edildi. Dosyalar geriye dönük olarak taranarak anemi tetkikleri yapılmış olan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri: hematolojik ve onkolojik malignite nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalar, gastrointestinal kanama ile başvuran hastalar, verileri eksik olan hastalar ve 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastanemizde bu süre zarfında hematoloji uzmanının olmaması ve teknik yetersizlik nedeniyle kemik iliği incelemesi yapılamamıştır. Teknik yetersizlikler nedeniyle ileri hematolojik inceleme yapılmak amaçlı sevk edilen hastalar çalışma dışında tutuldu.

Yaş, cinsiyet, öz ve soy geçmiş özellikleri, hemogram parametreleri, demir, demir bağlama kapasitesi, B12, folat, ferritin, glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, ultrasonografik inceleme, tomografik inceleme ve endoskopik tetkikleri hasta dosyalarından taranarak hazırlanmış standart forma kaydedildi. Jinekolojik etiyolojiler Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğince yapılan konsültasyonlar sonrası belirlendi.

Anemi tipi demir eksikliği, B12 eksikliği ve kronik hastalık anemisi olarak sınıflandırıldı. Demir düzeyi, ferritin düzeyi düşük, demir bağlama kapasitesi yüksek olan hastalar ve transferin saturasyonu %20' nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi. Demir düzeyi düşük, demir bağlama kapasitesi düşük, ferritin normal veya yüksek ve transferin saturasyonu normal düzeyde olan hastalar

kronik hastalık anemisi olarak değerlendirildi. B12 düzeyi 185 pgr/ml' nin altında olan hastalar B12 eksikliği olarak değerlendirildi. B12 eksikliği ile birlikte demir eksikliği anemisi saptanan MCV düzeyi düşük olan hastalar demir eksikliği grubuna dahil edildi. Patolojik olarak tanı konan hastalar ve görüntüleme yöntemlerinde malign karakterde kitle saptanan hastalar malignite grubu olarak değerlendirildi.

Anemili hastalarda demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerin analizi yapıldı. Anemili hastalarda anemi tipi ve etiyolojisi, malignite sıklığı, anemi tipi ve derinliğinin malignite varlığıyla ilişkisi, malignitenin tespit edilmesinde, endoskopik ve görüntüleme yöntemlerinin etkisinin incelenmesi amaçlandı.

### **3.1. Araştırmanın Etik Yönü**

26.11.2012 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: B.30.2.SAÜ.0.20.05.05.050.01.04/4.

### **3.2. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı veya yüzde, devamlı değişkenler ise ortalama (standart sapma) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2008–31.12.2011 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde semptomatik anemi nedeniyle yatarak tetkik ve tedavi edilen 185 hasta [yaş ortalaması 63,4(17.3), 94 (%50,8) erkek, 91 (%49.2) kadın] dosyası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1’ de, hematolojik ve biyokimyasal verileri tablo 4.2’ de özetlendi.

**Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri**

PARAMETRE	n (%)
Kadın	91 (%49.2)
Erkek	94 (%50,8)
Ortalama yaş (yıl)	63,42(17.3)
Diyabet	55 (% 29.7)
Hipertansiyon	74 (%40)

**Tablo 4.2. Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Verileri**

PARAMETRE	ORTALAMA(SD)
WBC (K/UL)	7.4 (2.9)
RBC (M/UL)	3.4 (1.2)
Hb (gr/dl)	7.4 (2)
Htc (%)	23.5 (6)
MCV (fl)	72.3 (15.2)
RDW (%)	21.7 (5.7)
MPV (fl)	7.9 (1.5)
Plt (K/UL)	329,6 (147,7)
Fe (µgr/dl)	29,7 (41,2)
TDBK (µgr/dl)	362,2 (115,2)
Ferritin (ng/ml)	52.7 (119.8)
*Tr.Sat. (%)	16,4 (60,8)
B12 (pgr/ml)	394,8 (389,4)
Folat (ng/ml)	7.7 (4.5)
Sedimentasyon (mm/saat)	38,8 (26,7)
Üre (mg/dl)	41,2 (24,6)
Kreatinin (mg/dl)	0.9 (0.4)
T.Protein (g/dl)	6.3 (0.6)
Albumin (g/dl)	3.4 (0.5)

\* Transferrin Satürasyonu

Anemi tipine göre demir eksikliği, B12 eksikliği ve kronik hastalık anemisi olarak sınıflandırıldığında en sık demir eksikliği anemisi saptandı. Bulgular tablo 4.3' de verildi.

**Tablo 4.3. Hastaların Anemi Tipine Göre Dağılımı**

<b>ANEMİ TİPİ</b>	<b>n (%)</b>
Demir Eksikliği Anemisi	158 (%85,4)
B12 Eksikliği	15 (%8.1)
Kronik Hastalık Anemisi	12 (%6.5)

Takip edilen 185 hastanın 154' üne (%83,24) gastroskopi, 79' una (%42,7) kolonoskopi uygulandı. Anemi nedenini aydınlatmak amacıyla özellikle DEA mevcut hastalara endoskopi ve kolonoskopi birlikte önerildi. Hastanın yatarken işlemi kabul etmemesi veya taburculuk sonrası verilen randevuya gelmemesi gibi nedenlerle 31 hastaya gastroskopi, 80 hastaya kolonoskopi yapılamadı. Gastroskopi sonuçlarımız Tablo 4.4' de, kolonoskopi sonuçlarımız Tablo 4.5' te verildi.



**Tablo 4.4. Gastroskopi Sonuçlarımız**

<b>Gastroskopik Tanı</b>	<b>n (%)</b>
Normal	45 (29.2)
Gastrit	42 (%27.3)
Eroziv gastrit	18 (%11.7)
Gastrik lser	13 (8.4)
Kanser	9 (%5.8)
Gastrik polip	8 (%5.2)
Duodenum lseri	7 (%4.5)
Gastrektomili mide	5 (%3.2)
Özafagus varisi	4 (%2.6)
Özafajit	2 (%1.3)
Özafagusta web	1 (%0.6)

**Tablo 4.5. Kolonoskopi Sonuçlarımız**

<b>Kolonoskopik Tanı</b>	<b>n (%)</b>
Normal	46 (%58,2)
Polip	12 (%15.2)
Hemoroid	11 (%13.9)
Kolon kanseri	4 (%5.1)
Rektum kanseri	2 (%2.5)
Divertikül	2 (%2.5)
Rektal lser	1 (%1.3)
Terminal ileit	1 (%1.3)

Demir eksikliği saptanan 158 hastanın 76'sı erkek 28'si kadındı. Yaş ortalaması ise 63,42(17,63) olarak saptandı. Yapılan tetkikler sonucunda aldıkları tanılar Tablo 4.6' da özetlenmiştir.

**Tablo 4.6. Demir Eksikliği Anemisi Nedeniyle Tetkik Edilen Hastaların Sonuçları**

Sonuç	n (%)
Patoloji saptanmayan	89 (%56.3)
Peptik Ülser	15 (%9.5)
Jinekolojik Nedenler	15 (%9.5)
Mide Kanseri	10 (%6.3)
Erozif Gastrit	7 (%4.4)
Kolorektal Kanserler	6 (%3.8)
Hemoroid	6 (%3.8)
Özafagus Varisi	5 (%3.2)
Gastrektomiye sekonder	3 (%1.9)
Divertikül	2 (%1.3)

B12 eksikliği saptanan 15 hastanın 13'üne endoskopik inceleme yapıldı. 6'sı normal, 2'si atrofik gastrit, 5'i kronik gastrit ile uyumlu olarak değerlendirildi. 15 hastadan birinde yapılan kolonoskopide terminal ileit saptandı. B12 eksikliği saptanan hastaların hiçbirinde malignite saptanmadı. Patolojik bulgu saptanan olgular Tablo 4.7' de özetlenmiştir.

**Tablo 4.7. B12 eksikliği saptanan hastaların endoskopik sonuçları**

<b>Endoskopik bulgular</b>	<b>n (%)</b>
Kronik gastrit	5(%38,4)
Atrofik Gastrit	2 (%15.3)
Terminal ileit	1 (%7.69)

Toplam oniki olguda kronik hastalık anemisi saptandı. Diyabet dokuz olguda, kronik böbrek yetmezliği ve diyabet bir olguda, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve diyabet bir olguda, kronik obstruktif akciğer hastalığı bir olguda mevcuttu. Kronik hastalık anemisi nedeniyle tetkik edilen bir hastaya aktif tüberküloz enfeksiyonu, birine akciğer kanseri tanısı konuldu (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. KHA Saptanan Hastalarda Tanılar**

<b>TANI</b>	<b>n (%)</b>
Diyabet	9(%75)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	2 (%16.6)
Kronik Böbrek yetmezliği	1 (%8.33)
Aktif Tüberküloz Enfeksiyonu	1 (%8.33)
Akciğer Kanseri	1 (%8.33)

Çalışmamıza dahil edilen 185 hastanın 178 (%96.2)'sine ultrasonografik inceleme yapıldı. Ultrasonografik olarak değerlendirilen 178 olgunun 73 (%41.0)'ü normal, 23 hepatosteatoz, 21 böbrek kisti olarak değerlendirildi. Mide duvar kalınlık artışı (5 olgu) olduğu yorumlanan hastalara endoskopik olarak incelendiğinde, 2 hastada mide kanseri saptandı. Anemi ile ilgili patolojik bulgular saptanan olgular tablo 4.9' da özetlenmiştir.

**Tablo 4.9. USG sonuçlarımız**

<b>USG bulguları</b>	<b>n (%)</b>
Jinekolojik patolojiler *	15 (%8.4)
Atrofik böbrek	6 (%3.4)
Karaciğer metastazı	5 (%2.8)
Mider duvar kalınlık artışı	5 (%2.8)
Karaciğer parankim hastalığı	4 (%2.2)
<b>Toplam</b>	<b>178 (%100)</b>

\* myom, endometrial hiperplazi vb. ultrasonograik bulgular

Hastaların 63 (%34)'üne torakoabdominal BT çekildi. 45 hastada anemi nedeni açıklayacak patolojik bulgu saptanmadı. 4 hastada kolorektal bölgede, 3 hastada midede kitleyle uyumlu görünüm saptandı. 8 hastada karaciğer metastazı saptandı. Karaciğer metastazı saptanan 4 hastaya mide kanseri 4 hastaya da kolorektal kanser tanısı kondu. Anemi ile ilişkili bulgular tablo 4.10.' da özetlenmiştir.

**Tablo 4.10. Tomografi Sonuçlarımız**

<b>BT bulgusu</b>	<b>n (%)</b>
Kolon veya rektumda kitle	4 (%6.3)
Midede kitle	3 (%4.7)
Karaciğer metastazı	8 (%12.6)
Siroz	1 (%1.5)
Aktif tüberküloz enfeksiyonu	1(%1.5)
Akciğer kanseri	1(%1.5)

Anemi tipine göre hastaların endoskopik ve tomografi bulguları tablo 4.11’ de özetlendi.

**Tablo 4.11. Anemi Cinsine Göre Endoskopi ve Tomografi bulguları**

	DEA, n=158	B12 Eksikliği, n=15	KHA, n=12
<b>Endoskopi</b>			
Normal	34	6	5
Gastrit	33	7	3
Eroziv Gastrit	14	0	3
Gastrik Ülser	13	0	0
Kanser	9	0	0
Gastrik Polip	7	0	1
Duodenum Ülseri	7	0	0
Gastrektomili Mide	5	0	0
Özafagus Varisi	4	0	0
Özafajit	2	0	0
Özafagusta WEB	1	0	0
<b>Kolonoskopi</b>			
Normal	36	3	7
Polip	10	1	1
Hemoroid	9	2	0
Kolon Kanseri	4	0	0
Rektum Kanseri	2	0	0
Divertikül	2	0	0
Rektal Ülser	0	0	1
Terminal İleit	0	1	0
<b>TOMOGRAFİ</b>			
Kolorektal kitle	4	0	0
Midede Kitle	3	0	0
Karaciğer metastazı	8	0	0
Siroz	1	0	0
Aktif AC TBC	0	0	1
AC kanseri	0	0	1

Hastalar 65 yaş altı üstü olarak gruplandırıldığında 65 yaş altı 81 hasta, 65 yaş üstü 104 hasta saptandı. Gruplar arasında erkek ve kadın cinsiyet arasında fark saptanmadı. 185 hastanın 153 (%82.7)' üne tranfüzyon yapıldı. Toplamda yapılan tranfüzyon miktarı 379 ünite ve ortalama yapılan transfüzyon miktarı 2.37 (1.4) olarak saptandı. Gruplar yapılan tranfüzyon miktarı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. 65 yaş üstü hastalarda mide kanseri anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar anemi türüne göre karşılaştırıldığında, 65 yaş altı ve üstü hastalar ile anemi türleri arasından anlamlı fark saptanmadı. 65 yaş altı ve üstü hastaların karşılaştırılması Tablo 4.12.' de özetlenmiştir.

**Tablo 4.12. 65 yaş altı ve üzeri olan grupların incelenmesi**

PARAMETRE	65 altı n=81	65 üzeri n=104	P=
Cins			
Erkek	37	57	0.218
Kadın	44	47	
Hbg (gr/dl)	7.1(2.3)	7.6(1.7)	0.064
Transfüzyon sayısı	2.2(1.5)	2.45(1.4)	0.384
Malignite	5	12	0.210
Mide	1	9	0.027
Kolon	4	2	0.256
Akciğer Kanseri	0	1	
Anemi Türü			
DEA	69	89	0.940
B12 Eksikliği	8	7	0.437
KHA	4	8	0.451

Çalışmaya dahil edilen 185 hasta, anemi derinliğine göre sınıflandırıldı. Hastaneye başvuruda Hb değeri 7 g/dl'nin üstünde 98 hasta (50 erkek, 48 kadın), Hb değeri 7 g/dl'nin altında 87 (44 erkek, 43 kadın) hasta mevcuttu. Hemogloblin değeri düşük olan gruptaki 6 hastada, yüksek olan gruptaki 11 hastada malignite saptandı. Anemi derinliği ile malignite arasında ilişki saptanmadı. Hemogloblin değeri 7'nin altında olan grupta yapılan tranfüzyon miktarı anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. Anemi Derinliğine Göre Grupların İncelenmesi**

PARAMETRE	7 gr/dl altı	7 gr/dl üzeri	P=
Yaş	60 (19)	66 (14)	0.013
Cins			
Erkek	44	50	0.952
Kadın	43	48	
Hbg (gr/dl)	5.6 (0.8)	8.9 (1.4)	0.000
Tranfüzyon sayısı	3.03 (1.1)	1.7 (1.4)	0.000
Malignite	6	11	0.309
Mide Kanseri	3	7	0.267
Kolon Kanseri	2	4	0.487



## TARTIŞMA

Anemi prevalansı gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelerden yüksektir. Bu oran DSÖ'ye göre Avrupa'da %14, Türkiye'de %25'tir. Orta Güney Amerika ve Asya ülkelerinde anemi oranı yetişkin erkeklerde %1,9 -14 ve kadınlarda %15-64 olarak bildirilmektedir (51). Dilek ve arkadaşlarının Van ilinde toplam 642 hastayı (168'i erkek ve 474'ü kadın) yaptığı çalışmada anemi prevalansı %15.9 (kadınlarda %17.3, erkeklerde %11.9) olarak saptanmıştır (52). Çetin ve arkadaşlarının Tokat ilinde yaptıkları çalışmada anemi sıklığı %11.1 (kadın %15.9, erkek %6.1) olarak saptanmıştır. Ayrıca, anemi sıklığı 60 yaş ve üzeri grupta en yüksek düzeye (%16.9) ulaştığı tespit edilmiştir (53).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre anemi nedenleri arasında %90 ile demir eksikliği anemisi ilk sırayı almaktadır (54). Memişoğulları ve arkadaşlarının 2187 olguyu incelediği çalışmada anemi prevalansı %25.8 (565 olgu) olarak saptanmış. Demir eksikliği anemisi %26.7'lik oranla ilk sıraya alırken 29.3% ve %2.2 oranla B12 eksikliği ve Folat eksikliği izlemiştir (55). Bizim çalışmamızda anemi etyolojisi araştırılmak üzere yatırılan hastalar incelendiğinde en sık DEA saptandı. Toplam 185 hastadan oluşan çalışma grubunda demir eksikliği anemisi 158 (%85,4), B12 eksikliği 15 (%8.1) ve kronik hastalık anemisi 12 (%6.5) hastada saptandı.

DEA' da yaş guruplarına göre etyolojik nedenlerin sıklığı değişmektedir. Çocuklarda beslenme, doğurgan çağıdaki kadınlarda menstrüal kayıp ve ileri yaşlarda gastrointestinal sistem hastalıkları ön plana çıkmaktadır. Peptik ülser, gastrit, hiatal herni, divertikül ve polipler, inflamatuvar barsak hastalıkları, GİS maligniteleri, aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenleridir. Beslenme bozuklukları ve paraziter hastalıklar gelişmekte olan ülkelerde etyolojide önem kazanmaktadır (56, 57, 58).

Oberle ve arkadaşlarının 10 yılı kapsayan, demir eksikliği etyolojisini inceledikleri 362 hastayı kapsayan çalışmada, hastaların %26'sında gastrointestinal sistem benign lezyonları, %26'sında normal inceleme, %13 hastada hipermenore ve

%7 GİS malignitesi, %13'ünde GİS'e ait olmayan etyolojik neden saptanmıştır (59). Rockey ve arkadaşları ise demir eksikliği anemisi saptanan 100 hastanın etyolojik değerlendirmesinde; ülser (peptik 19 hasta, çekal 2 hasta), özofajit (6 hasta), gastrit (6 hasta), kanser (mide kanseri 1 hasta, kolon kanseri 11 hasta), vasküler ektazi (gastrik 3 hasta, kolon 5 hasta), polip (gastrik 1 hasta, kolon 5 hasta), portal hipertansif gastropati 1 hastada saptamışlardır. Toplam 38 (%38) hastada anemi nedeni endoskopik olarak saptanamamıştır (60).

Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 490 demir eksikliği anemili hastanın GİS endoskopik inceleme sonuçları değerlendirilmiştir. Toplam 288 hastaya sadece gastroskopi, 116 hastaya ise sadece kolonoskopi yapılmıştı. Gastroskopi ve kolonoskopinin birlikte yapıldığı hasta sayısı ise 84 idi. Tek işlem yapılan hastalarda DEA nedeni olabilecek patolojiye rastlanmama oranı gastroskopiye %18.75, kolonoskopiye ise %46.55 ile kolonoskopiye daha yüksek olarak bulundu. Buna karşın çift işlem yapılan hastaların %3.48'inde DEA nedeni saptanamadı. Sadece gastroskopi yapılan 288 hastanın 11 (%3,81)' inde malignite, 10' unda duodenum ülseri (%3.47), 7' sinde özofageal varis (%2.43), 5' inde antral ülser (%1.73), 177' sinde endoskopik gastropati (%61.45), 2' sinde çölyak hastalığı (%0.69), 22' sinde opere mide (%7.63) saptanırken, 54' ünde (%18.75) normal endoskopik bulgular tespit edilmiş. Sadece kolonoskopi yapılan 116 hastanın 10 (%8.6) 'unda kolonda herhangi bir lokalizasyonda tümör, 10' unda kolonda herhangi bir lokalizasyonda tümör (%8.6), 2'sinde anjiodisplazi (%1.7) , 31'inde hemoroid (%26.7), 6'sında inflamatuvar bağırsak hastalığı (%5.2), 6'sında polip (%5.2), 7'sinde ise divertikül (%6.0) saptanırken, 54 hastada normal kolonoskopik görünüm (%46.6) saptanmıştır (61). Saruç ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan 42 hastada endoskopik olarak incelediği 4 hastada (%9.5) malignite (Mide kanseri 2 hasta, kolon kanseri 2 hasta) tespit etmiştir (62).

Bizim çalışmamızda hastaların %24,1' inde gastrointestinal sisteme ait benign lezyonlar gözlenmiş olup (Peptik Ülser %9,5, Eroziyon Gastrit %4.4, Hemoroid %3.8, Özofagus Varisi %3.2, Gastrektomiye sekonder %1.9, Divertikül %1.3), gastrointestinal sistem malignitesi %10.1 (Mide kanseri %6.3, Kolorektal kanserler

%3.8) oranında saptanmıştır. Hastaların %9.5' inde jinekolojik hastalıklar etiolojide rol alırken, %56.3' ünde ise demir eksikliği anemisini açıklayacak herhangi patolojik bir bulgu saptanamadı. Çalışmamızda anemi etyolojisi araştırmak üzere yatan hastalarda da demir eksikliği anemisinin gastrointestinal malign ve malign olmayan lezyonları toplum çalışmaları ile benzer olduğu tespit edilmiştir.

Endoskopik olarak patoloji saptanamayan hastalara Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi ile ileri tetkik önerildi. 185 hastanın 178 (%96.2)' ine Ultrasonografi, 63 (%34)' üne Torakoabdominopelvik BT çekildi. Endoskopik olarak DEA etiyojisi belirlenemeyen 15 hastada görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla altta yatan jinekolojik nedenler aydınlatıldı. Jinekolojik malignite tespit edilmedi.

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemi çocuklarda ve yaşlılarda yaygın olarak görülmektedir ve bunun sebebinin daha çok nütrisyonel olduğu bildirilmiştir (63). Dharmarajan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada B12 eksikliği genel populasyon ve yatan hastalarda %15 ve %25 civarında olduğu tespit edildi (64). Dholakia ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada B12 eksikliği saptanan hastalar endoskopik olarak değerlendirilmiş. 30 hastaya yapılan endoskopi sonucunda vakaların 11 (%36.7)'i normal, 8 (%26.7)'i kronik aktif gastrit, 8 (%26.7) atrofik gastrit, 2 (%6.7) vakada endoskopik olarak hiatal herni ve kandidiyazis tespit edilmiştir (65).

Çalışmamızda 15 hastada (%8,1) B12 eksikliği saptandı. 15 hastanın 13'üne endoskopik inceleme yapıldı. Atrofik gastrit 2 hastada, kronik gastrit 5 hastada ve 6 hasta normal olarak değerlendirildi. 13 endoskopik incelemenin 5' inden biopsi alındı ve patolojik inceleme de 1 hastada atrofik gastrit, 4 hastada kronik aktif gastrit saptandı. Bu sonuçlar literatürle paralellik göstermektedir.

Kronik hastalık anemisi, demir eksikliğine bağlı gelişen anemilerden sonra en sık prevalansa sahip olup, akut veya kronik immün aktivasyonun geliştiği

hastalıklarda ortaya çıkan bir anemi şeklidir. Kronik hastalık anemisinde en sık altta yatan hastalıklar, enfeksiyonlar, malignite, otoimmün hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği ve inflamasyondur (66). Kronik hastalık anemisi sıklığını araştıran çalışmalar daha çok geriatrik yaş grubunda yapılmış ve anemi etyolojisinde yaklaşık %10-%67 oranında saptanmıştır (67,68,69).

Yaş ortalamasının 63 (17) olduğu çalışmamızda kronik hastalık anemisi 12 (%6.5) hastayla 3. sırayı almaktadır. Çalışmamızda kronik hastalık anemisi olarak değerlendirilen 12 hastada; diyabet (7 hasta), kronik böbrek yetmezliği ve diyabet (1 hasta), kronik obstruktif akciğer hastalığı ve diyabet (1 hasta), kronik obstruktif akciğer hastalığı (1 hasta), Akciğer kanseri (1 hasta) mevcuttu. Kronik hastalık anemisi nedeniyle tetkik edilen bir hastaya aktif tüberküloz enfeksiyonu tanısı konuldu. Yatan hastalarda yapılan çalışmamızda kronik hastalık anemisi etyolojisinde diyabet tanısının önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Kronik hastalık anemisi sıklığının düşük olması çalışmamızın semptomatik anemi etyolojisi tetkik için yatırılan hastalarda yapılmış olması ve kronik hastalıkları nedeniyle ayaktan takip edilen, semptomatik olmayan hasta grubunun çalışmaya alınmaması nedeniyledir.

İsrail’de Chernetsky ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada hastanede yatmakta olan geriatrik hastalarda anemi oranı %31.4 olarak tespit edilmiş ve aneminin en sık sebebinin de kronik hastalık olduğu (%65.6) bildirilmiştir (69). Bhasin ve arkadaşlarının 2011’de yaptığı bir çalışmaya 60 yaş üstünde 100 hasta dahil edilmiş. %48 ile kronik hastalık anemisi en sık anemi olarak saptanmış. Kronik hastalık anemisine neden olacak etiyolojik faktörlerden kronik böbrek yetmezliği (21 hasta) ve malignite (6 hasta) ilk sıraları almıştır (70).

Şili’de 2012 yılında yapılan 60 yaş üstü yatan hastaların dahil edildiği bir çalışmada anemi prevalansı %40.1 olarak tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada en sık %75 oranında DEA, ikinci sıklıkta %10 oranında KHA saptanmıştır (67). Ülkemizde 163 anemili hasta etiyolojilerine göre sınıflandırıldığında 61 (%37.4)’inde kronik hastalık anemisi, 43 (%26.4)’ünde vitamin B12 eksikliği anemisi, 36 (%22.1)’sında

demir eksikliği anemisi ve iki hastada talasemi minor saptanmış. Yirmi bir (%12.9) hastada ise neden saptanamayıp ve sebebi açıklanamayan anemi olarak değerlendirilmiştir (68). Coutard ve arkadaşlarının 70 yaş üstü 266 bireyin alındığı çalışmada; 158 (%69) hastanın anemik olduğu tespit edilmiştir. Anemi etyolojisinde olguların %17.7' sinde folat eksikliği, %15.2'sinde B12 eksikliği, %1.9'unda demir eksikliği anemisi, %63.3'ünde kronik hastalık anemisi saptanmıştır. Hastaların %21.5' inde anemi nedeninin açıklayacak bir neden saptanamamıştır (71).

Anemi etyolojisi incelediğimiz hastaları 65 yaş üzeri ve 65 yaş altı olarak 2 gruba ayırarak incelediğimizde gruplar arasında cinsiyet, Hbg düzeyi ve transfüzyon miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). 65 yaş üstü hastalarda mide kanseri anlamlı olarak yüksek saptandı. 185 hastanın 153 (%82.7)' üne tranfüzyon yapıldı. DEA 65 yaş altında 69(%44) ,65 yaş üstünde 89(%56) hastada, B12 eksikliği 65 yaş altında 8(%53) ,65 yaş üstünde 7(%47) hastada, KHA 65 yaş altında 4(%33) ,65 yaş üstünde 8(%67) hastada saptandı. 65 yaş altı ve üstü gruplar ile anemi türü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Anemi malignite tanısında sık rastlanan erken tanı için uyarıcı bir işaret olmasına rağmen tanı öncesi hemoglobin düşüş paterni ve anemi derinliği ile malignite arasındaki ilişki hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Edgren ve arkadaşlarının düzenli kan bağışi yapan donörlerin verilerini geriye dönük incelediği çalışmada; tanı konulmasından 2 yıl önce hemoglobin değerindeki düşüş ile kolon kanseri gelişim riski (sağ ve sol yerleşimli) ve 3 yıl önce hemoglobin değerindeki düşüş ile mide kanseri gelişim riski ile ilişki saptanmıştır. Hemoglobin değerindeki 0.5 gr/dl düşüşte; sağ yerleşimli kolon kanseri için sensitivite ve spesifite sırasıyla %62 ve %81; 1gr/dl'lik düşüşte ise sensitivite ve spesifite %36 ve %95 olarak tespit edilmiştir (72).

Yaptığımız literatür taramasında anemi derinliğiyle malignite ilişkisini araştıran bir çalışma saptanamadı. Çalışma grubu hemoglobin 7 gr/dl' nin altı ve üzeri olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendiğinde hemoglobin değeri düşük olan grupta 6 hastada, yüksek olan grupta 11 hastada malignite saptandı. İki grup

karşılaştırıldığında anemi derinliği ile malignite varlığı arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Anemi tedavisi anemiye neden olan patolojiye yönelik olmalıdır. Nütrisyonel anemilerde (özellikle Fe eksikliği) nütrisyonel eksikliğe yol açan durum mutlaka ortaya konmalıdır. Özel durumlarda, özellikle dekompanse anemilerde (anemiye bağlı ciddi semptomların olması) etyoloji ortaya konmadan transfüzyon yapılması gerekebilir. Koroner damar hastalığı varlığında aneminin kötü etkilerini daha da artıracığı düşünülebilir. Bu teorik düzeydeki endişelerden dolayı ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda kanıta dayalı olmaksızın hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl'nin üstünde tutulması önerilmektedir (73). Carson ve Arkadaşların 2012'de yaptığı bir metanalizde 6264 hasta değerlendirilmeye alınmış. Hastalar düşük eşik değer ( 7.0 ile 10 g/dl arası ) ve yüksek eşik ( 9.0 ile 13.3 g/dl arası ) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastane içi mortalite tranfüzyon için belirlenen hemoglobin değeri düşük olan grupta yüksek olan gruba göre daha düşük bulunmuş. Gruplar arasında 14. ve 60. gündeki tüm nedenlere bağlı mortalitede ve koroner yoğun bakımdaki mortalite de anlamlı fark saptanmış. Tranfüzyon için belirlenen düşük hemoglobin sınırının daha az tranfüzyonla sağlanabildiği ve ciddi zarara yol açmadığı gösterilmiştir (74). Esen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada acil servise başvuran hastalardan transfüzyon yapılan toplam 434 hasta çalışmaya alınmış. Toplamda 876 ünite kan veya kan ürünü transfüze edilmiş olup hasta başına ortalama 2.02 ünite kan ve kan ürünü transfüze edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan 154 (%35.5)'ü 65 yaşının üstünde olduğu saptanmıştır (75).

Çalışmamıza alınan hastalara toplamda yapılan tranfüzyon miktarı 379 ünite ve ortalama transfüzyon miktarı 2.37 (1.4) ünite olarak saptandı. 65 yaş üzeri ve altı olarak 2 gruba ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında tranfüzyon miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## SONUÇ

Çalışmamızda iç hastalıkları kliniğine anemi nedeniyle yatırılan olgularda anemi etiyolojisi araştırıldı, ultrasonografi, tomografi ve gastrointestinal endoskopi sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya toplam 185 hasta dahil edildi. En sık demir eksikliği anemisi (%85,4) saptandı. Üst gastrointestinal endoskopide 9 (%5.8) hastada mide kanseri, alt gastrointestinal endoskopide 4 (%5.1) hastada kolon kanseri saptandı. Mide duvar kalınlık artışı, kolorektal patolojiler, solid organ patolojileri ve metastazları göstermedeki etkinliği nedeniyle tomografik inceleme anemi etiyolojisi araştırılan hastalarda yararlı olacaktır.

İç hastalıkları kliniğine yatan hastaların önemli bir bölümünü anemi hastaları oluşturmaktadır. Ülkemizde yatan hastalarda anemi etiyolojisi ile ilgili pediatrik ve geriatric yaş grubunda pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen erişkinlerde yeterince çalışma yoktur. İç hastalıkları kliniğimize anemi nedeniyle yatan hastaların %9.18' inde malignite tespit edilmesi anemi etiyolojisinin önemini göstermektedir. Anemi derinliği ve ileri yaş ile malignite arasında bir ilişki tespit edilmemesi anemi derinliğine bakılmaksızın ileri inceleme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, iç hastalıkları pratiğinde sık takip edilen anemi hastalarının etiyolojisinin, yatan hastalar ile ayaktan tetkik edilen hastalarda benzerlik gösterdiği ve bu nedenle her iki grupta anemiye yaklaşımda benzer stratejilerin izlenmesi gerektiğini düşündürmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gedikođlu G, Ađaođlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuđrul T. Pediatri Cilt 2. 2B.İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993 s: 347-363.
2. Celkan T, Apak H, Ozkan A, Bol Ő, Erener T, Celik M, Yuksek L, Yıldız I. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. Türk Pediatri arşivi 2000 35(4): 226-231.
3. Lee R G. Iron deficiency and iron deficiency anemia Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: wintrobe's clinical Hematology 10 th edition,1999. Lea-Febiger. Chapter 34:979-1010.
4. Aleksanyan. Semptomdan Teşhise. 9.baskı. İstanbul; 1985:1346.
5. Richard Eisenstaedt, Brenda W. J. H. Penninx, Richard C. Woodman. (2006): Anemia in The Elderly: Current Understanding And Emerging Concepts. Blood Reviews, 1-14.
6. Akman N. Erişkinde Anemilere Genel Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, 19 - 20 Nisan 2001, İstanbul s: 9 - 16.
7. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım.Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 89-95.
8. Lux SE:Introduction to anemias. In:Handin RI,Lux SE,Stossel TP(Eds). Blood principles & Practice of Hematology. 1383-1398; Lippincott Co. Philadelphia, 1995.
9. Roy SB, Bhatia ML, Matpur VJ, Virami S.Hemodynamic effects of chronic severe anemia. Circulation 1963;26,346.



10. Zuckerman KS. Anemilere yaklaşım. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş kitapevleri;2006.s.963-971.
11. Adamson JW. Logo DL.Çev .Kılınç Y.Anemiler ve polistemiler .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.348-353.
12. Bunn HF, Anemia Harrison's Principles of Internal Medicine'de Ed. Isselbacher KJ. Braunwald E. Wilson JD ve ark. 13. Baskı, Cilt 1. New York, McGraw-Hill, Inc. 1994 : 313.
13. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation Blood 2003;102:783-788.
14. Fermanoğlu B. Anemide Çevresel Kanın İncelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, 19 - 20 Nisan 2001, İstanbul s: 17 - 22.
15. Ali R. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E. İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ;2005.s.553- 57.
16. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, 19 - 20 Nisan 2001, İstanbul s: 23 - 32.
17. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699–716.

18. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B.S, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6th edn. McGraw. Hill companies. 2001: 447-470.
19. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. N Engl J Med 2005;352:1741-4.
20. Vyoral D, Petrak J. Hpcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. The inter J Bio Cell Biol 2005;37:1768-1773.
21. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics 2000; 105:1-11.
22. 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.
23. Centers for disease control and prevention .Iron deficiency –United States ,1999-2000. MMWR Mrb Mortal Wkly Rep 2002 ;51 :897-9.
24. 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.
25. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subject .J Clin Phatol 1973; 26:770-72.
26. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hpcidin in clinical specimens. Br J Haematol 2003; 122(6):996-1000.

27. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB.Guidlines for the management of iron deficiency anemia.Download from gut.bmj.com 2000 ;46 (suppl IV) :1-5
28. Zlotkin SH, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as 'sprinkles' added to complementary (weaning) foods. Am J Clin Nutr ; 74:791-795.
29. Beşışık SK.Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
30. Adamson JW.çev. Nevruz 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. Sağlıkker Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004 .s.660-666.
31. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD.Iron deficiency anemia. American Family Physician 2007;75(5): 1-10.
32. Cook, JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18:319.
33. Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, 19 - 20 Nisan 2001, İstanbul s: 33-47.
34. Glader B. Anemias of Inadequate Production, Section 2, Chapter 446 In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Philadelphia: Saunders, 2004: 1612-13.
35. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Prchal JT, Eds. The McGraw-Hill Companies, China, 2010:533-564.

36. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B 12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006;91:1506-1512.
37. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-2221.
38. Ali R. B12 Vitamini: Anemiden Vasküler Sorunlara. Türk Hematoloji Derneği. II. Hematoloji İlk Basamak Kursu.25 Ekim 2002, Kemer, Antalya, s: 47-50.
39. Jacob AR. Folate, DNA methylation, and gene expression: factors of nature and nurture. *Am J Clin Nutr* 2000,72:903-904.
40. Healthy Eating During Pregnancy and Lactation. (Training Course and Workshop Curriculum for Health Professionals Revised Draft.) WHO 1998.
41. Baysal A. Beslenme (7.baskı). Hatiboglu Yayınları, Ankara 1997, ss 93.
42. Öngören Ş. Kronik Hastalıklar Anemisi ve Diğer Sekonder Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, 19 - 20 Nisan 2001, İstanbul s: 99-105.
43. Boyd HK, Lappin TR: Erythropoietin deficiency in the anemia of chronic disorders. *Hur J Haematol* 1991 Apr; 66(4): 198-201.
44. Damon LE: Anemias of chronic disease in the aged: diagnosis and treatment. *Geriatrics* 1992 Apr; 47(4):47-54,57.
45. Means RT. Anemia of chronic disease. In: Young NS, Gerson SL, High KA; eds. *Clinical Hematology*. Mosby Elsevier; 2006:252- 258.
46. Lee GR: The anemia of chronic disorders. in: Cann CC,(ed). *Wintrobe's Clinical Haematology*, 9 th ed. Philadelphia: Lea- Febiger,1993: 840-854.

47. Means RT Jr: Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995 Jan; 13(1):32-37.
48. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16:87.
49. Başlar Z. Anemili Hastada Ayırıcı Tanı Rehberi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, 19 - 20 Nisan 2001, İstanbul s: 107 - 116.
50. Karakaş Z, Unuvar A. Anemik Hastaya Yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2001;1:159-163.
51. Royston E.; 'The prevalance of nutritional anemia in women in developing countries'; critical review of available information. *World Health Statistics*1982;25:94-115.
52. Dilek I, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alıcı S, Türkdoğan K, Topal C, Durmuş A, Aksoy H. Van İli Merkez ve Kırsal Kesimde Yaşayan Sağlıklı Erişkin Bireylerde Hemogram ve Ferritin Düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*: 9 (2):52-55, 2002.
53. Cetin I, Bulut Y, Yıldırım B, Ozturk B, Yenisehirli G, Etikan I, Ozdemir M, Yuce S, Sahin I, Egri M. The Investigation of Some Hematological Values and Anemia Prevalence in Adult Population of Tokat Province. *Int J Hematology and Oncology* 2009; 19: 166-74.
54. WHO; Diet nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Tecnicall Report Series. Geneva,1990; 7
55. R Memisogullari, H Akyidirim, T Ucgun, ME Erkan, C Günes, M Erbas, A Gungor, ME Yanik. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. *Turk J Med Sci* 2012; 42 (6): 957-963.

56. Beutler E, Lichman M A, Coller B S:Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition .Philadelphia 1995; 4905-511.
57. Lee R G. Iron deficiency and iron deficiency anemia Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: wintrobe's clinical Hematology 10 th edition,1999. Lea-Febriger. Chapter 34:979-1010.
58. Sıcak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. İliçin G, Biberöđlu K,Süleymanlar G, Ünal S.iç hastalıkları.Cilt 1.2.B.Ankara:Güneş Kitapevi;2003. s.1791-95.
59. Oberle E, Brunner K, Rhyner K. Gastrointestinal hemorrhage: how much evaluation is necessary? Schweiz Rundsch Med Prax 1993; 82: 1244-1252.
60. Rockey DC, Cello JP (1999) Evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N Engl J Med 329:1691–1695.
61. Z. A. Çetinkaya ve ark. DEA'da GİS endoskopi sonuçları. Dicle Tıp Derg Cilt 38, No 2, 155-159.
62. Saruç M. Anemi Saptanan Poliklinik Olgularımızda Gastrointestinal Sistem Patolojileri. Türkiye Tıp Dergisi 1998; 5(6): 371-375.
63. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. (2000) Annu Rev Med. 51: 357-75.
64. Dharmarajan TS, Ugalino JT, Kanagala M, Pitchumoni S, Norkus EP. Vitamin B12 status in hospitalized elderly from nursing homes and the community. J Am Med Dir Assoc. 2000 Jan-Feb;1(1):21-4.
65. Dholakia KR, TS Dharmarajan, D Yadav, S Oiseth, EP Norkus, CS Pitchumoni . B12 deficiency and gastric histopathology. World J Gastroenterol 2005;11(45):7078-7083.

66. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-21.
67. L'opez-Sierra M. Prevalence of Anaemia and Evaluation of Transferrin Receptor (sTfR) in the Diagnosis of Iron Deficiency in the Hospitalized Elderly Patients: Anaemia Clinical Studies in Chile.
68. Erkan E. The Prevalence and Clinical Characteristics of Anemia in Elderly Patients. *Akad Geriatri* 2011; 3: 29-34.
69. Chernetsky A, Sofer O, Rafael C, Ben-Israel J. Prevalence and etiology of anemia in an institutionalized geriatric population. *Harefuah* 2002; 141: 591-4.
70. Bhasin A, MY Rao. Characteristics of Anemia in Elderly: A Hospital Based Study in South India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011 March;27(1):26-32
71. A. Coutard, R. Garlantézec, S. Estivin, M. Andro, A. Gentric. Association of vitamin D deficiency and anemia in a hospitalized geriatric population: denutrition as a confounding factor . *Ann Hematol* DOI 10.1007/s00277-012-1633-9.
72. Edgren G, Bagnardi V, Bellocco R, Hjalgrim H, Rostgaard K, Melbye M et al. Pattern of declining hemoglobin concentration before cancer diagnosis. *Int J Cancer*. 2010 Sep 1;127(6):1429-36.
73. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992;116:393-402.
74. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Outcomes Using Lower vs Higher Hemoglobin Thresholds for Red Blood Cell Transfusion. *JAMA*; January 2; 2013- Vol 309; No 1; 83-84.

75. Esen M, Aydın AŞ, Özdemir F, Köksal Ö, Öner N. Uludag University Medical Faculty Research Hospital Emergency Service an Epidemiological Investigation into Blood and Blood Product Transfusion. JAEM 2012; 11: 61-7.