

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN DEMİR EKSİKLİĞİ
ANEMİSİ OLAN PREMENOPAZAL KADINLARDA LİPİD PROFİLİ ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Ars. Gör. Dr. Hakan UMULĞAN

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğretim Üyesi Eray ATALAY

KARS 2018

ÖNSÖZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğindeki tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik tecrübelerini bizlerle paylaşan, uzmanlık tezimin başından sonuna her aşamasında bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Eray ATALAY'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince, tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan, akademisyenliği ve kişiliğiyle örnek aldığım saygıdeğer Prof. Dr. Başol CANBAKAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulmakla müşerref olduğum sayın Prof. Dr. Gül GÜRİSOY'a, asistanlık sürecimin tamamında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve klinik deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan Dr. Öğretim Üyesi Halil İbrahim ERDOĞDU'ya , desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer Dr. Öğretim Üyesi Lutfiye Seçil DENİZ BALLYEN'e, şükranlarımı bir borç bilirim.

Tezimin istatistik çalışmalarında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Halk sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına, tezin bütün aşamalarında yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Fatih KARA'ya, uzmanlık eğitimim süresince iyi günde-kötü günde aralarında olma gururunu yaşadığım araştırma görevlileri, hemşireler ve diğer tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sevgileri, ilgileri ve destekleriyle yalnız olmadığımı hissettiren, benim için her türlü sıkıntıya göğüs geren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili aileme ve eşime teşekkür ederim.

Hakan UMULĞAN

Kars-2018

İÇİNDEKİLER

	Numara
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANEMİ.....	3
2.1.1. Aneminin Tanımı.....	3
2.1.2. Aneminin Sınıflandırılması.....	4
2.2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	6
2.2.1.1. Demir Eksikliği Anemisinin Etiyolojisi ve Prevalansı.....	6
2.2.1.2. Demir Eksikliği Anemisinin Oluşum Evreleri.....	10
2.2.1.3. Demir Metabolizması.....	9
2.2.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları.....	16
2.2.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı	18
2.3. LİPİDLER.....	19
2.3.1 Lipidlerin Tanımı ve Çeşitleri.....	19
2.3.2. Lipidlerin Sindirimi.....	21
2.3.3. Plazma Lipitlerinin Genel Özellikleri.....	22
2.3.3.1.Kolesterol.....	22
2.3.3.2. Trigliseritler.....	25
2.3.4. Dislipidemiler.....	27
3.GEREÇLER ve YÖNTEMLER.....	27
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA	34
KAYNAKLAR.....	40
ÖZ GEÇMİŞ.....	49

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği anemisi (IDA) en yaygın anemi tiplerinden biridir. Benzer şekilde, dislipidemiler, dünya çapında yaygın olarak görülen metabolik bozukluklardır. Bu çalışma ile premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisi ile serum lipit profili arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol bireyin dosya kayıtları incelendi. Gruplar arasında, hematolojik parametreler olan HGB, PLT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, RBC ve retikülosit sayısını içeren tam kan sayımı (CBC)'nin parametreleri, demir indeksleri ve lipit paneli parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Total kolesterol (TC), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve trigliseritler (TG) olmak üzere lipit profili açısından gruplar arasında fark yoktu.

Sonuç: Menopoz öncesi kadınlarda IDA'nın serum lipit profilini etkilemediği görülmektedir. Bununla birlikte, IDA ve serum lipit seviyeleri arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

ABSTRACT

Objective: Iron deficiency anaemia (IDA) is one of the most common types of anaemia. Likewise, dyslipidemias are metabolic disorders that are commonly seen worldwide. We aimed to evaluate the relationship between iron deficiency anemia and serum lipid profile in premenopausal women.

Material and Methods: We reviewed the file records of 30 patients and 30 healthy control individuals that were included to this study. Iron indices, lipid panel, and complete blood count (CBC) parameters, including HGB, PLT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, RBC, and reticulocyte count that are hematological parameters were compared in two groups.

Results: There was no difference between groups with regard to lipid profile, including total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides (TG).

Conclusions: It is seen that IDA does not affect serum lipid profile in premenopausal women. However, further studies are necessary in order to illuminate association between IDA and serum lipid levels.

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 1. Duedonumdan Demir Emilimi	14
Şekil 2. Fenton reaksiyonu.	14
Şekil 3. Demir eksikliğinin farklı evrelerinde serum demiri, hematokrit ve eritrosit görünümü	18
Şekil 4. Lipoproteinlerin genel yapısı	19
Şekil 5. Triaçilgliserol, fosfolipit ve glikolipitlerin yapısı	21
Şekil 6. Kolesterol sentezi.....	23
Şekil 7. Lipoprotein Metabolizması.....	26
Şekil 8. Grupların HGB ve HCT düzeyleri.....	31
Şekil 9. Grupların Trombosit (PLT) Düzeyleri	31
Şekil 10. Grupların MCV-MCH-MCHC düzeyleri.....	32
Şekil 11. Grupların RBC ve RDW düzeyleri	33
Şekil 12. Grupların Demir parametreleri.....	34

TABLolar LİSTESİ

	Numara
Tablo 1. Eritrosit ölçümleri için normal değerler	3
Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması	4
Tablo 3. Anemilerin etyopatogenetik sınıflandırılması.....	5
Tablo 4. Demir eksikliğine yol açan etyolojik faktörler	8
Tablo 5. Demir eksikliğinin oluşum evreleri.....	11
Tablo 6. Lipoproteinlerin görevleri ve içerdikleri temel apoproteinler.....	20
Tablo 7. Grupların Demografik Özellikleri.....	29
Tablo 8. Grupların Biyokimyasal Değerleri.....	29
Tablo 9. Grupların Hemogram Parametreleri	30
Tablo 10. Grupların Ferritin, Glukoz ve Trigliseric değerleri.....	32
Tablo 11. Total kolesterol,HDL-K,LDL-K değerleri.....	32
Tablo 12. Grupların Demir parametreleri.....	34

KISALTMALAR

ApoAI	:ApoproteinA1
ApoAII	:ApoproteinAII
ApoAII	:ApoproteinAII
ApoAIV	:ApoproteinIV
ApoB-48	: ApoproteinB-48
ApoB-100	: ApoproteinB-100
ApoC	: ApoproteinC
ApoD	: ApoproteinD
ApoE	: ApoproteinE
ApoM	:ApoproteinM
AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
ATP	: Adenin trifosfat
CBC	: Tam kan sayımı
CEPT	: Kolesterol ester transfer protein
CO ₂	: Karbondioksit
DBK	: Demir Bağlama Kapasitesi
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DMT-1	: Divalent Metal Transporter-1
DNA	: Deoksi-ribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FADH ₂	: Flavine adenine dinükleotid
Fe+2	: Ferröz demir
Fe+3	: Ferrik demir
FEP	: Serbest eritrosit protoporfirini
GİS	: Gastrointestinal sistem
H.pylori	: Helicobacter pylori
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü
HO-1	: Hem oksijenaz-1
Hb	: Hemoglobin

Hct	: Hemotokrit
HMG CoA	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
GİS	: Gastroİntestinal Sistem
IDA	: Iron deficiency anaemia
IDL	: Kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein
Irt-like protein 14	: Iron-regulated transporter like protein 14
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolu
LIP	: Labil demir havuzu
LPL	: Lipoprotein lipaz
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
Mg+2	: Magnezyum
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
O ₂	: Oksijen
PON-1	: paraoksonaz-1)
PO ₄	: Fosfat
PLT	: Platelet-trombosit
PLTP	: Fosfolipid-transfer protein
RBC	: Eritrosit miktarı
RDW	: Eritrosit çap dağılım genişliği
RDW-CV	: Eritrosit çap dağılım genişliği değişim katsayısı
RNA	: Ribonükleik asit
SAA	: Serum amiloid A
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TfR	: Transferrin reseptörü
TfR1	: Transferrin reseptörü1
TfR2	: Transferrin reseptörü2
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol

TSİ	:	Transferrin Saturasyon İndeksi
VKİ	:	Vücut kütle indeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütünü
ZRT	:	Zn-regulated transporter
ZIP14	:	Pro-inflamatuar uyarılara yanıt olarak uyarılan çinko taşıyıcı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; erkeklerde ve kadınlarda farklı yaşlarda eritrosit kitlesinin ve hemoglobin (Hb) seviyesinin kabul edilen değerden daha düşük olmasıdır. Hemoglobin değerinin yetişkin erkeklerde 13 g/dL, yetişkin kadınlarda ise 12 g/dL'den daha düşük olması, gebelerde de 11 g/dL'den daha düşük olması anemi olarak tanımlanır (1, 2).

Farklı sebeplerden dolayı vücudun kaybettiği demirin, gıdalarla alınan demir ile karşılanamadığı durumlarda; insan vücudunda gelişen anemi türüne demir eksikliği anemisi (DEA) denir. Dünyanın neredeyse dörtte biri anemi tablosuna sahiptir ve bunun da yaklaşık olarak yarısını DEA oluşturmaktadır. Teorik olarak vücutta demirin kaybedilmediği düşünülür. Ya büyüme-gelişme çağındaki çocuklarda gıdalarla alınan demirin, vücut sürekli büyümekte olduğu için vücudun ihtiyacını karşılayamaması ya da 15-49 yaş aralığındaki reproduktif kadınlarda regl kanamasına bağlı olarak DEA görülür. Demir eksikliği anemisi, sosyoekonomik ve kültürel olarak geri kalmış ülkeler başta olmak üzere, gelişmiş olan ülkelerde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliği anemisi, diğer anemi ve kronik hastalıklarda görülen benzer klinik bulgulara sahip olduğu gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın herhangi bir poliklinik başvurusunda da istenilen rutin tetkikler sonucunda saptanabilir. Demir, insan için yaşamsal bir öneme sahip esansiyel elementlerden biridir. Vücuttaki elementler elektron alıp verme özellikleri sayesinde işlev görür. Elektron alıp-verme özelliğine sahip olan demir elementi; hemoglobin, miyoglobin, kolesterol sentezi ve protein sentezi gibi yerlerde kullanılır. İnsan vücudunda demirin fonksiyonunun olduğu en önemli yerlerden biri de enzimlerdir. Bu enzimler arasında, katalaz (H_2O_2 detoksifikasyonunu sağlar), peroksidazlar ve sitokromlar (elektron transferini gerçekleştirir) sayılabilir (3, 4).

Normal bir diyet, enerji bakımından yaklaşık olarak %25 yağ, %60 karbohidrat ve %15 protein içeriğine sahiptir. Diyetle alınan lipidlerin sindirimi lingual lipaz ile başlayıp, gastrik lipaz ile devam etmekte ve pankreatik enzimler tarafından tamamlanmaktadır. Safra tuzlarının da lipidlerin sindirim ve emiliminde önemli görevleri vardır. Lipitler, emildikten sonra, vücudun ilgili dokularına götürülmek üzere ince bağırsaklarda yeniden şekillendirilir. Oral alınan lipidler çoğunluğu triaçilgliserol olmak üzere, fosfolipid, sfingolipid, steroidler, glikolipid ve yağ asitlerinden oluşmaktadır. Lipidlerin vücutta önemli görevleri

bulunmaktadır. Bu görevler; hücre membranının yapısal bileşeni olma, vücutta yakıt deposu olarak işlev görme, hormon ve hücre içi haberci olarak kullanılma olarak sıralanabilir (5-8).

Lipid profili genellikle kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için istenilen bir test grubudur. Lipit profilini oluşturan testler; trigliserit (TG), total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolüdür (VLDL-K). Demir eksikliği anemisinde iştahsızlığa bağlı olarak alınan gıda miktarı ve dolayısıyla lipid alımı azalmış olur. Ayrıca demir, oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobininin olmazsa olmaz bir parçasıdır. Kolesterol sentezinde oksijenin rolü vardır ve demir eksikliği anemisinde hipoksiye bağlı olarak kolesterol sentezi bozulabilir (9-10).

L-karnitin hücrede uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan mitokondriye taşır ve bu şekilde hücreyi endojen ve eksojen kaynaklı açıl CoA birikimine karşı korur. Demir eksikliği anemisinde karnitin sentezinin bozulduğu bilinmektedir (11). Düşük karnitin düzeylerinin ise, yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu bozarak, yağ asidi metabolizmasını trigliserit sentezine doğru yönlendireceği ve bu şekilde serum trigliserit seviyesini artırabileceği düşünülebilir.

Bizim çalışmamızın amacı, demir eksikliği anemisi tanısı konmuş fertil dönemdeki kadınlarda lipit profilindeki muhtemel değişiklikleri değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

2.1.1. Tanımı

Erkeklerde ve kadınlarda, eritrosit kitlesinin ve hemoglobin (Hb) seviyesinin yaşa göre değişmekle birlikte referans olarak kabul edilen değerden daha düşük olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Hemoglobin değerinin yetişkin erkeklerde 13 gr/dl, yetişkin kadınlarda ise 12 gr/dl'den daha düşük olması anemi olarak tanımlanır. Yaş ve cinsiyet, ırk, sosyoekonomik seviye, kişinin yaşadığı bölgenin deniz seviyesine göre rakım farkı gibi nedenler hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde kişisel farklılıklara sebep olmaktadır (12, 13).

Tablo 1. Eritrosit ölçümleri için normal değerler (14-18).

Ölçüm	Birim	Normal Aralık (yaklaşık)*
Hemoglobin	g/dl	Erkek: 13-17 Kadın: 12-16,0
Hematokrit	%	Erkek: 41,5-50,4 Kadın: 36,9-44,6
Eritrosit sayısı (RBC)	$\times 10^6/\mu\text{l}$	Erkek: 4,7-6,1 Kadın: 4,2-5,4
Ortalama eritrosit hacmi (MCV)	fl	80-100
Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)	pg/cell	27-31
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)	g/dl	32-36
Eritrosit çap dağılım genişliği RDW-CV	%	Erkek:11.8-14.5 Kadın: 12.2-16.1
Retikülosit sayısı	%	0,5-1,5

*Verilen değerler bölge, kullanılan cihaz, rakım, cinsiyet ve hastanın yaşına göre değişebilmektedir.

2.1.2. Anemilerin Sınıflandırılması

İnsanlarda oksijen taşınmasından sorumlu olan eritrositler kemik iliği tarafından günlük olarak üretilmektedir. Eritrosit ve/veya hematokrit düzeyi normal referans aralığında olan insanlarda, yapım ile yıkım denge halindedir. Bu denge yıkım lehine bozulduğu zaman anemi ortaya çıkmaktadır. Anemiler oluşum mekanizmalarına göre başlıca iki şekilde sınıflandırılabilir: morfolojik sınıflandırma ve etyopatogenetik sınıflandırma. Morfolojik sınıflandırma, tam kan sayımının bir bileşeni olan “mean corpuscular volume (MCV)” baz alınarak yapılan bir sınıflandırma çeşididir. Periferik yayma ile eritrosit boyutu değerlendirilerek yapılır (19).

Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflandırılması (19-21).

A. Makrositik anemiler	<p>1. Megaloblastik:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitamin B12 eksikliği ➤ Folik asit eksikliği ➤ Diğerleri
	<p>2. Megaloblastik olmayan makrositik anemiler:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemolitik anemiler ➤ Karaciğer hastalığı ➤ Akut kanama anemisi ➤ Lösemiler ➤ Aplastik anemi ➤ Kemik iliğini infiltrate eden hastalıklar ➤ Alkolizm ➤ Hipotiroidi ➤ Miyelodisplastik sendrom
B. Mikrositik anemiler	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Demir eksikliği anemisi ➤ Talasemiler, ➤ Hemoglobin E ➤ Sideroblastik anemiler ➤ Kronik hastalık anemisi

C. Normositik anemiler	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kronik hastalıklar sırasında görülen anemiler ➤ Kronik böbrek yetmezliği anemisi ➤ Orak hücreli anemi ➤ Miyelodisplazi ➤ Kombine demir+folat/B12 eksikliği
------------------------	--

Tablo 3. Anemilerin etyopatogenetik sınıflandırılması (22).

<p>1) Kan Kaybı:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Akut kanamaya bağlı meydana gelen anemi
<p>2) Eritrosit Yapımında Azalma:</p> <p>A- Hemoglobin sentezinde bozukluk (mikrositik anemiler)</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Demir eksikliği anemisi b. Talasemiler c. Sideroblastik anemiler d. Kurşun zehirlenmesi <p>B- DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler)</p> <ol style="list-style-type: none"> a. B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler b. Folik asit eksikliğine bağlı anemiler c. Diğerleri <p>C- Pluripotent kök hücrede bozuklukları</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Aplastik anemi b. Lösemi c. Myelodisplastik sendromların anemisi <p>D- Eritroid kök hücrede bozukluk</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Saf kırmızı dizi aplazisi b. Kronik böbrek yetmezliği anemisi c. Endokrin hastalıklarda görülen anemiler d. Konjenital diseritropoetik anemiler <p>E- Eritropoetik regülasyonda bozukluk</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler <p>F- Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalarla meydana gelen anemiler</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Kronik hastalıklar anemisi b. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler c. Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler (demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışında)

3) Eritrosit Yıkımında Artma:

- ❖ Bu başlık altında bulunan anemiler hemolitik anemi çeşitleridir. Hemolitik anemilerde kompanzasyona rağmen yıkım yapımdan fazladır.
- ❖ Hemolitik anemiler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir:
 - İntrakorpuskuler ve ekstrakorpuskuler hemolitik anemiler
 - Doğumsal ve edinsel hemolitik anemiler
 - İntravasküler ve ekstravasküler hemolitik anemiler

2.2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.2.1.1. Demir Eksikliği Anemisinin Etiyolojisi ve Prevalansı

Demir eksikliği anemisi, genel olarak hem tedavi edilebilir anemiler içinde en sık olarak görülen anemi çeşidi, hem de dünyada en çok görülen anemi çeşididir. Vücut kaybettiği demiri dışarıdan gıdalarla karşılayabilir; ancak karşılayamadığı takdirde önce demir eksikliği, sonra demir eksikliği anemisi (DEA) meydana gelir. DEA, periferik yaymada, morfolojik olarak eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz; bakılan biyokimya tetkiklerinde ise, serum demirinin ve serum ferritin seviyesinin azalması, transferrin saturasyonunun % 16'nın altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir. Demir eksikliği, ekonomik ve sosyokültürel düzeyi düşük olan ülkelerde daha fazla görülmektedir (23, 24).

DEA sıklığı kıtalara, bölgelere ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Yükseklik; yani kişinin yaşadığı coğrafyanın rakımı ve sigara kullanması, hemoglobin düzeyini etkiler. 2015 yılında Dünya Sağlık örgütü (DSÖ)'nün Cenevre'de yapmış olduğu toplantıda 2011 yılında dünya genelinde anemi prevalansı ele alınmıştır. Bu toplantıda hemoglobin ölçüm birimi gram/litre (gr/l) olarak kabul edilmiştir. Bu toplantının kapsam ve amacı; 6-59 ay arasındaki çocuklar ve reproduktif çağıdaki (yani fertil dönemdeki, 15-49 yaş arası) kadınların anemi epidemiyolojisini, anemi istatistik ve sayısal verilerini, anemi prevalansını değerlendirmektir. Bu toplantıda 6-59 ay arasındaki çocuklar erkek çocuk ve kız çocuk olarak değerlendirilmiştir. Reproduktif çağıdaki kadınlar (15-49 yaş arası) ise, gebe ve gebe olmayan kadınlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Küresel olarak çocuklarda ortalama kan hemoglobin konsantrasyonu 111 gr/l, gebe olmayan kadınlarda 126 gr/l, gebe kadınlarda

114 gr/l idi. 2011 yılında en yüksek anemi prevalansı çocuklarda %42, en düşük anemi prevalansı gebe olmayan kadınlarda % 29 idi. Buna ilaveten gebe kadınların toplam anemi prevalansı %38,2 idi. 2011 yılında bu prevalansı sayıya çevirdiğimiz zaman toplam 273,2 milyon çocuk, 496,3 milyon gebe olmayan kadın ve 32,4 milyon gebe kadında DEA'nın mevcut olduğu görülebilir. Bunlardan 9,6 milyon çocuk; 19,4 milyon gebe olmayan kadın ve 0,8 milyon gebe kadın şiddetli anemik idi. 2011 yılında ortalama kan hemoglobinin konsantrasyonları ve anemi prevalansı bölge ve ülkeler arasında önemli ölçüde değişkenlik gösteriyordu. 2011 yılında Güney-Doğu Asya, Doğu Akdeniz ve Afrika bölgesi en düşük ortalama kan hemoglobinin konsantrasyonuna ve popülasyon grupları içerisinde en yüksek anemi prevalansına sahip bölgeler idi. Bizim ülkemizde 6-59 aylık çocuklar için tahmini olarak ortalama hemoglobinin konsantrasyonu 117 gr/l (105-125 gr/l) ve hemoglobinin düzeyi 110 gr/l'nin altında olan çocukların yüzdesi %30 idi. Ülkemizdeki 15-49 yaş arası gebe olmayan kadınlar için ortalama hemoglobinin konsantrasyonu 127 gr/l (118-135 gr/l arası) ve ortalama hemoglobinin konsantrasyonu 120 gr/l'nin altında olan gebe olmayan kadınların (15-49 yaş arası) oranı %29 idi. Ülkemizdeki 15-49 yaş arası gebe olan kadınlar için ortalama hemoglobinin konsantrasyonu 118 gr/l (109-127 gr/l arası) ve ortalama hemoglobinin konsantrasyonu 110 gr/l'nin altında olan gebe kadınların (15-49 yaş arası) oranı %28 idi. Anemi genel olarak gebe kadınlarda hemen hemen bütün ülkelerde orta ve şiddetli düzeydedir. Demir takviyesinin, gebe kadınlarda 10.2 g/l ve gebe olmayan kadınlarda 8.6 g/l'lik bir artış sağlayacağı düşünülmektedir. Bu artışları tahmini kan hemoglobinin konsantrasyonlarına uygularsak, kadınlarda anemilerin yaklaşık %50'sinin demir desteği ile ortadan kaldırılabileceği görülebilir. Bu raporda, erişkinler, yaşlılar ve erkekler gibi diğer nüfus grupları, sınırlı veriler nedeniyle hariç tutulmuştur. Bu ek nüfus grupları, tüm anemi vakalarının yaklaşık yarısını oluşturabilir (25).

İnsanlarda demir alımının, demir atılımından daha az olduğu durumlarda (kronik kan kaybı, demire ihtiyacın artması, absorpsiyon bozukluğu vb. durumlarda), depo demiri Hb sentezi için yeterli olmadığı zamanlarda DEA meydana gelir. DEA en sık görülen hematolojik hastalıktır. Kadınlarda menstrüasyon ve gebelik nedeniyle DEA erkeklerden daha sık görülmektedir. DEA olan fertil dönemdeki kadınların çoğunda hipermenore veya menometroraji şeklinde kanamalar öncelikli olarak akla gelmelidir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bile, gebelikten dolayı DEA meydana gelebilir. Adelosan dönemde,

hızlı büyüme gelişmeden dolayı kan hacminin artması; yetersiz demir depolarının oluşmasına ve yetersiz alım durumunda DEA'ne sebep olabilir (26-28).

Fertil dönem dışındaki postmenopozal kadınlarda ve erişkin erkeklerdeki demir eksikliğinin en önemli sebebini gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları oluşturur. Mide kanama sebepleri arasında; ilaç kullanımları, ülser, GİS maligniteleri, gastrit, crohn hastalığı, ülseratif kolit, paraziter enfestasyonlar, çölyak gibi emilim bozukluğu oluşturan hastalıklar ve hemoroid sayılabilir (29, 30).

Hastada herhangi bir kitle nedeniyle veya obezite nedeniyle bariyatrik cerrahi geçirmişse demir emilim sorunu olabileceği için, DEA gelişebilir. Diğer nedenler gözden geçirildikten sonra bağırsak protozoonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceği unutulmamalıdır. Necator americanus ve Ancylostoma duodenale gibi paraziter enfestasyonlar DEA'ne neden olabilir (31, 32).

Tablo 4. Demir eksikliğine yol açan etyolojik faktörler (26-33).

I- Artmış gereksinim:

- Gebelik
- Laktasyon
- Gelişme yaşları

II- Artmış demir kaybı:

- Reprodüktif sistem
 - Hipermenore
 - Menometroraji
 - İntrauterin kontraseptif araçlar
- Gastrointestinal sistem
 - Özafajit

- Hiatal herni
- Peptik ülser
- Gastrit (H.pylori)
- Asetil salisilik asit /Nonsteroid antienflamatuar kullanımı
- Enflamatuar barsak hastalıkları
- Hemoroid
- Divertiküloz
- Kolon polipozisi
- Ülseratif kolit
- Parazitozlar (ankilostomiasis, şistosomiasis, trikozis)
- Anjiodisplazi
- Üriner sistem
- Kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Kardiyak hemolitik anemi
- Kronik kan verme
- Hemostaz bozuklukları
- Kendi kendini kanatma
- Solunum sistemi
 - İdiopatik pulmoner hemosiderosis

III- Yetersiz demir alımı:

- Besinsel yetersizlik

- Vejeteryanlar
- Yaşlılar
- Emilim bozuklukları
 - Aklorhidri
 - Mide –ince barsak rezeksiyonu

2.2.1.2. Demir Eksikliği Anemisinin Oluşum Evreleri

DEA'nin seyri üç döneme ayrılır: İlk dönem (prelatent dönem); vücudun demir ihtiyacının (ya da kan kaybının) emilen demir miktarından fazla olduğu negatif demir dengesidir. Demir açığı demirin depo edildiği organ ve vücut dokularından (karaciğer, dalak, kemik iliği) demirin mobilizasyonu ile kompanse edilmeye çalışılır. Demirin depo hali olan ferritin seviyesinin azalması ve/veya kemik iliği aspirasyonlarında boyanabilir demirin miktarının azaldığı gözlemlenir. Vücuttaki diğer demir göstergeleri olan serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve serbest eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyi normal olarak tespit edilir. Bu dönemde eritrosit yapısı ve eritrositlerin büyüklüğünü gösteren değerler normal referans aralığındadır. İkinci dönem (latent dönem); eritrosit üretiminin etkilendiği eritropoez dönemidir. Bu dönemde vücuttaki demir depoları boşalır ve serum demir seviyesi düşmeye başlar. TDBK ve yeterli düzeyde demir olmadığı için FEP düzeyi de artar. Demir depo göstergesi olan serum ferritin düzeyi <15 mcg/dl olduğunda kemik iliğinde demir depoları tükenmiştir. Artık kemik iliğinde yeterince demir olmadığı için, çevresel yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünüşleri ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür. Hemoglobin ve hematokrit normal sınırlar içerisinde; anemi yoktur. Üçüncü dönemde (aşikar DEA) artık anemi ve anemi dışı belirtiler ortaya çıkmıştır (34-36).

Tablo 5: Demir eksikliğinin oluşum evreleri (34-38).

Bulgular	Normal Dönem	Prelatent Dönem	Latent Dönem	Demir Eksikliği Anemisi	
				Erken Dönem	Geç Dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum ferritin	N	↓	<12	<12	<12
Transferin saturasyonu	N	N	<16	<16	<16
FEP	N	N	↑	↑↑	↑↑
Hb	N	N	N	8-13	<8
MCV	N	N	N, ↓	N, ↓	↓

N: Normal; FEP: Serbest eritrosit protoporfirini; Hb: Hemoglobin; MCV: Ortalama eritrosit hacmi.

2.2.1.3. Demir Metabolizması

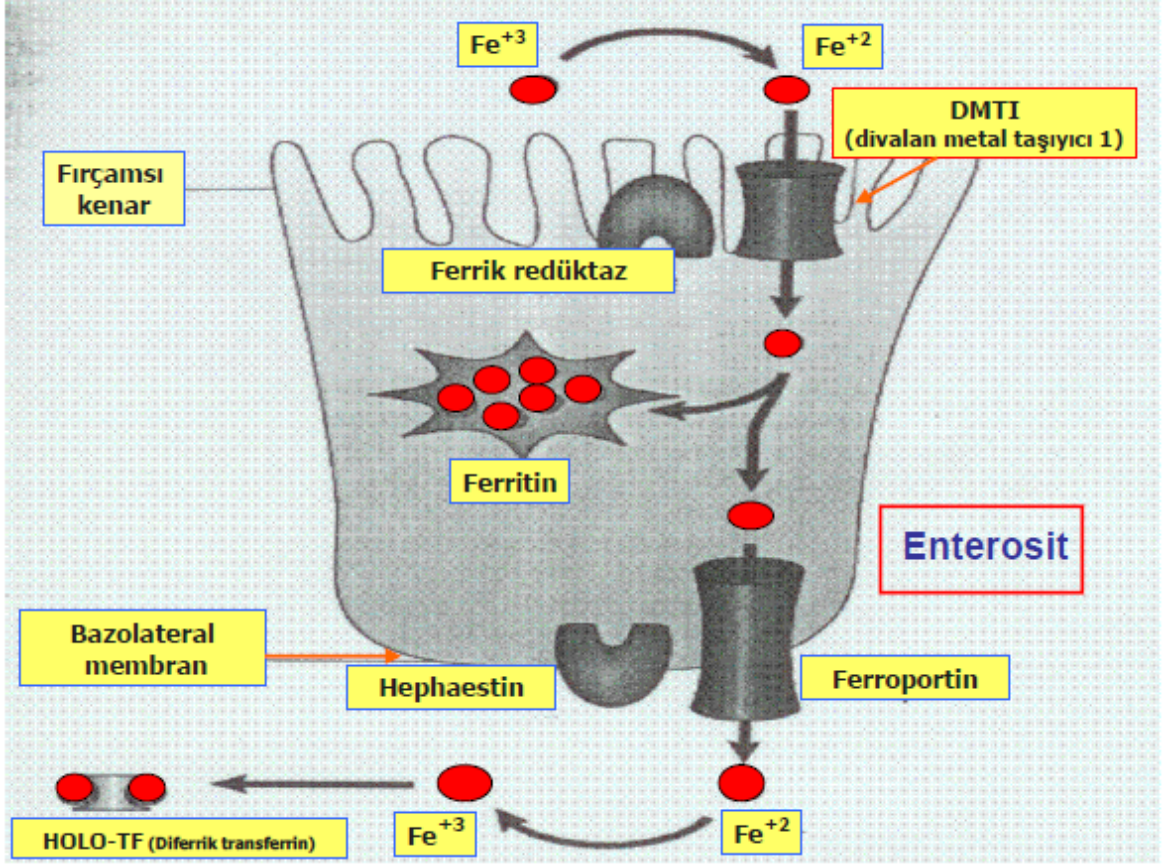
Demir insan için esansiyel yani dışarıdan mecburi olarak alınması gerekli olan elementlerden biridir. İnsan metabolizmasında demir elementi, oksijenin dokulara taşınması ve depolanması (hemglobin ve miyoglobinin), mitokondride elektron taşınması (sitokromlar), DNA, RNA ve protein sentezi gibi birçok yaşamsal fonksiyona sahiptir. Oksijenin taşınmasında ve kullanımında gerekli olan hem; proteininin yapı taşlarındandır. Demir, ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) durumların birbirine dönüşümüyle birçok metabolik olayı katalize eder. Demir vücutta birçok enzim ve protein tarafından kullanılmaktadır (39).

İnsan vücudunda bulunan toplam demir miktarı 1-3 gram civarındadır. Deri ve mukozal dökülme, dışkı ve idrar yoluyla günlük yaklaşık olarak 1 mg civarında demir kaybedilir. Premenopozal kadınlarda menstruasyonun da etkisiyle günlük demir kaybı yaklaşık 2 mg'a çıkar. Vücutta demir eksikliği gelişmemesi için bu kaybedilen miktarın yerine konması gerekir (40).

Total demir miktarının yaklaşık %67'si hemoglobinde, %3.5 kadarı myoglobinde, yaklaşık %3'ü sitokromlarda, %2 kadarı hem içermeyen enzimlerde ve %25 kadarı da ferritin ve hemosiderin içerisindedir (41).

Vücut demir metabolizmasının oldukça sofistike bir dengesi söz konusudur. Demir metabolizması intestinal emilimi, eritroid demir alımını, yaşlı eritrositer demirin yeniden kullanımını, demirin depolanması ve sistemik regülasyonunu kapsar. Diyet yoluyla alınan demir hem demiri ve non-hem demiri olarak ikiye ayrılabilir. Bitkilerden köken alan non-hem demiri başlıca ferrik demirden oluşur. Duodenal sitokrom-b ferrik demiri ferröz demire indirgeyerek onun divalan metal taşıyıcı-1 (DMT-1) yoluyla enterositlere absorbe edilmesini sağlar. Hayvansal et ürünlerinden köken alan hem demiri ise hem taşıyıcı protein yoluyla enterositlere absorbe edilir. Gastrointestinal sistem diğer gıdaların emilim yeri olduğu için, gıdalarla alınan oksalat, fosfat, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluşturup demir emilimini azaltır; buna karşılık, askorbik asit demir emilimini artırır. Enterositlere alınan hem burada hem oksijenaz-1 (HO-1) tarafından yıkılır. Bağırsak hücreleri içerisinde bulunan demir daha sonra hücrelerin vasküler yüzeyine taşınarak buradan metal taşıyıcı ferroportin yoluyla dolaşıma salınır. Dolaşıma geçen +2 yüklü demir hephaestin tarafından +3 yüklü demire okside edilir. Ortaya çıkan ferrik demir serumda transferrine bağlanır. Vücudumuzda transferrinin iki türü vardır: monoferrik (bir demir atomu içerir) ve diferrik (iki demir atomu içerir) transferrin. Diferrik transferrine hücrelerin affinitesi daha fazladır. Dolaşımdaki eritrositlerin ortalama ömrü yaklaşık olarak 120 gündür ve retikuloendotelial sistem tarafından yıkılan eritrositlerden günlük olarak yaklaşık 20 mg demir ortaya çıkar. Ferroportin yoluyla dolaşıma salınan demir burada transferrine bağlanır ve kemik iliği eritropoezi için yeniden kullanılır. Karaciğer demirin depo edildiği başlıca organdır. Karaciğerde fazla demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Bu proteinlere ilaveten hücrelerin içinde serbest demir fraksiyonu labil demir havuzu (LIP) şeklinde mevcuttur. LIP hücreiçi metabolizmada biyolojik olarak aktiftir. Karaciğer hücreleri dolaşımdaki demiri başlıca iki yolla alır: fizyolojik demir konsantrasyonlarında transferrine bağlı demir ve aşırı demir yüklenmesi durumunda transferrine bağlı olmayan demir. Transferrine bağlı demir alımında 3 yol sorumludur. Bunlardan ikisi transferrin reseptörüne (TfR1 ve TfR2) bağımlıdır, biri ise transferrin reseptöründen bağımsızdır. TfR1 yolunda serum demir-transferrin kompleksi TfR1'e bağlanır ve oluşan yapı endositoz yoluyla hücre içine alınır. Endozomal pH asidik olduğunda demir serbestleşir. Geriye kalan apotransferritin ve TfR1 hücre yüzeyine geri dönerek yeniden kullanılır. Serbest demir daha sonra DMT1 aracılığıyla sitoplazmaya transfer edilir ve böylece ve biyolojik fonksiyonlar için kullanılır ya da ferritin şeklinde depo edilir. TfR2 yolu ve TfR'den bağımsız yol detaylıca anlaşılabilmiş değildir. Aşırı demir yüklenmesi durumunda transferrine bağlı

olmayan demirin karaciğere alımında DMT1 ve ZIP14'ün (**Zn**-regulated transporter (ZRT) and iron-regulated transporter (Irt)-like protein 14) görev yaptığı düşünülmektedir. Kemik iliği eritroblastları hemoglobin sentezi için büyük miktarda demire ihtiyaç duyar. Eritroblastlarda eksprese edilen TfR1 demir transferrin kompleksinin hücreye alınmasına sorumludur. Hücre içine alınan demir mitokondriye transfer edilir ve burada hem halkasına katılır. Hepsidin adlı peptit intestinal demir Emilimini ve retikuloendotelial demir salınımını inhibe eder. Karaciğer hepsidin sentezleyen başlıca organdır ve aşırı demir yüklenmesi ve inflamasyon durumunda karaciğerde hepsidin sentezi artar. Serbest demir hücreler için toksik olduğundan dolayı, vücut çeşitli demir bağlayıcı moleküllere sahiptir. Serumda demir tranferrine bağlanır. Ayrıca serumda bir miktar ferritin de bulunur. Hücre içinde demir ferritin ya da hemosiderin proteinlerinde depolanır. Ferritinin çoğu karaciğer, dalak ve kemik iliğinde mevcuttur. IRP hücre içinde demir arttığı zaman ferritin sentezini aktive eder ve böylece serbest demir toksisitesine karşı hücreleri korumuş olur. Hemosiderin; ferritin, denatüre feritin ve bir kısım başka materyalden oluşan bir demir depolayıcı kompleks olup, hemen hemen tamamen hücre içinde lokalizedir. Hemosiderin, serbest demir birikimini önleyerek demir toksisitesine karşı hücreyi korumaya yardım eder. Bununla birlikte, hemosiderindeki demir turn-overi oldukça yavaş ve sınırlıdır; demire ihtiyaç duyulduğunda, hemosiderindeki demirden çok az istifade edilebilir (42-46).



Şekil 1. Duedonumdan demir emilimi.

Hidrojen peroksit (H_2O_2), demir gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girerek, son derece reaktif bir molekül olan hidroksil radikaline ($HO\cdot$) dönüşebilir. Bu reaksiyona “Fenton reaksiyonu” adı verilir. Fenton reaksiyonu, serbest demire bağlı toksisitenin başlıca sorumlusudur (47).



Şekil 2. Fenton reaksiyonu.

Serum demir miktarının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli parametreler vardır. Bu parametreler; serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyon yüzdesidir. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin indirekt ölçümüdür. Vücuttaki depo demir miktarı ne kadar az ise TDBK da o kadar fazladır. Total demir depolarının ölçülmesinde serum ferritini kullanılır. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. Akut veya kronik inflamasyon varlığında serum ferritin düzeyleri yükselir.

Böyle durumlarda demir eksikliği anemisi tanısını koymak için; MCV, Hb, MCHC, serum demiri, transferrin gibi parametrelere bakmak gerekir (48-50).

Vücuda alınan demirin eritropoezde efektif olarak kullanımını için; çeşitli evrelerden geçmesi gerekir. Bu evreler (51-53):

1. Taşıyıcı protein olan transferrin ile demirin transportu
2. Kemik iliğindeki eritrosit öncü hücre membranındaki transferrin reseptörlerine transferin - ferrik demir kompleksinin bağlanması
3. Transferrin - ferrik demir - reseptör kompleksinin sitoplazmaya alınması
4. Sitoplazmada transferrinden Fe^{+3} ün serbestleşmesi
5. Fe^{+3} 'ten Fe^{+2} 'ye indirgenme
6. Mitokondrial membranlarda Fe^{+2} ' nin intrasellüler alana transportu
7. Mitokondride demir ve daha önce yapılmış olan protoporfirinden hem oluşması
8. Hem'in mitokondriden sitoplazmaya bırakılması
9. Son olarak, hem'in hemoglobin

Hepsidin (hepatik bakterisidal protein) demir absorpsiyonu ile ilgili olup, karaciğerde sentezlenen bir peptittir. Hepsidin intestinal absorpsiyonu regüle ederek hücre dışı demiri kontrol eder. Hepsidin sentezi, demir ihtiyacı ile ters orantılıdır; demir yüklenmesi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Hepsidin arttığı durumlarda demir emilimi ve demirin makrofajlardan yeniden kullanıma sunulmasının azaldığı gösterilmiştir. Hepsidin başlıca fonksiyonunun demir absorpsiyonun düzenlemesi olduğu, ayrıca inflamasyon ve konak savunmasında da aracı bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. İnsan hepsidini çok yüksek konsantrasyonlarda vücudu bakteri ve fungal enfeksiyonlara karşı koruma özelliği göstermektedir. Hepsidin, etkisini karaciğer hücreleri olan hepatositlerde, enterositlerin bazolateral ucunda, retikuloendotelyal makrofajlarda, eritrosit öncü hücrelerinde göstermektedir. Hepsidin sentezi, demir depoları ile ters orantılıdır; demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğerde hepsidin üretimi artar; demir depoları düşük olduğunda ise hepsidin üretimi azalır. Hepsidin büyük bir çoğunluğu karaciğerden sentezlenirken, az miktarda da olsa böbreklerde, pankreasta, makrofajlarda, yağ hücrelerinde, kalp kasında, retinada ve alveolar hücrelerde de hepsidin yapımını gösteren çalışmalar mevcuttur (54-56).

2.2.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları

Anemi sadece hematolojik bir patoloji değil, aynı zamanda birçok organın fonksiyonlarını etkileyen sistemik bir problemdir. DEA'da, solukluk, irritabilite, iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, taşikardi, sistolik üfürüm sık rastlanan klinik bulgulardır. DEA'da tüm anemilerde görülen anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulguya rastlanmaksızın, rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir (57, 58).

a) Santral sinir sistemi: Demir eksikliği anemisinde, hem hücre içinde, hem de hücre dışında bulunan demir içeren enzimler normal işlevlerini görememekte; bunun sonucunda hücresel işlevlerde, çocukların büyüme ve motor gelişimde, yine çocuklarda ağırlıklı olmak üzere davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, termoregülayonda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği anemisi gelişmeden önce depo demir miktarı azaldığı zaman, santral sinir sistemindeki demir azalır ve bunun sonucunda da psikomotor gelişim, davranış ve bilişsel işlev bozukluğu gelişebilir. DEA'nın çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkilediği, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük ölçümlere yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında görev almaktadır. Demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak dikkat eksikliği, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir. Vücuttaki depo demirin azalması ve buna bağlı olarak beyindeki demirin azalması ile dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi, fonksiyonu, degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesi bozulur. Demir eksikliğinin tiroid metabolizması üzerine de etkileri olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (59-62).

b) Gastrointestinal sistem: Geriatrik hasta popülasyonunda daha sık olmak üzere DEA; dil papillarında atrofi, glossit, yanak mukoza atrofisi ve cheilitis, angular stomatit oluşturabilir. Plummer–Winson veya Paterson–Brown–Kelly sendromunda özofagial webler görülmekte bu lezyon ileride özefagus karsinomu gelişimine de yol açabilmektedir. Gastrik asidite azalması ve gastrik mukoza atrofisinde; 3+ değerlikli demir +2 değerlikli demire dönüştürülemediği için, DEA meydana gelebilir. Daha çok çocuklarda olmak üzere pika hastalığı olan hastalar ince bağırsakta demir ile şelat oluşturarak demir emilimini bozan kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler (63-67).

c) Kardiovasküler sistem: DEA; kan vizkozitesinde azalma, sistemik vazodilatasyon, sodyum ve su retansiyonu, plazma volüm artışı, kardiyak hipertrofi, kardiyak outputta artış ve kalp yetmezliğine neden olabilir (68).

d) Kas-iskelet sistemi: Vücut demirinin önemli bir miktarı iskelet kaslarında bulunduğu için, DEA iskelet kasları üzerinde klinik açıdan belirgin bir etki oluşturabilmektedir. Hem miyoglobinin hem de mitokondriyal enzimlerin (sitokromlar ve demir-sülfür bileşikleri) yapısında bulunan demir; iskelet kaslarındaki enerji üretiminde hayati bir öneme sahiptir. Miyoglobin ve sitokrom konsantrasyonunda azalma, laktat dehidrogenaz enzim aktivitesinde artma, mitokondri sayısında azalma, mitokondri iç membranının kristallerinin yoğunluğunda azalma, aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya doğru kayma, azalmış kas kitlesi ve azalmış egzersiz kapasitesi, DEA'nın kas-iskelet sistemi üzerindeki iyi bilinen etkileri arasında sayılabilir (69).

Vitamin D ve kollajen sentezi için demir ve oksijen gerekli olduğu için, demir eksikliği kemik sağlığı açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Demir metabolizması bozuklukları ile kırık ve osteoporoz insidansı arasında bir ilişki tespit edilmiştir (70).

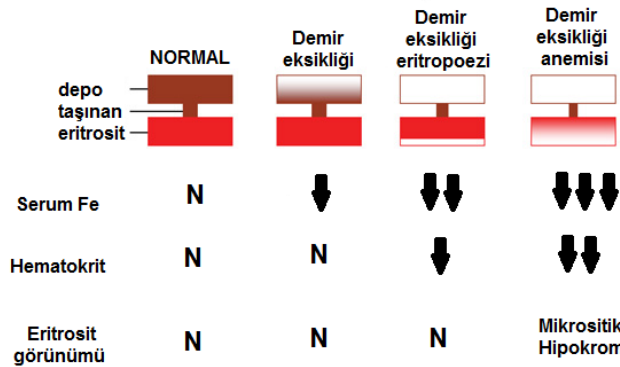
e) Hematolojik ve İmmünolojik sistem: Hem demir eksikliği hem de demir fazlalığı doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerinde önemli etkilere sahiptir. Patojen mikroorganizmalar, konak demirini kullanmak için hepsidin-ferroportin yolu gibi birtakım mekanizmalar geliştirmiştir. Buna karşılık vücutta, enfeksiyona cevap olarak demir tutma stratejileri de mevcuttur. Demir eksikliğinin timus atrofisine, T-lenfosit azalmasına, nötrofil fonksiyonlarının bozulmasına, makrofajların mikrobisidal aktivitelerinde azalmaya ve IL-2 üretiminde bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (71-73).

Şiddetli demir eksikliğinin sonuçlarından biri, eritrosit yaşam süresinin kısalmasıdır. Bu durum anemiyi daha da belirginleştirir. Söz konusu etkinin sebebi, eritrosit membranlarının esnekliğinin azalması ve bu nedenle eritrositlerin dalaktan geçerken dolaşımdan uzaklaştırılması olabilir. Yakın yıllarda eritrositlerin kendini öldürmesinin (eriptoz) de demir eksikliği durumunda hızlandığı bulunmuştur. Demir eksikliğinde, eritrosit içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak fosfolipit "scrambling"i stimüle olur. Böylece daha fazla fosfatidilserin hücre yüzeyine doğru yönelir. Membran yüzeyinde daha fazla fosfatidilserin bulunması, makrofajlarca tanınır ve böyle eritrositler dolaşımdan

uzaklaştırılır. Tüm bu sürecin oksidatif stres tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Demir eksikliğinde azalmış glutasyon peroksidaz aktivitesi, nedensel bir faktör olabilir (74).

2.2.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı

Dünya Sağlık Örgütü, erkeklerde 13 g/dL altındaki, kadınlarda ise 12 g/dL altındaki hemoglobin değerlerini anemi olarak tanımlamaktadır. Hemoglobin ve hematokrit seviyeleri aneminin şiddetini gösterir. DEA, hipokrom (MCHC<32 g/dL) ve mikrositer (MCV<80 fL) bir anemidir ve düşük demir depoları ile karakterizedir. Bununla birlikte, eritrositlerin normositik olması (yani MCV'nin normal olması) DEA tanısını ekarte ettirmez. RDW, DEA'nın erken dönemlerinde yükselmiş olabilir (>%14). Bu durum anizositoz olarak bilinir. Trombosit sayısının artması (>450,000/ μ l), DEA'da nadir değildir. Serum ölçümlerinde düşük demir düzeyi, düşük serum ferritin düzeyi, yüksek total demir bağlama kapasitesi DEA için tipiktir. Ferritin düzeyleri değerlendirilirken, ferritinin pozitif bir akut faz reaktanı olduğu unutulmamalıdır. Hemogram tahlili demir eksikliği tanısında oldukça değerli olmakla birlikte, demir eksikliğinin erken dönemlerinde normal olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Vücutta öncelikle demir depoları (ferritin) azalır ve bu erken dönemde serum demiri, hemoglobin ve hematokrit normal olabilir. Bir süre sonra serum demiri de azalacaktır. Anemi tablosu demir eksikliğinin son döneminde belirginleşir. (3, 34).

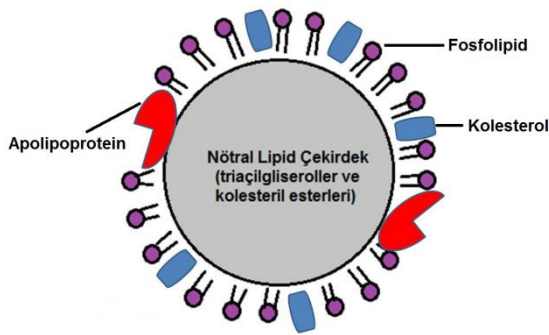


Şekil 3. Demir eksikliğinin farklı evrelerinde serum demiri, hematokrit ve eritrosit görünümü (75).

2.3. LİPİDLER

2.3.1. Lipidlerin Tanımı ve Çeşitleri

Lipid kelimesi, Yunanca dilinde "yağ" anlamına gelen lipos kelimesinden türemiştir. Lipidler, suda çözünmeyen, kloroform, eter ve toluen gibi organik çözücülerde yüksek oranda çözünebilir biyomoleküllerdir. Lipitler organizmada enerji deposu olma, sinyal iletimi, membran yapısının teşekkülü gibi birçok farklı role sahiptir. Membranda 3 farklı lipid türü bulunur: fosfolipitler, glikolipidler ve kolesterol. Lipitler suda çözünmediklerinden dolayı, kanda taşınabilmeleri için proteinlerle "lipoprotein" adı verilen kompleksler oluşturur. Lipoproteinler, bağırsağın enterositlerinden ve karaciğerin hepatositlerinden dolaşıma salınır. Tüm plazma lipoproteinleri, yapısal farklılıklar göstermekle birlikte, bazı ortak özelliklere sahiptir: (a) triaçilgliserol (trigliserit) ve kolesterol esterlerinden oluşan bir nötral çekirdek, (b) bu çekirdeğin etrafında bulunan tek katlı fosfolipit tabakası, esterleşmemiş kolesterol ve apolipoprotein olarak adlandırılan protein molekülleri (Şekil 4). (76-78).



Şekil 4. Lipoproteinlerin genel yapısı (78).

Plazma lipoproteinleri yoğunluklarına göre sınıflandırılır. Lipoproteinlerin yoğunluklarını belirleyen şey, protein içerikleridir; daha fazla protein içeren lipoproteinler, daha yüksek yoğunluğa sahiptir. Şilomikronlar, en büyük çapa sahip ve en az yoğunluğa sahip partiküllerdir. Temel bileşenleri trigliseritlerdir. Bağırsak tarafından sentezlenir ve bir öğünün ardından plazmada bol miktarda bulunur. VLDL (very low density lipoprotein), ağırlıklı olarak trigliserit içeren ve temel olarak karaciğer tarafından ve az miktarlarda bağırsak tarafından üretilen lipoproteindir. Trigliseritçe zengin lipoproteinler (şilomikronlar ve VLDL); bağırsak veya karaciğer tarafından üretilen trigliseridi, ya depolanması ya da enerji için kullanılması amacıyla vücudun diğer dokularına transfer eder. LDL (low density lipoprotein), şilomikronlar ve VLDL'deki trigliseritlerin lipolizi ile dolaşımda üretilir. HDL

(high density lipoprotein) karaciğer dışı periferel dokulardan kolesterolu alarak karaciğere getirir (78).

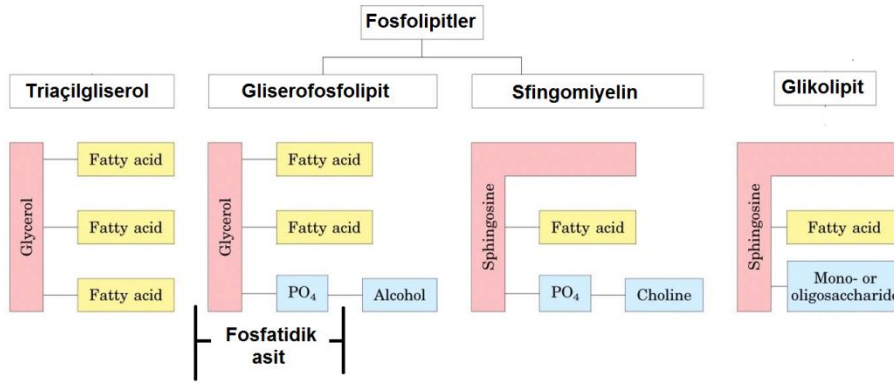
Tablo 6 . Lipoproteinlerin görevleri ve içerdikleri temel apoproteinler (79).

Lipoproteinler	Apoproteinler	Fonksiyon
Şilomikron	apoB-48, apoC, apoE	Trigliseritleri bağırsaktan karaciğer ve diğer dokulara transfer eder
VLDL	apoB-100, apoC, apoE	Trigliseritleri karaciğerden diğer dokulara transfer eder
LDL	apoB-100	Kolesterolu periferel dokulara transfer eder
HDL	apoA, apoC, apoD, apoE	Periferel dokulardan karaciğere kolesterolu transfer eder

Yağ asitleri, ya serbest olarak ya da diğer lipitlerin yapısal bir bileşeni olarak organizmada mevcuttur. Yağ asitlerinin isimleri, sıklıkla elde edildikleri kaynağa işaret eder. Örneğin, palmitik asit, "palm (hurma)" yağından; oleik asit, "olive (zeytin)" yağından; linoleik ve linolenik asitler, "linseed (keten tohumu)" yağından; araşidonik asit, "Arachis hypogea (yer fıstığı)" yağından köken alır. Bununla birlikte, yağ asitlerinin belli kurallara göre sistematik olarak isimlendirilmeleri de söz konusudur. Örneğin, oleik asit bilimsel olarak cis-9-oktadekenoik asit olarak isimlendirilir. Yağ asitleri, hidrojen ve karbon atomları arasında bulunan bağlara göre doymuş ya da doymamış olarak ikiye ayrılır. Karbon ve hidrojen atomları arasında tek bağ bulunduğu zaman doymuş, çift bağ bulunduğu zaman ise doymamış yağ asitleri olarak isimlendirilir (80).

Trigliseritler, organizmanın temel enerji depolarından birini teşkil eder. Trigliseritler, gliserol molekülünün yağ asitleri ile esterleşmesi sonucu oluşur. 1 yağ asidi içeren gliserol molekülüne monoasilgliserol, 2 yağ asidi içeren gliserol molekülüne diaasilgliserol ve 3 yağ asidi içeren gliserol molekülüne triasilgliserol (trigliserit) adı verilir (81).

Fosfolipitler, nonpolar olan triaçilgliserollerin aksine, nispeten polar özelliğe sahiptir. Fosfolipitlerin çoğu, gliserolden köken alır ve gliserolün 1. ve 2. pozisyonları yağ asitleri ile açilleni; 3. pozisyon ise fosforik asitle esterleşir. Eğer fosfat grubu serbest kalırsa, bu moleküle fosfatidik asit denir. Amino alkol türevleri fosfatidik aside eklenerek, çeşitli fosfolipitleri oluşturur. Örneğin, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin gibi (82).



Şekil 5. Triaçilgliserol, fosfolipit ve glikolipitlerin yapısı (83).

Kolesterol, membran yapısına katılan, safra asitlerinin, steroid hormonların ve D vitamininin öncül maddesi olan önemli bir lipiddir. Fizyolojik öneminin yanında, pek çok hastalığın patofizyolojisinde de rol oynamaktadır (84).

2.3.2. Lipidlerin Sindirimi

Lipit sindiriminin preduodenal safhasından iki enzim sorumludur: lingual lipaz ve gastrik lipaz. Lingual lipaz, lingual seröz glandlardan, gastrik lipaz ise midenin şef hücrelerinden salgılanır. Bu enzimlerin optimum pH'ları asidik aralığa denk gelir. Bu nedenle söz konusu enzimler esas olarak midede aktiftir. Bu enzimler esas olarak trigliseritler üzerinde etkilidir. Karaciğer tarafından üretilen safra asitleri, lipidleri küçük miçeller haline getirerek, onların duodenumda enzimler tarafından sindirilebilmelerine yardımcı olur. Triaçilgliserollerin 1. ve 3. pozisyonundaki yağ asitleri pankreatik lipaz tarafından parçalanır ve böylece monoaçilgliserol ve serbest yağ asitleri açığa çıkar. Kolesterol esterleri ise, pankreatik kolesterol ester hidrolaz tarafından kolesterol ve yağ asidine parçalanır. Pankreastan

salgılanan bir diğerk enzim de fosfolipaz A2 ve lizofosfolipazdır ve bu enzimler fosfolipitleri parçalar (85).

2.3.3. Plazma Lipitlerinin Genel Özellikleri

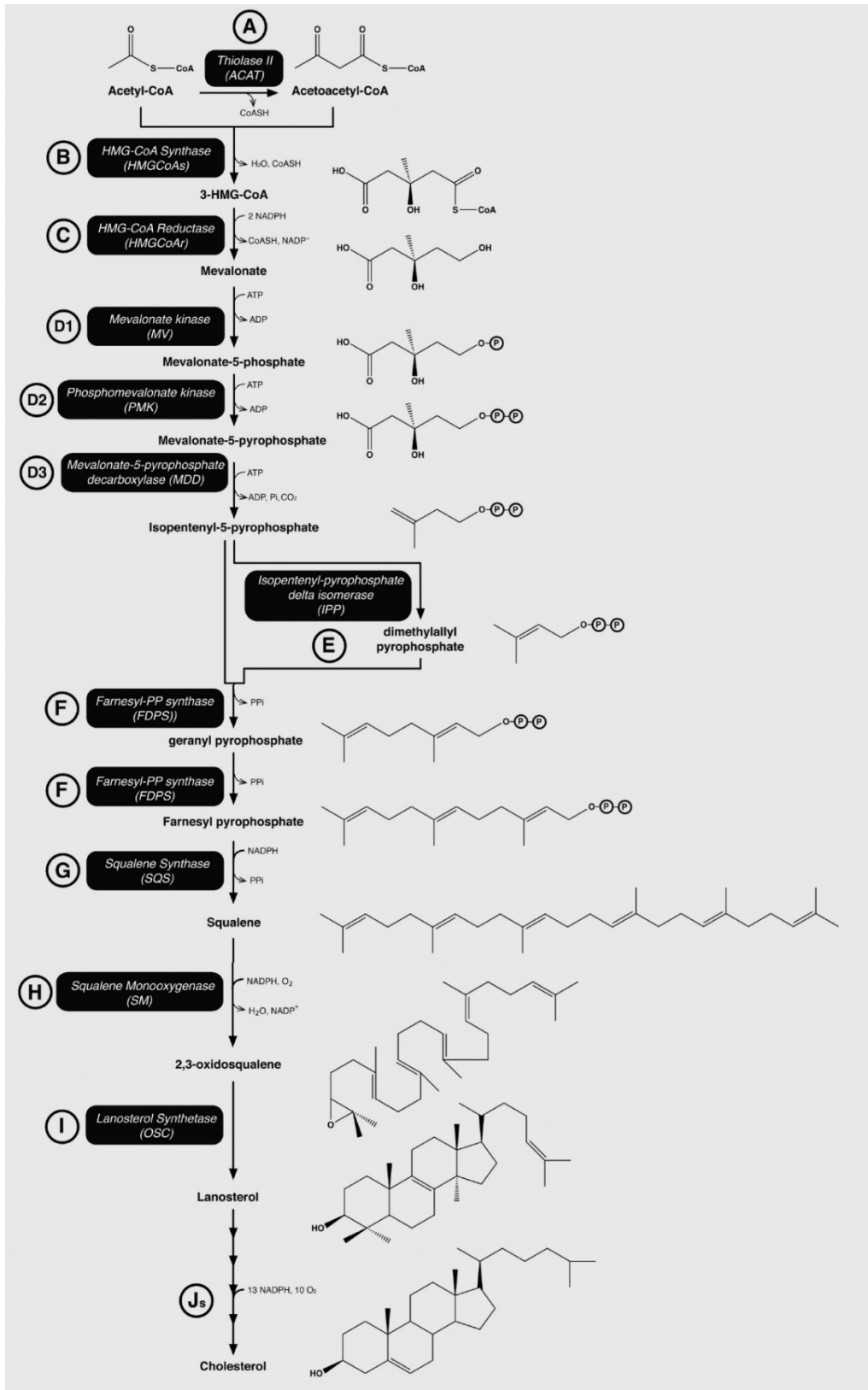
Lipid profili analizi birçok hastalığın riskinin belirlenmesinde kullanılır. Bu hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hipotiroidi, serebrovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları (hepatosteatozis, siroz), nefrotik sendrom, obezite, genetik dislipidemik hastalıklar ve metabolik sendrom sayılabilir (86, 87).

2.3.3.1. Kolesterol

Kolesterol, hücre membranlarının yapısal bir bileşeni ve steroid hormonlar ile safra asitlerinin öncül maddesidir. Kolesterolle olan ilgi, onun kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi nedeniyle son yarım yüzyılda giderek artmıştır. Kolesterol 4 birleşik halkadan oluşur; bunların 3 tanesi 6 karbonlu, 1 tanesi ise 5 karbonludur. Kolesterolde hidrokarbon iskelet hidrofobikken, hidroksil grubu içeren baş kısmı hidrofiliktir. Vücudumuzdaki kolesterol ya gıdalar yoluyla alınır ya da hücrelerde sentezlenir. Kolesterol seviyeleri, sentez ve absorpsiyon üzerinden regüle edilir; diyetle az miktarda kolesterol alındığı zaman, emilim ve sentez upregüle edilirken, diyetle kolesterol alımı yüksek olduğu zaman, ekskresyon hızı artar ve sentez hızı azalır (88).

Kolesterol biyosentezi başlıca 6 evrede meydana gelir (88):

1. Asetil-CoA'dan HMG CoA sentez edilmesi
2. 6 C'lu bir bileşik olan mevalonat'ın HMG CoA'dan sentez edilmesi (NADPH kullanılır ve burası hız kısıtlayıcı bir basamaktır)
3. Mevalonat'tan CO₂ kaybedilmesi ile izoprenoid birimlerin (isopentenil pirofosfat) oluşumu (magezyum ve ATP kullanılır)
4. 6 tane isoprenoid birimin bir ara ürün olan squalen molekülünü meydana getirmek üzere kondansasyona uğraması.
5. Squalenin ana steroid olan lanosterol'e dönüşümü (NADPH, FADH₂ ve OKSİJEN (O₂) kullanılır). Lanosterol kolesterol sentezinde ilk ortaya çıkan steroid bileşiktir.
6. Lanosterol'ün, 3 metil grubunu yitirerek kolesterolle dönüşümü (bu reaksiyonlarda NADPH ve O₂ kullanılır)



Şekil 6. Kolesterol sentezi (88).

a) HDL-K:

HDL, yapısal olarak, lipidlerden ve geniş miktarda proteinden oluşan yüksek yoğunluklu lipoproteindir. Yoğunluğu 1.063– 1.210 kg/L ve boyutu 5–17 nm kadardır. İçeriğinde başlıca fosfolipidler (%20-25) bulunur. İkinci sırada, kolesterol esterleri gelir (%15). Trigliseritler, serbest kolesterol ve sfingolipidler (başlıca sfingomiyelin) HDL'de bulunan diğer lipid türleridir (89).

HDL'de bulunan proteinler, şu şekilde sınıflandırılabilir (89):

- 1) Lipit transportuyla ilişkili proteinler (apolipoproteinler (apo), kolesterol ester transfer protein (CEPT) ve fosfolipid-transfer protein (PLTP))
- 2) Lipolitik enzimler (lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve paraoksonaz (PON)-1)
- 3) Akut faz cevabı proteinleri (serum amiloid A (SAA) ve apoJ)

HDL'de bulunan en önemli ve bol proteinler apoAI ve apoAII'dir ve bunlar total protein kütesinin %85-90'ını oluşturur. Geriye kalan miktar; apoC, apoE, apoD, apoM, apoAIV ve birtakım enzimlerce (CETP, LCAT, PON-1, glutatyon peroksidaz-1, platelet-active edici faktör asetilhidrolaz) oluşturulur. Bunlar HDL partiküllerinin tamamında bulunmaz ve bu nedenle HDL partikülleri arasında heterojenite söz konusudur. HDL oluşumu, başlıca karaciğer ve bağırsakta meydana gelir ve HDL periferel dokulardan topladığı kolesterolü karaciğere taşımakla görevlidir. Bu özelliğinden ötürü, özellikle kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (89).

LCAT, karaciğerde sentez edilip, plazmaya sekrete edilen bir enzimdir. Özellikle HDL'deki kolesterolü esterleştirir. Bu olay, periferel dokulardan kolesterolün çekilmesinde önemlidir. ApoA-I LCAT'ın temel katalitik aktivatörüdür. ApoA-II'nin HDL metabolizmasındaki etkileri kompleks ve tartışmalıdır (90-92).

Normal sağlıklı insanlarda kadınlarda kanda HDL-K düzeyi 50 mg/dL'den, erkeklerde ise 40 mg/dL'den daha yüksektir (87).

b) LDL-K:

LDL, plazmada VLDL'den oluşur. Trigliserit içeriği düşük, kolesterol içeriği oldukça yüksektir ve periferel dokulara kolesterol taşımakla görevlidir. apoB-100 reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınabilir. Normal sağlıklı insanlarda kanda LDL-K düzeyinin 130 mg/dL'den düşük olması istenir; 130-159 mg/dL arasında olması sınırda yüksek ve 160 mg/dL'den fazla olması yüksek olarak kabul edilir. Bozulmuş LDL metabolizması koroner

arter hastalıkları için önemli bir risk oluşturur. LDL-K'nın okside olup makrofajlar tarafından yutulup köpük hücrelerin oluşması ile ateroskleroz meydana gelmektedir. Problemin özellikle boyutu küçük, yoğunluğu yüksek LDL partiküllerinin yüksek seviyelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (78, 87, 93, 94).

c) VLDL-C:

VLDL, karaciğerde sentezlenir ve triaçilgliserol, fosfolipid ve kolesterolü diğer dokulara transfer eder. Yoğunluğu 1006 kg/L'nin altındadır. Dış yapısında ApoB-100, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III ve ApoE molekülleri içerir. Bu proteinlerin her birinin ayrı ayrı görevleri mevcuttur ve eksikliklerinde çeşitli hastalıklar meydana gelir. Örneğin, ApoC-II LPL'yi aktive ederek VLDL'deki TG'den serbest yağ asitlerin salıverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve daha sonra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) molekülüne dönüştürülür. LPL vasıtasıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden salıverilen yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde ileride ihtiyaç halinde kullanılmak üzere TG olarak depolanır. Ailesel hipertrigliseridemilerde artmış VLDL üretimi ve azalmış yıkımı vardır; bu hastalarda hipertrigliseridemiden dolayı özellikle pankreatit hastalığının meydana gelme olasılığı yüksektir (95, 96).

2.3.3.2. Trigliseritler

Besinlerdeki lipidler lipaz olarak bilinen enzimler ile (gastrik lipaz, lingual lipaz vb enzimler aracılığıyla) yıkılmakta ve emilime hazır hale gelmektedir. Trigliseridlere aynı zamanda "triaçilgliserol" adı verilmektedir. Triaçilgliseroller ince bağırsaklara geldiği zaman lipaz enzimleri aracılığıyla 1. ve 3. karbonlara bağlı yağ asitleri öncelikli olarak uzaklaştırılır ve bu şekilde ortaya çıkan 2-monoaçilgliserol ve yağ asitleri bağırsak mukoza hücrelerinden emilebilir. Açıl-CoA sentetaz adı verilen enzimin yardımıyla, ATP, CoA ve Mg⁺² iyonu ile beraber, yağ asitlerinden yağ asidinin aktif formu olan "yağ asidi açıl-CoA" meydana gelir. Bağırsak mukoza hücrelerince absorbe edilen 2-monoaçilgliserollerden, yağ açıl-CoA türevleri kullanılarak açıl transferazlar tarafından triaçilgliseroller sentezlenir. Lipidlerin sindirimi ve emiliminden sonra, ince bağırsak iç yüzeyindeki mukoza hücrelerinde besin kaynaklı trigliseridler bu şekilde yeniden oluşturulur. Aynı zamanda karaciğer başta olmak

belirlenmesi ve sekonder dislipidemi nedenlerinin araştırılması önemlidir. Bunun dışında, hastanın metabolik durumu ve alışkanlıkları değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesinde; hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabet öyküsü ve erken yaşta kardiyovasküler hastalıklar açısından aile öyküsü sorulmalıdır. Sekonder dislipidemi nedenlerini tespit etmek için; diyabet, hipotiroidi, karaciğer ve böbrek hastalıklarının varlığı, alkol ve ilaç kullanımı (steroidler, oral kontraseptifler, β -blokerler, tiazid diüretikleri, androjen preparatları, antikonvulsanlar, fenotiazinler ve bazı antiviral ajanlar gibi) sorgulanmalıdır. Metabolik durumun ve alışkanlıkların belirlemesi amacıyla da; hastanın boyu, ağırlığı, bel çevresi ve arteriyel kan basıncı ölçülmeli, beslenme alışkanlıkları ve günlük fiziki aktivitesi hakkında bilgi edinilmelidir. Ayrıca dislipidemi öyküsü, uygulanan diyet programları ve kullanıldığı ilaçlar not edilmeli ve semptomatik kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ile ailevi hiperlipidemiler açısından da hasta değerlendirilmelidir. Dislipidemi tedavisinde primer hedef, LDL-K'yı düşürmektir. TG yüksekliğinin tedavi edilerek kardiyovasküler riskin düşürülmesi tartışmalı bir konudur. Ancak, TG düzeyi ≥ 500 mg/dL ise, tedavide asıl hedef TG düzeylerini düşürmek olmalıdır (87).

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER:

Çalışmamız, 2015 yılının Nisan, Mayıs ve Haziran aylarında, Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 18-44 yaş arası premenopozal 60 kadın hastanın dosya kayıtları incelenerek yapıldı. Hemoglobün değeri 12 mg/dL'nin altında olan 30 birey hasta grubu olarak seçildi. Hemoglobün değeri 12 mg/dL'nin üzerinde olan 30 birey ise kontrol grubu olarak tanımlandı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 27.09.2017 tarih ve 08 numaralı oturum, 157 sayılı izin alınmıştır.

Dosya verilerinin kaydedildiği dönemde aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan olgular çalışma dışı bırakıldı:

1. Demir eksikliği anemisi ile beraber vitamin B12 veya folik asit vitamini eksikliği saptananlar
2. Çalışma öncesi son 6 ayda herhangi bir demir preparatı ya da immunosupresif ilaç kullanmış olmak

3. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, kollajen doku hastalığı, çölyak hastalığı, hipo/hipertiroidi, hipo/hiperparatiroidi, DM, prediyabet, Cushing sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, malignite, malnütrisyon, malabsorpsiyon ve aktif enfeksiyon varlığı
4. VKİ > 30 olan hastalar

Kontrol grubundaki bireylerin seçiminde; herhangi bir ek hastalığın olmaması, VKİ>30 olmaması ve DEA olmaması kriter olarak alındı.

Tam kan sayımı analizi, etilenediaminetetraasetik asid (EDTA) içeren tüplere alınan kanda, BT PRO 2401 (Bilimsel Tıbbi Ürünler, Türkiye) cihazı ile gerçekleştirildi.

Serum AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Demir, Demir Bağlama Kapasitesi (DBK), TG, Total Kolesterol, HDL-K düzeyleri, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi. LDL-K düzeyleri Friedawald Formülü ($LDL-K = TK - [HDL-K + TG/5]$) kullanılarak hesaplandı. TG düzeylerinin 400 mg/dL ve üzerinde olması halinde LDL-K direkt olarak otoanalizörde ölçüldü.

Serum Vitamin B12, Folat, Ferritin düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ); Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesiyle ($ağırlık/boy^2$ -kg/m²) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile, varyans eşitliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerde parametrik testler; normal dağılım göstermeyen verilerde ise nonparametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında, Independent-Samples T-Test veya Mann Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Demografik Özellikleri

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları 18 ile 44 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması hasta grubunda $30,93 \pm 9,06$ yıl, kontrol grubunda ise $27,00 \pm 5,97$ yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu ($p=0,052$). Hasta ve kontrol gruplarının VKİ'leri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,465$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların Demografik Özellikleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:30) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:30) ORT±SS	P Değeri
YAŞ (yıl)	$30,93 \pm 9,06$	$27,00 \pm 5,97$	0,052
VKİ (kg/m ²)	$22,81 \pm 2,94$	$22,25 \pm 2,93$	0,465

Hasta ve kontrol grubunun kan değerleri yönünden yapılan istatistiksel analizinde AST, ALT, Üre, Vitamin B12 ve Folat düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamazken ($p>0,05$), kreatinin değerleri hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0.012$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların Biyokimyasal Değerleri

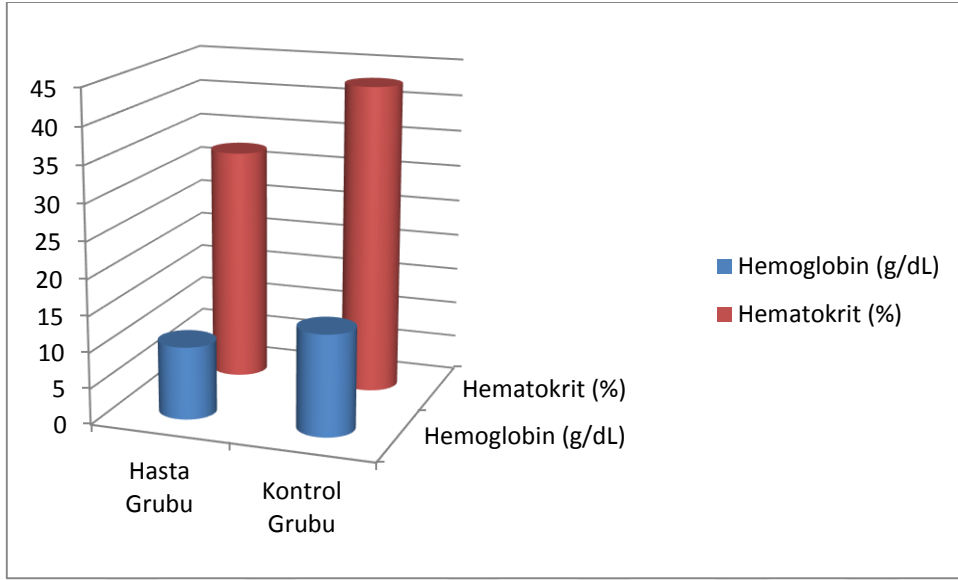
Parametreler	Hasta Grubu (n:30) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:30) ORT±SS	P Değeri
AST	$16,23 \pm 3,17$	$16,67 \pm 3,31$	0,607
ALT	$12,37 \pm 3,80$	$14,93 \pm 4,67$	0,23
ÜRE	$24,47 \pm 6,95$	$23,87 \pm 4,87$	0,700
KREATİNİN	$0,64 \pm 0,082$	$0,69 \pm 0,082$	0,012
VİTAMİN B12	$261,93 \pm 82,56$	$275,67 \pm 92,45$	0,546
FOLAT	$7,36 \pm 2,22$	$7,55 \pm 2,04$	0,735

Grupların hemogram parametreleri arasında, hastaların DEA tablosuyla uyumlu olarak istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar vardı. Hasta grubunun hemoglobin düzeyi $10,15 \pm 1,07$ gr/dL ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyi $14,11 \pm 1,00$ gr/dL olarak

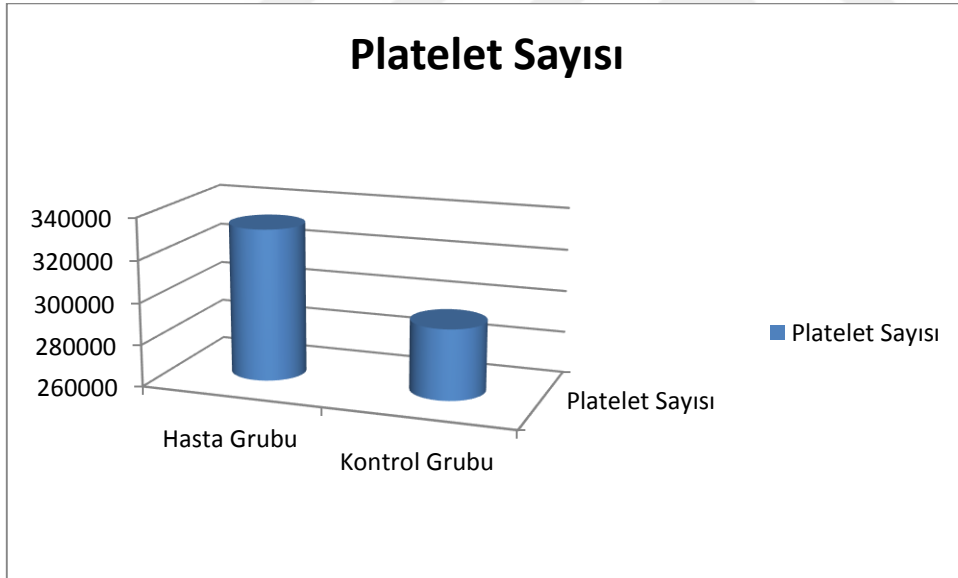
bulundu. Hasta grubunun hematokrit düzeyi $32,36 \pm 2,79$ ve kontrol grubunun hematokrit düzeyi $42,77 \pm 3,12$ olarak bulundu. Hasta grubunun trombosit (PLT) düzeyi 332567 ± 68287 ($/\mu\text{L}$) ve kontrol grubunun trombosit (PLT) sayısı 293567 ± 60241 ($/\mu\text{L}$) olarak bulundu. Hasta grubunun MCV düzeyi $70,56 \pm 5,99$ (fL) ve kontrol grubunun MCV düzeyi $88,77 \pm 4,19$ (fL) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Hasta grubunun MCH düzeyi $22,87 \pm 3,29$ (pg) ve kontrol grubunun MCH düzeyi $29,32 \pm 1,46$ (pg) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Hasta grubunun MCHC düzeyi $31,41 \pm 1,33$ (g/dL) ve kontrol grubunun MCHC düzeyi $33,02 \pm 1,06$ (g/dL) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Hasta grubunun Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değeri $18,03 \pm 2,01$ (%) ve kontrol grubunun Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değeri $14,96 \pm 1,14$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Hasta grubunun Eritrosit Sayısı $4,60 \pm 0,38$ ($10^6/\text{mm}^3$) ve kontrol grubunun Eritrosit Sayısı $4,82 \pm 0,35$ ($10^6/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,026$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Hemogram Parametreleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:30) ORTALAMA\pmSS	Kontrol Grubu (n:30) ORTALAMA\pmSS	P Değeri
HGB (gr/dL)	10,15 \pm 1,07	14,11 \pm 1,00	<0,001
HCT (%)	32,36 \pm 2,79	42,77 \pm 3,12	<0,001
MCV (fL)	70,56 \pm 5,99	88,77 \pm 4,19	<0,001
MCH (pg)	22,87 \pm 3,29	29,32 \pm 1,46	<0,001
MCHC (g/dL)	31,41 \pm 1,33	33,02 \pm 1,06	<0,001
RDW (%)	18,03 \pm 2,01	14,96 \pm 1,14	<0,001
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	4,60 \pm 0,38	4,82 \pm 0,35	0,026
PLT ($/\mu\text{L}$)	332567 \pm 68287	293567 \pm 60241	0,022



Şekil 8. Grupların HGB ve HCT düzeyleri



Şekil 9. Grupların Trombosit (PLT) Düzeyleri

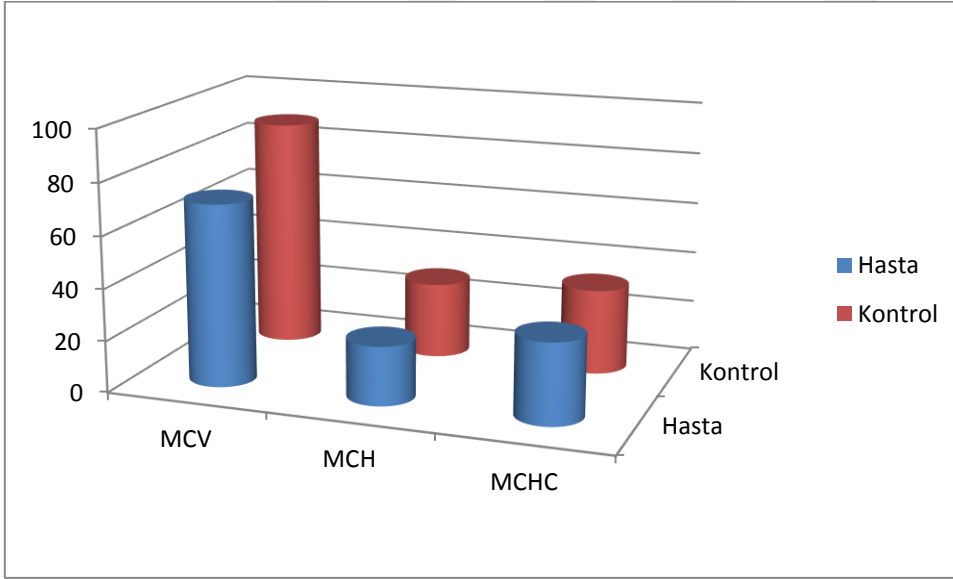
Tablo 10. Grupların Ferritin, Glukoz ve Trigliserid değerleri.

Parametreler	Hasta Grubu (n:30) ORTANCA (min-max)	Kontrol Grubu (n:30) ORTANCA (min-max)	P Değeri
Ferritin	3,850 (1,2-9,7)	24,150 (15,4-80,2)	0,001

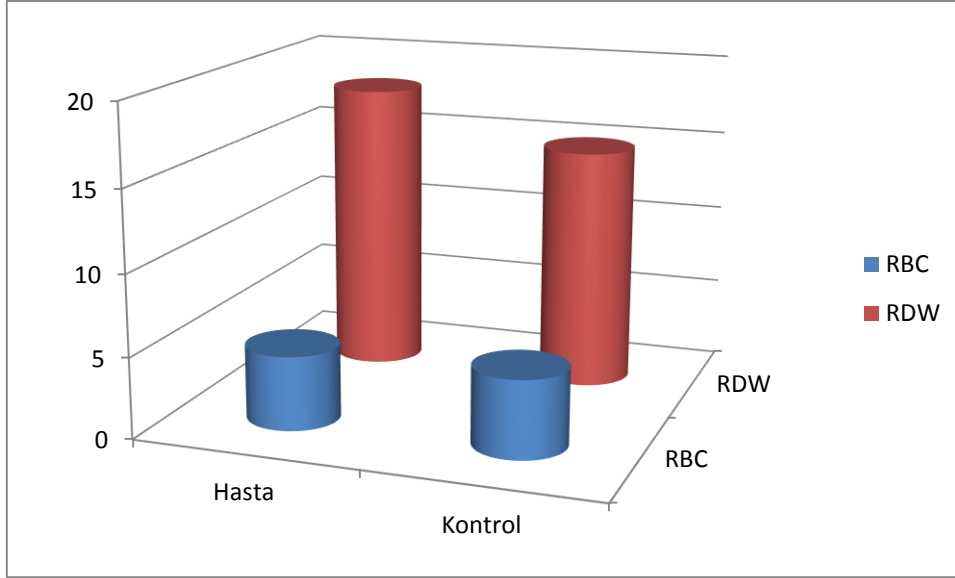
Glukoz	94,00 (79,00-99,00)	91,00 (69,00-99,00)	0,064
Trigliserid	68,00 (42,00-128,00)	64,50 (40,00-232,00)	0,900

Tablo 11. Total kolesterol,HDL-K,LDL-K değerleri.

Parametreler	Hasta Grubu (n:30) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:30) ORT±SS	P Değeri
Total Kolesterol	161,27 ± 28,29	160,30 ± 22,38	0,884
HDL-K	56,87 ± 14,39	56,73 ± 13,28	0,970
LDL-K	89,95 ± 26,48	88,32 ± 17,41	0,779



Şekil 10. Grupların MCV-MCH-MCHC düzeyleri



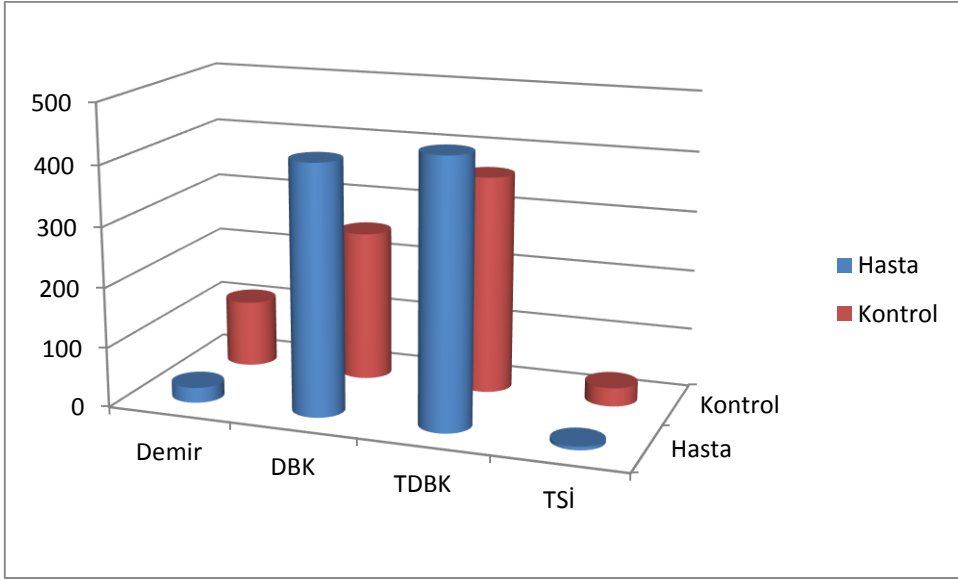
Şekil 11. Grupların RBC ve RDW düzeyleri.

Hasta grubunun serum Demir düzeyi $25,50 \pm 9,41$ ($\mu\text{g/dL}$) ve kontrol grubunun serum Demir düzeyi $112,07 \pm 37,90$ ($\mu\text{g/dL}$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Hasta grubunun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $5,82 \pm 2,19$ (%) ve kontrol grubunun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $31,08 \pm 10,73$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Hasta grubunun serum DBK değeri $415,0 \pm 42,80$ ($\mu\text{g/dL}$) ve kontrol grubunun serum DBK değeri $251,87 \pm 54,00$ ($\mu\text{g/dL}$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Hasta grubunun TDBK değeri $441,27 \pm 40,63$ (%) ve kontrol grubunun TDBK değeri $363,93 \pm 42,85$ (%) olarak bulundu. . Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların Demir parametreleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:30) ORT \pm SS	Kontrol Grubu (n:30) ORT \pm SS	P Değeri
DEMİR ($\mu\text{g/dL}$)	25,50 \pm 9,41	112,07 \pm 37,90	<0,001

DBK ($\mu\text{g/dL}$)	415,0 \pm 42,80	251,87 \pm 54,00	<0,001
TDBK ($\mu\text{g/dL}$)	441,27 \pm 40,63	363,93 \pm 42,85	<0,001
TSİ (%)	5,82 \pm 2,19	31,08 \pm 10,73	<0,001



Şekil 12. Grupların Demir parametreleri.

5. TARTIŞMA

Serum lipit seviyelerinin yüksekliği; koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabet gibi önemli hastalıklarla olan yakın ilişkisinden ötürü, morbidite ve mortalitenin başlıca sebepleri arasında kabul edilmektedir (102). Serum lipit seviyeleri üzerinde etkili olduğu bilinen birçok genetik ve çevresel faktör tanımlanmış olmakla birlikte, bu konu hala tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir (87). DEA, dünya genelinde aneminin başlıca nedenidir ve yüksek bir prevalansa sahiptir (25). DEA'nın lipit profiliyle ilişkisi hakkında bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar mevcuttur.

Hay ve ark. (103) normal ve demirden fakir diyetle beslenen gebe ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, serum trigliserit düzeylerinin yükseldiğini gözlemlemişler ve bu durumu lipogenezle ilişkili enzimlerin ekspresyonundaki bir artışla ilişkilendirmişlerdir. Erkek ratlar

üzerinde yapılan benzer bir çalışmada da, demir eksikliğine cevap olarak lipojenik genlerin ekspresyonunun arttığı, β -oksidasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunun azaldığı ve serum trigliserit seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (104). Merono ve ark. (105, 106) demir eksikliği anemisi olan kadın hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada, serum trigliserit düzeylerinin kontrol grubundakinden anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Söz konusu çalışmalarda, trigliserit düzeyindeki artışın; trigliseritçe zengin lipoproteinlerin gecikmiş katabolizmasına, artmış hepatik VLDL üretimine ve karnitin seviyelerindeki azalmaya bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondri membranına transferinden sorumlu bir molekül olarak bilinir ve demir, karnitin biyosentezinde görev alan kofaktörlerden biridir (107). Yapılan araştırmalarda, demir eksikliğine sahip çocuklarda serum karnitin konsantrasyonlarının düştüğü ve karnitin verilen koroner arter hastalarında trigliserit seviyelerinin bir miktar azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (108). Bu çalışmalara dayanarak, demir eksikliğine sekonder olarak gelişen karnitin eksikliğinin trigliserit seviyelerinde bir artışa yol açabileceği öne sürülebilir. Başka bir çalışmada da, demir eksikliği anemisi olan kadınlarda, serum trigliserit seviyelerinin kontrollerdekine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (109). Verma ve ark. (110), yaş ve cinsiyet açısından farklılık göstermeyen Hintli erişkinlerde, demir eksikliğine sahip bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek trigliserit düzeylerine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada, 3 aylık oral demir tedavisi sonucu, trigliserit düzeylerinin azaldığı da rapor edilmiştir. Bununla birlikte, literatürde, demir eksikliği olan kişilerde trigliserit seviyelerinin azalabileceğini gösteren yayınlar da vardır. Özdemir ve ark. (111), demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda, anemi tedavisini takiben trigliserit seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Minamiyama ve ark. (112) demirden fakir diyetle beslenen tip 2 diyabetli ratlarda, normal diyetle beslenenlere göre trigliserit seviyelerinin azaldığını bildirmişler ve bu etkinin, demir azlığının oksidatif stresi azaltması ve insülin direncini iyileştirmesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Kim ve ark. (113) ise, yüksek demir içerikli diyetle beslenen ratlarda; trigliserit seviyelerinin arttığını ve hepatik üretim ve sekresyonun normal olduğunu, buna karşılık serum lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak trigliserit klirensinin azaldığını belirlemişlerdir. Bu çalışmada, demirin lipoprotein lipaz aktivitesini doza bağımlı şekilde azalttığı gösterilmiş ve demir seviyelerinin düşürülmesinin trigliserit seviyelerini de düşüreceği tespit edilmiştir. Shirvani ve ark. (114) yaşlı hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada, demir eksikliği anemisine sahip kişilerde kontrol grubundakine göre serum

trigliserit seviyelerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Demir eksikliği anemisinde yaygın olarak görülen iştah kaybının, serum düzeyleri diyetle yakından ilişkili olan trigliserit seviyelerindeki azalmadan sorumlu olabileceği ileri sürülebilir (115, 116). Yılmaz ve ark. (117), demir eksikliği anemisinde trigliserit azalmasının sadece erkekler için geçerli olabileceğini rapor etmişlerdir. Literatürde, serum trigliserit seviyelerinin demir eksikliği anemisiyle ilişkisiz olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Pamuk ve ark. (118) demir eksikliği anemisi olan ve olmayan kişiler arasında, serum trigliserit düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığını belirlemişlerdir. Benzer şekilde Hsu ve ark. (119) da, yaşlı kişiler üzerinde yaptıkları çalışmada, demir eksikliği olan kişilerin trigliserit düzeylerinin, demir eksikliği olmayan kişilerininkine göre istatistiksel olarak farklılık arz etmediğini bildirmişlerdir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, demirden fakir diyetle beslenen ratlarda serum trigliserit düzeylerinin anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Yılmaz ve ark. (117) ise, demir eksikliği anemisinde trigliserit azalmasının sadece erkekler için geçerli olabileceğini ve kadınlarda trigliserit düzeylerinin farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada, demir eksikliği anemisi olan hastaların trigliserit düzeylerinin, demir eksikliği olmayan sağlıklı kontrollerdekine göre istatistiksel açıdan önemli bir farklılık arz etmediğini tespit ettik. Bu sonuç, demir eksikliğin serum trigliserit düzeylerini hem artırıcı hem de azaltıcı yönde birtakım etkilerinin olmasına bağlanabilir

Ozdemir ve ark. (111), demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda, total kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrollerdekine göre daha düşük olduğunu ve anemi tedavisinden sonra total kolesterol seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Söz konusu çalışmada bu etkinin; kolesterol sentezinin ve kolesterolün dokulardan plazmaya mobilizasyonunun azalmasıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Minamiyama ve ark. (112) ise, demir eksikliğin serum total kolesterol seviyelerini düşürücü etkisini ratlarda tespit etmişlerdir. Ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da, demir eksikliği olan ratlarda serum total kolesterolünün daha düşük olduğu ve demirden zengin diyetin total kolesterolü artırdığı belirlenmiştir (113). Merono ve ark. (106) da, demir eksikliği olan kadın hastalarda, serum total kolesterol düzeyini daha düşük bulmuşlar; ancak i.v. demir tedavisine rağmen erken dönemde lipit profilinde bir değişim tespit edememişlerdir. Ratlar üzerinde

yapılan geniş kapsamlı bir çalışma; demirden fakir diyetin, safra akışını, kolesterolün safraya sekresyonundan sorumlu taşıyıcının gen ekspresyonunu ve kolesterolü safra asitlerine dönüştüren hız kısıtlayıcı enzime ait gen ekspresyonunu artırdığını ve böylece serum total kolesterol seviyesini düşürdüğünü göstermiştir (120). Shirvani ve ark. (114) demir eksikliği anemisi olan yaşlı hastalarda, sağlıklı kontrollerdekine göre total kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, eritrosit sayısının kolesterol sentezi ve dokulardan plazmaya kolesterol geçişi üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Yılmaz ve ark. (117) ise, demir eksikliği anemisinde kolesterol azalmasının sadece erkekler için geçerli olabileceğini ve kadınlarda serum total kolesterol düzeylerinin farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, literatürde demir eksikliğin serum total kolesterol düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (105, 118, 119). Biz de, yaptığımız çalışmada, demir eksikliği anemisinin serum total kolesterol seviyelerini anlamlı bir şekilde etkilemediğini bulduk. Bu bulgu, literatürde her ne kadar serum total kolesterol düzeylerini düşürücü yönde bazı mekanizmaların demir eksikliği ile tetiklenmesinin mümkün olduğu ifade edilmiş olsa da, premenopozal kadın hastalarda bunun istatistiksel bir farklılık doğuracak kadar güçlü bir etki olmadığına işaret etmektedir. Bununla birlikte, meselenin tam olarak aydınlatılabilmesi için, geniş hasta sayılarıyla yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Ozdemir ve ark. (111), demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda, LDL-C düzeylerinin sağlıklı kontrollerdekine göre daha düşük olduğunu ve anemi tedavisinden sonra LDL-C seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Minamiyama ve ark. (112) ise, demir eksikliğin serum LDL-C seviyelerini düşürücü etkisini ratlarda tespit etmişlerdir. Hintli erişkinlerde yapılan bir çalışmada, demir eksikliğine sahip bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha düşük LDL-C düzeylerine sahip olduğu; ancak 3 aylık oral demir tedavisi sonucu, LDL-C düzeylerinde herhangi bir anlamlı değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (110). Shirvani ve ark. (114) ise, yaşlı hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada, demir eksikliği anemisine sahip kişilerde kontrol grubundakine göre serum LDL-C seviyelerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, literatürde, demir eksikliğin LDL-C seviyelerini etkilemediğini (105, 106, 118, 117), hatta kadınlarda artırdığını (117) gösteren çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamızda, demir eksikliğin LDL-C seviyelerini etkilemediğini tespit ettik.

Merono ve ark. (105) demir eksikliği anemisi olan kadın hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada, serum HDL-C düzeylerinin kontrol grubundakinden anlamlı şekilde daha düşük olduğunu ve serum ferritin düzeyleri ile HDL-C düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu tespit etmişlerdir. Söz konusu çalışmada, HDL-C düzeyindeki düşüşün; trigliseritçe zengin lipoproteinlerin artışından dolayı meydana gelen kolesteril ester transfer protein (CETP) aktivitesindeki indüksiyona bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, benzer çalışmalarla teyit edilmiştir (109, 106). Minamiyama ve ark. (112) demirden fakir diyetle beslenen tip 2 diyabetli ratlarda, normal diyetle beslenenlere göre HDL-C seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir. Ratların ve farelerin CETP aktivitesinden yoksun olduğu bilinmektedir (121). Bu nedenle, demir eksikliği anemisinde HDL-C seviyelerindeki muhtemel azalmayı, yalnızca artan CETP aktivitesiyle ilişkilendirmek doğru olmayabilir. Ayrıca, literatürde, demir eksikliğinin HDL-C seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını rapor eden çalışmalar da vardır (111, 114, 117-119). Biz de, yaptığımız çalışmada, demir eksikliği anemisine sahip kişilerde, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, HDL-C seviyelerinin anlamlı bir farklılık göstermediğini tespit ettik. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıkların sebeplerinin aydınlatılabilmesi ve demir eksikliği ile serum HDL-C seviyeleri arasındaki ilişkinin net olarak anlaşılabilmesi için, daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görölmektedir.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada, demir eksikliği anemisinin premenopozal kadınlarda lipit profili üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını gördük. Literatürde, bu konuyla alakalı olarak yapılan çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Meselenin tüm yönleriyle ortaya konulabilmesi için, özellikle muhtemel moleküler mekanizmaların aydınlatılabilmesi için, daha fazla sayıda çalışmanın yapılmasına ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-50.
2. Araujo CR, Uchimura TT, Fujimori E, Nishida FS, Veloso GB, Szarfarc SC. Hemoglobin levels and prevalence of anemia in pregnant women assisted in primary health care services, before and after fortification of flour. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(2):535-45.
3. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):177-84.
4. Kassebaum NJ; GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):247-308.
5. Tang M, Armstrong CL, Leidy HJ, Campbell WW. Normal vs. high-protein weight loss diets in men: effects on body composition and indices of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):E204-10.
6. Phan CT, Tso P. Intestinal lipid absorption and transport. *Front Biosci*. 2001;6:D299-319.
7. Maxfield FR, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature*. 2005;438(7068):612-21.
8. Dickschat JS. Lipids: fatty acids and derivatives, polyketides and isoprenoids. *Beilstein J Org Chem*. 2017;13:793-794.
9. Soliman AT, De Sanctis V, Kalra S. Anemia and growth. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(Suppl 1):S1-5.
10. DeBose-Boyd RA. Feedback regulation of cholesterol synthesis: sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. *Cell Res*. 2008;18(6):609-21.
11. Citak EC, Citak FE, Kurekci AE. Serum carnitine levels in children with iron-deficiency anemia with or without pica. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(5):381-5.
12. Endres HG, Wedding U, Pittrow D, Thiem U, Trampisch HJ, Diehm C. Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact on 5-year mortality risk and differences between men and women. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1143-58.

13. Windsor JS, Rodway GW. Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude. *Postgrad Med J.* 2007;83(977):148-51.
14. <https://medlineplus.gov/ency/article/003648.htm> Son Erişim Tarihi: 27.05.2018
15. <https://medlineplus.gov/ency/article/003644.htm> Son Erişim Tarihi: 27.05.2018
16. <https://labtestsonline.org/tests/reticulocytes> Son Erişim Tarihi: 27.05.2018
17. <https://labtestsonline.org/tests/hematocrit> Son Erişim Tarihi: 27.05.2018
18. <https://www.mavomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/9109> Son Erişim Tarihi: 27.05.2018
19. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015;52(4):261-9.
20. Davenport J. Macrocytic anemia. *Am Fam Physician.* 1996;53(1):155-62.
21. Chrobak L. Microcytic and hypochromic anemias. *Vnitr Lek.* 2001;47(3):166-74.
22. Eker Şimşek E. (2013). Van ve Yöresindeki Geriatrik Hasta Popülasyonunda Anemi Sıklığı ve Sınıflandırılması. (Uzmanlık Tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Van.
23. De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp.* 2014;29(6):1240-9.
24. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: A review. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(3):373-379.
25. World Health Organization (WHO) The Global Prevalence of Anaemia in 2011. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2015.
26. McMahan LP. Iron deficiency in pregnancy. *Obstetric Medicine.* 2010;3(1):17-24.
27. Barr F, Brabin L, Agbaje S, Buseri F, Ikimalo J, Briggs N. Reducing iron deficiency anaemia due to heavy menstrual blood loss in Nigerian rural adolescents. *Public Health Nutr.* 1998;1(4):249-57.
28. Agha F, Sadaruddin A, Khan RA, Ghafoor A. Iron deficiency in adolescents. *J Pak Med Assoc.* 1992;42(1):3-5.
29. Rüfer A, Criblez D, Wullemin WA. Iron-deficiency anemia and gastrointestinal bleeding. *Ther Umsch.* 2006;63(5):339-43.
30. Kim BS, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):467-78.

31. von Drygalski A, Andris DA. Anemia after bariatric surgery: more than just iron deficiency. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(2):217-26.
32. Albonico M, Stoltzfus RJ, Savioli L, Tielsch JM, Chwaya HM, Ercole E, et al. Epidemiological evidence for a differential effect of hookworm species, *Ancylostoma duodenale* or *Necator americanus*, on iron status of children. *Int J Epidemiol.* 1998;27(3):530-7.
33. Agarwal R. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease: Uncertainties and cautions. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl 1:S78-S82.
34. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(1):11-9.
35. de Moraes NS, Figueiredo MS. Challenges in the diagnosis of iron deficiency anemia in aged people. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(3):191-192.
36. Kotze MJ, van Velden DP, van Rensburg SJ, Erasmus R. Pathogenic Mechanisms Underlying Iron Deficiency and Iron Overload: New Insights for Clinical Application. *EJIFCC.* 2009;20(2):108-23.
37. Kiss JE. Laboratory and genetic assessment of iron deficiency in blood donors. *Clin Lab Med.* 2015;35(1):73-91.
38. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecdar T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(3):173-181.
39. Sawicki KT, Chang HC, Ardehali H. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001138.
40. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014;19(2):164-74.
41. Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med.* 2014;45(2):92-102.
42. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008;88(1):7-15.
43. Lishnevsky M, Young LC, Woods SJ, Groshong SD, Basaraba RJ, Gilchrist JM, et al. Microhemorrhage is an early event in the pulmonary fibrotic disease of PECAM-1 deficient FVB/n mice. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(1):128-36.

44. Wu EX, Kim D, Tosti CL, Tang H, Jensen JH, Cheung JS, et al. Magnetic resonance assessment of iron overload by separate measurement of tissue ferritin and hemosiderin iron. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:115-22.
45. Sotelo A, Gonzalez-Osnaya L, Sanchez-Chinchillas A, Trejo A. Role of oxate, phytate, tannins and cooking on iron bioavailability from foods commonly consumed in Mexico. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(1):29-39.
46. Knight SA, Vilaire G, Lesuisse E, Dancis A. Iron acquisition from transferrin by *Candida albicans* depends on the reductive pathway. *Infect Immun.* 2005;73(9):5482-92.
47. Thomas C, Mackey MM, Diaz AA, Cox DP. Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases associated with iron accumulation. *Redox Rep.* 2009;14(3):102-8.
48. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Besser M, Pavia J, Gomollon F, Liunbruno GM, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* 2017;15(5):422-437.
49. Low MS, Grigoriadis G. Iron deficiency and new insights into therapy. *Med J Aust.* 2017;207(2):81-87.
50. Matos JF, Dusse LM, Borges KB, de Castro RL, Coura-Vital W, Carvalho Md. A new index to discriminate between iron deficiency anemia and thalassemia trait. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(3):214-9.
51. Chung J, Chen C, Paw BH. Heme metabolism and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(3):156-62.
52. Dailey HA, Meissner PN. Erythroid heme biosynthesis and its disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(4):a011676.
53. Chen C, Paw BH. Cellular and mitochondrial iron homeostasis in vertebrates. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1459-67.
54. Casu C, Nemeth E, Rivella S. Heparin agonists as therapeutic tools. *Blood.* 2018;131(16):1790-1794.
55. Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Med.* 2017;46:e272-e278.
56. Kali A, Charles MV, Seetharam RS. Heparin - A novel biomarker with changing trends. *Pharmacogn Rev.* 2015;9(17):35-40.

57. Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4638-43.
58. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci.* 2010;55(3):548-59.
59. Chen Q, Beard JL, Jones BC. Abnormal rat brain monoamine metabolism in iron deficiency anemia. *Nutr Biochem.* 1995;6:486-493.
60. Kim J, Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *J Nutr Biochem.* 2014;25(11):1101-1107.
61. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr.* 2011;141(4):740S-746S.
62. Han M, Kim J. Effect of dietary iron loading on recognition memory in growing rats. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120609.
63. Lu SY. Perception of iron deficiency from oral mucosa alterations that show a high prevalence of *Candida* infection. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(8):619-27.
64. Goel A, Bakshi SS, Soni N, Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: current insights. *J Blood Med.* 2017;8:175-184.
65. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal.* 2012;2012:846824.
66. Khan Y, Tisman G. Pica in iron deficiency: a case series. *J Med Case Rep.* 2010;4:86.
67. Borgna-Pignatti C, Zanella S. Pica as a manifestation of iron deficiency. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(11):1075-1080.
68. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(3):H585-93.
69. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):762-73.
70. Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis. *Nutrients.* 2015;7(4):2324-44.
71. Cherayil BJ. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2010;58(6):407-15.
72. Cassat JE, Skaar EP. Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe.* 2013;13(5):509-519.

73. Jonker FAM, Te Poel E, Bates I, Boele van Hensbroek M. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infection in children in sub-Saharan Africa, guideline dilemmas. *Br J Haematol.* 2017;177(6):878-883.
74. Nagababu E, Gulyani S, Earley CJ, Cutler RG, Mattson MP, Rifkind JM. Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress. *Free Radic Res.* 2008;42(9):824-9.
75. <http://www.eclinpath.com/hematology/anemia/causes-of-anemia/iron-deficiency-chart/> Son Erişim Tarihi: 10.07.2018
76. <https://www.encyclopedia.com/medicine/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/lipids> Son Erişim Tarihi: 15.07.2018
77. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. (2002). *Biochemistry.* New York: W.H. Freeman.
78. Vance DE, Vance JE. (2002). *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins, and Membranes.* Amsterdam: Elsevier Science Publishing Co.
79. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1994;120(12):1012-25.
80. Gunstone FD. (2012). *Fatty Acid and Lipid Chemistry.* New York: Springer.
81. Litchfield C. (2012). *Analysis of Triglycerides.* New York: Elsevier.
82. Sikorski ZE, Kolakowska A. (2010). *Chemical and Functional Properties of Food Lipids.* Boca Raton: CRC Press.
83. <http://biochem.uthscsa.edu/~lafer/VIRGIL/MembraneLipids/MembraneLipidsNotes2011FIN.pdf> Son Erişim Tarihi: 16.07.2018
84. Cook RP. (2015). *Cholesterol: Chemistry, Biochemistry, and Pathology.* New York: Elsevier.
85. Christophe AB, De Vriese S. (2000). *Fat Digestion and Absorption.* Illinois: AOCS Press.
86. Kumar A. (2012). *Significance of Lipid Profile Assay as a Diagnostic and Prognostic Tool.* Spain: Internal Medical Publishers.
87. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/LIPID2017_web.pdf Son Erişim Tarihi: 16.07.2018
88. Cerqueira NM, Oliveira EF, Gesto DS, Santos-Martins D, Moreira C, Moorthy HN, et al. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry.* 2016;55(39):5483-506.

89. Pirro M, Ricciuti B, Rader DJ, Catapano AL, Sahebkar A, Banach M. High density lipoprotein cholesterol and cancer: Marker or causative? *Prog Lipid Res.* 2018;71:54-69.
90. Vitali C, Khetarpal SA, Rader DJ. HDL Cholesterol Metabolism and the Risk of CHD: New Insights from Human Genetics. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(12):132.
91. Sorci-Thomas MG, Bhat S, Thomas MJ. Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by HDL ApoA-I central helices. *Clin Lipidol.* 2009;4(1):113-124.
92. Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2002;164(1):1-13.
93. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):221-6.
94. Bandyopadhyay D, Qureshi A, Ghosh S, Ashish K, Heise LR, Hajra A, et al. Safety and Efficacy of Extremely Low LDL-Cholesterol Levels and Its Prospects in Hyperlipidemia Management. *J Lipids.* 2018;2018:8598054.
95. Day C. (2012). *Low Density Lipoproteins.* New York: Springer Science & Business Media.
96. Bouabdellah M, Iraqi H, Benlian P, Berqia I, Benchekroun L, Chraïbi A, et al. Familial hypertriglyceridemia: biochemical, clinical and molecular study in a Moroccan family. *Ann Biol Clin (Paris).* 2015;73(4):474-84.
97. Ho SY, Storch J. Common mechanisms of monoacylglycerol and fatty acid uptake by human intestinal Caco-2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(4):C1106-17.
98. Kindel T, Lee DM, Tso P. The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. *Atheroscler Suppl.* 2010;11(1):11-6.
99. Savorani F, Kristensen M, Larsen FH, Astrup A, Engelsen SB. High throughput prediction of chylomicron triglycerides in human plasma by nuclear magnetic resonance and chemometrics. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:43.
100. Wakabayashi I, Groschner K. (2013). *Interdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health: Volume II: Secondary Risk Factors.* New York: Springer Science & Business Media.
101. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lipid Res.* 1997;38(11):2173-92.
102. Zhang A, Yao Y, Xue Z, Guo X, Dou J, Lv Y, et al. A Study on the Factors Influencing Triglyceride Levels among Adults in Northeast China. *Sci Rep.* 2018;8(1):6388.

103. Hay SM, McArdle HJ, Hayes HE, Stevens VJ, Rees WD. The effect of iron deficiency on the temporal changes in the expression of genes associated with fat metabolism in the pregnant rat. *Physiol Rep.* 2016;4(21). pii: e12908.
104. Davis MR, Rendina E, Peterson SK, Lucas EA, Smith BJ, Clarke SL. Enhanced expression of lipogenic genes may contribute to hyperglycemia and alterations in plasma lipids in response to dietary iron deficiency. *Genes Nutr.* 2012;7(3):415-25.
105. Merono T, Sorroche P, Gomez Rosso LA, Casanas L, Boero LE, Arbelbide JA, et al. Proatherogenic disturbances in lipoprotein profile, associated enzymes and transfer proteins in women with iron deficiency anaemia. *Clin Biochem.* 2010;43(4-5):416-23.
106. Merono T, Dauteuille C, Tetzlaff W, Martin M, Botta E, Lhomme M, et al. Oxidative stress, HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia. *Clin Nutr.* 2017;36(2):552-558.
107. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(10):2422-35.
108. Citak EC, Citak FE, Kurekci AE. Serum carnitine levels in children with iron-deficiency anemia with or without pica. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(5):381-5.
109. Yang S, Chen XY, Xu XP. The Relationship Between Lipoprotein-Associated Phospholipase A(2), Cholesteryl Ester Transfer Protein and Lipid Profile and Risk of Atherosclerosis in Women with Iron Deficiency Anaemia. *Clin Lab.* 2015;61(10):1463-9.
110. Verma U, Shankar N, Madhu SV, Tandon OP, Madan N, Verma N. Relationship between iron deficiency anaemia and serum lipid levels in Indian adults. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(9):555-8, 562.
111. Ozdemir A, Sevinç C, Selamet U, Türkmen F. The relationship between iron deficiency anemia and lipid metabolism in premenopausal women. *Am J Med Sci.* 2007;334(5):331-3.
112. Minamiyama Y, Takemura S, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka T, Ichikawa H, et al. Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(6):E1140-9.
113. Kim J, Jia X, Buckett PD, Liu S, Lee CH, Wessling-Resnick M. Iron loading impairs lipoprotein lipase activity and promotes hypertriglyceridemia. *FASEB J.* 2013;27(4):1657-63.

114. Shirvani M, Vakili Sadeghi M, Hosseini SR, Bijani A, Ghadimi R. Does Serum lipid profile differ in anemia and non-anemic older subjects? *Caspian J Intern Med.* 2017;8(4):305-310.
115. Akarsu S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(6):384-7.
116. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2589-96.
117. Yılmaz N, Öztürk OH, Erduran D, Yönden Z, Ulutaş KT, Gürpınar B, et al. Demir eksikliği anemisiyle lipid profilinin ilişkisinin araştırılması. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2011;2 (5): 6-14.
118. Pamuk GE, Umit H, Harmandar F, Yeşil N. Patients with iron deficiency anemia have an increased prevalence of gallstones. *Ann Hematol.* 2009;88(1):17-20.
119. Hsu HS, Li CI, Liu CS, Lin CC, Huang KC, Li TC, et al. Iron deficiency is associated with increased risk for cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly living in long-term care facilities. *Nutrition.* 2013;29(5):737-43.
120. Prasnicka A, Cermanova J, Hroch M, Dolezelova E, Rozkydalova L, Smutny T, et al. Iron depletion induces hepatic secretion of biliary lipids and glutathione in rats. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(12):1469-1480.
121. Hogarth CA, Roy A, Ebert DL. Genomic evidence for the absence of a functional cholesteryl ester transfer protein gene in mice and rats. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2003;135(2):219-29.

ÖZ GEÇMİŞ

HAKAN UMULĞAN

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: drhakan49@gmail.com

1984 : Muş'un Malazgirt ilçesinde doğdu.

2001-2008 : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.

13.10.2014-22.02.2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalıştı.

07.03.2015 tarihinde : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.