**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLESİ**

# TOPLUMDA YAŞAYAN YAŞLILARDA ANEMİ SIKLIĞI; VİTAMİN B12 VE DEMİR EKSİKLİĞİ

**Dr. Tekin YILDIRIM**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Prof. Dr. Teslime ATLI**

**ANKARA**
**2011**

# KABUL VE ONAY

**T.C.**
***TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI***
***Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı***

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Toplumda Yaşayan Yaşlılarda Anemi Sıklığı; Vitamin B12 ve Demir Eksikliği" başlıklı, Dr.Tekin Yıldırım'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 14 /06 / 2011

Prof.Dr.Murat TURGAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.İrfan SOYKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Üye

Prof.Dr.Teslime ATLI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Geriatri Bilim Dalı
Tez Danışmanı

# ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemi boyunca desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Murat Turgay ve diğer tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasında; başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Teslime Atlı başta olmak üzere Geriatri Bilim Dalı çalışanlarına, Dr. Buket Yılmaz, Dr. Zeynal Doğan, Dr. Mehmet Sezgin Pepeler, Dr. Ersen Karakılıç, Dr. Ozan Yazıcı, Dr. Nuretdin Suna, Dr. Sebattin Güleç, Dr. Halis Yerlikaya ve Dr. Sadık Çayan Mulamahmutoğlu başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, eğitim hayatım boyunca maddi, manevi her türlü yardımları ile destek olan aileme teşekkür ederim.

.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**


KABUL VE ONAY ..... i

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... ii

İÇİNDEKİLER ..... iii

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... vi

TABLOLAR DİZİNİ ..... vii

GRAFİKLERİN DİZİNİ ..... ix

1. GİRİŞ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 2

2.1. ANEMİYE GENEL YAKLAŞIM ..... 2

2.1.1. Anemiye Giriş ..... 2

2.1.2. Eritrositlerin Metabilizması ve Fonksiyonu ..... 5

2.1.2.1. Eritrosit Metabolizması ..... 6

2.1.2.2. Hem Sentezi ve Hemoglobin ..... 7

2.1.2.3. Eritrosit Yaşam Döngüsü ..... 8

2.1.3. NORMAL ERİTROPOEZ ..... 9

2.1.4. Anemi Sınıflaması ..... 11

2.1.5. Fizyopatoloji ..... 13

2.1.6. Aneminin Belirti ve Bulgular ..... 14

2.1.7. Anemili Hastaya Genel Yaklaşım ..... 16

2.1.7.1. Öykü ..... 16

2.1.7.2. Fizik Muayene ..... 17

2.1.7.3. LABORATUAR TETKİKLER ..... 17

2.1.8. Mikrositer (MCV<80 FL) Aneminin Değerlendirilmesi ..... 18

2.1.9. Makrositer (MCV>100 FL) Aneminin Değerlendirilmesi ..... 19

2.1.10. Normositer (MCV 80-100 FL) Aneminin Değerlendirilmesi ..... 19
2.1.11. Yüksek Retikülosit Yapım İndeksli Anemi ..... 20
2.2. DEMİR EKSİKLİĞİNE YAKLAŞIM ..... 21
2.2.1. Demir Emilimi ve Demir Döngüsü ..... 21
2.2.2. Demir Eksikliğinin Sebepleri ..... 25
2.2.3. Klinik Özellikler ..... 26
2.2.4. Laboratuar ..... 27
2.2.5. Demir Eksikliğinin Ayırıcı Tanısı ..... 28
2.2.6. Tanısal Değerlendirme ..... 28
2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi ..... 30
2.3. MEGALOBLASTİK ANEMİ; VİTAMİN B12 (KOBALAMİN) VE FOLAT EKSİKLİĞİNE YAKLAŞIM ..... 30
2.3.1. Folik Asit ..... 31
2.3.2. Vitamin B12 (KOBALAMİN) ..... 32
2.3.3. Megaloblastik Aneminin Patofizyolojisi ..... 34
2.3.4. Semptomlar ..... 35
2.3.5. Fizik Muayene ..... 35
2.3.6. Laboratuar Değerlendirme ..... 36
2.3.5. Megaloblastik Anemi Tedavisi ..... 40
2.4. YAŞLILARDA ANEMİYE YAKLAŞIM ..... 41
2.4.1. GENEL BİLGİLER ..... 41
2.4.2. Yaşlılarda Anemi Etyolojisi ve Klinik Sonuçları ..... 45
2.4.2.1. Anemi ve Mortalite İlişkisi ..... 46
2.4.2.2. Anemi ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi ..... 47
2.4.2.3. Anemi ve Yaşam Kalitesi ..... 48
2.4.2.4. Anemi ve Nörolojik Sistem ..... 49
2.4.2.5. Anemi ve Düşme Ve Kırıklar ..... 50
2.4.2.6. Anemi ve Hastanede Yatış ve Komplikasyonlar ..... 51

2.4.3. Yaşlılarda Sık Görülen Anemiler ..... 51
2.4.3.1. Besinsel Eksikliklere Bağlı Anemi ..... 52
2.4.3.2. Kronik hastalık anemisi ..... 52
2.4.3.3. Kronik Böbrek Yetersizliği ve Anemi ..... 56
2.4.3.4. Nedeni Açıklanamayan Anemi ..... 57
2.4.4. Yaşlılarda Aneminin Değerlendirilmesi ..... 58
2.4.5. Yaşlılarda Anemi Tedavisi ..... 60
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 62
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ ..... 62
3.2. GENEL DEĞERLENDİRME VE ÖLÇÜMLER ..... 63
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ ..... 64
4. BULGULAR ..... 65
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR ..... 65
4.2. ANEMİ İLE İLGİLİ BULGULAR ..... 66
5. TARTIŞMA ..... 78
6. ÖZET ..... 84
7. SUMMARY ..... 86
8. KAYNAKLAR ..... 88

# KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

| | |
|---|---|
| **RBC** | Eritrosit |
| **Hb** | Hemoglobin |
| **Hct** | Hemotokrit |
| **MCV** | Ortalama eritrosit volümü |
| **MCH** | Ortalama eritrosit hemoglobini |
| **MCHC** | Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu |
| **RDW** | Eritrosit dağılım genişliği |
| **EPO** | Eritropoetin |
| **RNA** | Ribonükleik asid |
| **DSÖ** | Dünya Sağlık Örgütü |
| **NADP** | Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat |
| **2,3-DPG** | 2,3 difosfosfogliseratın |
| **RNA** | Ribonükleik asit |
| **GİS** | Gastrointestinal sistem |
| **G6PD** | Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz |
| **TDBK** | Total demir bağlama kapasitesi |
| **ABD** | Amerika Birleşik Devletleri |
| **DNA** | Deoksiribonükleik asit |
| **IF** | İntrinsik faktör |
| **LDH** | Laktat dehidrogenaz |
| **MMA** | Metilmalonik asit |
| **MI** | Miyokard infarktüs |
| **TNF α** | Tümör nekrozis faktör alfa |
| **IL** | İnterlökin |

# TABLOLAR DİZİNİ

**Sayfa No:**


Tablo 1. Eritrosit ölçümleri içi normal değerler (3) ..... 5
Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflandırılmas (4)..... 12
Tablo 3. Anemilerin etyolojik sınıflandırılması (5) ..... 13
Tablo 4. Klinik Öykü: Önemli Sorular (2) ..... 16
Tablo 5. Anemik Hastalarda Fizik Muayene (2) ..... 17
Tablo 6. Retikülosit yapım indeksi düzeltme faktörleri (2) ..... 18
Tablo 7. Demir eksikliğinin sebepleri (2)..... 26
Tablo 8. Makrositer anemiler ..... 31
Tablo 9. Folat Eksikliği Nedenleri (2)..... 32
Tablo 10. Kobalamin Eksikliği Nedenleri (2) ..... 34
Tablo 11. Megaloblastik Anemide Görülen Belirti ve Bulgular (2) ..... 36
Tablo 12. Megaloblastik Anemide Görülen Laboratuar Anomalileri (2) ..... 37
Tablo 13. Megaloblastik Aneminin Laboratuar Tanısı (2)..... 38
Tablo 14. Farklı çalışma gruplarının anemi tanısı için ön gördükleri hemoglobin değeri (75). ..... 42
Tablo 16. Kronik Hatalık Anemisi Nedenleri (2)..... 53
Tablo 17. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması..... 56
Tablo 18. Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri..... 65
Tablo 19. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam hemoglobin değerleri ..... 66
Tablo 20. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam hemotokrit değerleri..... 67
Tablo 21. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam eritrosit volümü (MCV) değerleri..... 67
Tablo 22. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam eritrosit hemoglobin (MCH) değerleri ..... 67
Tablo 23. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre anemi oranları ..... 68

Tablo 24. Çalışmaya alınan bireylerde yaş dağılımına göre ortalama hemoglobin değerleri ve anemi oranları ..... 68
Tablo 25. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre hipokrom mikrositer anemi oranları ..... 69
Tablo 26. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre normokrom normositer anemi oranları ..... 69
Tablo 27. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam serum demir düzeyleri ..... 69
Tablo 28. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam serum ferritin düzeyleri ..... 70
Tablo 29. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre serum demir düzeyinde düşüklük oranları ..... 70
Tablo 30. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre depo demirinde düşüklük oranları ..... 71
Tablo 31. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği oranları ..... 71
Tablo 32. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği anemisi oranları ..... 72
Tablo 33. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam vitamin B12 düzeyleri ..... 73
Tablo 34. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği oranları ..... 73
Tablo 35. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği anemisi oranları ..... 74
Tablo 36. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam folik asit düzeyleri ..... 75
Tablo 37. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği oranları ..... 75
Tablo 38. Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği anemisi oranları ..... 76

# GRAFİKLERİN DİZİNİ

**Sayfa No:**

**Grafik 1.** Çalışmaya alınan bireylerin hemoglobin dağılımı ..... 66

**Grafik 2.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre anemi oranları ..... 68

**Grafik 3.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre serum demir düzeyinde düşüklük oranları ..... 70

**Grafik 4.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği oranları ..... 71

**Grafik 5.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği anemisi oranları ..... 72

**Grafik 6.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği oranları ..... 73

**Grafik 7.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği anemisi oranları ..... 74

**Grafik 8.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği oranları ..... 75

**Grafik 9.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği anemisi oranları ..... 76

# 1. GİRİŞ

Anemi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13gr/dl, kadınlarda ise 12gr/dl altında olması olarak tanımlanır (1,2). Hemoglobin değerleri yaş ilerledikçe azalır ve anemi giderek daha yaşlı olanların önemli bir sağlık problemi haline gelmeye başlar. Yaşlılarda anemi sebepleri üç ana gruba ayrılır; en sık demir eksikliği olmak üzere beslenme eksikliği, kronik hastalık anemisi veya daha iyi bir ifade ile kronik inflamasyon anemisi ve açıklanamayan anemidir. Yaşlılarda aneminin bir çok kötü sonuçları vardır. Anemi yaşlılarda mortalitede artışa, daha sık ve daha ciddi kardiyovasküler hastalığa, algılama bozukluğuna, fiziksel kabiliyetlerde yetersizliğe, artmış düşme ve kırık riskine, yaşam kalitesinde azalmaya, hastaneye yatırılmış yaşlı hastalarda da komplikasyon sıklığında artış ve uzamış hastanede kalış sürelerine neden olur (6).

Yaşlılarda anemi sıklığı farklı çalışmalarda oldukça değişkenlik gösterir. ABD'de gerçekleştirilen ''National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III'' çalışmasında anemi sıklığı 65 yaş üzerindeki erkeklerde %11,0 ve kadınlarda ise %10,2 olarak bulunmuştur. Yaşlılarda anemi genellikle hafif düzeyde tespit edilmiş; kadınlarda sadece %2,8'inde, erkeklerin de sadece %1,6'sında hemoglobin değeri 11gr/dl'den düşük bulunmuştur(14,15). Rapor edilen anemi sıklıklarının değişkenliği seçilen grupların heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Irk, yaşam koşulları ve sağlık durumu gibi değişkenler anemi sıklığını etkileyebilir.

Ülkemizde yaşlılarda anemi sıklığı konusunda yapılan çalışmalara bakıldığında Çoban ve arkadaşlarının Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklarında 2000-2003 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 2100 yaşlı (65 yaş ve üstü) hasta üzerinde yapıtıkları çalışmada %30,5 olarak; yine Sandıkçı ve arkadaşlarının Sağlık Bakanlığı Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine başvuran 65 yaş ve üstü 501 hastada %32,5 olarak bulumuştur (73). Ancak toplumda yaşayan yaşlılar üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı ülkemizde toplumda yaşayan yaşlılarda anemi sıklığı ve eritropezin yapı taşları olan folik asit, vitamin B12, demir eksikliği sıklığını konusunda veri sağlamaktır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. ANEMİYE GENEL YAKLAŞIM

### 2.1.1. Anemiye Giriş

Anemi klinik olarak, hasta için geçerli referans aralığının altında bulunan kan hemoglobin veya hematokrit değeri şeklinde tanımlanır. Referans değerleri sağlıklı bir gurup hastanın hemoglobin veya hematokrit değerlerine göre belirlenmiş ve toplumun %95'ini içine alan değerlerin bulunduğu aralık olarak tanımlanmıştır (medyan değer ± 2 SD). Hemoglobin ve hematokrit değerleri yaş ve cinse göre değişkenlik gösterdiğinden referans aralıklar belirlenirken bu parametrelere göre düzeltmeler yapılmalıdır. Çocukluk çağında normal hemoglobin değerleri yaşa bağlı olarak değişkendir; ergenlik sonrası dönemde değerler erişkinlerdeki değelere ulaşır. Geriatrik popülasyonda hemoglobinin normal alt sınırı konusunda farklı görüşler vardır. Kimi yazarlar normal sınırın genç erişkinlerle aynı olduğu savunurken, bazıları da daha düşük olması gerektiğini söylemektedir (1,2).

Hemoglobin ve hematokrit değerleri cins ve yaşla değiştiği gibi, diurnal variasyon gösterir. Aynı kişide sabah en yüksek değerler elde edilirken akşam saatlerinde en düşük değerler bulunur. Yalnız bu diurnal variasyon çok fazla olmayıp, nadiren 1 gr/dl'yi aşar; genellikle çok daha azdır. Bu günlük değişimler, büyük olasılıkla plazma volümündeki değişikliğe bağlıdır; ayrıca kadınlarda menstruasyondan önceki günlerde görülen hemoglobin değerindeki azalma da muhtemelen menstruasyondan önceki günlerde olan hidremiye bağlıdır (4).

Yüksek rakım gibi faktörler de hemoglobin ve hematokrit düzeyleri üzerine etkilidir.

Anemi Tanımı ile İlgili Sorunlar:

Yukarda verilen anemi tanımı çoğu açıdan tatmin edici olsa da getirdiği bazı kısıtlamalar vardır:

- Normal popülasyonun %2,5'unda hemoglobin değerleri tanımlanan referans aralığın altında olduğundan bu kişiler anemik olarak kabul

edilecektir. Diğer %2.5'luk kesimde de değerler referans aralığının üst sınırından daha yüksek olacağından bu kişiler polistemik olarak kabul edilecektir.

- Sağlıklı ve hastalıklı kişilerin değerleri arasında örtüşmeler vardır.
- Mevcut haliyle anemi tanımında fizyolojik faktörler dikkate alınmamaktadır. Örneğin, düşük oksijen afinitesine sahip bir hemoglobin varyantı bulunan bir kişide hemoglobin düzeyi de düşük olacaktır; çünkü varyant hemoglobin, bu kişinin daha düşük hemoglobin düzeylerinde bile yeterli doku oksijenasyonu sağlamasına ve bu nedenle böbreklerden daha az eritropoetin salgılanmasına bu da kemik iliğinde eritrosit üretiminin azalmasına neden olur. Böylece tam kan sayım sonucuna göre kişi anemik görülmesine karşın fizyolojik olarak normaldir.
- Hemoglobin değeri akut kanamalarda hemen değişmez; ancak 24-48 saat sonra hemoglobin değerinde düşüş saptanabilir.
- Kan hemoglobini her zaman gerçek eritrosit kütlesini yansıtmaz. Plazma hacmi fazla olan bir kişide eritrosit kütlesi normal olmasına rağmen hemoglobin düşük bulunabilir.
- Son, ancak belki de en ciddi problem de, normal popülasyonda görülen hemoglobin düzeylerindeki varyasyonun, tek bir bireyin hemoglobin değerlerinde zaman içinde görülen varyasyondan daha fazla olmasıdır. Örneğin erişkin bir erkekte 14g/dl'lik bir hemoglobin değeri normal olarak kabul edilirken, aynı değer hemoglobini genellikle 16 g/dl civarında olan bir başka erişkin için ciddi bir düşüş olarak değerlendirilecektir.

Ancak, tüm bu sınırlamalara rağmen hemoglobin ve hemotokrit ölçümleri klinik açıdan yararlı ipuçları verir. Günümüzde modern kan sayım cihazları ile bu parametreler hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülerek kolayca sonuca ulaşılabilmektedir (1,2).

Aneminin bir tanı olmadığı her zaman için akılda tutulmalıdır; anemi açıklanması gereken bir laboratuar bozukluktur. Bu nedenle tek başına 'anemi' demek yerine 'kolon kanserine bağlı gizli kanamadan kaynaklanan demir eksikliği anemisi' demek daha doğru bir tanımlama olacaktır. Aneminin varlığının gösterilmesinin ardından mutlaka nedeninin de aydınlatılması gereklidir (2).

Elektronik, otomatize kan sayım cihazları aneminin etyolojisi, şiddeti ve patofizyolojisini belirlemede önemli ölçüde bilgi sağlarlar (Tablo 1) (3).

- Desilitrede gram olarak ölçülen Hemoglobin (Hb), 100ml kanda bulunan tüm eritrositlerdeki hemoglobinin total miktarını gösterir.
- Hemotokrit (Hct), total kan volmünün yüzdesi olup eritrositlerden oluşur. Yani total kan volümünün yüzde kaçının eritrositlerin oluşturduğunu gösterir.
- Ortalama eritrosit volümü (MCV: mean corpuscular valume) otomatik kan sayım cihazlarıyla doğrudan ölçülür fakat MCV ($m^3$ ya da fl) = Hct(%) x 10 / RBC miktarı ($x10^6$/mikroL) formülü ile hesaplanabilir.
- Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH: mean corpuscular hemoglobin) kan sayım cihazlarıyla otomatik olarak hesaplanır ve MCH(pg) = Hb (g/dl) x 10 / RBC ($x10^6$/mikroL) formülü ile hesaplanabilir
- Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration) kan sayım cihazlarıyla otomatik olarak hesaplanır ve MCHC = Hb (g/dl) x 100 / Hct (%) formülü ile hesaplanır. MCHC düşük duyarlılıktan dolayı nispeten sınırlı değere sahiptir, ancak MCV ve MCH aneminin nedenini belirlemede ve sınıflamada son derece yararlıdır.
- Eritrosit dağılım genişliği (RDW/CV: RBC distribution width) eritrositlerin ortalama çapından 1 standart deviasyonda eritrosit boyut dağılım eğri genişliğinin MCV'e bölünmesi ile elde edilir. Bu değer payda olarak MCV'yi içeren bir oran olduğu için, mikrositozlu hastaların hücre çapındaki herhangi bir değişiklikle büyüme eğilimi gösterir fakat makrositozun hafif ya da erken döneminde nispeten duyarsızdır.
- Daha az kullanılan değer olan RDW/SD ise eritrosit çapı dağılım eğrisi genişliği olup, ölçülen popülasyondaki eritrositlerin %20'sini kapsar. Bu son ölçüm özellikle küçük miktarda mikrositik ya da makrositik eritrositlere bile duyarlıdır.

Bazı araştırıcılar özellikle hipokrom mikrositik anemilerin ayırıcı tanısında OEH ve RDW ile ilgili bir sistem önermişlerdir. Genellikle demir eksikliği ve diğer nütrisyonel anemilerde OEH küçük ve RDW atmış, talasemilerde OEH küçük ve RDW normaldir. Fakat RDW ile anemilerin klasifikasyonu her zaman uyumlu bulunmamaktadır (4).

- Bu standart ölçümlere ek olarak otomatik cihazla kanda mikrolitredeki mutlak retikülosit sayısı ya da metilen mavisi boyalı periferrik yaymaları pozitif boyanan eritrositlerin yüzdesi olarak dolaşıma 1-2 gün içinde salınan eritrositlerin sayısı olan retikülositi verir. Bu yeni oluşan eritrositler hala supravital boya olan metilen mavisi ile tanınabilen residüel ribozomal RNA içerir. Ribozomal RNA dolaşımdaki ilk 1-2 gün içinde hücreden kaybedilir ve kandaki eritrositler ortalam 120 gün yaşar. Retikülositler dolaşımdaki eritrositlerin %1-2'sini oluşturur; normal anemisi olmayan bir erişkinin kanında mikrolitrede 40.000-100.000 arasında retikülosit vardır (3).

**Tablo 1.** Eritrosit ölçümleri içi normal değerler (3)

| Ölçüm | Birim | Normal aralı (yaklaşık)* |
|---|---|---|
| **Hemoglobin** | g/dl | Erkek: 13,5-17,5<br>Kadın: 12,0-16,0 |
| **Hmotokrit** | % | Erkek: 40-45<br>Kadın: 36-48 |
| **Eritrosit miktar** | $x10^6$ /ml | Erkek: 4,5-6,0<br>Kadın: 4,0-5,4 |
| **Ortalama eritrosit hacmi (MCV)** | fl | 81-99 |
| **Ortalama eritrosit hemoglobin (MCH)** | pg | 30-34 |
| **Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)** | g/dl | 30-36 |
| **Eritrosit çap dağılım genişliği** | | |
| **RDW-CV** | % | 12-14 |
| **RDW-SD** | fl | 37-47 |
| **Retikülosit sayısı (mutlak değer)** | sayı/ml'de | 40,000-100,000 |
| **Retikülosit yüzdesi** | | Eritrosit sayısını 0,5-1,5 yüzdesi olarak |

*Bu değerlerin çoğu için gerçek normal aralıklar bölge, kullanılan cihaz, deniz seviyesinden yükseklik ve hastanın yaşına göre değişebilir.

### 2.1.2. Eritrositlerin Metabilizması ve Fonksiyonu

Eritrositler, diğer adıyla alyuvarlar, temel görevi solunum gazlarının değişimi olan basit yapılı hücrelerdir. Eritrositlerin esas fonksiyonu akciğerlerden dokulara

oksijeni ileten hemoglobini taşımaktır. Eritrositlerin, hemoglobin taşımanın yanında başka fonksiyonları da vardır. Örneğin, karbondioksid ve su arasındaki reaksiyonu katalize eden ve bu tersinir reaksiyonun hızını binlerce kez arttıran karbonikanhidrazı büyük miktarda içerirler. Bu reaksiyonun çabukluğu sayesinde büyük miktarda karbondioksid kandaki su ile reaksiyona girerek, dokulardan akciğere bikarbonat iyonu($HCO_3^-$) halinde taşınır. Yine hücre içindeki hemoglobin mükemmel bir asit-baz tamponudur, bu yüzden eritrositler tam kanın tamponlama gücünün önemli bir kısmında sorumludur (5). Bu hücrelerin nukleusları, ribozomları ve diğer hücresel organelleri yoktur; protein sentezi ve tamiri yapamazlar. Toksik bir madde olan oksijeni taşıyabilmelerine karşın, diğer hücrelerden farklı olarak, bu maddeyi enerji üretiminde kullanamazlar. Hücre içi potasyum konsantrasyonu yüksek, sodyum konsantrasyonunu ise düşük tutmak zorundadırlar (bu durum enerji kullanımı gerektirir). Ayrıca kapillerden geçebilecek esneklikte olmaları ve yüksek akım streslerine (shear stres) karşı dayanıklı olmaları gereklidir (2).

#### 2.1.2.1. Eritrosit Metabolizması

Eritrositler enerjiyi Embden - Meyerhof yoluyla (anaerobik glikoliz) sağlarlar. Anaerobik glikoliz sırasında glukoz laktata dönüştürülür ve enerji için adenozin trifosfat (ATP) üretilir. Glukozun yaklaşık %10'u nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADP) indirgenmiş hali olan ve hücrelere redüksiyon potansiyeli sağlayan NADPH'in üretildiği Heksoz Monofosfat Şantına aktarılır. Embden –Meyerhof yolundaki ilk enzim glıkoz-6-fosfat dehidrogenazdır. Embden-Meyerhof dışındaki ikincil bir yol da hemoglobinin oksijene olan afinitesinin primer fizyolojik düzenleyicisi olan 2,3 difosfosfogliseratın (2,3-DPG) üretildiği Rapoport-Luebering şantıdır. Embden- Meyerhof yolunun bir başka ürünü de nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) indirgenmiş hali olan NADH'dır.

Normal şartlarda hemoglobinin demir atomları ferröz ($Fe^{+2}$) formdadır. Demir atomu methemoglobin ve süperoksidin oluşumu sırasında ferrik ($Fe^{+3}$) forma okside olur. İçerdiği demir atomları ferrik formda olan methemoglobinin oksijen taşıma kabiliyeti yoktur. Yeniden hemoglobine dönüşmedikçe methemoglobin okside olarak

hemikromları ve daha sonra da Heinz cisimcikleri adı verilen denatüre hemoglobin agregatlarını oluşturur. Hemikromlar ve Heinz cisimcikleri hücre membranına tutunarak ona zarar verebilirler. Hatta aşırı miktarda oluşmaları durumunda eritrositin parçalanmasına (lizis) neden olabilir. Methemoglobin redüktaz enzim sistemi methemoglobinin yeniden hemoglobine indirgenmesini sağlar. Bu enzim sistemik glikoliz sırasında üretilen NADH'ın varlığına ihtiyaç duyar.

Süperoksit güçlü bir oksitleyici ajandır ve nötralize edilmezse eritrosite zarar verir. Süperoksit dismutaz enzimi süperoksidi hidrojen perokside ($H_2O_2$) dönüştürür; hidrojen peroksit de oksidan özellik taşıdığından indirgenmiş glutatyon (GSH) tarafından nötralize edilir. Okside glutatyon (GSSG) heksoz monofosfat şantında üretilen NADPH'ın varlığında glutatyon redüktaz tarafından indirgenir.

Eğer methemoglobin hemoglobine veya okside glutatyon (GSSG) glutatyona (GSH) indirgenmezse eritrosit zamanından önce parçalanır (hemoliz) (2).

#### 2.1.2.2. Hem Sentezi ve Hemoglobin

Hemoglobin iki kısımda oluşur; bunlardan birisi protein zinciri (globin) ve diğeri ise hem molekülüdür. Hem, ferröz demir atomunun bir protoporfirin halkasına tutunmasıyla oluşur. Hem sentezinde ilk reaksiyon glisin ve süksinilkoenzim A'nın(CoA) δ-aminolevulinik asit (ALA) oluşturmak için bir araya gelmesidir. Bu reaksiyon aminolevulinik asit sentaz (ALA sentaz) tarafından katalizlenir. Piridoksal 5- fosfat (bir piridosin (vitamin B6) türevi) bu reaksiyonun temel kofaktörüdür. Bu yoldaki son basamak ferröz demir atomunun protoporfirin IX yapısına girmesidir; bu süreç ferroşelataz enzimice katalizlenir. Hem sentez yolundaki değişik enzim kusurları porfiriler; enzim dışındaki kusurlar ise sideroblastik anemilere yol açar.

Hemoglobin molekülü her biri bir hem halkası içeren dört globin zincirinden oluşan bir tetramerdir. Dört globin zincirinden ikisi α zincir, diğer ikisi ise β, δ veya γ zincirleridir. Erişkinlerdeki majör hemoglobin olan Hb A, iki α –β dimerinde oluşur. Her globin zinciri bir oksijen molekülü taşıyabilir, yani hemoglobin tetrameri dört oksijen molekülü taşıyabilir. Globin zincirleri, oksijen afiniteleri birbirinden farklı olan, değişik üç boyutlu konfigürasyonlar gösterebilir. Hemoglobin tetramerinin yapısını değiştiren faktörler hemoglobinin oksijene afinitesini

etkileyerek doku oksijenasyonunun daha etkin bir şekilde gerçekleşmesine katkıda bulunur.

Hemoglobinin oksijene olan afinitesi hemoglobin-oksijen disosyasyon eğrisinden okunabilir ve P50 değeri olarak sayısallaştırılabilir. P50 değeri, hemoglobinin %50'sinin oksijenle satüre olduğu parsiyel oksijen basıncını ifade eder. Hemoglobin-oksijen disosyasyon eğrisi sigmoid görünümdedir. Alveollerdeki yüksek oksijen konsantrasyonlarında hemoglobin oksijen saturasyonunda çok az değişiklik görülürken, düşük oksijen konsantrasyonlarında hemoglobinin oksijene olan afinitesinde hızlı bir azalma saptanır. Oksijen afinitesinde görülen bu hızlı azalma düşük oksijen konsantrasyonlu dokularda hemoglobinin oksijeni bırakmasına ve dokuların daha etkin olarak oksijenlenmesine neden olur. Hemoglobin-oksijen disosyasyon eğrisinde sağa kayma oksijen afinitesinin azalmasına ve doku oksijenizasyonunun artmasına yol açar; sola kayma bunun tam tersi etki gösterir. Oksijen afinitesi azaldıkça P50 yükselir, böylece doku oksijenizasyonu artar.

Hemoglobinin oksijene afinitesi değişik faktörlerden etkilenir; bunların en önemlileri 2,3-DPG, PH ve ısıdır. Oksijen afinitesinin temel belirleyicisi Rapoport-Luebering şantında üretilen 2.3-DPG'nin hücre içi konsantrasyonudur. Deoksihemoglobin konsantrasyonunda artış 2,3-DPG konsantrasyonunun artmasına yol açar; bu hemoglobinin oksijene afinitesini azaltır ve doku oksijenasyonunu arttırır. Asidoz, hemoglobinin oksijene afinitesini azaltır (Bohr etkisi), ısı artışı da benzer etki gösterir. Asidoz ve ısı artışı egzersiz gibi oksijen ihtiyacının arttığı durumlarla ilişkilidir (2).

#### 2.1.2.3. Eritrosit Yaşam Döngüsü

Eritrositler kemik iliğinde yapılırlar. Çekirdeklerini kaybettikten sonra eritroid hücreler 4 gün süreyle ribonükleik asit (RNA) içermeye ve hemoglobin sentezlemeye devam ederler (retikülositler). Normal şartlar altında bu 4 günün üçü kemik iliğinde biri ise dolaşımda geçmektedir. Yaklaşık 120 gün dolaşımda kaldıktan sonra eritrositlerin çoğu (%90) dalakta fagosite edilerek yıkılır (ekstravasküler hemoliz). Hemoglobin, hem halkası ve globin proteinlerine ayrılır. Hem halkasından serbestleşen demir yeni eritrositlerin yapımında kullanılmak üzere kemik iliğine döner veya demir deposuna eklenir. Hem molekülünün tetrapirol halkası açılır, bir

molekül karbonmonoksit serbestlenir ve biliverdin üretilir. Biliverdin dolaşımda karaciğere albumine bağlı şekilde taşınan bilirubine dönüşür (konjüge olmayan veya indirekt bilirubin). Hepatositlerde bilirubin glukronik asitle konjuge olur ve safraya karışır. Bilirubinin çoğu dışkı ile atılır, ancak az bir kısmı ileumda emilerek portal ven aracılığı ile karaciğere geri döner; bu plazmadaki konjüge (direkt) bilirubinin kaynağıdır.

Az sayıda eritrosit (yaklaşık %10) dolaşımda yıkılır (intavasküler hemoliz). Bu intravasküler hemolizden açığa çıkan ve dolaşıma karışan hemoglobinin akibeti değişkendir:

- Hemoglobinin çoğu haptoglobin adı verilen bir plazma proteinine bağlanır. Hemoglobin-haptoglobin kompleksi dolaşımdan hepatositlerce uzaklaştırılır. Patolojik intravasküler hemoliz varlığında dolaşımdaki haptoglobin konsantrasyonu düşer ve serbestlenen tüm hemoglobini bağlamada yetersiz kalabilir.
- Haptoglobine bağlanamayan hem diğer bir plazma proteini olan hemopeksin ile kompleks oluşturur. Bu kompleksler dolaşımdan karaciğer yolu ile uzaklaştırılır.
- Hemopeksine bağlanamayan hem, albumine bağlanarak methemalbumini oluşturur. Karaciğerden ilave hemopeksin sentezlenene dek methemalbumin birkaç gün süre ile dolaşımda kalır.
- Patolojik intravasküler hemoliz varlığında fazla miktardaki serbest hemoglobin böbrek glomerüllerinden filtre edilerek idrara geçebilir. Hemoglobinin bir kısmı renal tübüler epitelyum hücrelerince fagosite edilir, ancak idrara çıkan hemoglobin miktarı tübüler hücrelerin fagositik kapasitesinden fazla ise serbest hemoglobin idrarda bulunabilir. Bu durumda idrar rengi pembe-kırmız bir hal alır. Hemoglobin içeren renal tübüler hücreler de zamanla idrara dökülerek Prussian mavisi gibi demir boyaları ile gösterilebilir (hemosiderinüri) (2).

### 2.1.3. NORMAL ERİTROPOEZ

Dolaşımdaki eritrositler ve kemik iliğindeki eritroid öncüller dahil olmak üzere eritroid hücrelerin toplamına eritron adı verilir. Eritroid öncüller CFU-GEMM (colony-forming unit granülosit, eritrosit, monosit/makrofaj ve megakaryosit)'den

köken alırlar. Eritroid diziye yönlenmişen erken progenitör hücre ‘burst-forming unite-erythroid (BFU-E)’dir; bunu ‘colony-forming unit-erytroid (CFU-E)’ takip eder. Morfolojik olarak olarak ayırt edilebilen en erken eritroid şekil proeritroblasttır; ince kromatinli bir çekirdeği ve koyu mavi bir stoplazması vardır. Olgunlaşma basamağında çekirdekli son eritroid öncül ortokromatofilik eritroblasttır. Sitoplazması yeterli hemoglobin içerdiğinden bazofilisini kaybetmiştir. Ortokromatofilik eritroblastların çekirdeklerini kaybetmesi ile retikülositler oluşur. Retikülositler rutin kulanılan Wright-Giemsa boyası ile ayır edilemezler; görülebilmeleri için ancak yeni metilen mavisi gibi supravital boyalarla muamele edilmeleri gerekir. Retikülositler 4 gün boyunca ribonükleik asit (RNA) içerirler. İlk üç günleri kemik iliğinde geçer 4. gün ise dolaşıma geçerler. Ancak aşırı eritropoetin uyarısı olduğunda retikülositler beklenenden erken dolaşıma katılır ve ortalama 2-2,5 gün dolaşımda kalırlar. Daha sonrada ribonükleik asit (RNA) içeriğini kaybederek olgun eritrositlere dönüşürler (2).

Eritrositler protein içeriğinin %90’dan fazlası oksijen taşıyan molekül olan hemoglobinden oluşan çekirdeksiz, bölünmeyen hücrelerdir. Normal şartlarda dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi 120 gündür. Eritrositlerin en önemli görevi vücuttaki dokulara oksijen taşımaktır. Aneminin başlıca sonucu doku hipoksisidir. Eritropoez feed-back döngüyü kullanır. Böbreğin jukstaglomerüler aparatus bölgesindeki oksijene duyarlı hücreler başlıca eritropoezi düzenleyen hormon olan eritropoetin (EPO) üretimini artırarak lokal doku hipoksisine yanıt verir. Eritropoetin erken hematopoetik hücreler ya da burst forming unit-erythroid (BFU-E) denen erken saptanabilen eritroid öncüllerin üretilmesi ve sürdürülmesindeki rolü çok azdır. Bununla birlikte EPO kemik iliğindeki BFU-E’in geç eritroid öncül hücreler olan colony forming unit-erythroid(CFU-E) hücrelerin proeritroblastlara olgunlaşmasında esastır. Eritropoetinin temel etki mekanizması eritroid öncül hücrelerin programlı hücre ölümü olarak bilinen apopitozisini önlemek ve onların çoğalma ve olgunlaşmalarına izin vermektir. Eritroid öncül hücreler proeritroblast düzeyine olgunlaştığı zaman normoblast, retikülosit ve olgun eritrositler olan daha ileri olgunlaşma evreleri için artık EPO varlığına gereksinim duymaz. Normal koşullarda, eritrosit kitlesinin sabit düzeyde devamı yaşlanmış eritrositlerin yıkımını yeni eritrosit üretimi ile karşılayabilen EPO feed-back döngüsü sayesinde olur. Dolaşımda

EPO yokluğu hiç görülmemesine karşın dolaşımdaki EPO düzeyinin belirgin baskılanması eritrosit üretiminin nerdeyse durmasına yol açar (3).

Hipoksi, böbrekler tarafından algılanarak EPO üretiminin artışına bu ise kemik iliği tarafından artmış eritrosit yapımına yol açar. Hemoglobin miktarı ve dolaşan eritrosit sayısında azalma ve sonuçta azalmış total vücut oksijen taşıma kapasitesine bağlı olarak lokal doku hipoksisi geliştiği zaman mevcut eritrosit açığını kompanze etmek amacıyla böbrekler tarafından üretilen artmış EPO yapımı çok sayıda eritrosit üretimi için kemik iliğini uyarır. Ani gelişen anemiye yanıt olarak dolaşımdaki EPO düzeyi arttığı zaman 2-4 gün içinde kemik iliğinde yeni proeritroblastlar ve normoblastlar görülmeye başlar ve 3-7 gün içinde periferrik kanda yeni retikülositler görülmeye başlar. Dolaşımda normal sayıda eritrositlerin ve normal doku oksijenizasyonunun yeniden sağlanması EPO üretiminde azalmaya yol açar ve eritrosit üretim hızında azalma kandaki normal eritrosit sayısını devam ettirmek için gereken normal bazal düzeye gelir. Eritrositlerde akciğer yoluyla hemoglobine oksijen geçişinin bozulması, arteriovenöz şant, artmış oksijen afiniteli ve dokuya azalmış oksijen salınımıyla giden hemoglobin mutasyonları ya da generalize hipoksemiyi ayırt edemeyen renal sensördeki loklal hasar sonucu azalmış oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak hipoksi geliştiği zaman EPO düzeyinde artış, artmış eritropoez, eritrositoz ve sekonder polisitemiye yol açar (3).

### 2.1.4. Anemi Sınıflaması

Aneminin temel mekanizması eritrositlerin artmış yıkımı ya da kaybı durumları ile kaybedilen eritrositlerin yerine koymak amacıyla kemik iliğinin yeterli sayıda eritrosit üretme yeteneğinin bozulması durumlarına ayrılabilir. Bu sınıflama anemi patofizyolojisini anlamaya ve yapılacak uygun tanısal çalışmaları saptamayı kolaylaştırmasına rağmen, pek çok olguda birden fazla mekanizma aynı anda bulunabilir (4).

Anemiler başlıca iki şekilde sınıflandırılabilir:

1. Morfolojik sınıflandırma
2. Etyolojik sınıflandırma

Morfolojik yaklaşım, MCV başta olamk üzere tam kan sayımının ve periferrik yaymanın değerlendirilmesi ile başlar ve eritrositlerin boyutu değerlendirilir. Morfolojik yaklaşımda bir sorun ameminin erken dönemlerinde morfolojik değişikliklerin belirgin olmaması ve kolayca gözden kaçabilmesidir. Diğer bir problem de herhangi bir morfolojik bozukluğun birden fazla sebeple açıklanabilir olmasıdır (2).

Morfolojik olarak anemiler başlıca 3 gruba ayrılır. Bu gruplar makrositer anemiler, hipokrom mikrositer anemiler ve normokrom normositer anemiler olup tablo 2'de morfolojik, tablo 3'de etyolojik sınıflama verilmiştir (4).

**Tablo 2.** Anemilerin morfolojik sınıflandırılmas (4)

**Makrositer**

- Megaloblastik
  - Vitamin B12 eksikliği
  - Folik asit eksikliği
  - DNA sentezinin herditer bozuklukları
  - İlaçlara bağlı DNA sentezi bozuklukları (kemoterapötikler, antikonvülzanlar, oral kontraseptifler)
- Nonmegaloblastik
  - Eritropoezisin arttığı haller (akut kan kaybı, hemoliz)
  - Eritrosit membran yüzeyinin artığı haller (karaciğer hastalıkları, obstrüktif sarılık, postsplenektomi)
  - Nedeni belirsiz olanlar (miksödem, hipoplastik ve aplastik anemiler)

**Hipokrom mikrositik**

- Demir eksikliği anemisi
- Globin sentezi bozuklukları (talasemiler)
- Porfirin ve hem sentezi bozuklukları (sideroblastik anemi)
- Kronik infeksiyon anemileri

**Normokromik normositik**

- Akut kan kaybı
- Plazma volümünün aşırı derecede artması (gebelik, hidrasyon)
- Hemolitik hastalılar
- Kemik iliği hipoplazileri
- Kemik iliği infiltrasyonları (lösemi, multıpl myeloma, miyelofibrozis vb.)
- Endokrin hastalılar (hipotiroidizm, sürrenal yetersizlik)
- Kronik infeksiyonlar
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Kronik böbrek hastalıkları

**Tablo 3.** Anemilerin etyolojik sınıflandırılması (5)

**I - Kan kaybı**
- Akut: travma
- Kronik: GİS yolundaki lezyonlar, jinokolojik hastalıklar

**II - Yıkım hızının artması (hemolitik anemiler)**
- A-İntrinsik (intrakorpüsküler) eritrosit anomalileri
  - Herediter:
    - Eritrosit membran iskeletinin anomalileri (sferositoz, elliptositoz)
    - Eritrosit enzim eksiklikleri
      - Glikolitik enzimler: piruvat kinaz, hekzokinaz
      - Hekzos monofosfat yolu: G6PD, glutation sentataz
    - Hemoglobin sentezi bozuklukları
      - Globin sentezi eksikliği: talesemiler
      - Yapısal olarak anormal globin sentezi (hemoglobinopatiler): orak hücreli anemi, dengesiz hemoglobinler
  - Edinsel
    - Membran defekti: paroksismal noktürnal hemoglobinüri
- B-Ekstrinsik (ekstrakorpüsküler) anomaliler
  - Antikor aracılı
    - İzohemaglutinler: transfüzyon reaksiyonları, eritroblastozis fetalis
    - Otoantikorlar: idiopatik (pirmer), ilaç nedenli, SLE
  - Eritrositlere mekanik travma
    - Mikroanjiopatik hemolitik anemiler: trombotik trombositopenik purpura, DİC
    - Kardiyak travmatik hemolitik anemi
  - Enfeksiyonlar

**III- Eritrosit üretim bozuklukları**
- Kök hücre proliferasyon ve diferansiasyonu bozuklukları: aplastik anemi, saf eritrosit aplazisi, böbrek yetmezliği anemisi, endokrin hastalık anemileri
- Eritroblast proliferasyon ve matürasyonu bozuklukları
  - Hatalı DNA sentezi: vitamin B12 ve folik asit eksikliği yada kullanım bozukluğu (megaloblastik anemiler)
  - Hatalı hemoglobin sentezi
    - Eksik hem sentezi: demir eksikliği
    - Eksik globin sentezi: talesemiler
  - Bilinmeyen yada multıpl mekanizması olanlar: sideroblastik anemi, kronik enfeksiyonlarda görülen anemiler, kemik iliği infiltrasyonunlarına bağlı gelişen myeloitizik anemiler

### 2.1.5. Fizyopatoloji

Hemoglobinin esas fonksiyonu, akciğerlerden dokulara oksijen transportudur. Anemide, kanın oksijen taşıma kapasitesi azaldığından, dokulara gerekli oksijen taşıma kapasitesi azaldığından dokulara da oksijen miktarıda azalarak doku hipoksisi

gelişir. Hipoksi sonucu, dokuların fonksiyonları bozulur; bundan dolayı aneminin belirtileri pek çok sistemde ortaya çıkar; özellikle kas, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi belirtileri önemlidir (4).

Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı takiben, vücutta mevcut hemoglobinin en etkili bir şekilde kullanılması için bazı kompensatuvar mekanizmalar ortaya çıkar. Bunlar ilk önce eritrositlerde, sonra sirkülasyonda görülür. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir:

- Eritrositlerden dokulara verilen oksijenin artması; her hemoglobin ünitesinin dokulara daha fazla oksijen vermesi ile sağlanır. Bundaki esas olay eritrosit 2,3-DPG (2,3 difosfogliserat)'nın artması ve hemoglobinle birleşmi olup böylece hemoglobinin oksijene affinitesinin azalmasıdır.
- Kardiyak 'output' un artması ve kanın dolaşım hızının artması; bu da kalbin kontraksiyonun ve kalp hızının artması ile sağlanır.
- Total kan volümünün idame edilmesi: yeterli sürkülasyonun sürdürülmesi için plazma volümü artırılarak, total kan hacmi normal veya normale yakın tutulmaya çalışılır. Akut kan kaybını hemen takiben mayi, doku aralıklarından hızla kan dolaşımına geçerek total kan volümü normal sınırlarda tutulmaya çalışılr; kronik anemilerde ise volüm ayarlanması sürekli olarak sağlanmakta olup kan volümü normal veya normale yakındır.
- Kan akışının yeniden düzenlenmesi; oksijen gereksinimi az olan dokulardan, oksijen gereksinimi fazla olan dokulara giden kanın artırılmasıdır. Böylece deride kan akımı azalırken serebral ve kas kan akımı artar.

Bu kompansatuar mekanizmalarda istirahat halinde hastalar asemptomatik iken egzersizle (oksijen ihtiyacının artması sonucu) semptomlar ortaya çıkar. Anemi ağırlaştıkça istirahatte de anemi belirti ve bulguları ortya çıkar (4).

### 2.1.6. Aneminin Belirti ve Bulgular

Anemik hastalarda belirti ve bulgular bizzat aneminin kendisine ve anemiye sebep olan bozukluklara bağlıdır.

Anemide sık görülen belirtiler:

- Azalmış fonksiyonel kapasite

- Halsizlik
- Yorgunluk
- Baş dönmesi
- Çarpıntı
- Efor dispnesi
- Angina pektoris (koroner aterosklerozu olan hastalarda)

Semptomların ağırlığı aneminin boyutuna, aneminin geliştiği süreye, hastanın yaşına ve hastada diğer tıbbi durumlara göre değişir.

Anemi kademeli olarak gelişirse (aylar veya yılar içinde) plazma volümünde artış ve artmış 2,3 difosfogliserat (2,3-DPG) gibi kompansatuar mekanizmalar yoluyla semptomların ortaya çıkışı gecikebilir. Bunun sonucunda hastada hemoglobin düzeyi 8 gr/dl'nin hatta daha düşük değerlerin inilene dek hiçbir belirti görülmeyebilir. Eğer anemi daha hızlı gelişirse (akut kan kaybına bağlı gelişen anemiler) 10 gr/dl'lık hemoglobin düzeyinde bile belirtiler ortaya çıkabilir.

Çocuklar ve genç yetişkinler belirgin derecede düşük hemoglobin düzeylerini az sayıda semptomla tolare edebilirken, kardiyovasküler veya pulmoner hastalığı olan yaşlı kişiler hafif anemiyi bile tolere edemezler. Koroner aterosklerozu olan hastalarda angina pektoris aneminin ilk belirtisi olabilir (1,2).

Aneminin fizik muayene bulguları:

- Solukluk
- Taşikardi
- Belirgin kalp tepe atımı
- Apeks ve sternumun sol kenarı boyunca duyulan sistolik üfürüm
- Genişlemiş nabız basıncı (artmış sistol ve azalmış diyastolik kan basıncı)

Solukluk en sık görülen karakteristik bulgudur. Deri, tırnak yatakları, müköz membranlar ve konjoktivada görülebilir. Bununla birlikte deride solukluk, özellikle yüz derisinde ise anemiye bağlı olduğuna dikkatle karar verilmelidir. Çünkü derinin rengi, sadece kanın hemoglobin içeriğine bağlı olmayıp, deri damarlarının yapısı, cilt altı dokulardaki sıvı miktarı ve cilt pigmentasyonu ile de ilgilidir. Avuç içlerindeki cildin (özellikle avuç içi çizgileri) solukluğu, diğer bölgelerdeki deriye göre solukluğun değerlendirilmesi bakımından daha güvenilirdir. Tırnak yatakları, ağız

mukozası ve konjoktivaların solukluğu anemilerde deriye göre daha belirgindir. Pernisiyöz anemide cilt, limon sarısı renginde olabilir (1,2).

### 2.1.7. Anemili Hastaya Genel Yaklaşım

#### 2.1.7.1. Öykü

Öyküde yer alması gereken başlıca sorular tablo 4'da sıralanmıştır.

**Tablo 4.** Klinik Öykü: Önemli Sorular (2)

| Soru | Anlamı |
|---|---|
| Semptomların başlaması: sinsi veya ani | Besin eksiklikleri sinsi, hemoliz ani başlangıçlı olma eğilimindedir |
| Semptomların süresi | Besin eksiklikleri uzun sürede, hemoliz kısa sürede ortaya çıkar |
| Önceki kan sayımı? Ne zaman ve ne sebeple? | Daha önceki kan sayımının normal olması kalıtsal bir bozukluğu dışlar |
| Eski anmi tanısı? Ne zaman ve hangi koşullarda? | Eski hastalığın nüksü olasılığı açısından |
| Demir, folat veya B12 tedavisi? Ne zaman ve hangi koşullarda? | Eski hastalığın nüksü olasılığı açısından |
| Ailede anemi öyküsü | Olası kalıtsal hemoglobinopati, talesemi, membran kusuru veya enzim eksikliğ açısından |
| Barsak haraketlerinde değişiklik? Siyah veya zift gibi dışkı? Hematokezya? | Peptik ülüser hastalığı, kolon karsinomu veya diğer GİS malignitesine bağlı demir kaybı; folat veya vitamin B12 eksikliğine bağlı malabsorpsiyon |
| Beslenme: et, süt ürünleri, taze meyve ve sebzeler | Hastanın demir (et), folik asit (taze meyve ve sebzeler) ve vitamin B12 (et, süt ürünleri) alımı yeterlimi? |
| İlaçlar | Folat metabolizması ile etkileşim (trimetoprim, antiepileptikler); enzim eksikliğinde hemolize yol açan oksidan ilaçlar; nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı gastrit veya peptik ülüser sonucu kan kaybı |
| Tıbbi özgeçmiş | İnflamatuar hastalılara veya maligniteye bağlı kronik hastalık anemisi; renal hastalıkta azalmış eritropoietin yapımı |
| Alkol tüketimi | Alkol folat metabolizması ile etkileşir; karaciğer hastalığı |
| Menstürasyon öyküsü (kadınlarda) | Menorajide demir kaybı |
| Üreme öyküsü (kadında) | Hamilelikte demir kaybı |
| Mesleki anamnez ve hobiler | Kemik iliği için toksik olan kimyasal maddelere maruziyet (organik çözücüler, hidrokarbomlar) |
| Sarılık ve idrar renginde koyulaşma? | Hiperbilirubinemi hemoliz veya infektif eritropoieze işaret edebilir |
| Kilo kaybı | Malignitelerde sık görülür; megaloblastik anemide de görülebilir |
| Ateş, gece terlemesi | Malignitelerde sık görülür; kronik infeksiyonu işaret edebilir |
| Karında rahatsızlık veya dolgunluk | Lenfoma, kronik karaciğer hastalığı, miyeloproliferatif bozukluklarda splenomegali görülür |
| Ağız ve dilde yara | Megaloblastik anemide sıktır; demir eksikliğinde de görülebilir |
| Parastezi, uyuşma, güç kaybı | Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik hastalıklarda görülür |

### 2.1.7.2. Fizik Muayene

Anemili hastada özellikle dikkat edilmesi gereken fizik muayene bulguları tablo 5'da özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Anemik Hastalarda Fizik Muayene (2)

| Sistem | Bulgular |
|---|---|
| **Genel görünüm** | Hemoliz veya megaloblastik anemide sarılık; kaşeksi; tiroid hastalığına bağlı tremor veya miks ödem; karaciğer hastalığında 'spider anjiom'; demir eksikliğinde kaşık tırnak |
| **Göz** | Hemolize bağlı skleral ikter; demir eksikliği ve diğer anemilerde retinal hemorajiler |
| **Baş - boyun** | Demir eksikliği veya megaloblastik anemilerde glossit veya angüler stomatit |
| **Kardiyak** | Endokarditte bakteriyel vejetasyonlara bağlı üfürümler; anemide masum üfürümler |
| **Karın** | Kronik hemolitik anemilerde splenomegali; lenfoma veya miyeloproliferatif bozukluklarda hepatosplenomegali; intaabdominal malignitye bağlı kitle |
| **Lenfatik sistem** | Lenfomada lenfadenopati |
| **Sinir Sistemi** | Kobalamin eksikliğine bağlı periferrik nöropati, serebeller veya kortikal disfonksiyon |

### 2.1.7.3. LABORATUAR TETKİKLER

En önemli laboratuar tetkik eritrosit indekslerini, lökosit sayısı ve formülünü, trombosit sayısını da içeren bir tam kan sayımıdır. İyi yapılmış bir periferrik yaymanın incelenmesi kritik önem taşır ve tanı koydurucu olabilir. Önemli biyokimyasal parametreler serum kreatinin, kalsiyum, bilrubinleri içerecek şekilde karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH), total protein ve albumin değerleridir. Düzeltilmiş retikülosit sayımı ve retikülosit yapım indeksi (RPI) hesaplanmalıdır.

Düzeltilmiş retikülosit sayısı aşağdaki formül ile hesaplanarak bulunur:

*Düzeltilmiş retikülosit sayısı=retikülosit sayısı x (hastanın hemotokriti/45)*

Retikülosit yapım indeksi (RPI) ise düzeltilmiş retikülosit sayısının bir düzeltme faktörüne bölünmesi ile elde edilir. Düzeltme faktörü aneminin ağırlığına göre değişkenlik gösterir (Tablo 6).

*Retikülosit yapım indeksi (RPI) = Düzeltilmiş retikülosit sayısı / Düzeltme faktörü*

**Tablo 6.** Retikülosit yapım indeksi düzeltme faktörleri (2)

| Hemotokrit | Düzeltme Faktörü |
|---|---|
| 40 | 1.0 |
| 35 | 1.5 |
| 25 | 2.0 |
| 15 | 2.5 |

Bu ön tetkiklerin ardından hastanın klinik durumuna ve alınan sonuçlarına göre ek testler istenebilir. Bu ek testler arasında demir göstergeleri (serum ferritini veya serum demir/transferin/saturasyon), folik asit ve kobalamin düzeyleri, hemoglobin elektroforezi ve direkt antiglobulin (Coombs) testi sayılabilir.

Tetkikler olası nedenlere göre uygun bir sıra içinde istenmeli ve sonuçlara göre ayrıcı tanı yinelenerek ek tetkikler planlanmalıdır. Pratikte sıklıkla yapılan bir hata anemi ile ilgili tüm testlerin topluca istenmesidir. Bu durum maliyeti yükselttiği gibi tetkikleri isteyen hekimin de yetersizliğini gösterir.

Aşağda MCV temel alınarak anemili hastaya laboratuar yaklaşımın nasıl yapılabileceği özetlenmiştir. Doğal olarak, her hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, klinik ve laboratuar verileri ışığında bu yaklaşım kişiselleştirilmelidir (1,2).

### 2.1.8. Mikrositer (MCV<80 FL) Aneminin Değerlendirilmesi

Mikrositer aneminin değerlendirilmesinde kilit rol oynayan tetkikler demir göstergeleri ve periferrik yaymanın incelenmesidir. Mikrositer aneminin en önemli sebebi demir eksikliğidir. Demir göstergeleri demir eksikliği anemisini doğrularsa bir sonraki basamak demir kaybının nedeninin (kan kaybı, yetersiz alım) belirlenmesi ve uygun tedavinin başlanmasıdır. Demir eksikliği anemisi gösterilmezse bir sonra yapılaması gereken tetkik β-talasemi (artmış hemoglobin A2) veya başka hemoglobinopatilerin tanınabilmesi açısından bir hemoglobin elektroforezi yapılmasıdır. α – talasemi tanısı çoğunlukla bir dışlama tanısıdır. Demir eksikliği olmayan ve hemoglobin elektroforezinde artmış hemoglobin A2 görülmeyen mikrositer anemi genellikle α – talasemidir. Bu durumlarda hastanın etnik kökeni ve

aile hıkayesinin de göz önüne alınmasında yarar vardır. Periferrik yaymada hedef hücrelerin ve bazofilik noktalanmanın varlığı araştırılmalıdır. Ailenin diğer bireylerine ait tam kan sayımı periferrik yaymalarının incelenmesi de tanıda yardımcı olabilir. Mikrositer anemi şeklinde ortaya çıkabilecek bir kronik hastalık anemisi de mutlaka dışlanmalıdır. Tüm bu nedenlerin hiçbirinin gösterilmediği durumlarda ringed sideroblastların varlığının araştırılması açısından kemik iliği incelemesi gerekebilir (1,2).

### 2.1.9. Makrositer (MCV>100 FL) Aneminin Değerlendirilmesi

MCV'nin yüksek olduğu aneminin değerlendirilmesinde ilk ve en önemli basamak megaloblastik aneminin dışlanmasıdır. Megaloblastik anemide periferrik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon ve oval makrositler izlenir. MCV de tanıda yardımcı olabilir; megaloblastik anemide MCV genellikle >120 fl iken megaloblastik anemi dışındaki makrositer anemilerde bu değer genelikle 115 fl ve altındadır. İlk yapılması gereken laboratuar tetkikler serum kobalamin, serum folat ve eritrosit folat düzeylerine bakmak olmalıdır. Eğer bunlardan bir düşük saptanırsa sebebinin saptanarak tedaviye başlanması gerekir. Tetkiklerin hepsinin normal olması durumunda hemorajik ve hemolitik bir hadise açısından retikülosit sayısı ve retikülosit üretim indeksi (RPI) hesaplanmalıdır. Periferrik yayma da yararlı olabilir; örneğin polikromazinin varlığı retikülositozu, hedef hücrelerin varlığı karaciğer hastalığını düşündürür. Retikülositoz doğrulandığı takdirde, altta yatan hemolitik veya hemorajik hadise araştırlmalıdır. Bu durumda yapılması gereken tetkikler direkt antiglobulin (Coombs) testi, hemoglobin elektroforezi ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği için tarama yapılmasıdır (1,2).

### 2.1.10. Normositer (MCV 80-100 FL) Aneminin Değerlendirilmesi

Normositer aneminin değerlendirilmesinde ilk adım, klinik öykünün irdelenmesidir. Hastada kronik hastalık anemisine sebep olacak bir hastalık olup olmadığı, böbrek yetersizliği, tiroid hastalığı veya başka endokrin bozuklukların varlığı sorgulanmalıdır. Erken dönem demir eksikliği veya kombine besin

eksiklikleri açısından demir, folat ve kobalamin düzeylerine bakılmalıdır. Retikülosit sayısı yüksekse hemoglinopatileri dışlamak için hemoglobin elektroforezi, G6PD eksikliği açısından bu hastalığa yönelik tarama ve bazı durumlarda direkt antiglobulin (Coombs) testi istenmelidir. Retikülosit sayısı düşükse kronik hastalık anemisi, kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı veya kemik iliği hasarı söz konusu olabilir. Aşikar bir neden bulunamayan durumlarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapılmalıdır (1,2).

### 2.1.11. Yüksek Retikülosit Yapım İndeksli Anemi

Artmış retikülosit yapım indeksi ile giden anemilerde ön planda kan kaybı (hemoraji) veya artmış eritrosit yıkımı (hemoliz) düşündürür. Akut veya yeni kanama sonucunda gelişen anemide genellikle klinik öykü ve fizik muayene bulguları tanı koydurucudur. Hemolitik anemiler aşağda sözü edilen çeşitli grupları içerir:

- İnfeksiyöz, kimyasal veya fiziksel ajanlara bariz maruz kalma
- Pozitif direkt antiglobulin testi (immün hemolitik anemi)
- Antiglobulin testinin negatif olduğu sferositik anemi (en sık olarak herditer sferositoz)
- Periferrik yaymada spesifik morfolojik bozukluk gösteren hemolitik anemi (orak hücreler, eliptositler, şistositler)
- Hemolobinopatiler, talasemiler, enzim eksiklikleri, metabolik bozukluklar ve paroksismal noktürnal hemoglobinüri gibi çeşitli durumlar

Tanısal yaklaşımda ilk adım hemoraji varlığının gösterilmesi veya dışlanmasıdır. Daha sonra hastanın yukarda belirtilen hemolitik anemi kategorilerinden hangisine dahil olduğu araştırılmalıdır. Kan kaybı varlığı açısından klinik öykü gözden geçirilmelidir. Kalıtsal hemolitik anemiye yatkınlık yaratacak bir ailesel anemi hikayesi veya etnik zemin varlığı sorgulanmalıdır (Afrika kökenli Amerikalılarda orak hücreli anemi, Afrika, Akdeniz ve Uzak Doğu kökenlilerde talasemiler). Bazı ilaçlar enzim eksiklikleri olan kişilerde oksidatif strese neden olabilir. Periferrik yaymadaki morfolojik bozukluk spesifik bir nedene işaret edebilir(orak hücreler, sferositler, blister hücreler). Bilinen bir neden saptanmadığında direkt antiglobulin (Coombs) testi ve antikor tarama (indirekt

Coombs) testi yapılamlıdır. Kalıtsal bir hemoglobinopati şüphesi varsa hemoglobin S çözünürlük testi veye hemoglobin elektroforezi yapılmalıdır (1,2).

## 2.2. DEMİR EKSİKLİĞİNE YAKLAŞIM

Demir eksikliği, aneminin en sık sebebidir ve klinik tıpta en sık karşılaşılan durumlardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, demir eksikliği prevalansı üzerine yapılan bir çalışmada, erişkin kadınların %14'ünde, erişkin erkeklerin ise %5'inde serum demir düzeyleri düşük bulunmuş ve kadınların %4-6'sıyla, erkeklerin %3'ünde anemi saptanmıştır (2). Yüksek sosyoekonomik düzeyden gelen kızlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da çalışma gurubunun %24'ünde demir depolarının boş olduğu, %42'sinin ise optimal değerlerin altında bulunduğu görülmüştür (2). Günümüzde dünya nüfusunun %10-30'unda demir eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (2).

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin eş anlamlı olmadığına dikkat edilmelidir. Pek çok insanın depo demir değerleri normalden düşük olmakla birlikte anemik değildirler. Anemi görülmese bile, demir eksikliğinin çocuklarda büyüme ve psikomotor gelişme geriliği, erişkinlerde çalışma kapasitesi ve mental fonksiyonlarda azalma gibi olumsuz etkileri vardır. Anemi demir eksikliğinin geç bir bulgusudur; kemik iligi demir depoları tamamen boşaldıktan sonra hemoglobin düşmeye başlar. MCV ise daha da geç düşer. Ancak MCV normalin altına inmeden önce periferrik yaymada mikrositer eritrositler görülebilir.

Mikrositozun yokluğu demir eksikliği anemisini dışlamaz (2).

### 2.2.1. Demir Emilimi ve Demir Döngüsü

Bir erkek vücudunda ortalama 4 gr (4000 mg) demir vardır. Bu demir içeriğinin yaklaşık yarısı eritrositler ve eritroid öncüller (eritron) içinde, dörte birlik kısmı diğer dokularda, az bir kısmı (3-6 mg) transferrine bağlı olarak plazmada yer alır. Geri kalan 1 gr'lık kısmı ise vücut demir depo havuzunu oluşturur. Ortalama bir kadında demir miktarı, gerek eritron içinde gerekse demir depolarında daha azdır.

Üretken çağdaki kadınlarda ferritin ve hemosiderin şeklinde demir yaklaşık 250-300mg kadardır, bazılarında ise demir depoları tamamen boş olabilir.

Demir yaşam için gerekli olmakla birlikte yüksek dozlarda yaşamsal tehdit oluşturabilir. Demir hemoglobin yanı sıra miyoglobin, sitokrom oksidaz ve birçok başka enzimin yapısında yer alır.

- Demir eksikliği anemiye, immün sistemin zayıflamasına ve fiziksel ve entelektüel performansın bozulmasına neden olur.
- Demir fazlalığı (hemokromatoz) karaciğer sirozuna, hepatoselüler karsinoma, kalp yetmezliğine, aritmilere, diyabetes mellitusa, hipopitüiterizme yol açabilir.
- Vücut demir deposu başlıca demir emiliminin sınırlandırılması ile düzenlenir. Demir atılımı göreceli olarak sabittir ve bunu artıracak fizyolojik mekanizmalar yoktur.

Demir, gastrointestinal sistemi örten epitelyal hücreler ile derideki skuamöz hücrelerin dökülmesiyle kaybedilir; ayrıca terle de az miktarda demir kaybı olur. Bu zorunlu demir kaybı erişkin erkekler ve postmenepozal kadınlarda günde yaklaşık 1 mg iken adet gören kadınlarda 2 mg düzeyindedir. Yaşamın ilk 18 ayında (özellikle prematürelerde), büyümenin hızlı olduğu ergenlik döneminde ve gebelikte demir gereksinimi artar. Bir kadın gebelik esnasında ortalama 750 mg demir kaybeder; bunun 225 mg'ı fetus tarafından özellikle son trimesterde alınır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde besinlerle ortalama günlük demir alımı yaklaşık 10-20 mg civarındadır (her 1000 kalori için 6-7 mg). Normal şartlar altında bu demirin ancak 1-2 mg'ı bağırsaklardan emilir. Demir eksikliği durumunda demir emilimi normalin beş katına çıkabileceği gibi artmış demir varlığında emilim günlük 0.5 mg'a kadar düşer. Besinlerle alınan demir iki şekilde olur; hem demiri ve hem-dışı (non-hem) demir. Hem demiri mukozal hücreler tarafından kolaylıkla ve etkin bir biçimde emilebilir. Hem dışı demirin emilimi ise daha zordur ve birçok besinsel faktörden etkilenir.

Hem demiri etten gelir. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyetteki demirin yaklaşık %10-15'i bu yolla alınır; az gelişmiş ülkelerde et tüketimi daha az olduğunda bu oran daha düşüktür. Hem halkası bozulmadan mukozal hücrelerden emilir. Hem mukozal hücrelerin sitoplazmasına girdiğinde içindeki demir ayrılır ve

hem dışı demirle birlikte ortak bir havuzda toplanır. Emilimin ilk aşamasını kolaylıkla geçen hem demiri ikinci aşamada hem dışı demirle aynı yollu izler.

Besinsel demirin çoğunluğu hem dışı halde alınır. Hem-dışı demir sebze, hububat ve tahıllardan gelir. Hem-dışı demirin büyük kısmı ferrik ($Fe^{+3}$) formdadır ve emilebilmesi için ferröz ($Fe^{+2}$) hale dönüştürülmesi gerekir. Bu dönüşüm ancak gastrik asit varlığında gerçekleşir; askorbik asit dönüşümü kolaylaştırır. Hububat içindeki fitatlar, çay ve kahve içinde bulunan tannatlar, ayrıca fosfat, kalsiyum ve çinko gibi demir şelatörleri emilimi azaltır. Bazı sebze proteinleri, yumurta proteinleri ve inek sütü de demir emilimini etkileyen faktörler arasındadır. Ancak anne sütü arttırır. Gastrik asit yokluğunda (aklorhidri) ferrik demir ferröz demire dönüşmediği için emilimde bozulur.

Demir emiliminin çoğu ince bağırsakların proksimalinde, özellikle duodenumda gerçekleşir. Demir emilmesi için iki basamaktan geçmesi gerekir;

1. Gastrointestinal sistemi döşeyen mukozal hücreler tarafında emilimi.
2. Mukozal hücrelerden plazmaya geçiş.

Demir plazmada transferrine bağlı olarak taşınır. Transferrin ferrik demire afinite gösteren ve karaciğerde üretilen bir proteindir. En çok eritroblastlarda olmak üzere hemen tüm hücrelerin üzerinde demir- transferrin kompleksi transferrin reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içine fagosite edilir. Hücre içinde demir transferrinde ayrılır, transferin reseptörü hücre yüzeyine dönerken transferrin de dolaşıma geri verilir.

Demir Depoları:

Başlıca demir depo yerleri kemik iliğindeki makrofajlar ve karaciğerdeki retiküloendotelyal hücrelerdir (Kupffer hücreleri). Demir iki şekilde depolanır:

- Acil kullanım için gerekli demiri depolayan ferritin
- Uzun vadede kullanılabilecek olan hemosiderin; acil durumlarda hemosiderin şeklinde depolanan demirin kullanımı sözkonusu değildir.

Vücut demir depolarını düzenlediği öne sürülen iki mekanizma vardır. Mekanizmalardan birincisi depo düzenleyici, ikincisi ise eritroid düzenleyici olarak adlandırılr.

- Depo düzenleyici temel olarak hem dışı (non-hem) demirin gastrointestinal sistemden emilimini kontrol eder; emilim demir depolarıyla ters orantılıdır.
- Eritroid düzenleyici eritropoiez tarafından yönlendirilir; artmış eritropoiez demir emilimini de artırır. Eritroid düzenleyici depo düzenleyiciden daha baskındır; örneğin kronik olarak eritropoiezin artmış olduğu kronik hemolitik anemi gibi durumlarda vücut demir depoları artmış olmasına rağmen demir emilimi yüksek oranda devam eder. Demir emiliminde temel kısıtlayıcı faktör demirin mukoza hücrelerinden plazmaya geçişidir.

Demir Döngüsü:

Ortalama bir insanda her gün 25 ml eritrosit (= 25 mg demir) retiküloendotelyal sistem makrofajları tarafından fagosite edilir. Bu demirin yaklaşık 20 mg'ı hızla hemoglobin şeklinde eritrositlere geri verilir. Az bir miktarı diğer dokulara geçer ve geri kalan demirin büyük kısmı demir depolarına eklenir. Günde yaklaşık 1 mg demir gastrointestinal sistem, deri ve ter ile kaybedilirken eşit miktarda demir bağırsaklarda emilerek alınır. Üretkenlik çağında bir kadın adet kanamaları ile oluşan kayıpları karşılayabilmek için günde ek olarak 1 mg daha fazla demir almalıdır.

Demir Göstergeleri:

Vücudun demir durumunu gösteren dört değer vardır:

- Serum demiri
- Serum transferrin düzeyi (veya demir bağlama kapasitesi)
- Transferin satürasyonu
- Serum ferritini

Transferrin satürasyonu serum demirinin total demir bağlama kapasitesinin yüzde olarak ifade edilmesidir. İnflamasyon veya hastalık yokluğunda, ferritin düzeyi doğrudan doğruya vücut demir depolarıyla orantılıdır ve en faydalı göstergedir. Daha yeni bir test olan transferrin reseptör düzeyi, anemi tanısında yararlıdır (2).

### 2.2.2. Demir Eksikliğinin Sebepleri

Demir eksikliği, yetersiz demir alımı, demir malabsorpsiyonu veya emilenden daha fazla demirin kaybedilmesinden kaynaklanır (Tablo 7). Demir ihtiyacının arttığı bebeklik, erken çocukluk ve gebelik gibi dönemlerde diyetle yetersiz demir alınması da demir eksikliğine yol açabilir. Yetersiz demir alımı, özellikle yoğun menstruasyon kanaması olan kadınlarda demir depolarında azalmaya neden olabilir. Gebelik sayısı çok olan kadınlarda demir eksikliği riski daha yüksektir: her gebelik ~500-700 mg demir kaybına sebep olmakta; kan hacmini arttırmak için ek olarak 450mg demir ihtiyacı doğmaktadır. Ortalama olarak, gebelik süresince günde 2,5mg demir emilimine ihtiyaç vardır. Özellikle gelişmekte olan Ülkerlerde ve Amerika Birleşik Devletleri'nin ekonomik yönden kısıtlı bölgelerinde diyetle yetersiz demir alımına bağlı demir eksikliği sık görülür.

- Demir eksikliğinin erişkin erkeklerde en sık, erişkin kadınlarda ise ikinci sıklıkta görünen sebebi gastrointestinal kanamadır. Aksi ispat edilene dek, erişkin erkeklerde ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülen demir eksikliğinin gastrointestinal kanamaya bağlı olduğu varsayılmalıdır. Tanı koymada gecikilmesi erken dönem tedavi edilebilir bir gastrointestinal karsinomun metastaz yapacak düzeye ilerlemesine neden olabilir.
- Bir menstruasyon periyodunda ortalama olarak 35ml (20-80ml arasında değişir) kan kaybedilir. Kadınların mestrual dönemlerine ilişkin değerlendirmeleri çok güvenilir değildir. Aşırı menstrual kanamanın sadece tamponlarla kontrol altına alınmaması, bir peryod süresince 12'den veya bir günde 4'ten fazla ped kullanması, pıhtı şeklinde kanama (özellikle 2cm'den daha büyük çaplı) ve kanama süresinin 7 günden fazla olmasıdır.
- Demir eksikliği sütçocukluğu döneminde, özellikle çoklu gebeliklerde dünyada gelen, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sıktır.

Demir malabsorpsiyonu nadir olsa da görülebilir. Gastrik asit yapımının yetersiz olduğu durumlarda (aklorhidri) ferrik ($Fe^{3+}$) demirin emilimi bozulsa da, hem demiri ve ferröz demir yeterince emilebilir. Parsiyel veya total gastrektomi veya vagotomi ile birlikte yapılan gastroenterestomi gibi cerrahi girişimlerden sonra demir eksikliği ve anemi sıkça görülebilir (2).

**Tablo 7.** Demir eksikliğinin sebepleri (2)

| |
|---|
| **Yetersiz demir alımı** |
| • Diyetle yetersiz demir alınması |
| **Demir emiliminde azalma** |
| • Aklorhidri<br>• Gastrik rezeksiyon<br>• Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi)<br>• Pika |
| **Demir kaybında artış** |
| • Gastrointestinal kanama<br>  o Neoplazmlar<br>  o Nonsteroidal antiinflamatuar kullanımına bağlı eroziv gastrit<br>  o Peptik ülser hastalığı<br>  o Eroziv özofajit<br>  o İnflamatuar barsak hastalığı (crohn hastalığı, ülseratif kolit)<br>  o Divertikül<br>  o Hemoroidler<br>  o Mekel divertikülü<br>  o İnfeksiyonlar: kancalı kurtlar, şistozomazis<br>• Aşırı menstural kan kaybı<br>• Sık aralıklarla kan bağışı<br>• Hemoglobinüri: paroksismal noktürnal hemoglobinüri, iyi işlemeyen yapay kalp kapağı<br>• Herediter hemorajik telanjiektazi (Rendu-Osler-Weber sendromu)<br>• Hemodiyaliz<br>• İdyopatik pulmoner hemosideroz<br>• Koşucu anemisi |
| **Artmış demir ihtiyacı** |
| • Sütçocukluğu<br>• Gebelik<br>• Emzirme |

### 2.2.3. Klinik Özellikler

Genel hatlarıyla demir eksikliği anemisinin bulguları diğer anemi türleriyle aynıdır: yorgunluk, efor dispnesi ve baş dönmesi. Demir eksikliğine özgü az sayıda bulgu ve belirti arasında kaşık tırnak, glossit (dilde yanmaya da yol açan dil papilalarının atrofisi), ağız kenarında çatlaklar veya ülserasyonlar (angüler stomatit), özofagus cepleri veya darlıklarına bağlı disfaji sayılabilir. Disfaji, angüler stomatit ve hipokromik aneminin bir arada varlığı Plummer-Vinson veya Paterson –Kelly

sendromu olarak adlandırılır. Demir eksikliğine bağlı bu bulgular günümüzde nadirdir.

Pika, normalde yenilmeyen maddelerin alışkanlık halinde tüketilmesidir. Demir eksikliğinin hem sebebi hem de bir bulgusudur. Pikaya özgü örnekler arasında jeofaji (toprak veya kil yenmesi), pagofaji (buz) ve amilofaji (çamaşır kolası) sayılabilir. Besin pikası ise tek tip bir besinin (tahıl, patates cipsi, havuç veya çiğ patates gibi) aşırı tüketilmesidir. Çoğu olguda pika demir eksikliğinin bir bulgusudur ve demir eksikliği ortadan kalkınca bu alışkanlıktan vazgeçilir. Ancak, pika kültürel bir fenomen olarak demir eksikliğinin indükleyebilir. Çamaşır kolası ve kil demir emilimini bozabilir (2).

### 2.2.4. Laboratuar

Demir eksikliği anemisi sıklıkla hipokrom (yaymada eritrositlerin artmış merkezi solukluğu), mikrositerdir (düşük MCV). Ancak, demir eksikliğinin erken döneminde MCV normaldir; bu dönemde, dikkatle incelendiğinde periferrik yaymada hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir.

- Demir eksikliğinde, önce kemik iliği demir depoları tamamen boşalır, bunu sırasıyla hemoglobin ve MCV'nin düşüşü izler. Megaloblastik anemide bunun tersi söz konusudur: MCV artışı hemoglobin düşüşünden önce gerçekleşir.
- Kombine beslenme bozukluğunda (demire ek olarak kobalamin veya folik asit eksikliği) MCV normal olabilir. Ancak periferrik yaymada hipersegmente nötrofiller ve muhtemelen hem mikrositler eritrositlerin hem de makrositler eritrositlerin bir arada olduğu dimorfik patern bulunabilir (2).

#### Demir İndeksleri

Demir durumunun değerlendirilmesinde kullanılan başlıca labarotuar tekikleri; serum demir konsantrasyonu, serum transferin veya total demir bağlama kapasitesi (TDBK), demir satürasyonu ve serum ferritin düzeyidir. Serum demiri,

demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinden düşer. Transferrin (TDBK) demir eksikliğinde artma, kronik hastalık anemisinde ise azalma eğilimindedir. Hem demir eksikliği hem de kronik hastalık anemisinde demir satürasyonu azalır ancak bu azalma demir eksikliğinden daha belirgindir (demir eksikliğinde <%10, kronik hastalık anemisinde >%10). Serum ferritin düzeyi, demir eksikliğinde düşük, kronik hastalık anemisinde normal veya yüksek bulunur.

Vücut demir depolarını en iyi gösteren yegane tetkik serum ferritin düzeyidir. Durumu karmaşıklaştıran ek bir faktör yoksa serum ferritin düzeyi vücut demir depoları ile doğru orantılıdır. Ancak ferritin aktuz faz reaktanı olduğundan (inflamasyonla arttığından), akut veya kronik inflamasyon varlığında serum ferritin düzeylerini değerlendirmek güç olabilir. Düşük serum feritini (<15ng/ml veya 15µg/l) inflasmasyonun varlığından bağımsız olarak demir eksikliğinin güçlü bir kanıtıdır. Serum ferritin düzeyinin yüksek veya normal değerlerin üst sınırına yakın bulunması (~>150-200 ng/ml veya 150-200 µg/l) inflamasyondan bağımsız olarak demir eksikliği olmadığına işaret eder. Bu değerler arasında yer alan durumlarda ise inflamasyonun varlığında demir eksikliği olup olmadığını anlayabilmek için ek tetkiklerin (serum demiri, TBDK, demir stürasyonu, kemik iliği incelemesi, demir boyası) yapılmasına gerek duyulur (2).

### 2.2.5. Demir Eksikliğinin Ayırıcı Tanısı

Demir eksikliği ayırıcı tanısında öncelikle talasami, kronik hastalık anemisi (ağır olgular), sideroblastik anemi ve diğer hemoglobinopatiler gibi mikrositer anemi yapan sebepler yer alır. Kurşun toksisitesi de göz önüne alınması gereken bir ayırıcı tanıdır.

### 2.2.6. Tanısal Değerlendirme

ABD'de mikrositer aneminin en sık görülen sebebi demir eksikliği olduğundan tanısal değerlendirmede öncelik demir eksikliğinin doğrulanması veya dışlanması olmalıdır. Anamnezde özellikle demir eksikliğine sebep olabilecek aşırı menstrual

kanama veya GİS kanamaları sorgulanmalıdır. Fizik muayenede glosit, angüler stomatit, kaşık tırnak varlığı araştırılmalıdır. Dışkıda gizli kan aranmalıdır (2).

**Laboratuar Değerlendirme**

Laboratuar değerlendirmede ilk etapta serum ferritin veya serum demiri, TDBK ve demir satürasyonuna bakılmalıdır. Bu tetkiklerin sonucu demir eksikliğini düşündürürse ikinci adım olarak bunun sebebi araştırılmalıdır. Mikrositer anemili bir hastada demirle ilgili testler demir eksikliği anemisi düşündürmüyorsa hemoglobin elektroforezi yapılarak bir β-talasemi veya hemoglobinopati olup olmadığı araştırmalıdır. Çocuklarda demir eksikliği dışlandığında serum kurşun düzeyine bakılmalıdır. Demir eksikliği tanısı için kemik iliği incelemesine ancak serum demir indekslerinin yol gösterici olmadığı durumlarda gerek duyulur. Kemik iliğinde genellikle hafif bir eritroid hiperplazi görülür; genç eritroid öncüller, soluk ve küçük görünümlüdür. Depo demiri tamamen yok olmuş olmalıdır. Kemik iliğinde az da olsa boyanabilir boyutta demir bulunması demir eksikliği tanısını dışlar.

- Kemik iliği biyopsi metaryalinin dekalsifikasyonu da demirin uzaklaşmasına neden olur. Bu sebeple, dekalsifiye kemik iliğinde Prusya mavisi ile demir depolarının azalmış görülmesi demir eksikliği için kanıt oluşturmaz. Demir eksikliğinden emin olmak için, demir boyasının kemik iliği aspirasyonlarında veya dekalsifiye edilmemiş kemik iliği materyali üzerinde yapılması gerekir.
- Yüksek çinko protoporfirin düzeyi (zinc erythrocyte protoporphyrin [ZEP] diğer adayla serbest eritrosit protoporfirini) hem duyarlı hem de basit ve ucuz bir yöntem olması sebebiyle demir eksikliği anemisi için tarama testi olarak önerilmelidir. Ancak kronik hastalık anemisi, kurşun zehirlenmesi ve diğer bazı durumlarda da ZEP yüksek bulunmuştur. Bu nedenle toplum taramaları için kullanılabilir ancak bireysel bazda mikrositer aneminin tanısında yararlılığı tartışmalıdır (2).

### 2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi

Demir eksikliğine yol açan primer neden (fazla adet kanaması, gastrointstinal kanser) uygun şekilde tedavi edilmelidir. Demir depolarını tamamlamaya yönelik en etkin ve ucuz yöntem oral demir replasmanıdır. Genel olarak, demir emilimini engelleyen belirgin bir gastrointestinal patoloji yoksa oral replasman ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Parenteral demir tedavisinin oral tedaviye göre bariz bir üstünlüğü olmadığı gibi oral tedaviden daha masraflıdır ve daha fazla potansiyel yan etkiye sahiptir (2).

## 2.3. MEGALOBLASTİK ANEMİ; VİTAMİN B12 (KOBALAMİN) VE FOLAT EKSİKLİĞİNE YAKLAŞIM

Megaloblastik anemiler DNA sentezindeki bozukluktan kaynaklanır. Her ne kadar megaloblastik anemi terimi bulguların temelde, gelişmekte olan eritroblastlarda görüldüğüne işaret etse de aynı mekanizma granülosit öncüllerini, megakaryositleri, gastrointestinal sistem mukozasını ve vücut genelinde replike olan her türlü hücreyi etkilemektedir. Megaloblastik aneminin klinikte karşılaşılan en sık sebepleri kobalamin ve folik asit eksiklikleridir. Benzer tablo, DNA sentezi bozan kemoterapi ilaçlarına, HİV enfeksiyonu tedavisine kullanılan nükleosid analoglarına ve antifolat ilaçlara (metotreksat, sulfa antibiyotikler, trimetoprim gibi) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kobalamin eksikliği nörolojik bozukluklara da yol açabilir.

Megaloblastik anemilerle diğer makrositer anemilerin ayrımının yapılması önemlidir. Her ikisinde de eritrosit boyutu artmıştır (yüksek MCV). Ancak hemen hemen tüm megaloblastik olguları makrositerken, çoğu makrositer anemi olgusu megaloblastik değildir. Makrositer aneminin en sık görülen sebepleri karaciğer hastalığı, retikülositoz ve alkolizmdir (Tablo 8). Ortalama eritrosit volümü çoğuğu makrositer anemi olgusunda hafifçe yükselmiştir (~100-110 fl) aksine megaloblastik anemilerde artış belirgindir (>120 fl).

- Megaloblastik anemi genellikle kobalamin veya folik asit eksikliğine bağlı olarak DNA sentezinde ortaya çıkan bozukluktan kaynaklanır.

- Pernisiyöz anemi gastrik pariyetal hücrelerin yıkımı ile giden otoimmün kronik gastrite bağlı megaloblastik anemidir. Pernisiyöz anemi megaloblastik anemi ile eş anlamlı değildir; megaloblastik anemilerin bir alt başlığıdır.
- Vitamin B12 ile kastedilen siyanokobalamindir; kobalamin sözcüğü kobalamin ailesinin üyeleri için kullanılan genel terimdir. Siyanokobalamin vitaminB12 ve kobalamin terimleri birbirinin yerine kullanılmaktadır (2).

**Tablo 8.** Makrositer anemiler

| **Megaloblastik Anemiler** | **Megaloblastik Olmayan Anemiler** |
|---|---|
| Folat eksikliği | Karaciğer hastalığı |
| Kobalamin eksikliği | Myelodisplazi |
| Antifolat ilaçlar | Retikülositoz |
| Kanser ilaçları | Hipotiroidizim |
| | Alkolizim |
| | Kronik obstüriktif akciğer hastalıkları (KOAH) |

### 2.3.1. Folik Asit

Folik asit (folat) pteroilglutamik asit'in diğer adıdır. Pek çok kimyasal reaksiyonda metil grupları gibi tek karbon içeren fragmanların transferi için folik asite ihtiyaç duyulur. Folik asit gelişmiş bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. Sebzeler, meyveler, tahıllar ve süt ürünlerinde bolca bulunur. Folik asit ısıya duyarlıdır; besinlerin pişirilmesi sırasında içerdikleri folik asitin büyük kısmı kaybedilebilir. Bu nedenle, folik asitin primer kaynağı olarak çiğ sebze ve meyveler kabul edilmektedir. Folik asit temelde jejunumdan emilir, erişkinde günlük ihtiyaç ~50 mg'dır. Vücutta büyük bölümü karaciğerde olmak üzere ~ 5-10 mg'lık bir folik asit deposu vardır. Enteroheptik dolaşım sayesinde hepatik folik asit vücudun diğer bölgelerine dağılır. Folat depoları bir kaç hafta ile birkaç ay içinde tükenebilir. Enterohepatik dolaşım bozulduğunda depolar daha da hızlı azalabilir.

Gebelikte folat eksikliğinin fetüste nöral tüp defektlerine yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle gebelik planlayan ve gebe olan her kadın mutlaka folik asit takviyesi önerilmektedir (2).

**Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri**

Folat eksikliginin en önemli nedeni diyetle yetersiz folat alımıdır (Tablo 9). Malabsorbsiyon daha az görülür. Kronik alkolikler, genellikle daha az taze sebze, meyve tükettiklerinden ve alkol folat metabolizmasını bozduğundan folik asit eksikliği riski yüksektir.

**Tablo 9.** Folat Eksikliği Nedenleri (2)

- **Yetersiz Beslenme(en sık)**
  - Alkolizm
  - Taze sebze ve meyvede yoksun beslenme
- **Malabsorpsiyon (daha nadir)**
  - Gluten enteropatisi (çölyak sprue)
  - Tropikal sprue
  - İnce barsak rezeksiyonu
  - İnflamatuar barsak hastalığı (rejyonal enterit)
- **Nadir Nedenler**
  - Hemodiyaliz
  - Antiepileptik ilaçlar
  - Antifolat ilaçlar
  - Artmış gereksinim; kronik hemolitik anemi, psöriazis, gebelik
  - Oral kontraseptifler (nadir)
  - Nitrik oksit ($N_20$) maruziyeti

### 2.3.2. Vitamin B12 (KOBALAMİN)

Vitamin B12 (kobalamin) için temel besin kaynakları et, yumurta, süt ve peynirdir. Erişkinlerde günlük ihtiyaç ~0,1 µg'dır. Ortalama bir Amerikan diyeti günde ~5-15 µg civarında kobalamin içerir. Büyük bölümü karaciğerde olmak üzere vücut kobalamin depoları da 2-4 mg'dır (2000-4000 µg). Kısaca, vücut depoları

günlük ihtiyacı yıllarca karşılayabilecek düzeydedir. Başta pernisiyöz anemi olmak üzere kobalamin eksikliği olgularının çoğu malabsorpsiyon sendromlarına bağlı olarak gelişir (Tablo 10).

ABD'de yetersiz beslenmeye bağlı kobalamin eksikliği son derece nadirdir; sadece yumurta, balık, peynir ve diğer süt ürünlerini tüketmeyen koyu vejeteryanlarda kobalamin eksikliği riski mevcuttur. Gastrointestinal sistemden kobalamin emilimi çok basamaklı bir süreçtir. Bu sürecin her basamağında bir patoloji gelişebilir. Vitamin B12 absorbsiyonu için intrinsik faktöre (IF) gerek vardır. Terminal ileumda IF-B12 kompleksleri için spesifik reseptörler mevcuttur. IF'ye bağlandığında B12 etkin olarak emilirken, bağlanmamış serbest B12 ancak çok az miktarlarda emilebilir. IF gastrik asitle beraber mide pariyetal hücreleri tarafından üretilir. Besinlerle alınan B12 proteinlere bağlıdır. Absorbe edilebilmesi için gastrik asit ve proteazlar yardımıyla bu proteinlerden ayrılması gerekir. Kobalamin emilimindeki basamaklar sırasıyla aşağıda verilmiştir:

1. Vitamin B12 pepsin ve gastrik asit yardımıyla bağlı olduğu proteinlerden ayrılır. Serbest kalan B12, daha sonra tükürük bezinde üretilen ve IF'nin kobalamine bağlanmasını engelleyen B12-bağlayan proteinlere (R proteinler) bağlanır.
2. Pankreatik enzimler tarafından parçalanan R-proteinleri B12'yi serbest bırakır. Serbest kobalamin bu kez IF ile bağlanır.
3. B12-IF kompleksleri terminal ileumdan emilir.

Kobalamin dolaşımda transkobalaminler adı verilen proteinlere bağlı olarak bulunur. Bunlardan fizyolojik olarak önemli olanı transkobalamin II (TCII)'dir. Hücrelerin yüzeyinde TCII-B12 kompleksleri için uygun reseptörler vardır. Kobalaminin de folik asite benzer bir enterohepatik dolaşımı vardır (2).

**Kobalamin Eksikliği Nedenleri**

Kobalamin eksikliğinin en sık nedeni pernisiyöz anemidir (Tablo 10). Pernisiyöz anemi paryetal hücrelerin destrüksiyonu ve IF yapımının ortadan kalkmasıyla karakterize bir otoimmün kronik gastrittir. İskandinavlar, İngiliz, İskoç, İrlandalılar başta olmak üzere tüm etnik gruplarda görülebilir. Kafkas ırkında daha

çok 60 yaş civarında yoğunlaşır. Afrika kökenli Amerikalılarda daha erken yaşlarda ve daha çok kadınlarda görülür. Pernisiyöz anemide ailesel birikim gözlenebilir. Pernisiyöz anemi ile tiroid hastalıkları (Graves, Hashimoto), Addison hastalığı, vitiligo ve hipoparatiroidizm gibi otoimmün bozukluklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Pernisiyöz anemili hastalarda gastrik pariyetal hücrelere (antipariyetal hücre antikorları) ve IF'ye (anti intrinsik faktör antikorları) karşı gelişen antikorlar tanımlanmıştır. Pernisiyöz anemili hastalarda gastrik karsinom gelişme riski normal popülasyona göre yüsektir; ancak bireysel bazda bu risk çok yüksek değildir.

**Tablo 10.** Kobalamin Eksikliği Nedenleri (2)

- **Malabsorpsiyon (en sık)**
  - Pernisiyöz anemi: IF ve gastrik asit yokluğu
  - Gastrektomi: IF ve gastrik asit yokluğu
  - İnflamatuar barsak hastalıkları: terminal ileumda absorbe edilememesi
  - Terminal ileum rezeksiyonu: spesifik IF-B12 reseptörleri yardımıyla absorbe edilememesi
  - Pankreatik yetersizlik: R-binderlerin B12'den ayrılamaması
  - Kör barsak sendromu: bakteriyel çoğalma; bakterilerin B12 için yarışı
  - Konjenital IF eksikliği (nadir)
  - (Diphyllobothrium latum): B12 için yarış
- **Beslenme Eksikliği**
  - Vejeteryanlar
  - Vejeteryan annelerin emzirdiği bebekler
- **Konjenital Transkobalamin Eksikliği (nadir)**

### 2.3.3. Megaloblastik Aneminin Patofizyolojisi

Folik asit ve kobalaminin metabolik yolları karmaşıktır (2). Temel bozukluk deoksiüridin monofosfattan timidilat sentetaz enzimi ile deoksitimidin monofosfat (dTMP) üretilememesidir. Bu reaksiyon için 5,10-Metilen-tetrahidrofolata (metilen-FH4) gereksinim vardır. Kobalamin, metilen-FH4'ün rejenerasyonunda rol oynar; bu nedenle kobalamin eksikliği folat eksikliğine yol açar. Deoksitimidin monofosfat daha sonra DNA sentezi için gerekli olan deoksitimidin trifosfata (dTTP) dönüşür. Yeterli dTTP olmadığında deoksiuridintrifosfat (dUTP) DNA yapısına girer ve bu da DNA sarmal kırıklarına yol açan anormal senteziyle sonuçlanır. RNA sentezi

bozulmadığından stoplazmik matürasyon göreceli olarak normaldir; eritroid hücreler DNA sentezi ve hücre bölünmesinin tamamlanmasını beklerken hemoglobin sentezlemeye devam ederler, bunun sonucu olarak hücre boyutu artar. Kemik iliğinde belirgin ancak inefektif (işe yaramayan) bir eritropoiezis vardır. İlik hiperselülerdir ancak hücrelerin çoğu dolaşıma geçemeden ölürler; sonuç olarak masif intramedüller hemoliz gerçekleşir.

Megaloblastik anemi oluşumunda ikinci bir anahtar reaksiyon homosisteinin metiyonine dönüşümüdür. Bu basamakta 5-metil-FH4 ve metil-kobalamine gereksinim vardır. Methyl-FH4 önce tetrahidrofolata (FH4) sonra metilen-FH4'e çevrilir. Metilen-FH4 DNA sentezi için gerekldir. Metiyonin, miyelin sentezi ve idamesi için gerekli olan S-adenozilmetiyoninin (SAM) öncül molekülüdür. Kobalamin eksikliğinde görülen nörolojik komplikasyonlar muhtemelen SAM eksikliğine bağlıdır (2).

### 2.3.4. Semptomlar

Megaloblastik anemi yavaş gelişen bir süreç içinde halsizlik, yorgunluk, karın ağırısı, bulantı, diyare veya konstipasyonla başlar. Hastalarda dil ve ağızda acılık hissi ve yutma sırasında ağrı görülebilir. Kilo kaybı sıktır. Anemi yavaş olarak geliştiğinden ve fizyolojik olarak kompanse edildiğinden hastalarda uzunca bir süre buna bağlı semptomlar görülmez. Kobalamin eksikliğinde ayrıca, mental durumda bozulma, demans, halüsinasyonlar, paranoid fikirler gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklara rastlanabilir. Pek çok hasta asemptomatik olduğu halde rutin kan sayımındaki değişikliklerden yola çıkılarak tanı konur (2).

### 2.3.5. Fizik Muayene

Fizik muayenede solukluk ve ciltte 'limon sarısı' şeklinde renk değişikliği (hafif hiperbilirubinemiye bağlı) görülür. Dil ´biftek' görünümü alabilir (Tablo 11). Kobalamin eksikliğinde nörolojik bozukluklar muayeneye yansıyabilir.

**Tablo 11.** Megaloblastik Anemide Görülen Belirti ve Bulgular (2)

| Belirtiler | Bulgular |
|---|---|
| Halsizlik, güçsüzlük | Solukluk, 'limon sarısı' cilt rengi |
| Ağrılı dil ve ağız içi | Kuru, düz, 'kadifemsi' cilt |
| Kilo kaybı | Düz, kırmızı, 'biftek görünümlü' dil |
| İştah kaybı, bulantı, kusma | Gümüş grisi saç rengi, saçlarda erken kırlaşma |
| Gevşek, şekilsiz dışkılama | |

### Kobalamin Eksikliğinde Görülen Nörolojik Bozukluklar

Kobalamin eksikliğinde nörolojik bozuklukların görülmesi bunu folat eksikliğinden ayıran bir özelliktir. Boyutu aneminin derinliği ile parelellik göstermez. Hastalarda belirgin hematolojik bozukluk olmaksızın ağır nörolojik bozukluklar bulunabilir. Kobalamin eksikliğinde görülen temel nöropatolojik değişiklik serebral kortekste ve omuriliğin dorsal ve lateral kolonlarında görülen demiyelinizasyondur. Hem duyusal hem de motor sistemler etkilendiğinden ortaya çıkan tablo subakut kombine dejenerasyon ve kombine sistem hastalığı olarak da adlandırılır. En erken ve en sık görülen semptomlar distal ekstremitelerde görülen parestezilerdir. Fizik muayenede saptanan erken bulgular, ekstremitelerde azalan vibrasyon ve pozisyon duyusudur. Bu bulgular, güç kaybı, dengesizlik ve yürüyüş bozukluğuna kadar varan geniş bir yelpazede yer alır. Ağır hastalıkta, hastada ciddi güç kaybı ve spastisite gelişebilir. Daha ileri olgularda hastalarda hiperrefleksi, klonus ve pozitif Romberg ve Babinski görülebilir. Erken serebral bulgular, depresyon ve hafıza bozukluğudur. Daha ciddi kortikal değişiklikler delüzyonlar, halüsinasyonlar, paranoid ve şizoid durumlar olarak sayılabilir (megalablastik delilik). Ancak bu son tablo nadir görülür (2).

### 2.3.6. Laboratuar Değerlendirme

Megaloblastik anemi ile ilişkili laboratuar bozukluklar aşağda tablo 12'de özetlenmiştir. Tam kan sayımında oldukça belirgin anemi görülebilir. Ortalama

eritrosit hacmi (MCV) değeri yüksektir (sıklıkla >120fl). Lökosit ve trombosit sayıları düşükse de bu düşüklük hemoglobine göre daha sınırlıdır (2).

**Tablo 12.** Megaloblastik Anemide Görülen Laboratuar Anomalileri (2)

- Azalmış hemoglobin
- Artmış MCV (sıklıkla >120fl)
- Ovalomakrositler
- Lökopeni
- Hipersegmente nötrofiller:
  - >5 nükleer segment içeren tek bir nötrofil
  - nötrofillerin ≥ 5'inde 5 nükleer segment
- Trombositopeni
- Artmış LDH
- Artmış bilirubin
- Düşük haptoglobin
- Kemik iliği:
  - Megaloblastar (immatür nükleer kromatinli büyük eritrosit öncülleri)
  - Dev çomak ve metamiyelositler

Yaymada eritrositlerde hem makrositoz hem ovalositoz görülür; oval makrositlerin varlığı megaloblastik anemiyi kuvvetle düşündürür. Ciddi olgularda, gözyaşı şeklinde ve fragmante eritrositler, Howell-Jolly cisimcikleri ve çekirdekli eritrositler görülebilir. Granülositlerdeki karekteristik bulgu hipersegmente nötrofillerdir. Hipersegmente nötrofiller, 5'ler kuralı ile tanımlanır: herhangi bir parçalı nötrofilin beşten fazla nükleer segment içermesi veya nötrofillerin >%5'inde 5 nükleer segment bulunması.

- Hipersegmente nötrofiller megaloblastik aneminin en erken bulgularından biridir ve anemi ile makrositozdan daha önce saptanabilir. Tedavi başlandıktan sonra ise en geç kaybolan morfolojik değişikliklerden biridir (birkaç gün ile iki hafta arasında kaybolur). Makrositik anemili bir hastada hipersegmente nötrofillerin görülmesi kuvvetle megaloblastik anemiye işaret eder.
- Bir hastada makrositoz veya anemi olmaksızın kobalamin eksikliği bulunabileceği unutulmamalıdır. Nörolojik hastalığın ağır olduğu durumlarda hematolojik tablo hafiftir; bunu tersi de doğrudur. Aneminin

(veya makrositozun) yokluğu kobalamin eksikliğine bağlı nörolojik hastalığı dışlamaz.

- Belirgin intramedüller hemoliz serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve bilirubin düzeylerinin artmasına, serum haptoglobin düzeyinin azalmasına yol açar. LDH sıklıkla birkaç bin İU'dür.

**Kemik İliği**

Kemik iliği hipersellülerdir, eritroid öncüllerde artış görülür. Karakteristik hücreler olan gevşek kromatinli büyük eritroid öncüllere megaloblast adı verilir. Megaloblastın çekirdeğinin görünümü bir salam diliminin yüzeyine benzetilir. Diğer bir karakteristik bulgu da dev çomak ve metamiyelositlerdir (2).

**Laboratuar Tanı**

Serum kobalamin, serum folat ve eritrosit folat düzeyleri çoğu olguda megaloblastik aneminin sebebini açığa çıkarmak için yeterlidir (Tablo 13).

- Serum folat düzeyi labildir ve öğünlerle ilişkili olarak kolayca değişkenlik gösterir. Bu nedenle folat eksikliği olması nedeniyle hastaneye başvuran bir hastadan folik asit tayini tok karnına tekrar edilirse normal bulunabilir. Eritrosit folat düzeyi ise beslenmeden daha geç etkilenir ve birkaç gün daha düşük kalır.

Tanıda ek olarak yararlanabilecek iki test, serum metilmalonik asit (MMA) ve homosistein düzeyleridir. Metilmalonik asit artışı kobalamin eksikliği için çok duyarlıdır ve kobalamin değerlerinin sınırda olduğu, hemoglobinin henüz düşmediği olgularda da yüksek bulunabilir.

**Tablo 13.** Megaloblastik Aneminin Laboratuar Tanısı (2)

| Tetkik | Kobalamin Eksikliği | Folat Eksikliği |
|---|---|---|
| Serum kobalamin | Düşük | Genellikle normal |
| Serum folat | Normal veya artmış | Düşük |
| Eritrosit folat düzeyi | Düşük | Düşük |
| Serum metilmalonik düzeyi | Artmış | Normal |
| Serum homosistein düzeyi | Artmış | Orta düzeyde artmış |

Hem MMA, hem de homosistein düzeyleri kobalamin eksikliğinde artmıştır. Folat eksikliğinde tipik olarak homosistein düzeyi yüksektir, MMA ise sıklıkla normaldir (2).

**Schilling Testi**

Kobalamin eksikliği doğrulandığında pernisiyöz anemi tanısı koymanın standart yöntemi Schilling testidir. Radyoizotopla işaretlenmiş kobalamin oral yolla verilir ardından yüksek doz işaretlenmiş B12 intramüsküler olarak uygulanır ve 24 saatlik idrar toplanır. İdrarda ölçülen radyoaktivite oral yolla emilen B12 miktarını gösterir. Tipik olarak, verilen miktarın <%6'sının idrarda birikmesi B12 malabsorpsiyonunu gösterir. Başlangıç değeri anormal ise, testtin ikinci evresinde işaretlenmiş B12 ile birlikte intrinsik faktör verilir. Bu aşamada emilen B12 miktarında artış olması pernisiyöz anemi tanısını doğrular (İntramüsküler olarak B12 verilmesinin amacı serumdaki B12-bağlayan proteinlerin doyurulması ve oral yolla emilen tüm B12'nin idrara çıkarak ölçümünün sağlanmasıdır).

- Schilling testi hasta aylar hatta yıllardır B12 tedavisi altında olsa bile yapılabilir. Kobalamin tedavisi pernisiyöz aneminin hemotolojik komplikasyonlarını düzeltebilir. Ancak gastrik atrofi ve IF üretimindeki düşüklüğü düzeltemez.
- Schilling testi kobalamin eksikliğinin nedenini araştırmak için yapılır. Folat eksikliği olan bir hastaya Schilling testi yapmanın bir anlamı yoktur.
- Bazı uzmanlar, pernisiyöz aneminin en olası tanı olması ve her türlü kobalamin eksikliğinin tedavisinin aynı yapılması sebebiyle kobalamin eksikliğinde Schilling testi yapmanın anlamı olmadığını düşünmektedir.
  Serum anti-pariyetal hücre veya anti-IF antikorları da pernisiyöz anemi tanısında yardımcı olabilir.
- Anti-pariyetal hücre antikorları pernisiyöz anemi için çok duyarlıdır (~%90) ancak özgül değildir. Sağlıklı yaşlı bireylerin yaklaşık %8'inde ve pernisiyöz anemisi olmayan atrofik gastritli hastaların %50-60'ında saptanabilirler.

- Anti-IF antikorlar pernisiyöz anemi için çok spesifiktir ancak duyarlı değildir (~%50-60) (2).

### 2.3.5. Megaloblastik Anemi Tedavisi

Eksikliğin folik asite mi yoksa kobalamine mi bağlı olduğunun saptanması çok önemlidir. Yanlış tedavi hem etkisiz olacak hem de potansiyel tehlikeler yaratacaktır.

Oral folat replasmanı çoğu folat eksikliği olgusunda tercih edilen tedavi yöntemidir. Günde 0,4 veya 1,0 mg'lık (400 veya 1000 μg) bir tablet yeterlidir. Parenteral tedaviye folat malabsorpsiyonu olan az sayıda olguda ihtiyaç duyulur.

Pernisiyöz anemi ve diğer kobalamin malabsorpsiyonlarında parenteral tedavi uygulanır. Piyasada vitamin B12 siyanokokabalamin ve hidroksikobalamin şeklinde bulunur. Tipik tedavi rejimi beş hafta süreyle haftada bir kez 1000 μg (1 mg) siyanokobalamin uygulanması, daha sonra yaşam boyu ayda bir kez 1000 μg dozunda verilmesi şeklindedir. Kobalamin eksikliği tanısı varsa, tedavinin hayat boyu süreceği akıldan çıkarılmamalıdır. Tedavinin kesilmesi kobalamin eksikliğine bağlı nörolojik komplikasyonların kötüleşmesine yol açabilir.

Tedaviye yanıt çok iyidir, hızlı semptomatik düzelme görülür. İki-3 gün sonra retikülositoz başlar, 5-8 gün sonra azami düzeye ulaşır. Hemoglabin yaklaşık bir hafta sonra yükselmeye başlar ve 4-8 hafta sonra normale döner. Granülosit sayısı bir hafta içinde normal seviyesine gelir; nötrofillerin hipersegmentasyonu iki hafta içinde kaybolur. Trombosit sayısı sıklıkla bir hafta içinde normale döner. Kemik iliğinde dramatik düzelme görülür ve megaloblastlar 1-2 gün içinde kaybolur. Serum LDH ve bilirubin düzeyleri hızla düşer.

- Tedaviye yanıtın izlenmesi önemlidir; yanıtın yetersiz oluşu tanı hatasını veya eşlik eden demir eksikliği gibi ek patolojilerin olduğunu düşündürür.
- Yüksek doz folik asit tedavisi kobalamin eksikliğinin hemotolojik bulgularını kısmen düzeltebilir ancak nörolojik bulguları ortadan kaldırmaz. Aksine kobalamin yetersizliğinin folik asitle tedavisi nörolojik hastalığın ilerlemesini hızlandırır.

Kobalamin tedavisi kobalamin eksikliğine bağlı nörolojik hastalığın gerileme düzeyi değişkenlik gösterir ve öngörülemez. Yeni başlayan (birkaç aylık) nörolojik semptomlar tamamen düzelme eğilimindedir. Altı ay veya daha uzun süredir var olan bozukluklar genellikle kalıcı olur. Maksimum düzelme çoğunlukla tedavinin altıncı ayından sonra görülür. Ancak bazı hastalarda nörolojik düzelmenin görülmesi bir yılı bulabilir (2).

## 2.4. YAŞLILARDA ANEMİYE YAKLAŞIM

### 2.4.1. GENEL BİLGİLER

Dünya nüfusu yaşlanmaktadır; 2000 yılında 60 yaş ve üstü 600 milyon insan mevcut iken, bunun 2025'de iki katına ve 2050'de üç katına çıkarak 2 milyara çıkacağı tahmin edilmektedir (7). Sadece İngiltere'de 65 yaş ve üstü kişilerin 2007 ve 2027 arasında yılda 200.000 kişi aratacağı ve bu yirmi yıllık periyoda 8'den 12 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (8). ABD'de 65 yaş ve üstü kişilerin 2006'da 37 milyondan, 2025'de 63 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (9).

''En yaşlı yaşlılar''; genellikle 85 yaş ve üstü kişileri tanımlamak için kullanılır ve sayı olarak en fazla artışı göstermektedir. Birleşik Krallıkta 2066 yılında 70 milyonluk nüfusun hemen hemen 3 milyonun 100 yaşı ve üstü olması beklenmektedir (8). ABD'de 2020 yılında 100 yaş üstü üç milyon kişi olması beklenmektedir (9).

Bu demografik değişiklerin bireyler ve toplum üzerinde açık bir etkisi vardır. Daha çok yaşam, doğal olarak sağlıklı bir yaşam anlamına gelmeyeceğinden, özellikle sağlık sistemlerinin düzenlenmesini etkileyecektir. Yaşlılarda yaygın olan sağlık problemlerini aydınlatmak giderek önemli hale gelmektedir, özellikle de bu problemin yaygınlığı ve potansiyel önemi bilinmiyorsa. Aneminin bu çeşit bir problem olduğu düşünülmektedir (10).

Anemi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13 gr/dl, kadınlarda ise 12 gr/dl altında olması olarak tanımlanır. Geriatrik popülasyonunda hemoglobinin normal alt sınırı konusunda farklı görüşler vardır. Kimi yazarlar normal sınırın genç erişkinlerle aynı olduğu savunurken, bazıları da daha düşük olması gerektiğini söylemektedir (1,2).

Genelde, hemoglobin seviyeleri yaşlılarda gençlerden daha düşüktür ve bunun sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Yaşlılarda hemoglobin düşüşünün alttaki sebep aydınlatamadığı takdirde normal yaşlanmanın bir özelliği olabileceği ya da her zaman patolojiktir ifadesi net değildir (10).

Dünya Sağlık Örgütünün anemi kriterleri yaşlılarda geçerliliği sorgulanmaktadır (11, 12). DSÖ'nün anemi tanımı sağlıklı insanlardaki ortalama hemoglobin düzeyine dayanmaktadır ve fizyolojik temele sahiptir. Örneğin endojen eritropoetin düzeyi hemoglobin 12 gr/dl altına düştüğünde yükselir. Bu sonuç doku oksijenizasyonunun hemoglobin 12 gr/dl iken optimal olduğunu göstermektedir. Yaşam kalitesindeki en büyük artış hemoglobin düzeyi 11 gr/dl'den 12 gr/dl'ye yükseltilirken elde edilir. Cerrahi komplikasyonlar hemoglobin 12 gr/dl altına düştüğünde artar ve anemi derinleştikçe şiddetlenir. Dünya Sağlık Örgütünün anemi tanımlaması yaşlı popülasyon için yetersiz olabilir. Yetmiş-seksen yaş arası mobilizasyonu bozuk kadınlarda yapılan bir çalışmada hemoglobin düzeyi 13-14 gr/dl olanlarda mobilite testi en iyi sonucu verirken 12 gr/dl altında olanlarda en kötü sonucu vermiştir. Benzer başka bir popülasyon üzerinde yapılan mortalite araştırması da bu sonucu desteklemektedir (13).

Çalışmalarda anemi tanımı için farklı hemoglobin değerleri kullanılmıştır (Tablo 14) (11). Bu çalışmalarda hasta popülasyonu da birbirinden farklıdır. Bazı çalışmalarda hastanede yatan hastalar, bazı çalışmalarda ise ayaktan izlenen hastalar araştırılmıştır. Yaşlı kabul edilme sınırı da değişken olup bazı çalışmalarda yaşlılık başlangıcı 60, bazı çalışmalarda ise 65 alınmıştır. Bu nedenlerle yaşlılarda anemi sıklığı erkeklerde %2,9 - 61, kadınlarda ise %3,3 - 41 arasında oldukça farklı oranlarda bulunmuştur. Bu değişkenliğe rağmen değişmeyen sonuç yaşlı erkeklerde kadınlara göre daha sık anemiye rastlanmıştır.

**Tablo 14.** Farklı çalışma gruplarının anemi tanısı için ön gördükleri hemoglobin değeri (75).

| Çalışma grubu | Erkek | Kadın |
|---|---|---|
| Bird ve arkadaşları | 13,5 g/dl | 12 g/dl |
| Joosten ve arkadaşları | 11,5 g/dl | 11,5 g/dl |
| Timiras ve Brownstei | 14 g/dl | 12 g/dl |
| Dallman ve arkadaşları | 12,6 g/dl | 11,7 g/dl |
| Bose ve arkadaşları | 11 g/dl | 11 g/dl |

Hemoglobin değerleri yaş ilerledikçe azalır ve anemi giderek daha yaşlı olanların önemli bir sağlık problemi haline gelmeye başlar. Ancak bu durumun sıklığı farklı çalışmalarda oldukça değişkenlik gösterir (Tablo 15). ABD'de gerçekleştirilen 'National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III' çalışmasında anemi sıklığı 65 yaş üzeri erkeklerde %11,0 ve kadınlarda ise %10,2 olarak bulunmuştur (14,15). Yaşlılarda anemi genellikle hafif düzeydedir; kadınların sadece %2,8'inde ve erkeklerin de sadece %1,6'sında hemoglobin değeri 11 gr/dl'den düşük bulunmuştur. Rapor edilen anemi sıklığının değişkenliği seçilen grupların heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Irk, yaşam koşulları ve sağlık durumu gibi değişkenler anemi sıklığını etkileyebilir.

**Tablo 15.** Yaşlılarda farklı alt gruplarda belirlenen anemi sıklıkları (6)

| **Kaynak** | **Çalışma Grubu** | **Anemi Kriretleri** | **Anemi Sıklığı** |
|---|---|---|---|
| Guralnik et al | 65 yaş ve üzeri 5.252 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 11,0 ve kadınlarda % 10,2 |
| Fleming et al | 67-96 yaş arası 1.016 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 12,4 g/dl ve kadınlar için 11,8 g/dl altında olması | Erkeklerde % 6,1 ve kadınlarda % 10,5 |
| Izaks et al | 85 yaş ve üzeri 1.016 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 17,0 ve kadınlarda % 28,0 |
| Olivares et al | 60 yaş ve üzeri 274 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 5,4 ve kadınlarda % 4,4 |
| Artz et al | 49-94 yaş arası 900 bakımevi sakini | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | % 48,0 |
| Cesari et al | Ortala yaşı 75 olan 950 kadın ve erkek | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | % 10,6 |
| Penninx et al | 65 yaş ve üzeri 1.156 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 11,1 ve kadınlarda % 11,5 |

Birçok çalışmanın sonucu da göstermiştir ki yaşlılarda aneminin hem yaşam kalitesi hem de fonksiyonel durum üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Toplumda yaşayan 65 yaş ve üzeri kadınların hemoglobin konsantrasyonları ile beş yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranları birlikte değerlendirildiğinde, hemoglobin değeri 13.9 gr/dl üzeri olanlarda yaşam süresinin daha fazla olduğu dikkat çekmiştir (6). Atmışbeş yaş üzeri 1156 kişinin dahil edildiği bir çalışmada fizik performans ve kas ve eklemlere yönelik fonksiyonel değerlendirmeler yapılmış ve sonuçları iyi düzeyde çıkanların hemoglobin değerinin DSÖ tanımından 1-3 gr/dl daha yüksek olduğu gözlenmiştir (16). Benzer şekilde 70-80 yaş arası kadınlarda fiziksel fonksiyonlar ve hareket zorluğunu değerlendiren çalışmalarda da DSÖ'nün normal kabul ettiği hemoglobin değeri performans açısında yeterli gözükmemektedir. Hemoglobin değeri 13.5 gr/dl olanlarda hemoglobin değeri 12 gr/dl olanlara göre hareket zorluğu anlamlı olarak daha azdır (6). Kadınlarda performans değerlendirmesine yönelik testler hemoglobin değeri 12-13 gr/dl'den 13-14 gr/dl'ye arttırıldığı zaman belirgin düzelme göstermektedir (6). Tüm bu sonuçlar düşük- normal hemoglobin düzeylerinin dahi yaşlılarda hareket yeteneğini önemli ölçüde sınırladığını desteklemektedir (6).

Yaşlılarda anemi genellikle tipik olarak normositik karakterde ve hafif derecededir. Bireylerin %90'ında hemoglobin değeri 10-12 g/dl arasında değişir (17). Anemik yaşlı popülasyonda %80 olguda altta yatan sebep bulunabilmektedir. Bu yüzden hastanın prognozunu düzeltebilmek için aneminin sebebinin bulunması önemlidir. Kronik kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliğinde aneminin erken tanısının faydaları gösterilmiştir. Örneğin aneminin kısmi düzeltilmesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun iyileşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son on yıl içerisinde son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan klinik çalışmalar anemi düzeltildiğinde kardiyak işlevlerde, egzersiz kapasitesinde ve kavrama yeteneğinde iyileşme olduğunu ispatlamıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda anemi düzeltildiğinde kardiyak işlevlerin iyileşmesi yanında kalp yetersizliğinden hastaneye yatış ve diüretik kullanımında azalma olduğu gözlenmiştir (18).

### 2.4.2. Yaşlılarda Anemi Etyolojisi ve Klinik Sonuçları

Yaşlılarda aneminin birçok kötü sonuçları vardır. Mortalitede artış, daha sık ve daha ciddi kardiyovasküler hastalık, algılama bozukluğu, fiziksel fonksiyonlarda yetersizlik, artmış düşme ve kırık riskine neden olur. Bu olumsuz etkiler sadece hemoglobin değerlerinin çok düştüğü durumlarda değil, hafif anemi durumlarında veya normalinin hemen altındaki değerlerde de gözlenir (19,20).

Yaşlılarda anemi genelde asemptomatiktir ve nadiren hastaneye yatma nedenidir. Tedavi edilmeyen anemi artmış mortalite, yorgunluk, fonksiyonel kısıtlılık ve sağlığın bozulmasına neden olur. Aynı zamanda kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlara neden olur (23). Anemi altta yatan önemli bir hastalığın bulgusu olarak ya da aneminin kendisinin sebep olduğu kronik hipoksemiye bağlı organ disfonksiyonu olarak ortaya çıkabilir.

Yaşlılarda anemi sıklığı yüksek olmasına ve yaşlanma ile sıklığı artmasına rağmen klinik, fonksiyonel ve ekonomik etkilerini araştıran çok az çalışma yapılmıştır. Yaşlılarda anemi ile hastaneye yatış ve mortalite bağlantısının araştırıldığı bir çalışmada 66 yaş ve üzerinde olan 17.030 hasta çalışmaya alınmış ve üç yıl boyunca takip edilmiş. Normal böbrek fonksiyonuna sahip anemik hastalarda mortalite, bütün sebeplerden hastaneye yatış ve kardiyovasküler olaylardan dolayı hastaneye ilk yatış daha yüksek bulunmuştur. En düşük mortalite kadınlarda hemoglobin 13 g/dl -15 g/dl, erkeklerde 14 g/dl -17 g/dl arasında gözlenmiştir (22). Yaşlıda aneminin mortalite üzerine etkisi altta yatan hastalığa bağlı değildir. Anemi yaşlılarda mortaliteyi artıran bağımsız bir risk faktörüdür (21,22).

Yaşlılarda, gençlerde görülebilen bütün anemi nedenleri -herediter anemiler dahil- görülebilir (23). Yaşlanma aneminin bir nedeni değildir. Çalışmalar 60-95 yaş arası sağlıklı bireylerde hemoglobin değerlerinin anlamlı olarak değişmediğini göstermiştir. Buna karşılık deneysel ve klinik veriler yaşlanma ile birlikte hemopoetik rezervin azaldığını ve bununda anemi gelişmesine yatkınlık yarattığını iddia etmektedir. Aslında yaşlanma ile hemopoezde kalitatif ve kantitatif değişiklikler oluşur. Kalitatif değişiklikler hemopoetik hücrelerde maturasyonun azalmasına ve myelodisplaziye neden olabilir. Kantitatif değişiklikler daha yaygındır

ve hemopoetik kök hücre konsantrasyonunda ve büyüme faktörlerine örneğin eritropoetin hormonuna hemopoetik öncü hücrelerin yanıtında azalmayı içerir. Yaşlanma ile artan inflamatuar sitokinler eritropoetine duyarlılığın azalmasına yardım ediyor olabilir (13).

Hastanede yatan yaşlılarda aneminin nedenleri kronik hastalıklar (%35), nedeni açıklanamayan (%17), demir eksikliği (%15), kanamalar (%7), böbrek yetersizliği, karaciğer ve endokrin hastalıklar (%6,5), myelodisplazi ya da akut lösemiler (%5,5), kronik lösemi veya lenfomalar (%5,5), vitamin B12 veya folik asit eksikliği (%5,5) ve diğer hematolojik hastalıklar (%3) olarak sıralanmaktadır (13, 24).

Ayaktan takip edilen yaşlılarda aneminin nedenleri kronik hastalıklar (%17), nedeni açıklanamayan (%36), demir eksikliği (%8), böbrek ve karaciğer yetersizliği ile endokrin hastalıklar (%8), diğer hematolojik hastalıklar (%8) ve enfeksiyonlar (%23) olarak sıralanmaktadır (13).

Yaşlılarda anemi genelde hiporejeneratiftir ve periferrik kan kaybının replasmanında yaşlı hemopoetik sistem yetersizliğini göstermektedir. Yüksek sıklığı sebebiyle nedeni açıklanamayan anemi konusuna özel ilgi mevcuttur. Bu yüksek sıklığın sebebi yetersiz tetkikler veya potansiyel geri dönüşlü olan rölatif eritropoetin yetersizliğidir. Eritropoetinin gerçek eksikliği böbrek yetersizliği ile ilişkili olabilir (13).

#### 2.4.2.1. Anemi ve Mortalite İlişkisi

Hangi hemoglobin konsantrasyonu ile erkek ve kadında optimal yaşam süresi sağlanır? Denny ve arkadaşlarının 71 yaş ve üzerindeki 1.744 kadın ve erkekten oluşan bir grubu sekiz yıl boyunca takip ettiği bir çalışmada 8 yılın sonunda anemik hastalarda mortalite oranı 1,7 kat (%95 CI, 1,5-2) (P=0,0001) daha fazla bulunmuştur. Bu oran cinsiyet ve ırktan etkilenmemiştir. Kadınlarda en yüksek yaşam süresi hemoglobin düzeyi 13-14 g/dl, erkeklerde ise 14-15 g/dl olduğunda tespit edilmiştir (25). Seksenbeş yaş ve üzerindeki 1.061 kişinin dahil edildiği 10 yılık bir başka toplum çalışmasında da anemiklerde mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Normal hemoglobini olan bireyler ile karşılaştırıldığında mortalite riskinin anemisi

olan kadınlarda 1.60, erkeklerde ise 2.29 kat arttığı saptanmıştır. Her iki cinsiyette de mortalite riskinin hemoglobin değerinin düşmesi ile artığı gösterilmiştir. Bu çalışmada enfeksiyonu olanlar ve maligniteli anemik hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiş, aneminin bağımsız olarak mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Aneminin nedeni ile mortalite arasında ilişki bulunamamıştır (11,21).

Chaves ve arkadaşları 65 yaş ve üzerindeki orta ve ciddi düzeyde sakatlığı olan 641 kadında hemoglobin ve tüm sebeplere bağlı 5 yıllık mortalite arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki hemoglobin eşiği 13.9 gr/dl olup, altındaki değerlerde mortalitede artma gözlenmiş ve hemoglobinin normalin hemen altında olduğu değerlerde de mortalite riskinde artış saptanmıştır. 'Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE)' çalışmasının sonuçları da DSÖ kriterlerine uygun olarak tanımlanmış aneminin, yaşlılarda mortalite riskinde artış saptandığı göstermiştir (26).

#### 2.4.2.2. Anemi ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi

Koroner arter hastalığı gibi bir kardiyak hastalığının varlığında, anemi göğüs ağrısının şiddetlenmesine ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların artmasına neden olur. Bu komplikasyonlar aneminin tetiklediği kompensatuar mekanizmaların sonucu olarak kardiyak outputun artışı ile meydana gelir. Kardiyak output artışı arteryel hacimde ve sol ventrikül duvar geriliminde artışa, en sonunda da adaptif sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Aneminin neden olduğu bu tip komplikasyonlar kronik böbrek yetersizliğinin sebep olduğu anemide bildirilmiştir. Hemoglobinde 1 g/dl düşüş sol ventrikül hipertrofisi riskinde %6 artışa neden olur. Bir çalışmada 65 yaş ve üzeri koroner yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hematokrit %30'den düşük olduğunda mortalite riskinin artmış olduğu kanıtlanmıştır. Konjestif kalp yetersizliğinde aneminin olması konjestif kalp yetmezliğini olumsuz yönde etkilediği ve aneminin düzeltilmesinin fonksiyonel iyileşmeye neden olduğu belirtilmiştir (24).

Anemi akut miyokard infarktüslü (MI) yaşlılarda artmış mortalitenin kuvvetli bir belirtecidir (19,20). Akut MI'lı 65 yaş üzeri 75.000'den fazla hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada Wu ve arkadaşları hafif anemisi olan (hemotokriti %36.1 – 39.0) hastalarda bile 30 günlük mortaliteyi daha yüksek

bulmuşlardır. Hemotokrit değeri %33'den daha düşük hastalarda kan transfüzyonunun mortalitede azalma sağladığını saptanmışlardır. Silverberg ve arkadaşları kompanze kalp yetmezlikli hastalarda aneminin, artmış mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğunu rapor etmişlerdir. 'Evalution of Losartan In The Elderly (ELITE) II' çalışması ile konjestif kalp yetmezlikli hastalarda aneminin mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu desteklenmiştir (27).

Sekizyüz yermiiki olgulu bir başka çalışmada orta derecede (hemoglobin 11-13 gr/dl) ve ciddi (hemoglobin <11 gr/dl) anemiye diastolik disfonksiyonun eşlik ettiği gösterilmiştir. Anemi ayrıca sol ventrikül hipertrofisi için anlamlı bir risk faktörüdür. Framingham takip çalışmasına alınan 1.376 erkek ve 1.769 kadında yapılan bir değerlendirmede erkeklerin %35-60 ve kadınların %30-50'sinde hemotokrit değerindeki her %3'lük azalmaya ortalama sol ventrikül kitle indeksinde erkeklerde 2.6 gr/m² ve kadınlarda 1.8 gr/m²'lik artış eşlik etmiş (28).

'The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)' çalışmasında 50-70 yaşlardaki 1.968 Afrika orijinli Amerikalı'da hemoglobin düzeylerindeki azalmaya sol ventrikül çapında artmanın eşlik ettiği bulunmuştur (29)

#### 2.4.2.3. Anemi ve Yaşam Kalitesi

Tek başına aneminin yaşam kalitesi üzerine etkisine dair az sayıda bilgi vardır. Ancak çok sayıda çalışmanın sonuçları göstermektedir ki spesifik hastalık durumlarına eşlik eden anemi yaşam kalitesini anlamlı olarak azaltmakta ve aneminin düzeltilmesi altta yattan hastalıktan bağımsız olarak yaşam kalitesini anlamlı olarak düzeltmektedir. Kanserli ve renal yetmezlikli olgularda eritropoetin uygulaması ile aneminin ve paralel olarak yaşam kalitesinin düzeldiği bildirilmiştir. Bu analizler 2.253 renal yetmezlikli ve 10.695 kanserli hastada gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların metaanaliz sonuçları aneminin düzeltilmesi ile yaşam kalitesinin düzelmesi arasında sabit ve anlamlı pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (19).

Anemi yaşlı bireylerde fiziksel performansta azalmaya ve yetersizlikte artışa yol açmaktadır. Anemi anlamlı olarak kas gücünü azaltmaktadır. İki büyük çalışmanın sonuçları yaşlı bireyde anemi ile fizik performansta bozulma arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yetmişbir yaş üzerinde 1.146 bireyde

gerçekleştirilen 4 yıllık bir takip çalışmasında normal hemoglobin düzeyine sahip bireylere göre anemi mevcudiyetinin fizik performansta önemli bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışma ayrıca sınırda anemisi olanlarda dahi fiziksel aktivitede azalmanın önemli olduğunu göstermektedir (30).

Anemi sıklıkla yorgunluk, nefes darlığı, günlük aktiviteleri yapmada zorlanma gibi fonksiyonel bozukluklar ile ilişkilidir ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Bu etki kanser hastalarında gözlenmiştir. Kanser hastalarında hemoglobin 12 gr/dl'den yüksek olduğunda yaşam kalitesi anlamlı olarak artmış olarak saptanmıştır (24).

Düşme yaşlılarda fonksiyonel yetersizlğin bir sonucudur. Önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Eldeki kanıtlar aneminin anlamlı olarak travmatik düşme olayları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (24).

#### 2.4.2.4. Anemi ve Nörolojik Sistem

Baş ağrısı, konsantrasyon kaybı ve depresyon anemik yaşlı hastalarda sıkça bildirilmektedir. Aneminin nörolojik etkilerini araştıran spesifik çalışmalar olmamasına rağmen diyaliz hastalarında anemi varlığında kavrama yeteneklerinin bozulduğu ve anemik kronik böbrek yetersizliği olanlarda konfüzyonun, konsantrasyon düşüklüğünün ve hafıza bozukluğunun arttığı gösterilmiştir (18).

Akut izovolemik anemi hafıza bozulmasına ve becerilerin yavaşlamasına sebep olur. Deliryum; hemostaz ve fizik durumun bozulduğunun bir göstergesidir. Anemi ve Alzheimer hastalığı arasında ilişki bulunmaktadır. Bir çalışmada aneminin ve vitamin B12'nin muhtemelen kavrama yeteneğini birbirinden bağımsız olarak etkilediği ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada aneminin demans için bir risk faktörü olduğu da iddia edilmiştir. Aneminin nörolojik etkilerinin nasıl ortaya çıktığı anlaşılamamıştır. Aneminin tetiklediği beyin kan akımı artışı beyinde üremik toksinleri artırdığı veya bozulmuş oksijen sunumunun beyinde metabolik olayların başlamasına neden olduğu kabul edilmektedir (18).

Algılama bozukluğu da yaşlılarda oldukça yaygın bir problemdir (19). 65 yaş ve üzeri 536 kişinin alındığı bir çalışmada anemisi olan ve olmayan erkek arasında algılama bozukluğu sıklığı sırasıyla %55.6 ve %34.4; kadınlarda %47.5 ve %40.1

olarak bulunmuştur. Yetmiş-seksen yaşlarındaki 367 kadında hemoglobin değeri ile algılama arasındaki ilişki incelenmiş ve düşük hemoglobin değerlerinin düşük test performansına sebep olduğu gösterilmiştir (6). 72 yaş ortalamaya sahip 13.301 kişinin dahil edildiği bir başka çalışmada algılama bozukluğu olanlarda algılama bozukluğu olmayanlara göre daha yüksek anemi oranları saptanmıştır (6).

#### 2.4.2.5. Anemi ve Düşme Ve Kırıklar

Aneminin yaşlılarda düşmeler için önemli bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (18-19). Kesitsel bir çalışmada 65 yaş üstü 223.085 hastaneye yatan hastaların %6,9'unun düşme nedeni ile hastaneye yatırıldığı; düşme için bağımsız risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, mevsimler, yaşanılan yer, alkol kullanımı, demans, Parkinson hastalığı, mekanik veya motor sorunlar, bilinç değişiklikleri, konvülziyon, glokom ve anemi tespit edilmiştir (19).

Anemi kırık ile sonuçlanan düşme riskini de artırır. Retrospektif bir değerlendirmede 60-97 yaş arasında kalça kırığı nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda anemik olan hastaların %30'unda anemik olmayan hastaların %13'ünde kırık olduğu tespit edilmiştir. Logistic regresyon analizi sonucunda aneminin düşme riskini üç kat artırdığı saptanmıştır. Hemoglobin değerinde 1 gr/dl artış, kırıkla sonuçlanan düşme riskini %23-45 azaltır. 47.530 yaşlı bireyde gerçekleştirilen bir çalışmada hafif aneminin bile düşme ve kırıklar yönünden artmış riske sebep olduğu gösterilmiştir. Dünya sağlık örgütü kriterlerine göre tanımlanmış anemide tekrarlayan düşme riskini %91'dir ve bu da gelişen kas zayıflığı ve fizik performansta azalma ile ilişkilidir (19).

Anemi kalça kırığı ile yatırılan hastalarda sonucu etkiler. Prospektif olarak 395 kalça kırığı ile yatırılan hastanın incelendiği bir çalışmada anemik hastalarda daha uzun süre hastanede yatış ve 6 ve 12. aylarda mortalite artışı olduğu görülmüştür (19).

Anemi kemik metabolizması üzerinde de anlamlı olarak negatif etkiye sahip olup, bu şekilde de düşmeye bağlı kırıkların artışında risk artışı getirmektedir. Dokuzyüz eli katılımcının değerlendirildiği bir çalışmada anemi anlamlı olarak kemik yoğunluğunda azalmaya eşlik etmektedir. Kadında aneminin varlığı gerek toplam, gerekse kortikal kemik yoğunluğunda azalma ile anlamlı paralellik gösterir. Ek

olarak kadında hemoglobin düzeyleri anlamlı olarak düşük trabeküler, kortikal ve toplam kemik yoğunluğuna eşlik eder (30). Erkeklerde toplam ve kortikal kemik yoğunlukları hemoglobin düzeyleri ile anlamlı olarak pozitif ilişki göstermektedir (31).

#### 2.4.2.6. Anemi ve Hastanede Yatış ve Komplikasyonlar

Anemi ile hastanede yatış arasındaki ilişki kesin olmayıp, klinik bulgu vermeyen anemi (hemoglobin değeri erkeklerde <12.5 gr/dl, kadınlarda <11.5 gr/dl) başka nedenlerle hastaneye yatırılan hastaların komplikasyonlarına anlamlı olarak eşlik etmektedir. İkiyüz yermibeş elektif total kalça replasmanı yapılan bireyin prospektif analizinde hastaneye kabul aşamasında klinik bulgu vermeyen anemisi olan hastaların daha yüksek sıklıkta postoperatif infeksiyona ve transfüzyona ve daha uzun süre postoperatif hastanede yatışa sahip olduğu gösterilmiştir. Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE) çalışmasının sonuçları da DSÖ kriterlerine göre tanımlanmış aneminin hospitalizasyon riskini artırdığını desteklemektedir (26).

Anemi iyatrojenik komplikasyonların artışı ile de ilişkili olabilir. Hemoglobin 10 g/dl altında iken postoperatif deliryum riskinin arttığını göstermiştir (75). Yaşlılarda kanser ilişkili anemi kanser tedavisinin sonuçlarını bu hastalarda sitotoksik tedavinin komplikasyonlarını artırması nedeni ile özel bir ilgi görmektedir (24).

Hemoglobin düşüklüğü kemoterapatik ilaçların biyoyararlanımını azaltıyor olabilir. Anemik gençlerde kemoterapinin etkisi diğer dokular tarafından azaltılırken anemik yaşlılar vücut kitlesi az olduğu için kemoterapinin yan etkilerinden daha fazla etkilenirler. Anemi yaşlıda yaşam kalitesini bozduğu için kanserin gidişini daha da kötüleştirir. Kanser hastalarında anemi düzeltildiğinde yaşam kalitesi artar (24).

### 2.4.3. Yaşlılarda Sık Görülen Anemiler

Yaşlılarda anemi;

- Besinsel eksikliklere bağlı anemi
- Kronik inflamasyona bağlı anemi
- Nedeni açıklanamayan anemi olarak üç büyük gruba ayrılır (17).

#### 2.4.3.1. Besinsel Eksikliklere Bağlı Anemi

Amerika Birleşik Devletleri'nde anemilerin %35 nedeninin besinsel eksikliklere bağlı olduğu bildirilmiştir. Demir, vitamin B12 ve/veya folat en sık rastlanılan besinsel eksikliklerdir (17, 19). Demir eksikliği tek başına veya vitamin B12 ve folat eksikliği ile beraber en sık görülenidir (17, 19). Bütün anemilerin %20'sini meydana getirir (17, 19). Demir eksikliği yaşlı bireylerde aneminin sık görülen bir nedeni olduğu halde, gelişmiş ülkelerde nadiren diyette eksikliğin bir sonucudur. Yani gelişmiş ülkelerde yaşlılarda demir eksikliğine rastlanıldığında sebep genellikle yetersiz demir alımına bağlı değildir (19, 32). Sıklıkla özafajit, gastrit, peptik ülser, kolon kanseri, polip ve anjiodisplazi gibi kronik gastrointestinal kan kaybının bir sonucudur (19,33). Demir eksikliği olan bireylerin büyük çoğunluğunda gastrointestinal sisteme ait bu anormallikler tespit edilebilir (19, 35). Ayrıca sağlıklı yaşlı bireylerde demir alımı ile serum ferritin düzeyleri zayıf bir korelasyon gösterir (19, 34). Yaşlılarda sık görülen vitamin B12 eksikliği biyokimyasal kriterler ile (homosistein ve metil malonik asit eksikliği) konulur, ancak vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi yaşlılarda sık değildir. Vitamin B12 seviyesi düşüklüğü yaşlılarda %10-15 sıklıkta görülmesine rağmen vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi yaşlı hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür (36).

#### 2.4.3.2. Kronik hastalık anemisi

Kronik hastalık anemisinin sıklığı demir eksikliği anemisi kadar yaygındır. Tanısı için özel laboratuvar kriterler önerilmesine rağmen bunlar sıklıkla kullanılmazlar. Kronik enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün veya inflamatuar hastalıklar gibi bir veya daha fazla tıbbi problem varlığında diğer anemi nedenleri dışlandığında tanısı konulmaktadır (Tablo 16). Kronik hastalık anemisi olduğunda diğer anemilerin tanısının konulması güçleşmektedir (19, 33, 37).

**Tablo 15.** Kronik Hatalık Anemisi Nedenleri (2)

| |
|---|
| **Kronik İnfeksiyonlar** |
| • Akciğer hastalıkları: abse, bronşektazi, tüberküloz, pnömoni |
| • İnfektif endokardit |
| • Pelvik inflamatuar hastalık |
| • Osteomiyelit |
| • Kronik üriner sistem infeksiyonları |
| • Kronik mantar infeksiyonları |
| • İnsan immün yetmezlik virüsü (HİV) infeksiyonu |
| **Romatizmal (Otoimmün) Hastalıklar** |
| • Romatoid artrit |
| • Romatizmal ateş |
| • Sistemik lupus eritematozus (SLE) |
| • Vaskülit: temporal arterit, polimyaljia romatika ve diğerleri |
| • Diğerleri |
| **Maligniteler** |
| • Karsinomalar |
| • Hodgking lenfoma |
| • Hodgking dışı lenfoma |
| • Diğerleri |
| **Diğer Sebepler** |
| • Yanıklar |
| • Ağır travma |
| • Alkolik karaciğer hastalığı |
| • Diğerleri |

Kronik hastalık anemisi genelde hafif dereceden orta dereceye kadar ağırlıkta ve normositik normokrom karakterindedir. Retikülosit sayısı düşüktür. Sıklıkla aneminin derecesi hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Kronik hastalık anemisinin genel tanısı kemik iliği infiltrasyonu, kanama, hemoliz veya böbrek hastalıklarını içermez ancak yeterli demir depoları olduğu durumlarda çok düşük serum demiri olabilir (19, 38). Serum demir ve transferrin demir bağlama kapasitesi düşüklüğü demir depolarının dolu olduğu ile ilişkilendirilerek kronik hastalık anemisi tanısı konulur (19, 38). Demir deposu doluluğu yüksek ferritin düzeyi veya kemik iliğinde demir boyaması ile gösterilebilir. Demir eksikliği tanısı serum ferritin düzeyi 12 µg/dl altında iken kesinlikle konulur (19, 39). Ferritin düzeyi 100 µg/dl iken demir eksikliği tanısı

dışlanır (19, 40). Aradaki değerler demir eksikliği tanısı için bir belirsizlik aralığıdır (19, 40). Serum transferrrin reseptörü tek başına veya ferritin ile oranı kronik hastalık anemisinin duyarlı bir göstergesi olarak öne sürülmüştür (19, 41).

Toplumda yaşlılarda dörtte bir oranında kronik hastalık anemisine bağlı anemi tespit edilmiştir. Ayrıca bütün anemik yaşlıların üçte ikisinde iki veya daha fazla kronik hastalık bulunmaktadır. Kronik hastalık anemisi konjestif kalp yetersizliği, romatoid artrit ve yakın zamanda cerrahi girişim olan kişilerde normal toplumdan daha sık görülür (19, 33).

**Kronik hastalık anemisinin patogenezi:** Kronik hastalık anemisi birden çok nedenle meydana gelir. Kan hücrelerinden demir geri dönüşümünün azalması, kırmızı kan hücrelerinin ömrünün azalması, kemik iliği öncü hücrelerinin apoptozisinin artması ve eritropoetine yanıtın bozulması başlıca nedenlerdir (19, 37). Bu mekanizmalar interlökin 1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) gibi proinflamatuar sitokinlerin artışı ile harekete geçerler (19, 42).

Proinflamatuar sitokinlerin eritrosit öncü hücrelerinin apoptozisini artırdığı, eritrosit üretimini baskıladığı bildirilmiştir. Eritropoetin eritrosit üretiminde en önemli antiapoptotik maddedir (19, 43). Normal koşullarda eritropoetin ile hemoglobin arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki romatoid artrit, kanser ve AIDS gibi kronik hastalıklara bağlı anemilerde de sürdürülür. Bu hastalarda eritropoetin seviyesi sadece demir eksikliği olan hastalardan daha düşüktür. Kronik hastalık anemisinde göreceli olarak eritropoetin eksikliği var olduğu kabul edildiği için epoetin alfa tedavide kullanılır (19). İnterlökin-6 inflamasyonla ilişkili anemide merkezi rol oynayabilir. İnterlökin-6'nın İL-1 ve TNF α gibi eritrosit üretimini baskıladığı düşünülmektedir (19, 44). Demir kullanımını bozarak plazma hacmini artırır (19, 45). Eritropoetin yanıtı interferon gama (İF γ), İL-10 ve İL-13 gibi sitokinlerin etkisi ile azaltılır (19, 46).

Karaciğerde üretilen küçük bir polipeptid olan Hepsidinin kronik hastalık anemisi patogenezinde sorumlu olduğu ima edilmiştir (47). Hepsidin demirin barsaklardan emilimini ve makrofajlardan eritrosit öncü hücrelere demir salınışını

etkileyerek demir hemostazında önemli rol oynar (48). Demir kısıtlandığında hepsidin düzeyi düşer, proinflamatuar sitokinlerin varlığında hepsidin düzeyi artar (19). Kronik hastalık anemisi ile ilişkili anemide hepsidin düzeyinin 100 kat arttığı bildirilmiştir (49). Hepsidin düzeyi IL-6 ve lipopolisakkarit ile artarken IL-1 ve TNF α ile değişmemektedir (34). İnterlökin-6 serum demir ve transferin satürasyonunda azalmaya neden olur (50). Bu bulgular hepsidinin kronik hastalık anemisinde anahtar olarak görev aldığını düşündürmektedir. Sıçan modellerinde rekombinant eritropoetin uygulanması Hepsidin mRNA'nın üretimini baskılamıştır (19, 51).

Serum transferrin reseptör düzeyi kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanışlı bir testtir (19, 32, 41). Serum transferrin reseptör düzeyinin serum ferritin düzeyine logaritmik oranı serum transferin reseptör-ferritin indeksidir (transferrin reseptör-ferritin indeksi (TfFI) = solubl transferrin reseptörü düzeyi (sTfR) / log ferritin). Demir depoları hakkında en iyi bilgiyi veren parametre olarak bildirilmiştir (19, 32, 41). Demir eksikliğinde düzeyi artar. Normal değerleri 2,6-9,9 mg/L arasındadır (19, 52). Serum transferin reseptör düzeyi hemoliz durumlarında da artabilir. Hemoliz durumlarında retikülosit artışı olması nedeni ile kolayca ayırıcı tanısı yapılabilir (19, 53). Kemik iliğindeki demir depolarını tespit etmeye yönelik yöntemlerin karşılaştırıldığı 129 hasta ile yapılan bir çalışmada serum transferin indeksi bozulmuş demir kullanımını, demir eksikliğinden ve kronik hastalık anemisinin eşlik ettiği demir eksikliğinden ayırt etmiştir (41). Yaşlılarda kronik hastalık anemisini demir eksikliği anemisinden ayırt etmek zordur. Ayırıcı tanı için sıklıkla serum demir ve transferin satürasyonu kullanılmaktadır. Bu testlerin faydası yaşlılarda sınırlı olabilir (32, 54). Kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanılan laboratuar parametrelerin karşılaştırılması Tablo 17'de verilmiştir (37).

Yaşlılarda eritropoetin seviyesi ileri yaşla birlikte artar ve en yüksek değere diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların bulunduğu yaşlılarda ulaşır (55). Aslında eritropoetin seviyesi anemik yaşlı bireylerde hemoglobin değerine göre uygunsuz olarak düşüktür (19).

**Tablo 16.** Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinde laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

| | KHA | DEA | Her ikisi |
|---|---|---|---|
| **Demir** | Düşük | Düşük | Düşük |
| **Transferrin** | Düşük-normal | Yüksek | Düşük |
| **Transferrin satürasyonu** | Düşük | Düşük | Düşük |
| **Transferrin reseptörü** | Normal | Yüksek | Normal-yüksek |
| **Serum transferrin indeksi** | Düşük (<1) | Yüksek (>2) | Yüksek (>2) |
| **Sitokin düzeyi** | Yüksek | Normal | Yüksek |

KHA:Kronik hastalık anmisi, DEA:Demir eksikliği anemisi

### 2.4.3.3. Kronik Böbrek Yetersizliği ve Anemi

Kronik böbrek yetersizliği yaşlılar arasında çok yaygındır ve bu popülasyonda aneminin önemli bir nedenidir. ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada kronik böbrek yetersizliği olan 5.222 yaşlı hastanın %47,7'sinde hemoglobin 12 gr/dl altında tespit edilmiş. Bu populasyonda glomerül filtrasyon hızı 60 ml/dk/1,73 m²'nin üstünde iken anemi sıklığı %26,7, 15 ml/dk/1,73 m² altında iken %75,5 saptanmış (56).

Kronik böbrek yetersizliğinde aneminin esas nedeni eritropoetinin renal üretiminde progressif azalmasıdır (57). *InChianti* çalışması ileri yaş, böbrek fonksiyonlarında azalma, düşük eritropoetin miktarı ve anemi arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya yaş ortalaması sırasıyla 74,5 ve 76 olan 436 erkek ve 549 kadın alınmıştır. 65 yaş üstü olanlarda anemi sıklığı kadınlarda %12,5, erkeklerde %11,5 bulunmuştur. Kreatinin klirensi ≤60 ml/dk ve >30 ml/dk olanların oranı kadınlarda %37,8 erkeklerde %20; kreatinin klirensi ≤30 ml/dk olanların oranı ise kadınlarda %3,3 erkeklerde %1,6 olarak saptanmıştır. Eritropoetin seviyesi her iki cinste aynı düzeyde bulunmuştur. Her iki cinste hemoglobin ve böbrek fonksiyonu ileri yaş ile birlikte azalmıştır. Hemoglobin konsantrasyonu 65 yaşındaki kadınlarda 13,7 gr/dl, erkeklerde 15,1 gr/dl saptanmış ve sonraki her on yıllık dönemde kadınlarda 0,5 gr/dl ve erkeklerde 0,75 gr/dl azalmıştır. Kreatinin klirensi 65 yaşındaki kadınlarda 81,4 ml/dk, erkeklerde 100 ml/dk saptanmış; sonraki her on yıllık dönemde kadınlarda 15,2 ml/dk, erkeklerde 19,4 ml/dk azalmıştır. Kreatinin klirensi <60 ml/dk olanlarda anemi sıklığı kreatinin klirensi >90 ml/dk olanlardan

daha fazla saptanmıştır. Çalışma ayrıca kreatinin klirensi ≤30 ml/dk olanlarda, kreatinin klirensi >90 ml/dk olanlara göre anlamlı olarak yaş ve hemoglobin-eritropoetin seviyesi arasında düşük ilişki olduğunu göstermiştir. Kreatinin klirensi 30 ve 89 ml/dk olanlarda daha yüksek bir ilişki olduğu görülmüştür. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında iken eritropoetin üretiminin aşikar bozulacağı öne sürülmüştür (30). Kronik böbrek hastalığı olanlarda proinflamatuar sitokinlerde artış olması bu popülasyondaki anemi gelişimine katkıda bulunması muhtemeldir (58).

#### 2.4.3.4. Nedeni Açıklanamayan Anemi

Nedeni açıklanamayan anemi 65 yaş üstü kişilerde tüm anemilerin üçte birini oluşturur (17). Düşük pluripotent hemopoetik kök hücre kapasitesi, hemopoetik büyüme faktörlerinin yetersiz üretimi, kök ve öncü hücrelerin büyüme faktörlerine azalmış yanıtı, kemik iliği mikroçevre anomalileri, androjen eksikliği, tanısı konulamamış kronik böbrek yetersizliği, tanısı konulmamış myelodisplazi ya da erken dönem kronik hastalık anemisi gibi benzeri durumlar yaşlılarda nedeni açıklanamayan aneminin sık olmasının nedenleri olarak öne sürülmüş teorilerdir (59).

Hemoglobin ve eritropoetin arasındaki ilişki yaşlılarda gençlerde olduğu gibi olmasına rağmen eritropoetin üretimi demir eksikliği olan yaşlılarda (74-95 yaş) gençlere (25-60 yaş) göre azalır. Buna karşılık nedeni açıklanamayan anemisi olan yaşlılarda eritropoetin seviyesi yükselmez ya da uygunsuz olarak artmaz (19).

Yaşlılarda artan IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler, eritropoetin benzeri büyüme faktörlerine hemopoetik öncü hücrelerin cevabını düşürebilirler (59). Plazma IL-6 seviyesi enfeksiyon, travma ve stres ile artar. Ancak yaşlılarda IL-6 bu durumları göstermede daha az spesifiktir (45). 25-104 yaş arası sağlıklı görünen kadınlarda IL-6 seviyesi eksponensiyel olarak yaşlanma ile beraber artar. Bu artış premenapozal dönemden 100 yaş üstüne kadar yaklaşık 10 kattır (60). Yaşlılarda IL-6 seviyesinin neden arttığı kesin değildir; bu durum monositler, T hücreleri, endotel hücreleri veya kemik hücrelerinden üretimin artışı ile ilişkili olabilir (60).

*InChianti* çalışmasında 1.453 yaşlı bireyde hemoglobin, eritropoetin ve inflamatuar moleküllerin [C reaktif protein (CRP), IL-6, IL-1, IL-1b, TNFα]

arasındaki ilişki araştırılmıştır. Anemi sıklığı %10,4 tespit edilmiştir. Ortalama eritropoetin seviyesi, hemoglobin 13 g/dl altında iken doğrusal olarak artmış ve hemoglobin 13 g/dl üzerinde iken durağan olarak seyretmiştir. Logaritmik olarak hesaplandığında yaş, cinsiyet ve hemoglobin serum eritropoetin ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır. CRP, IL-6, IL-1b ve TNF α serum eritropoetin düzeyini etkileyen bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Bu inflamatuar sitokinler anemisi olmayan yüksek inflamatuar yanıtlı kişilerde eritropoetin seviyesini anlamlı olarak artırırken; anemisi olan yüksek inflamatuar yanıtlı kişilerde eritropoetin seviyesinde düşüklüğe neden olmuştur. Diğer analizler anemi yokluğunda ileri yaş ve inflamatuar sitokinlerin yükselen seviyeleri her hemoglobin seviyesinde daha yüksek eritropoetin seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. Anemi varlığında yüksek inflamatuar sitokin seviyeleri her hemoglobin seviyesinde daha düşük eritropoetin seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (58). Aneminin varlığına göre inflamatuar maddeler ve eritropoetin arasındaki ilişki farklı sonuçlar ortaya çıkarır. İnflamatuar durumlarda yaşlılarda hemoglobin seviyesi öncelikle dengeleyici mekanizma ile yükselen eritropoetin seviyesiyle sürdürülür. Daha sonra dengeleyici mekanizma bozulur ve inflamasyon eritropoetin üzerine ters etki yapar. Yani inflamasyon belirteçleri ile eritropoetin arasındaki ilişki anemi mevcudiyetinde farklılık göstermektedir ve bu da yaşlıda inflamasyon varlığında eritropoetinde kompanzatuar artış ile hemoglobin düzeyinin başlangıçta idame edildiğini, ancak dekompanzasyon meydana geldiği zaman inflamasyonun eritropoetin üzerine ters etki gösterdiğini desteklemektedir(58, 61).

### 2.4.4. Yaşlılarda Aneminin Değerlendirilmesi

Özellikle hafif anemisi olan yaşlı bireyler yeteri kadar değerlendirilmemektedir. Bu durum tanının zamanında konulmasını engellemekte ve anemiye bağlı komplikasyonların artmasına neden olmaktadır. Yaşlılarda anemi semptomlarının gözden kaçmasına neden olan durumlar şunlardır:

1- Diğer komorbid durumların aneminin semptomlarını maskelemesi,
2- Aneminin yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilmesi,
3- Yaşlanma ile ortaya çıkan fonksiyonel hemopoetik kapasitedeki azalmaya ilgisiz kalınması.

Anemi yaşlılarda yaygındır, tespit edilmezse ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır ve toplam sağlık harcamalarında artışa yol açmaktadır. Bu nedenlerle yaşlılarda anemi ciddi bir şekilde incelenmelidir (24). Örneğin demir eksikliği gastrointestinal veya genitoüriner sistem malignitesini; göreceli eritropoetin eksikliği böbrek yetersizliğini; myelodisplazi ve vitamin B12 eksikliği yetersiz vitamin B12 tüketimini işaret edebileceği için bu durumlarla ilgili özel tetkik yapılmalıdır.

Yaşlılarda anemi alışılmadık klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Örneğin demir eksikliğinde mikrositik, vitamin B12 eksikliğinde makrositik ve megaloblastik anemi görülür. Bu iki eksikliğin sebep olduğu anemide normositik anemi görülecektir. Aynı şekilde kan kaybına bağlı anemi özellikle eritropoetin eksikliği olan hastalarda ağır olabilecektir (24).

Baslangıç laboratuvar tahlilleri içinde periferrik yayma, retikülosit sayımı, tam kan sayımı ve eritrosit ölçümleri olmalıdır (33). Hemoliz, periferrik yaymada anormal eritrositlere örneğin sferosit ve parçalanmış eritrositlerin görülmesine neden olacaktır. Retikülosit sayısı, kemik iliğinde eritrosit üretiminin az olduğu anemilerle; hemoliz ve kan kaybı gibi kemik iliğinde eritrosit üretiminin fazla olduğu anemiler arasında ayırıcı tanıya yardımcı olur. Özellikle yüksek retikülosit indeksi ($\geq 2$) kan kaybını veya hemolizi gösterirken; düşük retikülosit indeksi ($<2$) kemik iliği yetersizliğini, demir eksikliğini veya yetersiz eritropoetin üretimini gösterir (24). Mikrositik anemi düşük hemoglobin sentezi, makrositik anemi eritropoetik hücrelerin düşük DNA sentezi ile ilişkilidir (24).

Kemik iliği yetersizliği düşünülüyorsa periferrik yaymada çoğu yaşlı hastada normositik normokromik anemi görülecektir (33). Böbrek yetersizliğinin belirtisi olan kreatinin yüksekliği eritropoetinin düşük üretimini düşündürmelidir. Kanser, infeksiyon (62) ve tip I diabetes mellitüs (63) varlığı durumlarında göreceli olarak eritropoetin düzeyi düşük olabileceği için böbrek yetersizliği dışında da eritropoetin düzeyi ölçümü önerilmektedir.

Ortalama eritrosit hacmi 100 fl'den yüksekse vitamin B12 veya folat düzeyi ölçülmeli sonuca göre tedavisi yapılmalıdır. Vitamin B12 eksikliği ileri yaşta artar ve genellikle pernisyöz anemiden çok yetersiz vitamin B12 alımına bağlı olarak gelişir. Ortalama eritrosit hacmi 100 fl'den düşükse serum demir, total demir bağlama kapasitesi, demir satürasyonu ve serum ferritin düzeyi ölçülmelidir. Demir

eksikliği tespit edilirse nedene yönelik tetkikler yapılmalıdır. Bu testler kemik iliği yetersizliği patogenezini ortaya çıkartamazsa kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır (24).

Kesin demir eksikliğinde vücut demir depoları düşük serum ferritin seviyesi ile doğrulanmalıdır (64). Serum ferritin düzeyinin değerlendirilmesi inflamasyon olmadığı durumlarda demir eksikliği tanısının konulmasında en etkili yoldur (33). Serum ferritin seviyesi 15 ng/ml altında ise demir eksikliği büyük ihtimal ile vardır. Demir eksikliğinin nedeni tespit edildikten sonra tedavisi ferröz sülfat ile yapılmalıdır. Demir eksikliği olan birçok hastada inflamasyon, infeksiyon veya kanser olduğu için ferritin seviyesi 200 ng/ml üzerindedir. Serum ferritin düzeyinin 60 ng/ml altında olduğu romatoid artrit hastalarının %83'ünde demir eksikliği tespit edilmiştir (24). Demir eksikliği durumunda yüksek serum ferritin seviyesi demir eksikliği tanısını gizlediği için demir eksikliğinde yükselen, ancak inflamasyon varlığında yükselmeyen serum transferin reseptör konsantrasyonu ölçümü yapılması tavsiye edilir (19, 32, 41).

Genelde kronik hastalık anemisi yüksek serum feritin düzeyi (>100 ng/ml) ve düşük demir satürasyonu (<%20) ile düşük serum total demir bağlama kapasitesi kombinasyonu varlığında konulur (33).

### 2.4.5. Yaşlılarda Anemi Tedavisi

Yaşlı bireylerde anemi tedavisi aneminin nedenine bağlıdır. Vitamin B12 ve folat eksikliği uygun ilaçlarla tedavi edilmelidir (33). Demir eksikliği olgularında ferroz sülfat tedavisi uygundur. Parenteral demir tedavisi emilim kusuru olanlarda uygulanmalıdır. Daha güvenli olan demir sükroz parenteral yol ile uygulanabilecek preparattır (65). Aneminin derecesine göre göreceli eritropoetin düşüklüğü olan kronik hastalık anemisinde faydası henüz ispatlanmış olmasa da eritropoetin kullanılabilir (24). Kronik hastalık anemisinde serum ferrritin düzeyi 100 ng/ml altında ise demir tedavisi uygulanabilir (24). Romatoid artrit ve kanser hastalarında aneminin eritropoetin ile düzeltilmesinin kısa dönemde yararlı olduğu gösterilmiştir (24).

Birçok randomize çalışma kanser ile ilişkili anemide eritropetinin hemoglobin seviyesini anlamlı olarak artırdığını göstermiştir(66, 67, 68, 69). Hemoglobindeki bu

artış hayat kalitesindeki artışla istatiksel olarak anlamlı derecede korele bulunmuştur (70). Hemoglobinin 11 gr/dl'den 12 gr/dl'ye artış hayat kalitesindeki en büyük artış sebep olmuştur (24).

Böbrek yetmezliğinde eritropoetik ilaçlar hastaların %90 – 95'inde anemiyi düzeltir (24). Kardiyak fonksiyonlarda düzelmeye, fiziksel işlevlerde ve yaşam kalitesinde artışa neden olur (24). Her şeye rağmen bu üç parametre tamamen normal sınırlara dönmez. Aneminin hangi safhasında tedaviye başlanacağı ve erken eritropoetin tedavisinin kalp hasarını önleyip önleyemediğini, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde artışa yol açıp açmadığını tespit edecek çalışmalar yapılmalıdır (71). Kronik böbrek yetmezliğinde demir tedavisi eritropoetine yanıtı artırır. Demir tedavisinin bu etkiside araştırılmalıdır (72).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma, Ocak 2008 – Şubat 2008 tarihleri arasında yapılan ‘‘Mamak Bölgesinde Yaşayan Yaşlılarda Sağlık Taraması’’ projesi sırasında Mamak Belediyesi sınırları içerisinde yaşayan, belediyeye ait duyuru ilanı ile gönüllülük temelinde Mamak Belediyesi Sağlık Merkezine başvuran dışlanma kriteri bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan 60 yaş üstü bireyler bu çalışmaya alınmıştır. Bu sağlık taraması projesine Ankara Mamak bölgesi ve çevresinde ikamet eden toplam 1200 birey başvurmuş olup 60 yaş altı, ileri evre organ yetmezliği, çok düşkün ve yatalak olan ve ayrıca verileri eksik olan toplam 234 katılımcı analize alınmazken olur formunu kabul edip imzalayan ve çalışma kriterlerini karşılayan 827 kişi değerlendirmeye alındı. Tüm katılımcılar yaş, medeni durum, çocuk sayısı, eğitim ve gelir düzeyi, mobilizasyon durumu, sigara kullanımı, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı açısından sorgulandı. İlaç kullanan bireylerin kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tüm katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Çalışma süresince kan basıncı, vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri aynı kişi tarafından, aynı tansiyon aleti, mezur ve tartı aleti kullanılarak yapıldı. Kişilerden 8–12 saatlik açlığı takiben sabah 08.30-09.30 arasında, antekübital venden kan örneklemesi yapılarak tam kan sayımı (lökosit, platelet, hemoglobin, hemotokrit ve MCV, MCH), AKŞ, ALT, AST, GGT, ALP, Total Bilüribinin, Albumin, Total Kolesterol, TG, LDL, HDL, Üre, Kreatinin, demir, CRP ve TSH düzeyleri çalışıldı. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü (186 x (Plazma kreatinin)$^{-1.154}$ x (yaş)$^{-0.203}$ x (0.742 kadın ise) ile bütün katılımcıların glomerüler filtrasyon hızı (GFR, ml/dak/1.73 m2) hesaplandı ve -80 C’de saklanan serum örneklerinden folik asit, vitamin B12 ve ferritin düzeyleri çalışılarak bu kişilerde anemi sıklığı: folik asit, vitamin B12 ve demir eksikliği oranları saptandı.

## 3.2. GENEL DEĞERLENDİRME VE ÖLÇÜMLER

Bu projeden elde edilen verilerden yararlanarak hastaların demografik özelikleri saptandı. Ayrıca bu projeden elde edilen verilerden tam kan sayımı, MCV, MCH, demir düzeyleri ve bu projede elde edilen ve -80 C'de saklanan serum örneklerinden folik asit, vitamin B12 ve ferritin düzeyleri çalışılarak bu kişilerde anemi sıklığı: folik asit, vitamin B12 ve demir eksikliği oranları saptandı.

Çalışmamızda anemi tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13gr/dl, kadınlarda ise 12gr/dl altında olması olarak kabul edildi(2). Hipokrom mikrositer anemi kadında: Hb<12gr/dl + MCV<80 fl + MCH<27 pg; erkekte: Hb<13gr/dl + MCV<80 fl + MCH<27 pg olması olarak tanımlanırken normokrom normositer anemi kadında: Hb<12gr/dl + 80≤MCV≤100 fl + 27≤MCH≤32 pg; erkekte: Hb<13gr/dl + 80≤MCV≤100 fl + 27≤MCH≤32 pg olması olarak tanımlandı(2). Makrositer anemi ise kadında: Hb<12gr/dl + MCV>100 fl; erkekte: Hb<13gr/dl + MCV>100 fl olması olarak tanımlandı(2).

Serum demir düzeyinin 60 µg/dl'den düşük olması serum demir düzeyinde düşüklük; serum ferritin düzeyinin de 12 ng/ml'den düşük olması ise depo demirinde düşüklük olarak kabul edildi. Serum demir düzeyinin 60 µg/dl'den ve serum ferritin düzeyinin de 12 ng/ml'den düşük olması ise demir eksikliği olarak kabul edildi. Demir eksikliği anemisi ise kadınlarda: hemoglobin<12 gr/dl + demir<60µg/dl + ferritin<12ng/ml; erkeklerde: hemoglobin<13gr/dl + demir<60µg/dl + ferritin<12ng/ml olması olarak tanımlandı(17).

Vitamin B12 düzeyinin 200 pg/ml'den düşük olması vitamin B12 eksikliği olarak kabul edilirken vitamin B12 eksikliği anemisi ise kadınlarda: hemoglobin<12 gr/dl + vitamin B12<200 pg/ml; erkeklerde: hemoglobin<13gr/dl + vitamin B12<200 pg/ml olması olarak tanımlandı(17).

Folik asit düzeyinin 2,6 ng/ml'den düşük olması folik asit eksikliği olarak kabul edilirken folik asit eksikliği anemisi ise kadınlarda: hemoglobin<12 gr/dl + folik asit <2,6 ng/ml; erkeklerde: hemoglobin<13gr/dl + folik asit<2,6 ng/ml olması olarak tanımlandı(17).

## 3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenler t-Test, Mann-Whitney, Anova ve Kruskall-Wallis testleri ile değerlendirildi. Sayısal olmayan değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik için yüzde/oran, ortalama ± standart sapma (SD) değerleri verildi.

# 4. BULGULAR

## 4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Bu tarama programına toplumda yaşayan 1200 birey başvurdu, 234 birey çalışma kriterlerine uymadığı için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 827 birey çalışmaya alındı. Bireylerin ortalama yaşları 70,9 ± 6,2 idi. Bu bireylerin %50,1'i (n= 414) erkek olup ortalama yaşları 70,1±6,5 iken %49,9'u (n=413) kadın olup ortalama yaşları 71,6 ± 5,8 olarak saptandı. Çalışmaya alınan bu bireylerin 60≤yaş<75 olanlar %77 (n=637); 75≤yaş<85 olanlar %21,8 (n=180) ve yaş≥85 olanlar ise %1,2'sini (n=10) oluşturuyordu. Tablo 18'de çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikler verilmiştir.

**Tablo 17.** Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri

| Özellikler | Erkek (n = 414, %50,1) | Kadın (n =413, %49,9) | P değeri |
|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl)** | 71,6 ± 5,9 | 70,1 ± 6,5 | <0,0001 |
| **Boy (cm)** | 164,9 ± 6,7 | 151,9 ± 5,9 | <0,0001 |
| **Ağırlık (kg)** | 75,0 ± 12,3 | 72,1 ± 14,1 | 0,001 |
| **Bel çevresi (cm)** | 96,3 ± 7,2 | 101,9 ± 11,8 | <0,0001 |
| **WBC (/dl)** | 6931,5 ± 1737,7 | 6986,4 ± 1787,2 | 0,837 |
| **Hemoglobin (gr/dl)** | 14,9 ± 1,5 | 13,8 ± 1,2 | <0,0001 |
| **Hematokrit (%)** | 41,8 ± 4,1 | 38,9 ± 3,3 | <0,0001 |
| **MCV (fl)** | 81,1 ± 5,5 | 80,2 ± 5,2 | 0,001 |
| **MCH (pg)** | 29,0 ± 2,1 | 28,6 ± 2,1 | <0,0001 |
| **Platelet (/dl)** | 191608,7 ± 50128,2 | 220189,4 ± 55834,0 | <0,0001 |
| **Vitamin B12 (pg/ml)** | 193,2 ± 135,7 | 202,7 ± 140,4 | 0,159 |
| **Folik asit (ng/ml)** | 5,5 ± 2,8 | 5,6 ± 3,0 | 0,983 |
| **Demir (µg/dl)** | 76,8 ± 25,7 | 69,0 ± 21,3 | <0,0001 |
| **Ferritin (ng/ml)** | 62,4 ± 52,5 | 52,9 ± 58,4 | 0,001 |
| **Glukoz (mg/dl)** | 102,6 ± 34,4 | 105,6 ± 41,1 | 0,828 |
| **Üre (mg/dl)** | 37,2 ± 13,2 | 35,7 ± 14,8 | <0,0001 |
| **Kreatinin (mg/dl)** | 1,0± 0,4 | 0,9 ± 0,3 | <0,0001 |
| **Kreatinin klirensi** | | | |
| **MDRD)** | 91,8 ± 45,4 | 72,6 ± 31,1 | <0,0001 |
| **AST (U/L)** | 20,1 ±11,8 | 18,8 ± 7,7 | 0,007 |
| **ALT (U/L)** | 12,1 ± 7,6 | 11,0 ± 6,4 | 0,102 |
| **ALP (U/L)** | 171,8 ± 51,9 | 189,0 ± 63,7 | <0,0001 |
| **Albumin (g/L)** | 40,7 ± 5,7 | 40,8 ± 5,6 | 0,511 |
| **T. Kolestrol (mg/dl)** | 182,7 ± 42,7 | 201,3 ± 59,0 | <0,0001 |
| **HDL (mg/dl)** | 52,1 ± 13,3 | 56,4 ± 13,8 | <0,0001 |
| **LDL (mg/dl)** | 125,4 ± 35,9 | 134,1 ± 40,3 | 0,004 |
| **Trigliserid (mg/dl)** | 140,3 ±102,3 | 155,6 ± 103,9 | <0,0001 |
| **TSH (mIU/L)** | 2,0 ± 3,4 | 2,8 ± 6,8 | 0,032 |
| **CRP (mg/L)** | 5,9 ± 9,7 | 7,0 ± 21,1 | 0,150 |

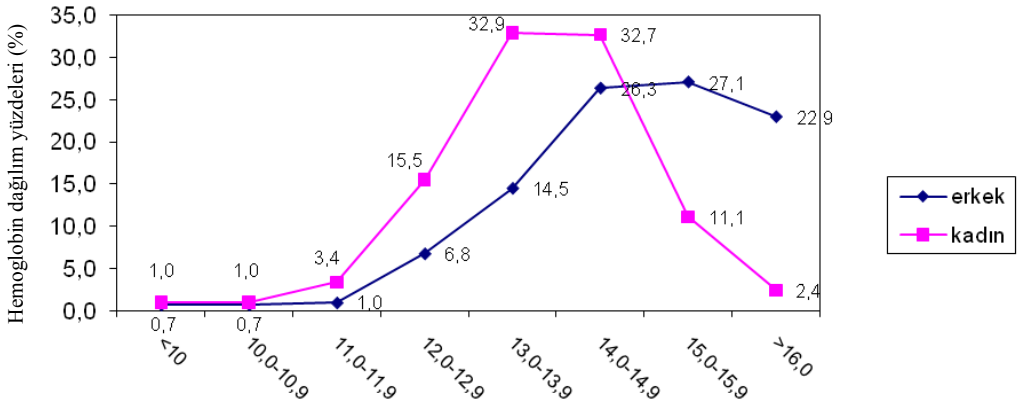
## 4.2. ANEMİ İLE İLGİLİ BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama hemoglobin değeri 14,3±1,4 gr/dl, erkeklerde 14,9±1,5 gr/dl ve kadınlarda 13,8±1,2 gr/dl olarak saptandı. Tablo19'da çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam hemoglobin değerleri verilmiştir.

**Tablo 18.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam hemoglobin değerleri

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 15,1±1,3 | 14,4±1,7 | 13,5±2,0 | 14,9±1,5 |
| **Kadın** | 13,8±1,2 | 13,7±1,2 | 13,3±1,2 | 13,8±1,2 |
| **Total** | 14,4±1,4 | 14,1±1,5 | 13,4±1,6 | 14,3±1,4 |

Çalışmaya alınan bireylerin hemoglobin dağılımına bakıldığında erkeklerde 14 – 16gr/dl; kadınlarada 13 – 15gr/dl arasında pik yaptığı görüldü (Grafik 2).




**Grafik 1.** Çalışmaya alınan bireylerin hemoglobin dağılımı

Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama hemotokrit değeri 40,4±4,0 olarak saptanırken çalışmaya alınan erkeklerde 41,8±4,1; kadınlarda 38,9±3,3 olarak saptandı. Tablo 20'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam hemotokrit değerleri verilmiştir.

**Tablo 19.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam hemotokrit değerleri

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 42,3±3,7 | 40,5±4,9 | 38,0±5,5 | 41,8±4,1 |
| **Kadın** | 39,0±3,3 | 38,6±3,6 | 37,8±4,5 | 38,9±3,3 |
| **Total** | 40,6±3,8 | 39,6±4,5 | 37,9±4,9 | 40,4±4,0 |

Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama eritrosit volümü (MCV) değeri 80,6±5,4 fl olarak saptanırken çalışmaya alınan erkeklerde 81,1±5,5 fl; kadınlarda 80,2±5,2 fl olarak saptandı. Tablo 21'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam eritrosit volümü (MCV) değerleri verilmiştir.

**Tablo 20.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam eritrosit volümü (MCV) değerleri

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 80,9±5,7 | 81,6±4,9 | 83,0±4,6 | 81,1±5,5 |
| **Kadın** | 79,8±5,3 | 81,5±4,5 | 80,5±4,9 | 80,2±5,2 |
| **Total** | 80,4±5,5 | 81,6±4,7 | 82,0±4,6 | 80,6±5,4 |

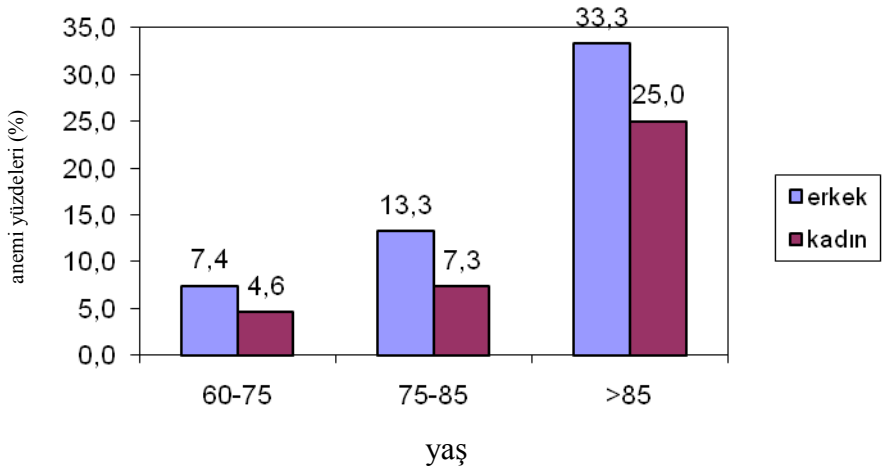
Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) değeri 28,8±2,1 pg olarak saptanırken çalışmaya alınan erkeklerde 29,0±2,1 pg; kadınlarda 28,6±2,1 pg olarak saptandı. Tablo 22'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam eritrosit hemoglobin (MCH) değerleri verilmiştir.

**Tablo 21.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam eritrosit hemoglobin (MCH) değerleri

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 29,0±2,1 | 29,1±2,1 | 29,6±1,8 | 29,0±2,1 |
| **Kadın** | 28,5±2,2 | 29,1±1,8 | 28,4±2,0 | 28,6±2,1 |
| **Total** | 28,7±2,2 | 29,1±2,0 | 29,1±1,9 | 28,8±2,1 |

Çalışmaya alınan tüm bireylerde Dünya Sağlık Örgütünün tanımladığı anemi kriterleri esas alındığında tüm bireylerin %7,3'ünde (n=60) anemi saptandı. Erkeklerin %9,2'sinde (n=38) hemoglobin değeri Dünya Sağlık Örgütünün erkeklerde anemi sınırı olarak tanımladığı 13gr/dl altında saptandı. Kadınlrın

%%5,3'ünde (n=22) hemoglobin değeri Dünya Sağlık Örgütünün kadınlarda anemi sınırı olarak tanımladığı 12gr/dl altında saptandı. Grafik 1 ve Tablo 23'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre anemi oranları verilmiştir. Çalışmaya alınan kadınlarda sadece %1,9'unda; erkeklerin de sadece %1,5'inda hemoglobin değeri 11gr/dl'den düşük bulundu (Grafik 1).




**Grafik 2.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre anemi oranları

**Tablo 22.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre anemi oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %7,4 | %13,3 | %33,3 | %9,2 |
| **Kadın** | %4,6 | %7,3 | %25,0 | %5,3 |
| **Total** | %6,0 | %10,6 | %30,0 | %7,3 |

Çalışmaya alınan bireylerde yaş artıkça ortalama hemoglobin değerinde düşme ve anemi oranında artma saptandı (Tablo 24).

**Tablo 23.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş dağılımına göre ortalama hemoglobin değerleri ve anemi oranları

| Değişken | 60≤yaş<75 (n=637, %77) | 75≤yaş<85 (n=180, %21,8) | yaş≥85 (n=10, %1,2) | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| **Hemoglobin (g/dl)** | 14,4±1,4 | 14,1±1,5 | 13,4±1,6 | 0,002 |
| **Anemi oranı** | %6,0 | %10,6 | %30,0 | 0,003 |

Hipokrom mikrositer anemi sıklığına bakıldığında sırasıyla çalışmaya alınan tüm bireylerde %3,6; erkeklerde %4,3; kadınlarda %2,9 oranında saptandı. Tablo

25'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre hipokrom mikrositer anemi oranları verilmiştir.

**Tablo 24.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre hipokrom mikrositer anemi oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %4,2 | %5,1 | %0 | %4,3 |
| **Kadın** | %2,8 | %3,7 | %0 | %2,9 |
| **Total** | %3,5 | %4,4 | %0 | %3,6 |

Normokrom normositer anemi sıklığına bakıldığında sırasıyla çalışmaya alınan tüm bireylerde %2,1; erkeklerde %2,7; kadınlarda %1,5 oranında saptandı. Tablo 26'da çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre normokrom normositer anemi oranları verilmiştir.

**Tablo 25.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre normokrom normositer anemi oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %1,9 | %4,1 | %16,7 | %2,7 |
| **Kadın** | %0,6 | %3,7 | %25 | %1,5 |
| **Total** | %1,3 | %3,9 | %20 | %2,1 |

Çalışmaya alınan bireylerde makrositer anemi kriterleri esas alnındığında hem erkeklerde hem de kadınlarda makrositer anemi saptanmadı.

**Demir ile İlgili Bulgular:**

Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama serum demir düzeyi 72,9±24 µg/dl olarak saptanırken çalışmaya alınan erkeklerde 76,8±25,7 µg/dl; kadınlarda 69,0±21,3 µg/dl olarak saptandı. Tablo27'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam serum demir düzeyleri verilmiştir.

**Tablo 26.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam serum demir düzeyleri

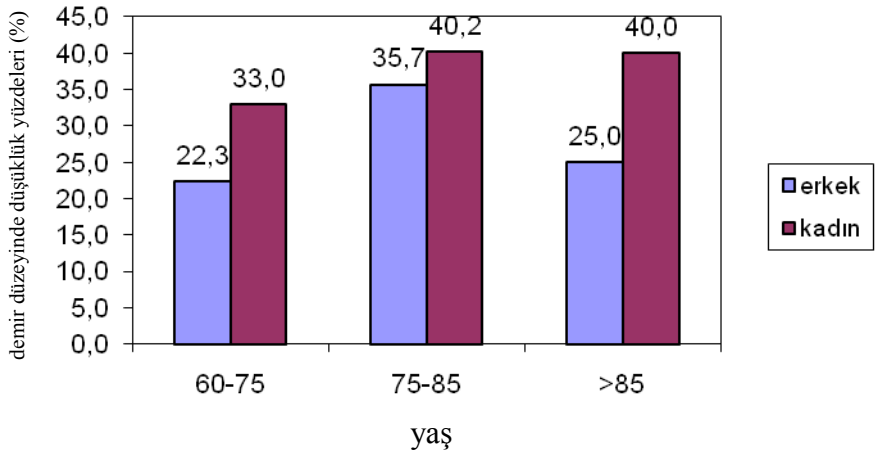
| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 78,6±26,0 | 72,2±24,7 | 58,3±15,6 | 76,8±25,7 |
| **Kadın** | 69,3±21,3 | 67,2±21,0 | 75,7±27,1 | 69,0±21,3 |
| **Total** | 73,8±24,1 | 69,9±23,1 | 65,3±21,5 | 72,9±23,9 |

Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama serum ferritin düzeyi 57,6±55,7 ng/ml olarak saptanırken çalışmaya alınan erkeklerde 62,4±52,5 ng/ml; kadınlarda 52,9±58,4 ng/ml olarak saptandı. Tablo 28'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam serum ferritin düzeyleri verilmiştir.

**Tablo 27.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam serum ferritin düzeyleri

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 62,9±53,1 | 59,0±47,9 | 91,4±86,1 | 62,4±52,5 |
| **Kadın** | 52,4±59,3 | 54,2±56,2 | 63,7±30,5 | 52,9±58,4 |
| **Total** | 57,5±56,6 | 56,8±51,7 | 80,3±68,1 | 57,6±55,7 |

Serum demir düzeyinin 60 µg/dl'den düşük olması serum demir düzeyinde düşüklük olarak kabul edildi. Buna göre çalışmaya alınan tüm bireylerde %30,1; erkeklerde %25,8; kadınlarda %34,4 oranında serum demir düzeyinde düşüklük saptandı. Grafik 3 ve Tablo 29'da çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre serum demir düzeyinde düşüklük oranları verilmiştir.




**Grafik 3.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre serum demir düzeyinde düşüklük oranları

**Tablo 28.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre serum demir düzeyinde düşüklük oranları

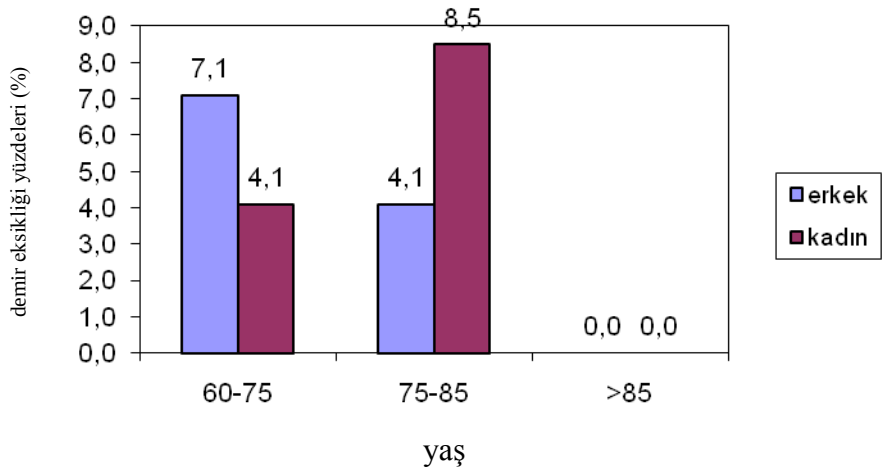
| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %22,3 | %35,7 | %50,0 | %25,8 |
| **Kadın** | %33,0 | %40,2 | %25,0 | %34,4 |
| **Total** | %27,8 | %37,8 | %40,0 | %30,1 |

Serum ferritin düzeyinin de 12 ng/ml'den düşük olması depo demirinde düşüklük olarak kabul edildi. Buna göre çalışmaya alınan tüm bireylerde %11,6; erkeklerde %10,9; kadınlarda %12,3 oranında depo demirinde düşüklük saptandı. Grafik 4 ve Tablo 30'da çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete depo demirinde düşüklük oranları verilmiştir.

**Tablo 29.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre depo demirinde düşüklük oranları

| | **60≤yaş<75** | **75≤yaş<85** | **yaş≥85** | **Total** |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %11,6 | %9,2 | %0,0 | %10,9 |
| **Kadın** | %12,8 | %11,0 | %0,0 | %12,3 |
| **Total** | %12,2 | %10 | %0,0 | %11,6 |

Serum demir düzeyinin 60 µg/dl'den ve ferritin düzeyinin de 12 ng/ml'den düşük olması demir eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre çalışmaya alınan tüm bireylerde %7,1; erkeklerde %6,3; kadınlarda %8,0 oranında demir eksikliği saptandı. Grafik 4 ve Tablo 30'da çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete depo demirinde düşüklük oranları verilmiştir.

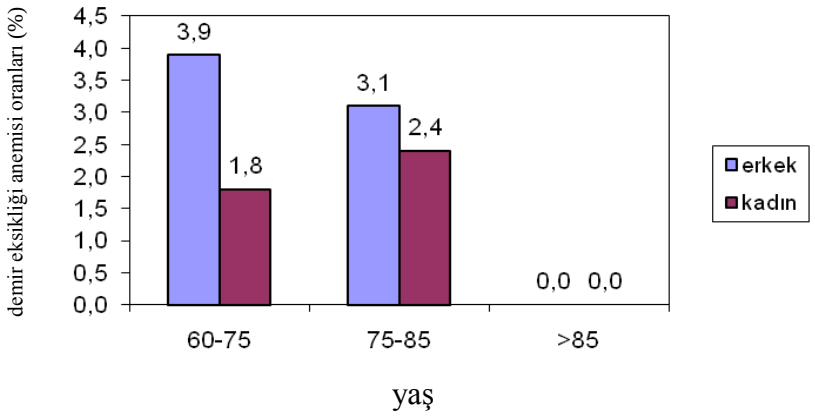



**Grafik 4.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği oranları

**Tablo 30.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği oranları

| | **60≤yaş<75** | **75≤yaş<85** | **yaş≥85** | **Total** |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %7,1 | %4,1 | %0 | %6,3 |
| **Kadın** | %8,0 | %8,5 | %0 | %8,0 |
| **Total** | %7,5 | %6,1 | %0 | %7,1 |

Demir eksikliği anemisi sıklığına bakıldığında çalışmaya alınan tüm bireylerde %2,8; erkeklerde %3,6; kadınlarda %1,9 oranında saptandı. Grafik 5 ve Tablo 31'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği anemisi oranları verilmiştir.




**Grafik 5.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği anemisi oranları

**Tablo 31.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği anemisi oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %3,9 | %3,1 | %0,0 | %3,6 |
| **Kadın** | %1,8 | %2,4 | %0,0 | %1,9 |
| **Total** | %2,8 | %2,8 | %0,0 | %2,8 |

Çalışmaya alınan ve anemisi olan bireylerde serum demir düzeyinde düşüklük (demir < 60 µg/dl) oranı %68,3 olarak saptanırken demir eksikliği anemisi oranı da %38,3 olarak saptandı. Çalışmaya alınan ve hipokrom mikrositer anemisi olan bireylerde ise serum demir düzeyinde düşüklük (demir < 60 µg/dl) oranı %83,3 olarak saptanırken demir eksikliği anemisi oranı da %63,3 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan ve demir eksikliği olan tüm bireylerde %38,3; erkeklerde %57,7; kadınlarda %24,2'sinde anemi saptandı. Çalışmaya alınan ve demir eksikliği olan tüm bireylerde %32,2'de hipokrom mikrositer anemi saptandı.

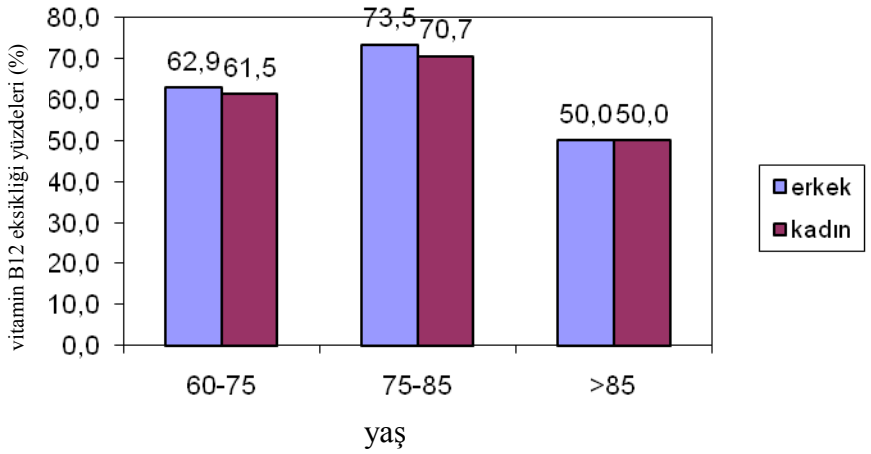
**Vitamin B12 ile İlgili Bulgular:**

Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama vitamin B12 düzeyi 198,0±138,1 pg/ml olarak saptanırken çalışmaya alınan erkeklerde 193,2±135,7 pg/ml; kadınlarda 202,7±140,4 pg/ml olarak saptandı. Tablo 32'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam vitamin B12 düzeyleri verilmiştir.

**Tablo 32.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam vitamin B12 düzeyleri

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 199,8±145,7 | 170,6±96,4 | 220,5±124,5 | 193,2±135,7 |
| **Kadın** | 203,5±128,4 | 202,0±182,9 | 159,3±82,9 | 202,7±140,4 |
| **Total** | 201,7±137,0 | 184,9±142,9 | 196,0±109,1 | 198,0±138,1 |

Vitamin B12 düzeyinin 200 pg/ml'den düşük olması vitamin B12 eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre çalışmaya alınan tüm bireylerde %64,2; erkeklerde %65,2; kadınlarda %63,2 oranında vitamin B12 eksikliği saptandı. Grafik 6 ve Tablo 33'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği oranları verilmiştir.



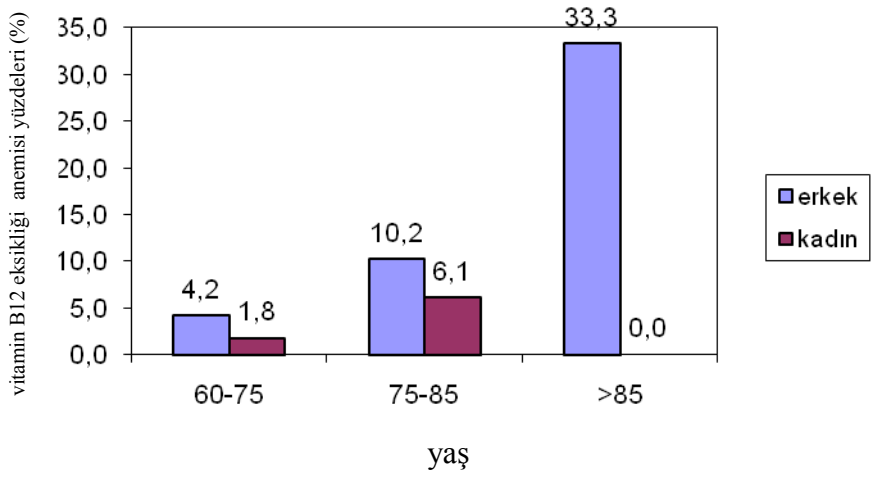

**Grafik 6.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği oranları

**Tablo 33.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %62,9 | %73,5 | %50,0 | %65,2 |
| **Kadın** | %61,5 | %70,7 | %50,0 | %63,2 |
| **Total** | %62,2 | %72,2 | %50,0 | %64,2 |

Çalışmaya alınan ve vitamin B12 eksikliği olan tüm bireylerde %6,8; erkeklerde %4,2; kadınlarda %9,3'sinde anemi saptandı.

Vitamin B12 eksikliği anemisi sıklığına bakıldığında çalışmaya alınan tüm bireylerde %4,4; erkeklerde %6,0; kadınlarda %2,7 oranında saptandı. Grafik 7 ve Tablo 34'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği anemisi oranları verilmiştir.




**Grafik 7.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği anemisi oranları

**Tablo 34.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eksikliği anemisi oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %4,2 | %10,2 | %33,3 | %6,0 |
| **Kadın** | %1,8 | %6,1 | %0,0 | %2,7 |
| **Total** | %3,0 | %8,3 | %20,0 | %4,4 |

Çalışmaya alınan ve vitamin B12 eksikliği anemisi olan bireylerin %66,7'sinde serum demirinde düşüklük; %47,2'sinde demir eksikliği saptandı.

**Folik asit ile ilgili Bulgular:**

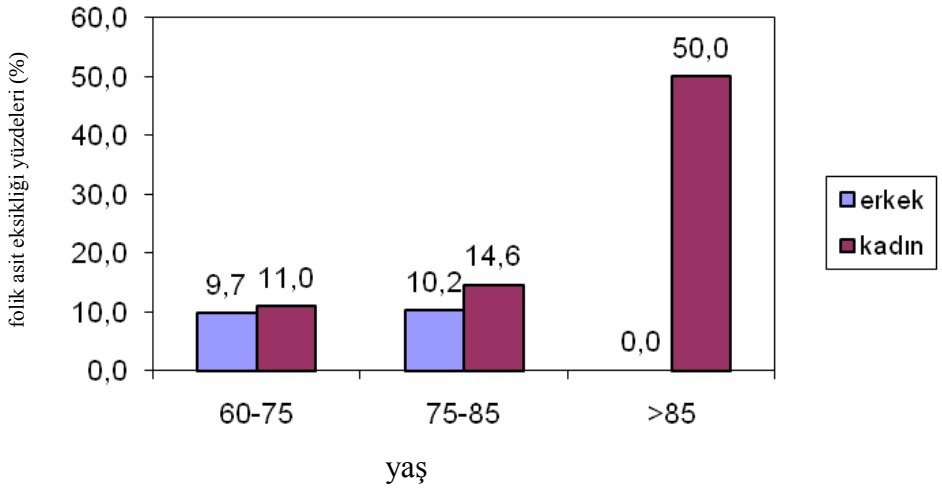
Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama folik asit düzeyi 5,5±2,9 ng/ml olarak saptanırken çalışmaya alınan erkeklerde 5,5±2,8 ng/ml; kadınlarda 5,6±3,0

pg/ml olarak saptandı. Tablo 35'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam folik asit düzeyleri verilmiştir.

**Tablo 35.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre ortalam folik asit düzeyleri

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | 5,5±2,6 | 5,4±3,4 | 5,4±2,3 | 5,5±2,8 |
| **Kadın** | 5,7±3,0 | 5,3±2,9 | 2,6±0,6 | 5,6±3,0 |
| **Total** | 5,6±2,8 | 5,4±3,2 | 4,3±2,3 | 5,5±2,9 |

Folik asit düzeyinin 2,6 ng/ml'den düşük olması folik asit eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre çalışmaya alınan tüm bireylerde %10,9; erkeklerde %9,7; kadınlarda %12,1 oranında folik asit eksikliği saptandı. Grafik 8 ve Tablo 36'da çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği oranları verilmiştir.



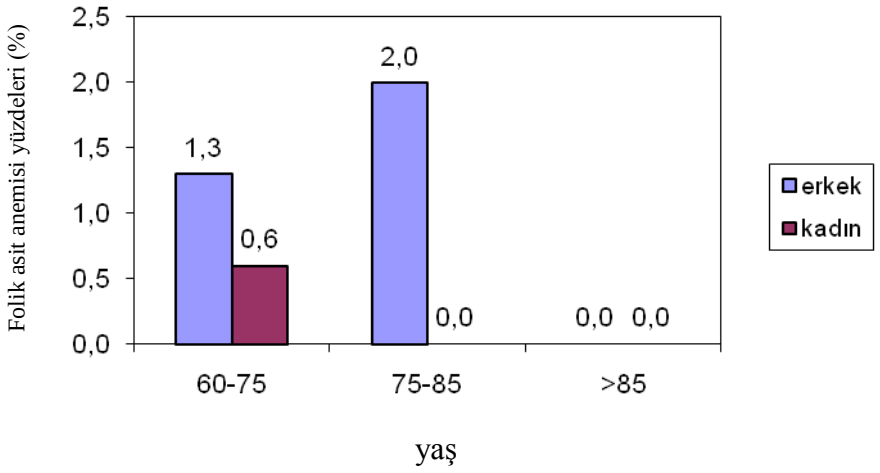

**Grafik 8.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği oranları

**Tablo 36.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %9,7 | %10,2 | %0,0 | %9,7 |
| **Kadın** | %11,0 | %14,6 | %50,0 | %12,1 |
| **Total** | %10,4 | %12,2 | %20,0 | %10,9 |

Çalışmaya alınan ve folik asit eksikliği olan tüm bireylerde %8,9; erkeklerde %15; kadınlarda %4,0'ında anemi saptandı.

Folik asit eksikliği anemisi sıklığına bakıldığında çalışmaya alınan tüm bireylerde %1,0; erkeklerde %1,4; kadınlarda %0,5 oranında saptandı. Grafik 9 ve Tablo 37'de çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği anemisi oranları verilmiştir.




**Grafik 9.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği anemisi oranları

**Tablo 37.** Çalışmaya alınan bireylerde yaş ve cinsiyete göre folik asit eksikliği anemisi oranları

| | 60≤yaş<75 | 75≤yaş<85 | yaş≥85 | Total |
|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | %1,3 | %2,0 | %0,0 | %1,4 |
| **Kadın** | %0,6 | %0,0 | %0,0 | %0,5 |
| **Total** | %0,9 | %1,1 | %0,0 | %1,0 |

Çalışmaya alınan ve folik asit eksikliği anemisi olan bireylerin %75,0'ında serum demirinde düşüklük; %25,0'ında depo demirinde düşüklük saptandı.

Çalışmaya alınan ve anemisi olan bireylerde serum demir düzeyinde düşüklük (demir < 60 µg/dl) oranı %68,3 olarak saptanırken demir eksikliği anemisi oranı da %38,3 olarak saptandı. Çalışmaya alınan ve hipokrom mikrositer anemisi olan bireylerde ise serum demir düzeyinde düşüklük (demir < 60 µg/dl) oranı %83,3 olarak saptanırken demir eksikliği anemisi oranı da %63,3 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan ve anemisi olan bireylerde bakıldığında %60 oranında vitamin B12 eksikliği, %12,7 oranda folik asid eksikliği saptanırken %8,3 oranında hem vitamin B12 eksikliği hem de folik asit eksikliği saptandı. %3,3'ünde ise eritropoezin her üç yapı taşında (vitamin B12, folik asit ve demir) eksiklik saptandı. Vitamin B12 veya folik asid eksiklik oranı ise %65 olarak saptanırken %75'inde ise eritropoezin üç yapı taşından (vitamin B12, folik asit ve demir) enaz birisinde eksiklik saptandı.

# 5. TARTIŞMA

Anemi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13gr/dl, kadınlarda ise 12gr/dl altında olması olarak tanımlanır. Hemoglobin değerleri yaş ilerledikçe azalır ve anemi giderek daha yaşlı olanların önemli bir sağlık problemi haline gelmeye başlar. Anemi yaşlılarda mortalitede artışa, daha sık ve daha ciddi kardiyovasküler hastalığa, algılama bozukluğuna, fiziksel kabiliyetlerde yetersizliğe, artmış düşme ve kırık riskine, yaşam kalitesinde azalmaya, hastaneye yatırılmış yaşlı hastalarda da komplikasyon sıklığında artış ve uzamış hastanede kalış sürelerine neden olur.

Yapılan çalışmalarda yaşlılarda anemi prevalansı oldukça değişken olup, çalışmanın yapıldığı yer (toplum, hastane, poliklinik, bakım evi v.b.), katılanların sağlık durumu ve anemi tanımı için belirlenen kriterlerine bağlı olarak değişir (73).

Çalışmalarda anemi tanımı için farklı hemoglobin değerleri kullanılmıştır (Tablo 14) (11). Bu çalışmalarda hasta popülasyonu da birbirinden farklıdır. Bazı çalışmalarda hastanede yatan hastalar, bazı çalışmalarda ise ayaktan izlenen hastalar araştırılmıştır. Yaşlı kabul edilme sınırı da değişken olup bazı çalışmalarda yaşlılık başlangıcı 60, bazı çalışmalarda ise 65 alınmıştır. Bu nedenlerle yaşlılarda anemi sıklığı erkeklerde %2,9-61, kadınlarda ise %3,3- 41 arasında oldukça farklı oranlarda bulunmuştur. Bu değişkenliğe rağmen değişmeyen sonuç yaşlı erkeklerde kadınlara göre daha sık anemiye rastlanmıştır.

**Tablo 14:** Farklı çalışma gruplarının anemi tanısı için ön gördükleri hemoglobin değeri (75).

| **Çalışma grubu** | **Erkek** | **Kadın** |
|---|---|---|
| Bird ve arkadaşları | 13,5 g/dl | 12 g/dl |
| Joosten ve arkadaşları | 11,5 g/dl | 11,5 g/dl |
| Timiras ve Brownstein | 14 g/dl | 12 g/dl |
| Dallman ve arkadaşları | 12,6 g/dl | 11,7 g/dl |
| Bose ve arkadaşları | 11 g/dl | 11 g/dl |

Yaş ilerledikçe hemoglobin değerleri azalır ve anemi giderek daha önemli bir sağlık problemi haline gelmeye başlar. Ancak bu durumun sıklığı farklı çalışmalarda oldukça değişkenlik gösterir (Tablo 15). ABD'de gerçekleştirilen 'National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III' çalışmasında anemi sıklığı 65 yaş üzeri erkeklerde %11,0 ve kadınlarda ise %10,2 olarak bulunmuştur (14,15). Yaşlılarda anemi genellikle hafif düzeydedir; kadınların sadece %2,8'inde ve erkeklerin de sadece %1,6'sında hemoglobin değeri 11 gr/dl'den düşük bulunmuştur. Rapor edilen anemi sıklığının değişkenliği seçilen grupların heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Irk, yaşam koşulları ve sağlık durumu gibi değişkenler anemi sıklığını etkileyebilir.

**Tablo 15.** Yaşlılarda farklı alt gruplarda belirlenen anemi sıklıkları (6)

| **Kaynak** | **Çalışma Grubu** | **Anemi Kriretleri** | **Anemi Sıklığı** |
|---|---|---|---|
| Guralnik et al | 65 yaş ve üzeri 5.252 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 11,0 ve kadınlarda % 10,2 |
| Fleming et al | 67-96 yaş arası 1.016 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 12,4 g/dl ve kadınlar için 11,8 g/dl altında olması | Erkeklerde % 6,1 ve kadınlarda % 10,5 |
| Izaks et al | 85 yaş ve üzeri 1.016 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 17,0 ve kadınlarda % 28,0 |
| Olivares et al | 60 yaş ve üzeri 274 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 5,4 ve kadınlarda % 4,4 |
| Artz et al | 49-94 yaş arası 900 bakımevi sakini | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | % 48,0 |
| Cesari et al | Ortala yaşı 75 olan 950 kadın ve erkek | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | % 10,6 |
| Penninx et al | 65 yaş ve üzeri 1.156 kişi | Hemoglobin değerinin erkekler için 13 g/dl ve kadınlar için 12 g/dl altında olması | Erkeklerde % 11,1 ve kadınlarda % 11,5 |

Jack Guralnik ve arkadaşları ABD'de 65 yaş ve üstü erkeklerin %11'inde, kadınların %10,2'sinde anemi olduğunu bildirirken, Choi ve arkadaşları Koreli 60 yaş üstü sağlıklı yaşlılarda anemi prevalansını %13,6 (kadınlarda %14,7 erkeklerde %9,9); Inelman ve arkadaşları ise İtalya'daki yaşlılarda anemi prevalansını erkeklerde %9,4, kadınlarda %8,8 olarak bulmuşlardır (73).

Yine 45 çalışmada elde edilen verileri ile yapılan bir metaanalizde 34 çalışmada (n=85409) anemiyi tanımlamak için Dünya Sağlık Örgütü kriterleri kullanılmış. Bu çalışmlarda ortlama anemi prevalansı %17 (aralık %3 - %50), toplum temelli çalışmalarda %12 (aralık %3 – 26), bakımevindekilerde %47 (aralık %31 - %50), hastanaye başvuranlarda %40'ında anemi saptanmıştır. Anemi prevalansı yaşla bereber artma, erkeklerde kadınlara hafif daha fazla, siyah ırkta beyazlara göre daha fazla saptanmıştır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü kriterleri kullanılarak anemik olrak sınıflandırılan bireylerin çoğu hafif anemik olarak saptanmıştır (10).

Ülkemizde yaşlılarda anemi sıklığı konusunda yapılan çalışmalara bakıldığında Çoban ve arkadaşlarının Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklarında 2000-2003 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 2100 yaşlı (65 yaş ve üstü) hasta üzerinde yapıtıkları çalışmada %30,5 olarak; yine Sandıkçı ve arkadaşlarının Sağlık Bakanlığı Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine başvuran 65 yaş ve üstü 501 hastada %32,5 olarak bulumuştur (73). Ancak ülkemizde toplumda yaşayan yaşlılar üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim çalımamızda 65 yaş üstü toplumda yaşayan 827 yaşlı birey çalışmaya alınmıştır. Anemi tanımlanmasında Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm bireylerde ortalama anemi prevalansı %7,3 (n=60) olarak bulunmuştur. Erkeklerin %9,2 (n=38)'sinde hemoglobin değeri 13gr/dl'nin altında, kadınların ise %5,3 (n=22)'ünde 12gr/dl'nin altında saptandı. Çalışmaya alınan 60≤yaş<75 bireylerde %6; 75≤yaş<85 bireylerde %10,6 ve yaş≥85 bireylerde %30 oranında anemi saptandı. Çalışmaya alınan kadınların sadece %1,9'unda; erkeklerin de ise %1,5'inda hemoglobin değeri 11gr/dl'den düşük bulundu. Bu sonuçlar, anemi prevalansının yaşla bereber artmakta olduğunu, erkeklerde kadınlara göre hafif daha fazla anemi görüldüğünü ve anemik olarak sınıflandırılan bireylerin çoğunun hafif

anemik (Hb 11 g dl nin altında) olduğunu göstermekte olup, literatür ile uyumlu sonuçlardır.

Aneminin morfolojik dağılımına bakıldığında, hipokrom mikrositer anemi çalışmaya alınan tüm bireylerde %3,6 (n=30); anemik bireylerin %50'sinde saptanırken, normokrom normositer anemi çalışmaya alınan tüm bireylerde %2,1 (n=17); anemik bireylerin %28,3'ünde saptandı. Ancak makrositer anemi hiç saptanmadı. Bunun sebebi, makrositer aneminin en önemli nedeni olan Vitamin B12 eksikliği anemisi ve folik asit eksikliği anemisi olanlarda yüksek oranlarda demir eksikliğinin de olması olabilir. Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği anemisi olanların %66,7'sinde; folik asit eksikliği anemisi olanların ise %75'inde serum demirinde düşüklük saptadı.

Çalışmaya alınan ve anemisi olan bireylerde serum demir düzeyinde düşüklük (demir < 60 µg/dl) oranı %68,3 olarak saptanırken demir eksikliği anemisi oranı da %38,3 olarak saptandı. Ayrıca %60 oranında vitamin B12 eksikliği, %12,7 oranda folik asid eksikliği saptanırken %8,3 oranında hem vitamin B12 eksikliği hem de folik asit eksikliği saptandı. %3,3'ünde ise eritropoezin her üç yapı taşında (vitamin B12, folik asit ve demir) eksiklik saptandı. Vitamin B12 veya folik asid eksiklik oranı ise %65 olarak saptanırken %75'inde ise eritropoezin üç yapı taşından (vitamin B12, folik asit ve demir) en az birisinde eksiklik saptandı. Bu veri Amerika Birleşik Devletleri'nde anemilerin %35 nedeninin besinsel eksikliklere bağlı olduğu (17,19) şeklindeki veriden çok daha yüksektir. Bunun sebebi çalışmayı yapmış olduğumuz bölgenin sosyoekonomik geriliğine bağlı olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde anemilerin %35 nedeninin besinsel eksikliklere bağlı olduğu bildirilmiştir. Demir, vitamin B12 ve/veya folat en sık rastlanılan besinsel eksikliklerdir (17, 19). Demir eksikliği tek başına veya vitamin B12 ve folat eksikliği ile beraber en sık görülenidir (17, 19). Bütün anemilerin %20'sini meydana getirir (17, 19).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1016 yaşlıda yapılan Framingham çalışmasında demir depolarında düşülük %3 (serum ferritini; <12µg/L), demir eksikliği sıklığı %2,7 (serum ferritini, transferin saturasyonu ve MCV'den ikisi), demir eksikliği anemisi ise %1,2 olarak bulunmuş (74). Ülkemizde Sandıkçı ve arkadaşlarının Sağlık Bakanlığı Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç

Hastalıkları kliniğine başvuran 65 yaş ve üstü 501 hastada anemi olanların %22.1'de demir eksikliği anemisi olarak bulumuştur (73).

Bizim çalışmamızda, demir eksikliği anemisi sıklığı çalışmaya alınan tüm bireylerde %2,8; erkeklerde %3,6; kadınlarda %1,9 oranında saptandı. Çalışmaya alınan tüm bireylerde %7,1; erkeklerde %6,3; kadınlarda %8,0 oranında depo demirinde düşüklük saptandı. Çalışmaya alınan ve anemisi olan bireylerde serum demir düzeyinde düşüklük (demir < 60 µg/dl) oranı %68,3 olarak saptanırken demir eksikliği anemisi oranı da %38,3 olarak saptandı.

Litaretüre bakıldığında vitamin B12 düşüklüğü yaşlılarda %10-15 sıklıkta görülmesine rağmen vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi yaşlı hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür (36).). Ülkemizde Sandıkçı ve arkadaşlarının Sağlık Bakanlığı Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine başvuran 65 yaş ve üstü 501 hastada anemi olanların %26,4'de vitamin B12 eksikliği anemisi olarak bulumuştur (73).

Bizim çalışmamızda vitamin B12 düzeyinin 200 pg/ml'den düşük olması vitamin B12 eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre çalışmaya alınan tüm bireylerde %64,2; erkeklerde %65,2; kadınlarda %63,2 oranında vitamin B12 eksikliği saptanırken vitamin B12 eksikliği anemisi çalışmaya alınan tüm bireylerde %4,4; erkeklerde %6,0; kadınlarda %2,7 oranında saptandı.

Folik asit düzeyinin 2,6 ng/ml'den düşük olması folik asit eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre çalışmaya alınan tüm bireylerde %10,9; erkeklerde %9,7; kadınlarda %12,1 oranında folik asit eksikliği saptanırken folik asit eksikliği anemisi sıklığına bakıldığında çalışmaya alınan tüm bireylerde %1,0; erkeklerde %1,4; kadınlarda %0,5 oranında saptandı.

Çalışmaya alınan ve anemisi olan bireylerde bakıldığında %60 oranında vitamin B12 eksikliği, %12,7 oranda folik asid eksikliği saptanırken %8,3 oranında hem vitamin B12 eksikliği hem de folik asit eksikliği saptandı. %3,3'ünde ise eritropoezin her üç yapı taşında (vitamin B12, folik asit ve demir) eksiklik saptandı. Vitamin B12 veya folik asid eksiklik oranı ise %65 olarak saptanırken %75'inde ise eritropoezin üç yapı taşından (vitamin B12, folik asit ve demir) en az birisinde eksiklik saptandı.

Bizim çalımamızda özellikle başta vitamin B12 eksikliği olmak üzere eritropoezin diğer yapı taşı olan demir ve folik asit eksikliğinin ve bunlara bağlı anemi oranlarınının litaretüre göre yüksek saptanmasının sebepleri; sosyoekonomik geriliğe bağlı yetersiz beslenme, toplumda yaygın olan karbonhidrat ağırlıklı beslenme, protonpompa inhibitörlerin yaygın kullanılması, toplumumuzda kronik Helikobacter pylori taşıyıcılık oranın yüksek oluşu olabilir. Toplumumuzda bu yaş grubunda kronik H. Pylori taşıyıcılık oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (76). H. Pyolori'nin atrofik gastrit yaparak veya başka mekanizmalarla buna neden olduğu ileri sürülmüştür (73).

Sonuç olarak bu çalışma ülkemizde toplumda yaşayan yaşlılarda anemi sıklığı ve eritropezin yapı taşları olan folik asit, vitamin B12, demir eksikliği sıklığını konusunda yapılmış ilk çalışmadır. Bu konuda ülkemizin farklı bölgelerinde gerçekleştirilecek, daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 6. ÖZET

**Toplumda Yaşayan Yaşlılarda Anemi Sıklığı; Vitamin B12, Folik Asit ve Demir Eksikliği**

**Amaç:** Anemi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13gr/dl, kadınlarda ise 12gr/dl altında olması olarak tanımlanır. Hemoglobin değerleri yaş ilerledikçe azalır ve anemi yaşlılarda önemli bir sağlık problemi haline gelmeye başlar. Anemi yaşlılarda mortalitede artışa, daha sık ve daha ciddi kardiyovasküler hastalığa, algılama bozukluğuna, fiziksel kabiliyetlerde yetersizliğe, artmış düşme ve kırık riskine, yaşam kalitesinde azalmaya, hastaneye yatırılmış yaşlı hastalarda da komplikasyon sıklığında artış ve uzamış hastanede kalış sürelerine neden olur. Ülkemizde yaşlılarda anemi sıklığı konusunda yapılan çalışmalara bakıldığında bu çalışmaların tamamının hastaneye başvuran yaşlılarda yapılan çalışmalar olduğu görülmüştür. Ancak toplumda yaşayan yaşlılar üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı ülkemizde toplumda yaşayan yaşlılarda anemi sıklığı ve eritropezin yapı taşları olan folik asit, vitamin B12, demir eksikliği sıklığını konusunda veri sağlamaktır.

**Materyal-Metot:** Çalışmaya, Ocak 2008 – Şubat 2008 tarihleri arasında yapılan ‘‘Mamak Bölgesinde Yaşayan Yaşlılarda Sağlık Taraması’’ programına başvuran toplumda yaşayan 827 60 yaş üstü birey alınmıştır. Çalışmaya alınan vakaların demografik özelikleri, tam kan sayımı, MCV, MCH, serum demir düzeyleri kaydedildi. Ayrıca bu projede elde edilen ve -80 C’de saklanan serum örneklerinden folik asit, vitamin B12 ve ferritin düzeyleri çalışıdı. Anemi tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre serum hemoglobin değerinin erkeklerde 13gr/dl, kadınlarda ise 12gr/dl altında olması ile konuldu. Serum demir değerinin 60 µg/dl ve ferritin değerinin 12 ng/ml altında olması demir eksikliği; vitamin B12 değerinin 200 pg/ml altında olması vitamin B12 eksikliği ve folik asit değerinin 2,6 ng/ml altında olması folik asit eksikliği olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 827 bireyin ortalama yaşı 70,86 ± 6,2 olarak saptandı. Bu bireylerin %50,1 (n = 414) erkek, %49,9 (n =413) kadındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerin %7,3’ünde (n=60) anemi saptanırken bu oran erkeklerde %9,2

(n=38); kadınlarda ise %5,3 (n=22) olarak saptandı. Çalışmaya alınan tüm bireylerde %7,1; erkeklerde %6,3; kadınlarda %8,0 oranında demir eksikliği saptanırken demir eksikliği anemisi sıklığı tüm bireylerde %2,8; erkeklerde %3,6; kadınlarda %1,9 oranında saptandı. Çalışmaya alınan tüm bireylerde %64,2; erkeklerde %65,2; kadınlarda %63,2 oranında vitamin B12 eksikliği, tüm bireylerde %4,4; erkeklerde %6,0; kadınlarda %2,7 oranında vitamin B12 eksikliği anemisi saptandı. Çalışmaya alınan tüm bireylerde %10,9; erkeklerde %9,7; kadınlarda %12,1 oranında folik asit eksikliği, tüm bireylerde %1,0; erkeklerde %1,4; kadınlarda %0,5 oranında folik asit eksikliği anemisi saptandı.

**Sonuç:** Anemi ve yapı taşı eksiklikleri ülkemizde gelişmiş ülkelerden çok daha önemli bir sağlık problemidir. Bu çalışma ülkemizde toplumda yaşayan yaşlılarda anemi sıklığı ve eritropezin yapı taşları olan folik asit, vitamin B12, demir eksikliği ve bunlara bağlı anemi sıklığını konusunda veri sağlayan ilk çalışmadır. Bu konuda ülkemizin farklı bölgelerinde gerçekleştirilecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlılık, anemi, demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği.

# 7. SUMMARY

**Anemia prevelance and vitamin B12 and iron deficiency in older people living in community**

**Background:** Anemia is defined as hemoglobin level below 13 gr/dl in men and 12 gr/dl in women by world health organization. Hemoglobin levels decrease by the age and anemia becomes an important health care problem. Anemia causes many complications in olders. Anemia causes increase in mortality, cardiovasculer disease and severity of cardiovasculer disease, falling down and fracture risk, compications in hospital, time staying in hospital, misperception and physical disebility in olders. In the literature there are some studies about anemia in older in our country but the population of these studies include the olders who attend to the hospital. None of them studied the olders living in the community. The aim of this study is learning about anemia prevelance and folic acid, vitamin B12 and iron deficiency prevelance in olders living in the community.

**Methods:** 827 olders over 60 years of age living community included in to the study who had admitted to a health screening study in Mamak district in between january- february 2008. Demografic features of study subjects are taken form this health screening study. On complete blood count, serum iron levels of health screening study are also used and serum samples of this study which are keeped in -80 C are used for studying folic acid, vitamin B12 and ferritin levels. Anemia definition is accepted hemoglobin level below 13gr/dl in men and 12 gr/dl in women which is consistent with world health organization criteria. Iron deficiency is defined as iron level below 60 mg/dl and ferritin level belov 12 ng/ml, vitamin B12 deficiency is defined as vitamin B12 level below 200 pg/ml and folic acid deficiency is defined as folic acid level below 2,6 ng/ml.

**Results:** The mean age is 70,86±6,2. %50,1 (n=414) of participants is man and %49,9 of participants is woman. Anemia prevelance was %7,3 (n=60) in all participants, %9,2 (n=38) in men and %5,3 (n=22) in women. Iron deficiency prevelance was %7,1 in all participants, %6,3 in men and %8,0 in women. Iron

deficiyency anemia is found %2,8 in all participants, %3,6 in men and %1,9 in women. Vitamin B12 deficiency prevelance is found %64,2 in all participants, %65,2 in men and %63,2 in women. Vitamin B12 deficiency anemia is found %4,4 in all participants, %5,0 in men and %2,7 in women. Folc acid deficiency prevelance is found %10,9 in all participants, %9,7 in men and %12,1 in women. Folic acid deficiency anemia is found %1,0 in all participants, %1,4 in men and %0,5 in women.

**Conclusion:** Anemia and folic acid deficiency, vitamin B12 deficiency, iron deficiency in our coutry is a more importent health problem then developed countries. This is the first study for our country that provides date about anemia prevelance and folic acid, vitamin B12, iron deficiency prevelance in older people which lives in community. We need much other studies about this issue at other regions of our country.

**Key words**: Older, anemia, iron deficiency, vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency

# 8. KAYNAKLAR


1. Hillman RS, Finch CA, Red cell manual. 7th ed. Philadelphia: FA Davis;1996.
2. Ferhanoğlu B. PDQ Hematoloji(Willam F.Kern, MD). 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005: 1-155
3. Ünal S. Cecil Texbook of Medicine (L. Goldman, D.Ausiello). 22. Baskı. Güneş Yayın Evi, 2006: 963-75
4. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Gültekin G. Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı. Güneş Yayın Evi, 2002: 1181-1246
5. Çevikbaş U. Temel Patoloji (Basic Pathology)(Kumar V, Cotran RS, Robbins SL). 6. Baskı. Nobel, 2000: 341-58
6. Mas MR, Geriatri 1. Baskı. Türk Geritri Vakfı 2008; 629-639
7. World Health Organization, ageing and life course [http://www.who.int/ageing/en].
8. Government Actuary's Department [http://www.gad.gov.uk].
9. U.S. Census Bureau [http://www.census.gov].
10. Helen Gaskell*, Sheena Derry, R Andrew Moore and Henry J McQuay. Prevalance of anaemia in older persons; systematic review; *BMC Geriatrics; January* 2008.
11. Beghé C, Wilson A, Ersler WB. Prevalance and outcomes of anemia in geriatrics: A systematic review of the literature. Am J Med 2004;116(7A):3-10.
12. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. Blood 2006 May 15;107(10):3841-6
13. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. J Am Geriatr Soc 2003 Mar;51(3 Suppl):S2-9. Review.

14. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemi in the elderly: a public health crisis in hematology. Hematology. American Society of Hematology Education Program 2005,528-32.

15. Analytic and Reporting Guidelines: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHAHNES III (1988-94), October 1996. National Center for Health Statistics Centers for Disease Control and Prevention, Hyattville, Maryland. Availabel. http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/nh3gui.pdf. Accessed December 5, 2005.

16. Penninx BWJH, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L: Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. J Am Geriatr Soc 2004;52:719-24.

17. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004 Oct 15;104(8):2263-8.

18. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. J Am Geriatr Soc 2003 Mar;51(3 Suppl):S10-3.

19. Eisenstaedt R, Penninx BWJH, Woodman RC: Anemia in the elderly: current understanding emerging concepts. Blood Rev 2006; 20: 312-26.

20. Bulducci L, Ershler WB, Krantz S: Anemia in the elderly-critical findings and impact on health. Crit Rev Oncol/Hematol 2006; 58: 156-65.

21. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. JAMA 1999 May 12;281(18):1714-7.

22. Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. Anemia in older adults. Curr Opin Hematol 2005 Mar;12(2):123-8.

23. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. Blood Rev 2001 Mar;15(1):9-18.

24. Balducci L, Ershler W.B, Krantz S. Anemia in the elderly—clinical findings and impact on health. Crit Rev Oncol Hematol. 2006 May;58(2):156-65.

25. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. Am J Med 2006 Apr;119(4):327-34.

26. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM: Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. J Gerontol A Biol Sci Med SCİ 2006; 61: 474-9.

27. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Anker SD: Hemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE III trial. Eur Heart J 2004; 25: 1021-8.

28. Amin MG, Tighiouart H, Weiner DE, Stark PC, Griffith JL, MacLeod B, Salem DN, Sarnak MJ: Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham Heart study. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1276-82.

29. Astor BC, Arnett DK, Brown A, Coresh J. Association of kidney function and hemoglobin with left ventricular morphology among African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Kidney Dis 2004; 43: 836-45.

30. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM, Ferrucci L. Renal function, erythropoietin and anemia of older persons: the InCHIANTI study. Arch Intern Med 2005; 165: 2222-7.

31. Cesari M, Pajor M, Lauretain F, Penninx BWHJ, Bartali B, Russo R, Cherubini A, Woodman R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Bone density and hemoglobin levels in older persons: results form the InCHIANTH study. Osteoporos Int 2005;16: 691-9.

32. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. Arch Intern Med 2002;162:445–9.

33. Smıth DL. Anemia in the elderly. American Family Physician. 2000 Oct 1; 62: 1565-72.

34. Milman N, Pedersen AN, Ovesen L, Schroll M. Iron status in 358 apparently healthy 80- year-old Danish men and women: relation to food composition and dietary and supplemental iron intake. Ann Hematol 2004; 83: 423–9.

35. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N Engl J Med 1993;329:1691–5.

36. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;528-32.

37. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011 - 23.

38. Means Jr RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 1992;80: 1639–47.

39. Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for irondeficiency in hospitalized patients. Am J Clin Pathol 1990;93: 240–5.

40. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med 1992;7: 145–53.

41. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 1997; 89: 1052–7.

42. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy.Blood 2002;15;100(2): 474–82.

43. Silva M, Grillot D, Benito A, Richard C, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. Blood 1996; 88: 1576–82.

44. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. Cancer 2001;92(Suppl 6):1684–8.

45. Ershler WB. Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. J Am Geriatr Soc 2003;51(Suppl 3):S18–21.

46. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-

alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. J Am Soc Nephrol 2003;14: 1776 -84.

47. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003; 102: 783–8.

48. Roy CN, Weinstein DA, Andrews NC. 2002 E.Mead Johnson Award for Research in Pediatrics Lecture: the molecular biology of the anemia of chronic disease: a hypothesis. Pediatr Res 2003; 53: 507–12.

49. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 2003;101:2461–3.

50. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004;113:1271–6.

51. Krijt J, Vokurka M, Chang KT, Necas E. Expression of Rgmc, the murine ortholog of hemojuvelin gene, is modulated by development and inflammation, but not by iron status or erythropoietin. Blood 2004;104:4308–10.

52. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 1990;75: 1870–6.

53. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. Am J Med Sci 1999;318:269–76.

54. Genc S, Erten N, Karan MA, Besisik SK, Saka B, Tascioglu C. Soluble transferrin receptor and soluble transferin receptor-ferritin index for evaluation of the iron status in elderly patients. Tohoku J Exp Med 2004;202:135–42.

55. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1360-5.

56. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Curr Med Res Opin. 2004;20(9):1501-10.

57. De Marchi S, Pirisi M, Ferraccioli GF. Erythropoietin and the anemia of chronic diseases. Clin Exp Rheumatol. 1993;11(4):429-44.

58. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1288.

59. Balducci L. Anemia, cancer, and aging. Cancer Control. 2003 Nov-Dec;10(6):478-86. Review.

60. Giuliani N, Sansoni P, Girasole G, Vescovini R, Passeri G, Passeri M. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. Exp Gerontol 2001 Mar;36(3): 547–57.

61. Ferrucci L, Guralnik JM. Inflammation, hormones, and body composition at a crossroad. Am J Med 2003 Oct 15;115: 501–2.

62. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. Blood 1997; 15;89(12):4248-67.

63. Cotroneo P, Maria Ricerca B, Todaro L, Pitocco D, Manto A, Ruotolo V, et al. Blunted erythropoietin response to anemia in patients with Type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2000 May-Jun;16(3):172-6. 50.

64. Ahluwalia N, Lammi-Keefe CJ, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminate-analysis approach for differentiation. Am J Clin Nutr 1995 Mar;61(3): 590–6.

65. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. Am J Kid Dis 2001 Feb;37(2):300–7.

66. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: 47 improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol 2001;1;19(11):2875–82.

67. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2001;1;19(11):2865–74.

68. Smith RE Jr, Jaiyesimi IA, Meza LA, Tchekmedyian NS, Chan D, Griffith H, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia of chronic disease associated with cancer. Br J Cancer 2001;84(Suppl 1):24–30.

69. Hedenus M, Hansen S, Taylor K, Arthur C, Emmerich B, Dewey C. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. Br J Haematol. 2002 Oct;119(1):79-86.

70. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. Br J Cancer 2001;84(Suppl 1):31–7.

71. Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating protein. Semin Nephrol. 2000 Jul;20(4):375-81. Review.

72. Van Wyck DB. Management of early renal anaemia: diagnostic work-up, iron therapy, epoetin therapy. Nephrol Dial Transplant. 2000;15 Suppl 3: 36-9.

73. Sadıkçı S, Muslu M, Erkan E. Akademik Geriatri Dergisi. Bilimsel Tıp Yayınevi. Mart 2011;3:29-34

74. Felming DJ, Jacues PF, Tucker KL, Massaro JM, D'Agostino Sr RB, Wilson PW, et al. İron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort; an iron-replete population with a higa prevalance of elevated iron stores. Am J Clin Nutr 2001; 73:638-46

75. Beşışık S, Tonyalı Ö. Geriatrik hasta popülasyonunda malnütrisyon göstergesi olarak anemi. İç Hastalıkları Uzmanlık tezi. İstanbul 2007.

76. Karabiber N, Türet S, Ülker A, Onaran I, Normal popülasyonda Helicobacter pylori antikor prevalansı. Turks J Med Sci 1992; 16:479-82

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**
**DEĞERLENDİRME FORMU**

| | |
|---|---|
| **DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI** | **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu** |
| **AÇIK ADRES** | **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara** |
| **TELEFON** | **0312 310 30 10/227** |
| **FAKS** | **0312 310 63 70** |
| **E-POSTA** | **etik@medicine.ankara.edu.tr** |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **BAŞVURU BİLGİLERİ** | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Toplumda yaşayan yaşlılarda anemi sıklığı: vitamin B12 ve demir eksikliği | | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU | | | | |
| | EUDRACT NUMARASI | | | | |
| | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI | Prof.Dr.Teslime Atlı | | | |
| | SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Geriatri | | | |
| | KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI | | | | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı | | | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ | | | | |
| | BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu | | | |
| | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ | | | | |
| | UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI | UZMANLIK TEZİ ☒ | AKADEMİK AMAÇLI ☐ | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ | FAZ 1 ☐ | | | |
| | | FAZ 2 ☐ | | | |
| | | FAZ 3 ☐ | | | |
| | | FAZ 4 ☐ | | | |
| | | BE/BY ☐ | | | |
| | | DİĞER ☐ | Diğer ise belirtiniz: | | |
| | | İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☐ | Belirtiniz: | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☐ | ÇOK MERKEZLİ ☐ | ULUSAL ☐ | ULUSLARARASI ☐ |

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN BELGELER** | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 16.06.2010 | 01 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER** | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | ☐ | |
| | SİGORTA | ☐ | |
| | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ | ☐ | |
| | İLAN | ☐ | |
| | YILLIK BİLDİRİM | ☐ | |
| | SONUÇ RAPORU | ☐ | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | ☐ | |
| | DİĞER | ☐ | |

Binyamin KARATAŞOĞLU
A.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreter V.

20 Temmuz 2010

ASIL GİBİDİR

| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:13-247 | Tarih: 28 Haziran 2010 |
|---|---|---|
| | Prof.Dr.Teslime Atlı'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. | |

| DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ | |
|---|---|
| ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP |
| DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ | |
| DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ | |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | İlişki * | | Katılım ** | | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof.Dr.Mehmet Melli | Tıbbi Farmakoloji | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Prof.Dr.Ahmet Demirkazık | Tıbbi Onkoloji | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Prof.Dr.Ajlan Tükün | Tıbbi Genetik | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Prof.Dr.Nuhan Puralı | Biyofizik | Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Prof.Dr.H.Serdar Öztürk | Tıbbi Biyokimya | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Prof.Dr.Bülent Gümüşel | Eczacı-Öğr.Üyesi | Hacettepe Üni. Ecz. Fakültesi | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Prof.Dr.H.Serap Sivri | Çocuk Sağlığı | Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Doç.Dr.Banu Çakır | Halk Sağlığı | Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |
| Doç.Dr.Muharrem Özen | Avukat-Öğr.Üyesi | Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☐ | H☒ | Derste |
| Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas | Deontoloji | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi | E☒ | K☐ | E☐ | H☒ | E☐ | H☒ | Derste |
| Gülsüm Aslan | Sağlık Mes. Dışı- Emekli | ---------- | E☐ | K☒ | E☐ | H☒ | E☒ | H☐ | |

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Bünyamin KARATAŞOĞLU
A.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri V.

26 Temmuz 2010