T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON-ANEMİK DEMİR EKSİKLİĞİ VAKALARINDA ANEMİ GELİŞME SIKLIĞININ, ANEMİ GELİŞEN HASTA ÖZELLİKLERİNİN VE OLASI ETİYOLOJİLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Batuhan Berköz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON-ANEMİK DEMİR EKSİKLİĞİ VAKALARINDA ANEMİ GELİŞME SIKLIĞININ, ANEMİ GELİŞEN HASTA ÖZELLİKLERİNİN VE OLASI ETİYOLOJİLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Batuhan Berköz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

2018 yılında başladığım İç Hastalıkları asistanlık eğitim sürecimde, başlangıç yazımı imzalatmak için odasına girdiğim ilk andan itibaren öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve hayatım boyunca da duyacağım, tecrübeleri ile başta iç hastalıkları asistanları olmak üzere tüm meslektaşlarımıza yol gösteren, hayatımızın her aşamasında bize yardımcı olan, her zaman sevgisini hissettiğimiz, bize hem hoca ciddiyetiyle hem de bir anne şefkatiyle yaklaşan, tez yazım sürecimin her aşamasında sabrıyla, hoşgörüsüyle ve bilgisiyle bana destek olan, sürekli okuyarak güncel bilgiler edinmeme beni teşvik eden en büyük faktörlerden olan, bana her zaman güvenen, saygıdeğer kıymetli meslek büyüğüm, ablam, hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Asistanlık serüvenimin her aşamasında ve her konuda büyük desteklerini gördüğüm, bilgisini ve tecrübesini bizimle her zaman paylaşan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, abim gibi gördüğüm Prof. Dr. Süleyman Ahbab'a

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm klinik şeflerimize, eğitim sürecimde bilgileriyle bana destek olan, sorularıma bıkmadan, usanmadan, sabırla cevap veren tüm dahiliye ve yan dal uzmanlarımıza,

Haseki Dahiliye Kliniğindeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım bütün hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Varlığıyla bana anlam katan, en değerlim, hayat yoldaşım, canım eşim Berna Berköz'e ve canımdan çok sevdiğim, kıymetlim, oğlum Demir Berköz'e

Büyük emek ve özveriyle beni yetiştiren, maddi ve manevi desteklerini her zaman bana hissettiren annem Özlem Berköz'e, babam Ahmet Berköz'e ve meslektaşım, kardeşim Doğukan Berköz'e, üzerimde emeği olan tüm aile büyüklerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Batuhan Berköz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ 2
2.1.1 Demir Metabolizması 2
2.1.2 Demir Eksikliği Tanımı ve Epidemiyolojisi 3
2.1.3 Demir Eksikliği Etiyolojisi 5
2.1.4 Klinik ve Laboratuvar Bulguları 6
2.1.5 Demir Eksikliği Anemisi ve Malignite İlişkisi 8
2.2 PRELATENT ve LATENT DEMİR EKSİKLİĞİ 9
2.2.1 Tanımlama ve Klinik Önemi 9
2.2.1 Takip ve tedavi önerileri 9
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 11
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI 11
3.2 KATILIMCI SEÇİMİ 11
3.2.1 Dahil olma kriterleri 11
3.2.2 Dahil olmama kriterleri 11
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI 14
3.3.1 Toplanan veriler 14
3.3.2 Verilerin Değerlendirilmesi 15
3.4 İSTATİKSEL YÖNTEM 17

4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ 39
7. KAYNAKLAR 40

SİMGELER VE KISALTMALAR

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

GİS: Gastrointestinal Sistem

KML: Kronik Myeloid Lösemi

MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)

RBC: Red Blood Cell (Eritrosit Sayısı)

RDW: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Demir eksikliği sebepleri (4)

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.2 Hastaların hemogram parametreleri

Tablo 4.3 Hastaların biyokimya parametreleri

Tablo 4.4 Tespit edilmiş etiyolojiler

Tablo 4.5 Lojistik regresyon analizi

Tablo 4.6 Cox regresyon analizi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2.1 Demir eksikliği evrelerine göre laboratuvar bulguları (4)

Grafik 4.1 Takipte anemi gelişme durumunun 50 yaş altı – 50 yaş ve üzeri gruba göre sayısal dağılımı

Grafik 4.2 Anemi gelişen ve gelişmeyen gruplar içinde demir preparatı kullanım oranları

Grafik 4.3 Hemoglobin değeri <14 g/dL ve ≥14 g/dL olarak gruplanmış vakaların anemi gelişme durumlarına göre sayısal dağılımı

Grafik 4.4 Takipte anemi gelişen ve gelişmeyen hastaların olası tanı durumu, alarm semptom varlığı, ferritin ve transferrin saturasyonu kategorilerine göre sayısal dağılımı

Grafik 4.5 Hastaların 50 yaş sınırına göre endoksopi (gastroskopi, kolonoskopi, rektoskopi veya rektosigmoidoskopi tek başına veya birlikte) veya gastroskopi-kolonoskopi (eş zamanlı) yapılma oranları

Grafik 4.6 Hastaların alarm semptom varlığına göre gastroskopi-kolonoskopi yapılma durumu açısından sayısal dağılım

ÖZET

Amaç : Çalışmamızda dahiliye polikliniklerimize başvuran anemize olmamış ancak demir eksikliği saptanmış vakaların takibinde anemi gelişme sıklıklarını ve anemi gelişen hastaların özelliklerini belirleyebilmeyi, bu hastaların saptanabilmiş etiyolojilerini özellikle herhangi bir malignite tanısı almışlarsa ortaya koymayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem : Tek merkez, retrospektif-gözlemsel çalışmamıza SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Poliklinikleri'ne 1 Ocak 2019 – 1 Ocak 2020 tarihleri arasında yapılmış 24,533 hasta girişi arasından kriterlerimize uygun 422 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulgularının yanı sıra alarm semptomları varlığı, takiplerindeki anemi gelişme durumları, demir preparatı kullanımları, gastrointestinal sistem endoskopi yapılma durumları ve takip süresinde belirlenebilmiş olası etiyolojileri incelendi. Risk analizi yapabilmek için hemoglobin, RDW(Red cell Distribution Widht-Eritrosit Dağılım Genişliği), transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri kendi içlerinde gruplandırıldı. Yaş açısından riskli grup ise 50 yaş ve üzeri olarak tanımlandı. Bu değerlerin yanında MCV(Mean Corpuscular Volume-Ortalama Eritrosit Hacmi), alarm semptomları varlığı ve cinsiyet özellikleri de kullanılarak regresyon analizleri yapıldı.

Bulgular : 422 hastanın %29,1'lik (n=123) bölümünde takiplerinde anemi geliştiği, %70,9'luk (n=299) kısımda gelişmediği belirlendi. Anemi gelişen hastaların gelişmeyenlere göre başvuru anında hemoglobin, transferrin saturasyonu, ferritin değerlerinin daha düşük olması, MCV, RDW ve total demir bağlama kapasitesi değerlerinin daha yüksek olması istatiksel olarak anlamlıydı. Alarm semptomu olmayan hastalara göre olan grupta veya olası etiyolojileri belirlenememiş hastalara göre belirlenmiş grupta, takipte anemi gelişen hasta sayıları istatiksel anlamlı olarak daha fazlaydı. Yaptığımız regresyon analizlerinde başvuru anında transferrin saturasyonu <%10, RDW değeri >%14,5 ve hemoglobin <14g/dl olan hastaların yaş ve alarm semptomlarından bağımsız olarak takiplerinde anemi gelişme riskinin daha fazla olduğu görüldü.

Sonuç : Çalışmamızda anemik olmayan demir eksikliği vakalarında hemoglobin, RDW ve transferrin saturasyonu parametreleri ile risk belirlenmesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yapılabileceği görülmüştür. Bu parametreler anemize olacak hastaların erken tanınmasına yardımcı olabilir ve bu hastalara daha erken bir aşamada gastrointestinal endoskopi yapılması gerekebilir.
Anahtar kelimeler : Latent demir eksikliği, etiyoloji, non-anemik demir eksikliği, alarm semptomu, gastrointestinal sistem endoskopi

ABSTRACT

Aim : In our study we want to determine the frequency of anemia progression in non-anemic iron deficient patients who refer to our internal medicine policlinis, define their characteristics and their etiologies especially if their final diagnosıs are malignancy releated diseases.

Materials and Methods : In our single-center, retrospective-observational study we scanned 24,533 applications to Internal Medicine Policlinics of SBU Haseki Training and Research Hospital between 1 January 2019-1 January 2020 and we select 422 patients who meet our criterias. In addition to demographic characteristics and laboratory data of these patients, we recorded if they have anemia in their follow up, iron drug usages, if they had any gastrointestinal system endoscopy procedure, and their possible etiologies determined by clinicians during follow up. Also we used hemoglobin, RDW, ferritin and transferrin saturation values for risk analyze. We specifiy risky age group as 50 years and older. In addition to these values we use MCV values, alarm symptoms and sex profiles to make regression analyzes.

Results : We found that %29,1 percent (n=123) among 422 patients progressed to anemia during their follow up and %70,9 percent (n=299) didn't have anemia. Hemoglobin, ferritin and transferrin saturation values were istatisticly lower, MCV, RDW and total iron binding capacity were istatisticly higher in the group that progressed to anemia. The number of patients who developed anemia during follow-up was statistically higher in the group with alarm symptoms compared to patients without alarm symptoms, or in the group whose etiology was determined compared to patients whose possible etiology was not determined. In our regression analyzes, it was observed that patients with transferrin saturation <%10, RDW value >%14.5 and hemoglobin <14g/dl at the time of admission had a higher risk of developing anemia in their follow-up, regardless of age and alarm symptoms.

Conclusions : In our study, it was observed that hemoglobin, RDW and transferrin saturation parameters can be used to determine risk in non-anemic iron deficiency cases in a statistically significant way. These parameters can help in the early recognition of patients who will be anemic and these patients may need to be performed gastrointestinal endoscopy at an earlier stage.

Keywords : Latent iron deficiency, non-anemic iron deficiency, etiology, alarm symptom, gastrointestinal system endoscopy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi hem ülkemizde, hem de dünya genelinde, özellikle gelişmekte olan ülkerde daha sık karşılaşılan, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birlik kısmını etkileyen önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (1). Anemize olmamış demir eksikliği durumunun, demir eksikliği anemisine göre dünya çapında daha fazla görüldüğü, yaklaşık 2.4 milyar insanın etkilendiği tahmin edilmektedir (2).

Prelatent ve latent demir eksikliği kliniğinde vücuttaki total demir miktarı azalmıştır ancak bu durum henüz hastaların hemoglobin değerlerine yansımamıştır. Biyokimyasal ölçümlerde serum ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi normal değelerin altındadır ancak hemoglobin değerleri kadınlar için 12 g/dL, erkekler için 13 g/dL ve üzerindedir (1). Dahiliye poliklinik pratiğinin sık karşılaşılan durumlarından biri olarak gördüğümüz demir eksikliği vakaları, hem bu gruptaki hastaların henüz anemize olmaması hem hastaların asemptomatik olabilmeleri nedenleriyle hem de günümüz şartlarında hasta yoğunluğunun fazla olmasından dolayı göz ardı edilebilmektedir. Vücuttaki total demir kaybının devam ettiği bu dönemde etiyoloji aydınlatılamazsa ve altta yatabilecek durum düzeltilemezse hastaların anemi gelişme riski artabilir. Demir eksikliği anemisinin başta gastrointestinal sistem(GİS) olmak üzere diğer malignitelerle ilişkisi ve ilk bulgularından biri olabileceği de unutulmamalıdır (4). Erken tanı ve tedavi özellikle malign hastalıklarda iyileşme şansını artırabilir (5). Bunun yanında Almanya'da sağlıklı katılıcımlarla yapılmış Gutenberg Sağlık Çalışmasında, sağlıklı popülasyonda bile non-anemik demir eksikliği durumunun normal popülasyonda sık gözüktüğü ve bu durumun orta ve uzun dönemde artmış mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6).

Bizde anemize olmamış ancak demir eksikliği görülen, prelatent ve latent demir eksikliği olarak tanımlanan hasta gruplarının, poliklinik takiplerinde ne oranda anemi geliştiğini ve anemi gelişen hasta özelliklerini, risk grubunu belirleyebilmek, hastaların takip süresinde ne oranda etiyolojilerinin belirlenebildiğini gözlemlemek, GİS endoskopisinin bu hasta grubunda ileri tetkik amaçlı ne sıklıklıkla yapıldığını görmek, meslektaşlarımız için de bir farkındalık oluşturmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.1.1 Demir Metabolizması

Demir insanlarda bulunan tüm hücrelerin fonksiyonunda görevli ve kritik öneme sahip elementlerden biridir ve bunun yanında insan dışı organizmalarında tamamına yakınında metabolizmaları için anahtar rol oynar. Demirin insan vücudundaki ana rolü ise hemoglobinin yapısına katılarak oksijenin dolaşım sistemi aracılığıyla akciğerlerden dokulara taşınmasıdır. Aynı zamanda demir mitokondrial sitokrom sistemi, akonitaz, katalaz, myeloperoksidaz gibi çok çeşitli enzimlerin yapısına katılarak fonksiyon gösterir. Bu denli önemli görevleri olduğu halde girdiği reaksiyonlar sonucu toksik olan dioksijen ve hidroksi gibi serbest radikaller oluşturması sebebiyle vücudun kendini serbest demirden koruması gerekir (4, 7, 8).

Sağlıklı 70 kilogram bir erkekteki toplam vücut demiri yaklaşık 3,0 gramdır. Bu miktarın erkek için yaklaşık 1,0 gramı ve doğurganlık çağındaki kadınlar için yaklaşık birkaç yüz miligramı (0-300 miligram) depo olarak bulunur. Kalan miktardan yaklaşık 2,0 gramlık kısım hemoglobin, 0,13 gramlık kısım miyoglobin, yaklaşık 11 miligramlık çok küçük bir kısımda plazmada transferrine bağlı olarak bulunur (9).

Diyetle alınan demir miktarı total kalori alımıyla yakından ilişkili olmakla birlite (1000 kalori için yaklaşık 6 miligram demir) alınan gıdanın türüde biyoyararlanım açısından önemli faktörlerdendir. Hem demiri (örneğin kırmızı etle alınan) non-hem demire göre daha yüksek oranda absorbe olur ve aynı zamanda non-hem demirin emiliminide artırır (4, 8). Gıdayla alınan kısmın yaklaşık %15 ini oluşturan hem demiri ferröz (Fe^{+2}), non-hem demiri ferrik (Fe^{+3}) iyon şeklindedir. Demirle eş zamanlı alınan tannat, fitat, okzalat, fosfatlar demirle dönüşsüz şelat oluşturarak emilimi azaltırken sitrat, askorbik asit, süksinat, sorbitol demirle çözünür şelat oluşturur ve emilimi artırır (8, 12).

Besinle alınması gereken günlük demir miktarı cinsiyet, yaş grubu ve kadınlarda gebelik durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Alınan demirin emilme oranı vücudun ihtiyacına ve vücuttaki total demir miktarına göre regüle edilebilmekle birlikte hem demiri için emilim %15-35, non-hem demiri için %2-20 arasındadır (13).

Menstürasyon dışı yetişkin kadınlarda ve yetişkin erkeklerde emilen bu miktarın, dışkıyla kaybedilen günlük 1 miligrama denk olması yeterlidir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve adelösanlarda ise günlük 2-3 miligram, gebelik ve laktasyon döneminde ortalama 3 miligram demirin emilmiş olması gerekir (7, 8). Ortalama bir batı tarzı diyette günlük 20 miligram demir alınır. Bu sebeple gebelik, adelösan dönem gibi ihtiyacın arttığı durumlarda demir takviyesi yapılmalıdır (14).

Vücuda giren demirin emilimi büyük oranda duodenumda ve proksimal ince bağırsakta gerçekleşir. Emilim için demir luminal hücre içine alınmalıdır. Hücre içine alınması için önce absorbtif hücrelerin fırçamsı kenarlarında bulunan ferriredüktaz enzimi tarafından +3 değerli ferrik iyon, +2 değerli ferröz hale çevrilir ve memranda DMT-1 (divalan metal taşıyıcısı-1) adı verilen taşıyıcı protein ile hücre içine alınır (4). Hücre içinde ferroksidaz aracılığıyla +3 değerli hale getirilerek ferritin halinde depolanır ya da enterositin bazolateral membranından ferroportin aracılığıyla sistemik dolaşıma verilir ancak bu taşınma için +2 değerli olması gerekir. Ferroportine bağlı olarak bulunan hephaestin ferrooksidaz aktivitesine sahiptir ve +2 değerli taşınmış ferröz iyonu tekrar +3 değerli ferrik hale getirerek transferrin aracılığıyla sistemik dolaşımda taşınabilmesini sağlar (15). Transferrin iki loba sahip glikoprotein grubu bir plazma proteinidir ve bir seferde iki adet ferrik iyonu bağlama kapasitesi vardır (4).

Demirin sistemik dolaşıma geçişini negatif olarak regüle eden en önemli hormon hepsidindir. 25 amino asite ve 4 disülfit bağına sahip peptid yapılı hormondur. Karaciğerde hepatosit tarafından sentez edilir. Görevini enterosit, makrofaj ve hepatosit gibi demiri transport ve depolama yeteneğine sahip hücrelerin membranlarında bulunan ferroportine bağlanarak yapar. Ferroportinin proteolize uğramasına sebep olur. Bu sayede demirin plazmaya geçişi engellenir. Hepsidin regülasyonu ise transkripsiyonel olarak sağlanır. İnflamatuar durumlara ve total demir yükündeki artışa paralel olarak hepsidin mRNA ve plazma hepsidin miktarı artar, eritropoetik aktivite artışı ve demir eksikliğinde ise azalır (8).

2.1.2 Demir Eksikliği Tanımı ve Epidemiyolojisi

Demir eksikliği; vücutta normal olması gereken miktardan daha az demir olması ve bunun sonucunda mobilize demir depolarının azalarak dokulara yeterli demir sağlanamaması durumudur. Dünya çapında anemilerin yaklaşık %50 sinden sorumlu olan demir eksikliği yıllık ortalama bir milyon insanın ölümünün sebebidir

(4). Hem ülkemizde hemde dünya genelinde, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın olarak görülen en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. 1990-2010 arasında okul öncesi çocuklar ve kadınlarda daha yoğun olmak üzere dünya nüfusunun üçte birinde demir eksikliği anemisi (DEA) tespit edilmiştir (1). Ülkemizde çocukluk çağında değişik yaş gruplarında yapılan araştırmalarda DEA sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (18, 19). TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 kayıtlarına göre Demir gibi Türkiye Projesi ile DEA sıklığı çocuk yaş gurubunda %30'lardan (%12-80), %6,3'e gerilemiştir (19). Erişkinlere bakıldığında DEA sıklığı %20 civarında olup, mensturasyon ve gebelik sebebiyle en sık kadınlarda görülmektedir (16).

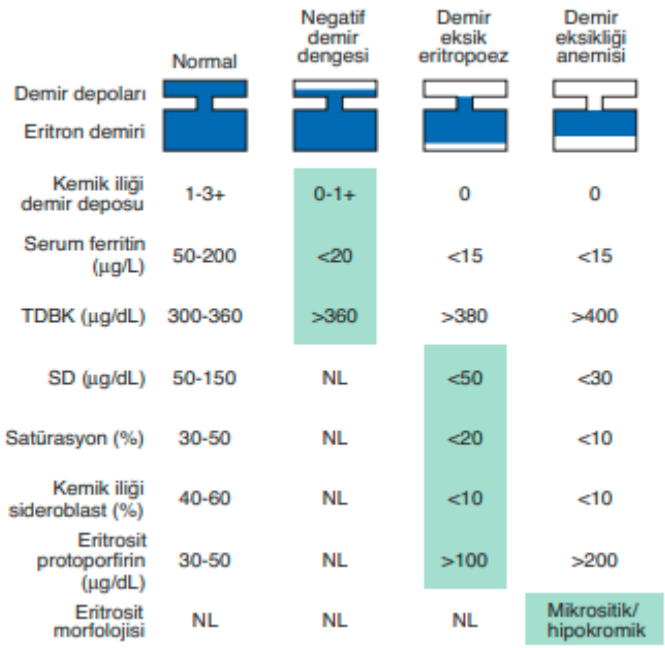
Demir eksikliği üç aşamada kendini gösterir;

Negatif demir dengesi: Bu aşamada ihtiyaç duyulan veya kaybedilen demir miktarı vücudun absorbsiyon kapasitesinden fazladır. Gebelik, menstürel kayıp, hızlı büyümenin görüldüğü adelösan çağ gibi fizyolojik durumlarda bu aşama görülebilir. Günlük 10-20 mililitreden fazla eritrosit hücresi kaybı normal diyetle beslenme sırasında gastrointestinal sistemden emilebilecek maksimum demir miktarından fazladır. Her mililitre eritrosit yaklaşık 1 mg demir içerir. Bu aşamada eksik kalan demir retiküloendotelyal sistemdeki depolanmış kısımdan karşılanır. Depolanan kısmı gösteren biyokimyasal marker olan ferritin bu aşamada azalmaya başlar. Ferritin düzeyi 20 µg/l'nin altında izlenir. Depolar ihtiyacı karşıladığı sürece serum demir, total demir bağlama kapasitesi ve eritrosit protoporfirin düzeyleri normaldir, eritrositlerde morfolik olarak değişiklik görülmez (4, 8)

Latent demir eksikliği: Demir eksik eritropoez olarakta adlandırılan bu kısımda demir depoları azalmıştır ve ihtiyacı karşılamamaktadır. Takiben serum demiri azalır, total demir bağlama kapasitesi artar, eritrosit protoporfirin seviyesindede artış görülür. Transferrin saturasyonu azalmıştır ancak hemoglobin seviyeleri hala normal seviyededir (1, 4).

Aşikar demir eksikliği anemisi: Latent dönemdeki bulgulara ek olarak hemoglobin düzeyleri azalmaya başlar, eritrosit morfolojisi bozulur, mikrositoz ve hipokromi belirginleşir. Anizositoz göstergesi olan RDW değeri artmıştır ve genelde %14,5'in üzerinde izlenir. Hastada aneminin klinik bulguları ortaya çıkmaya başlar. Hemoglobin seviyesinin 10-13 g/dL arası olduğu orta derece anemi kemik iliğinin

hipoproliferatif olduğunu gösterir. Hemoglobin seviyesinin 7-8 g/dL arasında olduğu daha ciddi anemilerde hipokromi ve mikrositoz çok daha belirgindir, periferik yaymada hedef hücreleri ve poikilositler görülebilir. Demir eksikliği anemisi ciddi düzeyde uzun süre devam ederse kemik iliğinde hipoproliferasyondan ziyade eritroid hiperplazi görülebilir (4, 8).



Şekil 2.1 Demir eksikliği evrelerine göre laboratuvar bulguları - Hillman ve Finch'ten (4)

2.1.3 Demir Eksikliği Etiyolojisi

Demir eksikliği yapabilecek sebepler temelde üç başlık altında sıralanabilir.

Tablo 2.1 Demir eksikliği sebepleri (4)

Artmış Demir İhtiyacı
Gebelik Eritropoietin tedavisi Adelösan dönem
Artmış Demir Kaybı
Kronik kan kaybı Menstüral dönem

Akut kan kaybı Kan bağışı Flebotomi
Azalmış Demir Alımı veya Emilim Bozukluğu
Yetersiz beslenme Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı) Cerrahiye bağlı emilim sorunları (Gastrektomi, Bariartrik cerrahinin bazı türleri) Akut veya Kronik İnflamasyon

Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda demir eksikliğinin en sık sebebi GİS kaynaklı kronik kan kaybıdır. Genitoüriner ve respiratuar sistem kaynaklı kanama açısından ayrıntılı anamnez ve fizik muayne sonrası gastrointestinal sistemin detaylı olarak incelenmesi gerekir çünkü kan kaybına sebep olan patolojik süreç hayatı tehdit edici olabilir. Yetişkinlerde en sık sebepler; peptik ülser, hiatal herni içi erozyonlar, gastrit (alkol ve aspirin kullanımı sonucu olanlar dahil), hemoroidler, vasküler anomaliler, intestinal parazitler ve neoplazmlardır (8).

Gastrointestinal sebepler dışında genitoüriner sistem kaynaklı kan kaybı özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda ağır menstürasyon kanamaları sık görülen demir eksikliği sebeplerindendir. Bunun yanında uterus myomları ve malign neoplazmlarıda anormal uterin kanamalar yaparak anemi sebebi olabilir. Böbrek ve üreter kaynaklı neoplazmlar, inflamatuar hastalıklar, böbrek taşları üriner sistem kaynaklı kan kaybı sebeplerinden sayılabilir (8).

Respiratuvar sistem kaynaklı vasküler anomaliler ve enfeksiyonlara bağlı görülen hemoptiziler, yatan hastalarda görülebilen iyatrojenik anemi, faktitiyöz anemi, sık yapılan kan bağışı, inek sütü anemisi daha az sıklıkla görülen demir eksikliği anemisi sebeplerindendir (8).

2.1.4 Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Ciddi olarak sınıflanan anemilerde (hemoglobin <8 g/dL) ve hayatı tehdit edebilen anemilerde (hemoglobin <4-6 g/dL) etiyolojiden bağımsız şekilde hipoksi bulguları ve vücudun hipoksiye verdiği yanıt olarak çarpıntı, taşikardi, baş ağrısı, kulaklarda çınlama hatta anjina pektoris görülebilir (8). Bunun yanında gelişme geriliği izlenen çocuklarda, hiperaktivite sendromlarında, disfaji (Plummer-Vinson

sendromu olabilir), dilde yanma, halsizlik, kramplar, saç kaybı ve pika öykülerinde demir eksikliği akla gelmelidir (1, 8).

Fizik muayne bulguları olarak ciltte ve konjuktivada solukluk, glossit (kırmızı-yarıklaşmış dil), stomatit, angular cheilit (ağız köşesinde maserasyon ve krut oluşumu), koilonişi (kaşık tırnak), nadiren alopesi görülebilir. Ciddi anemik hastalarda (hemoglobin <8 g/dL) el hiperekstansiyondayken avuç içi izlerinin çevre cilt renginden daha soluk gözükmesi, mukozal membranlarda solukluk izlenebilir, kardiak oskültasyonda sistolik üfürüm duyulabilir (1, 4)

Demir eksikliği anemisinde laboratuvar bulguları incelendiğinde ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi günlük pratikte en çok kullanılan parametrelerdir. Ferritin demirin +3 iyon olarak hücre içi depo halini ifade eder. Retiküloendotel sistem hücrelerinde ferritin biriktikçe protein agregatları birleşerek hemosiderinleri oluşturur. Normal koşullar altında serum ferritin düzeyi vücuttaki total depo demiri yansıtır, bu sebeple ilk ve en sık kullanılan parametredir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda düzey genelde 10 mcg/L altında izlenir. Romatolojik hastalıklar, kronik böbrek hastalığı ve malignitelerde inflamasyona sekonder olarak ferritin seviyesi artar, karaciğer hasarında da hem parçalanan hepatoistlerden salınım sebebiyle hemde hasarın tetiklediği infalamasyon sebebiyle ferritin düzeyi artabilir. Romatoid artriti olan anemik hastalarda ferritin düzeyi 60 mcg/L'nin altında, anemisi olan kronik böbrek hastalarında ise ferritin düzeyi 100 mcg/L ve altında ise demir eksikliğinden şüphelenmek gerekir (8, 21).

Serum demir seviyesi dolaşımda transferrine bağlı olan demir miktarını yansıtır. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ise dolaşan toplam transferrinin indirekt göstergesidir. Normal demir düzeyi 50-150 µg/dL, normal total demir bağlama kapasitesi 300-360 µg/dL arasındır. Transferrin saturasyonu; (serum demiri x 100) / TDBK formülüyle hesaplanan önemli parametrelerdendir. Normal düzeyi %25-50 arasındadır. İnflamasyonda hem demir miktarı hemde TDBK eş zamanlı azaldığı için transferrin saturasyonu normal sınırlardadır, demir eksikliğinde ise <%20 izlenir. Transferrin saturasyonunun >%50 olduğu durumlarda transferrine anormal miktarda demir bağlanması söz konusudur ve noneritroid dokulara demir taşındığından, artmış demir yükünden söz edilebilir (6, 8)

Eritroid hücreler vücutta en yüksek transferrin reseptör düzeyine sahip hücrelerdir ve transferrin reseptör proteini dolaşımdaki hücreler tarafından salındığı için serum düzeyleri direkt olarak kemik iliği kaynaklı toplam eritroid hücre kütlesiyle ilişkilidir (4). Demir eksikliğinde eritroblastlar tarafından sentezlenen transferrin reseptör miktarında artış görülür (8). Günümüzde transferrin reseptörü/ferritin indeksindeki artış demir eksikliğini yansıtan en iyi laboratuvar göstergesi kabul edilir. Demir eksikliğinde 1,8-2,2 arası , demir eksikliği anemisinde >2,2 düzeyindedir (1).

Eritrosit protoporfirinin ve eritrosit çinko protoporfirininde artış daha nadir kullanılan testlerdendir. Demir eksikliğinde bağırsaktan emilen çinko miktarında artış görülür. Fazla emilen çinko gelişen eritrositlerin protoporfirin halkasına bağlanır. >80 mcg/dL düzeyi demir eksikliği ile ilişkili olmakla birlikte özel değildir, inflamasyon, hemodiyaliz, kurşun zehirlenmesinde de görülebilir. Diğer bulgular olarak periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz görülmesi sayılabilir. Kemik iliği örneği alınıp Prusya mavisi ile boyamada eritrosit öncüllerinde demirin hiç olmadığı veya çok azaldığının gösterilmesi DEA tanısı için altın standarttır (1, 8).

2.1.5 Demir Eksikliği Anemisi ve Malignite İlişkisi

Gastrointestinal sistem kanserlerinin, özellikle postmenapozal çağdaki kadınlarda ve erkek hastalardaki ilk belirtisi demir eksikliği anemisi olabilir. GİS'ten günlük ortalama 3-6 ml kan kaybı (mililitrede ortalama 1mg demir bulunur) haftalar ve aylar içinde demir depolarının azalmasına sebep olur. Kayıp tamamen dursa bile demir depolarının tekrar dolması normal diyetle aylar sürer (8). Kolon malign neoplazilerinin yanı sıra mide ve ampulla wateri kanserlerinde de demir eksikliği anemisi gelişebilir. Çekumu tutan neoplaziler anemi ortaya çıkana kadar sessiz kalabilir. Bu sebeplerden dolayı özellikle 45-50 yaşından sonra demir eksikliği saptanan hastalar üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopileri açısından mutlaka değerlendirilmelidir (22). Prosedür riski sebebiyle endoskopinin kontrendike olduğu hastalarda radyolojik görüntülemelere başvurulabilir. 1 cm'den büyük lezyonlar için tomografik kolonografinin duyarlılığı %90'dan fazladır. Baryumlu kolon grafileri ise daha az güvenilirdir ve diğer yöntemler kullanılamıyorsa tercih edilebilir. İlk GİS endoskopi bulguları negatif olan hastalar demir tedavisine cevap vermiyor ise endoskopiyi tekrar etmek gerekebilir. Tedaviye yanıt alınamayan ve sürekli transfüzyon ihtiyacı görülen hastalar için kapsül endoskopi kullanılabilir (1).

Gastrointestinal sistem kaynaklı kanserlerin yanı sıra mesane ve diğer üriner sistem kötü huylu lezyonları hematüri yaparak, jinekolojik kanserler vajinal kan kaybı yaparak ve akciğer kanserleride hemoptizi yapıp kan kaybına sebep olarak demir eksikliği anemisi ile prezente olabilir. Hastalar mutlaka bu sistemler açısından da detaylıca sorgulanmalıdır (22).

2.2 PRELATENT ve LATENT DEMİR EKSİKLİĞİ

2.2.1 Tanımlama ve Klinik Önemi

Demir eksikliğinin aşamalarından olan bu klinik tablolardan daha önce bahsedildiği üzere serum prelatent dönemde vücut depo demir düzeyi ve bunun göstergesi serum ferritin azalmıştır ancak serum demir düzeyi normaldir. Hastayı bu aşamada yakalamak ve tanı koymak genelde zordur. Latent demir eksikliğinde ferritinle birlikte serum demir, transferrin saturasyonu düzeyleri azalmış, TDBK ve eritrosit protoporfirini artmıştır ancak hemoglobin seviyesi normal değerin altına (kadın cinsiyet için 12 gr/dL, erkek için 13 gr/dL) düşmemiştir. Kemik iliğine bakıldığında demir depolarının boş veya azalmış olduğu görülebilir, bu durum ferritin düzeyinin <15 µg/l olması ile koreledir. Latent demir eksikliğinde ferritin seviyesi genelde 10-20 mcg/L arasındadır (8). Bunun yanında kemik iliğinde sideroblast yüzdesi 10'un altındadır (4). Eritrosit morfolojisi ise henüz bozulmamıştır. Transferrin saturasyonu <%20 olarak izlenir ve bu aşamada laboratuvar olarak tespit edilemese bile hemoglobin sentezi optimal şekilde yürütülemez. <%10 altında izlenen transferrin saturasyonu düzeylerinde ise hemoglobin yapımı iyice bozulmuştur ve demir eksikliği anemisine gidişatın göstergesidir (4).

2.2.1 Takip ve tedavi önerileri

Dünya çapında DEA sebebiyle etkilenen 1.2 milyar insan olduğu ve anemize olmadan demir eksikliği bulunan yaklaşık 2 katı sayıda vaka olduğu tahmin edilmektedir (2). Bundan ötürü bu gruptaki hastaların takip ve tedavisi hakkında fikir sahibi olmak, en azından ilgili branşlara yönlendirmek tüm hekimlerin görevi olmalıdır.

Klinik pratikte serum ferritin düzeyi <30 µg/L saptandığında demir eksikliğinden şüphelenmek gerekir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için inflamatuvar durumlarda bu değer 100 µg/L alınabilir. Bu grup hastada transferrin

saturasyonun <%20 bulunması diagnostiktir ve özellikle inflamatuvar durumlarda daha faydalıdır (23). Hastalar anemik olmasalar bile non spesifik semptomlarla örneğin halsizlik, yorgunluk, iş gücü kaybı, uyku problemleri vb. başvurabilir. Ayırıcı tanıda hipotiroidi, 25-OH vitamin D eksikliği, vitamin B12 eksikliği, testesteron eksikliği, çölyak hastalığı, uyku apnesi benzeri hastalıklar ve özellikle okkült maligniteler akla gelmelidir (24). Anemi gelişmese bile hastalar solunum sistemi, üriner sistem, kadınlarda ek olarak jinekolojik sistem ve iki cinsiyet için en önemlisi GİS'e ait kan kaybı yapabilecek durumlar açısından değerlendirilmelidir. Alarm semptomları detaylıca sorgulanmalıdır.

Erkek hastalar ve postmenapozal kadınlar için eğer ilk basamakta çölyak hastalığı veya neoplazi tanısı konulmamışsa tarama için tek seansta üst ve alt GİS endoskopi önerilmelidir çünkü hastaların %15 inde üst ve alt GİS sistemde senkron patoloji saptandığı görülmüştür (26). Sawhney Ms. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ferritin seviyesinin düşük olmasının kolonoskopide patoloji saptanma riskini dört kat arttırdığı saptanmıştır (25). Menstürasyon gören kadınlarda ise semptomlara göre endoskopi planlanabilir. Herhangi bir üst-alt GİS semptomu yoksa ve malignite açısından alarme edici bulgular yoksa oral demir tedavisi ve jinekolojik değerlendirme önerilerek izlenebilir ancak mutlaka bu grup hastalarda belirli aralıklarla takip edilmelidir. Menstürasyon dışı dönemde tarama için en azından gaitada gizli kan istenebilir. Takip döneminde oral demir tedavisiyle serum demir ve ferritin düzeylerinde beklenen yükselme olmuyorsa veya yeni semptomlar gelişirse mutlaka endoskopi açısından değerlendirmek gerekir (27). Özellikle demir eksikliğine bağlı olduğu düşünülen semptoları olan hastalarda, anemik olmasalar bile oral demir tedavisiyle semptomlarında iyileşme sağlanabildiği görülmüştür (23). Bu gruptaki hastaların takiplerinde DEA bulunan vakalardaki gibi hemoglobin düzeylerinde 1-2 gr/dL'lik artış beklenmez. İhtiyaç duydukları oral demir miktarı ciddi anemik hastalara göre daha azdır ve takipleri belirli aralıklarla (başlangıçta aylık olarak) ferritin düzeyine göre yapılır. Ferritin değerinin >100 µg/L üzerine çıkarılması hedeflenmelidir (23).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamız 1 Ocak 2019 – 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerine başvuran prelatent ve latent demir eksikliği mevcut hastaları belirleyip bu hastalara ne oranda ileri tetkik adına gastro-kolonoskopi yapıldığını ve saptanabilmişse demir eksikliği ile ilişkili olabilecek başta malign hastalıklar olmak üzere son etiyolojilerini belirlemek, anemi gelişme riski daha yüksek olan hastaların özelliklerini dolayısıyla hangi hastaların ileri tetkikinde daha erken hareket edilmesi gerektiğini ortaya koymak amacıyla, tek merkezli retrospektif gözlemsel olarak planlanmıştır.

Hastaların protokol numaraları ve diğer verileri hastanemiz bilgi işlem bölümünden temin edilmiştir

Araştırmamızın TUEK onayı 18.10.21 tarihinde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK karar no: 585 ile alınmıştır.

Araştırmamızın Etik Kurul karar no: 38-2023 olup 01.03.23 tarihinde onay alınmıştır.

3.2 KATILIMCI SEÇİMİ

3.2.1 Dahil olma kriterleri

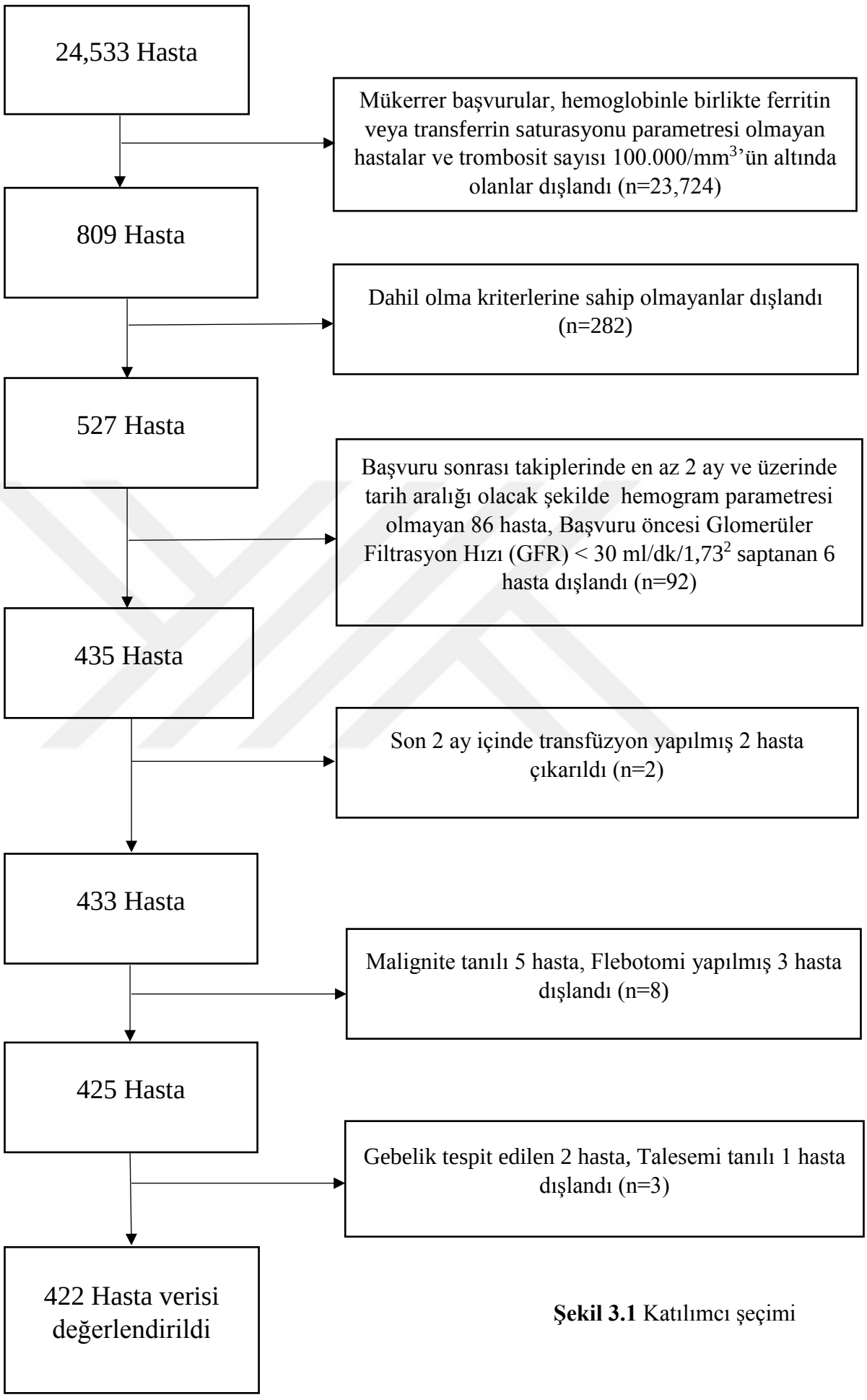
1. 18 yaş ve üzerindeki hastalardan kadın cinsiyet için hemoglobin düzeyi 12g/dL ve üzerinde, erkek cinsiyet için 13 g/dL ve üzerinde olmak
2. Ferritin düzeyi 20 mcg/L altında veya transferrin saturasyonu %20'nin altında olmak (Ferritin düzeyi 20 mcg/L ve üzerindeki hastalarda transferrin saturasyonu dikkate alınmıştır)

3.2.2 Dahil olmama kriterleri

1. Evre 4-5 kronik böbrek hastaları (Glomeriler Filtrasyon Hızı < 30 ml/dak/1,73 m^2 olanlar).
2. Başvuru öncesi tanısı konulmuş ve aktif olarak tedavi alan, kür olarak takip edilmeyen malignite (solid veya hematolojik) hastaları.

3. Başvuru öncesi son 2 ay içinde transfüzyon ihtiyacı gösteren cerrahi operasyon veya travma öyküsü.
4. Başvuru öncesi son 2 ay içinde kan bağışında bulunmuş olmak
5. Başvuru tarihi ve sonraki süreçte en az 2 ay ve üzerinde tarih aralığı olacak şekilde hemogram parametresi bulunmaması.
6. Polistemia Vera sebebiyle flebotomi uygulanmış hastalar.
7. Başvuru sırasında anamnez geçmişinde gebe olduğu belirtilen veya laktasyon döneminde olduğu belirtilmiş hastalar.
8. Trombosit sayısı 100.000/mm^3'ün altında olan hastalar.
9. Başvuru öncesi hemoglobinopati tanısı olan hastalar

Çalışmamız için hastanemiz bilgi işlem biriminden, belirlenen tarih aralığında polikliniklere yapılan 24.533 hasta girişi laboratuvar sonuçları ile liste şeklinde alınmıştır. Mükerrer başvurular, hemoglobinle birlikte ferritin veya transferrin saturasyonu parametresi olmayan hastalar ve trombosit sayısı 100.000/mm^3'ün altında olan hastalar filtrelendiğinde 809 vakaya ulaşılmıştır. Kalan vakalardan dahil olma kriterlerini karşılayan 527 hasta alınmıştır. Başvuru sonrası takiplerinde en az 2 ay ve üzerinde tarih aralığı olacak şekilde hemogram parametresi olmayan 86 hasta belirlenerek çıkarılmıştır. Başvuru öncesi Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) < 30 ml/dk/$1,73^2$ saptanan 6 hasta elenmiştir. Kalan 435 hastadan başvuru öncesi son 2 ay içinde transfüzyon alan 2 hasta belirlenerek çıkarılmıştır. Kayıtlı anamnez geçmişleri incelendiğinde başvuru öncesi malignite tanısı almış tedavi süreci devam eden 5 hasta ve polistemia vera sebebiyle flebotomi yapılmış 3 hasta belirlenerek kriter dışı bırakılmıştır. Son olarak başvuru tarihinde gebe olduğu tespit edilmiş 2 hasta ve talesemi tanısı olduğu belirlenmiş 1 hasta çıkarılmış olup çalışmamız kriterleri sağlayan 422 hasta ile yapılmıştır.



Şekil 3.1 Katılımcı şeçimi

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi elektronik veri tabanından alınan hastalara ait hasta geçmişleri detaylı olarak incelenmiştir. Veri tabanına kayıtlı ilk tarihten itibaren başvurulan tüm branşlardaki anamnez geçmişleri, laboratuvar ve patoloji sonuçları, yapılan tüm radyolojik görüntülemeler, hastane sisteminden yazılan hastaya ait reçeteler ve klinisyen tarafından konulan tanılar incelenmiştir ve bulgular kaydedilmiştir.

3.3.1 Toplanan veriler

1-Hasta kimlik bilgileri (adı, soyadı, T.C. kimlik numarası) ve başvuru tarihindeki protokol numarası

2-Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)

3-Belirlenen zaman aralığında ilk hemogram parametresi olan başvuru tarihleri

4-Gaitada gizli kan

5-Hemogram parametleri (hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, platelet sayısı, RBC(Red Blood Cell-Eritrosit Sayısı)

6-Biyokimyasal parametreler (ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi, üre, kreatinin, vitamin b12, folat, 25-OH vitamin D, transferrin saturasyonu)

7-Endoskopi öyküsü (gastroskopi, kolonoskopi rektoskopi/sigmoidoskopi)

8-Alarm semptomları

9-Demir preparatı kullanımı

10-Son tanı ve son tanı tarihi

11-Olası etiyoloji

12-Takipte anemi gelişimi

13-Son hemoglobin değeri

14-Son alınan hemogram tarihi

15-Takip öncesi ek hastalıklar

16-Başvuru tarihi sonrası yeni tanı konulan malignite varlığı

3.3.2 Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların hastane veri tabanından alınan hasta geçmişlerine ait, başvurulan branş farketmeksizin tüm anamnez geçmişleri, tüm radyolojik görüntüleri, tüm patoloji sonuçları, laboratuvar bulgularından çalışmamız için gerekli olan hemogram, biyokimya ve gaitada gizli kan sonuçları, hastane sisteminden reçete edilen veya anamnez geçmişlerine not edilmiş demir preparatı kullanımı varlığı, anamnez geçmişlerinde not edilen alarm semptomlarına uyan semptom/bulguların varlığı, demir eksikliği anemisi ile ilişkili olup klinisyen tarafından konulan son tanıları ve son tanı tarihleri, takip esnasında yeni tanı konulan malignite varlığı, varsa lokalizasyonu not edildi.

Takiplerinde branş farketmeksizin istenen son hemogram tarihleri ve hemoglobin parametreleri kaydedildi. Başvuru tarihi ve son hemogram tarihi arasındaki tüm hemogram değerleri incelendi ve bu zaman aralığı takip süresi olarak belirlendi. Takip süresindeki değerlerden herhangi bir veya daha fazlasında kadın için hemoglobin seviyesinin 12 g/dL, erkek için 13 g/dL değerlerinin altına inmiş olanlanlar takipte anemi gelişimi ‘’VAR’’ olarak değerlendirildi. Belirlenen hemoglobin değerlerinin altına inmeyen vakalar ise takipte anemi gelişimi ‘’YOK’’ olarak kabul edildi.

Hastaların, hastanemiz ünitesinde yapılmış olan veya anamnezlerinde dış merkezde yapıldığı belirtilmiş, hasta tarafından ifade edilen endoskopi öyküsü olan vakalar gastroskopi, kolonoskopi, sigmoidoskopi/rektoskopi alt gruplarına göre hangisi yapılmışsa uygun sütunlara ‘’VAR’’ olarak kaydedildi. Başvuru tarihi öncesi yapılmış olan endoskopiler esnasında alınmış, sonuçlarına ulaşılabilen patoloji preparatlarından karsinom saptanmış ve malignite tanısı konulup tedavi altında olanlar aktif malignite kabul edilip çalışma dışı bırakıldı. Başvuru tarihi sonrası endoskopik veya cerrahi işlemler sonucu elde edilen patoloji preparatları/dokularından sonuçları karsinom uyumlu olanlar yeni tanı malignite kabul edildi.

Hastaların takiplerinde branş farketmeksizin tespit edilebilen tüm hastalıklar anamnez geçişlerine bakılarak incelendi. Bu hastalıklar demir eksikliği ile ilişkili etiyoloji sayılabilecek tanı değeri taşımıyorsa etiyoloji ‘’BELİRSİZ’’ olarak not edildi. Belirlenen hastalıklar tanı olarak kaydedildi. Kadın hastalar için menstürasyonla

ilişkili veya ilişkisiz bütün anormal genital sistem kanama durumları ‘JİNEKOLOJİK’ başlığı altında toplandı. Demir eksikliği sebebi üriner sistem kaynaklıysa ‘’ÜROLOJİK’’ başlığı altında toplandı. Demir eksikliği durumunun ileri tetkikinde başvuru sonrası hematolojiye yönlendirilen 2 hastadan bir hastanın Kronik Myeloid Lösemi tanısı aldığı, diğer hastanın henüz tanısı kesinleşmediği ancak Lenfoproliferatif Hastalık ön tanısıyla kemik iliği biyopsisi yapıldığı ve sonucunun beklendiği belirlendi. Bu iki hastanın etyolojisi‘’HEMATOLOJİK’’ olarak ifade edildi. Diğer tanı konulabilmiş hastalıklar kendi isimleriyle ifade edildi. Takibinde mesane malign neoplazmı tanısı alan 1 hasta, mide malign neoplazmı tanısı konan 1 hasta tespit edildi ve etiyolojide kendi isimleriyle ifade edildi. Takibinde meme malign neoplazmı tanısı konan 1 hasta ise anamnezlerinde anormal uterin kanama saptandığı için jinekolojik başlığı altına dahil edildi.

Alarm semptomları olarak branş farketmeksizin hastaların anamnez geçmişlerinde not edilen özgeçmiş, hikaye, şikayet, semptomlar incelendi. GİS malignite için alarm semptomları olarak kabul edilen kriterlerden biri veya daha fazlasının varlığı alarm semptomu ‘’VAR’’ olarak kabul edildi. Alarm semptomlarına ait herhangi bir veriye ulaşılamayanlar ‘’YOK’’ olarak kabul edildi. Tarafımızca kabul edilen alarm semptomları; açıklanamayan kilo kaybı, 1 ay ve üzeri süre gelen açıklanamamış kabızlık veya ishal, erken doyma, açıklanamamış karın ağrısı, 1. ve 2. derece akrabalarda GİS malignite veya inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü, demir preparatı kullanımına rağmen yükselmeyen ferritin veya hemoglobin değeri, anti asit tedaviye yanıtsız persiste dispeptik semptomlar, gaitada gizli kan pozitifliği, yutma güçlüğü, ağrılı yutma, persistan kusma, GİS kanama şüpheli anamnez, 50 yaş ve üzerinde olmak.

Gaitada gizli kan tetkiki herhangi bir zamanda bakılan tek pozitiflik dahi saptanmış hastalar gaitada gizli kan ‘’VAR’’, bakılmış tüm gaita gizli kan tetkikleri negatif saptanan hastalar gaita gizli kan ‘’YOK’’ olarak belirtildi.

Hastaların takiplerinde anemi gelişme risklerini sınıflayabilmek adına hemogram parametrelerinden hemoglobin ve RDW, biyokimyasal parametlerden ferritin ve transferrin saturasyonu kendi içlerinde gruplara ayrıldı. Hemoglobin değeri 14 g/dL’nin altında ve hemoglobin 14 g/dL ve üzerinde olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

RDW değeri >%14,5 ve ≤%14,5 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Biyokimyasal parametrelerden transferrin saturasyonu %10'un altında, %10≤ - <%20 arası, %20 ve üzerinde olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ferritin değeri ise < 15 µg/L, 15 µg/L≤ - <50 µg/L, 50 µg/L ve üzerinde olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastaların hastanemiz sisteminden yazılmış olan tüm reçeteleri incelendi. Herhangi bir zamandaki reçetelerinde oral veya intravenöz demir preparatı olanlar veya anamnezlerinde herhangi bir zamanda demir preparatı kullandığı ifade edilen hastalar demir preparatı kullanımı ''VAR'', herhangi bir veri olmayanlar ''YOK'' olarak belirtildi.

3.4 İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Scienses) for Windows IBM SPSS 26.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama – standart sapma olarak ve kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann Withney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. Hastalarımızda anemi gelişimini öngörmeyi etkileyen faktörleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi ve ek olarak takip süresini göz önüne alarak da COX regresyon analizi yapıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

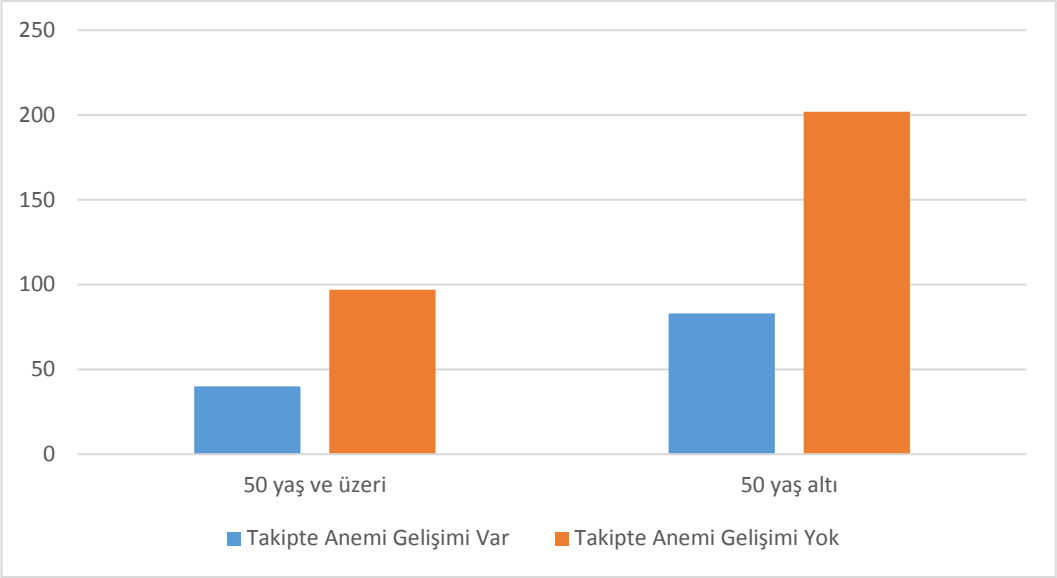
Çalışmamızda, 355 (%84,1) kişi kadın, 67 (%15,9) kişi erkek olmak üzere toplam 422 hasta verisi incelendi. Hastaların ilk başvuru kabul edilen belirlenen zaman aralığındaki ilk hemogram tarihlerinden itibaren son hemogram kontrollerine kadar geçen takip süresi (min. 11 hafta, maks. 210 hafta) ortalama 125,72 ± (56,130) hafta idi. 422 hastanın %29,1'inde (n=123) takipte anemi gelişirken, %70,9'unda (n=299) anemi gelişmediği görüldü.

Vakaların %32,5'i (n=137) 50 yaş ve üzerindeki, %67,5'i (n=285) 50 yaşın altındaki hastalardan oluşuyordu. 50 yaş ve üzerindeki 137 hastada %29,2'lik (n=40) bölümün takibinde anemi gelişimi varken %70,8'i (n=97) hasta anemize olmamıştı. 50 yaş altı 285 hasta için takiplerinde anemi gelişme oranı %29,1 (n=83) iken %70,9 (n=202) hasta anemize olmamıştı (**Grafik 4.1**). 50 yaş altı ile 50 yaş ve üzeri hasta grubu karşılaştırıldığında anemi gelişme oranları açısından anlamlı fark yoktu. (p=0,987)

Takibinde anemi gelişen 123 hastanın %85,4'ü (n=105) kadın, %16,4'ü (n=18) erkek hastadan oluşuyordu. Hastaların yaş ortalaması ise 44,37 ± 14,0 yıl olarak tespit edildi. Anemi gelişmeyen 299 hasta arasında ise %83,6'lık (n=250) kısım kadın, %16,4'lük (n=49) kısım ise erkek hastadan oluşuyordu. Hastaların yaş ortalaması 43,13 ± 14,0 olarak tespit edildi. Takipte anemi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet ve yaş özellikleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. (yaş p=0,409, cinsiyet p=0,654) (**Tablo 4.1**)

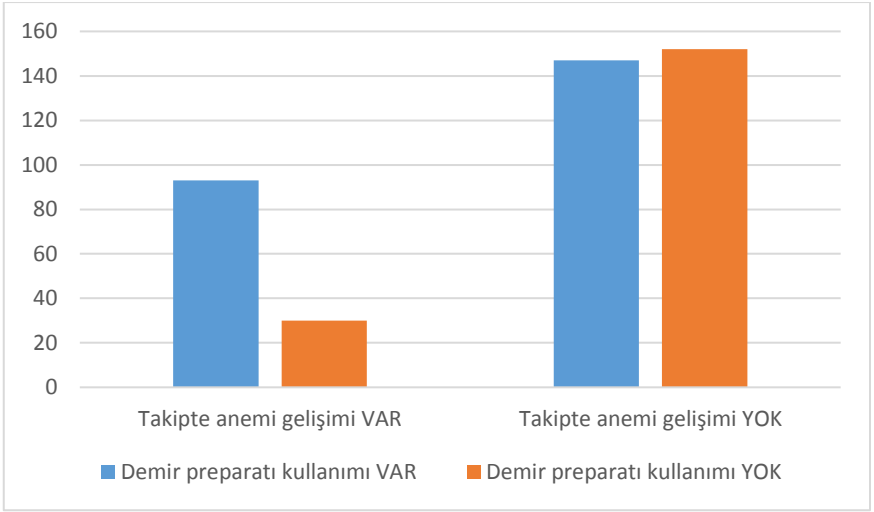
Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri

	Takipte anemi gelişimi yok (n=299)	Takipte anemi gelişimi var (n=123)	P değeri
Yaş	43,13 ± 14,0	44,37 ± 14,0	0,409
Cinsiyet (K/E)	250/49	105/18	0,654



Grafik 4.1 Takipte anemi gelişme durumunun 50 yaş altı – 50 yaş ve üzeri gruba göre sayısal dağılımı

Hastaların %56,9'unda (n=240) oral veya intravenöz herhangi bir demir preparatı kullanımı mevcuttu. %43,1 (n=182) hasta için veri tabanımızdan demir preparatı kullanımı bilgisine ulaşılamadı. Anemi gelişen 123 hastanın %75,6'lık (n=93) kısmında demir preparatı kullanım öyküsü mevcuttu. Anemi gelişmeyen grupta ise %49,2'lik (n=147) kısım demir preparatı kullanıyordu. Takipte anemi gelişen hastalarda anemi gelişmeyen gruba göre herhangi bir demir preparatı kullanımı istatiksel anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (p<0,001). **(Grafik 4.2)**



Grafik 4.2 Anemi gelişen ve gelişmeyen gruplar içinde demir preparatı kullanım oranları

Hastaların başvuruluranda bakılan hemogram alt parametrelerinden olan hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri takiplerinde anemi gelişimi saptanmış grupta anemize olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük, RDW değeri ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Trombosit sayısı ve Mentzer Endeksi açısından anlamlı fark yoktur (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2 Hastaların hemogram parametreleri

	Takipte anemi gelişimi yok (n=299)	Takipte anemi gelişimi var (n=123)	P değeri
Eritrosit Sayısı (RBC)	4,9 ± 0,4	4,8 ±0,4	0,133
Hemoglobin (HGB)	13,8 ± 0,8	13,2 ± 0,8	<0,001
Hematokrit (HCT)	40,9 ± 2,6	39,7 ± 2,4	<0,001
Trombosit Sayısı (PLT)	269,7 ± 67,8	267,4 ± 64,1	0,749
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	84,0 ± 5,2	82,2 ± 6,9	0,004
Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW)	13,3 ± 1,5	14,6 ± 2,9	<0,001
Mentzer Endeksi	17,4 ± 2,0	17,2 ± 2,2	0,469

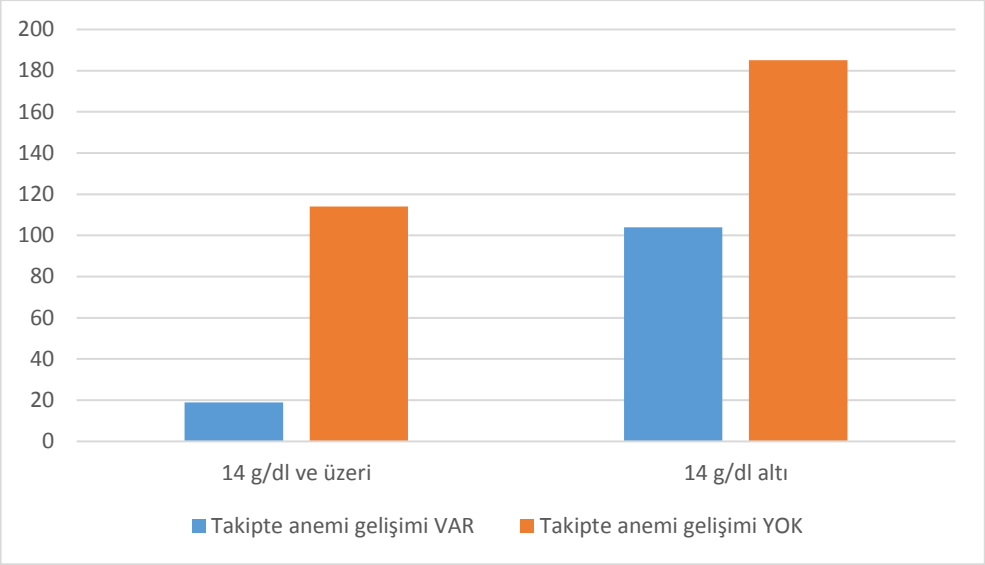
Takipte anemi gelişen grupta anemi gelişmeyen gruba göre başvuru anında bakılan biyokimya alt parametrelerinden demir, ferritin ve transferrin satürasyonunun daha düşük, total demir bağlama kapasitesinin ise daha yüksek olması istatiksel olarak anlamlı bulundu. Plazma folik asit, vitamin b12, 25-OH vitamin D, üre ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3 Hastaların biyokimya parametreleri

	Takipte anemi gelişimi yok (n=299)	Takipte anemi gelişimi var (n=123)	P değeri
Demir	72,3 ± 37,3	60,8 ± 52,1	0,011
Total Demir Bağlama Kapasitesi	380,5 ± 54,4	405,2 ± 63,9	<0,001
Folat	8,9 ± 3,8	8,8 ± 3,8	0,843
Vitamin B12	237,3 ± 118,8	260,8 ± 171,7	0,111
25-OH vitamin D	17,9 ± 10,0	16,6 ± 7	0,233
Transferrin Saturasyonu	0,19 ± 0,1	0,15 ± 0,1	<0,001
Üre	25,3 ± 7,2	25,3 ± 8,2	0,987
Kreatinin	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,528
Ferritin	21,6 ± 32,5	13,6 ± 17,9	<0,001

Hastalar hemogram parametrelerinden hemoglobin değerine göre risk derecesi belirleyebilmek adına <14 g/dL ve ≥14 g/dL olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hemoglobin değeri ≥14 g/dL olan 133 hastanın takibinde %14,2 (n=19) vakada anemi geliştiği, %85,8 (n=114) vakada anemi gelişmediği belirlendi. Hemoglobin değeri <14 g/dL olan 289 kişilik grupta hastaların %35,9'unda (n=104) anemi geliştiği, %64,1'lik (n=185) kısımda anemi gelişmediği izlendi. Başvuru hemoglobin değeri 14 g/dL'nin altında olan hastaların 14 g/dL ve üzerindeki hastalara göre takiplerinde anemi gelişme sıklığının istatiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p<0,001). **(Grafik 4.3)**

Hastaların gaitada gizli kan tetkikleri incelendiğinde 422 hastanın sadece %20,1'inde (n=85) tetkik istenmişti. 85 hastanın ise %23,5'lik (n=20) kısmında gaitada gizli kan pozitif saptanmıştı. Gaitada gizli kan pozitif çıkan hastaların gastroskopi-kolonoskopi yapılma durumuna bakıldığında sadece %40'ına (n=8) işlemin birlikte yapıldığı görüldü. Gaitada gizli kan poztif çıkıp kolonoskopi yapılan yine 8 hasta mevcuttu. Gaitada gizli kan negatif çıkan hastaların ise %16,9'luk (n=11) kısmına gastroskopi-kolonoskopi birlikte yapılmıştı.



Grafik 4.3 Hemoglobin değeri <14 g/dL ve ≥14 g/dL olarak gruplanmış vakaların anemi gelişme durumlarına göre sayısal dağılımı

Hastalar başvuru anlarındaki transferrin saturasyonlarına göre risk sınıflması yapabilmek adına ≥%20 normal, %10 - <%20 arası orta zon, <%10 ciddi zon olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 422 hastadan 151 hasta (%35,8) normal grupta idi. Bu hastaların %21,2'sinde (n=32) anemi gelişimi izlenirken %78,8'nde (n=119) anemi gelişimi görülmedi. Orta zonda bulunan 194 vaka total sayının %46'sını oluşturuyordu. 194 hastadanın takibinde %75,8 hastada (n=147) anemi gelişmediği, %24,2 hastada (n=47) anemi geliştiği izlendi. En kötü grup olarak tanımlanan ciddi zonda (transferrin saturasyonu <%10) olan 77 hasta popülasyonun %18,2'sini oluşturuyordu. Bu hastaların %57,1'inde (n=44) anemi geliştiği, %42,9'unda (n=33) anemi gelişmediği görüldü. Başvuru anında transferrin saturasyonu <%10 olan grupta takipte anemi gelişime sıklığının diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterildi (p<0,001). **(Grafik 4.4)**

Hastalar biyokimya alt parametrelerinden ferritin değerlerine göre ferritin <15 mcg/L, ferritin 15 - <50 mcg/L ve ferritin ≥ 50 mcg/L olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Ferritin <15 mcg/dL olan 255 hasta, grubun %60,4'ünü oluşturuyordu ve bu hastaların %64,7'sinde (n=165) takibinde anemi gelişmediği, %35,3'ünde (n=90) anemi geliştiği görüldü. Ferritin 15 mcg/dL - <50 mcg/dL olan 146 kişilik grup totalin %34,6'sını

oluşturuyordu ve bu grubun %20,5'lik (n=30) kısımında anemi geliştiği, %79,5'inde (n=116) anemi gelişmediği görüldü. Ferritin ≥ 50 mcg/L grubunda 21 hasta vardı (total sayının %5'i). Bu grupta 3 hastada (%14,3) anemi geliştiği, 18 hastada (%85,7) anemi gelişmediği görüldü. Gruplar arası analizde, başvuru anında ferritin değeri <15 mcg/dl olan grupta, takipte anemi gelişiminin istatiksel anlamlı olarak daha sık olduğu belirlendi (p<0,001) **(Grafik 4.4)**

Hastaların takipleri incelendiğinde 422 hastadan 344 (%81,5) hastada etiyoloji belirlenemediği 78 (%18,5) hastada olası etiyolojilerin belirlendiği izlendi. Hastaların takip süreleri sonunda tespit edilebilen olası etiyolojileri **Tablo 4.4** 'te gösterilmiştir. 422 hastanın takibinde 4 hastada malignite tanısı konulduğu belirlendi. Bu maligniteler sırasıyla; 1 hasta Kronik Myeloid Lösemi (KML), 1 hasta mesane malign neoplazmı, 1 hasta mide malign neoplazmı, 1 hasta meme malign neoplazmı. Lenfoproliferatif hastalık düşünülerek kemik iliği biyopsisi yapılan 1 hasta henüz tanı almadığı için malignite olarak belirtilmedi ve KML ile ''HEMATOLOJİK'' başlığı altına alındı. Meme malign neoplazm tanısı konan 1 hastanın demir eksikliği durumu ön planda anormal uterin kanama kliniğine bağlandığı için ''JİNEKOLOJİK'' başlığı altında kaydedildi. Romatoid artriti olan 2 hastanın takiplerinde anemi geliştiği görüldü ve ferritin değerleri >20 mcg/L ancak transferrin saturasyonları <%20 izlendiği için ayrıca GİS, ürolojik ve jinekolojik sebep bulunamadığı için olası etiyoloji ''KRONİK HASTALIK ANEMİSİ'' kabul edildi.

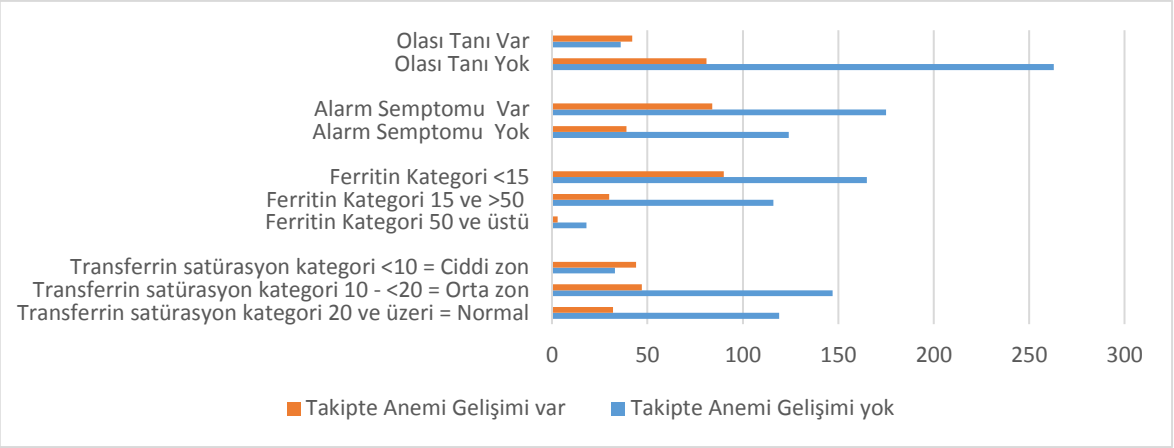
Tablo 4.4 Tespit edilmiş etiyolojiler

Olası Etiyoloji	Hasta Sayısı	Total Grup içi Yüzdesi
Anal Fissür	4	%0,9
Atrofik Gastrit	2	%0,5
Çölyak Hastalığı	2	%0,5
Divertiküler Hastalık	1	%0,2
Gastrik Ülser	1	%0,2
Hematolojik	2	%0,5
Hemorajik Gastrit	1	%0,2

Hemoroidal Hastalık	10	%2,4
Jinekolojik	48	%11,4
Mide Malign Neoplazmı	1	%0,2
Ürolojik	2	%0,5
Ülseratif Kolit	1	%0,2
Mesane Malign Neoplazmı	1	%0,2
Kronik Hastalık Anemisi	2	%0,5
Belirsiz	344	%81,5

Etiyolojisi belirlenmiş 78 hastanın %53,8'inde (n=42) takibinde anemi geliştiği, %46,2'sinda (n=36) gelişmediği izlendi. Etiyoloji belirlenememiş 344 hastanın %23,5'inde (n=81) anemi geliştiği, %76,5'lik (n=263) kısımda anemi gelişmediği tespit edildi. Olası etiyolojisi belirlenen hasta grubunun takibinde, etiyoloji belirlenemeyen gruba göre istatiksel anlamlı olarak daha fazla anemi geliştiği görüldü ($p<0,001$). **(Grafik 4.4)**

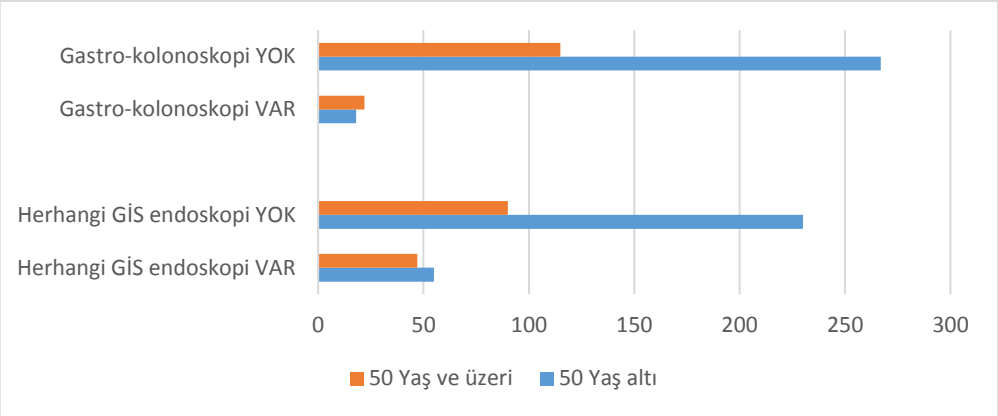
Hastaların alarm semptom durumu sorgulandığında, 422 hasta arasında tarafımızca alarm semptomu olarak kabul edilen durumlardan bir veya daha fazlasına sahip 259 hasta (%61,4), alarm semptomu tespit edilemeyen 163 hasta (%38,6) izlendi. Alarm semptomu olan 259 hastanın %32,4'ünde (n=84) takibinde anemi geliştiği, %67,6'sında (n=175) anemi gelişmediği görüldü. Alarm semptomu tariflemeyen 163 hastanın %23,9'unda (n=39) takibinde anemi geliştiği, %76,1'inde (n=124) anemi gelişmediği görüldü. Alarm semptomu olan hastalarla, alarm semptomu olmayan hastalar arasında, takipte anemi gelişme sıklığı açısından istatiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,061$). **(Grafik 4.4)**



Grafik 4.4 Takipte anemi gelişen ve gelişmeyen hastaların olası tanı durumu, alarm semptom varlığı, ferritin ve transferrin saturasyonu kategorilerine göre sayısal dağılımı

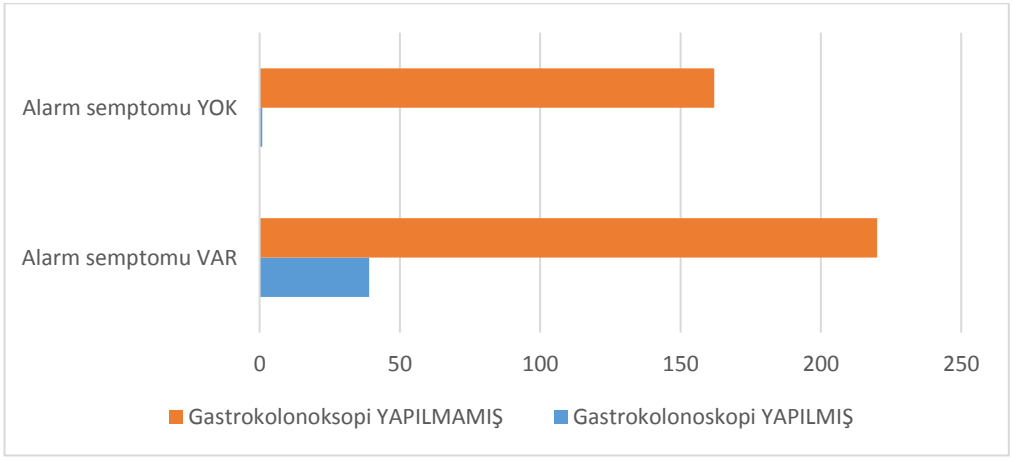
Hastalar endoskopi (herhangi gastroskopi, kolonoskopi, rektoskopi veya rektosigmoidoskopi tek başına veya birlikte) ve gastroskopi-kolonoskopi (birlikte) tetkiki yapılma açısından değerlendirildi. 422 hastada içinde 50 yaş ve üzerinde 137 hasta olduğu belirlendi. Bu hastaların %83,9'unda (n=115) gastroskopi-kolonoskopi birlikte yapılmadığı, %16,1'ine (n=22) işlemin birlikte yapıldığı belirlendi. 50 yaşın altındaki 285 hastanın ise %93,7'sine (n=267) gastroskopi-kolonoskopi birlikte yapılmadığı, %6,3'üne yapıldığı (n=18). Hastaların 50 yaş ve üzerinde olması durumun demir eksikliği vakalarında alarm semptomu kabul edilmesine rağmen 50 yaş ve üzeri hastaların hepsine gastroskopi-kolonoskopi yapılmamıştı ancak 50 yaş altı gruba göre gastroskopi-kolonoskopi işlemi istatiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,001). (**Grafik 4.5)**

Herhangi bir endoskopi yapılma durumuna bakıldığında 50 yaş ve üzerindeki 137 hastanın %34,3'nde (n=47) endoskopi yapıldığı, %65,7'sinde (n=90) herhangi bir endoskopi yapılmadığı belirlendi. 50 yaş altı 285 hastanın %71,9'unda (n=230) herhangi bir endoksopi yapılmadığı, %19,3'ünde (n=55) endoskopi yapıldığı belirlendi. Hem gastroskopi-kolonoskopi hemde herhangi bir endoskopi işleminin 50 yaş ve üzerindeki hastalarda istatiksel anlamlı olarak daha fazla yapıldığı tarafımızca tespit edildi (p=0,001). (**Grafik 4.5)**



Grafik 4.5 Hastaların 50 yaş sınırına göre endoksopi (gastroskopi, kolonoskopi, rektoskopi veya rektosigmoidoskopi tek başına veya birlikte) veya gastro-kolonoskopi (eş zamanlı) yapılma oranları

Gastroksopi-kolonoskopi yapılma durumu alarm semptom varlığına göre değerlendirildiğinde, alarm semptomu olan 259 hastanın %15,1'ine (n=39) gastroskopi-kolonoskopi yapıldığı, %84,9'una (n=220) yapılmadığı belirlendi. Alarm semptomu olmayan 163 hastadan ise sadece 1 hastaya gastroskopi-kolonoksopi yapılmıştı. Alarm semptomu olan demir eksik hastalara gastroskopi-kolonoskopi işleminin alarm semptomu olmayanlara göre istatiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla yapıldığı ortaya konuldu (p<0,001) **(Grafik 4.6)**



Grafik 4.6 Hastaların alarm semptom varlığına göre gastro-kolonoskopi yapılma durumu açısından sayısal dağılım

Yaptığımız lojistik regresyon modelinde yaş (50 ve üstü olunması), cinsiyet (erkek olmak), hemoglobin (hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması), MCV düzeyi, RDW (%14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması), ferritin (ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre : 15 mcg/L - <50 mcg/L veya <15 mcg/L olması), transferrin saturasyonu (transferrin saturasyonu değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre: %10 - <%20 arası veya <%10 olması) ve alarm semptomlarının (alarm semptomlarının varlığı) anemi gelişimine etkisi incelendiğinde hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması (p<0,001, OR= 4,653), RDW'nin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması (p<0,001, OR=3,667), transferrin saturasyonu. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10 olması (p= 0,015 OR=2,355) ve cinsiyet (erkek olmak) (p= 0,036 OR=2,204) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır **(Tablo 4.5)**.

Tablo 4.5 Lojistik regresyon analizi

		P değeri	OR	95% Güven Aralığı	
				En az	En Çok
Adım 1	Yaş 50 (50 ve üstü olması)	,931	,974	,535	1,772
	Cinsiyet (Erkek olmak)	,071	2,028	,942	4,367
	Alarm Semptomları (Alarm semptomlarının varlığı)	,109	1,612	,899	2,888
	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	4,171	2,003	8,687
	RDW (RDW değerinin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,001	3,067	1,590	5,914
	MCV	,443	,985	,947	1,024
	Ferritin Kategori	,313			
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre 15 mcg/L - <50 mcg/L olması)	,586	1,461	,374	5,710
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre <15 mcg/L olması)	,295	2,061	,532	7,986
	Transferrin Saturasyonu	,041			

	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,712	1,110	,638	1,932
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,017	2,360	1,162	4,790
	Constant	,837	1,407		
Adım 2	Cinsiyet (Erkek olmak)	,071	2,022	,941	4,342
	Alarm Semptomları (Alarm semptomlarının varlığı)	,076	1,592	,953	2,659
	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	4,168	2,002	8,680
	RDW (RDW değerinin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,001	3,064	1,590	5,907
	MCV	,438	,985	,947	1,024
	Ferritin Kategori	,304			
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre 15 mcg/L - <50 mcg/L olması)	,579	1,468	,378	5,710
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre <15 mcg/L olması)	,288	2,075	,540	7,968
	Transferrin Saturasyonu	,039			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,718	1,106	,639	1,915
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,017	2,362	1,164	4,792
	Constant	,830	1,426		
Adım 3	Cinsiyet (Erkek olmak)	,068	2,040	,950	4,382
	Alarm Semptomları (Alarm semptomlarının varlığı)	,091	1,548	,933	2,570

	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	4,222	2,027	8,794
	RDW (RDW değerinin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,000	3,216	1,687	6,132
	Ferritin Kategori	,294			
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre 15 mcg/L - <50 mcg/L olması)	,555	1,504	,388	5,837
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre <15 mcg/L olması)	,272	2,125	,554	8,141
	Transferrin Saturasyonu	,032			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,650	1,135	,658	1,955
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,013	2,438	1,209	4,916
	Constant	,002	,404		
Adım 4	Cinsiyet (Erkek olmak)	,096	1,902	,893	4,052
	Alarm Semptomları (Alarm semptomlarının varlığı)	,111	1,506	,910	2,492
	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	4,506	2,174	9,340
	RDW (RDW değerinin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,000	3,589	1,911	6,740
	Transferrin Saturasyonu	,027			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,826	1,062	,621	1,816

	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,014	2,377	1,192	4,738
	Constant	,001	,505		
Adım 5	Cinsiyet (Erkek olmak)	,036	2,204	1,053	4,613
	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	4,653	2,245	9,643
	RDW (RDW değerinin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,000	3,667	1,959	6,863
	Transferrin Saturasyonu	,031			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,762	1,086	,636	1,854
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,015	2,355	1,185	4,681
	Constant	,004	,557		

Takip edilen hastalarda değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş (50 ve üstü olunması), cinsiyet (erkek olmak), hemoglobin (hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması), RDW (RDW değerinin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması), ferritin (ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre : 15 mcg/L - <50 mcg/L veya <15 mcg/L olması), transferrin Saturasyonu (transferrin saturasyonu değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre: %10 - <%20 veya <%10 olması) ve alarm semptomları (alarm semptomlarının varlığı) anemi gelişimine etkisi incelendiğinde hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması (p<0,001, OR= 3,355), RDW değerinin %14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması (p<0,001, OR=2,496) ve transferrin saturasyonu değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10 olması (p= 0,014 OR=1,891) en etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır **(Tablo 4.6).**

Tablo 4.6 Cox regresyon analizi

		P değeri	OR	95,0% Güven Aralığı	
				En az	En çok
Adım 1	Yaş 50 (50 ve üstü olması)	,623	,888	,554	1,425
	Cinsiyet (Erkek olmak)	,717	1,114	,622	1,993
	Alarm Semptomları (Alarm semptomlarının varlığı)	,756	1,074	,685	1,684
	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	3,441	1,863	6,356
	RDW kategori (%14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,001	2,229	1,407	3,530
	Ferritin Kategori	,289			
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre 15 mcg/L - <50 mcg/L olması)	,659	,751	,211	2,676
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre <15 mcg/L olması)	,909	1,077	,301	3,860
	Transferrin Saturasyonu	,028			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,415	1,220	,757	1,966
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,010	1,972	1,173	3,315
Adım 2	Yaş 50 (50 ve üstü olması)	,694	,918	,598	1,408
	Cinsiyet (Erkek olmak)	,691	1,125	,630	2,008
	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	3,439	1,862	6,351
	RDW kategori (%14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,001	2,246	1,421	3,549
	Ferritin Kategori	,283			

	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre 15 mcg/L - <50 mcg/L olması)	,649	,745	,209	2,649
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre <15 mcg/L olması)	,917	1,070	,299	3,833
	Transferrin Saturasyonu	,029			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,430	1,211	,753	1,947
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,011	1,962	1,168	3,295
Adım 3	Yaş 50 (50 ve üstü olması)	,775	,942	,627	1,415
	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	3,342	1,843	6,061
	RDW kategori (%14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,000	2,251	1,427	3,552
	Ferritin Kategori	,297			
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre 15 mcg/L - <50 mcg/L olması)	,606	,719	,205	2,522
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre <15 mcg/L olması)	,975	1,020	,292	3,568
	Transferrin Saturasyonu	,028			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,449	1,201	,748	1,928

	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,011	1,963	1,170	3,293
Adım 4	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	3,346	1,846	6,066
	RDW kategori (%14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,000	2,227	1,420	3,492
	Ferritin Kategori	,294			
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre 15 mcg/L - <50 mcg/L olması)	,625	,732	,210	2,553
	Ferritin Kategori (Ferritin düzeyinin 50 mcg/L ve üstüne göre <15 mcg/L olması)	,948	1,042	,301	3,613
	Transferrin Saturasyonu	,024			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,476	1,184	,745	1,882
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,010	1,968	1,172	3,303
Adım 5	Hemoglobin (Hemoglobin düzeyinin 14 g/dL ve üstüne göre <14 g/dL olması)	,000	3,355	1,904	5,913
	RDW kategori (%14,5 ve altında olmasına göre >%14,5 olması)	,000	2,496	1,638	3,805
	Transferrin Saturasyonu	,026			
	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre %10 - <%20 olması)	,614	1,124	,713	1,774

	Transferrin Saturasyonu (Trf.Sat. değerinin %20 ve üzerinde olmasına göre <%10)	,014	1,891	1,140	3,135

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği durumu, absorbe edilen demir miktiranın, azalmış emilim, artmış tüketim veya kayıp sonucu ihtiyacı karşılayamaması sebebiyle vücuttaki total demir düzeyinin azalması durumdur. Bu durumun devam etmesi sonucu en son aşama demir eksikliği anemisi gelişimidir (28). Pre-latent ve latent demir eksikliği olarakta tanımlanan demir depolarının ve serum demirinin azaldığı ancak hastalarda anemi görülmeyen bu süreçler, hemoglobin seviyeleri henüz normal sınırlarda olduğu için veya hastalar asemptomatik olabileceği için yeterince tanınmayan, yeterince tetkik ve tedavi edilmeyen aslında önemli klinik tablolardır (28).

Bizim çalışmamızda, 422 hastanın %20,1 lik kısmında (n=123) takiplerinde anemi geliştiği görüldü. Anemi gelişme sıklığı olarak hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p=0,409, p=0,654). Başvurularında anemik olmadığı halde demir eksikliği göstergesi olan transferrin satürasyonunun düşük (<%10 nun altında), RDW düzeyinin yüksek (>%14,5) ve hemoglobin düzeyinin (cinsiyetten bağımsız olarak <14 g/dL) düşük olan hastaların takipte anemi gelişme riski anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Fakat bu hastaların 50 yaş ve üstünde olsalar ve/veya alarm semptomları bulunsa dahi ileri tetkik için özellikle GİS endoskopi yapılmadığını gördük. (50 yaş ve üzeri grubun %16,1'lik kısmına, alarm semptomu olan grubun %15,1'lik kısmına gastroskopi-kolonoskopi yapılmıştı). İdeal olan kılavuz önerileri 50 yaş üstünde demir eksikliği anemisi varlığından bağımsız olarak endoskopik ileri inceleme önerse de alarm semptomu olsa bile bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi gerçek yaşam verilerinde tarama yetersizliği mevcuttur. Unutulmaması gerekir ki anemi olmasa bile demir eksikliği, altta yatabilecek önemli etiyolojik faktörlerin yanında, yetişkinlerde iş gücü kaybıyla, üretkenlikte azalmayla ilişkili olduğu için toplumun sosyoekonomik gelişime olumsuz etkileri olması açısından önem arz eder (29, 30).

Demir eksikliği üç aşamayla kendini gösterir. Bu aşamalar sırasıyla negatif demir dengesi (pre-latent), demir eksik eritropoez (latent) ve son olarak demir eksikliği anemisidir. Pre-latent dönemde serum ferritin düzeyi azalmaya başlamıştır ancak serum demiri normaldir bu aşamada genel olarak tanı koymak zordur. Denge negatif yönde devam ederse serum demiri de azalmaya başlar, transferrin saturasyonu azalır,

eritrosit protoporfirininde artış görülür, MCV genelde normal sınırlardadır ancak periferik yaymada birkaç adet mikrosit görülebilir aslında bu dönemde eritropoezin bozulmaya başladığının göstergesidir, RDW'de artış belirginleşir. Tablo devam ederse son aşama olan demir eksikliği anemisi görülür (31).

Dünya Sağlık Örgütü anemi için hemoglobin seviyelerini gebe olmayan yetişkin kadınlar için <12 g/dl, yetişkin erkekler için <13 g/dl olarak tanımlamıştır. Çalışmamızda demir eksikliği olan hastaların lojistik regresyon analizlerinde hemoglobin seviyeleri normal kabul edilen sınırlarda olsa bile başvuru anında hemoglobin <14 g/dl olmasının, hemoglobin 14 ve üzeri olan hastalara göre cinsiyetten bağımsız olarak anemi riskini 4,65 kat risk arttırdığı gösterilmiştir (p<0,001). Ek olarak olarak yaptığımız lojistik regresyon analizinde başvuru anı transferrin saturasyonunun %20 ve üzeri olmasına göre <%10 olmasının takipte anemi gelişme riskini 2,35 kat artırdığı, RDW yüzdesinin 14,5 ve altı olmasına göre >14,5 olması durumunun 3,66 kat artırdığı görülmüştür. İstatiksel anlamlılık değerleri sırasıyla transferrin saturasyonu için p=0,015, RDW yüzdesi için p<0,001 olarak bulunmuştur. Başvuru anında bakılan hemoglobin ve transferrin saturasyonu değerleri takipte anemi gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük, RDW değeri ise anlamlı olarak daha yüksekti. Biz bu parametrelerin aynı zamanda anemi riskini belirlemede bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiş olduk.

Hastaların takip süresi (min. 11 hafta, maks. 210 hafta) ortalama 125,72 ± (56,130) hafta idi. Tarafımızca yapılan cox regresyon analizinde ise başvuru anında hemoglobin seviyesinin <14 g/dl olmasının cinsiyetten bağımsız olarak anemi gelişme riskini 3,35 kat arttırdığı, RDW yüzdesinin >14,5 olmasının 14,5 ve altında olmasına göre riski 2,49 kat artırdığı, transferrin saturasyonun <%10 altında olmasının %20 ve üzerinde olmasına göre 1,89 kat risk artışına sebep olduğu tespit edilmiştir. (hemoglobin için p<0,001, RDW için p<0,001, transferrin saturasyonu için p=0,014).

Hastaların plazma folik asit, vitamin b12 ve 25-OH vitamin d seviyeleri incelendiğinde anemize olmayan hastalarla anemi gelişen grup arasında başvuruda bu parametreler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Akhmeteli ve arkadaşlarının latent demir eksikliği anemisi mevcut hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada da plazma folik asit ve vitamin b12 seviyerinde anlamlı değişim görmediklerini belirtmişlerdir. Bu durum gösteriyorki demir eksikliği durumunda eritropoezin önemli

aşamalarından olan DNA replikasyonu ve hücre proliferasyonu hala intakt olarak yürütülebilmektedir (32).

Demir eksikliği ve buna bağlı anemisi erişkinlerde menstürasyon periyotları ve gebelik/emzirme durumları sebebiyle kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (1). Çalışmamızda da vakaların çoğu kadın hastalardan oluşuyordu (%84) bunun yanında demir eksikliğiyle birlikte erkek cinsiyete sahip olmanın, yaptığımız lojistik regresyon analizinde takipte anemi gelişimi için kadın cinsiyete göre 2,2 kat risk artışına sebep olduğu görüldü (p=0,035). Cox regresyon analizimizde ise erkek cinsiyet risk faktörü açısından anlamlı bulunmadı. Literatüre bakıldığında hemoglobin seviyesi 13 g/dl altındaki erkeklerin altta yatan gastrointestinal patolojiler açısından ileri tetkik edilmesini öneren yayınlar mevcuttur çünkü bu grupta erkek cinsiyet gastrointestinal maligniteler açısından kadın cinsiyete göre risk artışıyla ilişkili bulunmuştur (33, 34, 35, 36). Ayrıca İngiltere Gastroenteroloji Birliği'nin 2011 Demir Eksikliği Anemisi kılavuzunda da özellikle demir eksikliği bulunan erkek hastaların GİS maligniteler açısından taranması gerektiği vurgulanmıştır. Literatürde hemoglobin snır değerlerinin altta yatan patolojiyi göstermesi açısından düşük spesifiteye sahip olması sebebiyle demir eksikliği durumuna, kolorektal kanser riski açısından aynen demir eksikliği anemisi gibi yaklaşılması gerektiğini öneren yayınlar mevcuttur (37).

Hastalar gaitadan gizli kan tetkikleri açısından değerlendirildiklerinde sadece %20,1'inde gaitada gizli kan tetkiki istenmişti. 85 kişilik bu grubun %23,5'lik kısımında tetkik pozitif saptanmıştı ancak bu hasta grubunun sadece %40 lık (n=8) kısımına gastroskopi-kolonoskopi birlikte yapılmıştı, ayrıca gaitada gizli kan pozitif çıkıp kolonoskopi yapılan yine 8 hasta mevcuttu. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından hazırlanmış toplum tabanlı bağırsak kanseri tarama programının ulusal standartlarını kapsayan rapor inceledendiğinde gaitada gizli kan pozitif saptanan hastaların kolonoskopi yapılmak üzere değerlendirilmesi önerilmektedir (38).

Alarm semptomları altta yatan gastrointestinal organik bir patolojiye işaret edebileceği için ileri inceleme gerektiren semptomlardır. Yapılan çalışmalarda prediktif değerlerinin sınırlı olduğu görülmüşsede bu semptomlara sahip hastaların özellikle GİS maligniteler açısından değerlendirilmesi uygun görülmüştür (39). Çalışmamızda alarm semptomu olan hastalar endoskopi yapılma durumları açısından

incelendiğinde 259 hastanın %15,1'ine gastroskopi-kolonoskopi yapıldığı , alarm semptomu olmayan 163 hastanın sadece 1 tanesine gastroskopi-kolonoskopi yapıldığı görüldü. Yine 50 yaş ve üzerinde olan hastalarda demir eksikliği durumu saptanması halinde GİS malignite açısından ileri tetkik önerilen kılavuzlar mevcuttur. Birinci basamak tetkik olarak genelde üst ve alt GİS endoskopi birlikte önerilir (26). Biz çalışma grubumuzda 50 yaş ve üzerindeki 137 hastanın sadece %16,1'ine (n=22) gastroskopi-kolonoskopi işleminin birlikte yapıldığını belirledik.

Hastalarımızın olası etiyolojileri incelendiğinde 344 hastada (%81,5) demir eksikliğine sebep olabilecek durum ortaya konamamıştı. Etiyolojisi belirlenebilmiş 78 hasta arasında en sık (%61,5) jinekolojik hadiseler görülmekteydi (n=48). Karşılaştığımız ikinci ve üçüncü sık sebepler sırasıyla hemoroidal hastalık (%12,8, n=10), anal fissür (%5,1, n=4) idi. 4 hastanın takibinde malignite tanısı aldığını belirledik. Bu hastalardan sadece biri GİS sistemi içeren mide malign neoplazmıydı. Ek olarak 1 hastaya meme malign neoplazmı, 1 hastaya mesane malign neoplazmı, 1 hastaya Kronik Myeloid Lösemi tanısı konulmuştu. Lenfoproliferatif hastalık şüphesiyle kemik iliği biyopsisi yapılan ancak sonuç beklenen 1 hastayı malignite kabul etmedik.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Hasta verileri tek merkezden toplanmış, sadece hastane veri tabanına not edilmiş, takip eden klinisyenlerin değerlendirmeleri baz alınarak yapılmıştır. Bu değerlendirmeler esnasında hastaların hikaye ve semptomlarının optimal olarak kaydedilmemesi en önemli limitasyonumuzdur. Hastaların demir preparatı kullanımları ve başvuru anındaki tetkikleri arası zaman ilişkisi ve başvuru öncesi GİS endoskopi yapıldığını beyan eden hastaların bu başvurudan ne kadar önce işlemin yapıldığıyla ilgili anamnezlerinin eksik olmasıda önemli limitasyonlarımızdandır.

6. SONUÇ

Demir eksikliği ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Nutrisyonel anemilerin de en sık sebebidir. Demir eksikliği durumu anemize olmamış hastalarda bile hem halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı gibi non-spesifik semptomlara sebep olarak günlük çalışma performansını etkilemesiyle, hem de altta yatabilecek malign etiyolojilerin de bulunabilmesi sebebiyle önem arz eder. Erken tanı sayesinde hem anemiyle ilişkili morbidite ve mortaliteler önlenebilir, hem de altta yatan hastalıkların erken tespitiyle komplikasyonların önüne geçilebilir. Biz çalışmamızda demir eksikliği bulunan hastalarda başvuru anında transferrin saturasyonu <%10, RDW değeri >%14,5 ve hemoglobin <14g/dl olan hastaların yaş ve alarm semptomlarından bağımsız olarak taranması gerektiği sonucuna ulaştık. Bizim önerimiz bu gruptaki hastaların sistem sorgulamalarının daha detaylı yapılması, özellikle risk barındıran hastaların anemi gelişen hastalar gibi ileri tetkik ve takip edilmesi ve mutlaka etiyolojide rol oynayan durumun ortaya konmasıdır.

Literatürde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin risk faktörleriyle ilişkili çalışmalar mevcuttur. Ancak henüz anemi gelişmemiş ve demir eksikliği tanısı almış hastalardan hangi özelliklere sahip hastaların anemi gelişimi açısından yüksek riske sahip olduğunu belirlemede daha geniş popülasyonlu ve daha kapsamlı retrospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Klinik Protokolü (Versiyon 1.0) T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1171 ISBN: 978-975-590-773-4
2. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters Abdulrahman Al Naseem, Abdelrahman Sallam, Shamim Choudhury, Jecko Thachil Clinical Medicine Mar 2021, 21 (2) 107-113; DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582
3. Hongbing Sun, Connie M Weaver, Decreased Iron Intake Parallels Rising Iron Deficiency Anemia and Related Mortality Rates in the US Population, The Journal of Nutrition, Volume 151, Issue 7, July 2021, Pages 1947–1955, https://doi.org/10.1093/jn/nxab064
4. Harrison Principles of İnternal Medicine 21st Edition, Loscalzo, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson – Chapter 97, İron Deficiency and Other Hypoprofilefative Anemias
5. https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/cancer-screening-and-early-detection-of-cancer, 2023 WHO
6. Schrage, B., Rübsamen, N., Schulz, A. et al. Iron deficiency is a common disorder in general population and independently predicts all-cause mortality: results from the Gutenberg Health Study. Clin Res Cardiol 109, 1352–1357 (2020). https://doi.org/10.1007/s00392-020-01631-y
7. Iron metabolism VF Fairbanks, E Beutler - Williams-Hematology, 1995 - medtextfree.wordpress.com
8. Williams Hematology 9th edition, Kenneth, Marshall, Josef, Marcel, Oliver, Linda – Chapter 42, İron Metabolism
9. Williams Manual of Hematology 10th edition, Marshall, Kenneth, Josef, Marcel, Linda, David – Chapter 9, İron Deficiency and İron Overload
10. Duffy. TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler ,Cecil textbook of medicine çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B Goldman IL, Ausiello D, editors. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. 1003-8 p.
11. Aydın Y. Demir eksikliği anemisi. In: Yazıcı H HV, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları, editor. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.
12. S.K Beşışık SK. In Dinçol G PY, Sargın D, Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji ,demir eksikliği anemisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri2003. 47-62 p.
13. Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. J Am Diet Assoc. 1988 Jul;88(7):786-90. PMID: 3290310.
14. Goldman-Cecil Medicine, 25th Edition Two Volume Set, Lee Goldman, Andrew Schafer, Chapter 159, Microcytic and Hypochromic Anemias
15. Duck KA, Connor JR. Iron uptake and transport across physiological barriers. Biometals. 2016 Aug;29(4):573-91. doi: 10.1007/s10534-016-9952-2. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27457588; PMCID: PMC4972853.
16. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123(5):615.
17. hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/demir-gibi-t%C3%BCrkiye-program%C4%B1.html, 2017
18. Celkan T, Gür E, Can G, Yıldız İ. Anemic or not? Turk J Pediatr. 2003;45:329–34.
19. 12-23 Aylık Çocuklarda Demir Kullanım Araştırması Raporu Ankara 2009
20. Iron deficiency anaemiaAnaemia por deficiencia de hierro Author links open overlay panelG. Barragán-Ibañez , A. Santoyo-Sánchez , C.O. Ramos-Peñafiel, Received 7 February 2015, Accepted 11 June 2015, Available online 20 April 2016, Version of Record 16 June 2016.
21. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease Gafter-Gvili A.[a,b,d] · Schechter A.[a] · Rozen-Zvi B, Acta Haematol 2019;142:44–50 https://doi.org/10.1159/000496492
22. KANSER VE ANEMİ: EPO KULLANIM KILAVUZU Gürhan Kadıköylü Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

23. Soppi ET Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. Clin Case Rep 2018;6:1082–6.

24. Goodnough LT, Nemet E. (2018) Iron deficiency and related disorders. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RT, Rodgers GM (eds). In Wintrobe's Clinical Hematology, 14th edition. Wolters Kluwer Health. 615-43.

25. Sawhney MS, Lipato T, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, Bond JH. Should patients with anemia and low normal or normal serum ferritin undergo colonoscopy? Am J Gastroenterol 2007; 102: 82-88

26. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut 2000; 46 Suppl 3-4: IV1-IV5

27. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases, Javier P Gisbert, Professor; Fernando Gomollón, MD, PhD,Series Editors, World J Gastroenterol 2009 October 7; 15(37): 4638-4643 wjg@wjgnet.com World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327

28. Castelo-Branco C.,Quintas L., Iron deficiency without anemia: indications for treatment, GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism (2020); 04/2020:215-222 doi: 10.53260/GREM.201043

29. Andro M, Le Squere P, Estivin S and Gentric A. (2013). "Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review" Eur. J. Neurol., 20(9), 1234–1240.

30. Baltussen R, Knai C and Sharan M. (2004). "Iron Fortification and Iron Supplementation are Cost-Effective Interventions to Reduce Iron Deficiency in Four Subregions of the World," J. Nutr., 134(10), 2678–2684.

31. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. Tenth ed it. Egypt Mass Publishing 1999: 979-1010.

32. Akhmeteli KT, Eradze TsSh, Tushurashvili PR, margvelani GP. [Vitamins C, B12 and folic acid in latent iron deficiency]. Georgian Medical News. 2005 Nov(128):109-111. PMID: 16369081.

33. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. Am J Med. 2002;113(4):276–280.

34. Carter D, Levi G, Tzur D, Novis B, Avidan B. Prevalence and predictive factors for gastrointestinal pathology in young men evaluated for iron deficiency anemia. Dig Dis Sci. 2013;58(5):1299–1305.

35. Capurso G, Baccini F, Osborn J et al. Can patient characteristics predict the outcome of endoscopic evaluation of iron deficiency anemia: a multiple logistic regression analysis. Gastrointest Endosc. 2004;59(7):766–771.

36. James MW, Chen CM, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(11):1197–1203.

37. Majeed T, Solomon J, Ali RS, Chitsabesan P. Non-anaemic iron deficiency should be investigated with the same priority as iron deficiency anaemia in fast track colorectal clinics-retrospective cohort study. J Gastrointest Oncol. 2020 Aug;11(4):609-615. doi: 10.21037/jgo-19-451. PMID: 32953144; PMCID: PMC7475319.

38. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html, 2017 Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

39. Yamada's Textbook of gastroenterology 7th edition, Chapter 31, Page 563 – Chaper 72, Page 1511