

77167

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE HbA1c
DEĞERLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman ALICI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şâmil ECİRLİ

KONYA- 1995

KISALTMALAR

Hb:	Hemoglobin
HTC:	Hematokrit
K:	Kontrol
MCH:	Mean corpuscular hemoglobin(Ortalama eritrosit hemoglobini)
MCHC:	Mean corpuscular hemoglobin concentration(Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)
MCV:	Mean corpuscular volume(Ortalama eritrosit hacmi)
N:	Normal değerler
NS:	Anlamsız
PLT:	Platelet(Trombosit)
RET.:	Retikülosit
SD:	Serum demiri
SDBK:	Serum demir bağlama kapasitesi
TÖ:	Tedavi öncesi
TRANS.SAT.:	Transferrin saturasyonu
TS:	Tedavi sonrası

•

İÇİNDEKİLER

	<u>SayfaNo</u>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2-27
3. MATERYAL VE METOD	28-31
4. BULGULAR	32-46
5. TARTIŞMA	47-52
6. SONUÇLAR	53-54
7. ÖZET	55
8. SUMMARY	56
9. KAYNAKLAR	57-62



1.GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi, klinikte en çok görülen anemi olup, kemik iliğinde depo demirinin tükenmiş olduğu yegâne anemidir. Kadınlarda daha fazla görülür. Erişkin erkeklerin % 3' ünden daha az bir kısmında bulunur. Halbuki bu oran çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda % 10-30 arasında değişmekte, gebelerde ise oran daha yüksek olup % 10-60 arasındadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu bir gerçektir. Demir eksikliğinin nihai ve en ağır şekli olan " demir eksikliği anemisi " ; toplumlarda yaş, cins ve ekonomik düzeye bakmaksızın sonuçları itibarı ile önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir.

Eski çağlardan beri bilinen, üzerinde yoğun araştırmaların halen devam etmekte olduğu bu anemi türünün araştırılan yanlarından biriside, HbA1c' nin bu olaydan nasıl etkilendiğidir.

Bilindiği gibi kronik demir eksikliği anemisinde eritrosit yaşam süresi uzamakta, kronik bir hipoksi söz konusu olmakta, demirin eksikliği sebebiyle yeterince Hb sentezi yapılamamaktadır. Bütün bu şartlarda ise nonenzimatik glikozillenme etkilenmekte ve genellikle Hb subgrubları artmaktadır. Ancak demir eksikliği anemisinde glikolize Hb hakkında tartışmalı ve sınırlı birkaç çalışma yapılmış, tedavi ile ve diğer laboratuvar bulguları ile ilişkisini inceleyen çalışma literatürde görülmemektedir.

Bu noktadan hareketle, demir eksikliği anemisinde HbA1c durumuyla ve demir tedavisiyle olan değişimleri görmek, laboratuvar parametreleri ve HbA1c' de önemli bir değişiklik olup olmadığını araştırmak gayesiyle çalışmayı plânladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Demir Metabolizması

Vücutta bulunan demirin dağılımı: İnsan vücudunda erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda ise 35 mg/kg kadar toplam demir mevcuttur. Demir organizmada başlıca iki kompartmanda bulunur(46,50,57).

a- Esansiyel veya fonksiyonel kompartman: Hemoglobin, myoglobin, demir ihtiva eden enzimler ve transferrine bağlı demir bu kompartmanı teşkil eder. Hemoglobinde bulunan demir, total demirin 2/3' ünü veya % 60 ilâ % 70' ini meydana getirir(50,57).

Eritrositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan demir tekrar kullanılır. Organizma bu yönden son derece tutumludur. Myoglobinde ise takriben 140 mg kadar demir bulunduğu halde, plazmada transferrine bağlı demirin miktarı sadece 3 ilâ 4 mg kadardır.

Az miktarda demir bazı enzimlerin yapısında bulunur. Bu enzimler arasında sitokrom a, b, c, c1, a3, sitokrom c oksidaz katalaz, peroksidaz, triptofan, pirolaz, lipooksidaz, hemojentisik oksidaz, sitokrom c reduktaz, NADH dehidrogenaz, ksantin oksidaz, suksinat dehidrogenaz, asetil CoA dehidrogenaz sayılabilir. Bu enzimlerin bir çoğu reverzibl elektron alıcı ve verici olarak hücre metabolizmasında çok önemli rol oynarlar(55,57).

b- Depo demiri: Ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunur. Ferritin apoferritin ve demirin birleşmesi ile meydana gelir. Apoferritinin molekül ağırlığı takriben 460000 olup herbirisi 18500 mol ağırlığındaki subünitelerin birleşmesi ile meydana gelmiştir. Herbir ferritin molekülü yaklaşık olarak 5000 atom demir bağlar ve mol ağırlığı 900000' e yakındır(50,57).

Hemosiderin ise depo demirinin suda erimeyen şeklini teşkil eder. Daha fazla demir ihtiva eder, potasyum ferrosiyamid ile boyandığında mavi renkte görülür. Depo demirinin miktarı oldukça değişik olup, total demirin takriben % 30' unu meydana getirir(46,50,55).

2.1.1.Demir Absorbsiyonu

Normal bir diyet, ortalama olarak 14 mg demir içerir (15-20 mg). Bu demirin sadece 1-2 mg' ı (% 5-10' u) normal olarak absorbe edilir. Erkeklerde günlük kayıp 0.6 mg/gün, kadınlarda ise 2 mg/gün dür. Erişkin bir insanın ortalama kaybettiği ve aldığı demir miktarı günde 1 mg kadardır(62).

Absorbe edilen demir miktarı sadece kaybedilen demir miktarı kadardır. Eğer absorbe edilen demir miktarı fazla olursa, demir yüklenmesi meydana gelir.

Ağız yoluyla alınan demir

1-Hem' e bağlı demir

2-İnorganik demir

a-İnorganik non-hem ferröz

b-İnorganik non-hem ferrik

şeklindedir.

İnorganik non-hem ferrik demir (Fe^{+++}), gastrik sıvıda bulunan HCL ve organik asitler aracılığıyla bağlı bulunduğu bileşiklerden ayrılır. Serbest hale geçen ferrik demir, asit PH' da askorbik asit, sülfidril grubları, fruktoz, sitrik asit ve enzimler ile şelat (kelat) oluşturarak mukozal hücrelere nakledilir. İnorganik non-hem ferröz demir hafif alkali PH' da çözülebilir. Ligantlarla kelat oluşturur. Hem demiri ise daha kolay absorbe olur. Yani demir ferröz formda çok kolaylıkla absorbe edilir. Fakat diyetteki demirin büyük kısmı ferrik (Fe^{+++}) formundadır(46,50,61).

Hem' e bağlı demir, non-hem demire oranla daha iyi bir şekilde emilir. Midede eser miktarda demir emilimi dışında emilim olmaz. Fakat yukarıda bahsedildiği gibi ister Fe^{++} ister Fe^{+++} olsun, gastrik sekresyonlar demiri çözerek, demiri Fe^{++} formuna redükte edecek diğer maddelerle eriyebilir kompleksler oluşturmasına zemin hazırlarlar(50,61).

Tahıllarda bulunan fitik (phytic) asit sıklıkla, demir ile barsakta çözünmeyen kompleksler olan fitatları oluştururlar. Yumurtada bulunan demir de, yumurta sarısında bulunan fosfatlar ile bağlanarak çok zayıf şekilde absorbe edilir. Süt, özellikle inek sütü, demir içeriği açısından fakirdir.

Demirin büyük kısmı ince barsakların üst bölümünden emilir. Diğer mukozal hücreler de demiri taşıyabilirler. Fakat absorpsiyon için en uygun bölge duodenum ve ona yakın jejunum bölümüdür(61). Ağız yoluyla alınan ve şelatlarla bağlanan inorganik demir, henüz aydınlatılmamış bir mekanizma ile (özel nakledicilerle) mukozal hücreler içine girer ve derhal ferrik(Fe^{+++}) hale yükseltilir ve bir kısımda emilir. Mukozal hücrelerde bir intraselüler demir taşıyıcısı bulunur. Demirin bir kısmı bu taşıyıcı ile mitokondriuma götürülür. Burada demir sülfür ve diğer demir içeren solunum zinciri bileşenlerine döndürülür. Mukoza hücreleri içindeki demirin bir kısmı apoferritinle birleşerek ferritin halinde tutulur, bir kısımda plazmaya geçerek taşıyıcı bir protein olan transferrinle taşınır. Diğer bir çok dokularda da bulunan apoferritin demir ile birleşerek ferritini oluşturur. Dolayısıyla ilk apoferritin

seviyesinin demirin mukoza hücrelerine naklinin düzenlenmesinde rol oynadığı hatta dolaylı olarak transferrin sentez hızı ve sonuçta da serum transferrin konsantrasyonu üzerine anlamlı bir etki oluşturduğu savunulmaktadır(46,50,61).

Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda tüm transferrin moleküllerinin demir ile doyurulmasının mukozadan plazmaya demir naklini azaltmadığı belirtilmektedir. Bu sebepten serum transferrininin, demir düzeyini ve demirin hücrelere naklini kontrol eden tek faktör olmadığı, plazma demir dönüşümünün de rolünün büyük olduğu desteklenmektedir.

Diğer bir çalışmada ise demirin, mukoza kapiller arası naklini düzenleyenin, mukozal hücreler tarafından sentezlenen apoferritin olduğu, kişinin demir ihtiyacının az olması halinde geniş miktarda sentezlendiği, ferritin halinde depolandığı ve kapillere geçişinin azaldığı savunulmaktadır. Demir ihtiyacının arttığı hallerde ise apoferritin sentezi azalmakta, kapillere nakil artmaktadır. İntestinal hücrelerde apoferritine bağlanan demir, hayat siklusları sona erdiğinde intestinal lümene dökülür ve gaitaya geçer. Ferritin molekülü 4500 demir atomu taşıyabilir. Ferritin, demirin dokulardaki yoğun depo formudur. Hemoglobin ise, gastrik pepsin ve barsak proteazları aracılığı ile hem ve globiline ayrışmaktadır. Açığa çıkan hem mukozal hücrelere bilinmeyen bir olayla girmektedir. Ağızdan alınan demir iki değerli hale getirilir ve bu demir ya doğrudan doğruya barsak mukoza hücreleri tarafından emilir ya da ferritin halinde bu hücrelerde kalmaktadır. Bütün bu açıklamalara rağmen demirin kesin absorpsiyon mekanizması bilinmemektedir(46,61).

2.1.2. Demir Transportu

Plazmaya geçen demir, spesifik taşıyıcı bir protein olan transferrine bağlanır. Transferrin bir globulin olup, mol ağırlığı 75000 ile 80000 arasındadır ve karaciğerde yapılır. Yarılanma ömrü 8 ilâ 10 gün kadardır. Transferrinin en aşağı 19 genetik tipi tarif edilmiş olmakla beraber, bu tiplerin demir bağlama özelliğinde büyük bir farklılık yoktur. Transferrin üç değerlikli iki demir atomu bağlama kapasitesindedir. Transferrinde bulunan bu reseptörlerden birisinin demirin eritroblastlara taşınmasına, diğerinin ise retiküloendotelyal sistem hücrelerine taşınmasında rol oynadıkları ileri sürülmüştür. Böylece transferrinin bağladığı demir kemik iliğine veya retiküloendotelyal hücrelere taşınmış olur. Normalde serum demiri % 60-160 µgm/dl arasındadır. Plazma demiri diüurnal varyasyon gösterir. Sabahleyin serum demiri, akşam değerlerinden % 30 kadar fazladır(46,50,55).

2.1.3.Demirin Atılımı

Vücutta demir atılımı çok sınırlıdır. Erişkin erkeklerde günlük demir atılımı 1mg dan biraz daha azdır. Gastrointestinal sistemden günde takriben 0.6 mg kadar demir atılır. İdrarla ise günde 0.1 mg miktarında demir atılmaktadır. Geri kalan kısım ise deri ile hücrelerin deskuamasyonu, tırnaklar, saçlar ve ter yolu ile atılır(55).

2.1.4.İhtiyaç

Şahsın yaşına, cinsine ve ihtiyacın artıp artmamasına göre değişir. Erişkin erkeklerde günlük demir ihtiyacı 0.5 ilâ 1 mg kadardır. Bu miktar, âdet gören kadınlarda 1-2 mg arasında değişir. Gebe kadınlarda ise emilmesi gereken günlük ihtiyaç 1.5 -2.5 mg kadardır. Çocuklardaki ihtiyaç ise 0.5-1.5 mg arasındadır. 12-15 yaşlarındaki kız çocuklarında ise, hem âdet kanamalarının başlaması, hem de büyüme nedeni ile ihtiyaç fazla olup, günde 1-2.5 mg civarındadır(55).

2.2.Demir Eksikliği Anemisi

2.2.1.Tarihçe

Demirle ilgili bilgilerimiz çok eskilere dayanmaktadır. Eski Mısır' da papirus yapraklarında, Yunan ve Roma mitolojisindeki tıbbî hikâyelerde, demirin vücut için önemine ait atıflara rastlanabilmektedir(72).

Solukluk, ödem ve dispne ile karakterize bir hastalık olarak M.Ö. 1500' ler de bahsedilen tablonun ağır demir eksikliği anemisi olduğu anlaşılmaktadır. 16. yüzyılda orta Avrupalı iki doktor demirin, o dönemlerde yeşil hastalık diye adlandırılan bir hastalığın tedavisinde şart olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1713 de Loewery ve Geoffrey adlı iki bilim adamı, kanda demirin varlığını bulmuşlardır. Yine 16. yüzyılda demir eksikliği hastalığına hastalardaki yeşile çalan solukluk sebebiyle klorozis adını vermişlerdir. 1681' de Sidhenam, bu semptomları gösteren kişilere en az 28 gün demir tedavisi verilmesi gerektiğini bildirmiştir. 1832' de Pierra Blaud, klorozisi bir sendrom olarak tariflemiştir. 1940' larda Faver ve Graham' ın çalışmaları ile "demir eksikliği" terimi tıba kazandırılmıştır. Demir metabolizması ve demir eksikliğine ait çalışmalar bundan sonra gerçekleştirilmiştir(72).

2.2.2.Tanım

Demir eksikliği anemisi klinikte en çok görülen anemi olup, kemik iliğinde depo demirin tükenmiş olduğu yegâne anemidir. Teşhis edilen tüm anemilerin % 90-95' i demir eksikliği anemisi tipindedir(8,55).

2.2.3.Prevalans

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki nütrisyonel eksikliğe bağlı anemilerin en sık sebebidir. Anemi tanısında kesin ölçü Hb tayinidir. Hb için Dünya Sağlık Örgütü' nün belirlediği rakamlara göre; erişkin erkek için 14 gr/dl, gebe olmayan kadın için 12 gr/dl, gebe kadın için 11 gr/dl' nin altı anemi olarak kabul edilir. NHANES (National health and nutrition examination surveys) II çalışmasına dayanan verilere göre ABD' de, yetişkin erkeklerin yaklaşık % 5' i ve erişkin bayanların % 14' ünde hipoferrinemi gözlenir(23,39,74). Hipoferrinemi zenci bayanlarda, beyazlardakinden daha yaygındır. Anemi, erişkin erkeklerin yaklaşık % 3' ü ile erişkin bayanların % 4-6' sında ortaya konmuştur. Böylece latent demir eksikliği (anemisiz hipoferrinemi) erişkin erkeklerin % 2' sini ve erişkin bayanların % 8-10 kadarlık bir kısmını tutar. Demir depolarının değerlendirildiği çalışmalarda, prelatent demir eksikliği anemisi prevalansı daha da artar. 114 sağlıklı beyaz, hiç doğum yapmamış sosyoekonomik olarak iyi durumda olan bayanların ele alındığı bir çalışmada, % 24 kadarında depo demirinin bulunmadığı ve % 42 vakada da depoların suboptimal düzeylerde olduğu tesbit edilmiştir(39,53,74). Finlandiya' da 85 erkek ve 54 bayanı ele alan bir çalışmada, ilik demirinin eser ya da tam eksikliği, erkeklerin % 4-7' sinde, 50 yaşının üstünde olan bayanların % 23' de ve 50 yaşın altında olan bayanlarda ise % 70 dolaylarında bulunmuştur. 1105 Kanada' lıyı inceleyen bir çalışmada demir deposu; serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi sonucunda, çocuklarda % 25, adolesanlarda % 30, menstrüasyon görenlerde % 30, hamile bayanlarda % 60 ve erkeklerde % 3 oranında serum ferritinde büyük miktarda düşüş tesbit edilmiştir(4). Demir eksikliği özellikle yeni doğanlarda ve hamile olan kadınlarda sıktır(49). Transferrin saturasyon düzeylerinin % 15' in altında olduğu hipoferrinemi, çok sayıda coğrafi konumda ABD' de özenle seçilmiş okul öncesi 3423 vaka üzerinde yapılan çalışmada % 30 olarak tesbit edilmiştir(6,18,23,48). Danimarka' da 1433 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi %0.14 olarak bulunmuştur(54)

2.2.4.Demir Eksikliği Anemisinin Genel Özellikleri

Demir eksikliği anemisinde periferik yayma genel olarak hipokrom mikrositerdir. Bununla beraber aneminin şiddetine paralel olarak, eritrositlerin hipokrom normositer veya bazen normokrom normositer olması demir eksikliği anemisini ekarte ettirmez. Kemik iliğinde normoblastik hiperplazi bulunur. Kemik iliği demir boyası ile boyandığında, depo demirinin olmadığı görülür. Kemik iliğinde depo demirinin olmadığı yegâne anemi şekli demir eksikliği

anemisidir. Ayrıca demir eksikliğinde kemik iliğinde normalde % 30 civarında bulunan siderositler, % 10' un altına düşmüştür. Demir eksikliği anemisinde serum demiri düşük, demir bağlama kapasitesi yükselmiştir. Transferrin saturasyonu % 10' un altına düşmüştür(48,50,55).

2.2.5.Patogenez

Demir eksikliği anemisinde 3 patogenetik faktör tesbit edilmiştir. İlk olarak demir teminindeki azalma sebebi ile Hb sentezinin azalması, ikinci olarak hücresel proliferasyonda yaygın bir defekt olması, üçüncü olarak yalnızca anemi ağır olduğunda bulunan eritrosit yaşam süresinin kısalmasıdır. Transferrin saturasyonu % 16' nın altına indiğinde iliğe demir temini, bazal Hb ihtiyacını karşılayamayacak kadar yetersiz seviyelerdedir. Böylece serbest eritrosit protoporfirin düzeyi artar. Hücrede daha az Hb üretimi olmuşsa hipokromi ve mikrositozis husule gelir(8,48).

Bazı basit gözlemler demir eksikliğinde hücresel proliferasyonun sınırlandığını düşündürmektedir. Bunlardan biri eritrositlerdeki Hb içeriğinin azalması, diğeri ise hem retikülosit sayısının hem de ilikteki eritroid hiperplazi derecesinin aneminin derecesi ile ilişkili olarak düşmesidir(48). Ferrokinetik çalışmalar, serum demirinin düşüklüğüne rağmen, demir klirensinin çok hızlı olması sebebi ile şaşırtıcıdır. Normal miktarda demir iliğe verilir. Bu demir normaldekinden çok daha yeterli olarak ütilize edilir. Sonuçta, Hb üretimindeki net kazanç eritrosit demir turnover oranı olarak tanımlanır. Bu veri demir eksikliğindeki önemli bir komponent olan ineffektif eritropoez gözlemi ile aydınlanmıştır. Demir eksikliğindeki hücreler çok defektifdir, çabucak yıkılırlar ve hücrelerin demir içerikleri yeniden hızlı bir şekilde reütilize edilir.

Bir çalışmada prednizon kullanımının demir eksikliğinde eritrosit yaşam süresini uzattığı sonucuna varılmıştır. Halbuki demir kullanımının eritrosit yaşam süresine olan etkisi, azalmış membran deformabilitesi ile birliktedir. Bu anormallik membrandaki oksidatif yıkım sonucunda ortaya çıkar. Bu olay ise, belki de glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalmanın sonucudur(48).

Yalnızca Hb değerleri değil, demir eksikliğinde aynı zamanda diğer demirli proteinler de azalır ve bu proteinlerin eksikliğinin sorumlu olduğu hastalığın bazı klinik ve patolojik manifestasyonları ortaya çıkar. Demir sitokromlar, myogloblin, katalaz ve peroksidaz gibi "hem" içeren proteinlerin bir komponentidir. Özellikle mitokondriumda yer alan demir sülfür proteinleri ve metalloflavo proteinler oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında önemlidir. Demir akonitaz ve triptofan pirolaz gibi enzimlerin kofaktörüdür.

Geçmişte doku demirli proteinlerinin azalması yalnızca uzun süren ağır hastalıklarla birlikte ortaya çıkan geç bir anormallik olarak dikkati çekmiştir. Günümüzde aneminin derecesi ile ilgili olarak, pek çok enzimin miktarca azalmaya meyilli olduğu düşünülmektedir. Demir proteinleri arasında sitokrom-c, kas ve barsaklarda sitokrom oksidaz, bukkal mukoza ve barsaklarda alfa gliserofosfat ve myoglobin, kaslarda süksinik dehidrogenaz ve akonitaz demir eksikliğinde azalmıştır(48).

Demir eksikliği olan hastalarda egzersiz testi performansındaki bozukluk kasın alfa gliserofosfat oksidaz enziminin azalmış seviyesi ile ilişkilidir. Glukoz azalır, laktik asidoz ortaya çıkar ve sonuçta da iş gücü olumsuz yönde etkilenir. Ağır anemili hastalarda laktik asidoz bildirilmiştir. Demir eksikliği olan insan ve hayvanlarda, kan ve idrarın katekolamin seviyesi artmıştır. Bu artış doku monoaminooksidaz düzeylerinin azalması ile açıklanabileceği gibi, olayda bozulmuş termogeneze sekonder olarak artan üretiminde etkisi vardır. Beynin katekolamin metabolizmasındaki bozukluk çocuklardaki bazı davranış bozukluklarının bir kısmını açıklar. Vücut ısısının korunmasındaki bozukluk T3 ve T4 düzeylerinin azalmasına bağlıdır. Bu olay demire bağlı bir değişiklik sonucu ortaya çıkıyor olabilir(3,4,40,48). Demir eksikliği anemisinde T3, T4 seviyelerinde azalma ile birlikte termoregülasyonda bozulma tesbit edilmiştir(3,4,5). Yapılan çalışmalarda kanda dolaşan T hücrelerinin sayısında % 35 kadar bir azalmanın olduğu ve bundan hem helper hemde supressör T hücrelerinin etkilendiği bildirilmektedir. Bunun yanında T hücreleri ile birlikte B lenfositlerinde etkilendiği ve enfeksiyonlara karşı direncin zayıfladığı savunulmaktadır(24,48,70).

Demir eksikliğinin derecelendirilmesi:

Demir eksikliği genellikle uzun süren bir negatif demir balansı sonucu gelişir. Total demir seviyesinin düşmeye başlaması ile birlikte karakteristik olaylar ortaya çıkmaya başlar. İlk olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki demir depoları azalmaya başlar. Depolar boşalır, plazma demir miktarı azalır ve ardından mevcut demir ilikteki Hb rejenerasyonunu karşılayamayacak kadar yetersiz seviyeye iner. Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi artar, mikrositik eritrosit üretimi başlar. Hb seviyesi anormal değerlere incek kadar düşer.

Bu süreç 3 kademeye ayrılarak yeniden tarif edilebilir:

1- Prelatent demir eksikliği ya da demir deplesyonu (fonksiyonel demir bileşiklerinde hiç bir azalma olmadan depo demirinin azalması) Serum demir seviyesinde düşme olmaksızın, demir depolarında demirin azalması ile teşhis edilebilir. Bu dönemde, azalmış depo demirini gösteren serum ferritini dışında

diğer indeksler normaldir. Demir deposunun değeriendirilmesi, serum ferritininin ölçümü ya da biopsi tekniğinin uygulanması ile ortaya konulabilir. Demir absorpsiyonu, demir deposunun durumu ile ters orantılı olarak artar ve bu olay düşük doz demir tolerans testi yoluyla ortaya konulabilir.

2- Latent demir eksikliği: Burada demir depoları tükenmiş olduğu halde, halen Hb miktarları normalin alt sınırının üstünde seyretmektedir. Bu dönemde, azalmış transferrin saturasyonu gibi demir metabolizmasının bazı biyokimyasal anormallikleri ortaya çıkartılabilir. Serbest eritrosit protoporfirin miktarındaki artış latent dönemin ortasında veya sonlarına doğru görülür. Deferoxamine enjeksiyonunu takiben idrarda subnormal demir ekskresyonu, doku sitokrom oksidaz düzeylerinde azalma ve total demir bağlama kapasitesindeki artış gözlenebilecek diğer değişikliklerdir. MCV normal sınırlar içerisinde seyrediyor olmakla beraber, periferik yaymada birkaç mikrosit tesbit edilebilir.

3- Demir eksikliği anemisi (Son dönem): Son olarak, eğer Hb konsantrasyonları normal seviyelerin altına inerse bu takdirde hastada demir eksikliği anemisinin geliştiği söylenebilir. Sitokromlar gibi demir içeren diğer enzimlerde bu dönem boyunca anormal şekilde azalabilir. Vücut demirinin azalması durumunda belirgin demir eksikliği anemisinin ortaya çıkmasıyla bu dönemde serum ferritini ve transferrin saturasyonu azalmış, eritrosit serbest protoporfirini artmış ve Hb ile eritrosit indekslerine ait değerler düşmüştür(48).

2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinin Etyolojisi

Demir eksikliği demire karşı artan fizyolojik ihtiyacı karşılayamayacak ölçüde diyetle az alım ya da uzamış negatif demir balansının geç bir manifestasyonu olarak gelişebilir. Bazı durumlarda çok sayıda etyolojik faktör olaya karışabilir. En sık karşılaşılan kombinasyon; menstrüasyon sırasında olan kan kaybı, başka bir sebeple meydana gelen kan kaybı ve demirden fakir bir diyetle beslenmedir. Başka bir kombinasyon örneğinde; kancalı kurt infestasyonu ve diyetle yetersiz alım sonucu gelişen anemidir(48,50).

Teorik ve pratik olarak bir insanda demir eksikliği anemisi aşağıdaki patogenetik mekanizmalarla oluşabilir.

- 1-Demirin diyetle yeteri kadar alınamaması
- 2-Demirin absorbe edilememesi
- 3-İhtiyacın artması
- 4-Kan kaybı

Demir eksikliği anemisinde etyolojik faktörler(48)

	<u>Sıklık %</u>
A- Azalmış demir alımı	
a- Uygunsuz diyet	19
b- Bozulmuş absorpsiyon	
-Aklorhidri	41
-Gastrik cerrahi	10
-Pica	-
-Çöliak hastalığı	6
B- Artmış demir kaybı	
a- GİS kanamaları	56
-Hemoroidler	10
-Salisilat kullanımı	8
-Peptik ülser	7
-Hiatal herni	7
-Divertikülozis	4
-Neoplazm	2
-Ülseratif kolit	1
-Infantlarda inek sütü allerjisi	
-Meckel divertikülü	
-Schistosomiasis	
-Trichuriasis	
-Kancalı kurtlar	
b- Aşırı menstrüel kayıp	19
c- Kan verme	-
d- Hemoglobinüri	-
e- İdiyopatik pulmoner hemosiderozis	-
f- Hereditör hemorajik telenjektazi	-
g- Hemostaz bozuklukları	-
h- Kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz	-
ı- Koşucu anemisi	-
C- Sebebi bilinmeyenler	17
D- Artmış ihtiyaç	
-Infant	-
-Gebelik	6
-Laktasyon	-

2.2.6.1.Diyet

Diyetteki demir miktarı kabaca diyetin kalori içeriğiyle ilişkilidir. ABD' de 1000 kcal. başına diyetle yaklaşık 6 mg demir mevcuttur. Diyetle bulunan demirin biyoyararlanımı belirli yiyeceklerle değişir. İnce barsakların üst kısmında demir ya heme ya da ferrous iyon şeklinde emilir. Heme demiri iyi emildiği gibi diyetel kompozisyondan ve gastrik asiditeden etkilenmez. Diğer demir formları ise ferrous iyon haline değişebilir. Bu olay gastrik asiditeden etkilenir. Askorbat ve et yemek gibi diyetel faktörler ile demir emilimi artarken, fosfat, fitat ve tannatlar demirle erimeyen kompleksler veya şelatlar yaparak emilimi azaltırlar.

Ekonomik olarak gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerdeki demir eksikliğinin sebeplerinden biride diyetle heme demiri içeriği fazla olan etten

yoksun beslenmeleridir. Karışık bir diyetle beslenen batılı bir erişkin erkek günde 5-10 mg, kadın ise 7-20 mg kadar demir alır(48).

Demirden fakir diyetin yalnız başına demir eksikliğine sebep olması çok nadirdir. İhtiyacın arttığı hallerde veya kronik hemorajilerde ek bir faktör olabilir. Çocuklarda görülen demir eksikliği anemisinde ise yetersiz demir alınımı, demir eksikliği anemisi oluşmasında en önemli etkidir. İskoçya' nın ekonomik olarak fakir sınıflarına mensup bayanların ortalama diyetlerinde her gün 2.5 mg demir aldıkları bulunmuştur. Norveç' de diyetle alınan miktarın yalnızca 4 mg/1000 k.kal. demir içermesi nedeniyle, demir eksikliği sıkça görülür. Bir çok ülkede yiyecekler diyetteki demir miktarı az olduğu için demir ilâvesi ile takviye edilmiştir. Demir tuzları absorbe edilebilmelidir. Demir tuzları hedef populasyonun yiyeceklerinin demirini artırmak için seçilebilir(50,56). Batı ülkelerinde doğal olarak çabuk tüketilen ekmeçlik buğday ununun içine ferroz tuzları sıkça katılmaktadır(48).

2.2.6.2.Absorbsiyon Bozukluğu

Histamine dirençli aklorhidri demir eksikliği vakalarında sık karşılaşılan bir durumdur. Gastrik asit; ferrik iyon ve yiyecek demirinin emilimini artırırken ferröz demir ve heme demirinin emilimine çok az bir etkisi vardır. Böylece inorganik demir emilimi gastrik aşilili hastalarda son derece azalmıştır. Peptik ülser hastalığı tedavisinde H2 bloker ya da antiasit kullanımı ile ortaya çıkan gastrik asidite azlığı demir emilimini bozduğu halde önemli derecede demir eksikliğine yol açmaz. Demir eksikliği total gastrektomi, parsiyel gastrektomi ve vagotomi ile birlikte gastroenterostomi operasyonlarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Bu operasyonları takiben ortaya çıkan gastrik asidite azlığı demir emilimini azaltan yalnızca bir faktördür. Bu arada demir emilimi için gerekli diğer esansiyel maddeler de kaybolabilir. Aynı zamanda demir emilimi için oldukça aktif bir yer olan duodenumdan hızlı geçiş, midenin rezervuar fonksiyonunu kaybetmesi de emilimi azaltan faktörlerdendir. Demir eksikliği anemisi duodenumun devre dışı bırakıldığı Billroth II operasyonundan sonra, normal anatominin korunduğu operasyonlara göre çok daha sık görülür. Ayrıca ameliyat yerinde kanama demir eksikliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir.

Ek olarak gastrektomi ve gastrointestinal kanalın diğer defektleri demir malabsorbsiyonuna yol açarak demir eksikliği anemisi gelişmesine katkıda bulunabilir. Böylece Çöliak hastalığı ile birlikte olan anemi megaloblastikden çok hipokromik karakterdedir.

Pica yenmeyecek şeylerin bir alışkanlık olarak yenmesidir. En sık olarak toprak ya da kil yenir (jeofaji). Daha az sıklıkla ise elbise kolası (amilofaji) ve buz (pagofaji) da yenebilir. Pica kendini genellikle demir eksikliği anemisi ile gösterir ve alışkanlık ortadan kaldırıldığı zaman tedavi olabilir. Demir eksikliği kil ve kola yenmesinin en sık komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Kil barsaklarda iyon değiştiren reçine gibi davranarak demir emilimini etkiler. Kil yiyen hastalara 5 mg demir verildiğinde bu demirin % 2' si emilirken normal vakalarda bu oran % 27' ye çıkmaktadır. Türkiye, İran ve Mısır' da jeofaji, demir eksikliği anemisi, hepatosplenomegali, hipogonadizm ve dwarfizmden oluşan sendrom tarif edilmiştir. Bu sendroma Tayanç-Prasad-Reimann sendromu adı verilir. Hastalarda demir eksikliği gibi çinko eksikliğide olabilir(17,21,48,58).

2.2.6.3.Kan Kaybı

Kan kaybı demir eksikliği anemisine en sık yol açan sebeptir. Kan kaybının demir balansındaki etkisini anlayabilmek için 1 ml kan içinde yaklaşık 0.5 mg demir bulunduğunu bilmekte fayda vardır. Böylece ortalama günlük besin alan bir insanda, günde 3-4 ml (1.5-2 mg demir) kadar küçük miktardaki kan kaybının negatif demir balansı ile sonuçlanacağı söylenebilir(48). Sağlıklı 106 kişi, sindirim sistemi semptomları olan fakat laboratuvar bulguları normal 170, sindirim sistemi tümörüne sahip 44 hasta ve sindirim sisteminde benign polipleri olan 75 hasta ile peptik ülserli 374 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada; sağlıklı, sindirim sistemine ait semptomlara sahip ve sindirim sisteminde benign polipleri olan hastalar ile peptik ülserli vakalarda dışkıda gizli kan oranları birbirine yakın bulunmuştur. Bu gruplar içerisinde dışkıda gizli kan yalnızca aspirin alanlarda biraz yüksek olarak tesbit edilmiştir. Ancak sindirim sistemi kanserli hastalarda ise oran oldukça yüksek bulunmuştur(1).

2.2.6.4.Sindirim sistemi kanamaları

Sindirim sisteminin herhangi bir yerindeki hemorajik lezyon demir eksikliğine yol açabilir. Gizli kanamalar ya da sürekli küçük miktardaki kanamalarla birlikte demir eksikliği anemisi gelişebilir. Lezyonlar anemi gelişinceye kadar tolere edilebilir.

Hemoroidli 20000 vakadan oluşan bir seride, hastaların medikal yollara başvurusu için vakaların % 80' de bir yıl gibi bir zaman geçmiştir ve yine % 32 vakanın hastalığından 10 yıl sonra haberi olmuştur. Duedonal ve gastrik ülser massif ya da gizli kanayan en yaygın lezyondur. Kanayan ülserli hastaların yaklaşık % 25 kadarı hiç bir semptom ve de hikâye vermez(48).

Antikoagülanlar, kortikosteroidler, etakrinik asit ve aspirin gibi drogların kullanımı sindirim sistemi kanaması ile birlikte seyredebilir. Günlük 2-6 gr aspirin kullanımı hastaların % 70 kadarında, ortalama 5 ml/gün kadar bir sindirim sistemi kanaması sebebiyle kayba yol açabilmektedir. Günlük yalnızca iki aspirin tabletini takip eden 7 günlük tedavi sonrasında 1-4.5 ml/gün kadar bir kan kaybı tesbit edilebilir. Salisilatların ortaya çıkardığı lezyon eroziv gastrit olabilir. Hiatal hernili vakaların % 15 kadarında demir eksikliği görülebilir. Anemi özellikle paraözefagial tipte % 30 ve herninin büyük olduğu durumlarda daha sıktır. Anemik hiatal hernili vakalarda günlük ortalama kan kaybı 15 ml kadardır. Divertiküloziste hemoraji insidensi % 5-8 ve divertikülitiste insidens % 15-25 kadardır(48).

Ülseratif kolitli 32 hastanın tetkiklerinde 26 vakada (% 81) demir eksikliği anemisi tesbit edilmiştir. Ortalama fekal kan kaybı, hafif kolit semptomları ve orta derecede anemisi olan 5 vakada işaret edildiğine göre 6-25 ml/gün dür. Tropikal bölgelerdeki sindirim sisteminden kan kaybının önemli bir sebebi de kancalı kurt infestasyonudur. Bunlar ancylostoma duedonale ve necator americanus tur. Kancalı kurtlar, dünya nüfusunun yaklaşık % 20 kadarını etkiler. Necator infestasyonu ile her kurtçuk yaklaşık 0.05 ml/gün kan kaybına sebep olur. Ancylostoma infestasyonunda yaklaşık 0.2 ml/gün/kurtçuk kadar veya daha fazla miktarda kan kaybı olabilir(38,48).

2.2.6.5.Menstrüasyon

Menstrüasyonla kan kaybı bayanlarda demir eksikliği anemisinin en sık sebebidir. Sağlıklı bayanlarda ortalama her siklusta 35-80 ml kadar kan kaybı olur.

Artmış menstrüel kan kaybı şu durumlarda var denir:

- Yalnız başına tamponla kontrol edilemeyen kanama.
- Çok titiz olmayan bayanlar dışında, günde 4 ve tüm periyotta 12' den fazla ped kullanımı.
- 2 cm den büyük ya da ilk günden devam eden pıhtı pasajı.
- Menstrüel periyot süresinin 7 günü aşması.

2.2.6.6.Kan Verme

Verilen her bir ünite kanda 250 mg demir mevcuttur ve bu normal kadınların depolarını boşaltabilir. Serum ferritin konsantrasyonunun ölçülmesi ile kadın donörlerin % 23 ve erkek donörlerin % 8' inde demir depolarının azaldığı bulunmuştur. Yılda 5 kez kan veren erkeklerin % 8 ve bayanların % 38' inde depolar azalmıştır(48).

2.2.6.7. Alveolar Hemoraji

Pulmoner alveol içine olan hemoraji 24 saatte kan Hb seviyesinde 1.5-3 gr/dl' lik bir düşüşe sebep olabilir. Kandaki demir alveolar makrofajlar tarafından hemosiderin haline getirilir. Bu Hb sentezinde kullanılmaz. Böylece tekrarlayan hemorajiler demir eksikliğine yol açabilir. İdiyopatik pulmoner hemosiderozis, Goodpasture sendromu, rapidly progresif glomerulonefrit, sistemik lupus eritematozis ve diğer bazı kollejen vasküler hastalıklar, alveolar hemoraji ile seyrederek demir eksikliği anemisine sebep olabilirler(48).

2.2.6.8. Hemoglobüri

Paroksizmal noktürnal hemoglobüriye bağlı üriner demir kaybı yaklaşık olarak 1.8-7.8 mg/gün' dür(48).

2.2.6.9. Faktiyöz (suni) Anemi

Demir eksikliğinin nadir bir sebebidir. Hemen hemen bildirilen vakaların tümünde anemi, paramedikal bir meslek sahibi, evlenmemiş bayanlarda ortaya çıkmıştır. Damardan kan alma, önceden mevcut olan hemoroidin zedelenmesiyle ortaya çıkartılan kanama vb.. sebeplerle demir eksikliği anemisi ortaya çıkabilir(48).

2.2.6.10. Herediter Hemorajik Telenjektazi

2.2.6.11. Hemostaz Bozuklukları

2.2.6.12. Hemodiyaliz Tedavisi Gören Kronik Böbrek Yetmezliği

Transfüzyon kısıtlandığında hemodiyalize giren hastaların % 50' sinden fazlasında demir eksikliği ortaya çıkar. En önemli sebebi diyaliz işlemine bağlı kan kayıpları ile hastalara sık uygulanan diyagnostik kan tetkikleridir. Bu şekildeki demir kaybı, yılda 1.5-2 gr' ı bulur. Bir çalışmada bu hastalarda sindirim sisteminden takriben 6.27 ml/gün kadar bir kan kaybının olduğu bildirilmiştir(48).

2.2.6.13. Koşucuların Anemisi

Bir araştırmada yarış koşucuları ve düzenli koşanların % 56' sında demir eksikliği bulunmuştur. Burada kan kaybının önemli sebebi ağır egzersize eşlik eden hafif hemolizin yol açtığı hemoglobinemi ve hemoglobüridir. Araştırmacılar sindirim sistemi kanamasının ağır egzersiz esnasında barsaklarda ortaya çıkan geçici iskeminin bir sonucu olduğu kanısındadırlar.

2.2.6.14. Nazokomiyal Kan Kaybı

Bir çalışmada hospitalize edilmiş 100 hastanın tanı amaçlı flebotomi ile ortalama 12.4 ml/gün ya da hastanede kaldıkları süre içerisinde 175 ml total kan kaybına uğradıkları gösterilmiştir. Bu rakamlar yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar için 41.5 ml/gün ve hastanede kaldıkları süre içinde 762 ml dir. İdiyopatik demir eksikliği olan 371 hastanın 92 tanesinde ilk değerlendirmede sebep bulunamamıştır. Daha sonra ki araştırmalarda bunların 64 tanesinde (% 11) hiçbir sebep bulunamamıştır(48).

2.2.6.15. Gebelik ve Laktasyon

Her gebelik anneden 1300 ml kana karşılık gelen yaklaşık 680 mg demirin kaybolması ile sonuçlanır. Ek olarak 450 mg demir gebelik boyunca artan kan volümünü karşılamak için kullanılabilir. Bu son bahsedilen demir vücuttan kaybolmaz, doğumdan sonra yeniden depolara giderek kullanılabilir. Terme kadar gebelikte demir ihtiyacı 2.5 mg/gün dür. İhtiyaç 3-7.5 mg/gün kadar olabilir. Laktasyon günlük 0.5-1 mg demir kaybına sebep olur(48).

2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Belirtileri

Genel olarak sinsi başlar. Aneminin genel semptomları arasında halsizlik, yorgunluk sayılabilir. Bilhassa yaşlı kimselerde nefes darlığı, angina pectoris ve kalp yetmezliği oluşabilir. Kadınlarda menstrüasyon bozuklukları bulunabilir. Menstrüasyonun fazla olması, demir eksikliği anemisinde bir bulgu olmaktan ziyade bir sebebidir. Bazı hastalarda yutma zorluğu (disfaji) bulunabilir. Buna Plummer Vinson veya Paterson Kelly sendromu denir. Genellikle orta yaşlı kadınlarda görülür. Yutma zorluğu özefagusun başlangıç bölümünde görülen spazmdan ileri gelebileceği gibi, buradaki fibröz değişiklikler disfajiye sebep olabilir. Bu sendromda post krikoid karsinoma oranı yüksektir(50,57).

Fizik muayenede, deri ve mukozalarda solukluk tesbit edilir. Saçlar kolay kırılır. Tırnaklarda çabuk kırılma olur, bilhassa baş parmakta bariz olmak üzere tırnaklar düzleşmiş olabilir. Bazen tırnaklar kaşık tırnak şeklini alabilir. Bu bulguya koilonychia denir. Dilde atrofik glossit bulunabilir, dil papillaları silinmiş ve düzleşmiştir(50,55,57).

2.2.8.Laboratuvar Bulguları

2.2.8.1.Kan

Eritrositler: Aneminin derecesine bağlı olarak çeşitli durumlar ortaya çıkar. Eğer aneminin semptomları ortaya çıkmışsa Hb değerlerinin genellikle 8 gr/dl' nin altında olduğu düşünülür.(48,57).

MCV ve MCH değerleri de hastalarda genellikle düşmüştür. MCHC ise aneminin ağır veya uzun sürdüğü durumlarda azalmıştır.(50,57). Kırmızı kürelerin indekslerindeki bu değişiklikler hem aneminin boyutu ve hem de süresi ile ilişkilidir. Hafif ya da kısa süreli anemilerde indeksler normal bulunabilir(48,49).

Anizositoz demir eksikliği anemisinin önemli ve erken bir işaretidir. Kırmızı küre dağılım genişliği (Red cell distribution width=RDW) normalde % 13.4±1.2 iken, demir eksikliği olan vakalarda % 16.3 olarak bulunmuştur.

Retikülositler hem oran hemde mutlak sayı itibarıyla normal ya da hafifce artmaya meyillidirler, nadiren azalmış olabilirler. Kan yaymasındaki temel bulgu eritrositin Hb içeriğinin azalması anlamına gelen ortasındaki solukluğun artışıının belirginleşmesidir. Ağır anemilerde hem bu solukluk belirginleşir ve hemde solukluğu olan eritrositlerin sayısı artar. İleri demir eksikliğinde eritrositler bir halka halini almıştır. Küçük mikrositler, eliptik formdaki poikülositler yaymada görülebilir. Ayrıca vakaların çoğunda ortası dolu kırmızı küreler, sıklıkla polikromatofilik makrositler de görülebilir. Kırmızı kürelerin osmotik frajilitesi normal sınırlar içinde bulunabilir(8,48,57).

Lökositler ve Trombositler: Lökositler sayı olarak genellikle normaldir. Uzun süren vakalarda mutlak granülostopeni ortaya çıkabilir. Birkaç hipersegmente nötrofil bulunabilir. Bu durumda folat eksikliğini ekarte etmek gerekir. Yeni ortaya çıkan fazla miktardaki kan kaybı hafif bir nötrofilik lökositöze sebep olabilir. O zaman periferde bazen myelositler de görülebilir. Kancalı kurtların yol açtığı anemilerde eozinofili yaygın bir bulgudur(48).

Trombosit sayısı normalin iki katına kadar yükselebilir. Tedavi ile bu değerler normale inebilir. Bazı otörler trombositözün demir eksikliğinden çok devam eden kan kayıpları sebebi ile ortaya çıktığını iddia etmektedirler. Uzun süren ya da ağır bir demir eksikliği anemisi olan hastalarda aneminin folat eksikliği ya da splenik sekestrasyon ile komplike olduğu durumlarda hafif bir trombositopeni gözlenebilir(37,48).

2.2.8.2.Kemik İliği

Kemik iliği hafif ile orta derece arasında değişen eritroid hiperplazi ile karakterizedir. Demir eksikliği olan vakaların kemik iliği aspirasyonu ile elde edilen eritroblastların oranı normal insanda % 16.9 ± 2.7 iken, bu hastalarda oran % 25 ± 9.8 dir. İlik fragmanlarının kesitleri ile karar verilen ilik sellülaritesi demir eksikliği vakalarında orta derecede bir artış göstermektedir(48).

2.2.9.Tedavi

Tedavi demir depolarının yeniden doldurulması sureti ile yapılır. Önce sebep bulunmaya çalışılmalıdır. Anemiye düzeltip altta yatan hastalığı tedavi etmemek kötü bir medikal yaklaşım olup % 80-85 vakada sebep bulunabilir. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde demir verilmesi oldukça etkilidir. Demir oral, intramüsküler ve intravenöz olarak uygulanabilir. Ağızdan alınan demir daha güvenli ve ucuzdur. Oral yolun iyi tolere edilemediği ya da oral yolla tedaviye iyi cevap alınmadığı durumlarda ilaç uygun şekilde parenteral olarak verilebilir(21,40,48). Bu söylenenlerin yanında yapılan bazı çalışmalarda demir eksikliği anemili hastaların hastalıkları hakkında bilgilendirilmeleri durumunda nüksün azaldığı belirtilmektedir(56).

2.2.9.1.Oral Demir Tedavisi

Günde 200 mg elementel demire eşdeğerde demir tuzları şeklinde verilir. Ağızdan verilen demir iki değerlikli olmalıdır. Piyasada ferrous fumarat, ferrous sukinate, ferrous sulfat ve ferrous gluconate gibi demir tuzları vardır. Demir aç karnına verildiği zaman emilimi daha iyidir. Demirin küçük dozlarda başlanıp gittikçe dozunun arttırılması, yemeklerden sonra verilmesi ve gerektiğinde verilen preperatın değiştirilmesi gastrointestinal entoleransı azaltabilir. Şayet entolerans aynı şiddetde devam ederse parenteral olarak verilmesi gereklidir. Tedaviye cevap alındığı takdirde 4. günden başlamak üzere retikülosit cevabı görülür ve bu cevap megaloblastik anemilerde olduğu kadar şiddetli değildir. Bu nedenle bazen fark edilmeyebilir. Hb yükselmesi daha değerli olabilir. Üç haftalık süre zarfında Hb düzeyi % 2 gr artar. 4-10 hafta zarfında Hb düzeyi normal değere ulaşır. Ağızdan demir tedavisinde Hb düzeyi normale gelinceye kadar tam dozda devam edilir. Daha sonra 3 ile 6 ay müddetle daha az dozda demir verilerek demir depoları doldurulmaya çalışılır(40,55,64).

Şu durumlarda tedaviye cevap alınmaz veya cevap tam değildir. Hastanın ilacı kullanmaması, yanlış tanı, hemorajinin devam etmesi, hastanın

demir emiliminin bozuk olması veya demir metabolizmasında bozukluğa yol açan bir durumun varlığı(21,48,55).

2.2.9.2.Parenteral Demir Tedavisi

Aşağıdaki durumlarda demir parenteral olarak verilmelidir.

- 1-Demir emiliminin bozuk olması.
- 2-Çabuk cevap alınmak istendiğinde.
- 3-Demire karşı gastrointestinal entolerans varlığında.
- 4-Kronik kan kaybının devam ettiği durumlarda depo demirini doldurmak veya ihtiyacı karşılamak amacıyla.
- 5-Regional enteritis, ülseratif kolit gibi hastalıklarda ağızdan demir verildiği zaman gastrointestinal hastalığın agrave edilebileceği durumlarda.

Parenteral yolla demir iki şekilde verilebilir.

1-İntramüsküler yol

2-İntravenöz yol

İntramüsküler Yol: Ticari olarak iki preparat mevcuttur. İmferon (Demir dextran kompleksi) ve jectofer (demir sorbitol sitrik asit kompleksi), İmferon daha ziyade intravenöz olarak kullanılır, bununla beraber intramüsküler olarak da kullanılabilir. Jectofer, piyasada 2 ml lik ampüller şeklinde bulunur ve 100 mg elementel demir içerir. İnjesiyon derin İM olarak yapılmalıdır. Yapılan hesaplamalara göre kadınlarda Hb' i 1 gr yükseltmek için 200 mg, erkeklerde ise 250 mg demir vermemiz gerekmektedir ve 500 mg' da depolar için eklenir.

İntravenöz Yol: Bunun için imferon kullanılır. 2 ile 5ml' lik ampüller şeklinde piyasada bulunmaktadır ve mililitresinde 50 mg demir ihtiva eder. Demir intravenöz olarak iki şekilde (total dozun bir defada verilmesi veya total dozun aralıklı verilmesi) verilebilir(55,64).

Toksik Reaksiyonlar

1-Lokal olanlar: Erken olarak meydana gelen reaksiyonlar daha ziyade allerjik tabiatlıdır. Buna karşılık geç olarak meydana gelen reaksiyonlar demirin presipitasyonuna bağlıdır. Oluşabilecek reaksiyonları hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç bölümde incelemek mümkündür. Hafif reaksiyonlar arasında yüz kızarıklığı, halsizlik ve baş ağrısı, orta derecedeki reaksiyonlar arasında da bel ağrısı, ishal, şiddetli baş ağrısı, titreme ve ateş sayılabilir. Şiddetli reaksiyonlarda ise, nefes darlığı, taşikardi, terleme ve şok meydana gelebilir.

2-Genel reaksiyonlar: Kendini anafloktoid tipte gösterirler. Kollaps veya diğer reaksiyonlar meydana geldiğinde infüzyona son verip, hastaya adrenalin, antihistaminik ve steroid verilmelidir(22,55).

2.3. Proteinlerin Nonenzimatik Glikozillenmeleri

2.3.1. Giriş

Karbonhidrat molekülleri protein moleküllerine enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla bağlanırlar(12,16). Glikozil transferazların etkinliğinde, proteinlerin asparagin, serin, treonin ve hidroksilizin amino asitlerine, N- ve O- glikozid bağları ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asitlerin bağlanması ile glikoproteinler oluşur(16,69).

Nonenzimatik olarak ise, proteinlerin N- terminal amino ve lizin amino asitlerinin ϵ - amino gruplarına glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, riboz, sialik asitler ve bazı heksosların fosfarillenmiş şekilleri, serbest karbonil grupları ile bağlanırlar. Genel olarak, in vivo olduğu gibi, in vitro da gerçekleşen bu olay, nonenzimatik glikozillenme ve glukozun bağlanması halinde nonenzimatik glukozillenme olarak adlandırılır(12,16,45,69).

1. Nonenzimatik glikozillenme ile in vitro ve in vivo değişime uğradığı ilk olarak gösterilen protein Hb' dir. Erişkin insan eritrositinin başlıca Hb' i olan HbA(HbA₀)' dan nonenzimatik glikozillenme ile oluşan HbA₁ komponentleri ilk olarak 1958' de Allen ve ark. tarafından ion değiştiricili kolon kromatografisi ile izole edilmiş ve elusyon sırasına göre HbA_{1a}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak adlandırılmıştır(11,16). 1968' de Rahbar ve ark. Tahran hastanesinde fazla sayıda yaptıkları incelemelerde diabetiklerde, anormal bir minör Hb komponenti olan HbA_{1c}' nin 2-3 kat daha yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir(12,13,14,16). HbA_{1a}' da 1978' de McDonald ve ark. tarafından HbA_{1a1}, HbA_{1a2} olmak üzere iki alt fraksiyona ayrılmıştır(16,51). 1980' de Shapiro ve ark. sadece β -N terminal pozisyonlarda değil, α -N terminal pozisyonlarda ve bazı lizin amino asitlerine ait ϵ amino gruplarının da glikozillendiğini tesbit etmişlerdir(16). 1984' de Flückiger ve ark. tarafından da HbA' nın β -N terminal ve non β -N terminal pozisyonlarda yaklaşık aynı oranlarda glikozillendiği gösterilmiştir(16,31).

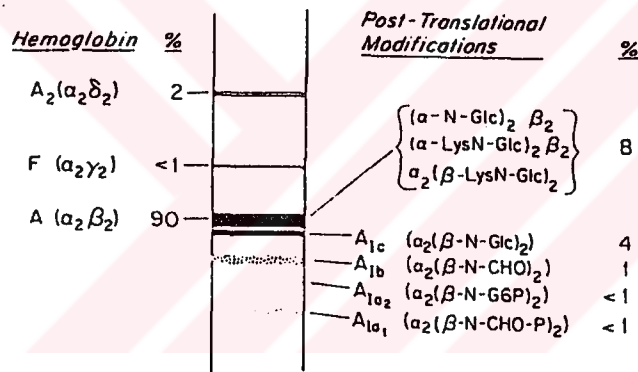
2.3.2. Normal İnsan Hb

Hb kemik iliğinde, 4-6 günlük maturasyon periodu süresinde eritroid prokürsör hücrelerinde sentezlenir. Hb molekülü hücrenin 120 günlük yaşam süresi boyunca tamamen canlı kalır. İnsan Hb' ni, iki çift birbirine benzemeyen alfa subünitelerinin oluşturduğu bir tetramerdir. Bu subüniteler α_2 , β_2 olup herbiri oksijen taşıma yeteneği olan bir hem grubuna bağlanır. Dolaşımda kaldıkları uzun süre boyunca, eritrosit içinde, Hb' de çeşitli yapısal

değişiklikler olabilir. Bunlardan en önemlisi nonenzimatik glikolizasyondur(14,69).

2.3.3.Minör Hb Komponentleri

HbA ($\alpha_2 \beta_2$) normalde totalin % 90' ından fazlasını oluşturur. Minör Hb komponentleri olan HbsA2 ve farklı globulin zincir genlerinin (δ ve ϵ), ürünleridir(12,14,69). Kalan minör komponentler HbA' nın post transisyonel modifikasyonlarıdır. İlk olarak Allen ve ark. tarafından keşfedilmişlerdir(14,16,51). HbsA1a, A1b ve A1c kromatografik collum elucition tekniği ve cation exchange resin tekniğiyle izole edilmişlerdir. HbA1a, gerçekte iki ayrı Hb komponentini içerir. Bunlar, HbA1a1 ve A1a2 dir. HbA1c normal insan eritrositlerinde en bol bulunan minör Hb' dir. Total Hb' nin % 5' ini oluşturur(11,14,16). Bu minör komponent diabette 2-3 kat artmıştır ve Rahbarın araştırmasında fazla miktarda hastanın hemolizatında bulunduğu "anormalliğin" sebebidir(12,14,16,45,51,73).



Şekil 1. Majör ve minör Hb komponentlerinin elektroforetik dağılımı.

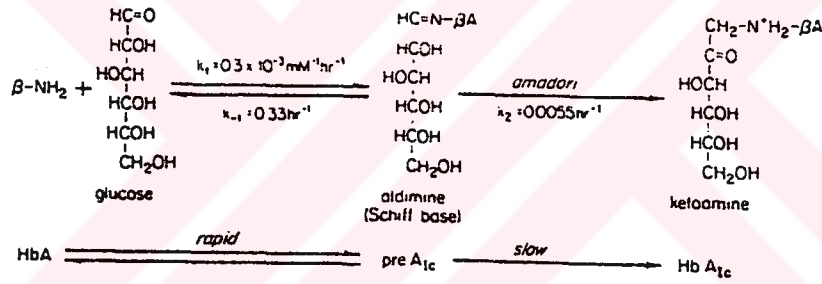
2.3.4.Glikolize Olmuş Hb' nin Yapısı

2.3.4.1.HbA1c

1966' da Holmguist ve Schroeder, HbA1c' nin majör komponent olan HbA ile aynı olduğunu, tek farkının β zincirinin N terminal' ine bir bağla (muhtemelen bir schiff bazı ile, çünkü borhydridle redükte edilebilmektedir) bağlanmış, bir bloke edici grup olduğunu göstermişlerdir(14,16). Daha sonra Bookchin ve Gallop, N-terminal peptidi izole etmişler ve mass spektroskopiyle bu bloke edici grubun bir hexose olduğunu göstermişlerdir. Bunn ve ark. HbA1c' yi asit hidroliz ile muamele etmişler ve 1/3 oranında glukoz ve mannoz içeren % 25 redükte şeker ürününü elde etmişlerdir. Daha sonra, HbA1c' nin borohydridle redüksiyonu ve periodate ile oksidasyonundan işaretlenmiş formik asidi elde etmişlerdir. Eğer şeker bir schiff baz ile bağlanırsa son ürün oluşabilir. Bu sonuçlar, HbA1c' nin içindeki şekerin glukoz olduğunu ve

bağlanan schiff bazı yoluyla, daha fazla stabil olan, ketoamin bağı sağlayan amadorinin yeniden düzenlenmesine kaydığını kanıtlar. Ketoaminlerin hidroliziyle oluşan ürünler, glukoz ve C-2 epimeri olan mannozdur(14,15,45,69). Bu yapı pek çok kereler bağımsız delillerle teyit edilmiştir. Flückiger ve ark. HbA_{1c}' nin hidrolizini takiben 5-hidroksi furfuralı elde etmişlerdir(14,31). Bu dehidrate şeker, yalnızca amodori yeniden düzenlenmesine uğramış bir şeker ürününden oluşur. Bundan başka ikinci C atomunda işaretlenmiş glukozdan sentetik HbA_{1c}' yi hazırlamışlardır(14).

Son olarak Koenig ve Cerami, 1 -deoksi sorbitol -N-valylhistidin ve 1-deoksi mannitol N-valyl histidini sentezlemişler, bu modelin, HbA_{1c}' den hazırlanan borohydrate-reduced zincir N-terminal dipeptit gibi, gaz kromatografisi üzerinde elusyon paterni ve aynı proton NMR spektraya sahip olduğunu göstermişlerdir (HbA_{1c}' den hazırlanan borohydrate redükte β zinciri N terminal dipeptit gibi). Bu çalışmalar, glukozun β-N terminalin bir ketoamin bağıyla bağlandığına önemli bir delil teşkil eder(14,15).



Şekil 2. HbA_{1c} sentezi.

Şekilde gösterildiği gibi glukoz ilk olarak β zincirinin N terminal amino grubuna bağlanarak hızlı ve tersinir ($K_1 \approx K_{-1}$) olan birinci reaksiyonla oluşan aldimin yapıları "schiff bazı" (preA_{1c}) meydana getirir. Bu baz oldukça labildir(12,14,16,17). Yavaş ve birinciye oranla daha az tersinir olan ($K_2 \gg K_{-2}$) ve "amadori çevrilmesi" olarak adlandırılan ikinci reaksiyonla, ketoamin yapıları şekle, "amadori ürünü" ne dönüşür(14,16,69). Nonenzimatik glikozillenme sonucunda, yarı ömrü gün ya da hafta ile ölçülen albumin kollajen ve myelin gibi proteinlerin ketoamin türevleri ise, bir seri reaksiyonla, yapıları iyi bilinmeyen kahverenkli, fluoresan özellik gösteren ve protein molekülleri arasında çapraz bağ oluşumuna neden olan maddelere dönüşürler(16).

Amodori ürünü → → ileri glikozillenme ürünleri.

İleri glikozillenme ürünlerinin oluşumları tersinir olmadığından, proteinlerin ömürleri süresince birikime uğrarlar(16,45).

2.3.4.2.HbA_{1a1}, A_{1a2} ve A_{1b}

Glukozun Hb' le kombinasyonu sonucu HbA_{1c}' nin oluşması, akla eritrositlerdeki diğer şekerlerle Hb' nin etkileşiminin olup olmadığı sorusunu getirebilir. Eritrositler glikolitik metabolizmada kullanılmak üzere bir grup şeker fosfat içermektedirler. Fakat bu şeker fosfatın konsantrasyonları eritrosit içi glukozdan en az 100 kat daha azdır. Glukoz ile kıyaslandığında heksos C₁' de bir aldehit içerir (veya C₂' de bir keton grubu) ve C₆' da fosfat gibi negatif yüklü bir grup Hb ile daha hızlı ve daha fazla derecede spesifik olarak reaksiyona girer(14). Fosfat grubu bir affinite seviyesi gibi davranır, pozitif yüklü gruplarla 2,3 difosfogliserat bağlanma bölgesinde etkileşir ve aldehid (veya ketonun) N terminal amino grubuyla schiff bazı oluşturma fonksiyonlarına izin verir. Eğer kırmızı hücrelerdeki herhangi bir minör Hb komponenti şeker fosfatıyla birleşik oluşturabiliyorsa, bu komponentlerin ayırımı için gerekli bir metod geliştirmek gerekmektedir. McDonald ve ark. tarafından geliştirilen kromatografik sistemlede gösterilebileceği gibi HbA_{1a}; HbA_{1a1}, A_{1a2} diye adlandırılan iki komponente bölünmüştür(14,51).

HbA_{1a1}, A_{1b} ve A_{1c} gibi, hepsinin β zincirinin N terminaline kovalen bağla bağlanan bloke edici gruplar vardır. Diğer bir gerçekte A_{1a2} ve A_{1b}, borohydrid ve tritium içerir. Bu da, bu bileşiklerin de ketoamin veya aldimine bazı oluşturabileceğini gösterir. HbA_{1a1} her zincirde yaklaşık 2 mol fosfat içerir. Oysa HbA_{1a2} bir tane içerir, A_{1b} ve A_{1c} ise hiç içermez. Bunun gerçek delili, HbA_{1a2}, Hb ile glukoz-6- fosfatın bir birleşimidir. HbA_{1a1}' in fosfat içeriği, şeker di-fosfataz, fruktoz 1,6 difosfat, ADP veya ATP ile alakalı olarak meydana gelmiş olabilir. A_{1b}' nin β -N terminal bloke edici grubunun yapısı bilinmiyor, yine de onun bir şeker olduğuna dair ön bilgiler mevcuttur(12,13,14,51).

2.3.4.3.HbA_o

Bunn ve ark. saflaştırılmış insan A_o' ın yapısal analizini son zamanlarda tamamlamış ve az oranda glukoz moleküllerinin bir çok kenardan birinde bir kovalent bağ meydana getirdiğini (α ve β zincirlerinin her ikisindeki bir çok lizin kalıntılarının ϵ amino grupları gibi) ve α zincirinin N terminal amino grubu içerdiğini bulmuşlardır(13,14). Ayrıca, 2. karbon atomunda da tritiumla işaretlenmiş glukozla yapılan deneylerde lizin kalıntılarındaki glukoz bileşiklerinin, β zincirinin N terminalindeki gibi amodori yeniden düzenlenmesine gittiği tesbit edilmiştir. Kesin farklılıklar açıktır ve muhtemelen intraselüler çevrenin yansımasıdır. HbA_o kromatografi Biorex 70 resinle saflaştırılmış major insan Hb komponentidir. Normalde major

komponent olan HbA₀'daki Hb moleküllerinin yaklaşık % 10' u kenarlardan birinde glikozillenmiştir. Diabetik kırmızı hücrede HbA₀' ın glikolizasyonu HbA_{1c}' ye oranla artmıştır(12,14).

Bu sonuçlar, HbA' nin glukozla etkileşiminin önceden umulandan daha az spesifik olduğunu gösterir. HbA_{1c}' nin farklı bir kromatografik pik gibi ayrılması bir dereceye kadar rastlantı olabilir. Fakat çözünmesi için optimal olan bir PH' da, β-N terminal' inin PKa' sında yeterli bir redüksiyonun oluşmasına bağlıdır(14).

2.3.5.Glikolize Hb' nin Biosentezi

Bu minör Hb komponentlerinin yapısı hakkında yukarıda sunulan bilgiler sentez şekilleri hakkındaki soruları beraberinde getirir. Hb' nin glikolizasyonu enzimatik kontrol altındadır mı? Kırmızı hücre gelişiminin hangi basamağında değişim olmaktadır?

İn vivo çalışmalar da, glikolize Hb' lerin biosentezini incelemede endirek yol in vivo formasyonlarını takip etmektir. Normal olan gönüllülere İV enjeksiyonla transferrine bağlı demir verilmiştir. Sonraki 3 ayda majör ve minör Hb komponentlerinin spesifik radyoaktiviteleri belirlenmiştir. Umulduğu gibi HbA₀' ın spesifik aktivitesi işaretli demir enjeksiyonunu takiben 10 gün içinde maksimuma ulaşmıştır ve işaretli eritrositlerin onda birinde, yaşam süreleri boyunca çok yavaş olarak düşmüştür. Aksine HbA_{1a}, A_{1b}, A_{1c}' nin spesifik aktiviteleri hemen hemen lineer biçimde yükselir. Eritrositlerin yaşam sürelerinin yarısı olan 60 günde HbA₀ ile kesişirler. Bu veriler Hb' nin glikolizasyonunun yavaş gerçekleştiğini, eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca devam ettiğini gösterir(14). Bu sonucu desteklemek açısından, yaşlı eritrositlerdeki HbA_{1c} seviyeleri genç olanlara göre anlamlı şekilde yüksektir. HbA_{1c} hemolitik anemili hastaların eritrositlerinde azalır(14,26,30,36,62,69). Üremili hastalarda HbA_{1c}' nin normalin altındaki seviyeleri, eritrosit yaşam sürelerinin azalmış olmasıyla açıklanabilir(12,14,26,69).

İn vitro çalışmalarda insan retikülositlerinin ve kemik iliğinin, demir 59 veya işaretlenmiş karbon 14' lü amino asitlerle inkübasyonu, major komponente (HbA₀) kıyasla, glikolize minör Hb' ler de radyoaktif birleşmenin anlamlı şekilde az olmasıyla sonuçlanmıştır. Bu in vitro çalışmalar A_{1a}, A_{1b}, A_{1c}' nin, HbA₀' ın posttranslasyonel modifikasyonları olmasıyla tutarlıdır. HbA' nin HbA_{1c}' ye yavaş dönüşümü bu sürecin, eritrositlerdeki glukoz ve Hb' nin nonenzimatik bir kondansasyonu olduğunu gösterir. Böylece, HbA_{1c}' nin hücreden bağımsız bir sistemde sentezlenmesi mümkün olabilmektedir.

Flückiger ve ark. saflaştırılmış HbA kolonunu, 55mM (C14) glukoz ile fizyolojik şartlar altında inkübe etmişler ve gerçek HbA_{1c}' nin kromatografik davranışına, yapısına ve fonksiyonel özelliklerine sahip bir radyoaktif minör Hb komponentinin oluştuğunu göstermişlerdir(14,31). Birçok faktör bu deneylerin yorumunu zorlaştırır. Bu inkübasyon deneyleri Hb glikolizasyonunun bir nonenzimatik olay olduğunu kuvvetli şekilde göstermiştir(14).

Diğer birçok deneylerde HbA_{1c} in vitro olarak sentez edilmeye çalışılmıştır. Bir takım heksos varyasyonları HbA_{1c} gibi kromatografik ve elektroforetik mobiliteye sahip heksos ürünleri oluşturmaya müsaittir. Hb glikolizasyonu nonenzimatik olduğu için diğer şekerler HbA_{1c}' ye benzer biçimde bileşikler oluşturmaya potansiyel adaydır. Genel olarak aldozdan oluşmuş bileşikler ketozlardan daha etkilidir. Fruktoz gibi, Hb ile kondanse olmuş çeşitli aldozların oranı, şekerin halka formuyla açık formu arasındaki partitisyen kat sayısı olarak tesbit edilmiştir. Açık şekilli yapısı, aldimin bağı için gereklidir. Reaksiyonun böyle yavaş olmasındaki ana sebeplerden biri, çoğu aldozda ağırlıklı olarak halka yapısının tercih edilmiş olmasıdır. Hb' ne kondanse olmuş galaktoz ve mannozun glukozdan daha hızlı olması, moleküllerinin büyük bir kısmının yapılarını açık formda tutmalarından kaynaklanmaktadır. Proteinlerle aldehid fonksiyonlarının kondansasyonu nonproteine amino gruplarını oluşturduğu için Hb glikolizasyon oranı fizyolojik sınırın üzerindeki PH' da açık şekilde yükselmektedir. Yüksek HbA_{1c} seviyeleri in vitro olarak çeşitli şekerlerle, sağlam eritrositlerin inkübasyonunu takiben tesbit edilebilir(14).

Birçok faktör bu deneylerin yorumunu zorlaştırır. İlk olarak eritrosit membranından geçerken transport oranında çeşitli monosakkaritler arasında farklılıklar vardır. İkincisi, belli şekerlerin metabolizması intraselüler konsantrasyonlarını, Hb ile olan etkileşme oranlarını değiştirebilir. Üçüncüsü, birçok laboratuarda ölçümler hızlı kromatografik veya elektroforetik tekniklerle ayrılmamış numunelerde yapılmaktadır. Böylece, preA_{1c} ve A_{1c} beraber ölçülmektedir(14,32,45).

HbA_{1c} formasyonu için iki mekanizma öne sürülmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi, asıl HbA_{1c}' den ayırt edilemeyen bir bileşim in vitro olarak Hb ile glukozun fizyolojik şartlar altında inkübasyonu ile meydana getirilebilir. İn vivo sentezde bulunan benzer oran sabitesiyle beraber bu fikirler β-N terminalle, serbest glukozun direk kondansasyonunu kuvvetli bir şekilde destekler. Alternatif olarak Hb glukoz -6- fosfatla ilk bileşiği meydana

getirebilir. Daha sonra bir fosfatazla HbA_{1c}' ye dönüştürülebilir. Glukoz-6 fosfat' ın Hb' le reaktivitesinin çok hızlı oranda meydana gelmesi ve yapısal spesifikliğin yüksek derecede olması bu son mekanizmayı desteklemeye meyillidir. Yine de birçok faktör bu yola şiddetle karşıdır. 1- HbA_{1a2} (β-N-G-6-P bileşiği olduğu düşünülüyor) diabetiklerde yükselmez. 2- Eritrosit G-6-P' ı diabetiklerde normal ya da çok hafif yükselmiştir. 3- İn vivo olarak glukoz Hb' in diğer bölümleri ile bileşik oluşturabilir. 4- Demir kinetik verileri HbA_{1a1} ile uygun değildir(14,32).

2.3.6.Glikolize Hb' nin Fonksiyonel Özellikleri

Nonenzimatik glikolizasyonla Hb yapısının modifikasyonunun oksijen bağlama yeteneği üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını tayin etmek önemlidir. Bu soruya en az sağlam eritrositlerdeki kadar iyi olan, saflaştırılmış Hb' ler üzerinde yapılan çalışmalarla bir yaklaşım bulunabilir. Organik fosfatların yokluğunda saflaştırılmış HbA_{1c}, HbA_o' ın kine çok benzer şekilde oksijen affinitesine sahiptir. 2,3 DPG, Hb fonksiyonlarını modifiye eden önemli bir intraselüler faktördür. HbA_o' a kıyasla HbA_{1c}' nin oksijen affinitesinde azalmaya sebep olur.

HbA_{1a1} ve A_{1a2}' nin, HbA_o' dan daha az oksijen affinitesi vardır. Yani, 2,3 DPG bağlama bölgesinde şeker fosfatın kovalen bağı muhafaza ederek, nonenzimatik glikolizasyonun, saflaştırılmış minör komponentlerin fonksiyonları üzerinde söylenen etkilere sahip olduğu düşünülürse, sağlam kırmızı hücrelerin oksijenizasyonu muhtemelen HbA_{1c} ve diğer minör komponentlerin değişimleriyle anlamlı bir şekilde etkilenmeyecektir. Geniş bir diabetik grupta kanın oksijen dissosiasyon eğrisi çalışılmış ve gerçek oksijen affinitelerinin normal kanla kıyaslanabilir ölçüde olduğu bulunmuştur. Nondiyabetik hasta kanlarının ölçülebilir 2,3 DPG seviyeleri, diabetik hasta kanıyla kıyaslandığında, diabetik hasta kanının oksijen affinitesinde çok hafif bir artma olabilir. Bu da muhtemelen yüksek HbA_{1c} seviyesine bağlıdır. İntraselüler Hb fonksiyonlarındaki bu önemsiz değişikliğin klinikte hiçbir önemi yoktur(14,16).

2.3.7.Nonenzimatik Glikozillenmeyi Etkileyen Parametreler

İn vivo olarak proteinlerin ne ölçüde nonenzimatik glikozilleneceğini belirleyen başlıca iki etken vardır. Bunlar, proteinin bulunduğu ortamın glukoz konsantrasyonu ve proteinin yarı ömrüdür. Glukoz konsantrasyonu yükseldikçe ve yarı ömür uzadıkça nonenzimatik glikozillenme artar.

İn vitro ise, ortamın ısı, PH ve protein konsantrasyonu da nonenzimatik glikozillenmeyi etkiler. Ortamın ısı ve protein konsantrasyonunun arttırılması ile nonenzimatik glikozillenmenin hızlandığı belirlenmiştir. PH 7' nin altında önemli ölçüde glikozillenme olmadığı, PH' nin 7' den 9' a kadar yükselmesi ile glikozillenmenin arttığı tesbit edilmiştir(16).

2.3.8 .Nonenzimatik Glikozillenen Proteinler (16)

<u>İn vivo</u>	<u>İn vitro</u>
Hb	Antitrombin III
Eritrosit membran proteinleri	Fibrin
Fibrinojen	Endotelial hücre membranı
Albumin	Yüksek dansiteli lipoprotein
Düşük dansiteli lipoprotein	Katepsin B
Kollajen	β -N-asetil D-glukozamin
Periferik sinir proteini	Pankreatik ribonukleaz
Myelin proteinleri	Ferritin
Tubulin	
Lens kristalinleri	
Lens kapsül proteinleri	
Kemik proteinleri	
İnsülin	

Diabette hücre dışı ortamının ve hücre membranlarının proteinleri ile hücreye glukoz girişinin insüline bağımlı olmadığı dokularda (lens, beyin, sinirler, eritrositler, böbrek, aorta ve kapiller damarlar) hücre içi proteinleri nonenzimatik glikozillenir. Proteinleri nonenzimatik glikozillenme ile modifiye olan bu dokular, katarakt, nöropati, nefropati, retinopati, mikroanjiopati ve makroanjiopati gibi diabetin kronik komplikasyonlarının görüldüğü dokulardır(16,34,45,47,52,67).

2.3.9.Glikozillenmiş Hemoglobinin Tayin Metodları

Kromatografik tekniklerle sadece HbA_{1c} değil, HbA_{1a1}, A_{1a2} ve proA_{1c} fraksiyonları da belirlenebilir. Fakat HbA_{1c} ve proA_{1c} dışındaki fraksiyonların sabit kaldığı diyabette, bu yöntem önemli bir üstünlük sağlamaz. Günümüzde kesinlikle çevre ısısının sabit olması koşuluyla kullanılmaktadır. Elektroforeze dayanan teknikler ise daha titiz bir uygulama gerektirmekle beraber HbA_{1c}' nin daha iyi ayrılmasını sağlar. kolorimetrik yöntemler Hb' nin asit hidrolizine dayanır. Bu reaksiyonda Hb, açığa çıkan 5 hidroksi metil furfural tiobarbitirik asitle renkli reaksiyon verir. Basit ve proA_{1c}' yi elimine ettiği için spesifik olan bu yöntem standartlaştırılmadığı için yaygın olarak kullanıma girmemiştir(15,32,43,69,73).

2.3.10. Glikozillenmiş Hemoglobin Tipleri(73)

<u>Hb</u>	<u>Yapısı</u>	<u>Total Hb yüzdesi</u>
HbA _{1a1}	2 α (β -Nfruktoz Difosfat)2	0.19 \pm 0.02
HbA _{1a2}	2 α (β -NGlukoz 6 fosfat)2	0.19 \pm 0.4
HbA _{1b}	2 α β (Deaminasyona uğramış)	0.48 \pm 0.15
HbA _{1c}	2 α (β -NGlukoz)2	3.3 \pm 0.3
HbA	α 2 β 2	80-90

Kan glikozillenmiş hemoglobin değerinin tayini için iyon değiştiricili kolon kromatografisi, yüksek basınçlı likid kromatografisi, izoelektrik odaklama, agar jel elektroforezi, affinite kromatografisi, radioimmunoassay ile fluorimetrik ve kolorimetrik yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin ilk dördünde, β -N terminal glikozillenme ile HbA' nın iyonik yapısında meydana gelen değişimden yararlanılarak HbA₁ komponentleri izole edilir. Araştırmalarda en sık kullanılmış bulunan iyon değiştiricili kolon kromatografisinde ya sadece HbA_{1c} (hızlı Hb) ya da HbA_{1a-c} (hızlı Hb' ler total hızlı fraksiyon) tesbit edilmekte ve eluatda bulunan Hb miktarının total Hb miktarına oranı, yüzde cinsinden ifade olunmaktadır. Bu yöntemlerle belirlenmiş bulunan % HbA_{1c} ya da % HbA_{1a-c} değerleri HbA' nın sadece β -N terminal glikozillenmesinin bir ölçüsü olarak kabul edilir. Oysa HbA, β -N terminal pozisyonların dışında da glikozillendiğinden, Hb molekülündeki glikozillenmenin tamamı ölçülmelidir. Bu amaçla affinite kromatografisi ya da kolorimetrik yöntem uygulanabilir(12,14,69,73).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Kasım 1993 - Aralık 1994 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine baş vuran ve klinikte yatarak takip edilen, demir eksikliği anemili hastalar ile sağlıklı kişilerde yapıldı. Çalışmaya alınan demir eksikliği anemili hastalar hasta grubu, sağlıklı kişilerde kontrol grubu olarak isimlendirildiler.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki şahıslar aşağıdaki özellikleri taşıyorlardı.

A-Hasta Grubu: Bu grupta çalışmaya, yaşları 16 ile 80 arasında değişen, yaş ortalaması 36.5 ± 12.06 olan, 7' si erkek, 73' ü bayan, toplam 80 hasta dahil edildi.

Hastalarda aşağıda belirtilen özelliklerin varolma şartı arandı;

a-Diabetin olmaması (açlık kan şekerinin normal olması veya şüpheli durumlarda oral glukoz tolerans testi ile diabetin olmadığı tesbit edilmesi).

b-Son altı ay içinde, hastaların demir tedavisi almamış olması.

c-Fizik muayenede demir eksikliğinden başka kalp, böbrek, karaciğer hastalığı gibi başka bir organik bozukluğu îma edici patolojik bulgunun olmaması.

d-Total kan sayımı ve vücut demir değerleri çalışılarak demir eksikliği anemisinin, genel bilgilerde bahsedilen laboratuvar çalışmaları ile tanısının kesin konmuş olması.

Hastalar seçilirken, bütün parametreleri ile demir eksikliği anemisiyle uyumlu olmalarına özen gösterildi. Hasta grubunun tümünde, total kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, eritrosit, trombosit, retikülosit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) ile serum demir değerlerinin (serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyon yüzdesi) demir eksikliği anemisi ile uyumlu olmasına ve diğer herhangi bir hematolojik hastalığın olmamasına dikkat edildi.

B-Kontrol Grubu: Bu grup, yaşları 18 ile 68 arasında değişen ve ortalaması 37.1 ± 4.1 olan, 6' sı erkek, 11' i bayan olmak üzere 17 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı kişilerde aşağıda belirtilen özellikler arandı:

a-Diabetin olmaması (açlık kan şekerinin normal olması, şüpheli durumlarda oral glukoz tolerans testi ile diyabetin tesbit edilmemiş olması).

b-Kontrol grubundaki şahısların son altı ay içinde herhangi bir sebeple demir tedavisi almamış olması.

c-Herhangi bir hematolojik hastalığın bulunmaması.

d-Bu grubdaki şahısların, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile tamamen normal olması.

Çalışmada, tam kan sayımı olarak; Hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), eritrosit (KK), beyaz küre (BK), trombosit (PLT), retikülosit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), serum demir değerleri olarakta; serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) ve transferrin saturasyon yüzdesine bakıldı.

Kontrol grubunda tam kan sayımı ve serum demir değerleri bir kez çalışılırken, hasta grubunda ise tedavi öncesi ve tedavinin 6. haftası esnasında olmak üzere iki kez çalışıldı. Demirin vücut demir değerlerine ve trombosit sayısına akut olarak bildirilen artırıcı etkisinden dolayı, ikinci değerlendirmelerden 48 saat önce hastalara demir verilmesi sonlandırıldı.

HbA_{1c} kontrol grubunda bir kez çalışılırken, hasta grubunda ise tedavi öncesi ile tedavinin 6. haftasında olmak üzere iki kez çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubundan; tam kan sayımı, glukoz, serum demir değerleri ve HbA_{1c} için sabah aç karına, 8-9 cc kadar venöz kan alındı. Alınan bu venöz kanın 2 cc' si içerisinde 2 cc sıvı EDTA bulunan tam kan tüplerine, 2 cc' si glukoz için düz tüpe, 3 cc' si serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi için deiyonize venoject tüplere, kalan 2 cc' de HbA_{1c} için heparinli tüplere alındı.

Tam Kan Ölçümü: Hasta ve kontrol grubu tam kan sayımları için alınan 2 cc venöz kan, içerisinde 2 cc sıvı EDTA bulunan tüplere konularak, yeterince karıştırılıp hastanemiz hematoloji laboratuvarında bulunan Technicon H.1 RA - XT sistem oto analizör kullanılarak yapıldı.

Retikülosit: Hasta grubundan retikülosit sayımı için, tedavinin 3-4. günlerinde ve tedavi sonrasında 2 damla kan ile 2 damla retikülosit boyası bir

tüpe alındı. Bir saat beklenildi, daha sonra bir saat boyunca her 15 dk. da bir karıştırıldı. Bir saat sonra lam üzerine alınıp yayılarak sayıldı.

Glukoz: Hasta ve kontrol grubu glukoz ölçümleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında, sabah aç karına alınan 2 cc venöz kanın serumu ayrıştırılıp, Cromatest firmasına ait enzimatik ultraviyolele metodla çalışan ticari kitler kullanılarak Technicon otoanalizörde yapıldı.

Serum Demiri ve Serum Demir Bağlama Kapasitesi: Hasta ve kontrol grubundan alınan 3 cc venöz kan serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi bakılmak üzere deiyonize venoject tüplere konuldu ve hastanemiz hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Serum demiri için, Pointe Scientific Inc firmasına ait, Pointe Scientific Inc (MICHIGAN U.S.A) kiti kullanıldı ve 3 tüp alındı. Birinci tüpe (kör tüp); 0.5 cc distile su ile 2.5 cc iron buffer, ikinci tüpe (standart); standart 0.5 cc ve 2.5 cc iron buffer konuldu. Üçüncü tüpe (test); 0.5 cc serum ve 2.5 cc iron buffer konuldu. Tüpler iyice karıştırılarak köre karşı A1 absorbanları 560 nm' de okundu. Daha sonra birinci tüpe 0.05 ml, ikinci tüpe 0.05 cc ve üçüncü tüpe 0.05 cc iron color ilave edildi. 37C° de 10 dk. bekletilerek köre karşı A2 absorbanları okundu. Daha sonra aşağıdaki formüle göre serum demir değerleri hesaplandı.

$$C = \frac{A_{2test} - A_{1test}}{A_{2stand.} - A_{1stand.}} \times 500 \mu\text{g/dl}$$

Normal değerler bu metoda göre 60-150 µg/dl idi.

Serum demir bağlama kapasitesi için de PSI kiti kullanıldı. 3 tüp alındı. 1. tüpe (kör tüp); 1 cc distile su ve 2 cc UIBC buffer, 2. tüpe (standart); 0.5 cc distile su, 0.5 cc standart ve UIBC buffer, 3. tüpe (test); 0.5 cc standart, 0.5 cc serum ve 2 cc UIBC buffer konuldu. Tüpler iyice karıştırılıp 1. tüpe karşı A1 absorbanları 569 nm' de okundu. Daha sonra iron color, 1. tüpe 0.05 cc, 2. tüpe 0.05 cc, 3. tüpe 0.05 cc ilave edildi. 37C° de 10 dk. bekletilip 1. tüpe karşı A2 absorbanları okundu. Serum demir bağlama kapasitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$B = \frac{A_{2test} - A_{1test}}{A_{2stand.} - A_{1stand.}} \times 500 \mu\text{g/dl}$$

Bu metoda göre normal değerler; 250-400 µg/dl idi.

Her hastada demir eksikliği anemisinin ve trombosit morfolojisinin belirlenmesinde periferik yaymadan yararlanıldı. Bunun için hastaların parmak ucundan alınan bir damla kan lam üzerine yayılarak Giemsa boyası ile boyandı ve değerlendirildi.

Transferrin saturasyon yüzdesi için, serum demiri / serum demir bağlama kapasitesi x 100 formülü kullanıldı. Bu formüle göre saturasyon yüzdesi % 15' in altında olan hastalar demir eksikliği anemili olarak kabul edildiler(33).

HbA1c: Hasta ve kontrol grubundan alınan 2 cc venöz kan heparinli tüplere konularak hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Bunun için Mikrocollum Test kullanıldı. 100 µg/l hasta serumu bir tüpe alındı. Üzerine 1.5 ml Hemolysis Reagent ilave edildi. Daha sonra kolonların üzerindeki kapak açılıp altındaki kapak ise kırılarak içindeki sıvının süzülmesi sağlandı. Üst kapak yerinden bunun üzerine 100 µg/l hazırlanan hemolizattan konuldu. Sonra üzerine 1.5 ml Reagent 1 eklendi. Daha sonra A ve B olmak üzere 2 tüp oluşturuldu. A tüpüne kolon alındı, sonra üzerine 4 ml Reagent 2 eklendi ve bunun kolona boşalması beklendi. B tüpüne 4 ml Reagent 2 konuldu, sonra 20 µg/l sample hemolizattan ilave edildi. Bu 4 saat stabil kalıp, A tüpü süzüldükten sonra, 415 nm' de A ve B tüplerinin absorbanası spektrofotometrede Reagent 2 körüne göre okundu. Bu metoda göre normal değer % 4.2-5.9 idi.

Demir Tedavisi: Çalışmada 80 hastadan 73' ü oral demir tedavisi alırken, 7 hastaya gastrointestinal intolerans oluşması sebebiyle ve çabuk cevap alınması istendiği için parenteral demir tedavisi uygulandı. Oral demir tedavisi 6 hafta devam ederken, parenteral demir tedavisi demir açığı hesaplanarak gün aşırı intramüsküler olarak uygulandı. Oral demir tedavisi için, 200 mg elementer demire eşdeğerde ferroz sülfat preparatı sabah akşam verildi. Parenteral demir ise, demir açığı aşağıdaki formüle göre hesaplanarak verildi.

Enjekte edilecek demir = (15-Hasta Hb) X Vücut ağırlığı X 3 (33).

4. İSTATİSTİKİ ANALİZ

Çalışma sonuçları Sp-ss computer programında paired t testi, unpaired t testi ve korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. TÖ-TS' daki sonuçların istatistiki olarak karşılaştırılmasında Paired t testi, gruplar arası sonuçların karşılaştırılmasında unpaired t testi, aynı gruptan iki değişken arasında anlamlı bir uygunluk halinin mevcut olup olmadığının tesbitinde ise korelasyon testi kullanıldı. İstatistiki sonuçların yorumlanmasında P<0.001, p<0.01 ve p<0.05 önemli; p>0.05 ise önemsiz olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 73' ü bayan 7' si erkek olmak üzere demir eksikliği anemili 80 hasta ile, normal sağlıklı 11 bayan ve 6 erkek kontrol vakası olarak alındı. Demir eksikliği anemili hastaların yaş ortalaması 36.5 ± 12.06 , kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerin yaş ortalaması ise 37.1 ± 4.3 idi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

Gruplar	Yaş Dağılımı	Ortalama (X \pm SD)	Erkek sayısı	Kadın sayısı	Toplam sayı
Kontrol grubu	18 - 68	31.7 \pm 4.3	6 (% 35)	11 (%65)	17 (%100)
Hasta grubu	16 - 80	36.5 \pm 12.06	7 (% 8.7)	73 (%91.3)	80 (%100)

Demir eksikliği anemili hastaların etyolojileri şöyle idi:

A-Bozulmuş absorbsiyon	Sıklık (%)
a- Gastrik cerrahi	2 (% 2.5)
b- Pica	7 (% 8.7)
B-Artmış demir kaybı	
a- Peptik ülser kanaması	4 (% 5)
b- Hemoroid	7 (%8.7)
c- Salisilat kullanımı	9 (% 11.2)
d- Peptik ülser	2 (% 2.5)
e- Aşırı menstrüel kayıp	22 (% 27.5)
C-Sebebi bilinmeyenler	22 (% 27.5)
D-Artmış ihtiyaç	
a- Gebelik	3 (%3)
b- Laktasyon	2 (%2.5)

Tablo 2. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrasında, total kan sayımı ile ilgili laboratuvar değerleri

V.No	Adı sov.	Yas	Cins	Hb (g/dl)		Htc (%)		BK ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		KK ($\times 10^6/\mu\text{L}$)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)		Ret. (%)	
				TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
1	EG	23	E	7.5	11.8	25	38	9.99	8.76	4.37	4.65	56	82	17	25	30	31	1.8	3.3
2	AM	80	E	8.3	11	24	34	5.10	5.60	2.76	3.36	72	81	30	32	34	32	1	2.5
3	AB	74	E	8.9	12	26	36	6.28	7.85	3.68	4.35	70	83	24	27	34	33	1	3
4	AB	47	E	7.6	9.6	22	30	6.33	6.83	3.68	4.19	61	73	21	23.3	34	32	1.5	4
5	HIT	27	E	9.2	11.8	27	38	11.90	10.80	4.89	5.36	56.1	71.6	19	22.2	34.7	31.5	0.5	1
6	MY	51	E	4.3	10.5	18	30	5.10	3.99	3.60	5.11	58	74	11	20	23	35	1	4
7	AT	48	E	7.4	11.3	23	35	6.53	8.43	3.94	4.32	56	81	19	26	32	32	1	3.5
8	SB	56	E	8.3	11.7	25	33	8.95	8.55	3.91	4.43	64	75	21	26	31	35	1	2
9	AO	40	K	6.2	11.8	18	35	7.33	8.60	3.20	4.58	57	76	16	25	34	33	0.5	4
10	AU	38	K	6.9	12.4	23	38	4.71	5.65	4.23	4.96	54	77	16	25	30	32	1	2.5
11	EI	20	K	8.8	11.8	26	37	4.49	5.50	3.98	4.27	66	86	22	27	33	31	1	4.5
12	EÖ	25	K	5.3	10	17	30	13.80	10.60	1.86	3.29	66	76.5	28	31	31	33	0.5	5
13	FS	25	K	6.5	12	20	36	5.80	5.54	3.72	4.15	54	88	17	29	32.5	33	1.5	3
14	FA	35	K	3.9	7.8	11	24	5.36	6.35	2.20	3.98	50	61	17	20	35	32	1	5
15	FK	26	K	7.1	9.3	21	28	5.30	5.88	3.60	4.23	58	66	19	22	33	33	1.5	2.5
16	GD	32	K	6.9	11.8	20	36	6.20	5.60	3.00	4.95	66	73	23	24	34	32	1.5	1.5
17	GY	30	K	9.1	11.2	27	35	5.50	5.80	4.08	4.55	67	77	18	24.7	33	33.5	0.5	0.5
18	OA	33	K	8	11.9	24	35	3.38	3.87	3.98	4.42	61	79.5	20	27	33	34	0.5	1
19	HY	45	K	8.6	11.5	26	35	9.37	8.80	5.27	5.05	50	78	16	23	33	32	1	3.5
20	HS	40	K	7	10.3	22	32	5.70	6.30	2.35	4.55	59	71	30	22	31	32	0.5	4
21	HA	43	K	8.4	12.1	25	36	7.43	5.60	4.65	4.92	54	73.4	18.2	24.6	33	33.6	1	1
22	HA	43	K	7.3	11	22	32	6.21	5.18	4.28	4.50	52.3	71.1	17.3	24.4	33.1	34.3	1	1
23	ID	20	K	8.1	12.6	24	38	7.60	8.90	3.67	4.21	66.6	90.4	22.530		33.7	33.1	0.5	1
24	JC	19	K	9.2	11.2	27	34	5.41	6.80	4.47	4.72	61	72.3	33	32.9	20.9	23.8	1	2.5
25	KH	52	K	7	12.1	22	36.9	7.70	7.77	4.47	4.47	50	82.5	15	27.1	31	32.9	1	3.5
26	KK	40	K	9	11	28	33	5.56	4.98	4.45	4.55	63.6	73.7	20.424	4	32.1	33.3	0.5	1
27	NC	50	K	10	12	32	35	6.95	5.43	5.16	4.83	62	72	19	25	31	34	0.5	1.5
28	NT	45	K	8	11	25	34	4.00	5.20	3.84	4.11	65.7	82.9	21	26.8	32	32.3	0.5	2.5
29	NE	32	K	9.1	13	28	39	4.50	4.97	4.60	4.30	60.8	90.6	19.7	30.2	32.5	33.3	0.5	1
30	NT	53	K	5.02	7.17	9.3	13.9	2.7	4.1	4.75	5.08	57.4	82	34.4	33.9	19.7	30.2	0.5	1.5
31	NK	60	K	6.30	6.88	9.9	14.1	2.9	4.49	5.19	5.57	56.8	81.6	34.1	32	19.4	25.6	1	1.5

Tablo 2' nin devamı

V. No	Adı Sov.	Yas	Cins	Hb (g/dl)		Hct (%)		BK ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		KK ($\times 10^6/\mu\text{L}$)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)		Ret. (%)	
				TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
32	NA	44	K	10	13	33	39	6.95	6.50	5.37	5.21	62	75	18	26	30	33	0.5	1
33	SD	16	K	8.5	11	25	33	5.33	5.45	3.92	3.85	64.1	86.8	21.7	28.9	34	33.3	0.5	1
34	SY	24	K	9.9	13.1	30	39	6.71	5.48	5.44	5.30	55	73	18	24.7	33	33.5	1.5	2
35	SU	44	K	8.2	10.6	25	32	7.50	8.63	3.70	4.04	67.5	80	22.1	26.5	32.6	33.1	1	0.5
36	NT	25	K	9.8	13.4	29	40	7.17	5.49	5.15	4.95	56.8	81.6	19.2	27.3	33.7	33.5	1.5	2
37	SU	36	K	6.0	10.8	23	35	4.71	4.50	4.29	4.50	54	76	16	24	30	31	1	3.8
38	SY	21	K	9.1	13	27	39	8.70	7.55	3.84	4.05	71	97	23.9	32.5	33.7	33.3	1	1
39	KA	41	K	8.6	11.8	25	34	5.18	6.80	4.50	3.80	55.5	70	19	24	34.4	34	0.5	2
40	AL	50	K	7.8	10.1	23	30	5.80	6.10	3.15	3.10	74	96	25	32	33	33	1	1.5
41	ZB	24	K	8.7	11.3	25	33	4.16	6.80	3.60	4.10	69.4	80	24.1	27.5	34.8	34.2	1	1.5
42	MC	30	K	8.4	12.8	24	38	5.60	8.60	3.80	4.25	63	90	22	30	35	33	2	3.5
43	FA	38	K	4.5	11.5	13	35	5.80	4.06	2.10	3.95	61	89	21	29	34	32	1	1.5
44	NK	45	K	10	13	33	39	6.95	8.80	5.37	5.21	62	75	18	25	30	33	1	1
45	HIE	37	K	10	13.1	30	41	8.08	7.86	4.21	4.50	71.4	91	23.8	29.1	32.3	31.9	2	1.5
46	HK	35	K	8.1	12.9	24	38	3.53	4.50	3.91	4.26	61.5	90.4	20.7	30.7	33.7	33.9	1.6	2
47	AG	42	K	10.5	13	30	42	5.83	6.85	4.94	4.36	69	97	21	31	35	32	1	0.5
48	ES	50	K	9.2	11	29	35	6.35	8.18	4.28	4.45	68	79	21	24	31	31	1	2.5
49	HK	33	K	8.6	12.6	26	39	7.77	6.33	4.25	4.54	61.9	86	20	28	33	32	1	1
50	FP	23	K	10.3	12.8	32	37	7.22	6.50	4.69	4.72	68	78	22	27	32	34	2	1.8
51	BB	25	K	8.3	12.8	24	36	3.63	4.50	4.41	4.55	54	74	18	28	34	35	1.4	3.8
52	ST	17	K	7.1	11.8	21	35	4.65	5.65	3.15	4.15	67	85	22	28	33	33	2	1.5
53	SC	21	K	9.9	13.4	30	38	10.43	4.91	4.22	5.02	71	76	22	26	31	35	1	1
54	AE	24	K	9.6	11.6	30	35	5.40	5.73	4.30	4.92	69	73	22	24	31	32	2	2
55	TK	38	K	9.3	12.1	28	36	6.63	4.58	4.32	4.45	65.1	81	21	27	33.2	33	1.7	2
56	ZÖ	32	K	5.8	12	23	36	4.87	5.54	3.54	4.15	67	88.1	16.5	28.5	24	32.7	2	1.5
57	SC	20	K	9.8	13	29	40	8.09	8.55	3.95	4.13	74	97	26	31	33	32	1.2	1.8
58	HIB	38	K	9.7	13.8	28	39	5.31	4.37	4.13	4.45	63.2	88.6	23.6	31.3	34.6	35.3	1	3.8
59	NT	33	K	8.3	12.4	26	38	8.20	7.86	3.38	4.10	68	92	21	30	31	32	1	4
60	FÜ	45	K	8.6	12.1	28	38	6.18	6.50	4.08	4.31	68	88	21	28	30	31	1	4
61	FC	24	K	9.6	12.3	28	36	3.24	2.98	4.67	4.70	60.8	76.5	20.8	26	34.2	34.1	2	1.4
62	FU	44	K	9.3	11.8	27	39	7.54	6.79	4.15	4.76	61.8	82.9	21.1	25.1	34.4	30.2	2	2.5
63	ZE	34	K	6.4	11.7	20	38	6.33	3.94	4.10	4.65	48	82	15	25	32	30	1	5.5
64	AB	30	K	9.7	12.1	28	36	6.05	4.50	4.13	4.54	68.2	80	23.6	28.4	34.6	35.5	2	1.8
65	EK	25	K	9.4	12.8	28	36	5.13	5.47	4.27	4.15	66	87	22.3	29.5	33.5	33.6	2	2

Tablo 2' nin devamı

V. No	Adi soy.	Yaş	Cins	Hb (g/dl)		Htc (%)		BK ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		KK ($\times 10^6/\mu\text{L}$)		MCV (fl)		MCII (pg)		MCHC ($\mu\text{g/dl}$)		Ret. (%)	
				TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
66	SY	34	K	8.5	10.6	27	31	3.27	4.50	4.06	4.12	67	75.6	21	25.8	31	34	1.7	1.5
67	NK	38	K	6.4	10.8	20	30	5.80	5.92	3.65	4.21	55	71	17	25	32	36	1	3.5
68	FG	30	K	8.6	12.3	24	39	4.55	6.30	4.05	4.55	60	86	21	27	35	31	1	2.5
69	SC	47	K	8.8	12.4	26	37	5.04	6.85	3.97	4.55	66.6	82	22.5	27.5	33.8	33.5	2	3.5
70	ES	32	K	9.5	12.6	29	36	4.50	5.80	4.35	4.60	69	78	21	27	32	35	2	2
71	FO	33	K	8.5	14.7	25	44	4.30	4.52	3.55	4.88	71	91	24	30.1	34	32.8	2	2
72	HB	25	K	8.2	13.8	24	40	6.25	6.50	4.23	4.54	57.1	88.8	19.5	30.6	34.1	34.5	1.5	2
73	NE	43	K	7.4	10.8	23	33	9.80	8.95	3.64	4.02	63	82	20	27	32	33	2	4
74	AT	42	K	9.6	13.5	29	40	6.33	5.85	4.10	4.31	70.7	93	24.3	31.3	33.1	33.7	2	2
75	SB	28	K	6.4	10	20	31	5.68	6.63	3.42	3.95	58	79	18	25	32	32	1.5	3
76	EY	35	K	9.1	13.1	27	38	6.33	5.68	4.02	4.23	67	90	22	31	33	34	1	1
77	MY	43	K	6.5	10.3	19	30	6.25	6.43	3.72	4.02	51	75	17	25	35	34	0.5	1
78	HB	34	K	9.8	12.4	28	36	6.85	6.88	4.05	4.25	70	85	24	29	35	34	1.5	1
79	BY	35	K	9.7	12.8	29	38	3.90	4.30	4.02	4.23	72.5	90.4	24.2	30.4	33.4	33.6	1.5	0.5
80	ZF	23	K	8.3	12.3	25	36	6.44	6.35	3.95	4.53	64	80	21	27	33	34	2	2
Ort.		36.5		8.3	11.8	25.1	35.9	5.25	6.33	4.03	4.45	62.5	81.1	20.9	27.0	32.3	32.8	1.21	2.26
SD		12.06		1.43	1.27	4.11	3.61	1.87	1.59	0.69	0.43	6.47	7.64	3.89	2.92	2.73	1.73	0.52	1.14

BK: Beyaz küre
 Hb: Hemoglobin
 Htc: Hematokrit
 KK: Kırmızı küre
 MCH: Mean corpuscular hemoglobin(Ortalama eritrosit hemoglobini)
 MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration(Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)
 MCV: Mean corpuscular volume(Ortalama eritrosit hacmi)
 Ret: Retikülosit
 TÖ: Tedavi öncesi
 TS: Tedavi sonrası

Tablo 3. Kontrol grubu total kan sayım değerleri

V. No	Adı soy.	Yaş	Cins	Hb (g/dl)	Htc (%)	BK ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	KK ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	MCV (fl)	MCHC (g/dl)	MCH (pg)
1	PD	34	K	13.5	41	5.43	5.15	79.6	32.9	26.2
2	ZS	23	E	12.6	40	6.27	4.43	90.2	31.5	28.4
3	RA	48	K	12.1	36	5.40	4.51	79.5	33.6	26.8
4	HA	26	K	12.4	38	7.59	4.97	76.4	32.6	24.9
5	AK	33	K	13.7	40	6.69	5.18	77.2	34.2	26.4
6	GZ	22	E	13.2	39	4.61	4.48	87	33.8	29.4
7	KS	58	K	14.5	42	7.52	4.88	86	34.5	29.7
8	AB	29	E	14.1	42	8.76	4.85	86.9	33.5	29
9	RI	45	K	12.9	40	7.05	4.63	86.3	32.2	27.8
10	AT	18	K	12.5	36.6	5.93	4.75	77	34.1	26.3
11	AI	48	K	13.2	42	6.23	5.12	82.3	31.4	25.8
12	MC	68	E	12.3	38	8.10	4.25	89.4	32.3	28.9
13	KU	45	E	14.5	45	7.05	4.98	90.3	32.2	29.5
14	HE	32	K	13.8	41	4.46	4.92	83.3	33.6	28
15	ÖA	25	K	12.8	38	8.11	4.84	78.5	33.6	26.4
16	ST	34	E	14.4	46	7.35	4.95	93	31.3	29.3
17	SC	44	K	11.9	35	4.94	4.65	83	31	26
Ort.		37.1		13.2	39.9	6.56	4.79	83.9	27.5	32.8
SD		4.3		0.85	2.97	1.28	0.26	5.32	1.56	1.12

4.1. Tablo 2 ve 3' de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubunun tam kan ortalama değerlerine ait sonuçları ayrıntılı olarak verilmiştir:

Hemoglobin ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesi 8.3 ± 1.43 (N: 11.5-15.5 g/dl), tedavi sonrasında 11.88 ± 1.27 , kontrol grubunda ise 13.2 ± 0.85 idi.

Hematokrit ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde 25.17 ± 4.11 (N:% 35-45), tedavi sonrasında 35.91 ± 3.61 ve kontrol grubunda ise 39.97 ± 2.97 idi.

Beyaz küre ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde $5.250 \pm 1.879 \times 10^3$ (N:4.50-11.0 $\times 10^3/\mu\text{L}$), tedavi sonrasında $6.331 \pm 1.593 \times 10^3$ ve kontrol grubunda ise $6.562 \pm 1.289 \times 10^3$ idi.

Eritrosit ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde $4.03 \pm 0.69 \times 10^6$ (N:4.00-5.20 $\times 10^6/\mu\text{L}$), tedavi sonrasında $4.45 \pm 0.43 \times 10^6$ ve kontrol grubunda ise $4.79 \pm 0.26 \times 10^6$ idi.

Retikülosit ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde 1.21 ± 0.52 (N:% 0.5-2), tedavi sonrasında 2.26 ± 1.14 ve kontrol grubunda ise 1.17 ± 0.466 idi.

MCV ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde 62.57 ± 6.47 (N:82-94 fl), tedavi sonrasında 81.13 ± 7.64 ve kontrol grubunda ise 83.94 ± 5.326 idi.

MCH ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde 20.90 ± 3.89 (N:27-31 pg), tedavi sonrasında 27.07 ± 2.92 ve kontrol grubunda ise 27.57 ± 1.56 idi.

MCHC ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde 32.32 ± 2.73 (N:31-36 g/dl), tedavi sonrasında 32.85 ± 1.73 ve kontrol grubunda ise 32.84 ± 1.12 idi.



Tablo 4. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyon yüzdesi, trombosit ve HbA1c ile ilgili laboratuvar sonuçları

V. No	Adı soy.	Yas	Cins	SD (µg/dl)		SDBK (µg/dl)		Trans.sat. (%)		HbA1c (%)		PLT (x10 ³ /µL)	
				TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
1	EG	K	23	16	56	451	296	3.5	18.9	5.4	5.6	260	248
2	AM	E	80	44	84	394	396	11.1	28	5.8	5	219	236
3	AB	E	74	17	70	325	311	5.2	22.5	6.8	5.1	477	301
4	BE	E	47	28	66	402	326	6.9	20.2	8.6	6.5	274	268
5	HT	E	27	42	71	376	276	11.1	25	6.1	5.5	239	226
6	MY	E	51	64	76	468	360	13	21	6.6	5.8	399	384
7	AT	E	48	18	64	411	322	4.3	19.8	4.8	5.1	496	355
8	SB	E	56	26	74	366	290	7.1	25.5	5.1	5	328	298
9	AO	K	40	11	78	402	260	2.7	30	6	5.4	250	305
10	AU	K	38	21	77	398	168	5.2	45	6.4	5.9	328	244
11	EI	K	20	40	81	468	292	8.5	27.7	5.4	5.1	278	242
12	EÖ	K	25	28	56	418	326	6.6	17.1	5.8	5.2	74	142
13	FS	K	35	11	78	425	310	2.5	28.9	5.8	5.6	307	295
14	FA	K	26	18	66	444	331	4	19	5.1	4.9	424	330
15	FK	K	32	11	71	243	245	4.5	28	5.6	4.2	324	239
16	GD	K	30	36	68	397	296	9	22	5.1	5.4	279	266
17	GY	K	47	37	66	360	324	10	20	5.9	4.8	369	260
18	OA	K	33	37	77	380	296	9.7	24	5.2	4.6	239	222
19	HY	K	45	38	66	400	324	9.5	20	6.3	5.4	360	224
20	HS	K	40	26	72	398	300	6.5	24	5.9	5.2	349	298
21	HA	K	43	36	66	425	326	8.4	19	5.2	5.6	204	238
22	HA	K	43	32	78	343	280	9.2	27	5.2	4.8	358	340
23	ID	K	20	38	70	388	273	9.7	25.6	5.3	4.8	238	226
24	JC	K	19	37	58	382	320	9.6	18.1	5.8	5	349	300
25	KH	K	52	38	70	298	260	12	26	5.6	4.6	260	307
26	KK	K	40	35	58	360	324	9	17	8	5.8	243	222

Tablo 4' ün devamı

V.No	Adı soy.	Cins	Yaş	SD (µg/dl)		SDBK (µg/dl)		Trans.Sat. (%)		HbA1c (%)		PLT (x10 ³ /µL)	
				TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
27	NC	K	50	41	72	354	286	11.5	25	5.8	5.7	260	307
28	NT	K	45	34	68	380	274	8.9	24.8	5	5.2	243	223
29	NE	K	32	47	68	396	278	11.8	24	5.8	5.2	234	305
30	NT	K	53	42	74	364	238	11.5	31	5.6	4	320	290
31	NK	K	60	46	76	386	236	11	32	5.4	5.8	326	344
32	NA	K	44	23	68	426	302	5.3	22	6.8	5	227	296
33	SD	K	16	32	68	406	324	7.8	20	5.5	5.2	203	167
34	SY	K	24	38	56	325	300	11	18	6	5.4	352	256
35	SU	K	44	34	58	385	286	8.8	20.2	5.6	5.1	229	256
36	NT	K	25	46	68	395	236	11	28	5.5	5.4	357	328
37	SU	K	36	36	78	305	270	11	28	6.2	5.8	349	331
38	SY	K	21	12	40	416	398	2.8	10	4.2	5.8	333	276
39	KA	K	41	34	68	384	320	8.8	20.6	5	5.1	283	244
40	AL	K	50	28	66	408	302	6.8	25	5.8	5.6	201	251
41	ZB	K	24	23	62	461	304	4.9	20.3	5.1	5.4	198	243
42	MC	K	30	22	60	420	311	5.2	19.2	4.3	4.8	308	258
43	FA	K	38	35	56	445	322	7.8	17.3	6.2	5.6	220	308
44	NK	K	45	23	68	426	302	5.3	22.5	4.8	5	320	258
45	HE	K	37	33	76	415	313	7.7	24	5.9	5.6	348	250
46	HK	K	35	25	45	405	368	6.1	12.2	5.4	5	352	256
47	AG	K	42	42	68	392	233	10.7	29	5.4	4.9	263	254
48	EŞ	K	50	29	55	414	306	7	15.4	5.1	5.4	316	302
49	HK	K	33	31	66	420	316	7.3	20.8	5.2	5.3	276	236
50	FP	K	23	29	58	468	350	6.1	16.5	5.5	4.5	226	228
51	BB	K	25	11	54	462	326	2.3	16.5	5.6	4.9	291	245
52	ST	K	17	26	60	434	311	5.9	19	5.9	5.4	279	254
53	SC	K	21	17	58	445	250	3.8	23	5.8	5.9	247	250
55	AE	K	24	23	48	435	323	5.2	14.8	5.3	5.4	248	276
56	TK	K	38	44	68	347	246	12.6	27.6	5.9	5.6	263	230
57	SC	K	20	46	66	357	266	12.8	24.8	6.4	5.7	288	265

Tablo 4' ün devamı

V.No	Adı Sov.	Cins	Yas	SD		SDBK		Trans.Sat.		HbA1c		PLT	
				(µg/dl)	(µg/dl)	(%)	(%)	(x10 ³ /µL)	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ
58	HB	K	38	36	67	376	294	9.5	22.7	5.4	5.6	322	298
59	NT	K	33	34	58	418	314	8.1	18.4	5.2	4.8	250	278
60	FÜ	K	45	31	69	365	278	8.4	24.8	5.3	4.9	341	221
61	FC	K	24	49	75	348	278	14	26.9	5.8	5.3	196	212
62	FU	K	44	29	74	377	235	10.4	31	6	5.8	221	236
63	ZE	K	34	34	68	403	250	8.4	27	5.6	5.3	248	247
64	AB	K	30	46	79	404	290	11	27	5.7	5	348	246
65	FK	K	25	43	68	444	302	9.9	22.5	6	5.6	401	358
66	SY	K	34	34	58	416	345	8.1	16.8	4.8	5.4	214	205
67	NK	K	38	25	58	426	321	5.8	18	5.5	5.6	304	275
68	FG	K	30	23	78	374	254	6.1	30	5.9	5.4	198	243
69	SC	K	47	23	54	338	255	6.8	21.1	5.4	5.1	292	258
70	ES	K	32	40	62	378	305	10.5	20.3	4.9	4.8	274	233
71	FO	K	33	23	76	426	298	5.3	25.5	5.4	5.1	376	321
72	HB	K	25	42	76	372	276	11.2	27	5.5	5.7	199	201
73	NE	K	43	24	64	430	324	5.5	19.7	5.4	5.1	398	254
74	AT	K	42	26	66	386	268	6.7	24.6	5.3	5.6	234	224
75	SB	K	28	11	54	405	302	2.7	17.8	5.9	5.1	358	258
76	EY	K	35	28	63	366	302	7.6	20.8	6	5.4	288	255
77	MY	K	43	23	58	402	325	5.7	17.8	5.6	5.1	253	258
78	HB	K	34	34	70	296	235	11.4	29	5.3	5	305	276
79	BY	K	35	30	68	384	282	7.8	24	6.3	5.8	256	202
80	ZE	K	23	35	69	386	285	9	24	5.9	5.1	305	231
Ort.			36.5	30.8	66.3	394	294	7.9	22.4	5.74	5.23	292	261
SD			12.0	10.6	8.59	41.6	35.6	2.81	5.22	0.66	0.40	71.4	43.2

SD: Serum demiri

SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi

Trans. Sat.: Transferrin saturasyon yüzdesi

PLT: Trombosit

Tablo 5. Kontrol grubuna ait retikülosit, trombosit, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyon yüzdesi ve HbA1c ile ilgili laboratuvar sonuçları.

V. No	Adı soy.	Yaş	Cins	Ret. (%)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	SD ($\mu\text{g/dl}$)	SDBK ($\mu\text{g/dl}$)	HbA1c (%)	T.Sat. (%)
1	PD	34	K	1	260	105	370	4.8	28
2	ZS	23	E	2	310	112	285	5.2	39
3	RA	48	K	0.5	3.46	82	274	4.7	29.9
4	HA	26	K	1	232	75	296	4.9	25.3
5	AK	33	K	2	330	125	332	5.1	37.6
6	YZ	22	E	1.5	362	72	282	5	25.5
7	YZ	58	K	1	344	98	278	4.2	35.2
8	KS	29	E	1	403	105	267	5.5	39.3
9	AB	45	K	0.5	286	75	340	5.3	22
10	RI	18	K	1	310	115	340	5.6	33.8
11	AT	48	K	1	368	74	268	5.5	27.6
12	AI	68	E	1.5	224	98	294	5.1	33.3
13	MC	45	E	1.5	354	90	288	4.8	31.2
14	KU	32	K	1	412	80	304	5.2	26.3
15	HE	25	K	2	436	80	290	5.2	27.5
16	ÖA	34	E	1	238	76	305	5.4	24.9
17	ST	44	K	1	247	101	250	5.3	40
Ort.		31.7		1.17	321.2	91.9	297	5.10	30.9
SD		4.3		0.46	65.8	16.6	31.3	0.35	5.73

4.2. Tablo 4 ve 5' de görüldüğü gibi, hasta ve kontrol grubuna ait serum demir değerleri, trombosit ve HbA1c ile ilgili ortalama sonuçlar ayrıntılı olarak verilmiştir:

Serum demiri ortalama değerleri, hasta grubunda tedavi öncesinde 30.85 ± 10.62 (N:60-150 $\mu\text{g/dl}$), tedavi sonrasında 66.32 ± 8.595 ve kontrol grubunda ise 91.94 ± 16.69 idi.

Serum demir bağlama kapasitesi ortalama değeri, hasta grubunda tedavi öncesinde 394.31 ± 41.61 (N:250-400 $\mu\text{g/dl}$), tedavi sonrasında 294.36 ± 35.64 ve kontrol grubunda ise 297.82 ± 31.32 idi.

Transferrin saturasyon yüzdesi ortalama değeri, hasta grubunda tedavi öncesinde 7.9 ± 2.81 (N:%33), tedavi sonrasında 22.84 ± 5.22 ve kontrol grubunda ise 30.96 ± 5.73 idi.

Trombosit ortalama değerlerine ait sonuçlar; hasta grubunda tedavi öncesinde $292.5 \pm 71.4 \times 10^3$ (N:150-400 $\times 10^3/\mu\text{L}$), tedavi sonrasında $261.7 \pm 43.2 \times 10^3$ ve kontrol grubunda ise $321.2 \pm 65.8 \times 10^3$ idi.

HbA_{1c} ortalama sonuçları hasta grubunda tedavi öncesinde $5.74 \pm 0,66$ (N:%4.2-5.9), tedavi sonrasında 5.23 ± 0.40 ve kontrol grubunda ise 5.10 ± 0.35 idi.

Tablo 6. Hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları ile kontrol grubuna ait laboratuvar değerlerinin istatistiki sonuçları

	Kontrol grub/Hasta grub.TÖ		Kontrol grub./Hasta grub.TS		Hasta grub.TÖ/TS	
	t	p	t	p	t	p
Hb	18.66	<0.001	4.06	<0.05	27.02	<0.001
Htc	14.03	<0.001	4.33	<0.05	27.02	<0.001
BK	0.65	NS	0.56	NS	0.54	NS
Erit.	7.55	<0.001	3,08	<0.05	7.42	<0.001
Ret.	0.25	NS	6.37	<0.001	7.66	<0.001
MCV	12.71	<0.001	1.44	NS	23.63	<0.001
MCH	6.92	<0.001	1	NS	16.96	<0.001
MCHC	0.76	NS	0.04	NS	1.98	NS
SD	14.48	<0.001	6.16	<0.001	28.54	<0.001
SDBK	9.02	<0.001	0.37	NS	22.17	<0.001
HbA _{1c}	3.87	<0.05	1.21	NS	7.93	<0.001
T.sat.	16.16	<0.001	5.39	<0.001	26.12	<0.001
PLT	1.53	NS	3.57	<0.05	5.37	<0.001

NS: Anlamsız

4.3.Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar değerlerinin istatistiki sonuçları ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.3.1.Hasta grubuna ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin paired t testi kullanılarak elde edilen sonuçları ayrı ayrı verilmiştir.

Hemoglobin ve hematokrit değerleri tedavi sonrasında, istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Tedavi sonrası beyaz küre sayımı değişmedi ve tedavi sonrasına ait sonuçlar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Tedavi sonrası eritrosit, retikülosit sayısında ve MCV, MCH değerlerinde istatistiki olarak anlamlı derecede yükseklik bulundu ($p < 0.001$). MCHC değerlerinde tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı derecede değişiklik tesbit edilmedi ($p > 0.05$).

Serum demiri değerleri tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Serum demir bağlama kapasitesi tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$). Transferrin saturasyon yüzdesi tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Trombosit sayısı tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

HbA1c ile ilgili hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ait sonuçlar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$).

4.3.2.Hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları unpaired t testi kullanılarak elde edilen neticeleri ayrıntılı olarak verilmiştir.

Hemoglobin ve hematokrit; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

Beyaz küre ; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Eritrosit; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Retikülosit; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre yüksek olup, istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). MCV; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). MCH; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). MCHC; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Serum demiri; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

Serum demir bağlama kapasitesi; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre yüksek olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Transferrin saturasyon yüzdesi; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Trombosit; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olup, istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

HbA_{1c}; hasta grubunun tedavi öncesi sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre yüksek olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

4.3.3.Hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları unpaired t testi kullanılarak ayrıntılı olarak verilmiştir.

Hemoglobin ve hemotokrit; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşüktü ve arasındaki fark, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Beyaz küre; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşüktü, fakat istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Eritrosit; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük ve istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Retikülosit; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre yüksek olup, istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). MCV; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre biraz düşük olarak tesbit edildi, fakat istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). MCH; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçlarına göre kontrol grubunun sonuçları arasında belirgin bir fark yoktu ve istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). MCHC; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçlarına göre kontrol grubunun sonuçları arasında belirgin bir fark yoktu ve istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Serum demiri; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre yüksek olarak tesbit edildi ve arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Serum demir bağlama kapasitesi; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olarak tesbit edildi, fakat istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Transferrin saturasyon yüzdesi; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşük olarak tesbit edildi ve istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Trombosit; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre düşüktü ve istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

HbA_{1c}; hasta grubunun tedavi sonrası sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarına göre yüksekti fakat istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 7. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası HbA_{1c} sonuçları ile tam kan ve serum demir değerleri arasındaki korelasyon testi sonuçları

Hasta grubu TÖ	Hasta grubu TÖ HbA _{1c}	Hasta grubu TS	Hasta grubu TS HbA _{1c}
Hemoglobin	$p < 0.05$	Hemoglobin	NS
Eritrosit	NS	Eritrosit	NS
Retikülosit	NS	Retikülosit	NS
MCV	$p < 0.05$	MCV	NS
MCHC	NS	MCH	NS
MCH	$p < 0.05$	MCHC	NS
SD	$p < 0.05$	SD	NS
SDBK	$p < 0.05$	SDBK	NS
PLT	NS	PLT	NS
Yaş	NS	Yaş	NS

4.4.Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası HbA_{1c} sonuçları ile tam kan sonuçları ve serum demir değerleri arasındaki korelasyon testi sonuçları ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.4.1.Hasta grubunda tedavi öncesinde HbA_{1c} ile tam kan ve serum demir değerleri arasındaki korelasyon testi sonuçları.

Hasta grubunda tedavi öncesinde, HbA_{1c} ile hemoglobin sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi, HbA_{1c} ile eritrosit sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi, HbA_{1c} ile retikülosit sonuçları arasındaki korelasyon önemsizdi ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi, HbA_{1c} ile MCV sonuçları arasındaki korelasyon zayıf olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesinde, HbA_{1c} ile MCHC sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesinde, HbA_{1c} ile MCH sonuçları arasındaki korelasyon zayıf derecede anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesinde, HbA_{1c} ile serum demiri sonuçları arasında zayıf derecede anlamlı bir korelasyon tesbit edildi ($p < 0.05$).

Hasta grubunda tedavi öncesinde, HbA_{1c} ile serum demir bağlama kapasitesi arasında zayıf derecede anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesinde, HbA_{1c} ile trombosit sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilemedi ($p > 0.05$).

4.4.2.Hasta grubunda tedavi sonrasında HbA_{1c} ile tam kan ve serum demir değerleri arasındaki korelasyon testi sonuçları.

Hasta grubunda tedavi sonrasında, HbA_{1c} ile hemoglobin sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrasında, HbA_{1c} ile eritrosit sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrasında, HbA_{1c} ile retikülosit sonuçları arasında bir korelasyon tesbit edilemedi ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrasında, HbA_{1c} ile MCV, MCH ve MCHC arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrasında, HbA_{1c} ile serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve trombosit sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p > 0.05$).

Hasta grubunda yaş dağılımı ile tedavi öncesi hemoglobin eritrosit, retikülosit, serum demir seviyesi ve HbA_{1c} sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilmezken ($p > 0.05$), serum demir bağlama kapasitesi arasında zayıf bir korelasyon vardı ($p < 0.05$).

5.TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi, klinikte en çok görülen anemi olup, kemik iliğinde depo demirinin tükenmiş olduğu yegâne anemidir(48,55). Demir eksikliği en ağır şekli ile çocukluk çağında seyretmekte, sonuçları itibarı ile bir sağlık hatta bir ekonomik sorun olmaya devam etmektedir(2). Bundan dolayı da demir eksikliğinin organizma üzerindeki tüm etkileri ile, tedavi ve önleme programları üzerinde yoğun araştırmalar devam etmektedir. Glikolize hemoglobinin eritrosit içerisindeki hemoglobin ve glukoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş hemoglobin konsantrasyonunun da eritrositlerin gelişim evresi ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir(10,12,14,35,36,41). Normoglisemik kişilerde hemoglobinin glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA_{1c} seviyelerinin kullanılabileceği belirtilmektedir(59,68). Bilindiği gibi kronik demir eksikliği anemisinde eritrosit yaşam süresi uzamakta, kronik bir hipoksi söz konusu olmakta, demirin eksikliği sebebiyle yeterince Hb sentezi yapılamamaktadır(35,48,65). Bütün bu şartlarda ise nonenzimatik glikozillenme etkilenmekte ve genellikle Hb subgrupları artmaktadır. Ancak demir eksikliği anemisinde glikolize Hb hakkında tartışmalı ve sınırlı birkaç çalışma yapılmış, tedavi ile ve diğer laboratuvar bulguları ile ilişkisini inceleyen çalışma literatürde görülmemektedir.

Kontrol ve hasta grubu vakalarımızın, total kan sayımı ve vücut demir değerlerine ait ortalama bulguları ile gruplar arası ve grup içi istatistiki olarak karşılaştırılmaları tablo 2,3,4,5,6' da verilmiştir. Bu parametreler sırası ile gözden geçirildiğinde; demir eksikliği anemisi olan hastalarımızda, tedavi ile ortaya çıkan değişiklikler şöyle idi: Hb, hasta grubunda tedavi öncesi ortalama değeri 8.3 ± 1.43 , tedavi sonrası ise 11.88 ± 1.27 olup, istatistiki olarak aradaki artış anlamlı idi($p < 0.001$). Htc, tedavi öncesi ortalama değeri 25.17 ± 4.11 , tedavi sonrası ise 35.91 ± 3.61 olup, istatistiki olarak aradaki fark anlamlı idi($p < 0,001$). Lökosit, tedavi öncesi ortalama değeri $5.25 \pm 1.87 \times 10^3$, tedavi sonrası ise $6.33 \pm 1.59 \times 10^3$ olup, istatistiki olarak aradaki fark anlamlı değildi($p > 0.05$). Eritrosit, tedavi öncesi ortalama değeri $4.03 \pm 0.69 \times 10^6$, tedavi sonrası ise $4.45 \pm 0.43 \times 10^6$ olup, istatistiki olarak aradaki artış anlamlıydı($p < 0.001$). Retikülosit, tedavi öncesi ortalama değeri 1.21 ± 0.52 , tedavi sonrasında 2.26 ± 1.14 olup, aradaki artış istatistiki olarak anlamlıydı($p < 0.001$). MCV, tedavi öncesi ortalama değeri 62.57 ± 0.47 , tedavi sonrasında 81.13 ± 7.64 olup, aradaki artış istatistiki olarak önemli

bulundu($p<0.001$). MCH, tedavi öncesi ortalama değeri 20.90 ± 3.89 , tedavi sonrasında 27.07 ± 2.92 olup, artış istatistiki olarak anlamlı idi($p<0.001$). Serum demiri, tedavi öncesi ortalama değeri 30.85 ± 10.62 , tedavi sonrasında 66.32 ± 8.59 olup, artış istatistiki olarak anlamlı idi($p<0.001$). Serum demir bağlama kapasitesi tedavi öncesi ortalama değeri 394.31 ± 41.61 , tedavi sonrasında 294.36 ± 35.64 olup, azalma istatistiki olarak anlamlı idi($p<0.001$). Transferrin saturasyon yüzdesi tedavi öncesi ortalama değeri 7.9 ± 2.81 , tedavi sonrası 22.84 ± 5.22 olup, artış istatistiki olarak anlamlı idi($p<0.001$). Tedavi sonrası ortaya çıkan tüm bu değişikliklerin genel bilgiler kısmında bahsedilen literatür bilgilerimizle uyumlu olduğu görülmektedir(8,42,46,48,55).

Demir tedavisi ile MCHC dışındaki eritrosit indekslerine ait parametreler, tedavi ile birlikte düzelme göstererek tedavi öncesine göre istatistiki anlamda önemli artma gösteriyordu. Aynı değerlerin, kontrol grubu değerlerine göre istatistiki olarak hâla geride kalması, tedavinin henüz tamamlanmadığını gösteriyordu. Demir eksikliği anemisinde, lökosit sayısı genellikle normaldir(19,42,48). Bazen hafif bir lökopeni olabileceği de bildirilmektedir(28,48,71). Hasta grubundaki vakalarımızın lökosit sayılarında, tedavi ile birlikte tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak herhangi bir fark bulunmadı.

Serum demir seviyesi, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu, demir eksikliği anemisinde, gerek tanı ve gerekse tedavideki gidişi göstermede önemli indekslerdir(46,48,55). Tedavi ile birlikte tüm bu parametrelerde istatistiki anlamda önemli artma tesbit edildi. Hasta grubunun tedavi sonrası serum demir değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasındaki fark, istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. O halde, hastaların demirden yararlanımları istatistiki olarak önemli olsa bile, kontrol grubuna göre yetersizdir. Nitekim, tablo 6' da görüldüğü gibi, anemiye ait indeksler de tedavi sonrasında henüz kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli derecede geridedir. Bu sonuçlar, demir eksikliği anemisi tedavisinin daha devam etmesi gerektiğini göstermektedir.

Demir eksikliği anemisinde, literatürde bildirilen trombositoz görülme oranı %30 iken, zaman zaman trombositopeniye de rastlanabileceği bildirilmektedir(20,28,37). Demirin, normalde aşırı trombosit üretimini inhibe ederek trombopoeze etkili olduğu, ağır demir eksikliğinde ise, bu inhibisyonunda ötesinde trombosit üretimi için gereken kritik demir ihtiyacının da karşılanamamasından dolayı, trombositopeninin gelişebileceğine dair görüşler vardır(9,48). Ağır demir eksikliği anemisindeki kanamalar, bu

trombositopeniye bağlanmıştır(27,37,48). Trombositoz kriteri olarak değişik kaynaklarda farklı sayılardan bahsedilmektedir. Bu sayıyı 450000 /mm³ olarak kabul edersek(20,48) hastalarımızın % 2.5' inde trombositoz tesbit ettik. Hastalarımızda tedavi ile birlikte trombosit sayılarında istatistiki olarak anlamlı derecede düşme tesbit edildi(p<0.001). Bu ise tedavi ile verilen demirin, trombopoeze inhibisyon yolu ile etkide bulunabileceğinin bir işareti olarak kabul edilebilir. Hasta grubunun tedavi sonrası trombosit değerleri ile kontrol grubunun sonuçları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu(p<0.05). Bu ise tedavi süresinin henüz tamamlanmamış olmasından kaynaklanıyordu.

Çalışmada hasta grubunda HbA_{1c} ortalama değerleri tedavi öncesinde 5.74 ± 0.66, tedavi sonrasında 5.23 ± 0.40 ve kontrol grubunda ise 5.10 ± 0.35 bulunmuştur. Hasta grubunda tedavi sonrasında HbA_{1c} seviyeleri tedavi öncesine göre istatistiki olarak anlamlı seviyede düşük tesbit edilmiştir(p<0.001). Hasta grubunun tedavi öncesi HbA_{1c} seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken(p<0.05), tedavi sonrası HbA_{1c} düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(p>0.05). Glikozillenmiş Hb, eritrosit içerisinde progresif olarak nonenzimatik bir reaksiyonla oluşur(10,14,35). HbA_{1c} konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır(12,35). Uzamış hiperglisemilerde glikozillenmiş Hb değerinin bir indeks olarak kullanılması nonenzimatik reaksiyonun reaktanlar ve glukoz konsantrasyonu arasındaki etkileşim zamanına bağımlı olmasına dayanır. Bu olayın bilinen süresi düşünülerek Hb konsantrasyonunda belirleyici bir faktör olması beklenebilir. HbA_{1c}' nin hemolitik anemilerde düşük düzeyde olması öncelikle eritrositlerin yaşam sürelerinin azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Teorik olarak Hb konsantrasyonunun azalmasının glikolizasyonu azalttığı düşünülebilir(13,14,36,65). Fakat HbA_{1c} konsantrasyonu eritrosit yaşam süresi ve plazma glukoz seviyesine bağlıdır(14,35). Genç eritrositler olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerirler. HbA_{1c} bu yüzden yalnız diabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tesbit etmek amacıyla kullanılabilir(35,36,69).

Vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı anemilerde eritrosit yaşam süresi azalırken, demir eksikliği anemisinde eritrosit yaşam süresi normaldir. Hemolitik komponent çok az miktardadır. Bu durumdan hem olgunlaşmış hemde az miktarda olgunlaşmış eritrositler etkilenmektedir. Bu yüzden glikozillenmiş Hb' nin normal seviyeleri beklenebilir(35). Demir tedavisi ile

kemik iliğinde eritropoezisin uyarılmasıyla genç eritrositlerin aşırı üretimi sonucu HbA_{1c} seviyelerinde düşme beklenebilir(35).

Tüm bu söylenenlerden yola çıkılarak yapılmış literatürde toplam 4 çalışma mevcuttur. Brooks ve ark. demir eksikliği anemili 25 hastada yaptıkları bir çalışmada yüksek HbA_{1c} seviyelerini tesbit ettiler ve aynı hasta grubunda demir tedavisi ile HbA_{1c} düzeylerinde düşme olduğunu bildirdiler(10). Brook ve ark. nın yaptıkları bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızı destekler nitelikteydi. Heyningen ve ark. nın seçilmiş 14 demir eksikliği anemili hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise HbA_{1c} seviyelerinde istatistiki anlamda bir değişiklik tesbit etmediklerini bildirdiler(41). Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrası HbA_{1c} değerlerinde istatistiki anlamda önemli bir düşme mevcuttu.

Gram-Hansen ve ark. nın demir eksikliği anemili 10 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise tedaviyle HbA_{1c} seviyelerinde düşme tesbit etmişler ve eritrosit popülasyonundaki değişiklikleri tesbit etmede önemli bir markır olduğunu bildirmişlerdir(35). Gram-Hansen ve ark. nın (35) yaptıkları bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızla uyumluydu. Yine Gram-Hansen ve ark. nın 8 hemolitik anemili hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubuna göre HbA_{1c} düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı bir düşüklüğün olduğunu bildirdiler(36). Aynı araştırmacılar HbA_{1c}' nin hemolizin spesifik bir parametresi olduğunu belirttiler(36). Gram-Hansen ve ark. nın hemolitik anemili hastalarda tesbit ettikleri HbA_{1c} düzeylerindeki düşüklük, bizim hastalarımızda tedavi sonrası bulduğumuz sonuçlarla uyumluydu. Çünkü demir eksikliği anemisinde de tedavi ile birlikte kemik iliğinden perifer kana fazla miktarda genç hücre geçmekte bu da HbA_{1c} seviyelerinde düşmeye sebep olmaktadır.

Rai ve ark. demir eksikliği anemili 15 hasta ile 12 kontrol vakasından oluşan bir seride yaptıkları HbA_{1c} ölçümleri arasında istatistiki anlamda bir fark olmadığını bildirdiler(65). Bizim çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesinde HbA_{1c} degerleri ile kontrol grubu HbA_{1c} seviyeleri arasında istatistiki olarak zayıf derecede bir anlamlılık mevcuttu(p<0.05). Oysa Rai ve ark. nın (65) yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile demir eksikliği anemili hastaların HbA_{1c} seviyeleri arasında istatistiki olarak fark yoktu. Bizim bulduğumuz bu sonuç literatürde bildirildiği gibi gerçekten demir eksikliği anemisine bağlı HbA_{1c} seviyelerindeki yükselmeye bağlı olabilir(65).

Panzer ve ark. hemolitik anemili 20 hastada yaptıkları bir çalışmada HbA_{1c} seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı düşme tesbit ettiler. Aynı

araştırmacılar glikolize Hb seviyeleri ile eritrosit yaşam süresi arasında anlamlı bir korelasyonun olduğunu da belirttiler(26,63). Panzer ve ark. nın (63) buldukları sonuçlarla bizim sonuçlarımız uyumluuydu. Jialal ve ark. nın demir eksikliği anemili diabetli hastalarda yaptıkları çalışmada, yalnızca demir eksikliğinin tedavisi ile HbA1c seviyelerinde tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı dūřme tesbit ettiler(44). Fekete ve ark. diabetik hastaların glisemik kontrolunun retikülosit sayımıyla takibi üzerine 61 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonuçunda HbA1c seviyelerinin retikülosit sayısıyla korelasyon gösterdiğini tesbit ettiler(29). Biz ise HbA1c ile retikülosit arasında herhangi bir korelasyon bulamadık. Rigal ve ark. otoimmün hemolitik anemili hastalarda yaptıkları çalışmada, HbA1c düzeylerinin normal kişilere göre oldukça dūřük olduğunu belirttiler(68). Bu sonuçlarda çalışmamızla uyumluuydu.

Bernstein ve ark. nın aktif romatoid artritli 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HbA1c seviyelerini kontrol grubuna göre dūřük tesbit ettiler(7). Aktif romatoid artritte kemik iliği inhibisyonuna bağlı eritropoezis yavaşlamakta ve periferdeki eritrosit yaşam süresi kısalmaktadır(7). Bizim alışmamızda da tedavi sonrasında periferde genç eritrositlerin çıkmasına bağlı HbA1c seviyelerinde dūřme tesbit ettik.

Davis ve ark. nın diabetli demir eksikliği olan bir kaç hasta üzerinde yaptıkları takiplerde demir tedavisi sonrası HbA1c seviyelerinde dūřme olduğunu tesbit ettiler. Sonuç olarakta demir eksikliği anemisi ve diabeti olan hastalarda diabetin takibinde demir eksikliğinin tedavi edilmeden HbA1c ölçümlerinin sağlıklı olamayacağını belirttiler(25). Yapılan bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla uyumluuydu. Reid ve ark. nın, çeşitli sebepler nedeniyle akut kan kaybına maruz kalan 21 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HbA1c seviyelerinde belirgin dūřüř tesbit etmişlerdir(66). Bu sonuçlar da bizim sonuçlarımızla uyumlu idi. Omyelukwe ve ark. nın diyabetik ve demir eksikliği anemili hastaların HbA1c seviyelerinin yalnız diyabetik olanlara göre yüksek olduğunu bildirdiler(60). Bu sonuçlarda bizim çalışmamızı destekliyordu.

Her ne kadar yapılmış olan çalışmaların bazılarında HbA1c' nin sabit kaldığından bahsedilmekteyسة, yapılan tüm çalışmalarda vaka sayısının azlığı dikkati çekmektedir. Bunun yanında Rai ve ark. ile Heyningen ve ark. nın demir eksikliği anemili hastalarda yaptıkları HbA1c tayinlerinde, HbA1c seviyelerinin değişmediğinden bahsedilmektedir(41,65). Rai ve ark. nın (65) yaptıkları çalışmada tedavi sonrası değerler dikkate alınmamıştır, yalnızca kontrol grubuyla demir eksikliği anemili hastaların HbA1c seviyeleri

karşılaştırılmış ve istatistiki anlamda fark olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi HbA_{1c} seviyeleri ile kontrol grubunun HbA_{1c} seviyeleri arasında çok az bir fark bulundu. İstatistiki olarak zayıf derecede anlamlıydı. Bizim çalışmada asıl, tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Belkide Rai ve ark. hastalarını tedavi sonrası da değerlendirdilerdi HbA_{1c} seviyelerinde bizim çalışmamıza benzer sonuç elde edeceklerdi. Heyningen ve ark. (41) yaptıkları çalışmada ise demir eksikliği anemili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HbA_{1c} ölçümlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını belirttiler. Bu çalışmada vaka sayısı 10 olup belkide bir laboratuvar hatası söz konusu olabilir. Bunun yanında aynı araştırmacıların HbA_{1c} seviyelerinin tesbitinde farklı bir metod kullanmış olmalarıda bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir.

Sonuç olarak; öncedende belirtildiği gibi Hb glikolizasyonu eritrosit yaşam süresi ile plazma glukoz konsantrasyonuna bağımlıdır. Demir eksikliğinde de tedavi sonrası genç eritrositlerin perifere çıkmasına bağlı glikolize Hb seviyelerinde bir düşme beklenebilir. Bizim çalışma sonuçlarımız demir eksikliği anemisinde HbA_{1c} seviyeleri üzerine yapılmış bir kaç çalışma hariç tutulursa literatürde bildirilen çalışmalarla uyumludur. Bunun yanında demir eksikliği anemili ve diabetli hastalarda diabetin takibi açısından HbA_{1c} seviyelerini demir eksikliği anemisinin etkileyebileceği söylenebilir. Demir eksikliği anemisi düzeldikçe HbA_{1c} seviyeleri düşmektedir. Demir eksikliği anemisinin tedavisinin takibinde HbA_{1c} tayini yardımcı bir test olarak kullanılabilir.

6.SONUÇLAR

1- Hasta grubunu oluşturan demir eksikliği anemili hastalarımızda, tedavi sonrası MCHC hariç($p>0.05$), eritrosit indekslerinde, serum demir seviyesinde, transferrin saturasyon yüzdesinde anlamlı artış($p<0.001$), serum demir bağlama kapasitesinde ise düşme tesbit edilmiştir($p<0.001$). Tedavi sonrası ortaya çıkan tüm bu değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da bize hastaların yapılan tedaviden faydalandıklarını göstermiştir.

2- Hasta grubunun tedavi öncesi sonuçlarıyla kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, hasta grubunda MCHC hariç($p>0.05$), diğer eritrosit indekslerinde, serum demir seviyesinde ve transferrin saturasyon yüzdesinde kontrol grubunun aynı değerlerine göre düşüklük($p<0.001$), serum demir bağlama kapasitesinde yükseklik tesbit edilmiştir($p<0.001$). Tüm bu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da bize tedavi öncesi tüm bu parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin olduğunu göstermiştir.

3- Hasta grubunun tedavi sonrası sonuçlarıyla kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldığında, hasta grubunda tedavi sonrası MCH, MCHC, serum demir bağlama kapasitesinde anlamlı bir değişim olmazken($p>0.05$), diğer eritrosit indekslerinde, serum demir seviyesinde ve transferrin saturasyon yüzdesinde kontrol grubunun aynı değerlerine göre istatistiki olarak anlamlı bir düşüklük tesbit edilmiştir($p<0,05$). Bu da bize tedavinin henüz yeterli düzeye gelmediğini ve bir süre daha devam etmesi gerektiğini göstermiştir.

4- Hasta grubunda HbA1c tedavi öncesinde 5.74 ± 0.66 , tedavi sonrasında 5.23 ± 0.40 , kontrol grubunda ise 5.10 ± 0.35 bulunmuştur. Hasta grubunda tedavi sonrasında HbA1c seviyeleri tedavi öncesine göre istatistiki olarak anlamlı seviyede düşük tesbit edilmiştir($p<0.001$). Hasta grubunun tedavi öncesi HbA1c seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken($p<0.05$), tedavi sonrası HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0.05$).

5- HbA1c, demir eksikliği anemisinin teşhisinde takibinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde diğer parametrelerle birlikte kullanılabilir.

6- HbA1c, diabetes mellitus ile birlikte demir eksikliği anemisi olan hastalarda diabetesin takibinde yardımcı olabilir.

7- Diabetes mellituslu hastalarda demir eksikliği anemisinin mevcudiyetinde HbA1c seviyelerinde, demir eksikliğine bağlı da kısmen

yükselme olabileceğinden diabetik mikrovasküler komplikasyonlarda artış beklenebilir.

8- Demir eksikliği anemisinde Hb seviyeleri ile HbA_{1c} arasında ters bir korelasyon vardır.

9- Demir eksikliği anemisinde tedaviyle ortaya çıkan retikülosit artışıyla, HbA_{1c} seviyeleri arasında bir korelasyon tesbit edilmemiştir.



ÖZET

Bu çalışma, Kasım 1993 - Aralık 1994 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine baş vuran ve klinikte yatarak takip edilen, 80 demir eksikliği anemili hasta ile 17 sağlıklı kişi üzerinde yapıldı. Çalışmanın amacı; demir eksikliği anemisinde HbA_{1c} durumuyla ve demir tedavisiyle olan değişimleri görmek, laboratuvar parametreleri ve HbA_{1c}' de önemli bir değişiklik olup olmadığını tesbit etmektir. Bu amaçla demir eksikliği anemili hastalardan oluşan hasta grubuyla sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu oluşturuldu.

Demir eksikliği anemisi tanısı konmuş 73 hastaya 6 hafta süreyle 200 mg elementer demire eşdeğerde demir sülfat preparatı ağızdan verilirken, 7 hastaya parenteral olarak verildi. Hasta grubunda tedavinin başlangıcı ve tedavi sonrasında olmak üzere iki kez total kan sayımı, serum demir değerleri ve HbA_{1c} çalışmaları yapıldı. Kontrol grubunda ise bu değerler bir kez çalışıldı.

Tedavi ile birlikte MCHC hariç, eritrosit indekslerinde ve serum demir değerlerinde istatistiki olarak anlamlı değişim bulundu ($p < 0.001$). HbA_{1c} seviyeleri hasta grubunda tedavi öncesinde 5.74 ± 0.66 , tedavi sonrasında 5.23 ± 0.40 ve kontrol grubunda ise 5.10 ± 0.35 idi. Tedavi sonrası HbA_{1c} seviyeleri tedavi öncesine göre istatistiki olarak anlamlı seviyede düşük bulunurken ($p < 0.001$), kontrol grubuyla kıyaslandığında tedavi öncesinde istatistiki olarak anlamlı seviyede yüksek ($p < 0.05$) ve tedavi sonrasında ise istatistiki olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı tesbit edildi ($p > 0.05$).

Sonuç: Demir eksikliği anemisinde HbA_{1c} seviyelerinde az miktarda yükselme olmakta ve tedaviyle birlikte belirgin düşme ortaya çıkmaktadır. HbA_{1c}' deki bu değişiklik, hastaların teşhisinde, tedaviye cevap durumunu değerlendirmede ve takibinde diğer parametrelerle birlikte kullanılabilir. Diyabetle birlikte demir eksikliği bulunduğu HbA_{1c} seviyeleri diyabetin takibi açısından yanıltıcı sonuçlara sebep olabilir.

SUMMARY

This study was performed on 80 patients with iron deficiency anemia who applied to the department of internal medicine at the Selçuk University Medical School. The control group were 17 healthy persons. The aim of this study was to investigate if treatment with iron would cause any changes in some laboratory parameters and HbA_{1c}.

The patient group was given ferrous sulphate equivalent to 200 mg elementary iron for 6 weeks. Only 7 patients were given the same amount of iron parenterally.

Complete blood count, serum iron values and HbA_{1c} were assayed at the onset and at the end of study for patient group. For the control group these assays were done only once.

With treatment, except for MCHC, erythrocyte indexes and serum iron values were changed significantly ($p < 0.001$). HbA_{1c} levels were 5.74 ± 0.66 at the beginning and 5.23 ± 0.40 at the end of the study. HbA_{1c} levels were 5.10 ± 0.35 for control group. There was a significant decrease ($p < 0.001$) in the levels of HbA_{1c} between two measurements in the patients. In addition, HbA_{1c} levels at the beginning were higher in the patients compared to control group ($p < 0.05$), while after treatment differences in HbA_{1c} levels in patient and control group remained insignificant ($p > 0.05$).

Results: HbA_{1c} levels increase slightly in iron deficiency anemia and these levels tend to decrease after treatment of iron deficiency. This change in HbA_{1c} levels may be used in diagnosis and follow up of other parameters. When diabetes mellitus and iron deficiency anemia is seen together, HbA_{1c} levels may cause mistakes in the follow up of diabetes mellitus.

9.KAYNAKLAR

- 1- Ahloust DA, Gill DB, Schwardtz S, Taylor WF, Owen RA. Fecal blood levels in health and disease. *New Eng J Med* 1985; 312 (22): 1422-7.
- 2- Arcasoy A. Pediatride demir eksikliği anemileri. *Güvenilir Demir Tedavisi Ankara Sempozyumu. İstanbul. 1991; 95-102.*
- 3- Beard J, Green W, Miller L, Finch C. Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. *Am J Physiol* 1984; 247: 114-9.
- 4- Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficiency anemic rats. *J Nutr* 1989; 119: 772-8.
- 5- Beard JL, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 813-9.
- 6- Bernard W, Geirer FP. Demir eksikliği anemisi olan geriatric hastalarda yavaş salınımlı ferroz sülfat preparatlarının etkinliği ve güvenirligi. *Biosif* 1994; 2: 10-6.
- 7- Bernstein RM, Freedman DB, Liyanage SP, Dandana P. Glycosylated haemoglobin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 604-6.
- 8- Beutler E. The common anemias. *JAMA* 1988; 259(16): 2413-37.
- 9- Bithell TC, Platelets and megakaryocytes. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, editors. *Clinical Hematology*, 9th edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 540-53.
- 10- Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated hemoglobin A1. *Lancet* 1980; ii: 141.
- 11- Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Biochem* 1981; 50: 385-432.
- 12- Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins; relevance to diabetes. *Am J Med* 1981; 70: 325-30.
- 13- Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981; 30: 613-7.
- 14- Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins: Its role in diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin' s Diabetes Mellitus*, 13th edition. Philadelphia: A waverly Company, 1994; 136-45.

- 15- Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF, editor. *Clinical Chemistry A Fundamental Text Book*. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 271-2.
- 16- Candan G. Protein'lerin nonenzimatik glikolizasyonu. Düzenleyen: Hatemi H. *Diabetes Mellitus*. Yüce gazetecilik ve matbaacılık. İstanbul. 1988; 117-24.
- 17- Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 859.
- 18- Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, Reusser ME. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986; 68(3): 726-31.
- 19- Corrigan JJ, Honig GR. Diseases of blood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan I VC, editors. *Textbook of Pediatrics*, 14th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1231-41.
- 20- Corrigan JJ, Honig GR. Diseases of the blood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan I VC, editors. *Textbook of Pediatrics*, 14th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1272-86.
- 21- Crosby WH. Pica. *JAMA* 1976; 345(25): 1020-3.
- 22- Crosby WH. The rationale for treating iron deficiency anemia. *Arch Intern Med* 1984; 144: 471-2.
- 23- Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 437-45.
- 24- Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329-34.
- 25- Davis RE, McCain VJ, Nicol J. Influence of iron deficiency anaemia on the glycosylated haemoglobin level in a patient with diabetes mellitus. *Med J Australia* 1983; 8: 1(1): 40-1.
- 26- Dudozak R. Glycosylated hemoglobins (GHb); an index of red cell survival. *Blood* 1982; 59: 1348-50.
- 27- Fairbanks VF, Beuler E. Iron deficiency. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, editors. *Hematology*, 3th edition. New York: McGraw-Hill Book Company. 1986; 466-84.

- 28- Fairbanks VF, Beuler E. Iron metabolism. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, editors. Hematology, 3th edition. New York: Mc Graw-Hill Book Company. 1986; 300-8.
- 29- Fekete T, Sopon E. Glycaemic control and reticulocyte count in diabetic patients. *Horm Metab Res* 1986; 18(2): 141.
- 30- Flock EV, Bennett PH, Savage PJ, Webner CJ, Howard BV, Rushforth NB. Bimodality of glycosylated hemoglobin distribution in Pima Indians. *Diabetes* 1979; 28: 984-9.
- 31- Flückiger R, Woodtli T, Berger W. Quantitation of glycosylated hemoglobin by boranate affinity chromatography. *Diabetes* 1984; 33: 73-6.
- 32- Garlick RL, Mazer JS, Higgins PJ, Bunn HF. Characterization of glycosylated hemoglobins. *J Clin Invest* 1983; 71: 1062-72.
- 33- Gedikoğlu G, Ağaoglu L, Devocioğlu Ö. Anemiler. Düzenleyenler: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989; 1080-1102.*
- 34- Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *New Eng J Med* 1984; 310(6): 384-5.
- 35- Gram - Hansen P, Eriksen J, Mourits - Andersen T, Olesen L. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) in iron and vitamin B12 deficiency. *Intern Med* 1990; 227(2): 133-6.
- 36- Gram-Hansen P, Mourits - Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia. *Ugeskr - Laeger* 1990; 152(7): 477-9.
- 37- Gross S, Keefer V, Newman AJ. The platelets in iron-deficiency anemia. *Pediatrics* 1964; 315-32.
- 38- Hercberg S, Chauillac M, Galan P, Devanlay M. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in Benin. *Public Health* 1988; 102: 73-83.
- 39- Hercberg S, Galan P, Assami M, Assami S. Evaluation of the frequency of anaemia and iron deficiency anaemia in a group of algerian menstruating women by a mixed distribution analysis: Contribution of folate deficiency and inflammatory processes in the determination of anaemia. *Int J Epid* 1988; 17(1): 136-41.
- 40- Hercberg S, Galan p, Dupin H. Iron deficiency in Africa. *Wld Rev Nutr Diet* 1987; 54: 201-36.

41- Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated hemoglobin in iron deficiency anaemia. *Lancet*. 1985; 13 (8433): 332-3.

42- Jacobs P. Demir eksikliği olgularının tedavisi. Güvenilir Demir Tedavisi Bursa Sempozyumu. İstanbul: 1991; 17-21.

43- Jeppsson JO, Jerntorp P, Sundkvist G, Sundkvist H, Nylund V. Measurement of hemoglobin A1c by a new liquid- chromatographic assay: Methodology, clinical utility and relation to glucose tolerance evaluated. *Clin Chem* 1986; 32(10): 1867-72.

44- Jialal I, Joubert SM, Kendall D. Fasting plasma glucose and glycosylated haemoglobin levels in the assessment of diabetic control in noninsulin-dependent diabetes in the young. *SA Med J* 1982; 62: 889-91.

45- Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1981; 70: 331-8.

46- Kaplan LA, Pesc AJ. Iron metabolism. In: Kaplan LA, Pesc AJ, editors. *Clinical Chemistry. USA: Thec. V. Morby Company, 1984; 633-6.*

47- Krolewski AS, Laffel L, Krolewski M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1995; 332(19): 1251-5.

48- Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Lee GR, Bithess TC, Foesster J, Lukens JN, editors. *Wintrobe' s Clinical Hematology. Ninth Edition. London: WB Saunders, 1993; 808-38.*

49- Mansouri A, Lipschitz DA. Anemia in the elderly patient. In: Wheby MS, editor. *The Medical Clinics of North America. Anemia. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 76(3): 633-45.*

50- Massey AC. Microcytic anemia. In: Wheby MS, editor. *The Medical Clinics of North America. Anemia. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 76(3): 549-66.*

51- McDonald MS, Snapiro R, Bleichman M, Bunn HF. Glycosylated minor components of human adult hemoglobin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2327-32.

52- McFarland F, Catalano EW, Day JW, Thorpe SR, Baynes JW. Nonenzymatic glycosylation of serum proteins in diabetes mellitus. *Diabetes* 1979; 28: 1011-4.

53- Meyers LD, Habicht JP, Johnson CL, Brownie C. Prevalences of anemia and iron deficiency anemia in black and white woman in the United States estimated by two methods. *Am J Public Health* 1983; 73: 1042-8.

54- Milman N, Kirchhoff M. Iron stores in 1433, 30- to 60-year old Danish males. Evaluation by serum ferritin and haemoglobin. *Scand J Clin Invest* 1991; 51: 635-41.

55- Müftüoğlu E. Klinik Hematoloji ve immünoloji, 3. Baskı. Diyarbakır, 1994; 39-47.

56- Mulligan JL, Arnold L, Sanders R, Brumwell M, Rupani M, Stelle R, Romang L, Sinnett M, Ryan P, Sirridge MS, Nicholas T. Contribution of education to cost effective care of microcytic, hypochromic anemia. *J Family practice* 1984; 18(6): 901-7.

57- Nelson DA, Davey FR. Erythrocytic disorders. In: Henry JB, editor. *Clinical Diagnosis Management*. New York: WB Saunders, 1991; 627-30.

58- Okcuoğlu A. Pica in Turkey; The incidence and association with anemia. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 437.

59- Okumiya T, Kageoka T, Haskimoto E, Park K, Sasaki M. Clinical usefulness of measurement of creatinine contents in human erythrocytes as an index of erythropoiesis. *Rinsho Byori* 1992; 40 (2): 165-71.

60- Omyemelukwe GC, İsa HS, Mba EC, Awunnor C, Mohammed I. Glycosylated haemoglobin (HbA1) for diabetic control in Africans; preliminary findings with the microcolumn technique. *Trop Geogr Med* 1983; 35(4): 347-51.

61- Önvural A. Gebe kadınlarda demir gereksinimi. İzmir Sempozyumu. İstanbul. 1991; 59-74.

62- Özerkan K. Demir eksikliğinde tanı ilkeleri. Ankara Sempozyumu. İstanbul. 1991; 85-7.

63- Panzer S, Kronik G, Lechner P, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobin: An index of red cell survival. *Blood* 1982; 59(6): 1348-50.

64- Pritchard JA. The response to iron in iron deficiency. *JAMA* 1961; 175(6): 154-8.

65- Rai KB, Pattabiraman TN. Glycosylated hemoglobin levels in iron deficiency anaemia. *Indian J Med Res* 1986; 83: 234-6.

66- Reid HL, Famodu AA, Photiades DP, Osomo ON. Glycosylated haemoglobin HbA1c and HbS1c in non-diabetic nigerians. Trop Geogr Med 1992; 44: 126-30.

67- Rifkin H. Why Control Diabetes? In: Podolsky S, editor. The Medical of North America. Diabetes Mellitus. New York: WB Saunders, 1978; 62(4): 747-52.

68- Rigal D, Manestier M, Baboin M, Chabaud-Sarsoulas D, Marseglia GL, Ville D, Meyer F, Jouvenceaux A. Evaluation of erythrocyte survival by the determination of glycosylated hemoglobin, clinical value. Presse Med 1985; 14(9): 521-3.

69- Sacks DB. Carbohydrates. In; Burtis CA, Edward RA editors. Tietz Test Book of Clinical Chemistry, Second Ed. USA: WB Saunders Company 1994; 980-1.

70- Santos PC, Falcao RP. Decreased lymphocyte subsets and k-cell activity in iron deficiency anemia. Acta Haematol 1990; 84: 118-21.

71- Tangün Y. Demir eksikliği anemisinde tanı ilkeleri. Güvenilir Demir Tedavisi Bursa Sempozyumu, İstanbul. 1991; 9-14.

72- Tawse D. Oral demir tedavilerinin gelişimi. Güvenilir Demir Tedavisi Sempozyumu. İstanbul. 1991; 107-11.

73- Yenigün M. Diabetin tanı ve tedavisinde yenilikler. Düzenleyen: Yenigün M. Diabetes Mellitüs. Haseki hast. vakfı yayını II. İstanbul. 1995; 468-73.

74- White PL. Iron deficiency in the United States. JAMA 1968; 203(6): 407-12.