



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN DEMİR
EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN PREMENOPAZAL KADINLARDA
SERUM HbA1c DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer KARAAĞAÇ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY

KARS-2017

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle her daim paylaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve saygıdeğer tez hocam Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde sağladığı imkanlar ve fedakarlıklarıyla mesleki tecrübelerimizin oluşmasındaki katkılarından dolayı saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY'a, zorlu asistanlık sürecimin her döneminde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Özcan KESKİN'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran çok kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet YILDIZ'a, uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez verilerimin skorlanmasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Yavuz KARABAĞ'a teşekkür ederim. İhtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personele teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen, beni büyütüp bugünlerime getiren sevgili anneme, babama ve kardeşlerime tüm kalbimle teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ömer KARAAĞAÇ

Kars-2017

İÇİNDEKİLER

	Numara
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANEMİ.....	3
2.1.1. Aneminin Tanımı.....	3
2.1.2. Aneminin Prevalansı.....	3
2.1.3. Anemilerin Sınıflandırılması.....	4
2.1.3.1. Mikrositer Anemiler.....	5
2.1.3.1.1. Demir Eksikliği Anemisi	6
2.1.3.1.2. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı	6
2.1.3.1.3. Demir Eksikliği Anemisinin Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Etiyolojisi	6
2.1.3.1.4.1. Demir Metabolizması.....	7
2.1.3.1.4.2. Başlıca Demir Kompartmanları.....	11
2.1.3.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları.....	12
2.1.3.1.6. Demir Eksikliğinin Dokular Üzerine Etkisi.....	12
2.1.3.1.7. Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı.....	16
2.1.3.1.8. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı.....	20
2.2. DİYABETES MELLİTUS.....	22
2.2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı.....	22
2.2.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	22
2.2.3. Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi	23
2.2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi.....	23

2.2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi.....	24
2.2.4. Diyabetes Mellitus Tanısı.....	27
2.3.GLİKEPROTEİNLER	29
2.3.1. Hemoglobinler	29
2.3.1.1 Glikehemoglobinler	29
2.3.1.2. HbA1c	30
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	66

ÖZET

Demir Eksikliği Anemisi Olan Premenopozal Kadınlarda Serum HbA1c Düzeyinin Değerlendirilmesi

Amaç: Demir eksikliği anemisi toplumda sık gözlenen bir sağlık sorunudur. Dünya popülasyonunun yaklaşık %24,8'i anemik olup, bunların hiç değilse yarısında, yaklaşık olarak 500 milyon insanda demir eksikliği anemisi mevcuttur. HbA1c ölçümleri standartize edildikten sonra glukoz regülasyonunun takibinde daha da önemli bir parametre olmuştur. Demir eksikliği anemisinin HbA1c'ye olan etkisi günümüzde halen tam olarak netlik kazanmamıştır. Bizde bu çalışmamızda diyabet hikayesi bulunmayan bireylerde demir eksikliği anemisinin HbA1c düzeyine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine Kasım 2015- Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran 18-46 yaş arası premenopozal 91 birey retrospektif olarak çalışmaya alındı. Bu bireylerden hemoglobin değeri 12 mg/dl altında olan 45 birey hasta grup olarak tanımlandı ve hemoglobin değeri 12 mg/dl üzerinde olan sağlıklı 46 birey kontrol grubu olarak tanımlandı. Dışlama kriteri olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan grupların hemogram ve diğer demir parametrelerinin (demir,demir bağlama kapasitesi,total demir bağlama kapasitesi,ferritin,transferrin saturasyonu) HbA1c ile arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmadaki gruplar arasında yaş ortalaması, vücut kitle indeksi, kan biyokimyasal değerlerden; AST, ALT, Üre, Kreatinin, Vitamin B12, Folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Demir eksikliği anemisi olan grubun serum HbA1c düzeyi $5,6\pm 0,2$ ve kontrol grubunun serum HbA1c düzeyi $5,1\pm 0,2$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Sonuç: Demir eksikliği anemisi olan bireylerde serum HbA1c düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Demir eksikliği anemisinin tedavi edilmesiyle hem primer olarak aneminin olumsuz etkileri düzeltilmiş olacak, diğer taraftan serum HbA1c düzeyinin yanlış ölçülmesine, yorumlanmasına engel olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, HbA1c

ABSTRACT

Assessment of serum HbA1c levels at premenopausal women with iron deficiency anemia

Aim: Iron deficiency anemia is a common health problem in society. Approximately 24.8% of the world population is anemic, and at least half of them have anemia of iron deficiency in approximately 500 million people. HbA1c which is being used for follow-up of long term glucose regulation has become much more important parameter after standardized worldwide. Effect of iron deficiency anemia on HbA1c levels is still a debated issue. At this study we researched effects of iron deficiency anemia on HbA1c at individuals without diabetes history.

Material and Method: 91 premenopausal individuals between ages of 18-46 years who admitted to Kafkas University Medicine Faculty Internal Medicine Policlinics between November 2015-April 2016 were inducted retrospectively to this study. From these individuals, 45 individuals whose hemoglobin levels were under 12 mg/dl were defined as patient group, 46 individuals whose hemoglobin levels were above 12 mg/dl were defined as control group. Patients with exclusion criteria did not taken into this study. The relation between HbA1c and hemogram and iron status parameters (iron, iron binding capacity, total iron binding capacity, ferritin, transferrin saturation) of patients has been investigated.

Results: There was no statistically significant difference between mean age, body mass index, AST, ALT, urea, creatinine, vitamin B12, folat. There was a statistically meaningful difference between HbA1c levels of patients with iron deficiency anemia and without iron deficiency anemia, $5,6 \pm 0,2$ and $5,1 \pm 0,2$ respectively ($p < 0,001$).

Conclusion: It is found that individuals with iron deficiency anemia have higher serum HbA1c levels and there was a statistical significance. Treatment of iron deficiency anemia can help primarily improve the negative effects of anemia and also can help to prevent false interpretation and measurement of serum HbA1c levels.

Keywords: Iron Deficiency Anemia, HbA1c

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 1. Demir Elementinin Enterohepatik Dolaşımı	9
Şekil 2. Erişkin Erkeklerde Majör Demir Dağılımı	11
Şekil 3. HbA1c Sentezi	31
Şekil 4. Grupların Dermografik Özellikleri	36
Şekil 5. Grupların Biyokimyasal Parametreleri	37
Şekil 6. Grupların HGB, HCT, MCV, RDW Düzeyleri	38
Şekil 7. Grupların MCH, MCHC, RBC Düzeyleri	39
Şekil 8. Grupların Trombosit (PLT) Düzeyleri	40
Şekil 9. Grupların Demir, DBK, TDBK Düzeyleri	41
Şekil 10. Grupların TSİ ve FERRİTİN Düzeyleri	41
Şekil 11. Grupların Glukoz Düzeyleri	42
Şekil 12. Grupların HbA1c Düzeyleri	43

TABLolar LİSTESİ

	Numara
Tablo 1. Hemogram Referans Değerleri	3
Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması	4
Tablo 3. Vücuttaki Demir Dağılımı	12
Tablo 4. Demir Eksikliğinde Laboratuvar İncelemeleri	18
Tablo 5. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı.....	20
Tablo 6. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması.....	26
Tablo 7. DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri..	28
Tablo 8. Glikehemoglobinlerin Özellikleri	30
Tablo 9. HbA1c ile Ortalama Plazma Glukoz Değeri Arasındaki İlişki.....	32
Tablo 10. HbA1c ' yi %1 Düşürmenin Komplikasyon Gelişme Riskine Etkisi.....	33
Tablo 11. Grupların Dermografik Özellikleri	36
Tablo 12. Grupların Biyokimyasal Parametreleri	37
Tablo 13. Grupların Hemogram Parametreleri	38
Tablo 14. Grupların Demir Parametreleri	40
Tablo 15. Grupların Glukoz Düzeyleri.....	42
Tablo 16. Grupların HbA1c Düzeyi	43

KISALTMALAR

ADA	American Diabet Association
APG	Açlık Plazma Glukozu
CRP	C reaktif Protein
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DE	Demir Eksikliği
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
DM	Diyabetes Mellitus
DMT-1	Divalent Metal Transporter-1
DNA	Deoksi-ribonükleik Asit
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
FEP	Serbest Eritrosit Protoporfirini
Fe+2	Ferröz Demir
Fe+3	Ferrik Demir
GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GHb	Glikehemoglobin
GİS	Gastrointestinal Sistem
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HbA₂	İki alfa iki Delta Globulinden oluşan Hemoglobin

Hct	Hemotokrit
ICA	Adacık Hücrelerine Karşı Antikorlar
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KHA	Kronik Hastalık Anemisi
LADA	Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NGSP	National Glucose Standardization Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
RBC	Eritrosit Miktarı
RDW	Eritrosit çap dağılım genişliği
SD	Serum demir
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
Tf	Transferin
TSİ	Transferrin Saturasyon İndeksi
VKİ	Vücut kütle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eritrosit kitlesinin ve buna bağılı olarak hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerinden düşük olması anemi olarak adlandırılmaktadır. Hemoglobin miktarının erişkin erkeklerde 13,5 gr/dl ve erişkin kadınlarda ise 12 gr/dl' nin altında olması anemi olarak kabul edilir (1).

Demir dünyada bol bulunan bir element olmasına rağmen demir eksikliği anemisi (DEA) sıkça gözlenmektedir. Demir, tüm canlılar için biyolojik öneme sahip vazgeçilmez bir element olmakla beraber canlı organizmasında ancak eser miktarda bulunmaktadır (2). Demirin vücuttaki en önemli görevi hemoglobin aracılığı ile oksijen taşımaktır. Demirin kullanımında, taşınmasında ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima ferröz (Fe+2) veya ferrik (Fe+3) şekilde bulunur. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Elektron alıp verme özelliği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır (3,4). Anemilerin en sık nedeni demir eksikliği anemisidir (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gelişmiş ülkelerde 15-59 yaş arası kadınlarda %10.3 erkeklerde %5.9 iken gelişmekte olan ülkelerde 15-59 yaş arası bayanlarda %42.3, erkeklerde %30'dur (6). Dünya nüfusunun yaklaşık %24,8'i anemik olup, bunların hiç değilse yarısında, yaklaşık olarak 500 milyon insanda DEA mevcuttur (7).

Diyabetes mellitus, pankreas hücrelerinden salgılanan insülin hormon sekresyonunun eksikliği, yokluğu veya değişik derecede insülin direnci sonucunda oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında düzensizliğe yol açan, kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır (8). Diyabetes mellitus batı toplumlarında nüfusun yaklaşık %3-5'ni ilgilendiren metabolik bir bozukluktur. Hastalığın prevalansı toplumlar arasında büyük farklılıklar gösterir (9). Amerika Birleşik Devletlerinde NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusta 2002 yılında 18 milyon diyabetli bulunurken 2007 de 23,5 milyon Amerika'da diyabet saptanmıştır (10). 2011 yılında yapılan Türkiye'de diyabet epidemiyolojisi isimli çalışmada 20 yaş ve üzeri nüfusta DM prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır (11). Diyabetes Mellitus tanısında Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2010 yılında yayımladığı Konsültasyon

Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile HbA_{1c} değerinin 6,5 (48mmol/mol)'a eşit ya da daha yüksek olmasının tanı testi parametrelerinden biri olarak kullanılabilceğini önermiştir (12).

Yetişkinlerde total hemoglobinin %97 sini oluşturan HbA (HbA₁) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. HbA₁'in kromatografik analizi sonucu ortaya HbA_{1a}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak isimlendirilen glikehemoglobinlerden oluşmaktadır. HbA_{1c} glikeproteinin %80'ini oluşturmaktadır (13). Sağlıklı bir şekilde HbA_{1c}' nin yorumlanması eritrosit ömrünün normal (120 gün) olmasına bağlıdır. Hemolitik hastalık veya eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklar glikehemoglobin (GHb) düzeyinde önemli ölçüde azalmaya neden olur. Demir eksikliği olan vakalarda yaşlı eritrositlerin yüksek oranda olmasından dolayı HbA_{1c} düzeyi normalden yüksek bulunabilir. GHb oluşum hızı kandaki glukoz konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğundan total kanda ölçülen GHb düzeyleri önceki 6-8 hafta süresindeki toplu glukoz düzeylerini temsil eder. Bu durum serum glukoz kontrolünün değerlendirilmesinde çok önemli yararlar sağlamaktadır. HbA_{1c}, özellikle DM'li vakalarda uzun dönemde kan glukozunun değerlendirilmesi ve komplikasyonların gelişimindeki riskin belirlenmesinde kullanılan indeks bir parametredir. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), HbA_{1c} düzeyi ile DM'deki komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır (14,15).

Sonuç olarak; DM ve DEA'si toplumda sık gözlenen iki hastalıktır. DEA'sinin diyabetes mellituslu hastalarda hem tanı kriteri olan, hemde uzun dönem glukoz regulasyonunu gösteren HbA_{1c}'yi etkilediği bir çok çalışmada gösterilmiştir, Bizde bu çalışmamızda diyabetik olmayan premenopozal kadınlarda DEA'sinin HbA_{1c}'ye olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

2.1.1. Aneminin Tanımı

Eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerinden düşük olması anemi olarak adlandırılmaktadır. Hemoglobin miktarının erişkin erkeklerde 13,5 gr/dl ve erişkin kadınlarda ise 12 gr/dl' nin altında olması anemi olarak kabul edilir (1). Yaş ve cinsiyet dışında, ırk, sosyoekonomik düzey, yaşanan bölgenin deniz seviyesinden yüksekliği, postür, plazma hacim değişiklikleri gibi çeşitli faktörler hemoglobinin, hematokrit değerlerinde bireysel değişikliklere neden olabilir. Aneminin bir hastalıktan ziyade başka birincil olayların belirtisi olduğunu bilmek önemlidir (16-18).

Tablo 1. Hemogram Referans Değerleri (19)

Hemogram Parametreleri	Erkek	Kadın
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	4.6-6.0	4.0-5.4
Hb (g/dl)	14.0-18.0	12.0-16.0
Hct (%)	40.0-54.0	35.0-49.0
MCV (fl)	80.0-100.0	80.0-100.0
MCH (pg)	26.0-32.0	26.0-32.0
MCHC (%)	32.0-36.0	32.0-36.0
RDW (%)	11.5-14.5	11.5-14.5

2.1.2. Aneminin Prevalansı

En sık görülen hematolojik hastalıktır (20). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı en son çalışmalara göre dünya nüfusunun %24.8'i anemiktir. Anemi bölgesel değişiklik göstermekte olup özellikle Afrika, Güney-Doğu Asya, Doğu Akdeniz ülkelerinde çocuk, gebe ve kadınlarda prevalansı %32.4 ile %67.6 arasında değişen oranlarda görülmektedir (21). Dünya popülasyonunda yaklaşık olarak 500 milyon

insanda DEA mevcuttur (7). Gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuran hastaların %30'dan fazlasının anemik olduğu, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (22).

2.1.3. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler genel olarak etiyojisine ve eritrosit morfolojisine göre iki ana grupta sınıflandırılmaktadır (23,24). Çoğu kez ayırıcı tanıyı yapabilmek için her iki sınıflamanın da kullanılması gerekir. Ortalama eritrosit hacminin (MCV) normal değeri 80-100 fl arasında olup, sınırın altında olanlar mikrositik, üstünde olanlar makrositik olarak sınıflandırılmaktadır. Anemilerin morfolojik sınıflandırılması tablo-2'de verilmiştir (25).

Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması (25)

A.Hipokrom Mikrositik Anemiler	
1.Demir eksikliği anemisi	5.Sideroblastik anemiler
2.Kronik inflamasyon	6.Bakır eksikliği
3.Talasemi sendromları	7.Bazı hemoglobinopatiler
4.Kr. kurşun zehirlenmesi	8.Hemoglobin E taşıyıcılığı
B. Makrositik Anemiler	
1.Megaloblastik kemik iliği B12 vitamini eksikliği Folik asit eksikliği Hereditör orotik asidüri Tiamine yanıtı anemi	5. Karaciğer hastalığı
	6. Artmış eritropoez
	7. Obstrüktif ikter
	8. Down sendromu
2. Aplastik anemi	9. Diseritropoetik anemiler
3. Diamond-Blackfan sendromu	
4. Hipotiroidi	
C. Normositik Anemiler	

1. Posthemorajik anemi	6. Kronik hastalık anemisi
2. Talasemi haricindeki hemolitik anemiler	7. Erken dönem demir eksikliği anemisi
3. Endokrin hastalık anemisi (hipotiroidizm, hipertiroidizm, panhipopituitarizm, Addison hast.)	8. Maskelenmiş megaloblastik infiltrasyonuna bağlı anemi (Lösemi, myelofibrozis, organ metastazı)
4. Böbrek hastalığı anemisi	9. Maskelenmiş megaloblastik anemi
5. Karaciğer hastalığı anemisi	10. Kemik iliği yetmezliği hast

2.1.3.1. Mikrositer Anemiler

Eritrositlerin yapıtaşı olan hemoglobin sentezi için, yeterli demir desteğine; hem ve globin moleküllerinin oluşumu için sağlam metabolik yollara ihtiyaç vardır. Demir, hem ve globin üçlüsünden herhangi birinin eksikliğinde, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve ortalama eritrosit hacminin (MCV) azalmasıyla birlikte hipokrom mikrositer anemi gelişmektedir (26). Mikrositer anemilerin büyük bir kısmını demir eksikliği ve talasemiler oluşturur. Diğer mikrositer anemi nedenleri kronik hastalık anemisi, sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi ve bakır eksikliğidir (27). Kronik hastalık anemisinde sıklıkla normokrom normositer anemi görülmekle beraber, daha az oranda da mikrositer anemi görülebilmektedir (28).

2.1.3.1.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.1.3.1.2. Demir Eksikliği Anemisinin Tanımı

Çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen demir eksikliği sonucu demir depolarının tükenmesiyle anemi ortaya çıkar. Anemi, demir eksikliğin en son aşamasında görülmektedir. Demir Eksikliği Anemisi (DEA) eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferrin saturasyonunun % 15' in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir (29).

2.1.3.1.3. Demir Eksikliği Anemisinin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre gelişmiş ülkelerde 15-59 yaş arası kadınlarda %10.3 erkeklerde %5.9 iken gelişmekte olan ülkelerde 15-59 yaş arası bayanlarda %42.3, erkeklerde %30'dur (6). Demir eksikliği tüm dünyada aneminin en sık nedenidir (30).

2.1.3.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Etiyolojisi

Demir eksikliği sıklığı, menstürasyon ve gebeliğe bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Erişkin yaşta görülen demir eksikliklerinin hemen hemen tamamı kan kaybına bağlıdır. Adölesan dönemde kan hacminin artması yetersiz demir depolarının oluşmasına yol açar ve yetersiz alımda depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği durumunu oluşturur (31). Gebelerin % 73' ünde, emziren annelerin % 65' inde demir eksikliği vardır ve beraberinde anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği sinir sistemi, entellektüel kapasite, fiziksel performans ve gebeliğin seyri üzerine pek çok olumsuz etkide bulunur (32). Erişkin bir erkek ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliğin en önemli sebebinin gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları olduğunu (33). Peptik ülser, gastrit, hiatal herni, divertikül ve polipler, inflamatuvar barsak hastalıkları, GİS maligniteleri, paraziter hastalıklar,

aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenleridir (34). Dışkıda gizli kanın ve öyküde melenanın yokluğunda bile GİS incelenmesinin zorunluluğu vardır. Sıklıkla bu klinik tabloya sahip olan sağ kolon tümörleri ile bağırsağın diğer gizli karsinomlarının ilk bulgusu DEA olabilir (31).

DEA ile başvuran ve aneminin nedenini açıklayacak belirgin bir neden olmayan olgularda çölyak hastalığından şüphelenilmeli ve bu olgulardan endoskopik inceleme sırasında duodenum ikinci kısım biopsisi alınmalıdır (35,36). Ayrıca pankreas yetersizliği, ince barsak Crohn hastalığında emilim kusuruna bağlı DEA'si sık olarak görülür (37). Pernisiyöz anemide gastrik aşili söz konusudur. Hidroklorik asit gıdalardaki demirin emilimi için de gereklidir. Ayrıca pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sırasında artan eritropoezis, zaten emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir (38). Parsiyel ve total gastrektomiler ve gastroenterostomilerden sonra da DEA gelişebilir. Gıdaların barsaklardan süratle geçmesi, aklorhidri ve anostomoz yerinde ülser oluşumu en önemli sebebidir. Mide, duodenum ve proksimal jejunumu tutan hastalıklar demir emiliminin bozulmasına neden olabilir. GİS amiloidozisi hemoraji ve malabsorbsiyona yol açarak DEA'ne yol açabilir (39). Menstrüasyon çağındaki kadınlarda ise hipermenore veya menometroraji şeklinde kanamalar ön planda düşünülmelidir (33). Diğer nedenler gözden geçirildikten sonra bağırsak protozoonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceğinin hatırlanması gerekir. Parazit enfestasyonlarından kancalı kurt infeksiyonları (başlıca *Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*) dünyanın birçok yerinde endemik olan ve sıklıkla asemptomatik seyreden infeksiyonlardır ve bunlar mikroskopik kan kaybına yol açarak demir eksikliğine sebep olurlar (40).

2.1.3.1.4.1. Demir Metabolizması

Demir atom numarası 57 olan ve periyodlar sisteminde ikinci gruba yerleşmiş bir elementtir. Demir, tüm canlılar için biyolojik öneme sahip vazgeçilmez bir element olmakla beraber canlı organizmasında ancak eser miktarda bulunmaktadır (2). Demirin vücuttaki en önemli görevi Hb aracılığı ile oksijen taşımaktır. Demirin taşınması ve

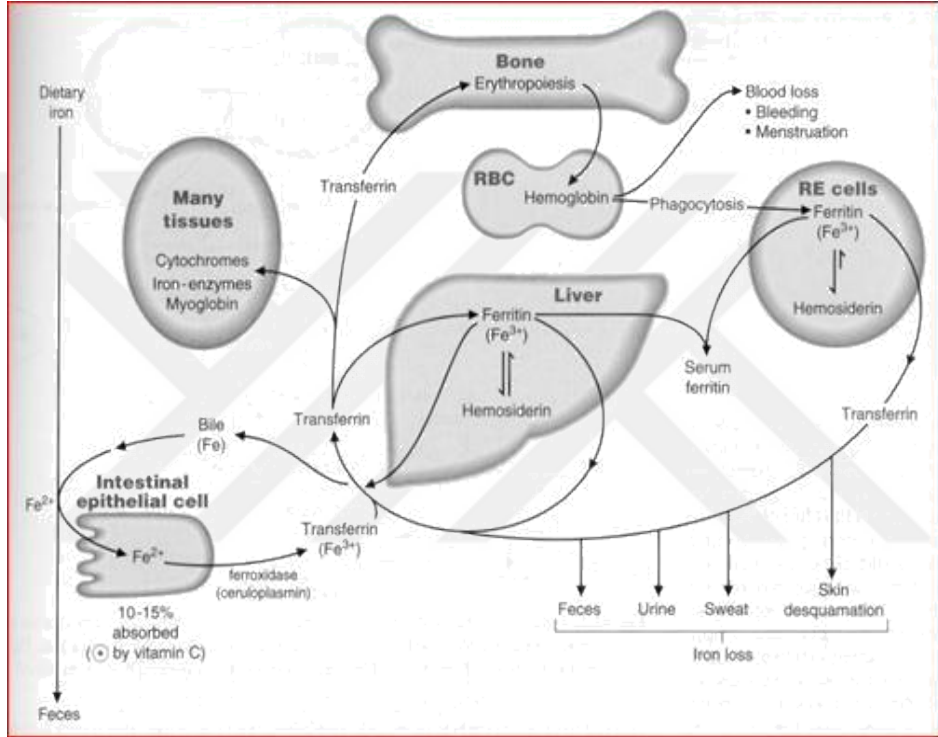
depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima ferröz (Fe+2) veya ferrik (Fe+3) şekilde bulunur. Elektron alıp verme özelliği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir (3,4).

Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar (a, b ve c), sitokrom P-450, katalaz ve miyeloperoksidaz demir içeren proteinlerdir. Demir ayrıca aldehid oksidaz, NADH dehidrogenaz, akonitaz, ribonükleotid redüktaz, tirozin hidroksilaz, süksinat dehidrogenaz ve ksantin oksidaz gibi enzimlerin yapısında bulunur. Büyüme, kognitif fonksiyonlar, endokrin sistem, nörotransmitter sentezi için önemlidir (2). Demir eksikliğinin bu etkilerinin yanısıra, immün sistem üzerine de önemli etkileri vardır. DEA'nde antioksidan savunma sisteminde bozulma ve hücrel immünite ile miyeloperoksidaz aktivitelerinde azalma bildirilmiştir (41).

Toplam vücut demir miktarı yaklaşık 3-4 gramdır. Erişkinlerde bu miktarlar daha düşüktür. Erkeklerde toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg, kadınlarda ise 2300 mg kadardır (42). Erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35 mg/kg demir bulunur. Bunun %65'i (30 mg/kg) Hb içinde, %25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde, %3-4'ü miyoglobinde, %0,1'i sitokromlarda, %0,1'i demir-enzim komplekslerinde, %2'si hücreler arası sıvıda (labil havuz), %0,1'i plazmada transferrine (Tf) bağlı olarak bulunur (43).

Serbest demir, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve böylece hücrel hasarı katalize etme kapasitesinin yüksek olması nedeniyle oldukça toksiktir. Bu nedenle porfirin halkalarında saklanmayan demir proteinlere bağlı durumdadır. Transferrin dolaşımdaki demirin en sık bağlandığı protein olup, depolanmış intrasellüler demir hem sitoplazmik hem de mitokondriyal demir ile ilişkilidir. Normal şartlarda günlük demir kaybı 1-2 mg kadar olduğundan homeostazı sağlamak için diyetle günlük 1-2 mg demir alımı yeterlidir. Homeostatik dengeyi sağlamak için yeterli miktardaki demirin emilimi duodenumdan gerçekleşmektedir (44). Hepsidin demir dengesine, oksijen teminine ve eritropoez düzeyine (eritropoetin) yanıt olarak karaciğerde üretilen, sisteinden zengin, antimikrobiyal bir peptiddir. Bu

peptid demir emiliminin ve retikuloendotelial hücrelerden demir geri kazanımının düzenlenmesinde anahtar rol oynar. İnflamatuar anemisi olan hastalarda hepsidin düzeyleri yükselir ve bunun sonucunda demir emilimi ve retikuloendotelial depolardan demir saliverilmesi engellenir. Demir eksikliği hepsidin üretiminin baskılanmasına yol açar, böylece hem demir emilimi hem de depo demirinin geri kazanımı artar (45).



Şekil 1. Demir elementinin enterohepatik dolaşımı (46)

Hem demiri ve inorganik demir emilimi için ayrı mekanizmalar vardır. Hem barsak mukoza hücresine vesiküler bir mekanizma ile alınır, hem oksijenaz ile hem demiri serbest kalır, bazolateral membrandan geçerek transferrine bağlanır. Hem olmayan demir ferrik (Fe^{+3}) ya da ferröz (Fe^{+2}) halde bulunur. Ferrik demir pH'nın 2'nin üzerinde olduğu ortamda çöker ve emilemez. Barsak mukozasından demir geçişinin mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Ancak integrin, divalent iron transporter (DMT-1) ve ferroportin-1 bu mekanizmada etkilidir. Fe^{+3} demir enterositlere alınırken Fe^{+2} demirden farklı bir yol izler. Fe^{+3} demir duodenumda

ferriredüktaz ile indirgenir, β 3-integrin ve mobilferrine bağlanır, ferröz demir ise DMT-1'e bağlanarak hücreye girer. "Hephaestin", bir ferooksidazdır. (Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e çevirir). Demirin bazolateral membrandan transferinde rol oynar, eksikliğinde demir hücre içinde birikerek toksik rol oynar (46).

Demirin fizyolojik itrahi yoktur. Demirin başlıca kayıp yerleri barsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç ve idrardır (4,47). Günlük demir kaybı erişkin erkek ve mensturasyonu olmayan kadında 1 mg, mensturasyon sırasında 2 mg, gebelik ve laktasyonda 3 mg'dır (48). Hemdeki demir ferröz (Fe^{+2}) iyon şeklindedir. Non-hem demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) iyon şeklindedir. Fitat, tannat ve fosfatlar ise dönüşsüz şelatlar oluşturur ve demir açığa çıkamaz. Ferro tuzlar çözüdür, bu nedenle şelasyon gerektirmez sonuç olarak emilimi daha iyidir (47).

Duodenumdan absorbe edilen demir apotransferrine bağlanarak transferini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır (49). Transferrin primer olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenir (50). Transferrin iki formda bulunur; monoferrik (bir demir atomu içerir), diferrik (iki demir atomu içerir). Tüm hücreler gelişimlerinin bir döneminde transferin reseptörü tanımlarlar. En çok transferrin reseptörüne sahip hücreler (hücre başına 300.000-400.000) eritroblastlardır. Diferrik transferrinler transferrin reseptörüne en çok afiniteye sahip olanlardır (33). Transferrin reseptörleri ise çoğu hücre yüzeyinde bulunan, transferrine bağlı demirin hücreye girişini kolaylaştıran disülfid bağlı transmembran proteinleridir. Demir eksikliğinde miktarı artar (49).

Kandaki fazla demir özellikle karaciğer hücrelerinde ve daha az oranda kemik iliğinin retikuloendotelyal hücrelerinde depo edilir. Demir apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir (49). Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır (50). Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimeyen hemosiderin şeklinde depo edilir (49). Hemosiderin apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının maksimal olduğu demir aşırı yüklenmesi hallerinde görülür (50).

2.1.3.1.4.2. Başlıca Demir Kompartmanları

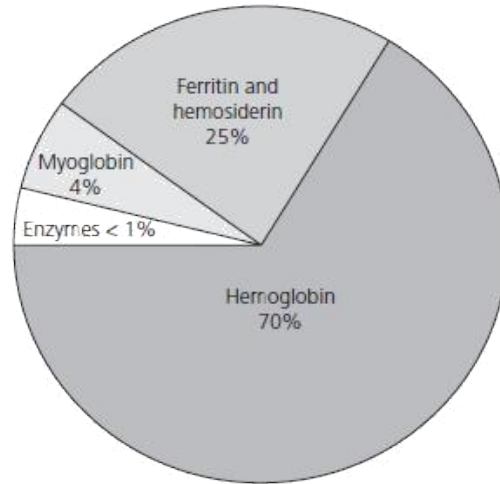
a. Hemoglobin: Vücuttaki en büyük demir kompartmanıdır.

b. Depo demiri: Ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki formda bulunur. Serum ferritini başlıca intrasellüler demir depo proteindir, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Ferritin az miktarda plazmada da bulunur ve çoğu kez serum miktarı ile tüm demir deposu arasında uyum vardır. Ancak bir akut faz reaktanıdır ve demir eksikliğine işaret eden değeri 20 µg/dl' nin altıdır. Hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde de düşük bulunabilir.

c.Hemosiderin: Kemik iliği, dalak ve karaciğer gibi organlarda demir birikimi sonucu oluşur. Demirin aşırı arttığı durumlarda tüm dokularda da birikebilir. Hemosiderinin içindeki demirin kullanılabilirliği ferritinden çok daha azdır.

d. Myoglobin demiri: İskelet ve kalp kası miyoglobin içerir ve miyoglobinde yaklaşık 130 mg demir bulunur.

e.Diğer doku demiri: Enzimlerin, sitokrom ve miyoglobin yapısındaki demirdir. Yaklaşık 6-8 mg' dır (51).



Şekil 2. Erişkin erkekte majör demir dağılımı (51)

Tablo 3. Vücuttaki Demir Dağılımı (52)

Vücutta Demir İçeren Yapılar	Kadın	Erkek
Hemoglobin	1700 mg	2500 mg
Myoglobin ve Diğer Enzimler	300 mg	500 mg
Serum demir	3 mg	3 mg
Depo Demir	0-200 mg	500-1000 mg

2.1.3.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları

Demir eksikliği yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur (32). DEA' nde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. DEA' nde birçok sistemle ilgili bulgular olabilir (53). Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücre fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (32). Demir eksikliğine eşlik eden semptomlar aneminin hangi hızla geliştiğine ve derecesine bağlıdır (54). Solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm sık rastlanan bulgulardır (32). Vakaların % 10 - 15' inde dalak büyümüştür (29,55).

2.1.3.1.6. Demir Eksikliğinin Dokular Üzerine Etkisi

1.Gastrointestinal sistem

- Anoreksi (sık-erken dönemde)
- Pika - pagofaji (buz) ve jeofaji (toprak)
- Atrofik glossit
- Disfaji

- Ösofageal webler
- Gastrik asidite azalması
- Eksüdatif enteropati-GİS' ten protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum, eritrosit kaybı
- Malabsorpsiyon sendromu–sadece demir veya generalize malabsorpsiyon (xyloz, yağ, vitamin A, duodenojejenal atrofi)
- Sitokrom oxidaz ve süksinik dehidrojenaz aktivitesi azalması
- Disakkaridaz azalması (özellikle laktaz)
- Kurşun ve kadmiyumun emiliminin artması
- İntestinal permeabilite indeksinin artması

2.Santral sinir sistemi

- İritabilite
- Halsizlik ve azalmış aktivite
- İletişim bozuklukları
- Mental - motor gelişim testlerinde gerilik
- Okul başarısında belirgin azalma
- Kognitif performansda azalma
- Papil ödem

3.Kardiovasküler sistem

- Egzersiz ve istirahat kalp tepe atımında ve kardiyak outputta artma
- Kardiyak hipertrofi
- Plazma volüm artışı
- Digitale tolerans artışı
- Kalp yetmezliği

4.Kas- iskelet sistemi

- Miyoglobin ve sitokrom C' de azalma
- Uzun süreli çalışma performansında azalma
- Egzersizde doku laktik asidozunda hızlı artış ve mitokondrial o-gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma
- Kırık iyileşmesinde gecikme

5.İmmünolojik sistem

- İnfeksiyonlara eğilimin artması
- Lökosit transformasyonunda azalma
- Lökosit öldürme fonksiyonunda azalma
- Lökosit myeloperoksidazında azalma olur.

Klinikte demir tedavisi ile akut hastalık sıklığında azalma, iyileşme hızında artma; demir eksikliğinde solunum yolu hastalıklarında artış görülür.

6.Hücresel değişiklikler

Eritrositler;

- İnefektif eritropoez
- Eritrosit yarı ömründe azalma
- Otohemolizde artış
- Eritrosit rijiditesinde artış
- Sülfhidril inhibitörlerine artmış hassasiyet
- Hem yapımında azalma
- Gama ve alfa globin sentezinde azalma
- Alfa globin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu
- Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
- Glikoliz hızında artış
- NADH- methemoglobin reduktazda artış
- Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazda artış

- Serbest eritrosit protoporfirinde artış
- Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma

Diğer dokular;

- Hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz)
- Demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrogenaz, akonitaz)
- Monoamin oksidazda azalma (MAO)
- Üriner norepinefrin ekskresyonunda artma
- Tirozin hidroxilazda azalma (tirozin=> dihidroxifenilalanin)
- Hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler
- Plazma çinko düzeyinde azalma (56).

Demir eksikliğinde eritrosit yapımının etkilenmesinden çok önce, merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Bu azalma dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi, fonksiyonu, degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesini bozar. Bazı çalışmalarda demir eksikliğinin tiroid metabolizması üzerine de etkileri olduğu, tiroid hormon sentezinin başlangıç basamaklarının katalizörü olan tiroid peroksidaz enziminin demire bağımlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü de etkilediği belirtilmiştir (56).

Demir eksikliği görsel ve işitsel fonksiyonları etkileyebilir ve çocuklar arasında güçsüz bilişsel gelişim ile ilişkilendirilir. Çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkilediğini, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük skorlara yol açtığı bildirilmiştir (34). Pikalı hastalar ince bağırsakta demir ile şelat oluşturarak demir emilimini bozan kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin veya etmesin, demir replasmanı sorunu düzeltir. Granülositler fagosite ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip eder. Demir myelopreksidazların yapısında da bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca infeksiyonlara karşı direnç azalır. Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (41).

Tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür (54). Özellikle yaşlılarda olmak üzere dil papillarında atrofi, glossitis, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis, angular stomatit olarak görülebilir (37). Özefagial webe bağlı disfaji sıklıkla, demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer–Winson veya Paterson–Kelly sendromu adı verilen bu lezyon ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir (41). Gastrik mukoza atrofisi bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir (55).

2.1.3.1.7. Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı

Demir eksikliğinin nedeninin alım azlığı mı, kan kaybı mı olduğunu ortaya çıkaracak dikkatli anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönem DEA’de normokrom normositer anemi saptanabilir (29). Hematokrit değeri % 31 - 32’ nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur (31). Demir eksikliğinin en tipik laboratuvar bulgusu MCV 80 fl altında, MCHC 27 pikogramdan küçüktür (33). MCHC’nin 35 gr / dl’ nin üstündeki yüksek değerleri sferositoz için karakteristik iken, düşük düzeyler en çok DEA’ nde görülür Eritrosit dağılım genişliği (RDW) anizositozun bir göstergesidir. Normal değeri % 13,4’ dür. Demir eksikliğinde ve megaloblastik anemilerde artmıştır, heterozigot talasemide normaldir. Anemisi olmayan ancak RDW’ si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağı, RDW yüksekliğinin erken teşhiste diğer tetkiklerle birlikte kullanılacak bir parametre olabileceği gösterilmiştir (56).

Demir eksikliğinde bir taraftan sürekli eritrosit üretimi devam ederken bir taraftan da progressif olarak demir depoları azalmaktadır. Bu nedenle başlangıçta eritrositler normal boyutta iken giderek boyutu küçülmekte sonradan üretilenler daha mikrositik olmaktadır. Eritrositlerin ömrü 4 ay gibi uzun bir süreyi kapsadığı için, herhangi bir anda kanda boyutları giderek küçülen her boydan hücreler bir arada bulunabilmektedir. Ayrıca demir eksikliği poikilositoya da neden olmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği anemisinde RDW’nin normalden yüksek çıkması beklenen bir durumdur. Yapılan birçok çalışmada da demir eksikliğinde RDW’nin yüksek olduğu gösterilmiştir(57-60). Retikülosit (ribozomal RNA kalıntıları içeren genç eritrosit) yüzde olarak ve salt sayısı normal veya hafifçe artmıştır. Ancak retikülosit indeksi

%2,5'dan azdır. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz da bulunur (54). Lökosit ve trombosit sayısı genellikle normaldir. Ancak DEA sekonder trombositoz yapan en önemli nedenlerden birisidir. Bunun yanı sıra çok derin DEA'de nadiren de olsa trombositopeni izlenebilir (7).

Azalmış serum demiri yanısıra TDBK'nin artmış olması DEA tanısını koydurur. Serum demiri kronik hastalık anemisinde (KHA) de düşüktür ancak serum TDBK de azalmış veya normal olarak bulunur (37). Serum demir (SD) düzeyi transferine bağlı demir miktarının doğrudan ölçüsüdür. Normal bir bireyde serum demiri 50-150 µg/dL arasındadır. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferine bağlanabilen demirin bir göstergesidir ve bu yüzden serum transferin miktarının da yerini tutabilen bir parametredir. Normal TDBK 300-360 µg/dL arasındadır. Ağır demir eksikliği olan hastalarda TDBK tipik olarak 360 µg/dL'nin üzerindedir. SD ve TDBK, transferinin demirle doyma (satürasyon) yüzdesini ($SD/TDBK = \text{satürasyon yüzdesi}$) hesaplamak için kullanılır. Demir dengesinin normal olması durumunda satürasyon yüzdesi %20-50 arasındadır. Satürasyon yüzdesi %20'nin altına indiği zaman, eritroid kemik iliği artan eritropoez düzeyini desteklemeye yetecek kadar demir elde etmekte zorlanır. Demir satürasyon düzeyinin % 15 altında olması demir eksikliği ile ilişkilidir. Satürasyon yüzdesi %10 un altına inen bir hastada genellikle mutlak bir demir eksikliği vardır (45).

Demir durumu hakkında bilgi veren bir diğer parametre de serum transferrin reseptör düzeyidir. DEA'de serum transferrin reseptör düzeyi artarken, kronik hastalık anemisinde bu değer normal sınırlardadır (3). Hem sentezinin bozulduğu durumlarda protoporfirin kırmızı hücrelerde birikir. Demir eksikliğinin ilk biyokimyasal bulgusu eritrositlerde artmış serbest protoporfirin ve çinko protoporfirin düzeyleridir (61). Bu eritroid öncüllerine Hb sentezi için yetersiz demir sağlandığını gösterir. Protoporfirin hem sentez yolundaki bir ara maddedir. Hem sentezinin bozulduğu durumlarda, protoporfirin eritrosit içinde birikir. Bu hemoglobin sentezi için yetersiz bir demir kaynağını yansıtır. Normal değerler <30 g/dL'dir. DEA'de 100 g/dL'yi aşan değerler görülmektedir. Artan eritrosit protoporfirin düzeylerinin en sık nedenleri mutlak veya göreceli demir eksikliği ve kurşun zehirlenmesidir (62).

Ferritin düzeyi kişiden kişiye değişebilir ve birçok şeyden etkilenebilir (63). Alkol, hepatosellüler hastalık, oral kontraseptif kullanımı, menopoz durumu bu faktörler arasındadır. Ayrıca ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan kronik enflamatuvar hastalık, kronik enfeksiyonlar ve malignitelerde yükselir (64). Ferritin düzeyinin <12-15 µg/lt olması eşlik eden başka hastalığı olmayanlarda demir eksikliğinin olduğunu gösterir. Eşlik eden hastalığı olanlarda ferritin düzeyinin <50µg/lt olması hala demir eksikliğiyle uyumludur Ferritin değerinin >100 µg/lt olduğu durumlarda demir depolarının yeterli olduğu düşünülür (65).

Demir eksikliğinin varlığı konusunda herhangi bir kesinlik olmadığında, kemik iliği demir depoları incelenir, ilikte makrofajlarda demir yoktur ve eritrosit öncü hücrelerinin %10' dan daha azı demir yüklü granüller içerir. Demir depolarının olmaması demir eksikliğinin varlığını doğrular ve tanı koymak için altın standarttır (31).

Tablo 4. Demir Eksikliğinde Laboratuvar İncelemeleri (45).

	Demir depolarının azalması	Demir eksikliği eritropoezi	Demir eksikliği Anemisi
Hemoglobin	Normal	Hafif azalma	Hafif azalma
Demir depoları (mg)	<100	0	0
Serum demiri(µg/dL)	Normal	<60	<40
Satürasyon (%)	20-30	<15	<10
Ferritin (µg/L)	<40	<20	<15
Sideroblastlar (%)	40-60	<10	<10
Eritrosit protoporfirini (µg/dL eritrosit)	30	>100	>200

DEA 'sinin laboratuvar değişimini özetleyecek olursak;

1. Eritrosit morfolojisi: (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
2. Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indexleri ile desteklenmesi
 - a. MCV' de azalma (< 80 fl)
 - b. MCH' nin 27 pg' ın altında olması

- c. MCHC' nin 30 g/dl' nin altına düşmesi
- d. RDW' nin 17' nin üzerinde olması
3. Serbest eritrosit protoporfirinde artma
4. Serum ferritininde azalma
5. Serum demirinde azalma
 - a. TDBK' de artma
 - b. Transferrin saturasyonunda azalma (% 16' nın altında)
6. Terapötik demir tedavisine cevap
 - a. Tedaviyi takiben 5 - 10 gün arasında retikülositoz
 - b. Retikülositozu takiben Hb' de 0,25 - 0,4 g/dl/gün ve Hct' de % 1/gün artış
 - c. Mikrositozda 3 - 4 ayda tam düzelme
7. Serum transferrin reseptör düzeyinde artış
8. Kemik iliği incelemesi
 - a. Eritroblastlarda sitoplazmik maturasyonda gecikme
 - b. Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk (31).

DEA' nin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişebilir:

1.Prelatent demir eksikliği: Vücudun demir ihtiyacının (ya da kan kaybının) diyetten emilim kabiliyetini aştığı negatif demir balansıdır. Demir açığı karaciğer, dalak ve kemik iliğinden demirin mobilizasyonu ile kapatılır. Ferritin düzeyi ya da kemik iliği aspirasyonlarında boyanabilir demirin oranı düşecektir. Serum demir, total demir bağlama kapasitesi düzeyleri (TDBK) ve serbest eritrosit protoporfirin düzeyi normal sınırlarda kalır. Bu aşamada eritrosit morfolojisi ve ölçütleri normaldir.

2- Latent demir eksikliği: Eritropoez aşamasıdır. Demir depoları tükendiğinde, serum demiri düşmeye başlar, yavaş yavaş TDBK ve serbest eritrosit protoporfirin düzeyi artmaya başlar. Serum ferritin düzeyi <15 µg/l olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Transferrin saturasyonu %15-20 'ye düştüğünde hemoglobin sentezi bozular. Periferik yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünümleri ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür. Bu evre transferrin saturasyonunun kontrolü ile saptanabilir.

3- Belirgin DEA: Hematolojik ve hematoloji dışı belirtilerin eşlik ettiği, hemoglobinin düştüğü ve eritrosit sayısının azaldığı ve eritrositlerde hipokromi ve mikrositozun belirginleştiği dönemdir. Tablo 4’de demir eksikliğinde laboratuvar değerleri verilmiştir (45).

2.1.3.1.8. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı

Tablo 5. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı (54).

Bulgu	Demir Eksikliği	Kronik Hastalıklar	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	Azalmış	N, Azalmış	Azalmış	Değişken
Serum Ferritin	Azalmış	N, Artmış	N	Artmış
TDBK	Artmış	Azalmış	N	N
Serum Demiri	Azalmış	Azalmış	N	Artmış
Transferin sat.	Azalmış	N, Azalmış	N	N, Artmış
İlik Demiri	—	+	+	+
FEP	Artmış	Artmış	N	N
HbA₂, HbF	N	N	N, Beta artmış	N
Hb	Azalmış	Azalmış	N, Azalmış	Azalmış
Retikülosit	Azalmış	N	N, Artmış	N

FEP: Serbest eritrosit protoporfirini, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Sat.: Satürasyon, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Kronik Hastalık Anemisi

Kronik infeksiyon, kronik inflamasyon veya değişik malignitelerin seyrinde görülen normokrom normositer anemidir (66). GİS demir absorpsiyonu azalmıştır, kemik iliğinin kısalmış eritrosit yaşam süresi ve yalancı demir eksikliği durumlarına karşı eritropoetin cevabı azalmıştır. Kronik hastalık anemisinde MCV normaldir, fakat

bu hastaların yaklaşık %15-20'inde MCV düşük olabilir (67). Serum demiri düşük, transferrin saturasyonu % 15-20 düzeyinde, serum ferritin düzeyi 100 ng / ml' nin üzerindedir (68). Ayrıca hepsidin sentezi inflamasyonda veya aşırı demir yüklemesinde 100 kat artış gösterir (69).

Talasemi

Kalıtımsal defekt sonucu bir veya daha fazla globin zincirlerinde yapısal bir bozukluk görülmesinin sayısal azalmaya bağlı olarak hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. En sık görülen şekilleri beta talasemi, alfa talasemi, hemogloblin E' dir (70).

Beta talasemi minor (Beta talasemi taşıyıcısı)

Hemogloblin 9 - 11 gr / dl civarındadır. Heterozigot beta talasemide eritrosit sayısı yüksek, Hb düşük olduğu için MCV demir eksikliğinde tespit edilenden daha düşüktür. DEA' nin tersine demir, TDBK ve serum ferritin değerleri genellikle normaldir. Hb elektroforezinde HbA2 (% 3,5 üzeri) artar, HbF normal ya da hafif artmıştır. Periferik yaymada hipokrominin yanısıra bazofilik noktalar, hedef hücreleri, anizositoz, poikilositoz, ovalasitoz ve eliptositoz dikkati çeken eritrosit şekil değişiklikleridir (70).

Sideroblastik Anemi

Sideroblastik anemiler, heterojen bir hastalık grubunu oluşturmalarına rağmen ortak özellik olarak ineffectif eritropoez, doku demirinde artış, kanda hipokromik eritrositler ve kemik iliğinde çok sayıda halkalı sideroblast ile karakterizedir. Akkiz ve herediter şekilleri vardır (71). Sideroblast, stoplazmasında veya nukleusları etrafında (mitokondride) demir birikimi ile karakterize normoblastlara denir. Eritrosit prekürsörlerinin mitokondrisinde demir toplanması, defektif hem sentezi sonucu meydana gelmektedir (72).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes mellitus, pankreas hücrelerinden salgılanan insülin hormon sekresyonunun eksikliği, yokluğu veya değişik derecede insülin direnci sonucunda oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında düzensizliğe yol açan, kronik hiperglisemi ile seyreden, etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır (8).

2.2.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus batı toplumlarında nüfusun yaklaşık %3-5'ni ilgilendiren metabolik bir bozukluktur ve önemli olan bir nokta ise hastalığın prevalansının yaşlanmayla birlikte artmasıdır. Hastalığın prevalansı toplumlar arasında büyük farklılıklar gösterir. Örneğin Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran %1 dolaylarında iken, Avusturalya'daki Aborjinlerde ve Pima Kızılderililerinde bu oran %20-45 arasında bulunabilmektedir (9). Değişik toplumlarda bu denli farklı prevalansların nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra, olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir. Diyabetes Mellitus, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Yapılan bir analizde dünyada 141.9 milyon Tip 2 DM' li hasta olduğu ifade edilmiştir, bu da erişkin dünya nüfusunun %3.8' ine karşılık gelmektedir (73). 2011 yılında yapılan "Türkiye'de Diyabet Epidemiyolojisi" isimli çalışmada 20 yaş ve üzeri popülasyonda DM prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır (11). Popülasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından, 2025' te dünyada Tip 2 DM' lu hasta sayısının tahminen 334 milyona yükseleceği bildirilmiştir (73).

Amerika Birleşik Devletlerinde NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusta 2002 yılında 18 milyon diyabetli bulunurken 2007 de 23,5 milyon Amerikalı'da diyabet saptanmıştır (10).

2007 de tüm IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %7,3'ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli sayısının gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. 1985'te, tüm dünyada tahminen 30 milyon diyabetli mevcutken on yıl sonra bu sayı 150 milyonun üstüne yükseldi. 2025'ten önce bu sayının 380 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir ve günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir (74).

2.2.3. Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi

2.2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi

Tip 1 DM poligenik bir kalıtım gösterir. Irklara göre tip 1 diabete yatkınlık sağlayan antijen tipi değişim gösterir. Beyaz ırk için HLA B8, HLA B15, HLA DR3 ve HLA DR4, zenci ırk için HLA DR7, Japonlar için HLA DR8 diyabete yatkınlık sağlayan antijenlerdir. Genetik yatkınlığı olan çocukta genelde 5-25 yaşlar arasında viral enfeksiyon, kabakulak, kongenital rubella ve Coxsackie B, diyet, toksinler ve stres gibi tetikleyici faktörlerle gelişebilmektedir. Ancak büyük çoğunluğunda otoimmün mekanizmayı başlatan faktör bilinmemektedir.

Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı antikorlar (ICA) yüksek oranda (%65-85) saptanır. Otoantikorların çoğu immunglobulin G tipindedir. Tip 2 diabetiklerde ICA negatif olduğu için tip 1 diyabet ile tip 2 diyabetin erken başlangıçlı formunun ayırıcı tanısında önemli bir laboratuvar parametresidir. Bu hastalarda adacık hücrelerine karşı otoantikorlardan başka daha az miktarda insülin, proinsülin, glukagon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), mikobakteriyel ısı şok proteini 65 ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı otoantikorlar saptanmıştır (75,76). Mutlak insülin eksikliği olan tip 1 diyabette, hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur (77).

Tip 1A Diyabet

Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur (77).

Tip 1B Diyabet

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz (77). Tip 1 DM, pankreasın insülin salgılayan adacık beta hücrelerinin selektif olarak harabiyeti sonucunda ortaya çıkan kronik, otoimmün bir hastalıktır. Pankreas beta hücre kitlesinin % 90'dan fazlası harap olunca kronik hiperglisemi ortaya çıkar. Otoimmünite; Tip 1 DM' li hastaların pankreaslarından yapılan histopatolojik incelemelerde beta hücrelerinin tamamına yakınının yok olduğu gösterilmiştir. Adacıklarda fonksiyon görmeyen hücreler ve mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (78).

Tip 1 diyabet genellikle 30 yaşından önce başlar. 6 yaş civarında, pubertede (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Erişkinin latent otoimmün diyabeti) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemi semptom ve bulguları (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet, Hibrid diyabet, Dual diyabet veya Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (79,12).

2.2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus' un Etiyopatogenezi

Tip 2 diyabetin patogenezinin beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (2). İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya

insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir (77).

Bu hastalarda temel bozukluk, insülinin etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkiler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid kullanımı, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glikoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur (12).

İnsülin direnci Tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar patojenik parametredir. İnsülin direnci varlığı beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz hale gelir ve aşık hiperglisemi ve Tip 2 diyabet ortaya çıkar. Bu nedenle insülin direncine yol açan mekanizmalar ve insülin etkisini arttıran farmakolojik tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar hızla sürmektedir (77).

Normal glikoz toleransından bozulmuş glikoz toleransına ve hafif Tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glikoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla arttıramaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar (80,75).

Normal glikoz toleransından bozulmuş glikoz toleransına ve hafif Tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glikoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla arttıramaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar (80,81).

Tablo 6. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (82)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır.)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.) A. İmmün aracılıklı B. İdyopatik	
III. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<u>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</u> 20. Kromozom , HNF-4 α (MODY1), 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2), 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3), 13.Kromozom, IPF-1 (MODY4), 17.Kromozom, HNF-1 β (MODY5), 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6), Mitokondriyal DNA, Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2, mutasyonuna bağlı diyabet)	<u>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</u> Atipik anti-psikotikler, Anti-viral ilaçlar, β -adrenerjik agonistler, Diazoksid, Fenitoin, Glukokortikoidler, α -İnterferon, Nikotinic asit, Pentamidin, Proteaz inhibitörleri, Tiyazid grubu diüretikler, Tiroid hormonu ,Vacor
<u>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</u> Leprechaunism, Lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendr. Tip A insülin rezistansı	<u>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet</u> Anti-insülin reseptör antikorları Stiff-man sendr.
<u>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</u> Fibrokalkülöz pankreatopati, Hemokromatoz, Kistik fibroz, Neoplazi, Pankreatit, Travma/pankreatektomi	<u>G.Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</u> Alström sendr., Down sendr., Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendr., Laurence-Moon-Biedl sendr., Miyotonik distrofi, Porfiria, Prader-Willi sendr., Turner sendr., Wolfram (DIDMOAD) sendr.
<u>D. Endokrinopatiler</u> Akromegali, Aldosteronoma, Cushing sendr, Glukagonoma, Hipertiroidi Somatostatinoma	<u>H. Enfeksiyonlar</u> Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α ; MODY1-6: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the young 1-6), HNF-4 α Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci dolaşımdaki insülin hormonun görevlerini yerine getirebilmesi için yeterli olmadığı ve normal biyolojik yanıtın oluşabilmesi için daha fazla insüline ihtiyaç duyulduğu durumdur. Tip 2 DM'li hastalarda insülin direnci hastalığın seyriinde anahtar rolü oynar. İnsülin direnci varlığında öncelikle beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar hiperinsülinemi gelişir. Beta hücre disfonksiyonu gelişimi ile insülin direncine karşı gelişen kompensatuvar yanıt yetersiz hale gelir ve hiperglisemi ile beraber Tip 2 diyabet ortaya çıkar. Bu nedenle insülin direncine yol açan mekanizmalar ve insülin etkisini arttıran farmakolojik tedavi stratejilerine yönelik araştırmalar devam etmektedir (82).

Tip 2 diyabet genelde 30 yaşından sonra ortaya çıkar, ancak son yıllarda obezitenin hızlı artışına bağlı olarak çocukluk ve adolesan dönemlerinde de Tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlanmıştır (83). Tip 2 diyabetik hastalarda güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede diyabetik hasta sayısı arttıkça sonraki nesillerde de diyabet gelişme riski artmakta ve diyabet başlangıç yaşı ise giderek azalmaktadır (77).

2.2.4. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabet tanısı aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin varlığında konulur (84).

1. Diyabet semptomları ile birlikte ≥ 200 mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:
Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri,
Poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı bulgularının olması.
2. Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl (en az 8 saatlik açlık sonrası)
3. OGTT sırasında 2. Saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl
4. HbA1c $> \%6.5$ Test NGSP sertifikası almış DCCT'ye uyarlanmış yöntem kullanan laboratuvarlarda gerçekleştirilmektedir.

Diyabet tanısı bu 4 belirtece göre konmakta, hastada aşikar semptomlar yoksa sonraki bir gün diğer bir yöntemle de doğrulanmalıdır (12).

Tablo 7. DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (85)

	Aşikar DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

ADA'ya göre DM'nin en basit tanısı açlık venöz plazma glukoz düzeyinin en az 2 ardışık ölçümde ≥126 mg/dl olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların varlığı ile ve ikinci bir ölçüm ile doğrulama kaydıyla tanı konulabilir. Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl üstünde olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde OGTT yapılmalıdır (86).

Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan, fakat normalden yüksek kan glikoz düzeyi olan bireylerin bulunduğu bir grup daha tanımlanmıştır. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı olarak adlandırılan bu grup günümüzde Prediyabet olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının bir makrovasküler komplikasyonlarla birlikte olduğunu ve sıklıkla diyabete ilerlediğini göstermesidir (87,88).

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri formüllerde gösterildiği gibi biraz

daha düşüktür (Plazma glukoz (mg/dl) = 0.558 + [20.254 X tam kan glukoz (mg/dl) / 18], Plazma glukoz (mg/dl) = 0.102 + [19.295 X kapiller kan glukoz (mg/dl) / 18], Plazma glukoz (mg/dl) = -0.137 + [18.951 X serum glukoz (mg/dl) / 18]). Bu formüllere dayanarak, son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların plazma glukoz düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir (79).

2.3.GLİKEPROTEİNLER

DM tanısı konulduktan ve uygun tedavi başladıktan sonra kan glukoz düzeyinin kontrolü gerekmektedir. Uzun dönem kan glukozunun izlenmesinde ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde glikeprotein konsantrasyonları oldukça yararlı olup, kan glukoz ölçümlerine ek olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunlar glikehemoglobinler; HbA_{1c} ve fruktozamindir. Serum fruktozamin düzeyi 2-3 haftalık glukoz kontrolünü yansıtırken, HbA_{1c} 2-3 aylık bir periyodu içine almaktadır. Bu bakımdan daha çok tercih edilmektedir.

2.3.1. Hemoglobinler

Hemoglobin ilk defa 1840 yılında Hünefeld tarafından bulunmuştur (89). Hb gen dizisi belirlenen ilk proteindir (90). Hemoglobin demir içeren oksijen taşıyıcı bir metaloproteindir. Çoğunlukla RBC de bulunan Hb tüm omurgalılarda bulunur (89). Hb'nin temel fonksiyonu akciğerlerden periferal dokulara oksijen taşımak ve periferal dokulardan akciğerlere karbondioksit taşımaktır (90). Ayrıca Hb'nin karbon monoksit ve nitrik oksit (NO) ile ilişkisi bilinir. Hemoglobin 11. ve 16. kromozomlar üzerinde bulunan iki gen tarafından kodlanan iki α globulin zinciri ve iki β globulin zincirinden oluşan bir tetramerdir. Her iki zincir bir hem parçası içerir ve bu parça sayesinde zincirler oksijen taşıyabiliyor. Fizyolojik şartlar altında solunum organlarından çeşitli dokulara RBC aracılığıyla oksijen taşınır (89).

2.3.1.1 Glikehemoglobinler

Glikeproteinler karbonhidrat moleküllerinin protein moleküllerine enzimatik veya non-enzimatik reaksiyonlarla bağlanması sonucu oluşur. Bu bağlanma

proteinlerin serin, asparajin, treonin ve hidrosilizin aminoasidleri ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asidler arasında gerçekleşir. Glukozun proteinlere bağlanması non-enzimatik glikozillenme olarak adlandırılır. İnsan hemoglobini diğer birçok protein gibi non-enzimatik glikozilasyona uğrar (91,92). Yetişkinlerde total hemoglobinin %97 sini oluşturan HbA (HbA₁) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. HbA₁'in kromatografik analizi sonucu ortaya çıkan ve HbA_{1a}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak isimlendirilen minor hemoglobinlerden glikehemoglobinler diye sۆz edilir. HbA_{1c} glikeproteinin %80 ini oluşturmaktadır (13,93).

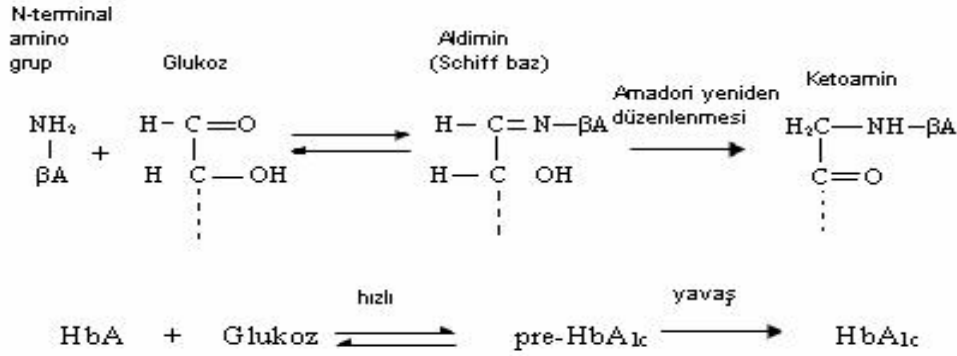
Tablo 8. Glikehemoglobinlerin zellikleri (93)

Hemoglobin Tipi	zellikleri
HbA_{1a1}	Beta zincirinin N-terminal ucuna Fruktoz 1,6 Bifosfat'ın ekli olduğu HbA ₁
HbA_{1a2}	Beta zincirinin N-terminal ucuna Glukoz 6 fosfat'ın ekli olduğu HbA ₁
HbA_{1a}	HbA _{1a1} ve HbA _{1a2} 'den oluşur
HbA_{1b}	Beta zincirinin N-terminal ucuna pirüvik asidin ekli olduğu HbA
HbA_{1c}	Beta zincirinin N-terminal ucundaki valine glukozun ekli olduğu HbA
Pre-HbA_{1c}	Aldimin (schiff baz): HbA _{1c} 'nin sentezindeki kararsız ara ünit
HbA₁	HbA _{1a} , HbA _{1b} ve HbA _{1c} den oluşur
Total glikehemoglobin	HbA _{1c} ve diğer hemoglobinlerden oluşur

2.3.1.2. HbA1c

1966 yılında HbA1c' nin yapı olarak HbA ile aynı olduğu ve tek farkının HbA1c beta zincirinin N- terminal ucundaki valin aminoasidine glukoz eklenmesi ile oluşan kararsız bir schiff bazı (Aldimin, pre-HbA1c) olduğu ortaya konmuştur.

Meydana gelen bu shiff bazı parçalanabilir veya Amadori reaksiyonuna girerek kararlı ketoamin, HbA_{1c} oluşturur. (Şekil 3)(94,95).



Şekil 3. HbA_{1c} Sentezi

GHb sentezi geri dönüşümsüzdür ve GHb düzeyi eritrositlerin yaşam süresi ve glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Ancak plazma glukoz konsantrasyonunun zamana bağlı olarak GHb oluşumuna katkısı değişmektedir. Son dönemlerdeki glukoz değerleri önceki değerlere göre daha fazla katkıda bulunur. Şöyle ki; son bir aydaki plazma glukoz düzeylerinin HbA_{1c} oluşumuna katkısı %50 olmasına rağmen, daha önceki (60-120 gün) günlerdeki plazma glukoz konsantrasyonlarının HbA_{1c} oluşumuna katkısı sadece %25'tir. Kan glukozundaki ani değişiklik başlangıçtaki ilk iki ayda HbA_{1c} düzeyinde hızlı bir değişmeye neden olur. Takip eden bir ay içerisinde kan glukozundaki değişmelerin HbA_{1c} oluşumuna katkısı daha yavaş olmaktadır. HbA_{1c}'nin yarılanma ömrü 35 gündür (13).

HbA_{1c}'nin yorumlanması eritrosit ömrünün normal olmasına bağlıdır. Eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklar GHb düzeyinde önemli ölçüde azalmaya neden olur. Demir eksikliği olan vakalarda yaşlı eritrositlerin yüksek oranda olmasından dolayı HbA_{1c} düzeyi normalden yüksek bulunabilir. Yine HbF, HbS, HbC gibi varyant hemoglobinlerin GHb üzerine olan etkileri hemoglobinopati tipine ve analiz metoduna göre değişkenlik gösterir. Bu vakalarda GHb düzeyleri düşük veya yüksek çıkabilir (13).

Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviyeleri genç olanlara göre daha yüksektir. Hemolitik anemi ve akut kanamalarda HbA1c düzeyleri normalden daha düşük bulunabilir. Üremik hastalarda eritrosit yaşam süresi kısaldığından HbA1c normalden daha düşük bulunur. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde HbA1c düzeyleri yüksek bulunabilir (96-98). GHb serum glukoz kontrolünün değerlendirilmesinde çok önemli yararlar sağlamaktadır. Çünkü GHb düzeyleri egzersiz ve beslenmeden ve gün içi veya günden güne olan glukoz konsantrasyonlarındaki oynamalardan etkilenmez. DCCT, HbA_{1c} düzeyi ile DM'deki komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır (13). HbA_{1c} düzeyindeki %10 luk azalma komplikasyon riskinde %45 oranında bir azalmaya neden olmaktadır (14,15). HbA1c için referans aralık (normal değerler) % 4-6 arasındadır. ADA'nın önerisine göre diabetik hastalarda tedavinin primer amacı, HbA1c düzeyini % 7'nin altında tutmak olmalıdır. HbA1c düzeyi % 8'den fazlaysa tedavi rejimini tekrar değerlendirmek gerekir (99-101).

HbA_{1c}'nin saptanmasında değişik metodlar kullanılmaktadır. İyon değiştirme kromatografisi, HPLC, izoelektrik fokuslama yöntemleri yük farklılığı tekniği ile affinite kromatografisi ve immunassay yöntemleri ile yapısal farklılıkların saptanması veya fotometri ve spektrofotometri yöntemleri ile kimyasal analize dayalı GHb ayırımı yapılmaktadır. Tüm bu metodların hangisi tercih edilirse edilsin sonuçlar total hemoglobin değerinin yüzdesi olarak belirtilir (102-104)

Tablo 9. HbA1c ile Ortalama Plazma Glukoz Değeri Arasındaki İlişki (105)

HbA1c (%)	Ortalama plazma Glukozu (mg/dL)	HbA1c (%)	Ortalama plazma Glukozu (mg/dL)
5	97	12	289
6	126	13	326
7	154	14	355
8	183	15	384
9	212	16	413
10	240	17	441
11	269	18	470

Dünya sağlık örgütü erişkinlerde yılda 3-4 kez, ADA (American Diabet Association) stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2 kez, tedavisi değişen veya glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir. ADA 2012 'de glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır önerisinde bulunmuştur (106).

Buna göre;

-yaşam beklentisi > 15 yıl ve major komorbidite yok ise $A1C \leq \% 6.5$ (≤ 48 mmol/mol)

-yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta komorbidite var ise $A1C \leq 7.5$ (≤ 58 mmol/mol)

-yaşam beklentisi < 5 yıl major komorbidite var ise $A1C \leq 8.5$ (≤ 69 mmol/mol)

olarak hedeflenebilir. Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda A1C hedefi pre-konsepsiyon döneminde $\leq \% 6$ (≤ 42 mmol/mol) olmalıdır. Bu hedef sağlandığı zaman hastalardaki mikrovasküler komplikasyonların azaldığı gözlenmiştir. HbA1c eritrosit deformabilitesini ve ömrünü azaltır, trombosit agregasyonunu artırır, lökosit adezyonunu azaltır, kapiller bazal membranda kalınlaşmaya neden olur.

HbA1c diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. DCCT de glisemik kontrolün altın standardı olarak glikolize hemoglobini kabul etti ve vasküler komplikasyonların azalmış riski için $< \% 7$ değerini uygun olarak kabul etti. Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda HbA1c'nin artmış değerleri kardiyak komplikasyonlar ve stroke için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (107-109).

Tablo 10. HbA1c 'yi % 1 Düşürmenin Komplikasyon Gelişme Riskine Etkisi (110)

Tip 1 diyabet (DCCT)	Tip 2 diyabet (UKPDS)
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30 azalır.	Miyokard infarktüsü riski %18
-	Mikrovasküler kompl. riski %35 azalır.

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine Kasım 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları taranarak gerçekleştirilen retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. 18-46 yaş arası premenopozal 91 birey çalışmaya alındı. Bu bireylerden hemogloblin değeri 12 mg/dl altında olan 45 birey hasta (DEA'si olan) grup olarak tanımlandı ve hemogloblin değeri 12 mg/dl üzerinde olan sağlıklı 46 birey kontrol grubu olarak tanımlandı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 26.10.2016 tarih ve 08 numaralı oturum, 121 sayılı izin alınmış olup hastaların anamnezleri ve laboratuvar tetkikleri ile retrospektif olarak incelendi.

Çalışma kapsamına alınacak dosya seçilirken şu özellikleri olan bireylere ait olan dosyalar kapsam dışı bırakılmıştır:

1. Bilinen diyabetes mellitus hikayesi
2. İnsülin direnci oluşturan kortikosteroid gibi ilaçların kullanımı
3. Son 3 ay içinde demir tedavisi kullanımı
4. Malignite hikayesi
5. Önceden diğer nedenlere bağlı anemi öyküsü bulunması (hem. anemi, talasemi v.b.)
6. Yakın zamanda geçirilmiş akut veya kronik enfeksiyon öyküsü olanlar
7. Cushing sendromu, Karaciğer ve Böbrek hastalığı, Malignite, Malnütrisyon ve Malabsorpsiyon durumlarının olması
8. Demir eksikliği anemisi dışında herhangi bir hastalığı olanlar

Kontrol grubundaki bireylerin seçiminde herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler kriter olarak alındı.

Tüm hemogram değerleri standart olarak ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Bt pro 2401 cihazı ile bakıldı. Biyokimya parametreleri (AST, ALT, üre, kreatinin) Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi. Serum

Vitamin B12, Folat, Serum Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin, HbA1c düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi.

Transferin Saturasyon İndeksi; serum demiri /TDBK x100 formülüyle hesaplandı.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ); Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirme

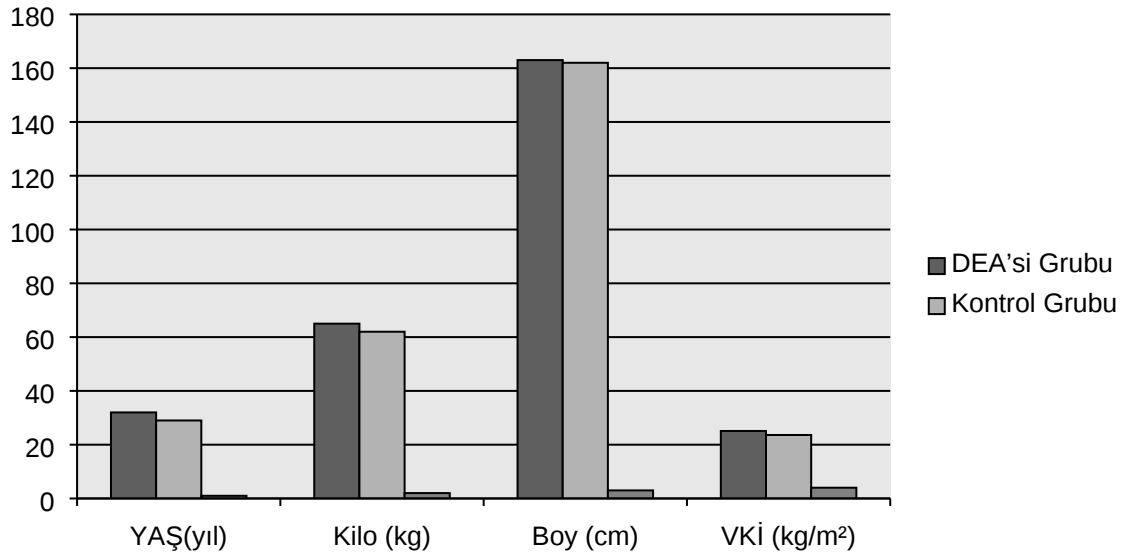
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov smirnov, varyans eşitliği ise Levene testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermesi sebebiyle tüm analizler parametrik testlerle yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için Independent-Samples T-Test, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. İkili kıyaslamalar da istatistiksel olarak önemli değerlendirilen parametreler multivariate modele dahil edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan Grupların Dermografik özellikleri

Tablo 11. Grupların Dermografik Özellikleri

Parametre	DEA'si Grubu (n:45) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:46) ORT±SS	P değeri
Yaş (yıl)	32±10	30±8	0,643
Kilo (kg)	65±16	62±13	0,751
Boy (cm)	163±7	162±6	0,495
VKİ (kg/m ²)	25,1±5,2	23,6±4,6	0,640



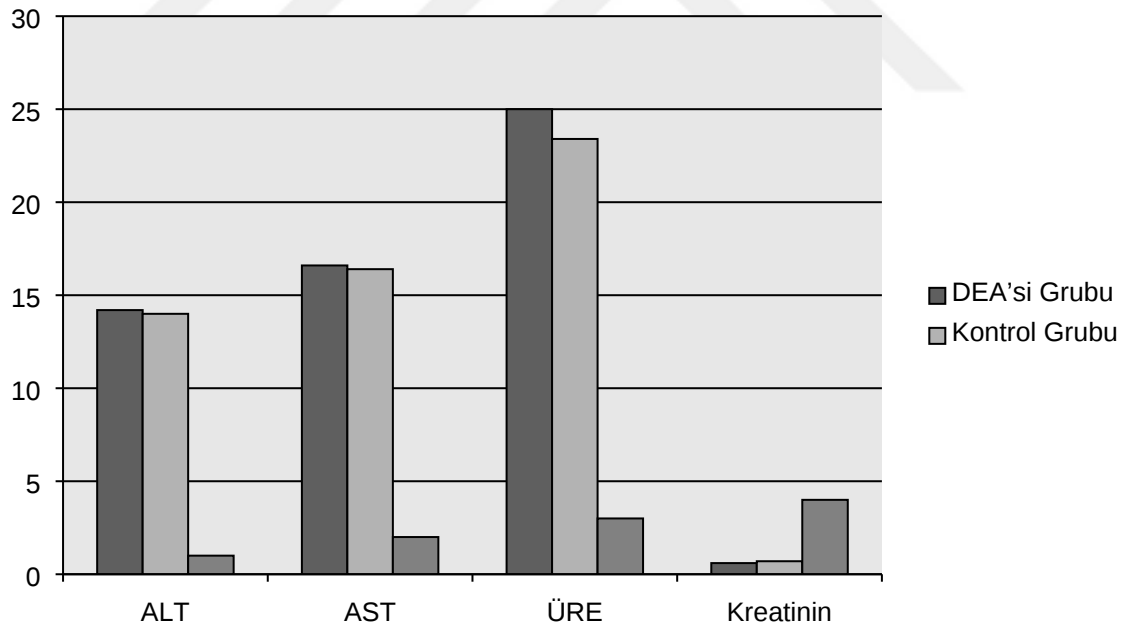
Şekil 4. Grupların Dermografik Özellikleri

DEA'si olan grup ile kontrol grubundaki bireylerin yaşları 18 ile 46 yıl arasındadır. Yaş ortalaması DEA'si olan grupta 32±10 yıl, kontrol grubunda ise 30±8 yıl olarak bulundu. DEA'si olan grup ile kontrol grubunun yaşı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$). DEA'si olan grup ile kontrol grupları arasında

Kilo (kg), Boy (cm), VKİ'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$)(tablo 11).

Tablo 12. Grupların Biyokimyasal Parametreleri

Parametre	DEA'si Grubu (n:45) ORT \pm SS	Kontrol Grubu (n:46) ORT \pm SS	P değeri
Üre	25,0 \pm 7,1	23,4 \pm 5,1	0,431
Kreatinin	0,6 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	0,067
Ast	16,6 \pm 3,8	16,4 \pm 3,0	0,984
Alt	14,2 \pm 6,0	14,0 \pm 4,5	0,627
B12	253,5 \pm 83,9	265,2 \pm 94,4	0,549
Folat	7,7 \pm 2,4	7,9 \pm 2,5	0,718

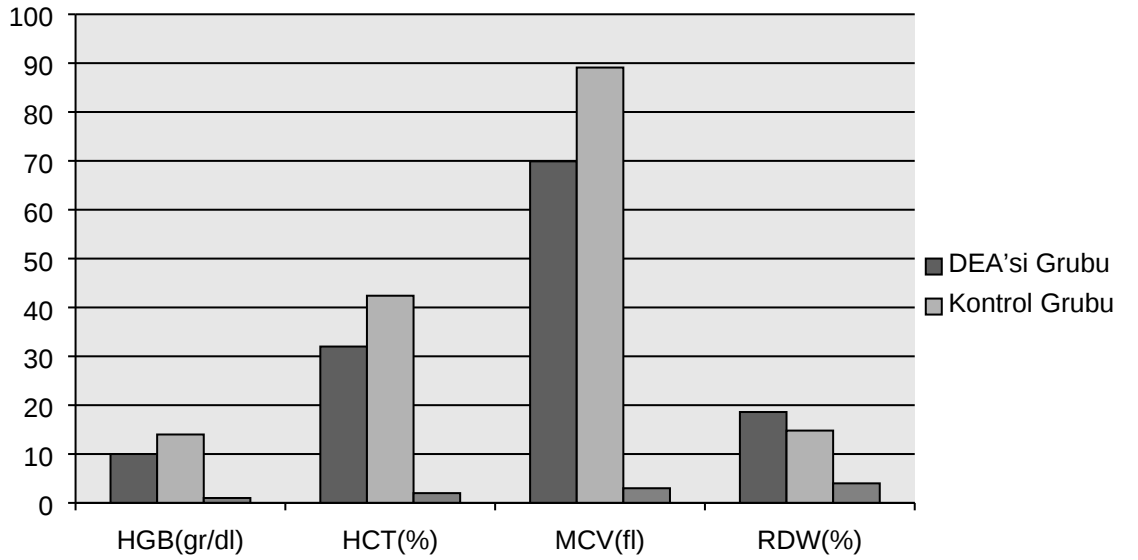


Şekil 5. Grupların Biyokimyasal Parametreleri

DEA'si olan grup ile kontrol grubunun biyokimyasal kan değerleri yönünden yapılan istatistiksel analizde ALT, AST, Üre, Kreatinin, Vitamin B12, Folat düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(tablo12).

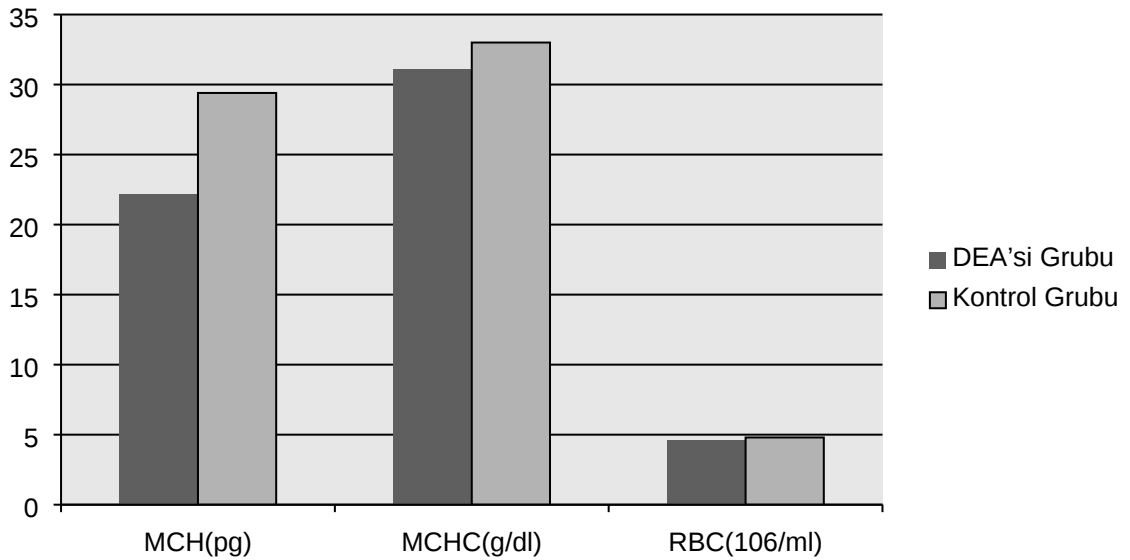
Tablo 13. Grupların Hemogram Parametreleri

Parametre	DEA'si Grubu (n:45) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:46) ORT±SS	P değeri
HGB(gr/dl)	10,0±1,2	14,0±0,9	<0,001
HCT(%)	32,2±3,1	42,4±2,7	<0,001
MCV(fl)	69,9±5,7	89,1±4,1	<0,001
MCH(pg)	22,2±3,1	29,4±1,5	<0,001
MCHC(g/dl)	31,1±1,4	33,0±1,1	<0,001
RDW(%)	18,6±2,3	14,8±1,1	<0,001
RBC(10^6 /ml)	4,6±0,4	4,8±0,3	0,77
PLT($\times 10^9$ /L)	334,300±63,200	281,9±61,000	<0,001



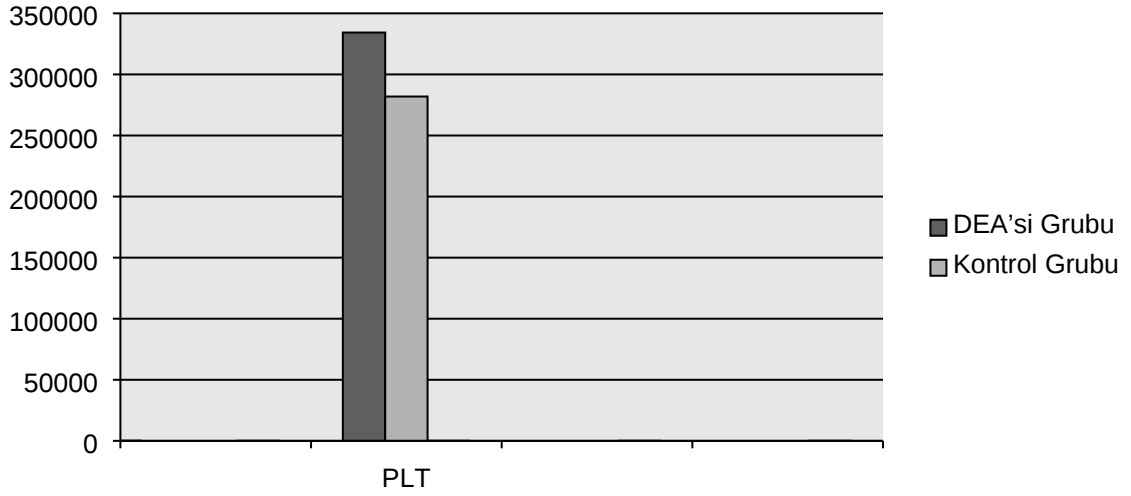
Şekil 6. Grupların HGB, HCT, MCV, RDW Düzeyleri

DEA'si olan grubun Hemoglobin düzeyi $10,0 \pm 1,2$ (gr/dl) ve kontrol grubunun Hemoglobin düzeyi $14,0 \pm 0,9$ (gr/dl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun Hemotokrit düzeyi $32,2 \pm 3,1$ (%) ve kontrol grubunun Hemotokrit düzeyi $42,4 \pm 2,7$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun MCV düzeyi $69,9 \pm 5,7$ (fl) ve kontrol grubunun MCV düzeyi $89,1 \pm 4,1$ (fl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değeri $18,6 \pm 2,3$ (%) ve kontrol grubunun Eritrosit Dağılım Genişliği değeri $14,8 \pm 1,1$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$)(tablo13).



Şekil 7. Grupların MCH, MCHC ve RBC Düzeyleri

DEA'si olan grubun MCH düzeyi $22,2 \pm 3,1$ (pg) ve kontrol grubunun MCH düzeyi $29,4 \pm 1,5$ (pg) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun MCHC düzeyi $31,1 \pm 1,4$ (g/dl) ve kontrol grubunun MCHC düzeyi $33,0 \pm 1,1$ (g/dl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun Eritrosit Sayısı (RBC) değeri $4,6 \pm 0,4$ (10^6 /ml) ve kontrol grubunun Eritrosit Sayısı (RBC) değeri $4,8 \pm 0,3$ (10^6 /ml) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0,77$)(tablo13).

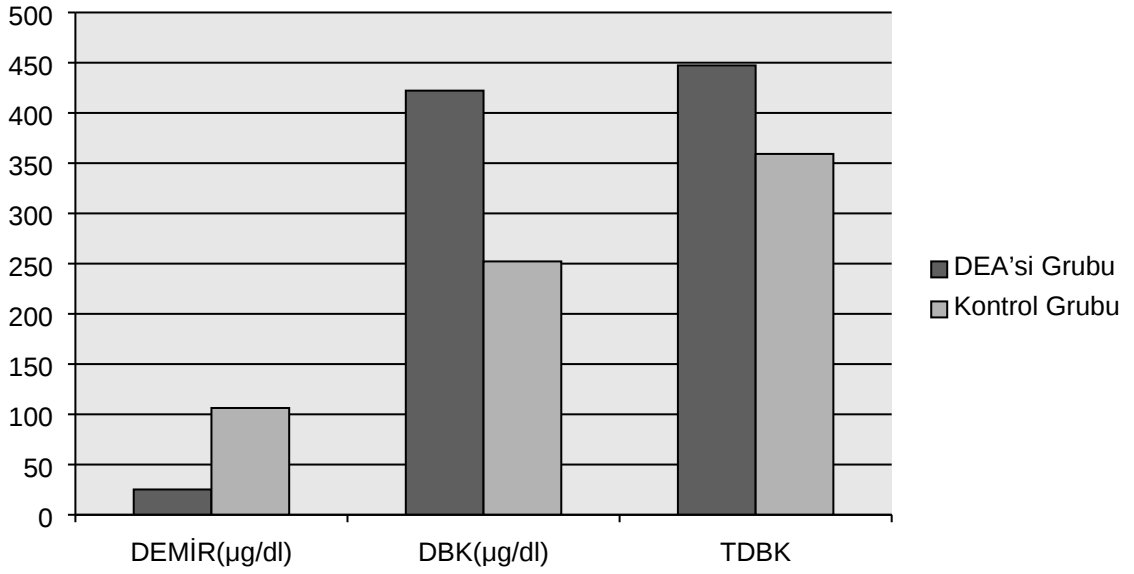


Şekil 8. Grupların Trombosit (PLT) Düzeyleri

DEA'si olan grubun Trombosit (PLT) düzeyi 334300 ± 63200 ($x10^9/L$) ve kontrol grubunun Trombosit (PLT) düzeyi 281900 ± 61000 ($x10^9/L$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo 13).

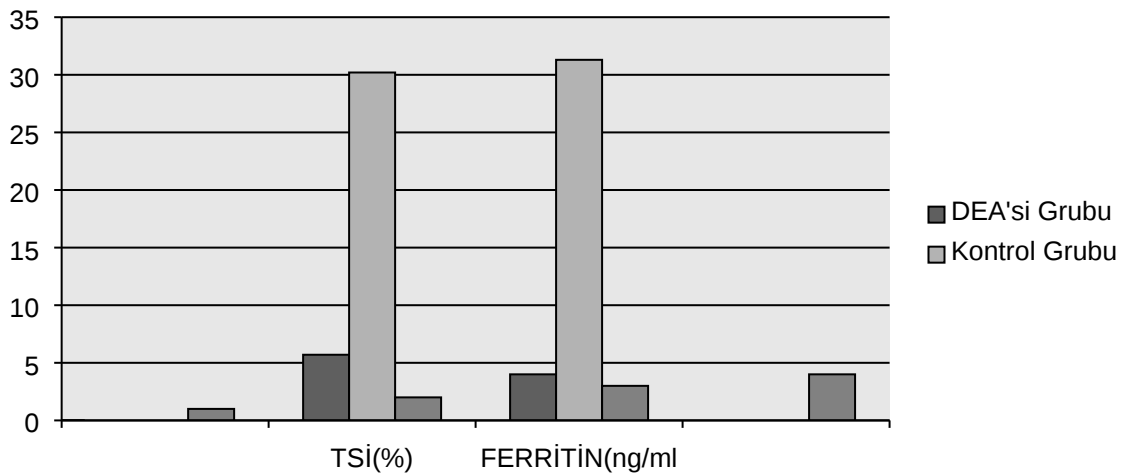
Tablo 14. Grupların Demir Parametreleri

Parametre	DEA'si Grubu (n:45) ORT \pm SS	Kontrol Grubu (n:46) ORT \pm SS	P değeri
DEMİR($\mu g/dl$)	25,2 \pm 8,9	106,3 \pm 36,0	<0,001
DBK($\mu g/dl$)	422,2 \pm 44,2	252,8 \pm 50,4	<0,001
TDBK	447,3 \pm 41,6	359,2 \pm 38,4	<0,001
TSİ(%)	5,7 \pm 2,1	30,2 \pm 10,7	<0,001
FERRİTİN(ng/ml)	4,0 \pm 2,0	31,3 \pm 15,4	<0,001



Şekil 9. Grupların Demir, DBK, TDBK Düzeyleri

DEA'si olan grubun serum Demir düzeyi $25,2\pm 8,9$ ($\mu\text{g/dl}$) ve kontrol grubunun serum Demir düzeyi $106,3\pm 36,0$ ($\mu\text{g/dl}$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun serum DBK değeri $422,2\pm 44,2$ ($\mu\text{g/dl}$) ve kontrol grubunun serum DBK $252,8\pm 50,4$ ($\mu\text{g/dl}$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun TDBK değeri $447,3\pm 41,6$ (%) ve kontrol grubunun TDBK değeri $359,2\pm 38,4$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$)(tablo 14).

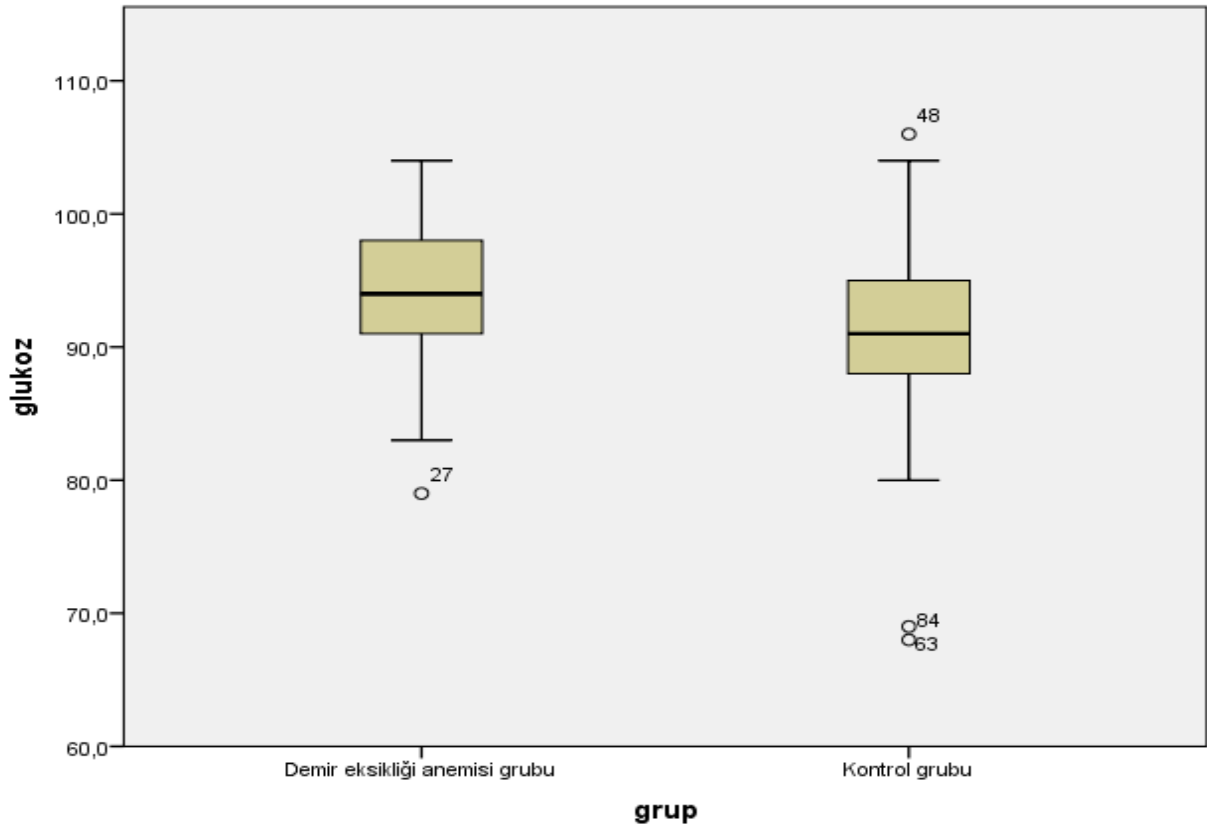


Şekil 10. Grupların TSI ve FERRİTİN Düzeyleri

DEA'si olan grubun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $5,7\pm 2,1$ (%) ve kontrol grubunun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $30,2\pm 10,7$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun Ferritin düzeyi $4,0\pm 2,0$ (ng/ml) ve kontrol grubunun Ferritin düzeyi $31,3\pm 15,4$ (ng/ml) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$)(tablo14).

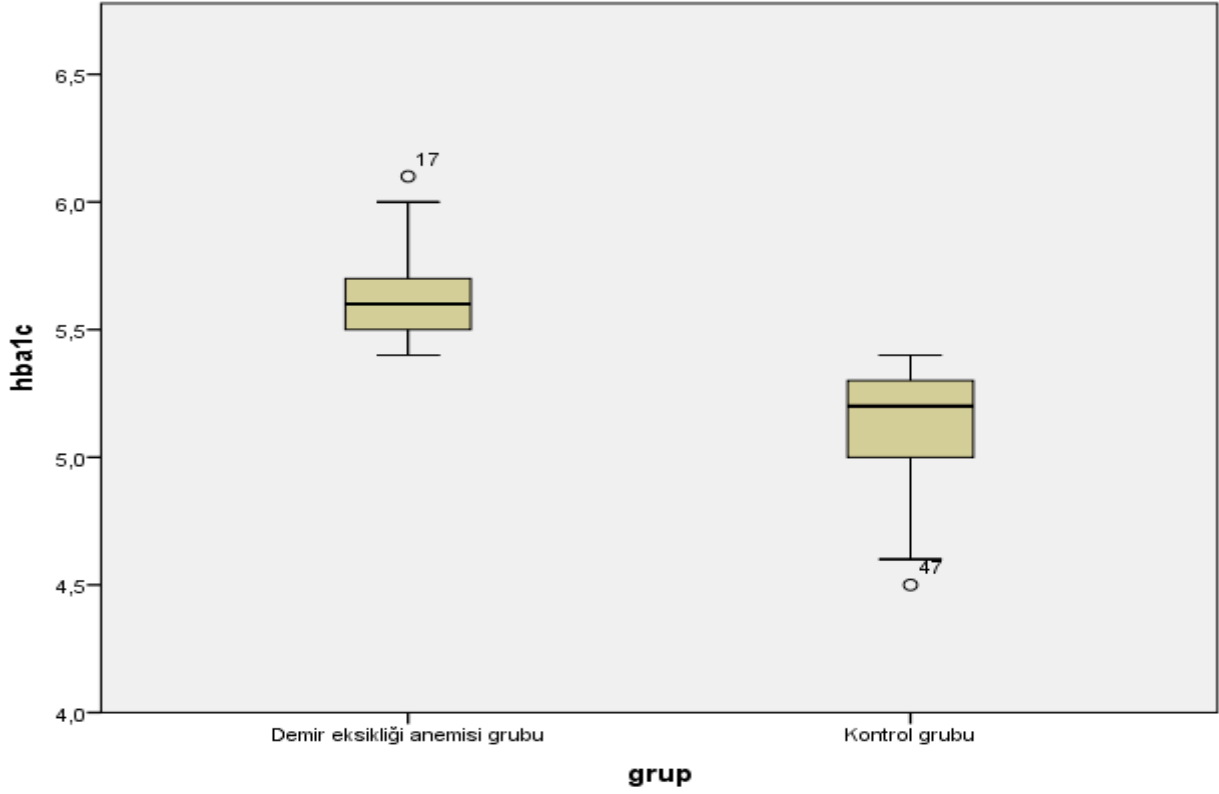
Tablo 15. Grupların Glukoz Düzeyleri

Parametre	DEA'si Grubu (n:45) ORT \pm SS	Kontrol Grubu (n:46) ORT \pm SS	P değeri
Glukoz(mg/dl)	94,2 \pm 5,8	91,2 \pm 7,8	0,039



Şekil 11. Grupların Glukoz Düzeyleri

DEA'si olan grubun serum glukoz düzeyi $94,2\pm5,8$, kontrol grubunun serum glukoz düzeyi $91,2\pm7,8$ olarak bulundu. Serum glukoz düzeyleri normal referans aralıkta olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,039$)(tablo 15).



Şekil 12. Grupların HbA1c Düzeyleri

Tablo 16. Grupların HbA1c Düzeyi

Parametre	DEA'si Grubu (n:45) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:46) ORT±SS	P değeri
HbA1c	5,6±0,2	5,1±0,2	<0,001

DEA'si olan grubun HbA1c düzeyi $5,6\pm0,2$ ve kontrol grubunun HbA1c düzeyi $5,1\pm0,2$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$)(tablo 16).

TARTIŞMA

Anemi en sık görülen hematolojik hastalıktır(20). Anemilerin en yaygın şekli mikrositer anemilerdir. Mikrositer anemilerin en sık sebebi ise demir eksikliği anemisi'dir. Dünya popülasyonunun yaklaşık %24,8'i anemik olup, bunların hiç değilse yarısında, yaklaşık olarak 500 milyon insanda DEA mevcuttur (7,30). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde reproduktif çağıdaki kadınlarda demir eksikliğinin ana nedenleri farklılık gösterebilir. Çoğu gelişmiş ülkede bu gruptaki kadınların demir eksikliğinin nedeni diyetle yetersiz demir alımından çok menstruasyonla kaybedilen miktarın fazlalığıdır. Şüphesiz menstruasyona bağlı kan kayıpları sonucu gelişen demir eksikliği diyetteki demir miktarının ve demir biyoyararlanımının relatif olarak daha düşük olduğu gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kadınları daha da fazla etkilemektedir (33).

Hemoglobin aracılığı ile dokulara oksijen taşınmasını sağlayan demir, vücut için esansiyel bir elementtir. Klinik olarak DEA'nin bulguları dokulara oksijenin ulaşmasındaki eksikliğe ve dokudaki demir deposunun yetersizliğine bağlı oluşmaktadır. Oksijen ve demir yetersizliğine bağlı olarak hücrelerde moleküler ve biyokimyasal düzeylerde değişiklikler meydana gelmektedir. Gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücresel fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (32). Demir Eksikliği Anemisi eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferrin saturasyonunun % 15'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir (29).

Diyabetes mellitus, pankreas hücrelerinden salgılanan insülin hormon sekresyonunun eksikliği, yokluğu veya değişik derecede insülin direnci sonucunda oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında düzensizliğe yol açan,

kronik hiperglisemi ile seyreden, etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır (8). 2007 de tüm IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %7,3 ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli sayısının gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. 1985'te, tüm dünyada tahminen 30 milyon diyabetli mevcutken on yıl sonra bu sayı 150 milyonun üstüne yükseldi. 2025'ten önce bu sayının 380 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir ve günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir (111). 20 yaş ve üstü 26499 yetişkin ile yürütülen TURDEP II çalışmasında DM prevalansı %16,5 bulunmuştur, TURDEP I çalışmasında DM prevalansı %7,2 idi. 12 yılda DM insidansı %90 artmıştır. Diyabet tüm dünyada artmaktadır. Ekonomik büyümenin hızlanması, beklenen yaşam süresinin artması, yaşam şeklinin değişmesiyle diyabet Türkiye'de ki en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmuştur (112).

Diyabetes Mellitus tanısında Dünya Sağlık Örgütünün, 2010 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile HbA1c değerinin % 6,5 (48 mmol/mol)'a eşit ya da daha yüksek olmasını tanı testi parametrelerinden biri olarak kullanılabileceğini önermiştir (12). Öte yandan HbA1c DM'lu hastalarda uzun süreli kan glukoz düzeyinin belirlenmesinde temel parametrelerdendir (113-115). Toplam glisemik maruziyet ve uzun dönem komplikasyon riski arasında yüksek ilişki, preanalitik dayanıklılığının daha yüksek oluşu, biyolojik varyasyonunun daha az oluşu, açlık ve eş zamanlı örnek alımı gibi zorunluluklara ihtiyaç duyulmaması, tanı ve tedavi protokollerine ilişkin rehberlerin düzenlenmiş olması ve plazma glukoz düzeylerinde meydana gelen anlık değişimlerinden etkilenmemesi HbA1c için önemli avantajlardır. Bu avantajlar göz önüne alındığında HbA1c ölçümünün, glukoz ölçümüne kıyasla DM tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde giderek daha fazla klinik önem kazandığı söylenebilir (116). HbA1c için referans aralık (normal değerler) % 4-6 arasındadır. ADA'nın önerisine göre diabetik hastalarda tedavinin primer amacı, HbA1c düzeyini % 7'nin altında tutmak olmalıdır. HbA1c düzeyi % 8'den fazlaysa tedavi rejimini tekrar değerlendirmek gerekir (99-101). Hemogloblin A1c'nin kardiyovasküler risk ile

diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren analizlerde iyi sağlanan glisemik kontrolün diyabetin hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyonlarını engellemede etkin olacağı kararına varılmıştır. Bu etkinin özellikle hastalığın ortaya çıkışından sonra erken dönemde agresif tedavi edilen hastalarda belirgin olduğu, geç kalınmış vakalarda ise etkisinin bu ölçüde net olmadığı vurgulanmıştır. Artmış HbA1c seviyeleri diyabetli ve diyabetsiz bireylerde KKH ve inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (117).

Hem demir eksikliği anemisinin hemde diabetes mellitusun toplumda sık görülen iki hastalık olması nedeniyle; Bizde bu çalışmamızda Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran DM’u ve ek hastalığı olmayan premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin DM’un hem tanı parametrelerinden, hemde uzun dönemde DM’lu hastalarının glukoz regülasyonun takibinde, hipergliseminin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarını öngörüsünü sağlayan HbA1c’ye olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yetişkinlerde total hemoglobinin %97 sini oluşturan HbA (HbA₁) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. HbA₁’in kromatografik analizi sonucu ortaya çıkan ve HbA_{1a}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak isimlendirilen minor hemoglobinlerden glikehemoglobinler diye söz edilir. HbA1c glikeproteinin %80 ini oluşturmaktadır (93). GHb (glikehemoglobin) sentezi geri dönüşümsüzdür ve eritrositlerin yaşam süresi ve glukoz konsantrasyonuna bağımlıdır. Ancak plazma glukoz konsantrasyonunun zamana bağlı olarak GHb oluşumuna katkısı değişmektedir. Kan glukozundaki ani değişiklik başlangıçtaki ilk iki ayda HbA1c düzeyinde hızlı bir değişmeye neden olur. Takibeden bir ay içerisinde kan glukozundaki değişmelerin HbA1c oluşumuna katkısı daha yavaş olmaktadır. HbA1c’nin yarılanma ömrü 35 gündür. HbA1c’ nin yorumlanması eritrosit ömrünün normal olmasına bağlıdır. Eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklar GHb düzeyinde önemli ölçüde azalmaya neden olur (118).

Çalışmamızdaki DEA'si olan grup ile kontrol grubundaki bireylerin yaşları 18 ile 46 yıl arasındadır. Yaş ortalaması DEA'si olan grupta 32 ± 10 yıl, kontrol grubunda ise 30 ± 8 yıl olarak bulundu. DEA'si olan grup ile kontrol grupları arasında Yaş, Kilo (kg), Boy (cm), VKİ'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$)(tablo11). DEA'si olan grup ile kontrol grubunun biyokimyasal kan değerleri yönünden yapılan istatistiksel analizde ALT, AST, Üre, Kreatinin, Vitamin B12, Folat düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(tablo12).

Çalışmamızdaki DEA'si olan grubun Hemoglobin düzeyi $10,0\pm 1,2$ (gr/dl) ve kontrol grubunun Hemoglobin düzeyi $14,0\pm 0,9$ (gr/dl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun Hemotokrit düzeyi $32,2\pm 3,1$ (%) ve kontrol grubunun Hemotokrit düzeyi $42,4\pm 2,7$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun MCV düzeyi $69,9\pm 5,7$ (fl) ve kontrol grubunun MCV düzeyi $89,1\pm 4,1$ (fl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değeri $18,6\pm 2,3$ (%) ve kontrol grubunun Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değeri $14,8\pm 1,1$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun MCH düzeyi $22,2\pm 3,1$ (pg) ve kontrol grubunun MCH düzeyi $29,4\pm 1,5$ (pg) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun MCHC düzeyi $31,1\pm 1,4$ (g/dl) ve kontrol grubunun MCHC düzeyi $33,0\pm 1,1$ (g/dl) olarak bulundu. MCHC düzeyi normal referans aralıkta olmasına rağmen gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). DEA'si olan grubun Trombosit (PLT) düzeyi 334300 ± 63200 ($\times 10^9/L$) ve kontrol grubunun Trombosit (PLT) düzeyi 281900 ± 61000 ($\times 10^9/L$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$)(tablo13). DEA'si olan grubun Eritrosit Sayısı (RBC) değeri $4,6\pm 0,4$ ($10^6/ml$) ve kontrol grubunun Eritrosit Sayısı (RBC) değeri $4,8\pm 0,3$ ($10^6/ml$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,77$)(tablo12).

Çalışmamızdaki DEA'si olan grubun serum Demir düzeyi $25,2 \pm 8,9$ ($\mu\text{g/dl}$) ve kontrol grubunun serum Demir düzeyi $106,3 \pm 36,0$ ($\mu\text{g/dl}$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun serum DBK değeri $422,2 \pm 44,2$ ($\mu\text{g/dl}$) ve kontrol grubunun serum DBK $252,8 \pm 50,4$ ($\mu\text{g/dl}$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun TDBK değeri $447,3 \pm 41,6$ (%) ve kontrol grubunun TDBK değeri $359,2 \pm 38,4$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $5,7 \pm 2,1$ (%) ve kontrol grubunun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $30,2 \pm 10,7$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). DEA'si olan grubun Ferritin düzeyi $4,0 \pm 2,0$ (ng/ml) ve kontrol grubunun Ferritin düzeyi $31,3 \pm 15,4$ (ng/ml) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş hemoglobin içerdikleri gösterildiğinden, HbA1c'in ortalama eritrosit yaşı ile ilişkili bir parametre olduğu bilinmektedir(119). Hemolitik anemi gibi hastalıklarda ve akut kanamalarda HbA1c düzeyi normalden düşük bulunabilir. Normoglisemik kişilerde hemoglobin glikazilasyon hızının eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabilceği bilinmektedir (120-121). Bunun nedeni dolaşımdaki genç eritrositlerin oranının yüksek olmasıdır. DEA'sinde HbA1c oranı yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni olarak da dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artması gösterilmiştir (122,123). Hemotokritte HbA1c'yi etkileyebilmektedir. Bunun nedeni olarakta plazma hacmindeki olası değişimlere bağlı olarak gelişen hemokonsantrasyona bağlı olabileceğini de bildirmişlerdir (124).

Sucu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada nondiyabetik 222 DEA'li hasta bireylerle, aynı özelliklerdeki DEA'si olmayan 476 birey karşılaştırılmış ve DEA olan bireylerin ortalama HbA1c düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar (125). Hansen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DEA'li 10 hastada, 10 sağlıklı kontrol grubundan farksız buldukları HbA1c konsantrasyonunun, DEA'si olan gruba verilen demir tedavisi sonrasında anlamlı olarak düştüğünü, bu

durumun nedeninin demir eksikliği anemisinde hemolitik komponentin çok az olması ve demir replasmanı sonrası artan yeni ve immatur eritrositlerin HbA1c konsantrasyonunu azaltması olduğunu öne sürerek glikozile hemoglobinin özellikle immatür eritrosit yapımının arttığı eritrosit populasyon değişikliklerinin duyarlı bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir (126).

Alıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada demir eksikliği anemisinde HbA1c ve fruktozamin değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada; Diyabeti olmayan Demir eksikliği anemisi grubunda demir tedavisi öncesi HbA1c düzeyi (5.74±0,66) demir tedavisinden 6 hafta sonrası HbA1c düzeyi (5,23±0,40) olup tedavisi sonrası anlamlı düşük saptamışlar (127). Davis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, Tip 2 DM'lu hastada yine açlık plazma glukozu sabit tutularak DEA'si olan hasta demir tedavisinden sonra HbA1c'si %15,4'den %11'e düşmüştür. Bu çalışmada da HbA1c'de anlamlı fark bulunmuştur. Ancak, tek hasta olduğu için ortalama değerler olmayıp, bunun için daha fazla hasta grubu ile çalışılmış olması gerekirdi(128). Erkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, HbA1c DEA olan grupta demir tedavisinden önce ve sonra ortalama ve standart sapma değerleri %7,4±0,8 ve %6,2±0,6 olup anlamlı fark bulunmuştur. Aynı çalışmada nondiyabetik hastalarda DEA olan gruptaki ortalama AKŞ'lerinin demir tedavisinden önce ve sonra ortalama ve standart sapma değerleri 91,4±9,8 mg/dL ve 92,1±9,4 mg/dL olup anlamlı fark bulunmamıştır (129).

Bizim çalışmamızda DEA'si olan grubun serum glukoz düzeyi 94,2±5,8, kontrol grubunun serum glukoz düzeyi 91,2±7,8 olarak bulundu. Grupların serum glukoz düzeyi normal referans aralıkta olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,039**)(tablo 15).

Tarım ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Tip 1 DM'lu DEA olanla olmayan gruplar kıyaslandığında HbA1c'de anlamlı fark bulunmamış fakat demir tedavisi sonrasında HbA1c'nin düşmesi sonucu anlamlı fark bulunmuştur (130). Shanthi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DEA'si olan 50 birey hasta grubu

olarak alınmış, herhangi bir hastalığı olmayan 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmış, grupların HbA1c düzeylerini ölçmüşler ve DEA grubunda anlamlı yüksek bulmuşlardır (131). Diyabetik hastalarda Christy ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, açlık glukozu kontrol altında olan DEA'li 120 diyabetik hastanın HbA1c düzeylerinin DEA'si olmayan 120 kontrol bireyinden anlamlı yüksek olduğu rapor edilmiştir (132). Sarıtaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Tip1 DM'lu çocuklarda, DEA'li ve DEA olmayan hastaların HbA1c düzeyleri arasında fark bulamadıklarını ancak DEA'lı hastaların demir tedavisinden sonra HbA1c düzeylerinin anlamlı düştüğünü bildirmişlerdir (133). Kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada erişkin ve diyabetik olup olmadığı bilinmeyen 6666 kadın ve 3869 erkeği kapsayan araştırmalarında, kadınlarda demir eksikliğinin glukoz düzeylerinden bağımsız olarak, %5.5- %6.5 arasında olan HbA1c düzeylerinde hafifçe ve yukarı doğru bir kaymaya yol açtığını göstermişlerdir (134). Bir başka çalışmada da DEA olan hastalara verilen oral demir tedavisinden sonra HbA1c ortalama seviyelerinin $6,15\% \pm 0,62\%$ den $5,25\% \pm 0,25\%$ seviyesine gerilediği gösterilmiştir. Nondiyabetik DEA'li hastalarda HbA1c düzeylerinin kontrole göre yüksek olduğu ve demir tedavisi sonrası düştüğü rapor edilmiştir. Bu araştırmalarda HbA1c artışına neden olarak, kan glukozunun sabit olduğu ancak hemoglobinin konsantrasyonunun düştüğü DEA'de total hemoglobinin glikolize fraksiyonunda göreceli bir artış olduğu gösterilmiştir (135).

Kore'de yapılan bir çalışmada erişkin popülasyonda DEA varlığı ile HbA1c seviyeleri arasında birliktelik incelenmiş; DEA varlığında HbA1c seviyelerinin açlık plazma glukozu seviyesinden bağımsız olarak hafifçe yüksek olduğu saptanmıştır. DEA varlığında HbA1c seviyelerindeki değişimi diyabetik olmayan veya prediyabetik olan grupta saptamışlar ancak AKŞ seviyesi ≥ 126 mg/dl olan diyabetik grupta bu değişimi gözlemlememişler. Ayrıca DEA varlığı HbA1c seviyesinin % 6,5'dan küçük olan grubu daha ağırlıklı etkilerken HbA1c % 6,5'dan yüksek olan grubu etkilemediğini saptamışlar. Bu durumu DEA'nin HbA1c'ye etkisinde bir çok faktör rol oynadığından dolayı olduğunu vurgulamışlar, bu çalışmalar diyabet olmayan popülasyonlarda yapılmış olması sebebiyle DEA'nin varlığının HbA1c seviyelerini, ADA'nın diagnostik cutoff değeri olan $<6,5\%$ 'a karşı $\geq 6,5\%$ değerlerinde etkileyip etkilemediği değerlendirilememiştir. Ancak, yüksek popülasyonlu bu çalışmada

tedavi almayan diyabetlilerde DEA'nin varlığının normoglisemik ve prediyabetik gruplarda HbA1c seviyesini yukarı çektiğini gözlemlemişler. DEA'nin, HbA1c değeri $\geq 6,5$ % olan veya AKŞ değeri ≥ 126 mg/dl olan grubu etkilemediğini saptamışlar (136). 1999-2006 NHANES verilerine dayanarak yapılan bir çalışmada diyabet olmayan kadınların HbA1c seviyelerinin demir eksikliği olması durumunda $< 5,5\%$ değerinden $\geq 5,5\%$ değerine kaydığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Hardikar ve arkadaşları, çalışmalarında demir eksikliği popülasyonunun OGTT sonuçlarına göre değerlendirilen HbA1c seviyelerine bakıldığında beklenmeyen şekilde yüksek prediyabet prevalansı bildirmişlerdir (137).

Van Heyningen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada diyabet olmayan hastalarda DEA olan grupta demir tedavisi öncesi ve sonrasında HbA1c seviyesinde herhangi bir değişiklik bulmamışlardır. Demir tedavisinden önce ve sonrasında HbA1c değişiklikleri laboratuvar ölçüm farklılıklarına bağlı olabilir diye düşünmüşlerdir (138). Öte yandan Sinha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise diğer tüm araştırmacıların aksine, demir eksikliği anemisi doğrulanmış 55 hastanın HbA1c düzeylerini (%4.6) kontrol grubununkinden (%5.5) anlamlı düşük bulduklarını, DEA'li hastaların 2 aylık demir tedavisi sonrası mutlak HbA1c düzeylerinde yükselme saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu sonuca neden olan durumların da beslenme faktörleri ya da bilinmeyen bir başka faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (139). Ford ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hemoglobin ile HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon bildirmiştir. Hemoglobin < 10 g/dl olduğunda HbA1c % 5,28, Hemoglobin > 17 g/dl olduğunda HbA1c % 5,72 olarak saptamışlardır (140).

Brooks ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, demir eksikliği hemoglobin molekülünün dördümlü şeklini değiştirebilir ve bundan dolayı beta globulin daha kolay glikolize olabilir diye bir fikir öne sürmüşlerdir (141). HbA1c ölçümü açısından farklı yöntemlerin farklı sonuçlar doğurabileceği bir çok çalışmada öne sürülmüştür. Öte yandan Rai ve arkadaşları HbA1c ölçümü için farklı yöntemleri karşılaştırdığı araştırmasında, kolorimetrik metod, iyon değişim kromatografisi ve affinite kromatografisi arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir (142). Diyabetik olsun ya da

olmasın erişkinlerde DEA'nin değişik yöntemlerle ölçülmüş HbA1c düzeylerine olan etkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarının çok çelişkili olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda da DEA'si olan grubun HbA1c düzeyi $5,6\pm 0,2$ ve kontrol grubunun HbA1c düzeyi $5,1\pm 0,2$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$)(tablo 16).

DEA olan hastaların HbA1c seviyelerinin neden yükseldiği hala tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemel nedenler arasında Hb'nin kuarterner yapısındaki değişimler ve β globin zincirindeki glikasyonun DEA hastalarında kolaylaşmış olması ihtimali üzerinde durulmaktadır (132). El-Agouza ve arkadaşlarının çalışmasında Hb konsantrasyonundaki azalma belli bir kan glukozu seviyesinde glikasyonu kolaylaştırmakta ve bu yüzden HbA1c, total HbA oranı içinde ölçülmektedir şeklinde bir öneri gelmiştir (136). DEA hastalarındaki eritrositlerin uzamış yaşam süresi de HbA1c seviyesinin yüksek çıkmasında etkilidir (143). Bazı çalışmalar ise DEA olduğu durumlarda normal hatta kısalmış eritrosit yaşam döngüsü olduğunu da bildirmişlerdir. Bu fenomenin mekanizmasını açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (144-146). Yapılan araştırmalarda DEA'sinin HbA1c düzeylerine etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Demir eksikliği anemisinde artan oksidatif stres sonucu salınan inflamasyon moleküllerinin hemoglobinin glikasyonunu artırması, DEA'de azalan total hemoglobin konsantrasyonuna bağlı glikozile hemoglobin oranının göreceli artması, DEA'sinde dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artmasından dolayı HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu açıklanamaya çalışılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine Kasım 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları taranarak gerçekleştirilen retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. 18-46 yaş arası premenopozal 91 birey çalışmaya alındı. DEA'si olan 45 birey alındı ve bu hasta grup olarak tanımlandı. Sağlıklı 46 birey alındı ve kontrol grubu olarak tanımlandı.

Çalışmamızda HbA1c düzeyi $5,6\pm 0,2$ ve kontrol grubunun HbA1c düzeyi $5,1\pm 0,2$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Çalışmamızda da yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi HbA1c düzeyinin demir eksikliği anemisi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmamızın kesitsel küçük bir grup olması, retrospektif olması bundan dolayı demir eksikliği olan grubunun tedavi sonrası HbA1c düzeyine bakılamaması, diyabeti olan demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir tedavisi öncesi ve sonrası HbA1c düzeyini değerlendirememiz çalışmamızın kısıtlayıcı yönleriydi. Demir eksikliği anemisinin HbA1c düzeylerine etkisine yönelik diyabetik olan ve olmayan kişilerde yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup DEA'nin HbA1c düzeylerine etkisi olup olmadığı ve altta yatan mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Diabetes mellitus'un tanı ve izleminde hemoglobin A1c düzeyleri yorumlanırken demir eksikliği anemisi ve diğer olası hata kaynakları konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kern WF. Introduction to Anemia. In: Kern WF, editor. PDQ Hematology. Canada: Hamilton, 2002: 35-49.
2. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Sosyal pediatri. Katkı dergisi 2003; (3); 327- 345.
3. Acharya J, Panchard NA, Taylor JA, Thompson PR, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. Eur J Haematol 1991; 47: 287-91
4. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 1.2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.373.
5. Beutler E. Disorders of Iron Metabolism. In: Lichtman MA, Williams WJ, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Williams JP, editors. Williams Hematology. New York: McGraw-Hill, 2006: 511-553.
6. WHO Global Database on Iron Deficiency and Anaemia, Micronutrient Deficiency Information System. Geneva, World Health Organization 2001. Report No: WHO/NHD/01.3.
7. Aydın Y. Demir eksikliği anemisi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa iç hastalıkları. 1.B. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. s.145-47.
8. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Diabetes Mellitus. Çev: Çavusoğlu H. Nobel Tıp Kitabevi, 1.Baskı, İstanbul, 63:728-737, 2001.
9. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Textbook of Type 2 Diabetes Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland. 2003
10. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Georgia, 2007: 4.
11. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based

study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP).

12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-- 2010. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1:S 11–61.
13. Sacks DB, Path FR.C. Carbohydrates. In Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E.Bruns. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:837-902.
14. Başkal N. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. İçinde; Koloğlu. Endokrinoloji Temel ve Klinik; Prof Dr. Gürbüz Erdoğan (Editör)., MN Medikal and Nobel. Ankara. 2005: 342-348.
15. American Diabetes Association. Report of The Expert Committee on The Diagnosis Classification of DM. Diabetes Care, 2000; 23(Supl); 4-9.
16. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; 2009. s.9-16.
17. Tunalı A. Anemiler. In Molvalılar Ş. İç Hastalıkları semiyoloji. 2.B. İstanbul: Alfa Kitapevleri; 2007 .s.668-76.
18. Soysal T. Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2010.s.142-44
19. Munker R, Hiller E, Paquette R. Anemias: General Consideration Mycroctic Anemias and Megaloblastik Anemias. In: Munker R, Hiller E, Paquette R, editors. Modern hematology: biology and clinical management. Totowa, NJ: Humana Press, 2007: 61-76.
20. Aslan Y,Erduran E, Moacan H, gedik Y, Oktan A, Soylu H et al. Absorbtion of iron from grape molases and ferrous sulfate: a comparative study in normal subject and subjecys whit iron deficieny anemia. Turk J ped 2007;39(4):465-71.
21. Benoist B, Mc Lean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization:

2008 Report No: ISBN 978 92 4 159665 7. Available from: URL:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.

22. Djulbegovic B. Red blood cell problems. In: Djulbegovic B, editors. Reasoning and Decision Making in Hematology. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1992: 13.
23. Kalinyak KA. Çev. Kazık M. Hematopoetik sistem hastalıkları. In Osborn LM, De Witt TG, First LR, Zenel JA, editors. Pediatri. Çev. ed. Yurdakök M. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2011. s.686-92.
24. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2010;10(3):198-201
25. Gwen O, Dario MT. In: Anemia. Dario MT, Geoffrey CL, Jerome VR, Ralph MS, Mahendr SK editörs. Kochar's Clinical Medicine for Students. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 26-30.
26. Duffy TP. Hipokrom Mikrositer Anemiler. Editör: Ünal S. Cecil Textbook of Medicine Türkçesi. İstanbul: Güneş Kitapevi, 2002: 1003-1006.
27. Haznedar R. Hipokrom mikrositer anemiler. Editörler: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi, 2003: 1791-1795.
28. Robert IH, Samuel EL, Thomas PS. Hematologic Aspects of Sistemik Disease In: Robert IH, Samuel EL, Thomas PS editörs. Blood: principles and practice of hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1977-2010.
29. Ali R. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E. İç hastalıkları. 1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. s.553- 57.
30. Hairbanks VF. Iron-deficiency anemia. In: Mazza JJ, editor. Manual of Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 17-38.
31. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitapevi: 2006. s.1003-1008.

32. Özgün Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N, Bayhan G. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intraveöz demir sükröz tedavisi ile kan trasfüzyonun karşılaştırılması. Türkiye klinikleri J gynecol Obst dergisi 2010;16:45-42.
33. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.660-666.
34. Sıcak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları. Cilt 1.2. B.Ankara: Güneş Kitapevi;2010. s.1791-95.
35. Aydemir S, Kadıoğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borazan A, Aktunç E, Numanoğlu G. Demir eksikliği anemili olgularda çölyak hastalığı prevalansı. Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatolojidergisi 2008; 15:101-105.
36. Annibale B, Capurso G, Delle FG. The stomach and iron deficiency anemia: a forgetting link. Dig Liver Dis 2009;35(4): 288-95.
37. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2009; 2(2): 89-95.
38. Demiroğlu H, Dünder S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyoz anemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2001;1(2):114-16
39. Aydın O, Şahin M, Ergene Ü, Çiriş İM. Gastrointestinal sistem amiloidozisine bağlı demir eksikliği anemisi: olgu sunumu. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi 2008;13(3):28-31.
40. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. Mazza JJ, editor: Manual of Clinical Hematology 2nd edition, 2005; 17-38.
41. Sipahi T. Nutrisyonel anemilerde yenilikler. Türk Hematoloji Derneği 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2006;44-50.
42. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
43. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. Türk Pediatri Arşivi, 2009; 44 (Sup 1): 14-8

44. Ginder GD. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Medicine, 23. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2011:1187-1190.
45. Hillman RS, ault KA, Leporrier M, Rinder HM. Demir eksikliği anemisi. Klinik uygulamada Hematoloji,5. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi 2011:53-64
46. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. Am J Hematol. 2000; 64:287-298.
47. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. In Dinçol G,Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji. .1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003. s.47-62
48. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL,
49. Guyton AC, Hall JE editors. Alyuvarlar, anemi ve polistemi. In Textbook of Medical Physiology. çev. ed.Çavusoğlu H. 9B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1996. s.425-33.
50. Gümrük F, Altay Ç.Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri dergisi 1995; 16(1) ;265-86.
51. Arceci JR, Hann MI, Smith OP. Pediatric Hematology. Disorders of iron metabolism. 2006;Third edition:79-104.
52. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR. İron deficiency anemia. In: Robert SH, Kenneth AA, Henry MR, editors. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. New York: McGraw-Hill Companies, 2005: 53-64.
53. Unal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Sosyal pediatri. Katkı dergisi 2009; 25(3); 327- 345.
54. Ülkü B.Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC ‘si. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyomu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; .s.23-32
55. Günöz H. Tiroid bezi. Pediatri, Neyzi O, Ertuğrul T. 5.baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2010;1229-1247.
56. Zimmermann, M. B., Adou, P., Torresani, T., Zeder, C. & Hurrell R. F. (2000) Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. Eur. J. Endocrinol. 142: 217–223.

57. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved Classification of Anemia by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*.1983; 80: 322-326.
58. Keskin A, Polat A, Türk T, Sermez Y. Erken demir eksikliğinin teŖhisinde eritrosit dağılım geniŖliđi (RDW)'nin değeri. *Haseki Tıp Bülteni* 2000; 38: 119-121.
59. Gülez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir Eksikliği Anemisinde Eritrosit Parametrelerinin KarŖılaŖtırılması. *Klinik Bilimler&Doktor* 1998; 4: 875-877.
60. AkgüneŖ E, Hasbal C, Dedeoğlu R, YavaŖ B, Yolar L, Hatipoğlu S. Çocuklarda demir eksikliği tarama testi olarak eritrosit indekslerinden RDW ve MCV'nin irdelenmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2005; 3: 6-9
61. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism, *N Eng J Med* 1999 Dec 23; 341(26): 1986-95.
62. Adamson JW. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's principles of internal medicine*, 18th ed. United States of America, McGraw-Hill companies, 2012:844-851.
63. Navab F, Yantiss RK. Case 5-2001: A 52-year-old man with chronic anemia and sudden severe abdominal pain, *N Eng J Med*.
64. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum Ferritin, Hemoglobin and Helicobacter pylori Infection: A Seroepidemiologic Survey Comprising 2794 Danish adults, *Gastroenterology* 1998 Aug; 115(2): 268-274.
65. Ganti AK, Moazzam N, Laroila S, Tendulkar K, Potti A, Mehdi SA. Predictive value of absent bone marrow iron stores in the clinical diagnosis of iron deficiency anemia, *In Vivo* 2003 Sep-oct; 17(5): 389-392.
66. Ali R. Kronik hastalık anemisi. . In Dolar E.İç hastalıkları. 1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010.s.558-9.
67. Kök DE, Doğru T, Turhan V, Kocabalkan F. YaŖlılarda kronik hastalık anemisinin tanısı ve tedavisi . *Turkish Journal of geriatrics* 2010;3(4):163-68.
68. BeŖiŖik SK. Kronik hastalık anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009;2(2):103-107.

69. Kaplan M, Solmazgöl E, Nalbant S. Kronik hastalık anemisi ve hepsidin. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;26:538-544.
70. Dinçol G. Thalassemia. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2009; 2(2):144-153.
71. Yavuz S. Sideroblastik anemiler. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2009;2 (2):108-112.
72. Vural Ö, Gökmen L, Çelebi M. Sideroblastik anemi. Türkiye Klinikleri 1994;4 (3):239-242.
73. Gren A, Hirsch NC, et al. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2003; 19: 3–7.
74. Diabetes Federation. Belgium 2009; 4: 22-33.
75. Gündoğdu S, Açıbay O, actuei tıp dergisi 1996; 8: 22–557
76. Fajans SS. Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures, in: DE Groot LJ(ed). Endokrinoloji WB Saunders. 1996:1346
77. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. (2012). Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. s.1373–1378.
78. Dib SA, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. Diabetol Metab Syndr. 2009 Dec 4;1(1):25
79. TEMD Diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2011.
80. De Galan BE, Hoekstra JB. Glucose counterregulation in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2001 Jul;18(7):519–27.
81. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman Med J. 2012 Jul;27(4):269–73.
82. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2011: 21.
83. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. N Engl J Med. 2012 Oct 4;367(14):1332–40
84. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36:67-74
85. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2015

86. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T , İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S. iç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara. 2003; 2279-2232
87. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care. 2003; 26:5-20
88. American Diabetes Associations: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2006; 27: 43-48
89. Saha D, Patgaonkar M, Shroff A, Ayyar K, Bashir T, Reddy KV. Hemoglobin expression in nonerythroid cells: novel or ubiquitous? International journal of inflammation 2014;2014:803237.
90. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2013;3(3):a011858.
91. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of protein: relevance to diabetes. Am J Med. 1981 Feb;70(2):325-30.
92. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. Annu Rev Biochem. 1981;50:385-432.
93. Harris RA. Carbohydrate Metabolism I: Major Metabolic Pathways and Their Control In Devlin T.M. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, New York: Wiley-Liss, 2002: 598-664.
94. Harris RA, Crabb D. W. Metabolic Interrelationships. In Devlin TM. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, New York: Wiley-Liss, 2002: 862-902.
95. Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF, edition. Clinical Chemistry A Fundamental Text book. Philadelphia: WB Saunders, 271-2, 1992.
96. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. Am J Med. 1981 Feb;70(2):331-8.
97. Gram-Hansen P, Mourits-Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. [Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and acute hemolytic anemia]. Ugeskr Laeger. 1990 Feb 12;152 (7):477-9.
98. Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. Diabetes Care. 1998 Oct;21(10):1732-5.

99. Williams, G., Pickup, J.C., Handbook of Diabetes. Türkçe Ed: Karşıdağ, K., Çevirenler: Toktas, T., Altunöz, M.E., 3. Baskı, Diabet El Kitabı. s:56-89.
100. Sacks, D. B, Bruns, D.E., Maclaren, N. K., McDonald, J. M., & Parrott, M., Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clinical Chemistriy, 48:3, 436-472, 2002.
101. 2010 by the American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Diabetes Care in, 2010.
102. Aslan M. Diabetes Mellitus'ta Tanı ve Laboratuvar. Koloğlu S. (ed). Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medikal Network. 2. Baskı. Ankara, 2005:349-356.
103. The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Fallow Up Report on The Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2003;26 11; 3160-3167.
104. William G, Pickup JC. Handbook of Diabetes. 2 th ed. Blackwell Science. 1999;1-210
105. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 31 (8): 1473–8, 2008.
106. Diabetes Care January 2012 35: doi:10.2337/dc12-s001
107. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2002 Feb;25(2):275-8.
108. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med. 2005 Sep 12;165(16):1910-6.
109. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Lancet Neurol. 2005 Dec;4(12):821-6.
110. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837**102**. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352 (9131): 837-53.

111. IDF Diabetes Atlas, Brussels, International Diabetes Federation. Belgium 2009; 4: 22-33.
112. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsıdag, K., Genç, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yılmaz, T., Çakır, B., Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28,169-180
113. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 106-108, 2003.
114. Burtis, A., Edward, D. R., Ashwood, M. D., Tietz textbook of clinical chemistry. Third Edition.790-796, 2003.
115. Koloğlu, S., Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı, MN Medikal ve Nobel, İstanbul,155-280, 2005
116. Genç S, Omer B, Aycan-Ustyol E, Ince N, Bal F, Gurdol F.Evaluation of turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) and HPLC methods for glycated haemoglobin determination. *J Clin Lab Anal*. 2012 Nov;26(6): 481-5. doi: 10.1002/jcla.21550.
117. Chang Yu P, Bosnyak Z, Ceriello A. The Importance of Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Postprandiyal Glucose Control On Cardiovascular Outcomes In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2010;
118. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T ve ark. Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 2003.
119. Alicı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. *Van Tıp Dergisi*.2001;8(3):105-110
120. Sluiter WJ, van Essen LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency. *Lancet* 1980; 6;2:531-2.
121. Mitchell TR, Anderson D, Shepperd J. Iron deficiency, haemochromatosis, and glycosylated haemoglobin. *Lancet* 1980; 4;2:747.
122. Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A.Burtis,Ph.D.Edward .Ashwood,M.d.Third EDİtion.2003.790-796
123. Harrison's principles of internal medicine. Braunwald,Fauci, Kasper, Hause R,Longo,Jarneson,2019-2025,15th edition

124. Glycosylatedhemoglobin.<https://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/chem/glycos.htm> Roerdinkholder-Stoelwinder
125. Sucu V, Yıldırım S, Durmuşcan M, Yetişkinlerde Demir eksikliği Anemisi ve Hemoglobin A1c Düzeyleri Arasındaki İlişki Türk Klinik Biyokimya Derg 2015; 13(1): 7-14
126. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mouritis-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin Deficiency (HbA1c) in iron- and vitamin B12. Intern Med 1990; 227:133-36.
127. Alici S, Vural H, Ecirli Ş. Demir Eksikliği Anemisinde HbA1c ve Fruktozamin Değerleri.http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/1997-06/html/1997-4-6-371-375.html Erişim Tarihi:20.06.2013
128. Davis RE, Vincent JM, Daryl JN. Influence of iron-deficiency anaemia on the glycosylated haemoglobin level in a patient with diabetes mellitus. Med J Aust 1983;1:40-1.
129. Erkan C, Mustafa O, Aysen T. Effect of iron deficiency anemia on the levels of Hemoglobin A1c in nondiabetic patients. Acta Haematol 2004; 112:126-8.
130. Tarım Ö, Küçükdoğan A, Günay Ü, Eralp Ö, Ercan İ. Effects of iron deficiency anemia on Hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int. 1999;41:357-62.
131. Shanthi B, Revathy C, Manjula Devi AJ, Subhashree. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. J Clin Diagn Res 2013; 7:15-7.
132. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels. Iran Biomed J 2014; 18: 88–93.
133. Saritas T, Altinoz S, Aydogan A, Saylan B. Iron deficiency anemia in diabetes mellitus type 1 and the effect of anemia to HbA1c. Ege Pediatri Bülteni 2003; 10:67-74.
134. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beekles GL. Association Between Iron Deficiency and HbA1c Levels Among Adults Without Diabetes In the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006 Diabetes Care 2010; 33:780-5.

135. I. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haem* 2002; 24:285–9.
136. Jae W. Hong, Cheol R. Ku, Jung H. Noh. ; Association Between the Presence of Iron Deficiency Anemia and Hemoglobin A1c in Korean Adults (*Medicine* 94(20):e825)
137. Hardikar PS, Joshi SM, Bhat DS, et al. Spuriously high prevalence of prediabetes diagnosed by HbA(1c) in young indians partly explained by hematological factors and iron deficiency anemia. *Diabetes Care*. 2012;35:797–802.
138. Van Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated hemoglobin in iron deficiency anemia. *Lancet* 1985;1:874.
139. Sinha N, Mishra TK, Singh T and Gupta N. Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels. *Ann Lab Med* 2012; 32:17–22
140. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes* 2011;3(1):67-73
141. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A1. *Lancet* 1980 Jul 19;2(8186):141.
142. Rai KB, Pattabiraman TN: Glycosylated haemoglobin in iron- deficiency anaemia. *Indian J Med* 1986; 83:234-6. 37. Madhikarmi NL, Murty KR. Antioxidant enzymes and oxidative stress in the erythrocytes of iron deficiency anemic patients supplemented with vitamins. *Iran Biomed J* 2014; 18:82-7.
143. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009;1:9–17.
144. Verloop MC, van der W, Heier AJ. Radioactive iron studies in patients with iron deficiency anemia with concurrent abnormal hemolysis. *Blood*. 1960;15:791–806
145. Rasch CA, Cotton EK, Griggs RC, et al. Shortened survival of autotransfused ⁵¹Cr-labeled erythrocytes in infants with severe iron deficiency anemia. *Semin Hematol*. 1976;13:181–186.
146. Temperley IJ, Sharp AA. The life span of erythrocytes in iron deficiency anaemia. *J Clin Pathol*. 1962;15:346–349.

ÖZGEÇMİŞ

Ömer KARAAĞAÇ

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: omerkrge@yahoo.com

- 1987 : Ankara/ Şereflikoçhisar'da doğdu.
- 2005-2012 : Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.
- 2013 : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.