



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET TANILI HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE HİPOGLİSEMİ GELİŞME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Neval Şahin

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET TANILI HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE HİPOGLİSEMİ GELİŞME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Neval Şahin

Prof. Dr. Ali Özdemir

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimini aktaran, araştırmanın merak etmenin önemini bizlere aşılayarak hekimlik nosyonu edinmemi sağlayan, tez sürecinde fikir ve tecrübelerinden faydalandığım her durumda bizlerden desteğini ve sabrını esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Özdemir'e,

Tez süreci boyunca bana büyük desteği olanbaşta Doç. Dr.Yaşar Sertbaş, Dr. Müzeyyen Eryılmaz, Dr. Meltem Sertbaş, Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan, Dr. Özgen Çeler olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarıma,

Yine tez süreci boyunca tüm desteklerini her an hissettiğim asistan arkadaşlarımdan Dr. Nisa Babacanlar'a, Dr. Cansu Er'e, Dr. Tuğçe Yıldız'a, Dr. Mehmet Karagüven'e, Dr. Deniz Yaprak'a, Dr. Onur Tor'a, endokrin sekreterlerinden Gül Bilgen'e, İnci Çavuşoğlu Türk'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik tecrübeleri ve bilgi birikimini paylaşmakla kalmayıp bana her konuda abla olan Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan ve Dr. Nalan Okuroğlu'na,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlara, başta Hem, Gülay Şahin, Hem. Arzu Karataş Özenç,Hem. Neriman Fırtına, Hem. Merve Uylaş olmak üzere iç hastalıkları kliniğinde görev alan tüm hemşirelere, temizlik personellerine, sekreterimiz Hanife Bıyıklı'ya,

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan çok sevdiğim ailem ve enerji kaynağım yeğenim Ela'ya, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neval Şahin

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Diyabet tanı kriterleri arasında yer alan Hba1c bazı durumlardan etkilenmektedir. Bu durumlar arasında demir eksikliği ve kronik demir eksikliği anemisinin de yer aldığı şeklinde görüşler mevcuttur. Biz bu çalışmamızda Fatih Sultan Mehmet Hastanesi poliklinik şartlarında değerlendirilen Tip 2 diyabet hastalarında Hba1c değerini göz önüne alarak tedavi düzenlemesi yapılan hastalarda hipoglisemi sıklığı ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem:

Çalışma Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğinde takipli tip 2 diyabetes mellitus'lu hastalarda yapıldı. En az 1 yıldır tip 2 DM tanısı olan ve son 6 ayda bakılmış ve HbA1c seviyesi %7-10 arasında olan 40-65 yaş aralığındaki 89 tanesinde demir eksikliği olan ve 79 tanesinde ise demir eksikliği olmayan 168 kadın hasta dahil edildi. Demir eksikliği olan 89 hastanın 57 tanesinde demir eksikliği anemisi mevcuttu. Hastalarda açlık glikozu, hemogram, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, üre, kreatinin, crp ve spot idrarda mikroalbüminüri düzeylerine bakıldı. Her iki grupta yer alan hastalardan 10 günlük ve günde 6 kez ve kendilerini kötü hissettiklerinde ev glikoz ölçümleri istendi; sürenin sonunda kontrole gelmeleri istendi. Elinde dökümente hipoglisemisi olan hastalardan tekrar kan şekeri ölçümü yapmaları istenmedi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Statistics 22 programı kullanıldı.

Bulgular:

Çalışmaya yaş ortalaması 56.93±6.33 olan toplam 168 hasta alındı. Hastaların ortalama DM süresi 12.70±7.1 idi. Hastalar demir eksikliği olanlar ve olmayanlar diye ayrılarak incelendikleri zaman hastaların yaşları ve DM süreleri, HbA1c ve açlık kan sekerleri arasında anlamlı fark bulunmamakta idi. Son 6 ay içinde hissedilen hipoglisemi ve son 10 günlük ölçülmüş veriler incelendiğinde hipoglisemi sıklıkları ve kan sekerleri arasında da demir eksikliği ile bir ilişki saptanmadı.

Hastaların son 6 ay içinde kan sekerleri değişiklikleri nedeni ile ilaç değişimi, eklenmesi veya mevcut ilaçlarında doz değişimi bakımından da demir eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Demir eksikliği bulunan hastalar anemisi olanlar ve olmayanlar olarak alt gruplara ayrılarak yapılan analizlerde sadece HbA1c seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşılmıştır (p:0.049). HbA1c değerleri için Post-Hoc analizi yaptığımız zaman ise azda olsa oluşan bu farkın demir eksikliği olmayan grup ile hem demir eksikliği hem de anemisi olan grup arasında olduğu gözlenmiştir(HbA1c: 8.13 ± 0.98'e karşı 7.76 ± 0.769; p:0.048).

Sonuç:

Tip 2 dm tanılı hastalarda, demir eksikliği bulunanlar ve bulunmayanlar arasında hipoglisemi varlığı ve sıklığı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler:

Tip 2 diyabet, Hba1c, demir eksikliği anemisi, hipoglisemi sıklığı

ABSTRACT

Introduction and purpose:

Hba1c, which is among the diagnostic criteria of diabetes, is affected by some conditions. There are opinions that iron deficiency and chronic iron deficiency anemia are among these conditions. In this study, we evaluated the relationship between the frequency of hypoglycemia and iron deficiency anemia in patients with type 2 diabetes who were evaluated in the outpatient clinic of Fatih Sultan Mehmet Hospital, taking into account the Hba1c value.

Materials and Methods:

The study was conducted in patients with type 2 diabetes mellitus followed in the diabetes outpatient clinic of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital. A total of 168 female patients, 89 of whom had iron deficiency and 79 of whom had no iron deficiency, were included in the gerange of 40-65 years, who were diagnosed with type 2 DM for at least 1 year and had an HbA1c level of 7-10% in the last 6 months. Of 89 patients with iron deficiency, 57 had iron deficiency anemia. Fasting glucose, hemogram, serum iron, iron binding capacity, ferritin level, urea, creatinine, crp and spot urine microalbuminuri a levels were measured in the patients. Patients in both groups were asked for homeglucose measurements for 10 days, 6 times a day, and when they felt unwell; at the end of the period, they were asked to come for control. Patients with documented hypoglycemia were not asked to measure blood glucose again. While evaluating the findings obtained in the study, SPSS Statistics 22 program was used for statistical analysis.

Results:

A total of 168 patients with a mean age of 56.93±6.33 were included in the study. The mean DM duration of the patients was 12.70±7.1. When the patients were divided into those with and without iron deficiency, there was no significant difference between the patients' ages and duration of DM, HbA1c and fasting blood sugars. When the hypoglycemia felt in the last 6 months and the measured data of the last 10 days were examined, no relationship was found between the frequency of

hypoglycemia and blood sugars and iron deficiency. There was no significant difference between patients with and without iron deficiency in terms of changing or adding drugs or changing the dose of the incurrent drugs due to changes in blood sugar levels in the last 6 months. In the analyzes performed by dividing the patients with iron deficiency into subgroups as those with and without anemia, statistically significant values were reached only in HbA1c levels (p:0.049). When we performed the Post-Hoc analysis for HbA1c values, it was observed that this difference, al be its lightly, was between the group without iron deficiency and the group with both iron deficiency and anemia (HbA1c: 8.13 ± 0.98 vs. 7.76 ± 0.769; p: 0.048).

Conclusion:

There was no significant difference in the presence and frequency of hypoglycemia in patients with type 2 DM, between those with and without iron deficiency.

Keywords:

Frequency of type 2 diabetes, Hba1c, iron deficiency anemia, hypoglycemia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR İ

ÖZET İİ

ABSTRACT İV

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ Vİİİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1.DİYABETES MELLİTUS (DM) 2

2.2. GLİKOZİLE OLMUŞ HEMOGLOBİN (HBA1C) 3

2.3.FRUKTOZAMİN (FA) 10

2.4. GLİKE ALBUMİN (GA) 10

2.5. DİABETES MELLİTUS'TA SEMPTOMLAR 10

2.6.DİABETES MELLİTUS'TA SINIFLAMA 11
2.6.1. TİP 1 DİABETES MELLİTUS (DM) 12
2.6.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS (DM) 13

2.7.HEMOGLOBİNİN YAPISI 13

2.8. DEMİR METABOLİZMASI 14

2.9. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ 17

2.10.DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI 18

2.11. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ ETİYOLOJİ 18

3. GEREÇ VE YÖNTEM 20

4. BULGULAR 22

5. TARTIŞMA 27

6. SONUÇ **30**

7. KAYNAKÇA **31**

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKİ: beden kitle indeksi

DEA: demir eksikliği anemisi

DKA: diyabetik ketoasidoz

DM:diyabetes mellitus

DMT1: divalan metal transporter

FA: fruktozamin

GA: glikealbumin

HB: hemoglobin

HBA1C: hemoglobin a1c (glikozile hemoglobin)

OGTT: oral glukoz tolerans test

NSAİD: non-steroid anti inflamatuar ilaçlar

PG: plazma glukozu

TF: transferin

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar

Tablo 1: Diyabet için belirlenmiş tanı kriterlerini

Tablo 2: Yanlış düşürülmüş A1c ile ilişkili koşullar

Tablo 3: Yanlış yükseltilmiş A1c ile ilişkili koşullar

Tablo 4: Plazma glukoz konsantrasyonunda artış yapan nedenler

Tablo 5: Plazma glukoz konsantrasyonunda azalma yapan nedenler

Tablo 6: Diabetesmellitusun etiyolojik sınıflaması

Tablo 7: Hemoglobin değerine bakılarak anemi tanımlanması

Tablo 8: Demografik veriler ve hipoglisemi semptom sıklıkları

Tablo 9: Demir eksikliği varlığının hastaların demografik verileri, biyokimyasal parametreleri ve hipoglisemi varlıkları üzerine etkisi

Tablo 10: Demir eksikliği varlığının hastaların hipoglisemi semptomları üzerine etkisi

Tablo 11: Demir eksikliği varlığının ilaç kullanımı üzerine etkisi

Tablo 12: Anemi varlığı dışında saf demir eksikliği ve demir eksikliği ile beraber anemi varlığının hastaların demografik verileri, biyokimyasal parametreleri ve hipoglisemi varlıkları üzerine etkisi

Şekiller

Şekil 1: Hemoglobinin quarterner yapısı

Şekil 2: Demirin vücutta döngüsü

Şekil 3: Duodenumdan demir emilimi

Şekil 4: Bağırsaktan demir emilim mekanizması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobin A1c (Hba1c) hemoglobin molekülünün her iki beta zincirinin N terminal ucundaki valin ile glikoz arasındaki non-enzimatikketoamin reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır[1]. Hba1c ölçümü uzun dönem glisemik kontrolü değerlendirmek için kullanılan standart metottur ve son 2-3 aylık kan şekeri düzeyini göstermektedir[2]. Hba1c hb molekülünün glukoza bağlı kaldığı süreye göre değişkenlik gösterdiği göz önünde bulundurulur ise eritrosit yaşam döngüsünün 120 gün kadar olmasından dolayı a1c'nin son 2-3 aylık kan glukoz düzeyini göstermesi anlaşılır bir durumdur[3]. Ancak diyabet tanı kriterleri arasında yer alan Hba1c bazı durumlardan etkilenmektedir. Bu durumlar şunlardır; özellikle 2. ve 3.trimesterde olan gebeler, hemolitik anemiler, hemodiyaliz alan hastalar,kan kaybı veya kan transfüzyonu yapılması veyahutta eritropoetin tedavisi alınması[4]. Yapılan bazı çalışmalar glikozile hemoglobin oluşumunun irreversible (geri dönüşümsüz) bir süreç olması ve kronik demir eksikliği anemisinde eritrositlerin yaşam süresinin uzaması, kronik hipoksi olması, yeterli miktarda hemoglobin sentez edilememesi nedenlerinden ötürü dolaşımdaki mevcut olgun eritrosit miktarının ve süresinin daha fazla olduğunu ve bununda ölçülen Hba1c değerinin olduğundan daha yüksek olmasına yol açtığını öne sürmektedir[5],[6]. Ayrıca demir eksikliği anemisinde Hb molekülünün quaterner yapısı bozulduğu ve beta globulin zincirine glukozun daha kolay bağlandığını öne süren görüşlerde mevcuttur[5],[7],[6]. Kronik demir eksikliği anemisinde olgun eritrositlerin daha fazla olması ve olgun eritrositlerin genç eritrositlere göre daha yüksek Hba1c düzeyine sahip olmaları nedeniyle ölçülen Hba1c daha yüksek çıkacaktır şeklinde görüşlerin ortaya çıktığı çalışmalar mevcuttur[6]. Demir replasman tedavisi sonrası Hba1c değerinin % 1.2 kadar düştüğünü gösteren çalışmalarda mevcuttur[8]. Demir eksikliği durumunda yeterli hemoglobin sentez edilemediği için hemoglobin konsantrasyonu düşer ve hemoglobine bağlanacak olan glikoz miktarı sabit ise konsantrasyon artışına bağlı olarak glikozile hemoglobin olduğundan yüksek çıkacaktır şeklinde görüşlerde mevcuttur[9].

Ayrıca anemi gelişmemiş ancak demir eksikliği olan bir grup kadın hastada HaA1c değerinin açlık kan şekerinden bağımsız olarak arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur [10]. Diyabet tedavisi verdiğimiz hastalarda glisemik kontrolü sağlamakta en kısıtlayıcı faktörün ve hastaların tedavi sürecinde en çok korktukları durumlardan birinin hipoglisemi olduğunu bilmekteyiz. Ayrıca iyatrojenik hipoglisemi tekrarlayan morbiditelere sebep olabilmekte ve hatta bazen fatal seyredebilmektedir[11]. Tip 2 diyabetik hastaların tedavilerinin düzenlenmesi ve ilaçlarının ve/veya dozlarının ayarlanmasında göz önüne alınan en önemli parametrelerden biriside HbA1c düzeyidir. Kronik demir eksikliği anemisi yalancı HbA1c yüksekliğine yol açıyor ise; HbA1c düzeyinde ilaç ve/veya doz değişikliği yapılan bu hastaların daha fazla hipoglisemiye maruz kalmaları beklenen sonuçtur. Biz bu çalışmamızda Fatih sultan Mehmet hastanesinde poliklinik şartlarında değerlendirilen Tip 2 diyabet hastalarında Hba1c değerini göz önüne alarak tedavi düzenlemesi yapılan hastalarda görülen hipoglisemi sıklığı ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS (DM)

Diyabet çeşitli mekanizmalar ile oluşabilen önemli bir matabolizma bozukluğudur. Diyabet oluşumunda eskiden beri bilinen mekanizmaların başında insülin eksikliği veya insülinnedeniyle oluşan eksiklikler nedeniyle kişinin yağ, protein ve karbonhidratlardan gerektiği kadar yararlanamadığı kronik bir bozukluktur. Devamlı tıbbi bakım gerektiren diyabet için belli tanı kriterleri mevcuttur ve bu kriterler Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından belirlenmiştir[4].

Aşağıdaki tabloda (tablo1) diyabet için belirlenmiş tanı kriterlerini görmektesiniz[4].

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
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 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile ´mg/dl´ olarak ölçülür. ´Aşikar DM´ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ´İzole BAG´, ´İzole BGT´ ve ´BAG + BGT´ için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Diyabetes mellitus tanısı koyulurken açlık kan şekerine, glikozile hemoglobine, rastgele bakılan plazma glikozuna (PG) bakılır. Random bakılan plazma glikozu hastanın aç veya tok olma durumu göz önünde bulundurulmadan günün herhangi bir saatinde yapılan ölçümdür. Açlık kan şekeri ise; en az 8 saat süreli açlık sonrası sabah bakılan ölçümdür. Aşikar diyabet tanısı koyulabilmesi için yukarıda sözü geçen tablodaki 4 kriterden herhangi birtanesinin olması yeterlidir. Çok ileri diyabet olmayan hastalarda tanı koyulabilmesi için; sonraki bir gün tercihen aynı yöntemle ya da diğer yöntemlerden bir tanesiyle sonucun doğru olup olmadığı kontrol edilmelidir. Aşikar diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu olabilecek hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır[4].

2.2. GLİKOZİLE OLMUŞ HEMOGLOBİN (HBA1C)

Hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinde bulunan demir içeren ve oksijen taşıma görevi olan bir proteinidir. Hemoglobinin yapısı iki çift protein molekülünden oluşur ve tetramer şeklindedir. Hemoglobin yapısındaki protein molekülleri; iki α globin zinciri ve iki α olmayan globin zincirleridir. Hemoglobindeki α globin genleri HbA1 ve HbA2yi oluştururken, α olmayan globin genleri β, γ, δ içerir [12]. Erişkin bir bireyde %97 oranında HbA, yaklaşık %2,5 oranında HbA2 ve yaklaşık olarak %0,5 oranında HbFmevcut[13].

HbA1 ise HbA'nın β-zincirinin N-terminal amino grubuna glukozun bağlanmasıyla yani HbA'nın postranslasyonel modifikasyonu ile oluşan bir yapıdır ve HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamından meydana gelir. HbA1a ve HbA1b fosforillenmiş şekerlerin ve tam olarak bilinmeyen karbonhidratların HbA'a bağlanması sonucu az miktarda oluşan moleküllerdir. HbA1cye bakacak olursak kan dolaşımındaki glikozile hemoglobinin yaklaşık olarak %80'ini oluşturur yani HbA1a ve HbA1b toplamından daha fazladır ve bu nedenle ana glikozile hemoglobin olarak görülür. HbA1c, eritrositin ömrü ile kan şekeri konsantrasyonu arasındaki etkileşime ve bu etkileşimin süresine bağlıdır. Ortalama eritrosit ömrü yaklaşık 120 gün olduğundan hba1c 2-3 aylık kan glikoz düzeyini gösterir[13]. Ayrıca, HbA1c oluşum hızı, eritrositin ömrü boyunca içindeki ortalama glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu için kan şekeri miktarı arttığı sürece, HbA1c oluşumu da artar. Glikasyonlu hemoglobin, ölçüm yapılan süreden yaklaşık olarak önceki iki-üç ay boyunca olan ortalama kan şekeri seviyelerini yansıtır ve kronik glisemik kontrolü izlemek için en sık başvurulan laboratuar testidir. Diyabetli hastalara tanı koymak ve verilen tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır[14].

Ancak HbA1c'nin yanlış yüksek veya yanlış düşük çıkabileceği çeşitli klinik senaryolar olduğunu akılda tutmak önemlidir. Bu gibi durumlarda, fruktozamin, glikasyonlu albümin gibi alternatif glisemik kontrol ölçülerinin kullanılması tercih edilebilir ya da bu testler HbA1c'yi tamamlamak için kullanılabilir[12].

Hba1c'nin klinik senaryolar dışındacinsiyet, etnik,köken ölçüm tekniğinden(kromatografi elektroforez, HbA1c'yi antijen olarak hedefleyen immünokimya yöntemi),ırk farklılığı gibi çok fazla etkenden etkilendiğinin de, her zaman göz önünde bulundurulması gerektiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Kafkasyalılarda Hispanikler, Siyahlar veya Asyalılar gibi diğer etnik kökenlere kıyasla aynı ortalama glikoz seviyeleri için yaklaşık % 0.1 ile % 0.4 daha düşük A1c değeri olduğu bildirilmiş[12].

Hba1c değerinin yanlış düşük çıktığı durumları; eritrositin ömrünü kısaltan veya artan kırmızı hücre döngüsü ile ilgili durumlar hücrenin glikoza maruz kalma süresini kısalttığı için olması gerekenden daha düşük A1c seviyelerine neden olur şeklinde değerlendirebiliriz. Bu durumlara; akut ve kronik kan kaybı, hemolitik anemi ve splenomegali gibi durumlar örnek verilebilir. Hemolitik anemisi mevcut olan ve diyabetes mellitus tanısı olmayan hastalar ile yapılan çalışmalar, hemolizin eritrosit ömrünü kısalttığını ve olgun eritrositleri tahrip ettiğini ve HbA1c seviyelerinde bir azalmaya yol açtığını göstermiştir[10]. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar genellikle yanlış derecede düşük A1c değerlerine sahiptir. Bununise öncelikle kırmızı hücre sağ kalımının azalması ile ilişkili kronik anemiden kaynaklanmaktaolduğu düşünülmektedir. Ayrıca SDBY (son dönem böbrek yetmezliği) olan hastalarda; eritropoietin tedavisi ve üremi varlığı da dahil olmak üzere birçoketkenkarmaşık etkileşimleri ilefarklı yollarla yanlış düşüklüğe sebep olabilir. HbA1c, hamilelik sırasında kan şekeri düzeyinin gerçekgöstergesi olmayabilir, çünkü hamileliğin ilk iki trimesterinde hemeritrositlerin ömrünün yaklaşık 120 günden yaklaşık 90 güne düşmesi hem de eritropoietin üretiminin artması söz konusudur ve bu durum gebeliğin üçüncü trimesterinde eritrosit ömrünün tekrar yükselmeye başlamasıyla tersine dönebilir. Yanlış indirgenmiş A1c ile ilişkili durumlar arasında yine takviyeler ve/veya ilaçlar bulunabilir. Bu takviyeler ve ilaçlar arasında; E vitamini, Ribavirin ve interferon-alfa bulunur. E vitamini, günde 600-1200 mg'lık dozlarda, protein glikasyonunu azaltarak, ribavirin ve interferon-alfa ise geri dönüşümlü hemolitik anemiye neden olarak bu duruma yol açar. Kan transfüzyonu yapılan hastaya eğer diyabetik olmayan bir hastadan transfüzyon yapılmış ise dilüsyona bağlı A1c daha düşük çıkabilir[12],[13].

Tablo 2. Yanlış düşürülmüş A1c ile ilişkili koşullar[12]

Splenomegali	Yanlış Azaltma	Azalmış eritrosit ömrü
Hamilelik*	Yanlış Azaltma	Azalmış eritrosit ömrü
E vitamini alımı	Yanlış Azaltma	Azaltılmış glikasyon
Ribavirin ve interferon-alfa	Yanlış Azaltma	Muhtemelen hemolitik anemi nedeniyle
Kırmızı kan hücresi transfüzyonu†	Yanlış Artış veya Yanlış Azaltma	Depolama ortamında yüksek glikoz konsantrasyonu (Yanlış Artış)Seyreltici etki (Yanlış Azalma)
Hemoglobin varyantları	Yanlış Artış veya Yanlış Azaltma	Kullanılan yönteme ve tahlillere bağlıdır A1c genellikle heterozigot varyantlar için güvenilirdir, ancak homozigot varyantlar için güvenilir değildir
C vitamini alımı	Yanlış Artış veya Yanlış Azaltma	Elektroforez ile ölçüldüğünde A1c'yi artırabilir Glikozilasyonun rekabetçi inhibisyonu nedeniyle kromatografi ile ölçüldüğünde seviyeleri düşürebilir

Hba1c değerinin yanlış yüksek çıktığı durumlara bakacak olursak;eritrositin ömrünü uzatan veya azalmış kırmızı hücre döngüsüyle ilgili durumlara dikkat çekmek gerekir. Çünkü bu durumlarda hücre daha uzun süre glikoza maruz kalır ve hba1c daha yüksek değerlendirilir. Trigliserid değerinin 1,750 mg/dl üzerinde olması, bilirubinin 20 mg/dl üzerinde olması, demir eksikliği, folat eksikliği, aspleni, kan transfüzyonu yapılmış olması, sigara ile ilişkili karboksihemoglobin durumları a1c'nin yanlış yüksek çıkabildiği durumlardır. Dikkat edilecek olur ise kan transfüzyonu üst kısımda dilüsyon nedenli hba1c'de yanlış düşüklüğe neden olabilen durumlar arasında yer almıştı. Bu bölümde ise kan transfüzyonu yapılırken alınan kandaki glukoz yükünün fazlalığına bağlı hba1c'de yanlış yüksekliğe neden olabildiğinden bahsetmekteyiz. Önemli olan bu çelişkili durumların farkında olunarak yakın zamanda transfüzyon yapılan bir hastada hb A1c sonuçlarına göre terapotik değişiklik yapmamaktır[12], [13]. Bu duruma benzer başka bir örnek yine hemoglobinopatilerde de mevcuttur. En yaygın hemoglobin varyantlarının ya da hemoglobinin HbD, HbE, HbS, HbC de dahil olmak üzere mutant formlarının, hemoglobinde yük değişikliğine yol açtığı bulunmuştur. Bu durumdan dolayı hemoglobin varyantlarında; HbA1c ölçümü için kullanılan farklı yöntemlerin bazılarında yanlış yüksek bazılarında ise yanlış

düşük sonuçlara varılabilir[10]. Tabiki a1c'deki yanlış yükseklik durumun olabileceğini demir, B-12 vitamini veya folat eksikliği anemilerine sahip diyabetli bireyleri değerlendirirkende akılda tutmalıyız. Herhangi bir terapötik değişiklik yapılacağı zaman hastanın kendi kendine evde yapmış olduğu açlık ve tokluk (yemek yedikten 2 saat sonra yapılan ölçüm değeri) kan şekeri takipleri ile A1c değerini birlikte değerlendirmek daha doğru olacaktır. Bu şekide eğer glikozile hemoglobinin yanlış yüksek veya yanlış düşük ölçümü mevcut ise klinisyenevde ölçüm takipleri ile A1c arasındaki uyumsuzluk olduğunda bunu daha erken farkedebilir. Ayrıca alternatif olarak glikosyonlu albümin veya fruktozamin gibi glisemik kontrol ölçümleri değerlendirmeye katılabilir. Bu şekilde bir yol izlenir ise gereksiz yere tedavi değişikliği veya tedavi yoğunlaştırmasının önüne geçilebilir ve diyabet hastalarında en korkulan hipoglisemi riskinin önüne geçilebilir. Ayrıca salisilat, opiat, kurşun zehirlenmesi sebebi bilinmeyen mekanizmalar ile A1c'nin yanlış yüksek çıktığı durımlar arasında yer almaktadır[12],[13].

Tablo 3. Yanlış yükseltilmiş A1c ile ilişkili koşullar [12]

Şart	A1c üzerindeki etkisi	Yorumlar
Kırmızı hücre döngüsünün azalmasıyla ilişkili anemiler	Yanlış Artış	Yani demir eksikliği, B-12 vitamini, folat eksikliği anemileri
aspleni	Yanlış Artış	Artan eritrosit ömrü
Üremi	Yanlış Artış	Karbamil-hemoglobin oluşumu ve tespiti
Şiddetli hipertrigliseridemi	Yanlış Artış	Seviye >1,750 mg/dL olduğunda
Şiddetli hiperbilirubinemi	Yanlış Artış	Seviye >20 mg/dL olduğunda
Kronik alkol tüketimi	Yanlış Artış	Asetaldehit-HbA1 bileşiğinin oluşumu
Kronik salisilat alımı	Yanlış Artış	Mekanizma belirsiz, tahlili etkileyebilir
Kronik opioid alımı	Yanlış Artış	Mekanizma belirsiz
Kurşun zehirlenmesi	Yanlış Artış	Mekanizma belirsiz

Ayrıca yaşlandıkça kişinin pankreas adacık hücrelerinin işlevi azalır, insülin duyarlılığı da azalır buna bağlı olarak hücrelerin glikoz kullanımı normalin altına düşer. Polifarması, ek hastalıklar gibi birçok neden de eklenince kan şekeri yüksekliğine eğilim yaşla birlikte artar ve sonuçta ölçülen a1c daha yüksek çıkar şeklinde görüşlerde mevcuttur[15],[16].

Tüm bu anlatılanlara ek olarak HbA1c'nin kan şekeri konsantrasyonu ile eritrositin ömrü arasındaki etkileşime bağlı olduğunu gözönünde bulundurursak plazma glukoz konsatrasyonunda azalma ve artmaya neden olabilecek durumlara da dikkat etmek gerekir.

Plazma glukozunda artma yapan nedenlerden bahsedecek olursak; akut hastalık oluşumu, büyük cerrahi operasyon geçirilmesi, olanzapin, diazoksit, niasin, izoniazid, kortikoisteroid, sempatomimetik kullanımı, fizyolojik stress durumlarını sayabiliriz. Aşağıdaki tabloda toplu olarak verilmiştir[17].

Tablo 4. Plazma glukoz konsantrasyonunda artış yapan nedenler[17]

GLIKOZ KONSANTRASYONLARINI ETKILEYEN FAKTÖRLER

- Plazma glukoz konsantrasyonunda akut artış
  - Fizyolojik stres
    - Akut hastalık
    - Büyük cerrahi
  - Uyuşturucu
    - Kortikosteroid
    - Sempatomimetikler
    - İzoniazid
    - Olanzapin
    - Diazoksit
    - Niasin

Plazma glukoz konsantrasyonunda azalma yapan nedenlere değinmek gerekir ise; yoğun egzersiz, hamilelik, uzun süreli açlık, akut hastalık geçirme durumu, sepsis, adrenal yetmezlik,hipopituitarizm,uyuşturucu kullanımı, akut böbrek yetmezliği, sülfonilüreler gibi oral hpoglisemik ajanlar kulllanılması, siprofloksasin gibi antibiyotik kullanımı, klorokin ve kinin kullanımı, asteominofende doz aşımı, alkol kullanımı, salisilatlardan bahsedebiliriz. Ayrıca normoglisemik bir hastada laboratuar hatası olarak yanlış düşük değer çıkabileceğini de akılda tutmakta fayda var. Aşağıdaki tabloda (Tablo 5) toplu olarak verilmiştir[17].

Tablo 5. Plazma glukoz konsantrasyonunda azalma yapan nedenler[17]

GLIKOZ KONSANTRASYONLARINI ETKILEYEN FAKTÖRLER

- Plazma glukoz konsantrasyonunda akut azalma
  - Fizyolojik Faktörler
    - Yoğun egzersiz
    - Uzun süreli açlık veya açlık
    - Hamilelik
  - Akut hastalık
    - Sepsis
    - Akut Böbrek Yetmezliği
    - Adrenal yetmezlik
    - Hipopituitarizm
  - Uyuşturucu
    - Oral hipoglisemik ajanlar (sülfonilüreler)
    - Antibiyotikler (siprofloksasin, gatifloksasin)
    - Klorokin, Kinin
    - Asetaminofen doz aşımı
    - Salisilatlar
    - Alkol
  - Sahte Hipoglisemi (Normoglisemik bir hastada düsük laboratuvar ölcümü)

2.3.FRUKTOZAMİN (FA)

HbA1c, eritrositler kanda kaldığı sürece yüksek seyrettiği için ortalama 2-3 aylık kan şekeri düzeyini gösterir şeklinde belirtilir. Daha kısa süreli kan şekeri kontrolüne bakmak gereken durumlarda fruktozaminden faydalanabilinir. Kandaki glikozun plazma proteinine bağlanması ile oluşan FA yani fruktozamin genellikle üç haftalık glisemik kontrolü yansıtmaktadır. Bu özelliği frutozaminin kısa süreli glisemik kontrolü değerlendirmede HbA1c'ye göre üstünlüğüdür. Ancak serum fruktozamin glikoz ile protein birleşiminden oluştuğu için protein konsantrasyonunu etkileyen durumlarda sonuçlar yanlış değerlendirilebilir. Buyüzden eğer serum albümin seviyesi 3 gr/dl den küçük olur ise fruktozaminin kullanılmaması önerilmektedir. Ayrıca plazma glukozundaki her 60 mg/dl likbir yükselme hba1c için yaklaşık %2 lik artışa sebep olur iken fruktozamin için bu artış 75 mmol kadar olmaktadır[18].

2.4. GLİKE ALBUMİN (GA)

Kan şekeri ölçümünde glikozile hemoglobin ve fruktozmain dışında yararlanabileceğimiz diğer bir ek gösterge glike albümindir. Glike albümin glikozun albümin ile nonenzimatik bir yol ile bağlanması ile oluşur. Bu reaksiyon oksidayon reaksiyonudur. Hba1c'ye göre avantajı aynı fruktozaminde olduğu gibi kısa süreli kan şekeri takiplerinin yapılmasını sağlar. Kısa süreli kan şekeri takibinden kastımız kişinin ölçümden önceki son 2-3 haftalık sürecidir. Son 2-3 haftalık glisemik kontrolü yansıtmaktadır. Albumin ile glikozun bağlanması ile oluştuğu için albümin metabolizmasında değişiklik olan durumlardan etkilenir ve elde edilen sonuçlargüvenilir olmayabilir[18].

2.5. DİABETES MELLİTUS'TA SEMPTOMLAR

Diabetes mellitus semptomlarını 2'ye ayırabiliriz. Klasik semptomlar ve klasik olmayan semptomlar. Klasik semptomlar en çok görülen semptomlardır. Bunları

polifajiya da iştahsızlık, poliüri, polidipsi, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri şeklinde sayabiliriz. Klasik semptomlara nazaran daha az görülen klasik olmayan semptomlar ise;görmede bulanıklaşma, sebebi bilinmeyen kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları,kaşıntı şeklinde özetlenebilir[4].

2.6.DİABETES MELLİTUS'TA SINIFLAMA

Diabetes mellitus tip 1 dm, tip 2 dm, gestasyonel dm ve özel dm tipleri olmak üzere dört klinik sınıfa ayrılır.

Diabetin klinik sınıflarından kısaca bahsedelim:

1. Tip 1 Diabetes Mellitus: Beta hücre hasarındaki mutlak insülin eksikliği sonucu gelişen genellikle çocuklarda ve genç kişilerde görülen bir diabet çeşididir. Akut kan şekeri yüksekliği ya da ketosidoz tablosu ile karşımıza çıkması pek muhtemeldir.

2. Tip 2 Diabetes Mellitus: İnsülin direnci nedeni ile pankreas beta hücre hasarı ve insülin salınım defekti oluşur. Bu tip 1 dm' ye nazaran daha hafif klinik tablo ile karşımıza çıkan tip 2 dm'ye neden olur. Daha çok yetişkin dönemde başgösterir ve tip 1 dm'ye kıyasla daha yavaş seyreder.

3. Özel Diabetes Mellitus tipleri: Diğer nedenlere bağlı gelişen diabet sınıfıdır. Aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

4.Gestasyonel Diabetes Mellitus: Gebelik sırasında tanı konulan alan diabetsınıfıdır[4], [19].

Tablo 6. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması[19]

I.Tip 1 DM (Mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre hasarı)
- A. Otoimmün
- B. İdyopatik

II. Tip 2 DM (İnsülin direncinin ön planda olduğu rölatif insülin eksikliği veya salınım defektinin ön planda olduğu insülin direnci)

III. Diğer özel tipler

- A. **Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri**
  1. MODY 3
  2. MODY 2
  3. MODY 1
  4. MODY 4
  5. MODY 5
  6. MODY 6
  7. Mitokondrial DNA
  8. Diğerleri
- B. **İnsülin etkisinde genetik defektler**
  1. Tip A insülin direnci
  2. Leprekonizm
  3. Rabson-Mendenhall sendromu
  4. Lipoatrofik diyabet
  5. Diğerleri
- C. **Egzokrin pankreas hastalıkları**
  1. Pankreatit
  2. Travma, pankreatektomi
  3. Neoplazi
  4. Kistik fibroz
  5. Hemokromatozis
  6. Fibrokalküloz pankreatopati
  7. Diğerleri
- D. **Endokrinopatiler**
  1. Akromegali
  2. Cushing sendromu
  3. Glukagonoma
  4. Feokromasitoma
  5. Hipertiroidizm
  6. Somatostatinoma
  7. Aldosteronoma
  8. Diğerleri
- E. **İlaç veya kimyasal madde ile indüklenen**
  1. Vakor
  2. Pentamidin
  3. Nikotinik asit
  4. Glukokortikoidler
  5. Tiroid hormonu
  6. Diazoksit
  7. Beta adrenerjik agonistler
  8. Tiazidler
  9. Fenitoin
  10. Alfa interferon
  11. Diğerleri
- F. **Enfeksiyonlar**
  1. Konjenital rubella
  2. Sitomegalovirüs
  3. Diğerleri
- G. **İmmün diyabetin nadir formları**
  1. Stiff-man sendromu
  2. Anti-insülin reseptör antikorları
  3. Diğerleri
- H. **Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar**
  1. Down sendromu
  2. Klinefelter sendromu
  3. Turner sendromu
  4. Wolfram sendromu
  5. Friedreich ataksisi
  6. Huntington koresi
  7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
  8. Miyotonik distrofi
  9. Porfiri
  10. Prader-Willi sendromu
  11. Diğerleri

IV. Gestasyonel DM

DM = diabetes mellitus
MODY = maturity onset diabetes of the young

2.6.1. TİP 1 DİABETES MELLİTUS (DM)

Pankreas adacık hücrelerinin yani insülin üreten beta hücrelerinin %90 kişide otoimmün,%10 kişidenon-otoimmünsebepler ile yıkılması sonucu insülin eksikliği gerçekleşir. Bu durumun neden olduğu diabet çeşidi tip 1 Diabetesmellitus olarak adlandırılır. Tip 1 dm'de otoantikorların olması önemli bir göstergedir. Tip 1 dm akut ve hızlı gelişen çoğu zaman ketoasidoz tablosu ile acile gelebilen bir diabet türüdür ve çoğunlukla hastaların tanı anında hba1c değerleri normal düzeylerdedir. Bu sebepten ötürü tip 1 diabet tanısını erken ve doğru koyabilmek için açlık kan şekerine bakmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Genellikle okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) yani 30 yaş öncesinde olmak üzere üç kez pikyaptığı dönem mevcuttur. Ancak son yıllarda 'LADA' yani 'latentotoimmundiabet' adı koyulmuş olan ve tip 1 dm'nin tersine daha ileri yaşlarda ortaya çıkan başka bir diabet çeşidinın farkına varılmıştır ve bu diabet

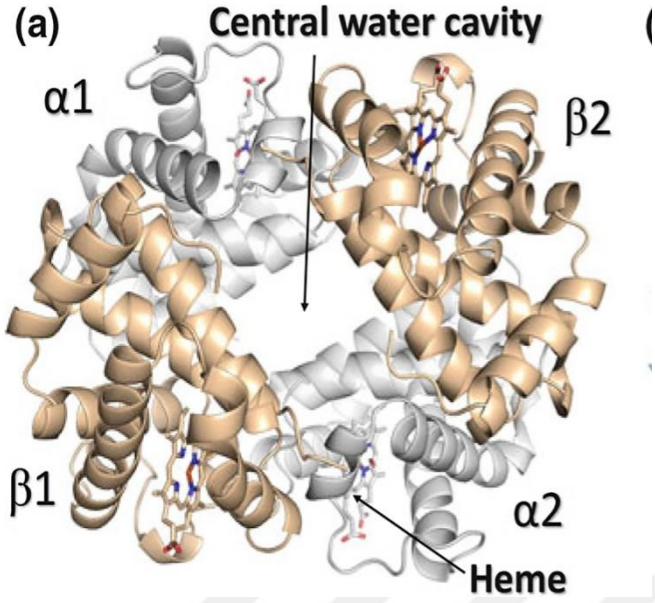
çeşidi alt tür olarak belirtilmektedir[4], [20], [21].

2.6.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS (DM)

Tip 2 diabetes mellitus ile ilgili çeşitli patofizyolojilerden söz etmek mümkündür. Bu patofizyolojilerden birtanesi insülin direnci olmasıdır. İnsülin direnci; hücre-reseptör defektinden kaynaklı organizmanın ürettiği insülinin dokularda kullanımında yetersiz etkinlik göstermesi durumudur. İnsülin direncinin çeşitlifizyolojik nedenleri vardır. Bunlar arasında stres, gebelik, obezite gibi durumların olduğu da söylenebilmektedir.Diğer tip 2 dm oluşması ile ilgili patofizyoloji olarak insülin sekresyonunda azalma örnek verilebilir. İnsülin sekresyonunda azalma; pankreas, kan şekeri miktarına karşılık yeterli insülin salgılayamıyor ve karaciğerde glukoz yapımı olması gerekenden fazla artmış şeklinde açıklanabilir. Bunlara ek olarak; lipolizin artması, inkretin hormonda yetmezlik, glukagon salınımının artması, glukoz geri emiliminde fazlalık diğer patofizyolojik sebeplerdir. Tip 2 diabetes mellitus özelliklerine bakılacak olunursa daha çok 30 yaş sonrası ortaya çıkan, obez veya beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m2 olan kişilerde görülen,sinsi başlangıçlı bir diabet türüdür. Enbaştabirçok hastanın semptomu yoktur. Ancak zaman içerisinde beta hücre rezervinin azalmasına bağlı hastalar ketoasidoz (dka) tablosuyla acil servislere başvurabilmektedir[4], [22].

2.7.HEMOGLOBİNİN YAPISI

Hemoglobin(Hb), MaxPerutz'a 1962'de Nobel Kimya Ödülü'nü kazandırmış protein özelliğinde bir pigmenttir. Hemoglobin 4 tane hem molekülü ve her biri 2alfa ve 2 beta zincirini içeren globinden oluşan tetramer yapıdadır. Aşağıda hemoglobinin tetramer yapısına şekil olarak yer verilmiştir. Kırmızı kan hücreleri içindeyer alan hemoglobinin birçok işlevi bulunmaktadır ancak; birincil işlevi oksijen taşımaktır. Nitrik oksit metabolizması, pH regülasyonu ve redoks dengesinin korunması diğer işlevleridir[23], [24].

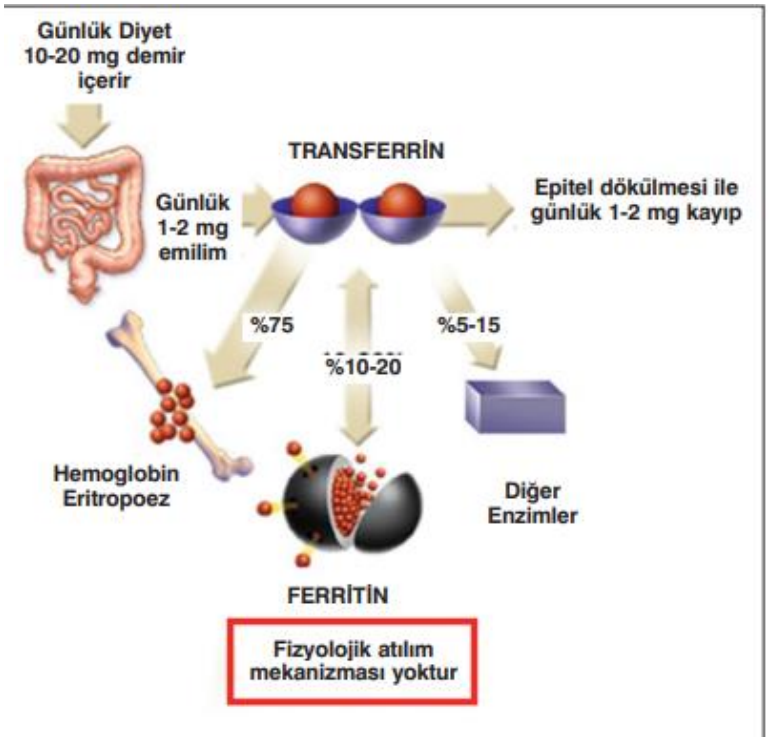


Şekil 1. Hemoglobinin quarterner yapısı[24]

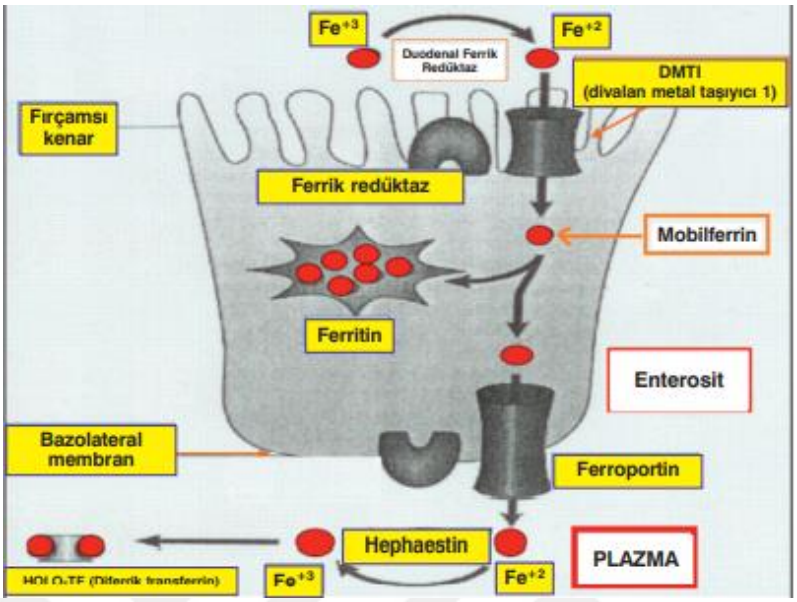
2.8. DEMİR METABOLİZMASI

Demirhücresel metabolizmada ve aerobik solunumda esansiyel dirancak diğer yandan da demirin aşırı yüklenmesi durumunda serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla hücre ölümü ve toksisite ortaya çıkmaktadır. Bu durum bize demir homeastazisinin dengede tutulmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Günlük üretilen 300 milyon kadar eritrosit için 20-30 mg kadar demir gerekmektedir ve bu demirin büyük bir kısmı makrofajlardaki demir döngüsünden elde edilmektedir. Dışardan diyetle alınan demirin ise 1-2 mg kadarı emilebilmekte olup ancak epitel dökülmesi ile olan 1-2 mg'lık demir kaybına denk gelmekte olduğu bilinmektedir.Yine bu durum demir homeostazisinin dengede tutulması gerektiğinin önemini vurgulamaktadır. Bu döngüyü daha ayrıntılı anlatmak gerekirse; vücuttaki demirin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşımdaki eritrositlerde, % 10'u miyoglobinde, sitokromlarda ve yapısında demir bulunduran bazı enzimlerde bulunur. Geriye kalan % 20-30'u karaciğerde ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında depolanır. Diyet ile toplamda 15-20 mg, hem formunda (%10) ve hem olmayan demir formunda (iyonik,%90) demir

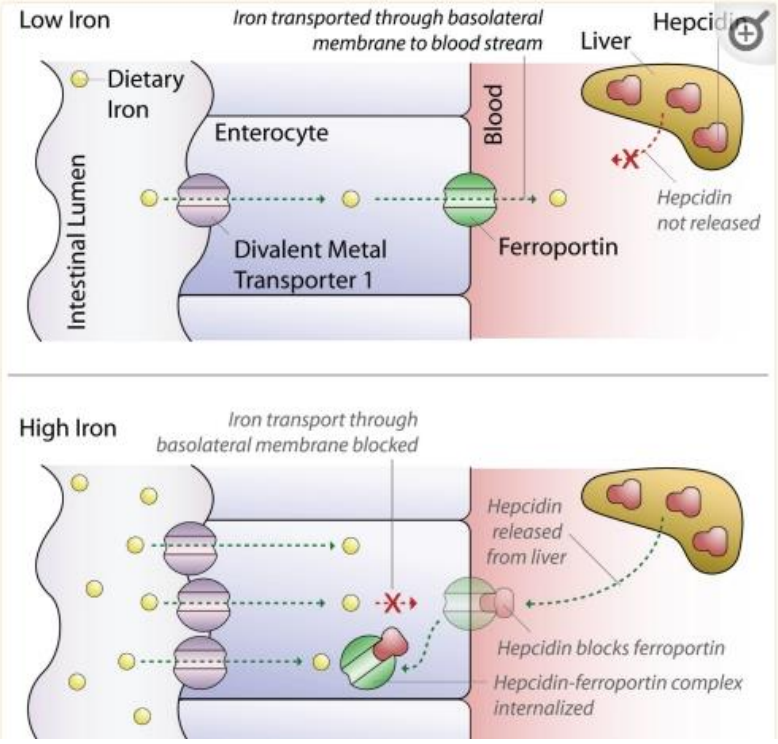
alınabilir.Hem demiri diyet sırasında çoğunluklaetle alınır. Etin yapısında bulunan hemoglobin, intestinal enzimler aracılığıyla hem ve globüline parçalanarak inorganik demir açığa çıkar. Hem demiri Fe+2 formda bulunduğu için non-hem demir aksine emilim için ek faktörlere ihtiyaç duymaz. Non- hem Fe+3 formdaolduğu için emilim için ferritinredüktaz enzimiyle Fe+2 formuna indirgenir. Daha sonra demir enterositeçinko, bakır, kobalt gibi metal iyonlarını da taşıyan divalan metal transporter 1 (DMT1) aracılığı ile geçer.Enterosit içinde demirin bir kısmı makrofalar tarafından ferritin olarak depolanır. Çoğu Fe2+ bağırsak epitel hücresine girince ferroportin 1 tarafından basolateral membrana salınır ve ferroportinile plazmaya salınır ve plazmada transferine (Tf) bağlanarak kullanılacağı ya da depolanacağı yerlere taşınır.Bu demir akışı sırasında eğer demir depoları fazla ise karaciğerdeki hepatositlerdehepsidin üretimi ve salgılanması gerçekleşir,ferroportin yıkılır ve enterositlerden kana demir akışı durur[25], [26],[27].



Şekil 2. Demirin vücutta döngüsü[26]



Şekil 3. Duodenumdan demir emilimi[26]



Şekil 4. Bağırsaktan demir emilim mekanizması [27]

2.9. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre belli bir anemi tanımı mevcuttur. Bu tanıma göre; hemoglobin 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin altındaysa, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda 12 g/dL'nin altında ise ve son olarak gebelerde11 g/dL'nin altındaysa kişi anemiktir. Anemi çeşitleri içerisinde demir eksikliği anemisi çok önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünyada en sık görülen anemi çeşididir[28].

Tablo 7. Hemoglobin değerine bakılarak anemi tanımlanması[29]

Definition of Anemia by Hemoglobin Value

POPULATİON	*HEMOGLOBİN LEVEL*	
	WORLD HEALTH ORGANİZATİON	*CENTERS FOR DİSEASE CONTROL AND PREVENTİON*
Infants 0.5 to 4.9 years	—	<11 g per dL (110 g per L)
Children 5.0 to 11.9 years	—	<11.5 g per dL (115 g per L)
Menstruating women	<12 g per dL (120 g per L)	—
Pregnant women in first or third trimester	<11 g per dL	<11 g per dL
Pregnant women in second trimester	<11 g per dL	<10.5 g per dL (105 g per L)
Men	<13 g per dL (130 g per L)	—

Demir eksikliğinde beklenen iki durum şu şekildedir;

1. Depo demir eksikliği yani vücudun toplam demirinin azalması mevcut ancak anemi henüz yoktur.

2. Demir eksikliği anemisi yani demir eksikliğinin eritropoezi azaltması nedeniyle sonuç olarak anemi gelişmiştir.

2.10.DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI

Demir eksikliği anemisine tanısal yaklaşım, ayrıntılı bir öykü, fizik muayene ve tanısal değerlendirme ile altta yatan hastalığın veya tetikleyicinin belirlenmesini gerektirir[27].

Anemiye bağlı bazı klinik belirtiler, anemi şiddetli olana kadar ortaya çıkmaz ve uyuşukluk, azalmış egzersiz toleransı, güçsüzlük, kilo kaybı, büyüme geriliği ve genel halsizlik gibi belirtiler görülebilir. Bu belirtiler diğer anemi türlerinde olsada; pika gelişimi demir eksikliği anemisine özgüdür. Ayrıca hastaların klinik belirtilerinin sadece anemiden değil, aynı zamanda miyoglobin, sitokrom c ve metabolik enzimler gibi diğer demir içeren proteinlerin eksikliğinden de kaynaklanıyor olabileceğini yorumlayan görüşler mevcuttur[27].

2.11. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ ETİYOLOJİ

Büyüme ve gelişme dönemlerinde olunmasından dolayı daha fazla demir gereksinimi, yetersiz alım, bozulmuş emilim, baskılanmış taşıma, kronolojik veya üreme yaşına veya kronik kan kaybına sekonder fizyolojik kayıplar olabilir. Çeşitli farmakolojik ajanlar veya koşullar da demirin emilimini veya taşınmasını engelleyebilir, bu da demir kaybına veya kusurlu emilime yol açarak yetişkinlerde DEA ile sonuçlanır. Bu durumlara; H2 blokerleri, proton pompa inhibitörleri,

aspirin veya nonsteroidalantiinflamatuar ilaç (NSAID) kullanımı, duodenum ve mide ülserleri, karsinom, adenomatöz polipler, inflamatuar bağırsak hastalığı ve eroziv gastrit dahildir. Ek nedenler arasında çölyak hastalığı, önceki total veya subtotal gastrektomive bariatrik cerrahi geçirme öyküsü bulunur. Karaciğer fonksiyonu değişmiş veya protein durumu bozulmuş hastalarda da demir eksikliği anemisi beklenen durumlardan biridir. Çünkü sirotik hastaların çoğu yetersiz beslenir ve demir gibi temel mikro besinlerinlerin emilimi bozulur sonuçta; bu popülasyonda demir eksikliği anemisi yaygınlaşır. Ayrıca karaciğerin iki fizyolojik işlevi demirin ferritin olarak depolanması ve demirin taşıma proteini olan transferrin sentezidir. Hepatik hastalıkta, karaciğer transferrin sentezleyemediği veya demiri dokulara taşınamadığı için, hastalıklı bir karaciğerde demir hapsolur, bu da sonuçta karaciğer hastalığında görülen demir eksiliği anemisini açıklar. En iyi tanı çabalarına rağmen, DEA'lı hastaların yaklaşık %29 ile %47'sinde kesin bir etiyoloji yoktur[28], [30].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğinde takipli tip 2 diyabetesmellitus (DM)'lu hastalarda yapıldı. En az 1 yıldır tip 2 DM tanısı olan ve son 6 ayda bakılmış ve HbA1c seviyesi %7-10 arasında olan 40-65 yaş aralığındaki kadın hastaların dosyası tarandı. Taranan dosyalarda HbA1c'nin yanında açlık glikozu, hemogram, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, üre, kreatinin, crpve spot idrarda mikroalbüminüri düzeylerine bakıldı ve çalışma formuna kaydedildi.Taranan dosyalarda verisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Verisi tam olan hastalardan ferritin değeri <30 ng/dL ve Hb değeri <12 g/dL olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi.Ferritin değeri >30 ve Hb değeri >12 g/dL olanlar demir yeterli ve anemisi olmayanlar olarak kabul edildi. Ferritin değeri <30 ng/dL ve Hb değeri>12 g/dL olanlar demir eksikliği mevcut ancak anemisi olmayanlar olarak kabul edildi. Son 6 ayda demir replasman tedavisi alan hastalar, gebeler, akut böbrek yetmezliği olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, hemoglobinopati tanısı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Demir eksikliği olan 89 kişi ve kontrol grubu olarak benzer temel karakteristiklere sahip demir yeterli 79 kişi çalışmaya alındı. Demir eksikliği olan 89 hastanın 57 tanesinde demir eksikliği anemisi mevcuttu.Her iki grupta yer alan hastalar polikliniğe davet edilip son 6 ayda hipoglisemi semptomları ve dokümante edilmiş hipoglisemi yönünden ve son 6 ayda diyabet tedavisinde (ilaç veya doz değişikliği) bir değişiklik yapılıp yapılmadığı yönünden sorgulandı. Her iki grupta yer alan hastalardan 10 günlük ve günde 6 kez ve kendilerini kötü hissettiklerinde ev glikoz ölçümleri istendive sürenin sonunda kontrole gelmeleri istendi. Elinde dökümante hipoglisemisi olan hastalardan tekrar kan şekeri ölçümü yapmaları istenmedi. Hipoglisemi semptomları olarak hastalara Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin klavuzu 14.basımda yer alan titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma, baş ağrısı, baş dönmesi semptomları soruldu. Hipoglisemi referans değeri Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin klavuzu 14.basım yer alan glukoz ≤70 değeri esas alındı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normaldağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerinkarşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<;0.05 düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 56.93±6.33 olan toplam 168 hasta alındı. Hastaların ortalama DM süresi 12.70±7.1 idi. Bu hastalardan 89 tanesinde demir eksikliği var iken 79 tanesinde ise demir eksikliği bulunmamakta idi.

Hastaların demografik verileri Tablo 8'de görülmektedir. Hastaların hipoglisemi semptomlarına bakıldığı zaman en sık görülen semptom % 55.4 ile acıkma hissi iken sonrasında %54.2 ile titreme ve %50.6 ile de soğuk terleme gelmekte idi (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik veriler ve hipoglisemi semptom sıklıkları

Yaş (yıl)	56.93 ± 6.33
DM süresi (yıl)	12.7 ± 7.1
HbAc (%)	8.01 ± 0.92
AKŞ (mg/dl)	157.07 ± 53.71
Acıkma hissi	93 (%55.4)
Titreme	91 (% 54.2)
Soğuk terleme	84 (% 50.6)
Bulantı	48 (%28.6)
Ekstremiteuyuşması	21 (%12.5)
Anksiyete	17 (% 10.1)
Baş dönmesi	17 (%10.1)
Çarpıntı	14 (%8.3)
Baş ağrısı	13 (%7,8)

Hastalar demir eksikliği olanlar ve olmayanlar diye ayrılarak incelendikleri zaman hastaların yaşları ve DM süreleri, HbA1c ve açlık kan sekerleri arasında anlamlı fark bulunmamakta idi. Son 6 ay içinde hissedilen hipoglisemi sıklıkları ve kan sekerleri arasında da demir eksikliği ile bir ilişki saptanmadı. Son 10 günlük veriler incelendiğinde demir eksikliği bulunanlar ve bulunmayanlar arasında hipoglisemi varlığı ve sıklığı bakımından anlamlı fark saptanamamıştır. Hastaların son 6 ay içinde kan sekerleri değişiklikleri nedeni ile ilaç değişimi, eklenmesi veya mevcut ilaçlarında doz değişimi bakımından da demir eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Demir eksikliği varlığının hastaların demografik verileri, biyokimyasal parametreleri ve hipoglisemi varlıkları üzerine etkisi

		Total	Demir eksikliği (-)	Demir eksikliği (+)	*P*
Yaş	Mean±SD	56.93 ± 6.33	56.85 ± 6.27	57 ± 6.42	0.811
	Median (IQR)	58 (53-62)	58 (53-62)	58 (52.5-62)	
DM süresi	Mean±SD	12.7 ± 7.1	12.29 ± 7.5	13.06 ± 6.74	0.38
	Median (IQR)	11 (8-16)	10 (7-16)	13 (8-16)	
HbA1c	Mean±SD	8.01 ± 0.92	8.13 ± 0.98	7. 89± 0.85	0.13
	Median (IQR)	7.8 (7.2-8.5)	7.95 (7.2-8.7)	7.6 (7.2-8.3)	
Akş	Mean±SD	157.07 ± 53.71	163.01 ± 59.59	151.8 ± 47.63	0.422
	Median (IQR)	146 (122-175)	146 (121-182)	145 (122-171)	
Son 10 günde hipoglisemi hissetmiş mi ?	Hayır (%)	68 (40.5)	37 (46.8)	31 (34.8)	0.119
	Evet (%)	100 (59.5)	42 (53.2)	58(65.2)	
Son 6 ayda ilaç değişimi veya ilaç doz değişimi yapılmış mı?	Hayır (%)	101 (60.1)	50 (63.3)	51 (57.3)	0.429
	Evet (%)	67 (39.9)	29 (36.7)	38 (42.7)	
Son 10 günlük ölçümde hipoglisemi saptanan hasta sayı ve oranı	>70 mg/dl N (%)	129 (76.8)	59 (74.7)	70 (78.7)	0.543
	< 70 md/dl N (%)	39 (23.2)	20 (25.3)	19 (21.3)	

Daha önceden sorgulanan semptomları demir eksikliği anemi varlığı ile ilişkisi bakıldığı zaman baş ağrısının demir eksikliği anemisi olan hastalarda daha fazla görülmesi dışında diğer tüm parametreler arasında istatistiksel olarak belirgin fark bulunmamakta idi (Tablo 10).

Tablo 10. Demir eksikliği varlığının hastaların hipoglisemi semptomları üzerine etkisi

Semptom	Toplam n:168 (%)	Demir eksikliği (-) n:79 (%)	Demir eksikliği (+) n:89 (%)	p
Acıkma hissi	93 (55.4)	43 (54.4)	50 (56.2)	0.820
Titreme	91 (54.2)	42 (53.2)	49 (55.1)	0.806
Soğuk terleme	84 (50.6)	39 (49.4)	46 (51.7)	0.764
Bulantı	48 (28.6)	22 (27.8)	26 (29.2)	0.845
Ekstremite uyuşması	21 (12.5)	8 (10.1)	13 (14.66)	0.381
Anksiyete	17 (10.1)	5 (6.3)	12 (13.5)	0.199
Baş dönmesi	17 (10.1)	9 (11.4)	8 (9)	0.606
Çarpıntı	14 (8.3)	6 (7.6)	8 (9)	0.744
Baş ağrısı	13 (7,8)	2 (2.5)	11 (12.3)	0.020

Hastalar kullandıkları diyabet ilaçları bakımından sınıflandırıldıkları zaman da demir eksikliği olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamakta idi. Sadece pioglitazoon kullanan sınıf demir eksikliği olan grubunda hafif yüksek ise de ististiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p:0.077).

Tablo 11. Demir eksikliği varlığının ilaç kullanımı üzerine etkisi

Semptom	Toplam n:168 (%)	Demir eksikliği (-) n:79 (%)	Demir eksikliği (+) n:89 (%)	p
METFORMİN	150 (89.3)	69 (87.3)	81 (91)	0.443
SÜFFANİLÜRE	22 (13.1)	10 (12.7)	12 (13.5)	0.874
PİOGLİTAZON	10 (6)	2 (2.5)	8 (9)	0.077
DPP-4	110 (65.5)	49 (62)	61 (68.5)	0.375
SGLT-2	82 (48.8)	42 (53.2)	40 (44.9)	0.287
GLP-1	5 (3)	2 (2.5)	3 (3.4)	0.556
UZUN ETKİLİ İNSÜLİN	88 (52.4)	40 (50.6)	48 (53.9)	0.669
KISA ETKİLİ İNSÜLİN	49 (29.2)	25 (31.6)	24(27)	0.505

Demir eksikliği bulunan hastalar anemisi olanlar ve olmayanlar olarak alt gruplara ayrılarak yapılan analizlerde sadece HbA1c seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşılmıştır (p:0.049). HbA1c değerleri için Post-Hoc analizi yaptığımız zaman ise azda olsa oluşan bu farkın demir eksikliği olmayan grup ile hem demir eksikliği ve hem de anemisi olan grup arasında olduğu gözlenmiştir (HbA1c: 8.13 ± 0.98'e karşı 7.76 ± 0.769; p:0.048). Diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların son 6 ay içinde kan sekerleri değişiklikleri nedeni ile ilaç değişimi, eklenmesi veya mevcut ilaçlarında doz değişimi bakımından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Anemi varlığı dışında saf demir eksikliği ve demir eksikliği ile beraber anemi varlığının hastaların demografik verileri, biyokimyasal parametreleri ve hipoglisemi varlıkları üzerine etkisi

		Demir eksikliği (-)	**Demir eksikilği (+) Anemi (+)**	**Demir eksikliği (+) Anemi (-)**	***P***
Yaş	Mean±SD	56.85 ± 6.27	57.63 ±6.08	55.88 ± 6.94	0.515
	Median (IQR)	58 (53-62)	59 (52.5-63)	56.5 (51.5-61)	
DM süresi	Mean±SD	12.29 ± 7.5	13.18 ± 6.12	12.84 ± 6.94	0.518
	Median (IQR)	10 (7-16)	13 (9.5-16.5)	11.5(7-15)	
HbA1c	Mean±SD	8.13 ± 0.98	7.76 ± 0.769	8.11± 0.95	0.049
	Median (IQR)	7.95 (7.2-8.7)	7.5 (7.1-8.2)	7.85 (7.42-8.5)	
Akş	Mean±SD	163.01 ± 59.59	142.87 ± 38.91	167.70 ± 57.41	0.077
	Median (IQR)	146 (121-182)	140 (116.2-163.5)	153 (133.82-180.8)	
Son 10 günde hipoglisemi hissetmiş mi ?	Hayır (%)	37 (46.8)	18 (31.6)	13 (40.6)	0.202
	Evet (%)	42 (53.2)	39 (68.4)	19 (59.4)	

Son 10 günlük takipte hipoglisemiye giren hasta sayı ve oranı	>70 mg/dl N (%)	59 (74.7)	44 (77.2)	26 (81.3)	0.756
	< 70 md/dl N (%)	20 (25.3)	13 (22.8)	6 (18.8)	
Son 6 ayda ilaç değişimi veya ilaç doz değişimi yapılmış mı?	Hayır (%)	50 (63.3)	35(61.4)	16 (50)	0.419
	Evet (%)	29 (36.7)	22 (38.6)	16 (50)	

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği, dünya nüfusunun yaklaşık % 80'ini etkileyen küresel bir sorundur ve bu nüfusun % 30'unda demir eksikliği anemisi mevcuttur[31].

Diyabet ise insidansı her geçen gün artan önemli bir sağlık sorunudur. Diyabet hastalarının ve hatta klinisyenlerin en korktukları sorunların başında hipoglisemi yer almaktadır.Hipoglisemi tekrarlayan morbiditelere sebep olabilmekte ve hatta bazen fatal seyredebilmektedir. Ayrıca hipoglisemi kan şekeri regülasyonunu sağlamakta en kısıtlayıcı faktördür. Bu nedenle diyabet tanı ve takibinde kullandığımız tetkikler büyük önem taşımaktadır. Bu tetkiklerden biri olan hemoglobin A1C (HbA1c), hastanın önceki ortalama 3 aylık glisemik durumunu yansıtır. Glisemik kontrolün önemli bir belirteci olarak yaygın kullanılmaktadır. Birçok çalışma HbA1c'nin, demir eksikliğianemisidurumundan etkilendiğini ve yanlış yüksek çıktığını göstermektedir[32],[33].Yine birçok çalışma anemi olmadan da demir eksikliği durumunda A1c değerinin yanlış yüksek çıktığını göstermektedir[33],[34]. Hatta demir eksikliği olan ve A1c değeri yüksek görülen bazı çalışmalarda demir takviyesi sonrası A1c değerinde düşüş olduğu gösterilmiştir[34]. Yapılan birçok çalışmanın aksine az da olsa demir eksikliği olan kişilerde A1c daha düşük olabilir mi fikrini ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur[5].

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinde glikolize hemoglobin hakkında çalışmalar yapılmış ancak tip 2 diyabet tanılı hastalarda demir eksikliği veyahut demir eksikliği anemisi olması durumunda Hba1c değeri göz önüne alınarak tedavi düzenlemesi yapıldığında görülebilecek hipoglisemi sıklığı ile ilgili bir çalışmanın literatürde olmadığını gördük. Bu fikirle yola çıktığımız çalışmamızda ön hipotezimiz; eğer HbA1c tip 2 diyabetli ve demir eksikliği/demir eksikliği anemisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda olduğu gibi yanlış yüksek çıkıyorsa bu hastalarda klinisyenlerin hedef HbA1c değerine ulaşabilmek için sık tedavi değişikliği yapması ve demir eksikliği olmayan hasta grubuna göre bu hastaların daha sık hipoglisemiye girmeleri beklenir şeklinde oldu.

Ancak yapılan çalışmaların aksine;HbA1c'nin yanlış yüksek ve yanlış düşük çıkabileceği durumları ekarte ederek yaptığımız çalışmamızda demir eksikliği olan ve olmayan grup arasında A1c açısından anlamlı bir fark olmadığını gördük.Hattaçalışmamızdahem demir eksikliği olan hem de anemisi gelişmiş olan hasta grubu ile demir eksikliği olmayanhastagrubu karşılaştırıldığında; HbA1c değerinin demir eksikliği anemisi olan grupta daha düşük çıktığını gördük (HbA1c: 8.13 ± 0.98'e karşı 7.76 ± 0.769; p:0.048).

Çalışmamızda yer alan demir eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında kan şekerleri değişiklikleri nedeni ile ilaç değişimi, eklenmesi veya mevcut ilaçlarında doz değişimi bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalarımızın kan şekeri takiplerine baktığımızda demir eksikliği bulunanlar ve bulunmayanlar arasında hipoglisemi varlığı ve sıklığı bakımından da anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumda; eğer demir eksikliğinde veya demir eksikliği anemisinde A1c olduğundan yüksek çıkıyorsa buna dayanarak klinisyenler hastaların tedavi değişikliklerini yaparak hipoglisemiye ya da hipoglisemi sıklığında artmaya neden oluyor mu şeklindeki hipotezimizin doğru olmadığını gördük.

Ayrıca demir eksikliği olmayanlar ve demir eksikliği ve/veya demir eksikliği anemisi olan gruplar kıyaslandığında hastalarımız arasında yaş ortalaması bakımdan anlamlı bir fark olmaması,tüm hastalarımızın kadın olması göz önüne alındığında yaptığımız çalışmanın homojen bir çalışma olduğunu söyleyebiliriz. Bu yönüyle çalışmamızın diğer birçok çalışmaya göre bu anlamda üstün olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların bazılarında 10 günlük süreç içerisinde hipoglişemi saptanamamasının sebeplerinden birinin takip süresinin kısa olabileceğini düşünmekteyiz.Bunu çalışmamızın eksik tarafı olarak görmekteyiz.

Diğer birçok çalışmanın aksine çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan hasta grubunda HbA1c değerinin demir eksikliği olmayan hasta grubuna göre daha düşük çıkmasının altında yatan mekanizma net bilinememektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; yapılan bazı çalışmalar demir eksikliği/demir eksikliği anemisi durumunda Hba1c değerinin yüksek çıktığına yönelik sonuçlar sunmasına ve bu sonuçlara yönelik bir takım varsayımlarda bulunmasına rağmen henüz kanıtlanmış değildir. Buna karşılık bizim çalışmamızda olduğu gibi demir eksikliği / demir eksikliği anemisi ve diyabet birlikteliğinde A1c değerinin düşük çıktığı yönünde çalışmalar mevcut olsada bu sonucunda etyolojisi net bilinememektedir. Bu nedenle demir eksikliği ve HbA1c arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması açısından daha fazla çalışma ve meta-analizlerin yapılması gerektiğine inanmaktayız.

7. KAYNAKÇA

[1] T. Klinik Biyokimya *et al.*, "Demir eksikliğinde HbA1c / HbA1c in iron deficiency Yetişkinlerde Demir eksikliği Anemisi ve Hemoglobin A1c Düzeyleri Arasındaki İlişki Hemoglobin A 1c Levels in Adults with Iron Deficiency Anemia," *Türk Klin. Biyokim. Derg*, vol. 13, no. 1, pp. 7–14, 2015.

[2] E. Urrechaga, "Influence of iron deficiency on Hb A1c levels in type 2 diabetic patients," *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 12, no. 6, pp. 1051–1055, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.DSX.2018.06.024.

[3] R. M. Cohen *et al.*, "Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c," *Blood*, vol. 112, no. 10, p. 4284, Nov. 2008, doi: 10.1182/BLOOD-2008-04-154112.

[4] "Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu", Accessed: May 22, 2022. [Online]. Available: www.bayt.com.tr

[5] N. Sinha, T. K. Mishra, T. Singh, and N. Gupta, "Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels," *Ann. Lab. Med.*, vol. 32, no. 1, p. 17, Jan. 2012, doi: 10.3343/ALM.2012.32.1.17.

[6] "[PDF] Demir Eksikliği Anemisi ve HbA1c Düzeyi Arasındaki İlişki - Free Download PDF." https://silo.tips/download/demir-eksiklii-anemisi-ve-hba1c-dzeyi-arasndaki-liki (accessed Jun. 15, 2022).

[7] A. P. Brooks, J. Metcalfe, J. L. Day, and M. S. Edwards, "IRON DEFICIENCY AND GLYCOSYLATED HÆMOGLOBIN A1," *Lancet*, vol. 316, no. 8186, p. 141, 1980, doi: 10.1016/S0140-6736(80)90019-7.

[8] A. T. Soliman, V. De Sanctis, M. Yassin, and N. Soliman, "Iron deficiency anemia and glucose metabolism.," *Acta Biomed.*, vol. 88, no. 1, pp. 112–118, 2017, doi: 10.23750/abm.v88i1.6049.

[9] I. El-Agouza, A. Abu Shahla, and M. Sirdah, "The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: Possible consequences for clinical diagnosis," *Clin. Lab. Haematol.*, vol. 24, no. 5, pp. 285–289, 2002, doi: 10.1046/J.1365-2257.2002.00464.X.

[10] W. Guo, Q. Zhou, Y. Jia, and J. Xu, "Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review," *Med. Sci. Monit.*, vol. 25, p. 8371, Nov. 2019, doi: 10.12659/MSM.916719.

[11] A. D. A. W. on Hypoglycemia, "Defining and Reporting Hypoglycemia in DiabetesA report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, pp. 1245–1249, May 2005, doi: 10.2337/DIACARE.28.5.1245.

[12] M. S. Radin, "Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading," *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 29, no. 2, p. 388, Feb. 2014, doi: 10.1007/S11606-013-2595-X.

[13] M. Wang and T. M. Hng, "HbA1c: More than just a number," *Aust. J. Gen. Pract.*, vol. 50, no. 9, pp. 628–632, Sep. 2021, doi: 10.31128/AJGP-03-21-5866.

[14] "Measurements of glycemic control in diabetes mellitus - UpToDate." https://www.uptodate.com/contents/measurements-of-glycemic-control-in-diabetes-mellitus?search=A1C&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed May 21, 2022).

[15] Q. Ma, H. Liu, G. Xiang, W. Shan, and W. Xing, "Association between glycated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus," *Biomed. Reports*, vol. 4, no. 6, p. 737, Jun. 2016, doi: 10.3892/BR.2016.643.

[16] Ö. Polat *et al.*, "Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi / Turkish Journal of Diabetes and Obesity Özlem POLAT Distribution of HbA1c by Age in Diabetic Patients-The Effect of Guidelines on Current Practices Diyabetik Hastalarda Yaşa Göre HbA1c Değişimi-Kılavuzların Güncel Uygulamalara Etkisi Özgün Araştırma / Original Article", doi: 10.25048/tjdo.2018.30.

[17] S. Malkani and J. P. Mordes, "The implications of using Hemoglobin A1C for diagnosing Diabetes Mellitus," *Am. J. Med.*, vol. 124, no. 5, p. 395, May 2011, doi: 10.1016/J.AMJMED.2010.11.025.

[18] "Glisemik Kontrolü Tayinde Kullanılabilecek Alternatif Yöntemler - PDF Ücretsiz indirin." https://docplayer.biz.tr/50127031-Glisemik-kontrolu-tayinde-kullanilabilecek-alternatif-yontemler.html (accessed May 21, 2022).

[19] A. Atmaca, "Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri," *J. Exp. Clin. Med.*, vol. 29, no. 1s, pp. 2–6, Jun. 2012, doi: 10.5835/JECM.OMU.29.S1.002.

[20] J. Harreiter and M. Roden, "Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)," *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 131, pp. 6–15, May 2019, doi: 10.1007/S00508-019-1450-4.

[21] A. Rabinovitch and J. S. Skyler, "Prevention of type 1 diabetes," *Med. Clin. North Am.*, vol. 82, no. 4, pp. 739–755, 1998, doi: 10.1016/S0025-7125(05)70022-5.

[22] M. J. Corke, "Diabetes mellitus: The tip of the iceberg," *Equine Vet. J.*, vol. 18, no. 2, pp. 87–88, 1986, doi: 10.1111/J.2042-3306.1986.TB03549.X.

[23] H. ER and S. EM, "HUMAN HAEMOGLOBINS," *J. Med. Genet.*, vol. 2, no. 1, pp. 287–322, 1965, doi: 10.1136/JMG.2.1.48.

[24] M. H. Ahmed, M. S. Ghatge, and M. K. Safo, "Hemoglobin: Structure, Function and Allostery," *Subcell. Biochem.*, vol. 94, p. 345, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_14.

[25] İ. Eker *et al.*, "Derleme Review", doi: 10.12956/tjpd.2014.110.

[26] M. Sezgin Evim, B. Baytan, and A. Meral Güneş Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Bursa, "Demir ve Demir Metabolizması Iron and Iron Metabolism", Accessed: May 25, 2022. [Online]. Available: http://mcqanswer.blogspot.com/2010/05/iron-metabolism-in-human-body.html

[27] D. Z. Naigamwaila, J. A. Webb, and U. Giger, "Iron deficiency anemia," *Can. Vet. J.*, vol. 53, no. 3, p. 250, Mar. 2012, doi: 10.1542/9781610020473-part07-ch279.

[28] T. Ve, "ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BOZUKLUKLARI", Accessed: Jun. 04, 2022. [Online]. Available: www.thd.org.tr

[29] S. Killip, J. M. Bennett, and M. D. Chambers, "Iron deficiency anemia," *Am. Fam. Physician*, vol. 75, no. 5, pp. 671–678, Mar. 2007, Accessed: Jun. 04, 2022. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17375513/

[30] S. F. Clark, "Iron deficiency anemia," *Nutr. Clin. Pract.*, vol. 23, no. 2, pp. 128–141, Apr. 2008, doi: 10.1177/0884533608314536.

[31] "Ütülemek: Diyabeti Demir Alımı ile Ilişkilendirmek - DSM." https://www.diabetesselfmanagement.com/blog/ironing-it-out-linking-diabetes-with-iron-intake/ (accessed Jun. 12, 2022).

[32] A. L. Christy, P. A. Manjrekar, R. P. Babu, A. Hegde, and M. S. Rukmini, "Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels," *Iran. Biomed. J.*, vol. 18, no. 2, p. 88, 2014, doi: 10.6091/IBJ.1257.2014.

[33] E. English, I. Idris, G. Smith, K. Dhatariya, E. S. Kilpatrick, and W. G. John, “The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA1c analysis: a systematic review,” *Diabetologia*, vol. 58, no. 7, pp. 1409–1421, Jul. 2015, doi: 10.1007/S00125-015-3599-3.

[34] W. J. Sluiter, L. H. Van Essen, W. D. Reitsma, and H. Doorenbos, “GLYCOSYLATED HÆMOGLOBIN AND IRON DEFICIENCY,” *Lancet*, vol. 316, no. 8193, pp. 531–532, 1980, doi: 10.1016/S0140-6736(80)91853-X.