

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİR YIL İÇERİSİNDE HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP**  
**FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN**  
**ANEMİ HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mehmet Akif İZGİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Fatih KURNAZ**

**ŞANLIURFA**

**2016**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİR YIL İÇERİSİNDE HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN  
ANEMİ HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet Akif İZGİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Fatih KURNAZ**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından  
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2016**

## TEŞEKKÜR

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve yanımda hissettiğim, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygıdeğer tez danışmanhocam Doç. Dr Fatih KURNAZ'a

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Ali EREN, Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Emel Yiğit KARAKAŞ, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri TURAN, Uzm. Dr. Haşım NAR'a

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarım başta Rıza ALTUNBAŐ ve Hüseyin DURSUN'a, tez yazımında yardımcı olan Ayşana Zehra KEKLİK'e, hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven ve huzur içinde olmamı sağlayan aileme. Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımı paylaştığım sevgili eşim Aslı'ya ve varlığı ile hayatımıza hayat katan oğlumuz Yusuf Taha'ya en içten teőekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Mehmet Akif İZGİ**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anemiler	2
2.1.1. Anemi Tanımı	2
2.1.2. Anemilerin Sınıflandırılması	2
2.1.3. Anemilerde Patofizyoloji	3
2.1.4. Anemilerde Genel Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları	5
2.1.5 Tanısal Testler	5
2.2. Demir Eksikliği Anemisi	7
2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı	7
2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Patogenezi	7
2.2.3. Demir Metabolizması	8
2.2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri	9
2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgu ve Semptomlar	10
2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı	11
2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi	12
2.3. Megaloblastik Anemiler	14
2.3.1. B12 Vitamin Eksikliği	16
2.3.2. Folat Eksikliği	17
2.4. Kronik Hastalık Anemisi	18
2.4.1. Kronik Hastalık Anemilerinde Patofizyoloji	18
2.4.2. Kronik Hastalık Anemilerinde Tedavi	19
2.5. Anemili Hastaya Yaklaşım	19
3. MATERYAL VE METOD	23

4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	36



<b>Tablo-1:</b> DSÖ'nün Anemi Tanımında Kullanılan Hemoglobın İçin Kesim Noktası	
Değerleri	1
<b>Tablo-2:</b> Anemilerin Morfolojik Sınıflaması	2
<b>Tablo-3:</b> Anemilerin Fizyopatolojisine Göre Sınıflandırılması	4
<b>Tablo-4:</b> Erişkinlerde Normal Eritrosit Değerleri ve Eritrosit İndeksleri	7
<b>Tablo-5:</b> Demir Eksikliğinin Gelişim Evreleri	8
<b>Tablo-6:</b> Demir Eksikliği Anemisi Sebepleri	10
<b>Tablo-7:</b> Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulgu ve Semptomlar	11
<b>Tablo-8:</b> Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı	12
<b>Tablo-9:</b> Megaloblastik Anemi Nedenleri	15
<b>Tablo-10:</b> Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşım İçin Öykü-Anamnez-Sorgu	20
<b>Tablo-11:</b> Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımında Fizik Muayene	21
<b>Tablo-12:</b> Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımında Laboratuvar İncelemeleri	22
<b>Tablo-13:</b> Hastaların Demografik Özellikleri	24
<b>Tablo-14:</b> Hastaların Laboratuvar Verileri-1	25
<b>Tablo-15:</b> Hastaların Laboratuvar Verileri-2	25
<b>Tablo-16:</b> Hastaların Anemi Tipine Göre Dağılımı	26
<b>Tablo-17:</b> Hastaların Tanı ve Eritrosit Morfoljisine Göre Sınıflandırılması	27
<b>Tablo-18:</b> 65 Yaş Altı ve 65 Yaş Üstü Olan Anemili Hastaların Etiyolojik Sınıflaması ve Yaş Ortalaması	28
<b>Tablo-19:</b> 15-49 Yaş Arası Olan Kadınların Tanı Sınıflaması	28
<b>Tablo-20:</b> KHA Olan Hematoloji Polklinikte Takipli Malignitelerin Sınıflandırılması	29
<b>Tablo-21:</b> .Hastalara Bakılan Ek Tahlil ve Anlamlılık Oranları	30

## KISALTMALAR

<b>DEA</b>	: Demir Eksikliği Anemisi
<b>Fe</b>	: Demir
<b>WBC</b>	: White Blood Cell
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>MCH</b>	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
<b>MCHC</b>	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
<b>MCV</b>	: Ortalama Eritrosit Hacmi,
<b>RDW</b>	: Eritrosit Dağılım Genişliği
<b>RBC</b>	: Red Blood Cell
<b>PLT</b>	: Plaketalet
<b>TDBK</b>	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
<b>LDH</b>	: LaktatDehidrogenaz
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>KHA</b>	: Kronik Hastalık Anemisi
<b>FEP</b>	: Serbest Protoporfirin
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>IM</b>	: İntramuskuler
<b>SC</b>	: Subkutan
<b>TCII</b>	: Transkobalamin II
<b>EPO</b>	: Eritropoietin
<b>FL</b>	: Fentolitre

## ÖZET

### Bir Yılı İçerisinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniğine Başvuran Anemi Hastalarının Epidemiyolojik Çalışması

Dr. Mehmet Akif İZGİ

#### İ Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**AMAÇ:** Bu çalışmada bir yıl içerisinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran anemi hastalarının değerlendirilmesi ve anemi tanısı için yapılan işlemlerin tespit edilmesi amaçlandı.

**MATERYAL VE METOD:** 1 Ocak 2015-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran hemoglobin değeri 12 g/dl'nin altı olan kadınlar ve hemoglobin değeri 13 g/dl'nin altı olan erkekler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, hastalık etiyolojileri ve buna bağlı yapılan ölçümler incelendi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan hastaların 310(%71,1)'u kadın, 126(%28,9)'sı erkek, ortalama yaşları kadınların 36,7±15,6 erkeklerin 47,9±19,5 idi. Hastalarda kadın cinsiyet daha fazlaydı ve kadınların yaş ortalaması daha düşük bulundu. Hastaların laboratuvar verileri normal dağılıma uyan ve normal dağılıma uymayanlar şeklinde iki ayrı tablo olarak yazılmıştır. Normal dağılıma uyanlara Independent Sample T Test kullanıldı. B12 değeri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu(p<0,05). Normal dağılıma uymayanlara Mann-Whitney-U testi yapıldı. Kadın ve erkek arasında Hb, MCV, RBC, Fe, TDBK, Ferritin ve Kreatinin değerleri açısından anlamlı farklılık vardı(p<0,05). Çalışmaya aldığımız 436 hastadan 202(%46,3) tanesinde Demir Eksikliği Anemisi (DEA) saptandı, bunların 23(%11,4)'ü erkek, 179(%88,6)'u kadın olduğu belirlendi. Çalışmaya aldığımız hastalar morfolojik olarak incelendiğinde 270(%61,9)'inde mikrositer anemi, 142 (%32,5)'sinde normositer anemi, 24(%5,5)'ünde de makrositer anemi saptandı. Çalışmada tespit ettiğimiz 202 DEA'nin 182(%90,0)'sinde mikrositer, 18(%8,9)'inde normositer, 2(%0,9) sinde de makrositer anemi saptandı. Talasemi Minör olan 25(%100) hastanın tümü mikrositer



anemi olarak bulundu. Hastaların 383'ü 65 yaş altı (%87,8), 50'si de 65 yaş üstü idi. 65 yaş altı en sık DEA (%50,4), 65 yaş üstü en sık görülen Kronik Hastalık anemisi(KHA) (%36) idi. Çalışmamızdaki 310 kadın hastanın 253 (%81,6)'ü 15-49 yaş aralığındaydı. Bunlardan da 160 (%63,2)'inde DEA mevcuttu. Çalışmaya aldığımız 436 hastanın 3(%0,7) tanesinde gaytada parazit bakılmış ve 2(%66,7) tanesinde pozitif bulunmuştu. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılan 16(%3,7) hastanın 11(%73,3) inde patoloji vardı. Hemoglobin Elektrofrezisi yapılan 17(%3,9) hastanın 10(%58,8)'u anormal geldi. Endoskopi yapılan 29(%6,7) hastanın 25(%86,2)'inde ve Kolonoskopi yapılan 12(%2,8) hastanın 7(%53,8)'sinde patolojik bulgular vardı. Periferik Yayma bakılan 110(%25,2) hastanın 39 (%35,8)'unda anormallik vardı.

**SONUÇ:** Anemi sıklığı kadınlarda daha fazla idi ve etiyolojide en sık neden demir eksikliği idi. Bu çalışma anemi etiyolojisinin tespit edilmesine ve düzeltilmesine yönelik halk sağlığı programlarının yapılmasına da katkı sağlayabilir. Ayrıca yapılan çalışmada anemi etiyolojisine yönelik yapılması gerekli olan tanısal testlerin yetersiz kullanımında belirlenmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Anemi, Demir Eksikliği, B12 Eksikliği

# ABSTRACT

**Epidemiological Study on the Anemia Patients Applying to the Hematology**

**Polyclinic of the Medical Faculty of Harran University in a Year**

**Dr. Mehmet Akif İZGİ**

**Dissertation in the Department of Internal Medicine**

**PURPOSE:** In this study, it was intended to determine the processes, performed for the diagnosis of anemia and the evaluation of the anemia patients, who applied to the Hematology Polyclinic of Medical Faculty of Harran University in a year.

**MATERIAL AND METHOD:** Women and men, who applied to the Hematology polyclinic of the Medicine Faculty of Harran University between 1 January – 31 December 2015, and whose hemoglobin values were below 12 g/dl for women and 13 g/dl for men, were evaluated retrospectively. The sociodemographic features of the patients, such as age and gender, their disease etiologies and related measurements were analyzed.

**RESULTS:** 310 (71,1 %) of the patients, which were included in the study, were female and 126 (28,9 %) were male, and their average age was  $36,7 \pm 15,6$  for women and  $47,9 \pm 19,5$  for men. Among the patients, the number of women was higher and their average age was found to be lower. The laboratory data of the patients are written in two tables as the ones, complying with the normal distribution, and the other, not complying with the normal distribution. On those, complying with the normal distribution, Independent Sample T Test was used. There was a significant decrease in B12 value in women than men ( $p < 0,05$ ). On those, not complying with the normal distribution, Mann-Whitney U test was used. There was a significant difference between Hb, MCV, RBC, Fe, TDBK, Ferritin and Creatinine values of women and men ( $p < 0,05$ ). Among 436 patients, on whom the study was conducted, Iron-Deficiency Anemia (IDA) was found in 202 (46,3 %) patients and it was also found that 23 (11,4 %) of them were men and 179 (88,6 %) were women. When the patients that we included in the study were analyzed morphologically, microcytic anemia was diagnosed in 270 (61,9 %) patients, normocytic anemia in 142 (32,5 %) and macrocytic anemia in 24 (5,5 %). Microcytic anemia was found in 182 (90,0 %) of 202 patients with IDA that we detected in the study, and normocytic in 18 (8,9 %), and macrocytic in 2 (0,9 %). Microcytic anemia

was found in 25 (100 %) patients, having Thalassemia Minor. 383 of the patients, 87,8 %, were below 65 age, and 50 of them were above 65 age. The most frequent cause of anemia was IDA below 65 age (50,4 %) and Chronic Disease Anemia (CDA) above 65 age (36%). 253 (81,6 %) of 310 female patients in our study were between the range of 15-49 ages. 160 (63,2%) of these women had also IDA. In 3 (0,7 %) of 436 patients that we included in the study, parasite was sought in gaita test and in 2 (66,7 %) of them had been found parasite positive. There were pathological findings in 11 (73,3 %) of 16 (3,7 %) patients, for whom bone marrow aspiration biopsy was used. In 10 (58,8 %) of 17 (3,9 %) patients, for whom hemoglobin electrophoresis was applied, electrophoresis was abnormal. There were pathological findings in 25 (86,2 %) of 29 (6,7 %) patients, for whom endoscopy was used, and in 7 (53,8 %) of 12 (2,8 %) patients, for whom colonoscopy was applied. There were abnormal findings in 39 (35,8 %) of 110 (25,2 %) patients, for whom Peripheral Smear was controlled.

**CONCLUSION:** The frequency of anemia was higher in women, and iron deficiency was the most important reason in etiology. This study can also contribute to the organization of the public health programs for diagnosis and treatment of the anemia etiology. Furthermore, the inadequate use of diagnostic tests, which are necessary to be made for anemia etiology, was determined in the study.

**KEY WORDS:** Anemia, Iron Deficiency, B12 Deficiency

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya için genel bir sağlık sorunu olan anemi gelişmiş ülkelerde hastanelere başvuran hastaların %30' undan fazlasını oluşturmakta ve bu oranın gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Anemi özellikle yaşlılar, çocuklar ve gebelerde etiyoloji açısından ayrı bir önem arz etmektedir (1,2).

Hemoglobin düzeylerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre kadınlarda 12 gr/dl ve erkeklerde 13 gr/dl'nin altında olması anemi olarak tanımlanmıştır (3).

**Tablo-1:** DSÖ'nün Anemi Tanımında Kullanılan Hemoglobin İçin Kesim Noktası Değerleri

Yaş ve cinsiyet grubu	Hemoglobin g/dl
Gebe olmayan kadınlar	12.0
Gebe kadınlar	11.0
Erkekler	13.0

Kaynak 4'ten alınmıştır.

Anemi etiyolojisi geniş bir yelpazede incelenirken DEA tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen anemi çeşididir. Anemi etiyolojisinde çeşitli fizyopatolojik mekanizmalarla birlikte beslenme bozukluğu önemli rol oynamaktadır, ekonomik durum, sağlık hizmetleri, çevresel etmenler ve ırk gibi değişkenlerden etkilenmektedir (5).

Bu çalışmada 1 Ocak 2015-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran hemoglobin değeri 12 g/dl'nin altı olan kadın ve hemoglobin değeri 13 g/dl'nin altı olan erkek hastalar retrospektif/geriye dönük olarak incelendi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran hastaların, anemi sıklığı, anemi etiyolojisi, aneminin yaş ve cinsiyete göre dağılımı tespit edildi. Bu durum etiyolojinin ve özellikle beslenme ilişkili anemi nedenlerinin tespiti ve düzeltilmesine yönelik halk sağlığı programlarının yapılmasına katkı sağlayabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANEMİLER

#### 2.1.1. Anemi Tanımı

Hemoglobinin yaş ve cinse göre normal kabul edilen değerlerin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. DSÖ'ne göre anemi, hemoglobin değerinin; erkeklerde 13 g/dl'nin, kadınlarda ise 12 g/dl'nin, altında olmasıdır (6).

#### 2.1.2. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler fizyopatolojik ve eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılırlar. Morfolojik olarak anemiler MCV değerlerine göre mikrositik, normositik ve makrositik olarak sınıflandırılmaktadır (7). Morfolojik sınıflamaya göre MCV değeri 80-100 fl arası normositer kabul edilirken 80 fl'nin altı mikrositer, 100 fl'nin üzeri makrositer olarak kabul edilmektedir (7). Morfolojik sınıflama tablo 2' de özetlendi.

**Tablo-2:** Anemilerin Morfolojik Sınıflaması

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

### 2.1.3. Anemilerde Patofizyoloji

#### a. Azalmış üretim

1. Beslenme bozuklukları/alım eksikliği (B12, folat, demir gibi)
2. Kemik İliği patolojileri (aplastik anemi, Kemik İliği infiltrasyonu gibi)
3. Kemik İliği baskılanması (ilaçlara/kemoterapiye sekonder, radyasyon gibi)
4. Eritropoezi stimüle eden hormonların azalması (EPO, troid, androjen gibi) veya inhibitör gelişmesi (anti-EPO gibi)
5. İnflamasyona sekonder anemi gelişimi ( demir kullanımının bozulması ile ilişkili)

**İnefektif eritropoez varlığı** da azalmış üretim alt başlığında incelenebilir:

- Megaloblastik Anemi
- Alfa ve beta talasemi
- Myelodisplastik Sendrom
- Sideroblastik Anemi
- Çocuklarda Konjenital Diseritropoetik Anemi

#### b. Eritrosit Yıkımında Artma(100 gün altında eritrosit ömrü)

- Kalıtsal Hemolitik Anemi ( herediter sferositoz, orak hücreli anemi, talasemi major)
- Kazanılan Hemolitik Anemi (Coombs-pozitif otoimmün hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura, malaria, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri)
- Hipersplenizm ile artmış yıkım

#### c. Kan Kaybı

- Sızıntı şeklinde kanama(8)
- Cerrahi işlem sırasında veya cerrahi işlemler sonrasında
- Retroperitoneal kanama önemli olabilir ama klinik olarak belirgin olmayabilir. Bu tarz hastalara genelde karın ağrısı, bacak parezi veya hipotansiyon eşlik edebilir.
- Masif kanama (Travma, melena hematemez, menometroraji)
- Gizli kanama (ülser, hemoroid, karsinom kanamaları)

- İşlemler sırasında olan kanamalar (Tanısal testler için tekrarlayan kan alımları hemodiyaliz, sık kan bağışı)
- Anormal uterin kanamalar

**Tablo-3:** Anemilerin Fizyopatolojisine Göre Sınıflandırılması

<b>Eritrosit Yıkımında Artma</b>	<b>Kan Kaybı</b>	<b>Eritrosit Yapımında Azalma</b>
Ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler İntrakorpüsküler hemolitik anemiler	<b>Gizli kanamalar</b> Yavaş kanayan ülser Malignensiler <b>Belirgin kanamalar</b> Travma Melena Hematemez Menometroraji <b>İndüklenmiş kanamalar</b> Aşırı tanısal tetkikler Hemodiyaliz Aşırı kan donasyonu Cerrahi müdahaleler	<b>Hemoglobin sentezinde bozukluk</b> Demir eksikliği anemisi Talasemiler Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi <b>DNA sentezinde bozukluk</b> B12 vitamini eksikliği Folik asit eksikliği <b>Pluripotent kök hücrede bozukluk</b> Aplastik anemi Lösemi ve myelodisplastik sendromların anemisi <b>Eritroid kök hücrede bozukluk</b> Saf kırmızı dizi aplazisi Kronik böbrek yetmezliği anemisi Endokrin hastalıklarda görülen anemiler Konjenital diseritropoetik anemiler <b>Eritropoetik regülasyonda bozukluk</b> Hemoglobinopatiler <b>Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar</b> Kronik hastalıklar anemisi Kemik iliği infiltrasyonu Nutrisyonel anemiler (Demir, B12 vit ve folat dışında)

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

Anemi kendi başına bir hastalık olabileceği gibi birçok hastalığın klinik belirtilerinden biri de olabilir (9). Hemoglobinin temel fonksiyonu doku oksijenizasyonunun sağlanmasıdır. Anemisi olan hastalarda oksijen taşıma kapasitesi azaldığından doku hipoksisi gelişir ve fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Anemiden etkilenen en önemli organlar kalp ve beyindir.

Hastalarda özellikle solukluk olmak üzere, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, efor dispnesi en sık ve en erken gözükten semptomlardır (10). Ağız ve farenks mukozası, konjunktiva ve tırnak yatakları, avuç içi çizgileri ve dudaklara bakarak solukluk değerlendirilebilir (11).

Hastalarda çarpıntı, dispne, özellikle yaşlılarda angina pectoris görülebilir. Anemili hastalarda taşikardi, sistolik ejeksiyon üfürümleri ve diastolik üfürümler saptanabilir. EKG' de T dalgasında negatifleşme ST segmentinde depresyon saptanabilir (12).

Demir eksikliği anemisinde dil papillaları silinmiştir dilde yanma ve yutma güçlüğü vardır. Dispeptik şikayetler artar. Renal dolaşım azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonları azalır. Albüminüri ve ödem görülebilir. Baş dönmesi, baş ağrısı (migren tarzında) kulak çınlaması, ellerde paresteziler ve periferik nörit görülür. Anemik erkeklerde libido kaybı saptanabilir (13). Ağır anemik hastalarda göz dibinde değişiklikler bulunabilir. En sık rastlanan bulgu retinadaki solukluktur (12).

#### 2.1.5 Tanısal Testler

**a. Hemoglobin ve Hematokrit:** Hemoglobin (Hb), oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin şeklinde olan tüm hemoglobinin stabil Hb derivesi olan syanmethemoglobin haline çevrilmesi ve fotometrede 540 nm'de absorbansın okunması ile tayin edilir. Hb tayin hatası dilüsyondan veya renk yoğunluğu ölçümünden kaynaklanabileceği gibi yüksek konsantrasyonda paraprotein ve lipid varlığı, periferde normoblastların varlığı Hb değerinin yüksek okunmasına neden olur (14). Hematokrit ise, kan örneğinde eritrositlerin kapladığı toplam hacmin örnek hacminin bütününe oranıdır. Kapiller tüplerle hematokrit tayini



manuel kan sayımı yöntemleri arasında hata payı en az olan tetkiktir. Otomatik kan sayım cihazları ise hematokrit değerini doğrudan ölçümle değil MCV ve eritrosit sayımından faydalanarak hesaplarlar (14).

**b. Eritrosit Sayımı:** Otomatize yöntemlerle saymak gerekir. Belirgin lökositöz varlığında ve manuel sayımda hata olabilir (14).

**c. MCV (Mean Corpuscular Volume: Ortalama Eritrosit Hacmi- OEH):** Aneminin morfolojik sınıflandırılmasında önemli olup, ortalama eritrosit hacmini gösterir. Otomatize yöntemlerde doğru bir şekilde ölçülürken eritrosit ve Hct değeri bilinen bir kişide  $MCV: Hct \times 1000 / \text{Eritrosit sayısı}$  formülü ile hesaplanabilir. MCV değeri 80-100 fl arası normositer kabul edilirken 80 fl'nin altı mikrositer, 100 fl'nin üzeri makrositer olarak kabul edilmektedir (7, 15).

**d. MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu- OEHK):** Yüzde olarak eritrositlerdeki hemoglobin miktarının ifadesidir. Herediter sferositozda MCHC yükselir.  $MCHC (\%): Hgb \times 100 / Hct$  formülü ile hesaplanabilir.

**e. RDW (Red Cell Distribution Width):** Eritrositlerin dağılım genişliğini (anizositoz) verir. Mikrositer anemili hastalarda demir eksikliği anemisi ile talasemi ayırımında yardımcı olabilir.

**f. Retikülosit Sayısı:** Olgunlaşmamış eritrositlerin en son evresidir. Retikülosit sayısı kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi hakkında fikir verir.

**g. Periferik Yayma:** Periferik kan yaymasında eritrositlerin mikroskopik incelenmesi aneminin morfolojik değerlendirmesi ve etiyojinin belirlenmesinde önemli bilgiler verir (10). Periferik kan yaymalarında eritrositler; büyüklük, şekil, boyanma özellikleri, inklüzyonları, parazitler, çekirdekli formların varlığı ve birbirleri ile ilişkileri (aglutinasyon veya rulo formasyonu) yönünden değerlendirilirler.

Periferik kan yayması doktor tarafından incelenmesi gerekir ve hastanın doğru değerlendirilebilmesi için normal değerlerin ve eritrosit indekslerinin bilinmesi gerekir. Tablo 4'

de erişkinlere ait eritrosit, hemoglobin, hematokrit, retikülosit normal değerleri ve eritrosit indeksleri özetlenmektedir (15).

**Tablo-4:** Erişkinlerde Normal Eritrosit Değerleri ve Eritrosit İndeksleri

<b>Parametre</b>	<b>Kadın, ortalama(SD)</b>	<b>E r k e k, O r t a l a m a(SD)</b>
Eritrosit (x10 <sup>12</sup> /L)	4.8(0.6)	5.4(0.9)
Hb (g/dL)	14(2)	16(2)
Hct (mL/dL) (%)	42(5)	47(5)
MCV (OEH) (fL)	90(7)	
MCH (OEHb) (pg)	29(2)	
MCHC (OEHK) (g/dL)	34(2)	
RDW(%)	11.5-14.5	
Ret (%/sayı)	%0.5-2.5 / 50-100x10 <sup>9</sup> /L	

SD: Standard deviasyon

## 2.2. Demir Eksikliği Anemisi

### 2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı

Demir eksikliği, vücutta hemoglobin yapımı ve birçok enzimatik reaksiyon için yeterli miktarda demir bulunmaması durumudur (16,17). Demir eksikliği anemisi özellikle küçük çocuklarda ve kadınlarda daha siktir. Çocuklarda hızlı büyüme, gebelikte artan demir gereksinimi, menstruasyon demir eksikliğini ortaya çıkaran fizyolojik nedenlerdir (18). Demir eksikliği anemisi anemilerin en yaygın nedenidir ve dünya nüfusunun %30' unu yaklaşık olarak 500 milyon insanı etkilemektedir (19).

### 2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Patogenezi

Demir depoları boşaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelir ve hipokrom mikrositer anemi gelişir.

Demir eksikliği anemisinin patogeneğinde başlıca üç faktör rol oynar (20).

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

Demir eksikliği prelatent, latent ve belirgin demir eksikliği anemisi şeklinde 3 evreye ayrılmıştır. Demir eksikliği anemisinin geç dönemlerinde MCV değerindeki düşme belirginleşir (21). Tablo-5’de demir eksikliğinin gelişim evreleri serum değerlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (19).

**Tablo-5:** Demir Eksikliğinin Gelişim Evreleri

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

FEP: Eritrosit serbest protoporfirin, N:Normal

### 2.2.3. Demir Metabolizması

Yaşlanan eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan hem demiri hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin önemli bir kısmını oluşturur. Hemoglobin ve myoglobinin işlevi için gerekli olan demir ayrıca hücrenin savunmasında ve enerji elde etmesinde görev alan çeşitli enzimler için de önemli görevi olan bir elementtir. Hemoglobin miyoglobin ve diğer demiri içeren enzimlerde

kullanılmayan hücrel demir, ferritin olarak depolanır. İnsan vücudundaki demir depoları kişiye birkaç yıl yetecek kadar vardır (22).

Demirin emilimi  $Fe^{2+}$  iyonu şeklinde duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Non-hem demiri besinlerle alınan demirin %90 kadarıdır. Non-hem demirinin %5' i emilir. Non-hem demiri gıdalarda  $Fe^{+3}$  kompleksler şeklindedir, emilimi diyetdeki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise yüksek emilim oranına sahip olup, diyetdeki faktörlerden çok az etkilenir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır (23).

Demir emiliminde infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda etkilemektedir. İnfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda hem makrofajlardan demir salınımı, hem de ince barsaklardan demir emilimi baskılanır. Makrofajlardaki demir sekestrasyonunun infeksiyonlar için bir direnç mekanizması olduğu düşünülse de bu durum hala tartışmalıdır (24).

#### **2.2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri**

Diyetle yetersiz demir alımına, demir malabsorbsiyonuna, kronik kan kaybına, gebelikte ve emzirme döneminde demirin fetus ve infant eritropoezi için kullanılmasına, hemoglobinüri ile birlikte intravasküler hemolize ya da bütün bu faktörlerin birlikteliğine bağlı olarak gelişebilir (25). Demir eksikliği anemisinin nedenleri Tablo 6' de özetlendi .

**Tablo-6:** Demir Eksikliği Anemisi Sebepleri

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

### **2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgu ve Semptomlar**

Birçok hasta asemptomatik kalabilir ve klinik yavaş gelişir, başka nedenle yapılan incelemeler neticesinde tesadüfen saptanabilir. Demir eksikliğine neden olan etiyolojiye bağlı olarak semptomlar görülebilir. Aneminin semptomları ve belirtileri dokulardaki hipoksinin siddetine, süresine ve kardiyovasküler-pulmoner kompensasyon yanıtlarına bağlıdır (1).

Demir eksikliği anemisi klinik olarak birçok sistemle ilgili bulgu verebilir. PİKA, kaşık tırnak ve mavi sklera gibi bulguların varlığı demir eksikliği anemisini destekler. Hepatosplenomegali %10-15 olguda olabilir. Non-hematolojik bulgular hücrel immunitede azalmanın yanında infeksiyonlara eğilim, motor gelişmede gecikme, nöropsikolojik bozukluklar

ve davranış bozuklukları. Demir eksikliği anemisinde görülebilecek sistemik bulgular Tablo 7’ de özetlenmiştir (26).

**Tablo-7:** Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulgu ve Semptomlar

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

### 2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

Serum demirinde azalma, demir bağlama kapasitesinde artış, serum ferritin konsantrasyonunun 25 ng/l den az olması, MCV 80 fl altında ve MCHC 27 pg’ın altında olması demir eksikliği tanısı için gereklidir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz saptanır. DEA erken belirtisi anizositozdur ve RDW göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri %13,4’ tür (27,28). Erken dönem DEA eritrositler normokrom normositer olabilir (29). Semptomatik ise Hb düzeyi genellikle <8g/dL’ nin altına inmiş demektir. Hematokrit değeri %31-32’ nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur (30).

Serum ferritin seviyesi sağlıklı bireylerde vücut demir depolarının klinik olarak faydalı bir göstergesidir (31). Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için birçok infeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta artmış miktarlarda sentezlenir (7).

Biyosentez aşamasında, hem molekülünün demirle birleşmesinden bir önceki basamakta protoporfirin yer alır. Hem sentezi için gerekli demir sağlanamadığında, normoblastların içinde kullanılmamış protoporfirin oranı artar ve dolaşıma yüksek miktarda serbest protoporfirin (FEP) içeren eritrositler salınır. Tanı açısından FEP değeri ölçümünün transferrin saturasyonuna göre üstündür (32).

Demir eksikliği anemisinin diğer hipokrom, mikrositer anemilerden ayırımı yapılmalı (Tablo 8) ve tanı kesinleştikten sonra da eksikliğin nedeni araştırılmalıdır (19).

**Tablo-8:** Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı

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

(N:Normal,Y:Yüksek,D:Düşük)

### 2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

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

**Oral Tedavi:** Daha fazla demir kaybını önlemek için altta yatan neden tedavi edilmeli fakat bütün hastalarda anemi düzelmesi ve demir depolarının dolması için demir tedavisi almalıdır (33).

Ağız yoluyla tedavisinde ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) olarak iki farklı demir bileşiği kullanılmaktadır (34). Ferröz bileşikler demirin emilimi açısından çok küçük farklılıklar gösterirken, ferrik bileşiklerin emilimi daha azdır. Demir preparatlarının aç karnına alınması önerilmektedir. Daha fazla ferröz bileşiklerle olmak üzere, %10-20 hastada demire bağlı sıklıkla gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülebilir. Mide barsak ile ilgili bu tip yan etkiler görüldüğünde hasta ilacı yemek arasında hatta yemekten sonra da alabilir. Demir emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle her iki ilaç arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır (32).

Günde 3 kez 200 mg alınan ferröz sülfat tedavide yeterlidir. Bu da toplam günlük 195 mg elemental demir demektir. Bunun yanında ferröz fumarat ve ferröz glukonat da aynı etkiye sahiptir (33).

Hemoglobin değerindeki artış 2-3 haftada başlar, normal düzeye 1-2 ayda ulaşır (35). Hemoglobin konsantrasyonu normal değerlere erişince tedaviye demir depolarını doldurmak amaçlı en az 3 ay daha devam edilmelidir (33).

Retikülositoz tedaviye yanıtın en erken belirtisidir. Tedavinin 5-10. günlerinde ve maksimum %5-10 arasında bir artış olur. Epitelyal belirtilerden dil, tırnak değişimleri tedaviye en çok yanıt alınanlarıdır. Bir iki haftada filiform papillalarda rejenerasyon gelişir, kaşık tırnak dâhil üç ayda normalleşebilir (19).

Oral demir tedavisiyle yanıt alınamaması durumunda ek bir anemi nedeni varlığı, emilim bozukluğu, demir eksiliği tanısının doğruluğu açısından hasta yeniden değerlendirilmelidir (35).

**Parenteral Tedavi:** Parenteral demir tedavisi intravenöz (IV) veya intramuskuler (IM) uygulanabilmekle beraber ağırlı, pahalı ve anafilaktik reaksiyona neden olabilir (36).

Parenteral demir tedavisinin endike olduğu durumlar aşağıda sıralanmıştır.

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



Parenteral demir tedavisinin sistemik yan etkileri görülebilir. Bunlar:

Erken dönemde; hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi,

Geç dönemde; lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş şeklinde olabilir (37).

Verilecek toplam demir dozu (mg)= ağırlık (kg) x Normal-hasta hemoglobin farkı x 2,4 + 500 formülü kullanılarak hesaplanabilir. Toplam doz günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir (38).

### **2.3. Megaloblastik Anemiler**

Çesitli nedenlere bağlı olarak B12 veya folik asit eksikliği sonucu ortaya çıkan, inefektif eritropoez, nadiren hemorajik diyatez, santral sinir sistemi semptom ve bulguları ile ortaya çıkan bir anemidir (39). Etiyolojik farklılıklara rağmen çevre kanı ve kemik iliği bulguları yönünden ortak özellikler taşırlar. Megaloblastik anemi nedenleri Tablo 9' de özetlenmektedir (40).

**Tablo-9:** Megaloblastik Anemi Nedenleri

<p><b>I. Folat eksikliği</b> A- Alım eksikliği 1.Yetersiz beslenme Yaşlılık, alkolizm Hiperalbuminasyon Hemodiyaliz Prematüre Sentetik diyetle beslenme Keçi sütü ile beslenme 2.Emilim kusuru Nontropikal sprue Tropikal sprue Barsak (jejunum) rezeksiyonu Diğer ince barsak hastalıkları B- Gereksinim artışı 1.Kronik hemolitik anemi 2. Eksfoliyatif dermatit 3.Myeloproliferatif hastalıklar 4.Hipertiroidi C- İlaça bağlı folat eksikliği 1.Oral kontraseptifler 2.Bazı antikonvülsan ilaçlar 3.Triamteren 4.Kolestiramin</p>	<p><b>II. B12 vitamini eksikliği</b> A- Alım eksikliği Vejetaryen diyetle beslenme B- Emilim eksikliği 1.Gastrik nedenler Pernisiyöz anemi Gastrektomi (total, parsiyel) Kostik madde hasarı Zollinger-Ellison sendromu 2.İntestinal nedenler İleal rezeksiyon Rejyonel enterit Skleroderma Parazitöz (Diphlobotrium latum) Kör halka sendromu, Divertikül,Darlık, Anastomoz, Fistül 3.Pankreas hastalıkları 4.Disfonksiyonel intrinsek faktör 5.Ailevi selektif B12 vitamini emilim bozukluğu (Imerslund-Gräsbeck sendromu) 6.İlaça bağlı Vit. B12 emilim eksikliği (ör. PAS) <b>III. Kombine Folat ve B12 vitamini eksikliği</b> 1.Tropikal sprue 2.Gluten enteropatisi</p>	<p><b>IV. Akut megaloblastik anemi</b> 1.Nitroz oksit anestezi 2.Ağır hastalık ve zayıf antifolat alımı (ör. trimetoprim) 3.Diyaliz 4.Total parenteral beslenme <b>V. Megaloblastik anemi nedeni olan diğer ilaçlar</b> 1.Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (ör. MTX, trimetoprim) 2.Purin antagonistleri (ör. 6 MP, azathioprin) 3.Pirimidin antagonistleri (ör. ARA-C) 4.Alkilleyiciler (ör. siklofosfamid) 5.Zidovudin <b>VI. Kalıtsal metabolik bozukluklar</b> 1.Orotik asidüri 2.Lesch-Nyhan sendromu 3.Tiamine yanıtı megaloblastik anemi 4.Transkobalamin II eksikliği 5.Homosistinüri, metil malonik asidüri 6.Folat metabolizması enzim eksiklikleri Metil tetrahidrofolat transferaz</p>
--	---	---

### 2.3.1. B12 Vitamin eksikliği

Temel fonksiyonu folik asid ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemesi olan, molekül ağırlığı 1400 dalton dolayında olan bir vitamindir.

B12 vitamini besinlerde kobalamin şeklinde bulunur sıklıkla hayvansal kaynaklı olup insanda sentezlenemez. Kobalamin mide asiditesi sayesinde buradaki R protein ve intrinsek faktör (IF) ile birleşir, duodenumu geçerek distal ileumdan spesifik reseptörler aracılığıyla emilir. Plazmada transkobalamin II' ye (TCII) bağlanır (41).

Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni yetersiz alımdır. Ayrıca midede IF eksikliği, B12-IF kompleksinde bozulma, mide veya distal ileuma yapılan cerrahi girişimler, distal ileum reseptör bozuklukları, TCII anomalileri B12 vitamin eksikliğine yol açarak megaloblastik anemiye neden olabilmektedir (41).

Kobalamin eksikliği megaloblastik anemi, atrofik glossit ve sinir sistemi değişiklikleri gibi klinik belirtilere neden olur. B12 vitamini eksikliğine bağlı gelişen megaloblastik anemilerde ortaya çıkan nörolojik semptom ve bulgular "arka ve yan kordon dejenerasyon veya subakut kombine dejenerasyon" nedeniyle oluşurlar. B12 vitamininin eksikliğinde esas olarak omuriliği ve serebral korteksi tutan ve demiyelizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan subakut kombine dejenerasyon gelişir (42).

Tanıda tam kan sayımında makrositer anemi olması durumunda B12 vitamin eksikliğinden şüphelenilir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez. Özellikle ağır eksikliklerde, lökosit ve trombosit sayısı da azalmış olarak bulunabilir. Periferik kan yaymasında tam kan sayımını destekler şekilde, makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistozitler ve genç myeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon görülür. Retikülosit sayısı genellikle azalmıştır. Kemik iliği yaymasında megaloblastik hematopoez ve displastik değişiklikler görülür. Biyokimyasal parametrelerden laktik dehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeylerinde ve serum demir saturasyonunda artma, haptoglobinde düşme görülür. Serum B12 vitamin düzeyi B12 vitamin eksikliğini saptamada standart testtir. Yaygın olarak 200 pg/ml alt düzey olarak kabul edilir (43).

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

Oral tedavide 250-1000 mcg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir. Bu tedavi yolu seçilecekse, hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B12 vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Hafif-orta düzeyde B12 vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir (44,45).

### **2.3.2. Folat Eksikliği**

Folik asit, suda eriyen B grubu vitaminlerden birisi olup, ilk olarak 1943 yılında doğal besinlerden ayrıştırılmıştır. Folik asit, vücutta tek karbon metabolizmasında görev yapmakta, pürin ve timidilat sentezi ile fosfolipidler, proteinler, DNA ve nörotransmitterleri içeren elzem biyolojik maddelerin metilasyonu için gerekli tek karbon ünitesini sağlamaktadır. Böylece nükleik asitlerin yapımı ve bazı aminoasitlerin birbirine dönüşmesi (serin, glisin ve homosisteinin metiyonine dönüşümü, histidinin glutamik asite katabolizması) sağlanmaktadır (46).

Folat eksikliği, B12 vitamini eksikliği gibi makrositik anemiye neden olmakla birlikte, nörolojik bulgular oluşturmaması ile B12 vitamini eksikliğinden ayrılmaktadır. Biyokimyasal bulgular da ortaktır. Eritrosit folatı ve serum folat düzeyleri düşük olarak görülür (47).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gebe olmayan kadınların ve yetişkinlerin günlük folik asit alımını 170 mcg olarak önermektedir (47). Günlük gereksinimin karşılanması kapsamında, folik asitin en yoğun bulunduğu besinler karaciğer ve diğer organ etleri, kuru baklagiller, fındık ve ceviz gibi sert kabuklu meyveler, ıspanak ve Brüksel lahanası gibi yeşil sebzeler ile başta narenciye grubu olmak üzere meyveler ve tahıl ürünleri ve patatestir. Önerilen tedavideki doz 1 mg/gün şeklindedir. Malabsorbsiyonlu olgularda bile bu dozun oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. 2-3 haftalık tedavi ile depolar dolabilir (48).

## 2.4. Kronik Hastalık Anemisi

### **Kronik hastalık anemisi iki ana gruba ayrılır :**

**1. Sideropenik veya klasik anemi:** Subakut veya kronik inflamatuvar süreç veya maligniteye bağlı olarak ortaya çıkan kronik hastalık anemisidir.

**2. Nonsideropenik anemi:** Daha çok karaciğer, böbrek veya endokrin bezler gibi hayati organların yetmezliği ile birlikte ortaya çıkar.

### **Sideropenik Anemi:**

Başlangıçta, kronik hastalık sideropenik anemisi hipokromiktir ve hipoferrinemi ve bazı inflamatuvar hastalık tipleri ile birlikte görülür (49). Anemi daha şiddetlenir ve kronikleşirse mikrositik hale dönüşür. Bu tip anemiler dereceli olarak 1-2 aydan sonra ortaya çıkar ve hematokrit (Hct) %30-35 arasında stabil hale gelir.

### **Laboratuvar bulguları:**

Kronik hastalık sideropenik anemisi ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) düşük veya normal, ortalama eritrosit hacminin (MCV) normal veya düşük, serum demir seviyesinin düşük, transferrin düzeyinin normal veya düşük, total demir bağlama kapasitesinin düşük veya normal, düşük demir-transferrin saturasyonu, serbest eritrosit protoporfirininin yükselmiş olması ve artmış serum bakır düzeyi (seruloplazminde artış) ve bazen de ferritin düzeylerinde yükselme ile (akut faz reaktanı) beraberdir.

### **2.4.1.Kronik Hastalık Anemilerinde Patofizyoloji**

Kronik hastalık anemisinin fizyopatolojisinde üç önemli özellik dikkati çekmektedir.

**1. Eritrosit Ömrünün Kısalması/Hemoliz:** Kronik hastalık anemisinde 120 gün olan eritrosit ömrü . 60 ila 90 güne düşmektedir. Bunun sebebi olarak ise, eritrositlerin ömrünü kısaltan bazı substans ya da faktörlerin salgılanılabileceğine inanılmaktadır. Muhtemel diğer sebepler arasında makrofajların artmış fagositik aktivitesi veya bakteriyel toksinlerin ya da tümör sekresyonlarının yol açtığı hemoliz de yer almaktadır (50).

**2. Anormal Demir Metabolizması:** Kronik hastalık anemili hastalarda kemik iliğinin prusya mavisi ile boyanması aşırı miktarda demir depolarını gösterse bile, demirin bu depolardan

plazmaya transferinde bir defekt varmış gibi görünmektedir (normalde yaşlı eritrositlerin içindeki demir, karaciğer ve dalaktaki makrofajlar tarafından tutulur). Bu demir transfer defekti için iki hipotez öne sürülmüştür. İlki; solubl demir taşıyıcı protein olan apotransferrin, retikuloendotelial sistemdeki makrofajlara bağlanır ve transferrin şeklindeki demiri alır. Transferrine bağlanan makrofajlar kemik iliğine dolaşım ile geçer ve hemoglobin üretimi için eritropoetik öncüller burada demirden arınırlar. Demirin transferi ile birlikte apotransferrin plazmaya geri döner. Diğer bir hipoteze göre ise apolaktoferrin adlı demir bağlayıcı bir başka protein malign ve inflamatuvar durumlarda aşırı miktarlarda üretilir ve normalden daha fazla miktarlardaki demiri bağlayarak plazmaya çok az demirin geçmesine sebep olur (51). Bunun sonucunda makrofajlar içinde demir depolanması olur ve bu demir eritropoez için kullanılamaz.

**3. Anemiye kemik iliği cevabının azalmış olması:** EPO böbrekler tarafından sentez edilmekte olup kemik iliğindeki eritrosit prokürsörlerini stimüle ederek maturasyonlarını ve dolaşıma salıverilmelerini hızlandırmaktadır. KHA'nde ya EPO yetersizliği söz konusudur ya da yeterince EPO varlığına rağmen kemik iliğinin cevapsızlığı söz konusudur (52).

#### **2.4.2.Kronik Hastalık Anemilerinde Tedavi**

KHA'nde altta yatan hastalık tedavi edilir. Altta yatan hastalığın tedavi edilmesine rağmen anemi devam ediyorsa eritropoietin kullanılabilir. EPO ile istenen Hb seviyesine ulaşmak için vücut demir depoları yeterli olmalıdır. Bu nedenle Transferrin saturasyonunu  $\geq$  %20 ve serum ferritin seviyesini  $\geq$  100 ng/ml tutacak şekilde demir tedavisinin verilmesi önerilir. İlk olarak oral demir tedavisi verilir. Yanıt vermeyen hastalarda parenteral demir tedavisi denenmelidir. Altta yatan hastalık tedavi edilmesine ve EPO kullanılmasına rağmen semptomatik seyreden anemili hastalara eritrosit süspansiyonu verilebilir. Eritrosit süspansiyonu vermek için önerilen Hb eşiği hastanın semptomları ve eşlik eden hastalıklara göre değişmektedir (53).

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

Anemisi olan hastada ilk olarak anemi etiyojisine yönelik ayrıntılı bir anemnez alınır. Sonra, fizik muayene yapılarak aneminin etkisi değerlendirilir ve anlamlı bulgular aranır. Daha sonra da öykü ve muayene bulguları dışında laboratuvar incelemeleri yapılarak anemi derecelendirilmeye, sınıflandırılmaya ve nedeni bulunmaya çalışılır.

Anemili hastaya yaklaşımda öykü, fizik muayenede sorgulanması gerekenler Tablo 10 ve 11' de, yapılması gereken laboratuvar incelemeleri de Tablo 12' de verilmiştir (39,54).

**Tablo-10:** Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşım İçin Öykü-Anamnez-Sorgu

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

**Tablo-11:**Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımında Fizik Muayene

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



**Tablo-12:** Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımında Laboratuvar İncelemeleri

<b>Rutin incelemeler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tam kan sayımı: lokosit, trombosit ve eritrosit sayıları, Hb, Hct, MCV, MCHC, RDW</li><li>• Çevresel kan yayması</li><li>• Retikülosit sayımı</li></ul>
<b>Hemoliz doğrulama testleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Serum haptoglobin, bilirubin, LDH</li></ul>
<b>Ayırıcı-gruplayıcı incelemeler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi)</li><li>• Hemoglobin elektroforezi (talassemi, orak hücre sendromları, anormal hemoglobinler)</li><li>• Renal, hepatik biyokimyasal paneller (kronik bobrek/karaciğer hastalıkları)</li><li>• Hormon profilleri (hipo/hipertiroidi, hipofizer/sürrenal yetersizlik, hipoparatiroidi)</li><li>• B12 vitamini, folat yuzeyleri (B12/folik asit eksikliği durumları)</li><li>• Coombs testleri (otoimmün hemolitik anemiler)</li><li>• Kemik iliği aspirasyonu + biyopsisi (infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)</li></ul>
<b>Hemolitik durumlar için özel incelemeler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enzim düzeyleri (glukoz 6-fosfat dehidrojenaz, piruvat kinaz eksiklikleri)</li><li>• Ozmotik frajilite testi (herediter sferositoz)</li><li>• Oraklaşma testi (orak hücre sendromları)</li><li>• Sükroz lizis ve asit Ham testleri; hemosiderinüri (paroksizmal nokturnal hemoglobinuri)</li><li>• Koagülasyon profili (yaygın damarici pıhtılaşması durumları)</li><li>• Lipid profili (mahmuz hücreli anemi)</li><li>• Ekokardiyografi (protez kapak, endokardit)</li></ul>
<b>Tarayıcı incelemeler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Görüntüleme tetkikleri: Direkt/kontrastlı filmler, US, BT, MR, sintigrafi, anjiyografi</li><li>• Mikroskopik kanama arama: idrarda, dışkıda, balgamda</li></ul>

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi şeklinde yapılmıştır. Çalışma grubunu 1 Ocak 2015- 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran ve hemoglobin değeri 12 g/dl'nin altı kadınlar ile hemoglobin değeri 13 g/dl'nin altı olan erkekler oluşturdu. Çalışma grubuna 15 yaş altı olan hastalar alınmadı. Çalışmaya toplam 436 hasta alındı.

Hastalarda demografik, hematolojik ve biyokimyasal verilerin analizi yapıldı. Hastaların dosya bilgileri incelendi, laboratuvar değerlerinden WBC, Hb, MCV, RDW, RBC, PLT, Fe, TDBK, B12, folik asit, ferritin, kreatinin, total bilirubin, direk bilirubin, LDH değerlerine bakıldı ve kayıt edildi. Ayrıca gaytada parazit, endoskopi, kolonoskopi, kemik iliği aspirasyonu ve periferik yayma verileri de değerlendirildi. MCV sonuçlarına göre 80 fL altındaki değerler mikrositer, 80-100 fL arası normositer, 100 fL ve üzerindeki değerler makrositer anemi olarak sınıflandırıldı. Tanıları WHO sınıflamasına göre kaydedildi. Çalışmamız, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 10. 04. 2015 tarihli kurul toplantısında onanmıştır

Verilerin analizi SPSS 20,0 paket programında yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları, aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma ya da minimum, maksimum tablosu olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ile incelendi. İstatistiksel analizde nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden Independent Sample T Test, nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Bu çalışmaya 1 Ocak 2015-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran hemoglobin değeri 12 g/dl nin altı kadınlar ve hemoglobin değeri 13 g/dl nin altı olan erkekler oluşturdu. Bu çalışmaya 436 hasta retrospektif olarak dahil edildi. 436 hastadan iki tanesinde MCHC yüksekliği vardı onun için MCHC ayrıca değerlendirilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların 310 (%71,1)'u kadın, 126 (%28,9)'sı erkek, ortalama yaşları kadınların 36,7±15,6, erkeklerin 47,9±19,5 idi. Hastalarda kadın cinsiyet daha fazlaydı ve kadınların yaş ortalaması daha düşük bulundu. Hastaların demografik verileri tablo-13'de verilmiştir.

**Tablo-13:**Hastaların Demografik Özellikleri

	<b>KADIN</b>	<b>ERKEK</b>
<b>N</b>	310	126
<b>%</b>	71,1	28,9
<b>Ortalama Yaş(SD)</b>	36,7(15,6)	47,9(19,5)

Hastaların laboratuvar verileri normal dağılıma uyan ve normal dağılıma uymayanlar şeklinde Tablo-14 ve Tablo-15'de yazılmıştır. Lökosit sayısı ortalama erkeklerde 12,5±24,8, kadınlarda 9,4±11,2 idi. Hemoglobin değeri ortalama erkeklerde 10,3±2,0, kadınlarda 9,7±1,5 olarak geldi. Platelet değerleri erkeklerde 303±249, kadınlarda 318±172 idi. RDW değeri erkeklerde 15,7±3,5, kadınlarda 15,9±3,7 idi. RBC değeri erkeklerde 4,1±1,1, kadınlarda 4,4±0,8 idi. Normal dağılıma uyanlara Independent Sample T Test kullanıldı. Kadın ve erkek arasında B12 değerinde anlamlı farklılık vardı (p<0,05).

**Tablo-14:**Hastaların Laboratuvar Verileri-1

	n	Ortalama±Std sapma		t	P değeri
		Erkek	Kadın		
<b>WBC(10e3/uL)</b>	436	12,5±24,8	9,4±11,2	-1,333	0,185
<b>RDW</b>	436	15,7±3,5	15,9±3,7	0,405	0,686
<b>PLT(10e3/uL)</b>	436	303±249	318±172	0,598	0,551
<b>B12</b>	334	524±509	365±283	-2,633	<b>0,010</b>
<b>FOLİK ASİT</b>	330	9,2±5,6	10,3±5,5	1,546	0,125
<b>T.BİLİRÜBİN(mg/dl)</b>	319	0,7±0,5	0,7±1,0	-0,469	0,639
<b>D.BİLİRÜBİN(mg/dl)</b>	318	0,2±0,1	0,2±0,1	-1,781	0,076
<b>LDH</b>	318	408±588	315±366	-1,737	0,083

Normal dağılıma uymayanlara mann-Whitney-u testi yapıldı. Kadın ve erkek arasında Hb, MCV, RBC, FE, TDBK, Ferritin ve Kreatinin değerleri açısından anlamlı farklılık vardı.(p<0,05)

**Tablo-15:**Hastaların Laboratuvar Verileri-2

	n	Ortalama±Std sapma		MW-U	P değeri
		Erkek	Kadın		
<b>HGB(g/dL)</b>	436	10,3±2,0	9,7±1,5	14558,5	<b>0,000</b>
<b>MCV</b>	436	83,3±14,5	74,5±11,5	12380,5	<b>0,000</b>
<b>RBC</b>	436	4,1±1,1	4,4±0,8	15460,0	<b>0,001</b>
<b>FE</b>	317	84,4±87,9	54,5±61	6696,0	<b>0,001</b>
<b>TDBK</b>	318	251±148	347±138	5765,0	<b>0,000</b>
<b>FERRİTİN</b>	340	657±1153	215±722	5695,0	<b>0,000</b>
<b>KREATİNİN(mg/dl)</b>	366	1,1±1,6	0,6±0,3	5946,5	<b>0,000</b>

Çalışmaya aldığımız 436 hastadan 202 (%46,3)'sinde DEA saptandı, bunların 23 (%11,4)'ü erkek, 179 (88,6)'u kadın olduğu belirlendi. Çalışmaya aldığımız hastaların 65 (%14,9)'inde KHA saptandı, bunların 41 (%63,1)'i erkek, 24 (%36,9)'ü kadın idi. Çalışmaya aldığımız hastalardan 25 (%5,7)'i Talasemi Minör idi. Bunların 10 (%40)'u erkek, 15 (%60)'i kadın olarak belirlendi. Çalışmaya aldığımız hastalardan 22 '(%5,0)'si Talasemi Majör idi, bunlardan da 9 (%40,9)'u erkek, 13 (%59,1)'ü kadın olarak belirlendi. Çalışmaya aldığımız hastalardan 14 (%3,2)'ünde B12 eksikliği belirlendi, 7 (%50)'si erkek, 7 (%50)'si kadındı. Çalışmaya aldığımız 436 hastadan 108 (%24,7) tanesi diğer anemi sebepleri olarak saptandı. Hastaların anemi tipi, cinsiyeti ve yüzdeliklerinin dağılımı Tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo-16:**Hastaların Anemi Tipine Göre Dağılımı

	Toplam		Erkek		Kadın	
	n	%	n	%	n	%
<b>Demir Eksikliği Anemisi</b>	202	100	23	11,4	179	88,6
<b>Kronik Hastalık Anemisi</b>	65	100	41	63,1	24	36,9
<b>Talasemi Minör</b>	25	100	10	40	15	60
<b>Talasemi Majör</b>	22	100	9	40,9	13	59,1
<b>B12 Eksikliği Anemisi</b>	14	100	7	50	7	50
<b>Diğerleri</b>	108	100	36	33	72	66

Çalışmaya aldığımız hastaların 270 (%61,9) inde mikrositer anemi, 142 (%32,5) sinde normositer anemi, 24 (%5,5)'ünde de makrositer anemi saptandı. Çalışmada tespit ettiğimiz 202 DEA'nin 182 (%90,0)'sinde mikrositer, 18 (%8,9)'inde normositer, 2 (%0,9)'sinde de makrositer anemi saptandı. 65 tane KHA'nin 11 (%16,9) i mikrositer, 49 (%75,3)'u normositer, 5 (%7,6)'i de makrositer anemi bulundu. Talasemi Minör olan 25 (%100) hastanın

tümü mikrositer anemi olarak bulundu. Talasemi Majör olan 22 hastanın 10 (%45,4)'u mikrositer, 12 (%54,5)'si normositer saptandı. B12 eksikliği olan 14 hastanın 2 (%14,2)'si mikrositer, 3 (%21,4)'ü normositer, 9 (%64,2)'u makrositer anemi olduğu bulundu. Çalışmaya aldığımız hastaların tanı ve eritrosit morfoljisine göre sınıflandırılması Tablo-17'de gösterilmiştir.

**Tablo-17:** Hastaların Tanı ve Eritrosit Morfoljisine Göre Sınıflandırılması

			MCV GRUP			Total
			Mikrositer 0-79	Normositer 80-99	Makrositer 100≤	
Tanılar	Demir Eksikliği Anemisi	n	182	18	2	202
		%	67,4	12,7	8,3	46,3
	Kr.Hastalık Anemisi	n	11	49	5	65
		%	4,1	34,5	20,8	14,9
	Talasemi Minör	n	25	0	0	25
		%	9,3	0,0	0,0	5,7
	Talasemi Majör	n	10	12	0	22
		%	3,7	8,5	0,0	5
	B12 Eksikliği	n	2	3	9	14
		%	0,7	2,1	37,5	3,2
	Diğerleri	n	40	60	8	108
		%	14,8	42,3	33,3	24,8
	Toplam	n	270	142	24	436
		%	100,0	100,0	100,0	100,0

Çalışmaya aldığımız hastalardan 383'ü 65 yaş altı %87,8, 50'si de 65 yaş üstü idi. 65 yaş altı en sık DEA %50,4 , 65 yaş üstü en sık görülen KHA %36 idi. Hastaların verileri Tablo-18'de gösterilmiştir.

**Tablo-18:** 65 Yaş Altı ve 65 Yaş Üstü Olan Anemili Hastaların Etiyolojik Sınıflaması ve Yaş Ortalaması

Tanılar	65 yaş altı		65 yaş üstü		Yaş±SD
	n	%	n	%	
<b>Demir Eksikliği Anemisi</b>	193	50,4	8	16	35,1±13,4
<b>Kr. Hastalık Anemisi</b>	45	11,7	18	36	53,6±17,2
<b>Talasemi Minör</b>	24	6,3	1	2	35,4±12,1
<b>Talasemi Majör</b>	22	5,7	0	0	24,5±9,6
<b>B12 Eksikliği</b>	8	2,1	6	12	54,5±21,1
<b>Diğer</b>	91	23,8	17	34	42,9±19,7
<b>Total</b>	383	100	50	100	39,9±17,5

Çalışmamızdaki 310 kadın hastanın 253 (%81,6)'ü 15-49 yaş aralığındaydı. Bunlardan da 160 (%63,2)'inde DEA mevcuttu. 15-49 yaş arası kadınların tanı sınıflaması Tablo-19'da gösterilmiştir.

**Tablo-19:** 15-49 Yaş Arası Olan Kadınların Tanı Sınıflaması

Tanılar	n	%
<b>Demir Eksikliği Anemisi</b>	160	63,2
<b>Kr. Hastalık Anemisi</b>	10	4
<b>Talasemi Minör</b>	14	5,5
<b>Talasemi Majör</b>	13	5,1
<b>B12 Eksikliği</b>	4	1,6
<b>Diğer</b>	52	20,6
<b>Total</b>	253	100

Çalışmada tesbit ettiğimiz 65 KHA'nin 14 (%21,5) tanesi NHL ile takipli, 13(%20) tanesi MM, 7 (%10,8) tanesi KML, 7 (%10,8) tanesi KLL, 4 (%6,2) tanesi HL, 4 (%6,2) tanesi AML, 1 (%1,5) tanesi ALL, 1 (%1,5) tanesi HAİRİY CL idi 14 (%21,5) hastanın

sisteme kayıtlı tanısı yoktu. Hematoloji polikliniginde takipli KHA olan hastaların alt tanıları tablo-20'de verilmiştir.

**Tablo-20:** KHA Olan Hematoloji Poliklinikte Takipli Malignitelerin Sınıflandırılması

<b>Tanımlar</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>NHL</b>	14	21,5
<b>MM</b>	13	20
<b>KML</b>	7	10,8
<b>KLL</b>	7	10,8
<b>HL</b>	4	6,2
<b>AML</b>	4	6,2
<b>ALL</b>	1	1,5
<b>HCL</b>	1	1,5
<b>BOŞ</b>	14	21,5

Çalışmaya aldığımız 436 hastanın 3 (%0,7)'ünde gaytada parazit bakılmış ve 2 (%66,7)'sinde anlamlı gelmiş. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılan 16 (%3,7) hastanın 11 (%73,3)'inde anlamlı geldi. Hb Elektroforezi yapılan 17 (%3,9) hastanın 10 (%58,8) tanesinde anlamlı geldi. Endoskopi yapılan 29 (%6,7) hastanın 25 (%86,2) tanesinde anlamlı bulgular vardı. Kolonoskopi yapılan 12 (%2,8) hastanın 7 (%53,8) tanesinde anlamlı bulgular vardı. Periferik Yayma bakılan 110(%25,2) hastanın 39 (%35,8)'u anlamlıydı. Hastalara bakılan ek tahlil ve anlamlılık oranları tablo 21'de verilmiştir.



**Tablo-21:** .Hastalara Bakılan Ek Tahlil Ve Anlamlılık Oranları

	<b>Bakılma Durumu</b>		<b>Anlamlı</b>	
	n	%	n	%
<b>Gaytada Parazit</b>	3	0,7	2	66,7
<b>Kemik İliği Aspirasyon Biyopsisi</b>	16	3,7	11	73,3
<b>Hgb Elektroforezi</b>	17	3,9	10	58,8
<b>Endoskopi</b>	29	6,7	25	86,2
<b>Kolonoskopi</b>	12	2,8	7	53,8
<b>Periferik Yayma</b>	110	25,2	39	35,8

## 5.TARTIŞMA

Çevre kanında Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre erkeklerde serum hemoglobin <13 g/dl, kadınlarda <12 gr/dl olması anemi olarak kabul edilmektedir (3). Global olarak anemi Dünyada 1,2 milyar insanı etkilemektedir, bu oran nüfusun yaklaşık %24,8'ini oluşturmaktadır. Bunun da büyük çoğunluğu DEA'dir. Anemi en çok okul öncesi çucuklarda görülürken en az prevalans ise erkeklerde görülmektedir (55,90). Dilek ve arkadaşlarının Van ilinde toplam 642 hastayı (168'i erkek ve 474'ü kadın) kapsayan çalışmasında anemi prevalansı %15.9 (kadınlarda %17.3, erkeklerde %11.9) olarak saptanmıştır (56). Anemi yüksek oranda görülmesine karşılık anemisi olan hastalarda etiyojiye yönelik çalışmalarda eksiklik olduğu ve sonuç itibariyle uygun olmayan tedavilerin verilmesi söz konusudur (57). Memişoğulları ve arkadaşlarının 2187 olguyu incelediği çalışmada anemi prevalansı %25.8 (565 olgu) olarak saptanmış. Demir eksikliği anemisi %26.7' lik oranla ilk sıraya alırken %29.3 ve %2.2 oranla B12 eksikliği ve Folat eksikliği izlemiştir (58). Bizim çalışmamızda da Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran 3082 hastanın 436(%14,1) 'sı anemikti (kadın %71,1, erkek % 28,9). Demir eksikliği anemisi % 46,3, KHA % 14,9, B12 eksikliği %3,2 olarak tespit edilmiştir. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran hastalarda B12 Eksikliği literatürlere göre daha az görülme sebebi bölgemizde beslenme kültürünün et tüketimi üzerine olması olabilir. Yapılan çalışmalarda DEA oranının gelişmiş ülkelerde daha az olduğu, gelir düzeyinin azalması ile birlikte bu oranda artış olduğu görülmüştür. NHANES III (Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994) verilerine göre tüm yetişkinlerin % 1-2'inde DEA mevcuttur (59,60,91). Bizim çalışmada bir yıl boyunca hematoloji polikliniğine başvuran hastalarda DEA %6,5 idi. Ayrıca Hematoloji polikliniğine başvuran tüm kadınların % 9,6'sında, erkeklerin ise % 1,8'inde demir eksikliği anemisi mevcuttu. Yaşlı popülasyonda özellikle 65 yaş üzeri grupta demir eksikliği anemisi sıklığında artış izlenmektedir. 65 yaş üstündekilerin % 12-17'inde demir eksikliği anemisi görülmektedir (62,63). Çalışmamızda 65 yaş üstü anemisi olanların % 16'sı DEA olup literatür ile uyumlu idi. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda DEA'nin en sık nedeni menstüreal kan kayıpları iken menopozal dönemde ise gastrointestinal ve genitoüriner sistem(menstüreal kanama dışı) kanamaları ön plandadır (64). Bizim çalışmamızda kadınların % 81,6'sı 15-49 yaş aralığındaydı. Yetişkin hastalarda özellikle erkek hastalarda demir eksikliği varlığında gastrointestinal malignensiler ve intestinal lezyonlara bağlı kanamalar açısından dikkatli olunmalıdır (65). 9024 kişiyle yapılan

NHANES-I çalışmasında, erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda DEA'ni takiben GİS malignite gelişme riskinde artış olduğu saptanmıştır (66). Bir başka çalışmada DEA saptanan 148 hastanın 18'inde (%12) malignite olduğu saptanmıştır (67). DEA'nin tanısı, tedavisi ve takip edilmesi özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli sağlık hedeflerinden biridir (67). Hastalarda anamnez ve fizik muayene önemli olmakla beraber tanıya varmak için laboratuvar verilerinin de değerlendirilmesi gerekir (68). DEA'nin tanısında demir metabolizması parametrelerini incelemeyen önce aneminin varlığı tespit edilmelidir. Anemik hastanın anemi nedeni araştırılırken serum hemoglobin miktarı, RDW, RBC yanısıra eritrosit morfolojisi, retikülosit sayısı, lökosit sayısı ve trombosit sayısı mutlaka değerlendirilmelidir (68). Bizim çalışmamızda hastaların serum hemoglobin, RDW, RBC, MCV lökosit ve trombosit değerleri Tablo 14 ve 15 de verilmiştir. Çalışmaya alınan DEA grubunda median hemoglobin değeri 9,7 g/dl idi. Demir eksikliği anemisi başlangıçta normositik olabilmekle birlikte tablo oturduğunda mikrositer anemi oluşturur (69). Çalışmaya alınan DEA ve talasemi hastalarında MCV normal sınırların altındaydı. Bu durum literatürle uyumluydu (61). RDW (eritrosit dağılım genişliği), temelde anizositozun matematiksel olarak ifade edilmiş şekli olup demir eksikliği anemisi ile talaseminin ayırıcı tanısında önemli rol oynar. DEA olan olgularda RDW yükselirken, talasemi de RDW normal olur. DEA olan olgularda RDW diğer parametrelerden önce anormalleşir (70-72). Bizim çalışmada demir eksikliği anemisinde ortalama RDW değeri 15, talasemi minör de 13,2 olarak geldi. Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktasını genelde serum demiri ve total demir bağlama kapasitesinin ölçümü oluşturur. Total demir bağlama kapasitesi, transferrinin indirekt ölçümü olup demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Serum demiri normal bireylerde 50-150 µg/dl' dir. Demir eksikliği anemisinde serum demir düzeyi düşük olur (69,73-80). Çalışmamızda demir eksikliği anemili olgularda ortalama serum demir düzeyi 25 mg/dl olup diğer gruplara göre oldukça düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu. Total demir bağlama kapasitesi ise normalde 300-360 µg/dl' dir. Demir eksikliği anemisinde bu değer normal değerlerin üzerinde olur. Çalışmamızdaki DEA olan olgularda ortalama TDBK değeri 396 olup diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksekti ( $p<0.05$ ). Bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu. Kemik iliği incelenmesinde demir depolarının yokluğunu göstermek DEA'nin tanısında en önemli yöntem olmakla birlikte, kemik iliği incelemesi rutinde kullanılmadığından serum ferritin düzey tayininin diğer tetkiklere göre tanısız değeri daha yüksektir (78,80,81). Normal bireylerde serum ferritin düzeyi 40-200 mg/dl' dir (74). Demir eksikliği anemisinde serum ferritin düzeyi düşük olarak saptanırken, kronik hastalık

anemisinde serum ferritin düzeyi normal veya yüksek olmaktadır (69). Çalışmaya katılan DEA olan olgularda serum ferritin düzeyi 4,2 ng/ml olup diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde düşüktü ( $p<0.05$ ). Bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu. Demir eksikliği anemisinde genellikle trombositoz görülmekle birlikte trombositopeni de görülebilir DEA'nde trombosit sayısı artmış veya azalmış olabilir. Demir eksikliği bir reaktif trombositoz nedenidir. Demir depolarının replasmanı trombosit sayısının normale dönmesi ile sonuçlanmaktadır. DEA tanısı alan olgularımızda reaktif trombositozu neden olan iki ayrı etken enfeksiyon ve DEA birlikteliği trombosit sayısındaki aşırı artışı açıklayabilir (86,57). Bu bilgiler eşliğinde DEA olgularımızın %13'ünde trombositoz, %10'ünde trombositopeni olması literatür ile uyumlu bulundu.

Kronik hastalık anemisi, tipik olarak inflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz bir hastalığın başlamasından 1-2 ay sonra ortaya çıkar. Öncelikli olarak diğer anemi nedenlerinin dışlanması gerekmektedir. Hematokrit değeri genel olarak % 25-40 arasında değişmekle birlikte hastaların yaklaşık % 30'unda daha derin bir anemiyle karşılaşılabilir. Genel olarak aneminin derecesiyle altta yatan hastalığın şiddeti arasında ilişki vardır (53,82,83). Çalışmaya katılan KHA olan hastada ortanca serum hemoglobin düzeyi 11 g/dl idi. KHA, genellikle normokrom normositer anemiler içerisinde sınıflandırılır. Fakat mikrositoz ve hipokromide gözlemlenebilir. KHA'nde mikrositozun derecesi demir eksikliği anemisinde olduğu gibi düşük düzeylerde olmamakla birlikte MCV değerinin 72 fl altına inmesinin oldukça nadir olduğu belirtilmiştir (82). Çalışmamıza katılan KHA olan hastalarda ortanca MCV değeri 88 fl olup bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu. Besman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, kronik hastalık anemisinde RDW değerinin normal olduğu saptanmıştır (70,84). Bizim çalışmamızda KHA olan olgularda ortanca RDW değerinin % 15 olduğu saptandı. KHA'nde serum demir düzeyi normal veya düşük olarak saptanırken, total demir bağlama kapasitesi ise normal değerinden düşüktür (2). Çalışmamıza katılan KHA olan olgularda ortanca serum demir düzeyi 62,5 mg/ dl, ortanca TDBK düzeyi ise 204 olup normal sınırlardadır. Bu bulgular literatür verisi ile uyumludur. Kronik hastalık anemisi olan olgularda serum ferritin düzeyi normal veya yüksek olarak saptanmaktadır (55). Çalışmamıza katılan KHA olan olgularda ortanca serum ferritin düzeyi 267,5 ng/ml olup normal sınırlardadır. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Talasemi, globin zinciri sentezinin kalıtsal bozukluğu olup mikrositer aneminin önemli nedenlerinden biridir. Talasemi tanısı normal globülin zinciri ve zincir bozukluklarının

tanımlanmasına yönelik laboratuvar tetkikleri ile konur. Genellikle genetik mutasyona bağılı olarak asemptomatik hastada tesadüfen tanı konulabildiği gibi orta veya ağır derecede anemi tablosuyla da ortaya çıkabilir (85). Diğer anemilerden farklı olarak aile hikayesi olabilir. Bu hastalarda demir depoları ve serum ferritin düzeyleri normaldir. Talasemi majör tanısı olan hastalarda kan transfüzyon sıklığına bağılı olarak demir parametreleri çok yüksek seviyelerde olabilir (55). Beta talasemili hastalarda HbA2 düzeyi normalden yüksek olarak saptanır. Bunun yanı sıra eritrosit sayısı diğer hastalara göre daha yüksek olarak saptanır. Çalışmamızda talasemili hastaların hepsi beta talasemiydi. Bu hastalarda literatürle uyumlu olarak MCV düzeyinin düşük(ortanca 65), eritrosit sayısının yüksek olduğu(ortanca 6,2) saptanmıştır.

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamin eksikliğine bağılı megaloblastik anemi çocuklarda ve yaşlılarda yaygın olarak görülmektedir ve bunun sebebinin daha çok nütrisyonel olduğu bildirilmiştir (87). Dharmarajan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada B12 eksikliği genel populasyon ve yatan hastalarda %15 ve %25 civarında olduğu tespit edildi (88). Dholakia ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada B12 eksikliği saptanan hastalar endoskopik olarak değerlendirilmiş 30 hastaya yapılan endoskopi sonucunda vakaların 11 (%36.7)'i normal, 8 (%26.7)'i kronik aktif gastrit, 8 (%26.7) atrofik gastrit, 2 (%6.7) vakada endoskopik olarak hiatal herni ve kandidiyazis tespit edilmiştir (89). Çalışmamızda 14 hastada (% 3,2) B12 eksikliği saptandı bunların ortanca MCV değerleri 100, ortanca LDH değeri 736 ve ortanca total bilirubin değeri 0,9 olarak geldi. Hastaların 4'üne endoskopi yapılmıştı, sonuçlar 2 tanesinde antral gastrit, diğer 2 tanesinde de atrofik gastrit tespit edildi. B12 eksikliğinin bölgemizde az görülme sebebi et ve etli yemeklerin bolca tüketilmesi olabilir.

Anemi etyolojisi incelediğimiz hastaları 65 yaş üzeri ve 65 yaş altı olarak 2 gruba ayırarak incelediğimizde gruplar arasında cinsiyet ve Hb düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). DEA 65 yaş altında 193 ,65 yaş üstünde 8 hastada, B12 eksikliği 65 yaş altında 8 , 65 yaş üstünde 6 hastada, KHA 65 yaş altında 45 ,65 yaş üstünde 18 hastada saptandı. 65 yaş altı ve üstü gruplar ile anemi türü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda anemi etiyolojisine yönelik yapmış olduğumuz tanısal testler 3 hastada gaytada parazit, 16 hastada alt hastalığa bağılı yapılmış kemik iliği, 17 hastada Hb

Elektroforezi, 29 hastada Endoskopi, 12 hastada Kolonoskopi ve 110 hastada periferik yayma bakılmıştı. Yeteri kadar tanısal test yapılmadığı fark edildi. Bu çalışma daha çok hastaların laboratuvar verilerine göre yapılmıştır fizik muayene baz alınmamıştır. Anemi sık görülen hastalıklardandır, anemi içerisinde de DEA sık görülmektedir. Hastaların kanama açısından bilgilendirilmesi, beslenmeye dikkat edilmesi gerekmektedir. Bölgemizde talasemi sıklığı sonuçlara yansımıştır bu hastalara da özellikle transfüzyon zamanı ve komplikasyonlar açısından bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak anemi sıklığı kadınlarda daha fazla idi ve etiyojide en sık neden demir eksikliği idi. Bu çalışma anemi etiyojisinin tespit edilmesine ve düzeltilmesine yönelik halk sağlığı programlarının yapılmasına da katkı sağlayabilir. Ayrıca yapılan çalışmada anemi etiyojisine yönelik yapılması gerekli olan tanısal testlerin yetersiz kullanımında belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Lee R G. Iron deficiency and iron deficiency anemia Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: wintrobe's clinical Hematology 10 th edition,. Lea-Febiger. Chapter 1999; 34: 979-1010.
2. Gınder GD. Mikrositik ve hipokromik anemiler. Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. İstanbul Güneş Kitabevi. 2015,1(24): 1039-1045).
3. Blanc B., Finch C. A., Hallberg L., Herbert V., Lawkowicz W, Layrisse M., et al. (1968). Nutritional anaemias report of a WHO scientific group. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 405 1–40[Ref list]
4. Celkan T, Apak H, Ozkan A, Bol Ş, Erener T, Celik M, Yuksek L, Yıldız I. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk Pediatri arşivi* 2000 35(4): 226-231.
5. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 WHO Global Database on Anaemia. Editors Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli, Mary Cogswell. 2008 Geneva, Switzerland. Erişim adresi: [http://www.who.int/vmnis/publications/anaemia\\_prevalence/en/index.html](http://www.who.int/vmnis/publications/anaemia_prevalence/en/index.html) erişim tarihi 28.03.2012.
6. Wintrobe's Clinical Hematology by John P. Greer, John Foerster, John N. Lukens, Chapter 28, Disorders of Iron Metabolism and Heme Synthesis, Lippincott Williams &Wilkins Publishers; 11th edition (December 2003).
7. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2004; 2 (2): 89-95.
8. Farcy L, Fillet G, Couvreur V, Triffaux JM. (Anemia by self injury the Lasthenie de Ferjol syndrome)
9. Sayınalp N. Anemilere genel yaklaşım içinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *Temel iç hastalıkları, Güneş tıp kitabevi* 3. Baskı Ankara.2012:1592-3.
10. Zuckerman KS. Anemilere yaklaşım. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. 22.B İstanbul: Güneş kitabevleri; 2006; 1: 963-71.

11. Adamson JW, Logo DL. Çev. Kılınç Y. Anemiler ve polistemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004; 1: 348-53.
12. Akman N. Erişkinde Anemilere Genel Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul 19 - 20 Nisan 2001; 9 - 16.
13. Bunn HF, Anemia Harrison's Principles of Internal Medicine'de Ed. Isselbacher KJ. Braunwald E. Wilson JD ve ark. 13. Baskı, Cilt 1. New York, McGraw-Hill, Inc. 1994: 313-4.
14. Burhan F. Anemide Çevresel Kanın İncelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 17-22).
15. Fermanoğlu B. Anemide Çevresel Kanın İncelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul 19 - 20 Nisan 2001; 17 - 22.
16. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. Blood Rev 2006 Jul; 20 (4): 213–26.
17. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. dn: Nathan G, Orkin SH, eds. Hematology of infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375-84.
18. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. dn: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 430-76.
19. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul, 19 - 20 Nisan 2001; 23 - 32.
20. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699–716.
21. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B.S, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6th edn. McGraw. Hill companies. 2001; 447-70.
22. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation Blood 2003;102:783-8.



23. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1741-4.
24. Vyoral D, Petrak J. Hecpidin: A direct link between iron metabolism and immunity. *The inter J Bio Cell Biol* 2005; 37: 1768-73.
25. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Oct;78(9):749-57.).
26. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105:1-11.
27. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. *Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1990; 10(3): 198-201.
28. Centers for disease control and prevention. Iron deficiency –United States ,1999- 2000. *MMWR Mrb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 897-9.
29. Ali R. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E. İç hastalıkları B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005; 1: 553-7.
30. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil textbook of medicine*, çev. ed. Ünal S. İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006; 1(22): 1003-8.
31. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subject. *J Clin Phatol* 1973; 26:770-2.
32. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hecpidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003; 122(6): 996-1000.
33. Goddard AF, McIntrye AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. Download from [gut.bmj.com](http://gut.bmj.com) 2000; 46 (suppl IV):1-5.
34. Zlotkin SH, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as 'sprinkles' added to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr*, baskı yılı 74: 791-5.
35. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2004; 2(2): 96-102.
36. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL,

- Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıkler Y.. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004; 1(15): 660-6.
37. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *American Family Physician* 2007; 75(5): 1-10.
  38. Cook, JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 319-20.
  39. Karakaş Z, Unuvar A. Anemik Hastaya Yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2001; 1:159-63.
  40. Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul, 19 - 20 Nisan 2001; 33-47.
  41. Glader B. Anemias of Inadequate Production, Section 2, Chapter 446 In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th edition). Philadelphia: Saunders, 2004; 1612-3.
  42. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Prchal JT, Eds. *The McGraw-Hill Companies, China*, 2010; 533-64.
  43. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B 12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006;9: 1506-12.
  44. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-21.
  45. Ali R. B12 Vitamini: Anemiden Vaskuler Sorunlara. *Türk Hematoloji Derneği. II. Hematoloji İlk Basamak Kursu Kemer, Antalya, 25 Ekim 2002;* 47-50.
  46. Jacob AR. Folate, DNA methylation, and gene expression: factors of nature and nurture. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 903-4.
  47. *Healthy Eating During Pregnancy and Lactation. (Training Course and Workshop Curriculum for Health Professionals Revised Draft.) WHO 1998;* sayfa no
  48. Baysal A. *Beslenme Hatiboglu Yayınları, Ankara 1997;* 7: 93-4.
  49. Gumruk F, Altay C. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katki pediatri dergisi* 1995; 3(16):265-87.).
  50. Means RT. Anemia of chronic disease. In: Young NS, Gerson SL, High KA; eds. *Clinical Hematology. Mosby Elsevier; 2006: 252-8.*

51. Lee GR: The anemia of chronic disorders. in: Cann CC,(ed). Wintrobe's Clinieal Haematology, 9 th ed. Philadelphia: Lea- Febiger,1993; 840-54.
52. Means RT Jr: Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokinemediated anemia. *Stem Cells* 1995 Jan; 13(1): 32-7.
53. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16:87-8.
54. Başlar Z. Anemili Hastada Ayırıcı Tanı Rehberi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul, 19 - 20 Nisan 2001; 107 - 116.
55. Stanley L Schrier. UpTo Date . In: Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult (Çevrimiçi), <http://www.uptodate.com/home>, 18 Ekim 2013
56. Dilek I, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alıcı S, Türkddoğan K, Topal C, Durmuş A, Aksoy H. Van İli Merkez ve Kırsal Kesimde Yaşayan Sağlıklı Erişkin Bireylerde Hemogram ve Ferritin Düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*: 9 (2):52-55, 2002.).
57. Zafer B. Anemili Hastada Ayırıcı Tanı Rehberi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu*; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 107-116
58. R Memisogullari, H Akyidirim, T Ucgun, ME Erkan, C Günes, M Erbas, A Gungor, ME Yanik. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. *Turk J Med Sci* 2012; 42 (6): 957-963.
59. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973.).
60. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116:4754
61. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161:639
62. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263
63. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:159

64. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226:349.
65. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111:439.
66. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002; 113:276
67. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, et al. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol* 2005; 78:108
68. Nuran A. Erişkinde Anemilere Yaklaşım. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu*; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 9-16
69. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, Reusser ME. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986; 68:726.
70. Abdullah A. Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisinin Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndeksleri, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Serum Ferritin Düzeylerinin Değeri. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007 Cilt: 34, Sayı :2, (88-93)
71. McClure S, Custer E, Bessman D. Improved Detection of Early Iron Deficiency in Nonanemic Subjects. *JAMA*. 1985; 253: 7; 1021-1023.
72. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved Classification of Anemia by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:3;322-326
73. Bridges KR, Seligman PA. Disorders of iron metabolism. In: *Blood: Principles & Practice of Hematology*, Handin RI, Lux SE, Stossel TP (Eds), 1995. p.ch.49.
74. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19:6.
75. Lok CN, Loh TT. Regulation of transferrin function and expression: review and update. *Biol Signals Recept* 1998; 7:157.
76. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306:1520.
77. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*, 2nd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 1995.

78. Fairbanks VF. Laboratory testing for iron status. *Hosp Pract* 1990; 26:17
79. Zanella A, Gridelli L, Berzuini A, et al. Sensitivity and predictive value of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med* 1989; 113:73.
80. McMahon LF Jr, Ryan MJ, Larson D, Fisher RL. Occult gastrointestinal blood loss in marathon runners. *Ann Intern Med* 1984; 100:846.
81. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA: Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West Ind J Med* 1986, 145:657-663
82. Means RT. Anemias Secondary to Chronic Disease and Systemic Disorders Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B.(Edn). *Wintrobe's Clinical Hematology. 11th edition* Lippincott Williams-Wilkins. 2004: 1445-1465.
83. Sears DA. Anemia of Chronic Disease. *The Medical Clinics of North America* 1992; 76 :3;567-579.
84. Baynes RD. Red blood cell distribution width in the anemia secondary to tuberculosis. *Am J Clin Pathol* 1986.85:2;226-229.
85. Robert S. Hillman, Kennet A. Ault, Michel Leporrier, Henry M R. Demir Eksikliği Anemisi In: Özcan M, Ören H, Arat M, Demir M, Soysal T, Özkalemkaç F, Sönmez M. *Klinik Uygulamada Hematoloji*, 5.baskı, 2012, s. 65-66
86. Koch CG, Li L, Sun Z, et al. Hospital-acquired anemia: Prevalence, outcomes, and healthcare implications. *J Hosp Med* 2013; 8:506.
87. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. (2000) *Annu Rev Med.* 51: 357-75
88. Dharmarajan TS, Ugalino JT, Kanagala M, Pitchumoni S, Norkus EP. Vitamin B12 status in hospitalized elderly from nursing homes and the community. *J Am Med Dir Assoc.* 2000 Jan-Feb;1(1):21-4
89. Dholakia KR, TS Dharmarajan, D Yadav, S Oiseth, EP Norkus, CS Pitchumoni B12 deficiency and gastric histopathology. *World J Gastroenterol* 2005;11(45):7078- 7083
90. Benoist B et al., eds. **Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005.** WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008

- 91.** Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2607-17. doi: 10.1182/blood-2012-09-453522

