



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLE HEKİMLERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ İLE İLGİLİ TANI VE
TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. KAMİL KONUR

UZMANLIK TEZİ

RİZE-2021

Her Hakkı Saklıdır.



T.C.

**RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLE HEKİMLERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ İLE İLGİLİ TANI
VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KAMİL KONUR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ELİF AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

RİZE-2021

Her Hakkı Saklıdır.

TEZ KABUL VE ONAY



BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Kamil KONUR

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir

TEŞEKKÜR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum ihtisasım boyunca her anlamda bize rehber olan, bilgi ve tecrübelerinden azami derecede istifade ettiğim tez danışmanım değerli hocam, kıymetli büyüğüm sayın Prof. Dr. Elif AKDOĞAN'a,

Kliniğimizde bizlerin bilgi ve beceri kazanmasında büyük emeği olan, karşılaştığımız her zorluğu yenmemizde bize liderlik eden İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Teslime AYAZ'a, sayın Doç. Dr. Hatice BEYAZAL POLAT'a, sayın Doç. Dr. Halil RAKICI'ya, sayın Doç. Dr. Ekrem KARA'ya, sayın Dr. Öğr. Üyesi Uğur AVCI'ya,

Yoğun çalışma temposunda birlikte yıprandığımız ama hiçbir zaman yılmadığımız kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, sahip olduğum her ne varsa onların sayesinde olan anam Güldane KONUR'a, babam Ali KONUR'a, kardeşlerim Mustafa KONUR'a, Yasemin KONUR'a ve Fatma Betül KONUR'a

Hiçbir koşulda beni yalnız bırakmayan, ilgisini, sevgisini, desteğini sonsuz hissettiğim canım eşim Zeynep ÖZKARA KONUR'a

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kamil KONUR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI.....	ii
KABUL ve ONAY.....	iii
BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Anemi.....	2
2.1.1 Anemi tanımı.....	2
2.1.2 Anemilerin sınıflandırılması.....	2
2.1.2.1 Morfolojik sınıflandırma.....	2
2.1.2.2 Patofizyolojik sınıflandırması.....	4
2.2 Demir eksikliği anemisi.....	6
2.2.1 Demir eksikliği anemisi epidemiyolojisi.....	6
2.2.2 Demir eksikliği anemisi etiyolojisi.....	7
2.2.3 Demir metabolizması.....	10
2.2.3.1 Hem dışı demir emilimi.....	11
2.2.3.2 Hem demir emilimi.....	12

2.2.3.3 Demir taşınımı.....	13
2.2.3.4 Demir metabolizmasının düzenlenmesi.....	14
2.2.4 Hepsidin.....	15
2.2.4.1 Hepsidin sentezinin düzenlenmesi.....	15
2.2.5 Demir eksikliği anemisinde semptomlar ve klinik bulgular	18
2.2.6 Demir eksikliği anemisi tanısı.....	19
2.2.7 Demir eksikliği anemisi tedavisi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Anket.....	25
3.2 Etik Kurul Onayı.....	25
3.3 İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	57
Ek 1. Etik kurul onay formu.....	57
Ek 2. Rize il sağlık müdürlüğü çalışma izni.....	58
Ek 3. Anket soruları.....	60
Ek 4. Özgeçmiş.....	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Anemilerin morfolojik sınıflandırması.....	3
Tablo 2. Anemilerin patofizyolojik sınıflandırması.....	5
Tablo 3. DSÖ global anemi prevalansı ve etkilenen kişi sayısı.....	7
Tablo 4. Demir eksikliği anemisi etiolojisi.....	8
Tablo 5. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları.....	21
Tablo 6. Demir eksikliği anemisi gelişim sürecinde laboratuvar bulguları.....	22
Tablo 7. DEA’nde tedaviye cevap aşamaları ve süreleri.....	24
Tablo 8. Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı.....	27
Tablo 9. Demir eksikliği sebebini araştırırken semptom sorgulama oranları.....	35
Tablo 10. Oral demir tedavisi ile Hb değerinde yükselme olmazsa neler düşünülebilir?.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa
Şekil 1: İntestinal demir emilimi.....	11
Şekil 2: Hepatositlerde hepsidin ekspresyonunun transkripsiyonel düzenlenmesi.....	16



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik No:	Sayfa
Grafik 1: Katılımcıların ünvanlara göre dağılımı.....	27
Grafik 2. Katılımcıların yaş dağılımı.....	28
Grafik 3. Katılımcıların ünvanlarına göre çalışma sürelerinin dağılımı.....	29
Grafik 4. “Hastaların tanı ve tedavisini tıp fakültesinde öğrendiğim veya uzmanlık süresinde edindiğiniz bilgilere göre mi yapıyorsunuz?” sorusuna verilen yanıt oranları.....	30
Grafik 5. Katılımcıların mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katılıp katılmadığının çalışma süresine göre dağılımı.....	31
Grafik 6. Katılımcıların demir eksikliği tedavisi ile ilgili bir rehber okuyup okumadığının dağılımı.....	31
Grafik 7. Katılımcıların demir eksikliği anemisi tanı ve tedavisi ile ilgili bir eğitim fırsatı olsa katılma isteğinin dağılımı.....	32
Grafik 8. Katılımcıların erkeklerdeki Hb değerinin alt sınırı için verdikleri cevapların dağılımı.....	33
Grafik 9. Katılımcıların kadınlardaki Hb değerinin alt sınırı için verdikleri cevapların dağılımı.....	34
Grafik 10. “Akut enfeksiyon tablosu olmayan bir hastada demir eksikliği anemisi tanısı koyabilmek için ferritin değeri kaçın altında olmalıdır?” sorusuna katılımcıların cevaplarının dağılımı.....	34
Grafik 11. Demir eksikliğinde erkeklerde gastrointesinal tarama kimlere yapılmalıdır? sorusuna verilen cevap oranları.....	37

Grafik 12. Demir eksikliğinde erkeklerde gastrointesinal tarama kimlere yapılmalıdır? sorusuna verilen yanıt oranları.....	37
Grafik 13. Asemptomatik demir eksikliği olan kadın hastanın tedavisi nasıl olmalı? sorusuna verilen yanıt oranları.....	38
Grafik 14. ‘‘Trombositozu olan demir eksikliğine yaklaşım ne olmalıdır?’’ sorusuna verilen yanıt oranları.....	39
Grafik 15. Demir tedavisi ne kadar süre ile yapılmalıdır? sorusuna verilen yanıt oranları.....	39
Grafik 16. Asemptomatik derin demir eksikliği anemisi tedavisi nasıl olmalıdır? sorusuna verilen yanıt oranları.....	41
Grafik 17. ‘‘Semptomatik demir eksikliği anemisi tedavisi olarak ne önerirsiniz?’’ sorusuna verilen yanıt oranları.....	42

KISALTMALAR DİZİNİ

ASM	Aile Sağlığı Merkezi
ALAS2	Aminolevulinik asit 2
BMP	Kemik Morfolojik Proteinler
CHr	Retikülosit hemoglobin içeriği
DCytb	Duodenal sitokrom B
DE	Demir Eksikliği
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
DMT-1	İki Değerlikli Metal Taşıyıcı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ERFE	Eritroferon
EPO	Eritropoetin
Fe⁺²	Ferröz Formda Demir
Fe⁺³	Ferrik Formda Demir
GİS	Gastrointestinal sistem
GPI	Glikozil fosfatidilinositol
HAMP	Hepcidin Antimicrobial Peptide
Hb	Hemoglobin
HDAC3	Histon deasetilaz
HFE	Hemokromatozis proteini
HJV	Hemojuvelin
IRE	Demire Yanıt Veren Elementler
IRP	Demir Düzenleyici Proteinler
IV	İntravenöz
JAK-STAT	Janus Kinaz-Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı

KHA	Kronik Hastalık Anemisi
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
SEP	Serbest Eritrosit Protoporfirini
SMAD	Son Of Mothers Against Dekapentaplegic,
STEAP-3	Altı transmembran prostatın epitelyal antijeni 3
sTfR	Soluble serum transferrin reseptör düzeyi
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
Tf	Transferrin
TfR1	Transferrin Reseptörü 1
TfR2	Transferrin reseptörü 2
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü β
TMPRSS6	Transmembran serin proteaz 6
TSAT	Transferrin Saturasyonu
ZIP	Zinc-regulated transporters, Iron-regulated transporter-like Proteins

AİLE HEKİMLERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ İLE İLGİLİ TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Kamil KONUR

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Ağustos-2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin (Hb) değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Gebelerde ise anemi 11 g/dL ve altı olarak kabul edilmektedir (1). Demir eksikliği anemisi (DEA) hastalarında ortaya çıkan klinik tablo; yaş, aneminin şiddeti, komorbid hastalıklar ve aneminin gelişim süresi ile ilişkilidir. Doku hipoksisi sonucu halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı ve çarpıntı gibi şikayetlerle karşımıza çıkabilir (119). Semptom olsun veya olmasın DEA veya anemisiz demir eksikliği tedavi edilmelidir. Çünkü demir depoları doldurulmadığı müddetçe anemi derinleşebilir ve organ iskemilerine neden olabilir (120). Aneminin yönetiminde hekimler arasında tanı ve tedavi modaliteleri arasında ciddi farklılıklar olduğu görüldü. Bu anlamda kanıta dayalı yerel/ulusal kılavuzlara ihtiyaç olduğu bildirildi (4,5). Biz de bu çalışma ile Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne aile hekimliğinden sevk edilen hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarında geniş farklılıklar görülmesi üzerine aile hekimlerinin demir eksikliği anemisi yönetimini kılavuzlar ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız 15 Aralık 2020 ile 15 Ocak 2021 tarihleri arasında gerçekleşmiştir. Araştırmamızın evrenini Rize il genelinde aile sağlığı merkezlerinde aktif olarak görev yapmakta olan pratisyen hekim ve aile hekimi uzmanı olmak üzere toplam 101 hekim oluşturmaktadır. Çalışmaya 81 hekim gönüllü olarak katılarak dahil olmuştur. Araştırmamız kesitsel tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Veri toplama aracı olarak sosyodemografik özelliklerin de yer aldığı, literatür taranarak hazırlanan 20 soruluk anket katılımcılara sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların 73'ü (%90,1) pratisyen hekim iken, 8'i (%8,9) aile hekimi uzmanıdır. Çalışmaya katılmış olanların 17'sini kadınlar (%20,9), 64'ünü (%79,1) erkek hekimler oluşturmuştur. Katılımcıların yaş dağılımına bakıldığında 22 kişi (%27,2) 25-35 yaş grubunda, 38 kişi (%46,9) 36-45 yaş grubunda, 21 kişi (%25,9) ise 45 yaş üzeri grupta yer almıştır. Hekimlerin %91,4'ü (=74) hastaların tanı ve tedavisini tıp fakültesinde öğrendiği veya uzmanlık süresinde edindiği bilgilere göre yaptığını görülmektedir. Mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katıldığını bildiren hekim oranı %58'dir (=47). Demir eksikliği tedavisi ile ilgili bir rehber okuduğunu belirten hekim oranı %71,6 (=58) iken bu konuda eğitim almak isteyen hekim oranı %87,6 (=71) olmuştur. Erkeklerde ve kadınlarda anemi tanımı için Hb eşik değerini doğru bilen hekim oranı sırasıyla %46,9 (=38) ve %55,6 (=45) olmuştur. Akut enfeksiyon tablosu olmayan bir hastada DEA tanısı koyabilmek için ferritin değerini doğru bilen hekim oranı %70,4 (=57) bulunmuştur. DEA düşünülen bir hastada hekimlerin hangi semptomları sorguladıkları sorulduğunda en çok sorgulanan semptomun %90,1 oranında menoraji olduğu görülmektedir. Bunun haricinde çoktan aza doğru %87,7 oranında melena, %84 oranında pika ve saç dökülmesi, %72,8 oranında kilo kaybı ve hematokezya, %55,6 oranında mide ağrısı ve reflü semptomları, %54,3 oranında parazit öyküsü, %40,7 oranında dispne, %35,8 oranında huzursuz bacak semptomları ve %27,2 oranında göğüs ağrısı gelmektedir. DEA teşhisi konulduktan sonra gastrointestinal sistem taraması erkeklerde, hekimlerin %39,5'i (=32) tarafından tüm erkeklere önerilirken kadınlarda, hekimlerin %87,7'si (=71) tarafından postmenopozal dönemde olanlar için önerilmiştir. Vaka sorularında asemptomatik DEA hastalarına sırasıyla %66,7 (=54) ve %24,7 (=20) oranında +2 değerlikli demir preparatı önerilmiştir. DEA'lı hastada yüksek trombosit değerlerini anemiye sekonder olarak düşünen hekim oranı %31,8 (=29) olmuştur. DEA tedavi süresinin Hb düzeyi normale geldikten sonra 3-6 ay kadar devam etmesini öneren hekim oranı %93,8 (=76) bulunmuştur. Oral demir tedavisi ile Hb değerinde yükselme olmazsa katılımcılar en sık %81,5 (=66) oranında kanama, %59,3 (=48) oranında Çölyak Hastalığı, 40,7 (=33) oranında Helicobacter Pylori ve %44,4 (=36) oranında ise bunların hepsini düşünmek gerektiğini belirtmişlerdir. İleri yaş, KAH'ı olan, semptomatik anemili hastaya hekimler %53,1 (=43) oranında eritrosit süspansiyonu sonrası oral demir tedavisini önermişlerdir.

Sonuç: Çalışmamıza göre aile hekimlerinin DEA yönetimi konusunda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu, tanı ve tedavi süreçlerinde eksikliklerin olduğu görüldü. Aile sağlığı merkezlerinde interaktif, uygulamalı hizmet içi eğitim programları

düzenlenmelidir. Ayrıca DEA tanı ve tedavisi yönetimi açısından hem yerel hem de ulusal kılavuzların oluşturulup pratik anlamda kullanımı sağlanmalıdır. Hem eğitim hem de hastaların yönetimini daha güçlü kılmak adına aile hekimlerinin iç hastalıkları klinikleri ile iletişimini ve irtibatını artıracak programlar ve modeller planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, anemi, aile hekimi



**EVALUATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT APPROACHES
RELATED TO IRON DEFICIENCY OF FAMILY PHYSICIANS**

(Specialization Thesis in Medicine)

Dr. Kamil KONUR

RECEP TAYYIP ERDOGAN UNIVERSITY

MEDICAL SCHOOL

August-2021

ABSTRACT

Introduction and purpose: Anemia is defined by the World Health Organization (WHO) if the hemoglobin (Hb) value is below 13 g/dL in men and 12 g/dL in women. In pregnant women, anemia is accepted as 11 g/dL and below (1). The clinical manifestations occurring in patients with iron deficiency anemia (IDA); It is associated with age, severity of anemia, comorbid diseases, and the duration of anemia. As a result of tissue hypoxia, we may encounter complaints such as weakness, fatigue, dizziness, headache and palpitations (119). With or without symptoms, IDA or iron deficiency without anemia should be treated. Because as long as iron stores are not filled, anemia can deepen and cause organ ischemia (120). It was observed that there were serious differences between the diagnosis and treatment modalities among physicians in the management of anemia. In this sense, it was stated that there is a need for evidence-based local/national guidelines (105, 106). With this study, we aimed to evaluate the management of iron deficiency anemia of family physicians according to guidelines, since wide differences were seen in the diagnosis and treatment approaches of patients referred from family medicine to the Recep Tayyip Erdogan University Training and Research Hospital Hematology Department.

Material and Method: Our study was conducted between 15 December 2020 and 15 January 2021. The population of our study consists of a total of 101 physicians, including general practitioner family physicians and specialist family physicians, who are actively working in family health centers in Rize. The study included 81 physicians who are participated in voluntarily. Our research is a cross-sectional descriptive study. As a data collection tool, a 20-question questionnaire including sociodemographic characteristics, prepared by scanning the literature, was presented to the participants. Pearson Chi-Square Test and Fisher's Exact Test were used to evaluate categorical variables. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: While 73 (90.1%) of the participants are general practitioner family physicians, 8 (8.9%) are specialist family physicians. Of those who participated in the study, 17 were female (20.9%) and 64 (79.1%) were male physicians. The age distribution of the participants, 22 (27.2%) were in the 25-35 age group, 38 (46.9%) in the 36-45 age group, and 21 (25.9%) in the 45-year-old group. It is seen that 91.4% of the physicians (= 74) made the diagnosis and treatment of the patients according to the information they learned at the medical school or obtained during their specialty period. The rate of physicians who stated that they attended a seminar or training meeting on iron deficiency after graduation or specialty is 58% (= 47). While the rate of physicians who stated that they read a guide on iron deficiency treatment was 71.6% (= 58), the rate of physicians who wanted to receive training on this subject was 87.6% (= 71). The rate of physicians who knew the Hb threshold value correctly for the definition of anemia in men and women were 46.9% (= 38) and 55.6% (= 45), respectively. The rate of physicians who knew the value of ferritin correctly in order to make a diagnosis of IDA in a patient without acute infection was found to be 70.4% (= 57). When asked which symptoms the physicians questioned in a patient with suspected IDA, it was seen that the most frequently questioned symptom was menorrhagia at a rate of 90.1%. Except this 87.7% melena, 84% pica and hair loss, 72.8% weight loss and hematochezia, stomach pain and reflux symptoms at 55.6%, 54.3%. parasite history, 40.7% dyspnea, 35.8% restless leg symptoms and 27.2% chest pain. After diagnosis of IDA, screening of the gastrointestinal system was recommended for men by 39.5% (= 32) of physicians, while it was recommended for women by 87.7% (= 71) of physicians for those in the postmenopausal period. In case questions, asymptomatic IDA patients were recommended an iron preparation of +2 in 66.7% (= 54) and 24.7% (= 20), respectively. The rate of physicians who consider high platelet values secondary to anemia in patients with IDA was 31.8% (= 29). The rate of physicians who recommended that the duration of IDA treatment be continued for 3-6 months after the Hb level is normalized was 93.8% (= 76). If there was no increase in the Hb value with oral iron treatment, the most frequent participants were bleeding 81.5% (= 66), Celiac Disease 59.3% (= 48), Helicobacter Pylori 40.7 (= 33) and 44.4% (= 36) stated that it is necessary to consider all of them. Physicians recommended 53.1% (= 43) oral iron treatment after erythrocyte suspension to patients with advanced age, CAD and symptomatic anemia.

Conclusion: According to our study, it was observed that family physicians did not have sufficient knowledge about the management of IDA and there were deficiencies in

the diagnosis and treatment processes. Interactive, applied in-service training programs should be organized in family health centers. In addition, both local and national guidelines should be created and used in practical terms in terms of IDA diagnosis and treatment management. Programs and models that will increase the communication and contact of family physicians with internal medicine clinics should be planned in order to make both education and management of patients stronger.

Keywords: Iron deficiency anemia, anemia, family physician



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hemoglobin (Hb) değerinin, 15 yaşın üstünde olan erkeklerde <13 g/dl, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda <12 g/dl, gebelerde ise <11 g/dl olması olarak tanımlanmıştır (1). Demir eksikliği anemisi (DEA) hastalarında ortaya çıkan klinik tablo; yaş, aneminin şiddeti, komorbid hastalıklar ve aneminin gelişim süresi ile ilişkilidir. Doku hipoksisi sonucu halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı ve çarpıntı gibi şikayetlerle karşımıza çıkabilir (119). Semptom olsun veya olmasın DEA veya anemisiz demir eksikliği tedavi edilmelidir. Çünkü demir depoları doldurulmadığı müddetçe anemi derinleşebilir ve organ iskemilerine neden olabilir (120).

DEA tüm dünyada en sık karşılaşılan anemidir. DSÖ'nün verilerine göre erişkinlerde anemi sıklığı tüm dünyada %24,8'dir. Hastalarda gelişen klinik tablolar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir.

Aneminin yönetiminde hekimler arasında tanı ve tedavi modaliteleri arasında ciddi farklılıklar olduğu görüldü. Bu anlamda kanıta dayalı yerel/ulusal kılavuzlara ihtiyaç olduğu bildirildi (105, 106). Biz de bu çalışma ile Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne aile hekimliğinden sevk edilen hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarında geniş farklılıklar görülmesi üzerine aile hekimlerinin demir eksikliği anemisi yönetimini kılavuzlar ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Anemi

2.1.1 Anemi tanımı

Anemi; DSÖ tarafından Hb değerinin, 15 yaşı üstünde olan erkeklerde <13 g/dl, 15 yaşı üstünde ve gebe olmayan kadınlarda <12 g/dl, gebelerde ise <11 g/dl olması olarak tanımlanmıştır. DSÖ tahminlerine göre 1993-2005 yılları arasında genel popülasyonda anemi prevalansı %24,8 bulundu. Anemi prevalansı erkeklerde %12,7, 0-5 yaş arası çocuklarda %47,4, kadınlarda %30,2, gebelerde ise %41,8 olarak bulundu. 60 yaş üstü insanların %23,9'u anemikti. Anemi prevalansı dünya çapında büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir (1). Aneminin nedenleri arasında en sık karşılaşılan demir eksikliğidir (DE) ve ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Dünyada gelişmekte olan ülkelerde daha sık karşılaşılan DEA'ne çocuklar ve gebeler daha yatkındır (2).

2.1.2 Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler temel olarak morfolojik ve patofizyolojik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Morfolojik olarak sınıflandırma ortalama eritrosit hacmi (MCV) esas alınarak yapılır. Patofizyolojik olarak sınıflandırma ile eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artış ve kan kaybı yapan durumlar sınıflandırılır (3).

2.1.2.1 Morfolojik sınıflandırma

Anemilerin morfolojik sınıflandırması MCV esas alınarak yapılır (Tablo 1). MCV'nin normal değeri 80 ile 100 fL arasındadır. MCV; normal değerler arasındaysa normositik anemi, 100 fL'nin üzerinde ise makrositik anemi, 80 fL'nin altında ise mikrositik anemi olmak üzere 3 sınıfa ayrılır (3).

Tablo 1. Anemilerin morfolojik sınıflandırması (3, 4, 5).

<u>Mikrositik Anemi</u>	<u>Normositik Anemi</u>	<u>Makrositik Anemi</u>
<i>1-Kalıtsal bozukluklar</i>	1-Posthemorajik anemi	1-Megaloblastik kemik iliği
A) Globin sentez defektleri	2-Demir eksikliği anemisi erken dönemi	• B12 vitamini eksikliği • Folik asit eksikliği • Herediter orotik asidüri • Tiamine yanıtı anemi
• Talasemi sendromları • Talasemik hemoglobinopatiler (HbE ,Hb Lepore)	3-Talasemi harici hemolitik anemiler	2-Retikülositoz yapan hastalıklar
B) Demir metabolizması defektleri	4-Endokrin hastalık anemisi	• Hemolitik anemi • Kemoterapi veya hematopoetik hücre nakli sonrası kemik iliği iyileşmesi • Eritropoetin, demir, B12, veya folat uygulanmasını takiben artmış eritropoez • Akut kanamanın durdurulması
• Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi • Divalent metal transporter taşıyıcısı (DMT-1) mutasyonu • Atransferrinemi • Sideroblastik anemi	• Hipotiroidi • Hipertiroidi • Panhipopituitarizm • Addison hastalığı	3-Multifaktöriyel
<i>2-Edinilmiş bozukluklar</i>	5-Böbrek hastalığı anemisi	• Alkol • Karaciğer hastalığı • HIV enfeksiyonu • Miyelodisplastik sendrom • Herediter stomatositoz • Hipotiroidi • Gebelik • Aplastik anemi • Multiple myelom • Bariatrik cerrahi • Down sendromu • Bakır eksikliği
• Demir eksikliği anemisi • Kronik inflamasyon anemisi • Edinilmiş talasemili myelodisplastik sendrom • Edinilmiş sideroblastik anemi (kurşun zehirlenmesi, alkol, ilaçlar) • Bakır eksikliği • Çinko toksisitesi	6-Karaciğer hastalığı anemisi	
	7-Kronik hastalık anemisi	
	8-Maskelenmiş megaloblastik anemi	
	9-Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemi (Lösemi, miyelofibroz, solid organ metastazı)	
	10-Kemik iliği yetmezliği hastalıkları (Aplastik anemi, miyelodisplastik sendromlar)	
	11-Kemik iliği iyileşmesi (enfeksiyondan sonra, B12, folat veya demir replasmanı)	

2.1.2.2 Patofizyolojik sınıflandırma

Patofizyolojik açıdan bakıldığında anemi oluşum mekanizmaları 3 başlık altında incelenebilir. Bu başlıklar eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artma ve akut ve kronik kan kaybıdır. Anemi oluşum mekanizmaları ayrı ayrı olabileceği gibi bir arada da bulunabilirler (6).



Tablo 2. Anemilerin patofizyolojik sınıflandırması (7).

<u>Eritrosit üretiminde azalma</u>	<u>Eritrosit yıkımında artma</u>	<u>Kan kaybı</u>
1-Hemoglobin sentezinde azalma veya bozulma • Demir eksikliği anemisi • Talasemi • Kurşun zehirlenmesi • Sideroblastik anemi • Porfirialar • Konjenital atransferrinemi • İdiopatik pulmoner hemosideroz	<i>A-İntrensek</i> 1-Herediter a) Eritrosit membran bozuklukları • Hereditör sferositoz • Hereditör eliptositoz • Hereditör stomasitoz • Akantositoz b) Enzim eksiklikleri • Pirüvat kinaz eksikliği • Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz eksikliği c) Hemoglobin sentez bozuklukları • Hemoglobin S, C, D, E hastalıkları • Talasemiler	1-Akut 2-Kronik
2-DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler) • Folik asit eksikliği • B12 vitamini eksikliği • Folik asit ve B12 vitamini tedavisine refrakter anemi • Nükleotit metabolizma bozukluğu	2-Edinsel a) Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri <i>B-Ekstrensek</i> 1-İmmün hemolitik anemiler a) Yenidoğanın hemolitik hastalığı (izoantikör) b) Otoimmün hemolitik anemiler (sıcak-soğuk antikorlar) c) İlaçlar (penisilin, metildopa)	
3-Hematopoetik multipotent kök hücre yetmezliği • Lösemi • Aplastik anemi • Myelodisplastik sendrom	2-Nonimmün hemolitik anemi a) Mekanik hemolitik anemiler • Mikroanjiopatik hemolitik anemi • Yürüme hemoglobinürisi b) Kimyasal hemolitik anemiler (arsenik, kurşun) c) Enfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler (malarya, bakteri toksin) d) Hipersplenizm	
4-Eritroid unipotent kök hücre yetmezliği • Saf kırmızı hücre aplazisi • Kronik böbrek yetmezliği anemisi • Endokrin hastalıklarda görülen anemiler • Konjenital diseritropoetik anemi		
5-Birden fazla mekanizma ve nedeni bilinmeyen anemiler • Kronik hastalık anemisi • Kemik iliği tutulumu • Nutrisyonel bozukluk		

2.2 Demir eksikliği anemisi

Günlük kaybedilen demir miktarı, alınan demir miktarından fazla olduğunda ortaya çıkan anemiye DEA denir (8). Laboratuvar çalışmalarında serum demiri, ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonunun azalmış olması, total demir bağlama kapasitesinin (TDBK) artmış olması DEA ile uyumlu bulgulardır (9). Herhangi bir nedene bağlı anemi dünyada tüm nüfusun %30'undan fazlasında rastlanmaktadır. DEA ise bu nedenlerin içerisinde en sık karşılaşılanıdır. DE ilk ortaya çıktığında, ihtiyaç duyulan demir, depo demirinden karşılanarak Hb değerleri normal sınırlar arasında tutulmaya çalışılır. Bu sebeple, anemi gelişmeden DE görülmesi daha sık olarak karşımıza çıkar (10). DE'nin geç dönemlerinde anemi ortaya çıkar. Demir depoları tükendikten sonra Hb düşmeye başlar. Daha sonra da MCV'nin düştüğü görülür (11).

DEA olan hastalar her zaman semptom göstermeyebilir. Halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, egzersiz intoleransı, huzursuz bacak sendromu, depresyon, pika gibi çeşitli semptom ve bulgular görülebilmektedir. Anemi gelişmeden DE olanlarda da bu semptom ve bulgular görülebilir. Semptom varlığına bakılmadan anemisiz DE ve DEA tedavi edilmelidir. Eğer sebep araştırılmazsa ve tedavi verilmezse aneminin derinleşmesi, organ hasarı ve iskemi gibi riskler ortaya çıkmaktadır (12).

2.2.1 Demir eksikliği anemisi epidemiyolojisi

DEA tüm dünyada en sık karşılaşılan anemidir. Dünya nüfusunun %30'u etkilenmektedir (13). DSÖ'nün 1993-2005 yılları arasında elde ettiği verilere göre dünya geneli toplam nüfusun %24.8'i, erkeklerin %12.7'si, yaşlıların %23.9'u anemik bulunmuştur (14). DSÖ verilerine göre gelişmiş ülkelerde %8, gelişmekte olan ülkelerde ise %36 oranında DEA görülmektedir (15). Gelişmiş ülkelerde yetişkin erkeklerin %3'ünde, kadınların %20'sinde ve gebelerin %50'sinde DEA bulunmaktadır (16). DSÖ'ye göre global anemi prevalansı ve etkilenen kişi sayısı Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. DSÖ global anemi prevalansı ve etkilenen kişi sayısı (1).

Global anemi prevalansı ve etkilenen kişi sayısı				
Popülasyon grubu	Anemi prevalansı		Etkilenen popülasyon	
	Yüzde (%)	%95 GA*	Sayı (milyon)	%95 GA*
Okul öncesi çocuklar	47,4	45,7-49,1	293	283-303
Okul çocukları	25,4	19,9-30,9	305	238-371
Gebe kadınlar	41,8	39,9-43,8	56	54-59
Gebe olmayan kadınlar	30,2	28,7-31,6	468	446-491
Erkekler	12,7	8,6-16,9	260	175-345
Yaşlılar	23,9	18,3-29,4	164	126-202
Toplam popülasyon	24,8	22,9-26,7	1620	1500-1740

*GA: Güven aralığı

Ülkemizde yapılan çalışmalarda DEA'dan etkilenme oranı %40'ın üzerindedir (17). Değişik yaş gruplarında yer alan çocuklarda yapılan geniş çaplı araştırmalarda DEA %30-78 oranlarında yüksek bulunmuştur (2). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Memişoğulları ve ark'nın incelemiş olduğu 2187 vakada anemi prevalansı %25.8 olarak bulunmuştur (18). Dilek ve ark'nın Van ilinde yaptığı çalışmada 642 hastada (168' i erkek ve 474' ü kadın) anemi prevalansı %15.9 (kadınlarda %17,3, erkeklerde %11,9) olarak tespit edilmiştir (19). Geriatrik popülasyonu içeren 430 kişilik bir prevalans çalışmasında %32 oranında anemi, %13 oranında ise DEA saptanmıştır (20). Gebelerdeki DEA prevalansı çalışmalarında, bölgesel ve demografik özelliklere bağlı %20 ile %50 arasında değişen oranlar tespit edilmiştir (21, 22).

2.2.2 Demir eksikliği anemisi etiyolojisi

DEA gelişimi için fizyolojik, çevresel, patolojik ve genetik olmak üzere çok sayıda DE sebebi etkili olmaktadır. Çeşitli hasta gruplarında (çocuklarda, kadınlarda ve yaşlılarda), farklı coğrafyalarda (gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler) ve spesifik klinik durumlarda etiyolojiler önemli ölçüde değişebilir veya bir arada olabilir. DEA'ya yol açan etiyolojiler Tablo 4'te gösterilmiştir (23).

Tablo 4. Demir eksikliği anemisi etiyolojisi

Artmış Demir İhtiyacı • İnfantlar • Okul öncesi dönem • Adölesan çağda büyüme dönemi • Gebelik (2. ve 3. trimester)
Azalmış Demir Alımı <i>Diyette demir yetersizliği</i> • Yoksulluk ve malnutrisyon • Demirden fakir vegan ve vejetaryen diyet <i>Azalmış demir emilimi</i> • Tahıl bazlı diyet • Cerrahi: Gastrektomi, duodenal bypass, bariatrik cerrahi • Medikal: Helikobakter pylori, çölyak hastalığı, atrofik gastrit, inflamatuvar barsak hastalığı • İlaç ilişkili: Proton pompa inhibitörleri
Kronik Kan Kaybı • Fizyolojik: Menstruasyon • Sık kan bağıışı • Gastrointestinal kayıplar: Kancalı kurt, özefajit, eroziv gastrit, peptik ülser, divertikülit, benign tümörler, intestinal kanser, inflamatuvar barsak hastalığı, anjiodisplazi, hemoroid • Genitoüriner kayıplar: Ağır menstrüel kanama, • İntravasküler hemoliz: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, otoimmün hemolitik anemi, yürüyüş hemoglobinüri, hasarlı kalp kapakları, mikroanjiopatik hemoliz • Sistemik: Diyaliz, şistozomiazis, hemorajik telenjiyektaziler, kalıtsal koagülopatiler, münchausen's sendromu • İlaç ilişkili: Salisilatlar, NSAİİ'lar, antikoagülanlar, kortikosteroidler

Mutlak demir eksikliği DEA'ya yol açan veya açmayan toplam vücut demir depolarının azalmasını ifade eder (24). Bu nedenle çocuklar ve premenopozal kadınlar en riskli gruptadır (25). Fizyolojik olarak artmış demir ihtiyacı nedeniyle infantlarda, okul öncesi dönemde, adölesan çağda büyüme döneminde ve gebelikte DEA görülebilir. Bunun haricindeki sebepler patolojiktir (26).

Azalmış demir alımı çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde birçok çocuk ve gebelerde olduğu gibi yoksulluk ve yetersiz beslenmenin doğrudan bir sonucu olabilir veya demir açısından fakir içeriğe sahip vegan ve vejetaryen diyetler nedeniyle gelişebilir (24). Bunun yanında DEA'nın nadir görülen sebeplerinden birisi de azalmış demir emilimidir. Bazı hastalıklar ve sebepler demir emilimini azaltabilir. Kalıtsal durumlar çok nadirdir (27). Asidik ortamda demir emilimi kolaylaşır. Tanenler, fosfatlar, fitatlar, kalsiyum içeriği yüksek olan gıdalar ve proton pompa inhibitörü kullanımı gibi durumlar, asidik ortamı bozarak demir emilimini azaltır. Çölyak hastalığı (glutene duyarlı enteropati) hassas bireylerde gluten maruziyeti sonucu gelişen ince barsak inflamatuvar hastalığıdır. Bu hastalarda DE'ne, azalmış demir emilimi, eritrosit üretimi için gerekli olan B12 vitamini, folik asit ve bakır gibi maddelerin malabsorbsiyonu gibi mekanizmalar DEA'ya katkıda bulunur (28). Midenin fonksiyonel kapasitesinin sınırlandığı ve/veya ince barsak kısalığının varlığı, özellikle de demirin büyük çoğunluğunun emildiği duodenumun bypass edildiği bariatrik cerrahilerde malabsorbsiyon gelişmesi sonucu sıklıkla DEA'ya neden olur (29).

DE kadınlarda, erkeklere göre daha sık görülmektedir. Bunun nedeni kadınlarda gebelik ve menstrüasyona bağlı demir depolarında daha sık düşüş yaşanmasıdır. Premenopozal kadınlarda en sık görülen sebep menstrüasyon iken postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde en sık sebep gastrointestinal sistemden kronik kayıplardır (30).

Sık kan bağışında bulunmak kronik kan kaybına neden olarak DEA'ya yol açabilir (31). Gelişmekte olan ülkelerde kancalı kurt ve şistozomiazis enfeksiyonları, gastrointestinal ve sistemik kan kaybının sık karşılaşılan nedenleridir (32). Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı hastalarda hemodiyalizde kan kayıpları, eritropoetin (EPO) tedavisi, rutin kan tetkikleri gibi nedenlerden dolayı eğer demir takviyesi yapılmazsa DEA beklenmektedir (3). Salisilatlar, NSAİİ, antikoagülan ve kortikosteroid kullanımı mide mukozasının doğrudan tahrişine neden olarak ilaca bağlı kan kaybına veya diğer nedenlerden dolayı kanama riskini artırma eğilimine neden olabilir (24). İntravasküler hemoliz ve pulmoner hemosideroz da DEA'nın nadir nedenlerindendir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, otoimmün hemolitik anemi, yürüyüş hemoglobinüri, hasarlı kalp kapakları, mikroangiopatik hemoliz durumlarında gelişen intravasküler hemolize hemoglobinüri, hemosiderinüri eşlik eder ve idrarla belirgin demir kaybına yol açar. Pulmoner hemosiderozda ise demir yüklü alveol ve bronş hücrelerinin yutulması ile demir kaybı gerçekleşir (33).

2.2.3 Demir metabolizması

Demir, çok sayıda biyolojik süreçler için elzem olan oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında kolayca elektron alıp verme özelliği nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır. Demir içeren proteinler oksijen taşınması, mitokondrial solunum, ksenobiyotik metabolizması, nükleik asid replikasyonu ve onarımı, immünite ve hücre içi sinyal iletimi gibi yaşamsal öneme sahip görevler üstlenmektedirler. Bununla birlikte, serbest demir miktarının arttığı durumlarda, oksijen ve hidrojen peroksit varlığında fenton reaksiyonu sonucu serbest radikaller oluşarak toksik konuma gelebilmektedir. Oluşan bu serbest radikaller DNA, proteinler ve yağlarda ciddi hasarlara yol açabilmektedir (34, 35).

Vücutta bulunan toplam demir miktarı 3-4 gram civarındadır. Bu miktarın %65'i hemoglobinde, %4'ü miyoglobinde, %1'i intrasellüler oksidasyonda görev alan bileşiklerde, %1 kadarı ise plazmada transferrinde yer alır. %15-30 kadarı ferritin olarak karaciğer parankim hücreleri ve retiküloendotelyal sistemde bulunur. Erkeklerde toplam 3,8 gram, kadınlarda 2,3 gram demir vardır (36).

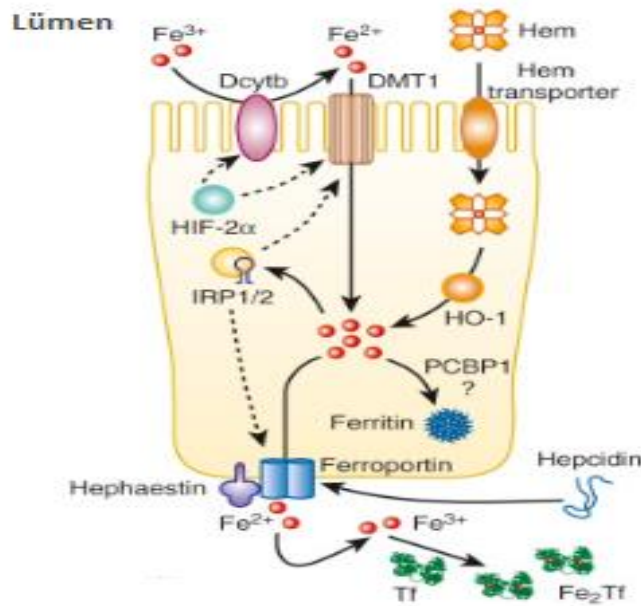
DE veya fazlalığı durumunda önemli patolojiler gelişir. Demir dengesi demirin enterositlerden emilimi, makrofajlarca dolaşıma sunulması ve hepatositlerde depolanması ile sağlanır. Tüm bu denge karaciğerde sentezlenen bir hormon olan hepsidin aracılığı ile kontrol edilmektedir. Hepsidin, demir düzeyi, inflamasyon, enfeksiyon, anemi ve eritropoez açısından düzenleyici rol oynar. Hepsidine ek olarak hücresel düzeyde kontrol mekanizmaları da vardır. Farklı post-transkripsiyonel mekanizmalar yoluyla demir metabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyonu düzenlenmektedir. Genetik ya da çevresel faktörlere bağlı olarak bu mekanizmalarda bir problem geliştiğinde demir homeostazisi bozulmakta ve bununla ilişkili patolojiler ortaya çıkmaktadır (37).

Demir, organizmaya yararları nedeniyle sıkı bir şekilde korumaya alınmıştır. Organizmadan demir atan normal fizyolojik bir mekanizma yoktur (39). Vücutta bulunan demir gastrointestinal yoldan ve deriden, ayrıca kadınlarda menstruasyon ile eritrositler aracılığı ile vücut dışına atılır. Üriner yol ile 0.05 mg/gün'den daha az demir atılımı gerçekleşir. Terleme yoluyla atılan demir miktarı ise oldukça düşüktür (22.5 µg/L). Erişkin erkek veya menstruasyon görmeyen kadında demir kaybı 0.6- 1.6 mg/gün'dür. Menstruasyon gören kadında menstruasyon sırasında 0.006 mg/kg/gün ilave demir kaybı oluşur. Gebelerde demir kaybı erkeklerin 3,5 katı daha fazla olmaktadır (36).

Demir metabolizması ve vücuttaki demirin kontrolü emilim ile sağlanır. Ferröz formda demir (Fe^{+2}) duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. İki farklı demir emilim yolu vardır. Biri hem demirinin emilimi, diğeri ise hem dışı demirin emilimidir. Besin yoluyla alınan demirin %90'ı hem dışı demir olup %5 kadarı emilir. Hem dışı demir, besinlerde ferrik formda demir (Fe^{+3}) ve bunların emilimi diyet faktörlerinden ve vücutta yer alan demir durumundan etkilenir. Diyetle alınan demirin %10 kadarı hem demiridir. Yüksek emilim oranına sahip olup diyetteki faktörlerden çok az etkilenir (38).

2.2.3.1 Hem dışı demir emilimi

Fizyolojik şartlarda demirin intestinal hücre içine alınımını transmembran proteinleri sağlamaktadır. Başlıcaları iki değerlikli metal taşıyıcı (DMT-1), ZIP8 ve ZIP14'dür (Zinc-regulated transporters, Iron-regulated transporter-like Proteins). Besinlerle alınan hem dışı demirin çoğu Fe^{+3} formda yani okside halde bulunmaktadır. Fe^{+3} , intestinal epitelden transport olmadan önce emiliminin kolay olması için duodenal sitokrom B (DCytb) (koenzim olarak C vitamini kullanır) gibi bir ferrik redüktaz enzim aracılığı ile Fe^{+2} formuna indirgenmelidir (40, 41). Demirin enterositlerden emilimi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İntestinal demir emilimi (42).

DMT-1 ile hücre içine demirin alınması optimal olarak asidik pH'da gerçekleşirken, ZIP8 ve ZIP14 ile nötral-fizyolojik pH'da gerçekleşmektedir. Demirin indirgendikten sonra enterosite geçişi çinko, bakır, kobalt gibi metal iyonlarını da taşıyan DMT-1 tarafından gerçekleştirilmektedir (43). DE'nde hem DCytl'in hem de DMT 1'in sentezi artmaktadır. Bunlar demir düzenleyici proteinler/demire yanıt veren elementler (IRP/IRE) sistemi ile düzenlenmektedir (41).

Mide asidi, askorbik asit ve sitrat gibi faktörler demirin daha emilebilir formda olmasını kolaylaştıran faktörlerdir. Mide salgısının ve asiditesinin azalması Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenmesine engel olup emilebilir demir miktarının azalmasına sebep olabilir (44, 45). Mide HCl üretiminden kaynaklanan düşük pH ortamının olumlu etkisine ek olarak, enterositlerin apikal yüzeyinde asidik bir mikro iklim oluşmasına da neden olur. Bu, apikal olarak ifade edilen bir Na^+/H^+ değiştiricinin, özellikle hücre dışı Na^+ ile hücre içi H^+ değiştiren pompa etkisiyle üretilir. Hücrelerin dışından içine elde edilen elektrokimyasal H^+ gradyanı, bir ferröz demir/proton birlikte taşıyıcısı olan bağırsak demir taşıyıcısı (DMT1) için itici güç görevi görür (42, 46). Bu asidik mikro iklim ortamı, bu nedenle muhtemelen demir emilimi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Demir emilimini artırdığı gösterilen bir başka faktör prebiyotiklerin tüketimidir (47, 48).

Esas olarak bitki kaynaklarından türetilen fitat, polifenoller ve tanenleri içeren belirli diyet faktörlerinin ferrik veya ferröz demiri sıkıca bağlayarak demir emilimini olumsuz etkilediğine dair çok sayıda kanıt da mevcuttur (49, 50). Ayrıca kısa barsak sendromu, bariatrik cerrahi gibi intestinal emilim yüzeyini azaltan durumlar, enfeksiyöz ya da inflamatuvar ishal gibi mide geçiş hızını artıran, dolayısıyla ince barsak geçiş süresini azaltan durumlar yeterli demir emilimine engel olabilir (51, 52). Geçiş süresinin azalmasına ek olarak bazı malabsorbsiyon sendromları (inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı gibi) belirgin inflamasyona yol açarak anemiye neden olabilir (53).

2.2.3.2 Hem demir emilimi

Hem, esas olarak miyoglobinden ve daha az ölçüde hemoglobinden olmak üzere özellikle kırmızı et içeren diyetlerde önemli bir demir kaynağı olarak kabul edilir (54). Hem, barsak lümenindeki proteazlar tarafından porfirin halkasından serbestleştirilir. Hem demirinin hem dışı demire göre biyoyararlanımı daha yüksek olduğu düşünülmektedir çünkü hem demiri porfirin halkası içinde etkin bir şekilde bağlandığından, hem dışı demirin emilimini engelleyen maddelerden hem demiri emilimi büyük ölçüde etkilenmez (55).

Aslında, tipik bir Batı diyetindeki demirin sadece %10'unun hem demiri şeklinde olabilmesine rağmen hem demiri havuzunun emilen toplam demirin %50'sine kadar katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (54, 56).

Hem dışı demir ve hem demiri enterosite alındıktan sonra izleyecekleri yol ortaktır. Vücutta demir ihtiyacı varlığında bazolateral membrandaki ferroportin-1 ile dolaşıma aktarılır. Demir molekülü dolaşımda transferrin ile taşınır. Transferrin ile taşınacak demir molekülü +3 değerlikli olması gerektiğinden +2 değerlikli demirin okside edilmesi gerekmektedir. Bu oksidasyonu hefastin yapmaktadır. Hefastin bir seruloplazmin homoloğu olup ferrooksidaz aktivitesi olan multi bakır oksidazdır. Vücutta demir ihtiyacı yoksa +2 değerlikli demir, ferritin H zincirinin ferrooksidaz aktivitesi ile Fe^{+3} haline getirilerek enterositler içerisinde ferritin şeklinde depolanır. Bir ferritin 4500 demir molekülü taşımaktadır. Enterositlerin yaşam ömrü 3-4 gün olup demir ihtiyacı yokluğunda enterosit turnoveri ile atılmaktadır (57, 58).

2.2.3.3 Demir taşınımı

Enterosit sitoplazmasında yer alan demir için iki yol vardır. Birincisi enterosit içerisinde değerlendirilmesi, ikincisi ise plazmaya salınarak organ ve dokulara ulaşmasıdır. Birinci yolda enterosit sitoplazmasında kullanılmak ya da enterosit dökülmesi yoluyla atılmak üzere depolanır. Bunun için Fe^{+2} 'nin Fe^{+3} 'e yükseltgenmesi gerekir. İkinci yolda ise enterosit bazolateral membranında yer alan ferroportin ile sistemik dolaşıma katılmak üzere interstisyuma geçer. İnterstisyumda da Fe^{+2} 'nin Fe^{+3} 'e yükseltgenmesi gerekir. Hefastin tarafından Fe^{+2} 'den oluşturulan Fe^{+3} apotransferrin ile birleşerek ferrotransferrine (holotransferrin) dönüşür (59). Enterosit dışındaki hücrelerde demirin yükseltgenmesi görevini birçok hücre tarafından üretilen glikozil fosfatidilinositol (GPI) kancalı seruloplazminler yapar (60).

Apotransferrine iki molekül Fe^{+3} bağlanmasıyla ferrotransferrin (holotransferrin) oluşur. Tek molekül demir bağlanmasıyla oluşan yapıya monoferrik transferrin denir. Transferrinin temel üretim yeri karaciğerdir. Yarı ömrü yaklaşık 8 gündür. Kanda ortalama 200-300 mg/dl konsantrasyonunda bulunup karaciğer yetmezliğinde ve inflamasyonda azalır. Negatif akut faz reaktanıdır. Demir spesifik bir taşıyıcı değildir. Çinko, alüminyum, kadmium ya da başka bir metali de bağlayabilir. Transferrin ile Fe^{+3} arasındaki ilişki ortamın pH değerine göre değişkenlik gösterir. PH 7.4'te Fe^{+3} apotransferrine bağlanırken daha düşük asidik pH'da ise ferrotransferrinden ayrılır. Transferin saturasyonu (TSAT)

serum demir düzeyinin TDBK'ne bölünmesi sonucu hesaplanır (Fe/TDBK). Normal TSAT %20-50 arasındadır. Eğer TSAT %20'den az ise demir eksikliğini, %50'den fazla ise artmış demir yükünü gösterir (61).

Demirin dokularda hücre içerisine girişi için birkaç farklı mekanizma bulunmaktadır. En gelişmiş mekanizma transferrin/transferrin reseptör (Tf/TfR1) kompleksidir (62). Tf-TfR1 kompleksi hücre yüzeyinde klatrin bağımlı endositozla hücre içine alınır. Sitoplazma içinde oluşan endozom, proton pompası sayesinde asidifiye hale getirilir ve asidik ortamda Fe^{+3} transferrinden ayrılır. Bir metalloredüktaz olan STEAP3 (six-transmembran epithelial antigen of prostate 3) Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye dönüştürür. Fe^{+2} endozomal membrandan sitoplazmaya DMT1 ile taşınır. Serbestleşen demir sonrası apotransferrin-TfR1 kompleksi hücre membranına geri döner. Transferrin ile TfR1 arasındaki ilişki de aynı demir ile apotransferrin arasındaki ilişki gibi pH bağımlıdır. Buna göre, pH 7.4'te holotransferrin TfR1'e bağlanabilirken apotransferrin TfR1'e bağlanamaz. Dolayısıyla hücre membranına dönen apotransferrin-TfR1 kompleksi birbirinden ayrılır ve apotransferrin serbestleşerek plazmaya salınır ve yeniden kullanılabilir hale gelir. Bu döngü sürecinde transferrin ve TfR1 yapısında bozulma olmaz. Demir, eritroid seri dışı hücrelerde ferritin veya hemosiderin olarak depolanırken gelişmekte olan eritroblastlarda ise hem molekülü sentezine katılmak üzere mitokondri içerisine taşınır (63).

2.2.3.4 Demir metabolizmasının düzenlenmesi

IRP/IRE adı verilen bir sistem ile hücre içi demir regülasyonu yapılmaktadır. IRP'ler 'iron regulatuar proteinler' olarak bilinir. Bunlar sitoplazmada yer alan, hücre içi demiri hisseden demir sensör proteinleridir. Demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nükleotidlik bölgeyi içeren ve 'iron responsive elementler' denilen IRE'ler ile IRP'ler arasındaki ilişki demir regülasyonunu ayarlamaktadır (39).

IRE'lerin mRNA üzerinde 3' ya da 5' bölgesindeki lokalizasyonlarına bağlı olarak IRE-IRP etkileşimi hedef gen ekspresyonunda farklı etkiler oluşturmaktadır. Ferritin, ferroportin ve delta aminolevulinik asit sentazdaki (ALAS2) IRE'ler 5' bölgesinde, TfR1 ve DMT1 gibi IRE'ler ise mRNA üzerinde 3' bölgesinde yer almaktadır. Hücre içi demir azaldığında IRP'ler IRE'lere bağlanır ve bunun sonucunda TfR ve DMT1'in translasyonu artarken, ferritin, ferroportin ve ALAS2'nin sentezleri durdurulur. Hücre içi demiri arttığında IRP'ler, IRE'lere bağlanma yeteneğinin olmadığı bir forma dönüşür (75). Hücre

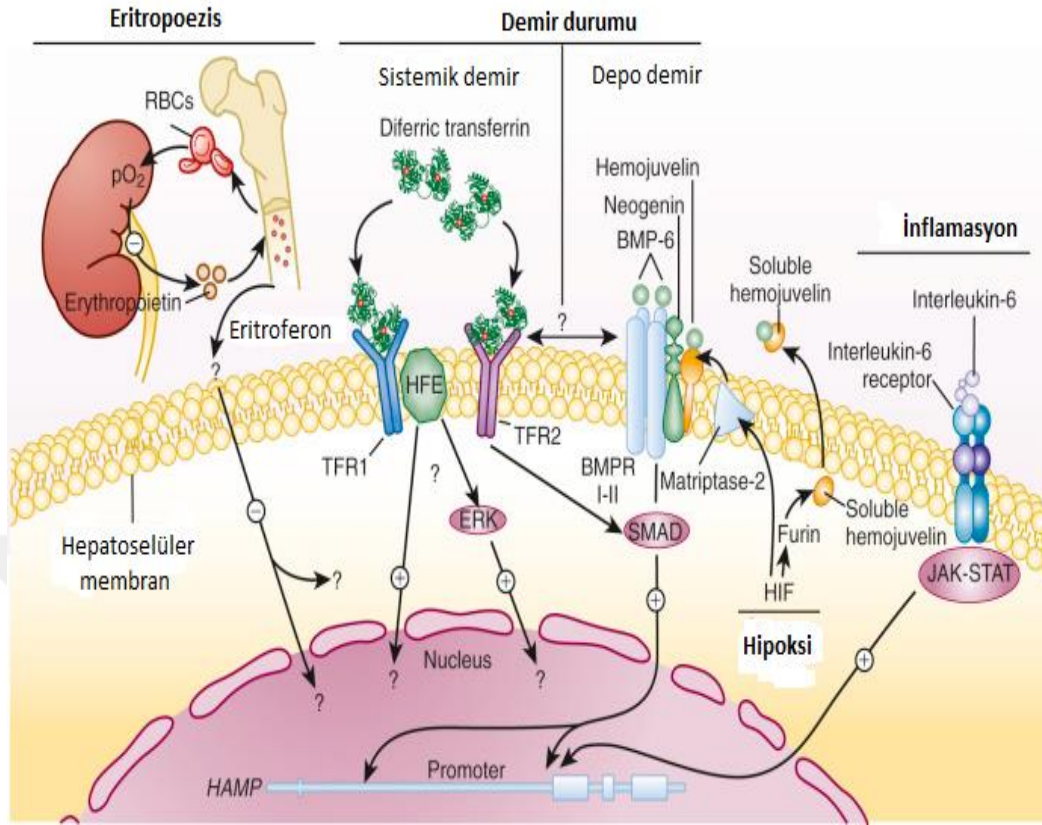
içi ferritin düzeyi de IRP/IRE sistemiyle kontrol edilir. Sitozolik serbest demir arttığında IRP-2 azalır ve böylece ferritin düzeyi artırılır (76).

2.2.4 Hepsidin

Yirmi beş aminoasitten oluşan hepsidin karaciğerde sentezlenir. Akut faz reaktanı olmasının yanında antimikrobiyal etkinliği de vardır (64). Vücutta demir depoları doldukça karaciğerde hepsidin üretilmeye başlanır. Hepsidin ferroportine bağlanarak etki gösterir. Enterositlerde, kupffer hücrelerinde, splenik makrofajlarda, hepatositlerde, olgun eritrositlerde, astrositlerde bulunan ferroportine bağlanır ve internalize olarak yıkılmasına ve ferroportinin hücre membranından kaybının hücresel demir atılımını durdurmasına neden olur (65). Bunun sonucunda bilinen tek hücresel demir taşıyıcısı olan ferroportin olması nedeniyle demir hem enterosit içinden plazmaya verilemez hem de makrofajlardan plazmaya salınamaz. Artmış hepsidin düzeyleri sonucunda demirin hem Emilimi azalır hem de kullanımı azalarak depolanır (66).

2.2.4.1 Hepsidin sentezinin düzenlenmesi

Demir depoları azaldığı zaman çoklu mekanizmalar devreye girerek hepsidin sentezi azaltılır. Demir eksikliğinde BMP-6 (kemik morfojenik proteinler) ligandının ekspresyonu düşer ve BMP-SMAD (Son Of Mothers Against Dekapentaplegic) sinyal yolu bastırılır, BMP coreceptor hemojuvelin (HJV) ise transmembran serin proteaz 6 (TMPRSS6) tarafından bölünür ve Tfr2 hücre yüzeyinden çıkarılır. Ek olarak, histon deasetilaz (HDAC3), aktivasyon belirteçlerini hepsidin lokusundan silerek hormon baskılamasına epigenetik bir katkı sağlar. EPO tarafından uyarılan eritroid hücreler tarafından salınan eritroferonun (ERFE) işlevi, anemi olmaksızın demir eksikliğinde daha az ilgilidir. ERFE, anemi ve hipoksinin varlığında rol oynar (67). Hepatositlerde hepsidin ekspresyonunun transkripsiyonel olarak düzenlenmesi Şekil-2’de gösterilmiştir (103).



Şekil 2. Hepatositlerde hepsidin ekspresyonunun transkripsiyonel düzenlenmesi

BMP-HJV-SMAD yolağında yer alan kemik morfojenik proteinler (BMPs) dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) ailesinin üyeleridir. Kemik ve kıkırdak dokusunda büyüme, gelişme ve rejenerasyondan sorumludurlar. İki tip reseptörü vardır. BMP reseptör tip 1-2, transmembran proteinleri özelliğinde olup insan vücudundaki serin/ treonin kinaz aktivitesine sahip tek proteinlerdir. BMP reseptör tip 2 sürekli olarak aktiftir. BMP reseptör tip 1 ise BMP reseptör tip 2 tarafından intrinsik kinazlarını aktive edebilmek için fosforile edilir. Bu iki reseptör tarafından aktiflenebilen SMADları (SMAD 1/5/8-2/3) fosforlayıp aktif hale getirebilir (R-SMADs) (68).

Hepsidin sentezindeki görev alan kemik morfojenik proteini BMP-6'dır. Karaciğerde artmış demir sonrası salınan kemik morfojenik protein (BMP-6) tarafından intrasellüler sinyal kaskadı aktive edilir. BMP-6 karaciğerden salınır ve yine karaciğerde bulunan reseptörüne bağlanır (BMP tip 1-2). BMP-6 reseptörüne bağlandıktan sonra SMAD 1, 5 ve 8 fosforilasyonu gerçekleşir. Fosforile SMAD-1/5/8, SMAD-4 ile etkileşime girer. Oluşan heteromerik kompleks nükleusa gider. SMADlar DNA'ya bağlanma kapasitesine sahip olup

genleri regüle edebilirler. Sonuç olarak HAMP genini (Hepcidin Antimicrobial Peptide) uyarırlar ve hepsidin sentezlenir (69).

Hepsidin sentezinde önemli rol oynayan bir diğer protein HJV'dir. Juvenil başlangıçlı hereditör hemokromatozisin en sık sebebi HJV mutasyonudur. HJV temel olarak karaciğerde üretilen bir proteindir. HFE2 olarak da bilinir. GPI kancalarıyla membrana tutunur. Membrana bağlı HJV, BMP koreseptörü olarak davranır ve selektif olarak BMP ligandlarını bağlayabilir ve SMAD fosforilasyonu yoluyla BMP sinyalini arttırabilir (70).

TfR2/HFE/TfR1 sinyal yolağında HFE, TfR1'e holotransferrin ile aynı bölgeden bağlanır. TfR2'ye de bağlanarak stabilize eder. Dolaşımda holotransferrin miktarı arttığında HFE-TfR1 bağlanması azalmaktadır. Bunun sonucunda HFE-TfR2 bağlanması daha çok olmakta ve bunun sonucunda hepsidin sentezi artmaktadır (69). Bu sinyal yolağının mekanizması henüz tam aydınlatılamamış olsa da vücut demiri arttığında bu yolak aktive olup hepsidin sentezine neden olurlar. Bu yolaktaki gelişen mutasyonlar sonucu hepsidin sentezi yapılamaz ve eksikliği durumunda da hemokromatozise neden olur. HFE genindeki C282Y mutasyonu ya da C282Y/H63D mutasyonu sonucu HFE eksikliğine neden olarak tip1 hemokromatozise yol açar. HFE2 gen mutasyonu HJV eksikliğine neden olarak tip2a hemokromatozisi, HAMP gen mutasyonu hepsidin eksikliğine neden olarak tip 2b hemokromatozisi oluşturur. TfR2 gen mutasyonu TfR2 eksikliğine neden olur ve tip 3 hemokromatozis gelişir. Ayrıca SCL40A1 (Ferroportin-1 geni) mutasyonu hepsidin ferroportine bağlanmasını önleyerek tip 4 hemokromatozise neden olur (70).

Bir diğer yolak TMPRSS6 yolağıdır. TMPRSS6 geni tarafından matriptaz-2 (tip 2 transmembran serin proteaz) kodlanır. Matriptaz-2, HJV'yi keserek inhibe eder ve BMP-HJV-SMAD yolağı inhibe edilir. Vücutta demir düzeyleri azaldığında BMP-6 azalır, matriptaz-2 HJV'yi inhibe ederek hepsidin sentezi azalır (71).

İnflamasyon durumlarında sentezi artan IL-6 üzerinden JAK-STAT yolağı ile hepsidin sentezi artırılabilir (69). Kronik hastalıklarda anemiye yol açan bu durum demir metabolizmasından bağımsızdır (72).

ERFE, hepsidin üretiminin EPO odaklı bir negatif regülatörüdür (73). EPO salınımı ile eritropoez için stimüle olan eritroblastlar, ERFE sentezler. ERFE de bilinmeyen bir mekanizma ile hepsidin üretimini baskılar (44).

2.2.5 Demir eksikliği anemisinde semptomlar ve klinik bulgular

DEA semptomları aneminin şiddetine, gelişim hızına, etiyolojiye, eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastalarda anemiye sekonder gelişen organ iskemisine bağlı halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, solukluk gibi yakınmalar görülür. Etiyolojiye yönelik semptom ve bulgular eşlik edebilir; dışkılama düzeninde bozulma ya da kilo kaybı ile gelen hasta kolon kanseri olabilir. Kadınlarda hormonal disfonksiyon ya da meno-metroraji şikayetleri olabilir. Ayrıca yutma güçlüğü, huzursuz bacak, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma şikayetleri de olabilir (77).

DEA'da pika görülebilir. Pika gıda dışı yiyecekleri yeme isteğidir. Buz yeme (pagofaji) ve toprak yeme (jeofaji) gibi değişik maddeleri yeme isteği olabilir (78).

DEA veya anemi olmadan DE durumlarında halsizlik görülebilir. Özellikle merdiven çıkma veya uzun mesafe yürüyüşü gibi efor sonrasında çabuk yorulma, dinlenme ihtiyacı ile kendini gösterir. Klinik belirtiler ile Hb düzeyi arasındaki ilişkiyi belirleyen faktörler arasında başlıca hastanın yaşı, aneminin ortaya çıkma hızı ile kardiyovasküler ve pulmoner sistemin anemiye karşı uyumudur. Hb düzeyi 8-12 gr/dL arasında olan hastalarda semptomlar ile anemi derecesi arasında bir ilişki bulunmamışken Hb düzeyi 7-8 gr/dL'nin altına indiğinde anemi ile ilişkili semptomlar belirginleşmektedir. Bazı hastalarda Hb düzeyi 4 gr/dL olmasına rağmen klinik belirtiler silik kalabilir (79, 80)

Deride solukluk belirgindir ve kurudur. Solukluk en iyi dudak, ağız içi, konjunktiva, tırnak yatakları ve avuç içinde görülür. Dilde kızarma, düzleşme ve angüler stomatit görülebilir. Avuç içi çizgilerinin soluk olması Hb düzeyinin 9 gr/dL'un altında olduğunu gösterir. Cilt rengi koyulaşır. Kaşıntı ve saç dökülmesi görülebilir (81). Tırnaklar kırılabilir olup çizgilenme görülebilir ve katman şeklinde ayrılabilir. Düzleşme ve konkavlığı içe bakan bir görünüm kazanabilir. DEA'ya özgün olmayan bu duruma koilonişi veya kaşık tırnak denir. Hastaların dili de etkilenebilir. Papillalar silinebilir, dil kırmızı renk alıp düzleşebilir. Buna bağlı ağrı ve yanma şikâyeti olabilir. Dudak çevresinde fissür ve ülserasyonlar görülebilir. Hastalarda disfaji gelişebilir. Özellikle katı gıdalara karşı gelişen, Paterson Kelly Sendromu veya Plummer-Vinson Sendromu adı verilen tablo görülür. Bu bulgular tedavi ile geriler, tedavisiz durumlarda ise ilerleyebilir. Postkrikoid web gelişebilir ve uzun vadede bu webler malignite riski taşımaktadır (82).

Kardiyovasküler sistemde takipne, efor dispnesi, çarpıntı gibi semptomlar görülür. Sıklıkla üfürüm duyulur ve aneminin derinleşmesi ile şiddeti ve sıklığı artar. Sıçrayıcı nabız duyulabilir. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliği, anjina ve kladikasyo görülebilir (83).

DEA olan hastalarda nöromusküler belirtiler görülebilir. İrritabilite, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, kas ağrıları gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Bu hastalarda entelektüel aktivitede azalma meydana gelmiştir. Soğuğa karşı toleransta azalma görülür. Bacaklarda yanma ve huzursuzluk ortaya çıkabilir. Ek olarak iskemik inme, intrakranial basınç artımı, psödotümör serebri gözlenebilir (84, 85)

Demir eksikliği immün sisteme de etki ederek işleyişini bozmaktadır. Myeloperoksidazların yapısında yer alan demirin eksikliği durumunda fonksiyon bozukluğu gelişir. Granülositler tarafından fagosite edilen bakteriler myeloperoksidaz ile tahrip edilir. Bundan dolayı infeksiyonlara karşı direnç azalır. Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (86).

2.2.6 Demir eksikliği anemisi tanısı

Anemi; DSÖ tarafından Hb değerinin, 15 yaşın üstünde olan erkeklerde <13 g/dl, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda <12 g/dl, gebelerde ise <11 g/dl olması olarak tanımlanmıştır (1).

Anemisi olan bir hastada etiyolojinin DE'nden kaynaklandığını göstermek ve DE'nin sebebinin bulmak tanı sürecinin iki temel amacıdır. DEA şüphesi olan bir hastada tam kan sayımı, periferik kan yayması ile serum demir incelemeleri yapılmalı ve mutlak gerekli görüldüğünde ise kemik iliği incelenmelidir. Eritrosit morfolojisi DEA'nin erken dönemlerinde normal olabilir. DEA'nin periferik yaymada morfolojik tipik bulgusu hipokromi ve mikrositozdur. Genellikle Hb 11-10 g/dL altına düşünce morfolojik değişiklikler görülmeye başlar ve en erken görülen bulgu anizositozdur. Mikrositoz DEA'da görülmekle birlikte talasemi, kronik hastalık anemisi (KHA) ve sideroblastik anemide de görülebilmektedir. Kemik iliği değerlendirmesinde demir depolarının Prusya mavisi ile incelenmesi DEA tanısı için altın standart yöntemdir ancak invaziv ve ağrılı olması, pahalı, zaman alıcı ve zor tekrarlanabilir olması nedeni ile rutinde önerilmez. Doğru tanı için demir durumunu inceleyen laboratuvar testlerinin uygun kombinasyonu ile değerlendirilmesi gerekmektedir (87).

Serum demiri normal değeri 50-150 µg/L'dir. DEA'da azalır. Kronik hastalık anemisinde de azalabilir (87). Serum demir seviyesi diyet durumu ve diğer faktörlerle günlük dalgalanma gösterebilir. DEA tanısı sadece serum demirinin düşük olması ile değil diğer testlerle birlikte değerlendirilmelidir. Serum demir düzeyinin bir gecelik açlıktan sonra ölçülmesi önerilir çünkü diyet ve demir preparatlarının alımı ile düzeyi etkilenebilir (88).

TDBK normal değeri 300-360 µg/dL'dir. Transferrin tarafından bağlanan demir miktarını ifade eder. DEA'da TDBK artar (87).

Transferrin, dolaşımda demiri taşıyan proteindir. DE'de düzeylerinde artış görülür, KHA'nde azalabilir (89).

TSAT, serum demirinin TDBK'ne oranıdır. Normal demir dengesi durumunda TSAT değeri %20-50'dir. DE'de serum demiri azalır ve TDBK artar. Böylelikle transferrin doygunluğunun azalmasına neden olur. TSAT'nun %15'in altına düşmesi eritropoez için gerekli demirin azaldığını gösterir. TSAT'nun %10'un altına düşmesi DE olduğunu kesin olarak gösterir (90).

Ferritin, depo demiri yansıtan en iyi noninvaziv testtir. Normal referans aralığı erkeklerde 15–300 ng/mL, kadınlarda ise 15–150 ng/mL'dir. Ek hastalık yoksa ferritin düzeyinin <15-20 ng/mL olması DE olduğunu gösterir. Ek hastalığı olanlarda ise ferritin düzeyinin <50µg/L olması DE ile uyumludur. Ek hastalık olmayanlarda ferritin değerinin >100 µg/L olduğu durumlarda demir depolarının yeterli olduğu düşünülür. Serum ferritin değeri 20-100 µg/L arası gri zon olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, ferritin bir akut faz reaktanıdır. Bu sebeple enfeksiyonlar, akut-kronik inflamasyon, organ ve doku hasarları, kanserler gibi birçok durumda yükselebilir. Bununla birlikte yaşla beraber serum ferritin seviyesi artmaktadır. Bundan dolayı, DEA tanısında ferritin seviyesi yaşlı popülasyonda ve akut faz reaktanı olması nedeniyle ferritin değerini yükseltebilecek hastalıkların varlığında güvenilir bir test değildir (87).

Soluble serum transferrin reseptör düzeyi (sTfR) demirin hücre içine girişini sağlayan membran proteinleridir. Demir depoları azalırken erken dönemde sTfR yükselir, halbuki diğer indeksler henüz normaldir. Bu özellik bu laboratuvar tetkikinin önemini artırmıştır (91). Normal serum sTfR seviyesi 3.5–8.5 mg/L'dir. Yüksek sTfR (>8.5 mg/L) seviyelerinin DEA tanısı için erken ve sensitif bir marker olduğu bilinmektedir. DEA'da düzeyi artarken, KHA'nde ise normal sınırlardadır. sTfR serum demir seviyesi ile ters orantılıdır. sTfR seviyesi enfeksiyon, kronik hastalıklar ve inflamatuvar hadiselerden

etkilenmez. Bununla birlikte, eritroid hiperplazisine yol açan hastalıklar (talasemiler, hemolitik anemiler, orak hücreli anemi vb.) gibi durumlarda serum sTfR seviyesinin artması sTfR'nin tanısal değerini düşürmektedir (92).

Retikülosit Hb içeriği (CHr) kemik iliğinde Hb üretimi için mevcut demir miktarını yansıtır. Retikülositler, kemik iliğinden kana salınan en genç eritrositlerdir ve olgun eritrosit haline kadar, 1-2 gün kanda dolaşırlar. Bu nedenle CHr önerilmiştir (93). DEA ve KHA ayırıcı tanısında yararlıdır. Normal değeri 30.8 pg'dır. Erişkinlerde CHr <28 pg olması DEA için anlamlıdır. CHr ölçümü son 72-96 saatte eritropoez için mevcut olan veya kullanılan fonksiyonel demirin değerlendirmesini sağlar (90).

DEA tanısında kullanılan bir diğer parametre olan serbest eritrosit protoporfirini (SEP) ölçümüdür. SEP normal değeri 15.5±8.3 mg/dL dir. DEA'da SEP 40 mg/dL nin üzerine çıkar. Hem yapımı esnasında demir protoporfirin ile birleşir. DE'nde protoporfirin, birleşecek demir bulamaz ve normoblast içerisinde birikme gösterir. Kurşun zehirlenmesinde çok yüksek değerlerde, enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklarda da orta derecede eritrosit protoporfirin düzeyi yükselir. Yakın zamanda demir kullanılsa bile sonucun etkilenmemesi en önemli avantajlarından biridir. Ayrıca anemi ve mikrositoz gelişmeden SEP'in yükselmesi erken devrede tanı koymada yardımcıdır. DE ve enfeksiyonlardan birkaç gün sonra orta derecede yükselirken kurşun zehirlenmesi olgularında çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir (94).

Tablo 5. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları

	DEA	KHA	KHA+DEA
Serum ferritin	Azalır	Artar	Normal veya azalır
Serum demir	Azalır	Azalır	Azalır
TDBK	Artar	Artar	Normal veya azalır
TSAT	Azalır	Normal veya azalır	Azalır

Tablo 6. Demir eksikliği anemisi gelişim sürecinde laboratuvar bulguları

	Normal	Anemisiz demir eksikliği	Hafif anemi ile birlikte demir eksikliği	Ciddi anemili ciddi demir eksikliği
Hemoglobin	Normal aralık	Normal aralık	9-12 g/dL (90-120 g/L)	6-7 g/dL (60-70 g/L)
RBC	Normal	Normal	Normal/hafif hipokromi	Mikrositoz ve hipokromi
Serum ferritin	40-200 ng/mL (40-200 mcg/L)	<40 ng/mL (<40 mcg/L)	<20 ng/mL (<20 mcg/L)	<10 ng/mL (<10 mcg/L)
Serum demir	60-150 mcg/dL (10.7-26.7 microM/L)	60-150 mcg/dL (10.7-26.7 microM/L)	<60 mcg/dL (<10.7 microM/L)	<40 mcg/dL (<7.1 microM/L)
Total demir bağlama kapasitesi (TDBK, transferrin)	300-360 mcg/dL (53.7-64.4 microM/L)	300-399 mcg/dL (53.7-69.8 microM/L)	350-400 mcg/dL (62.6-71.6 microM/L)	>410 mcg/dL (>73.4 microM/L)
TSAT (Serum demir/TDBK)	%20-50	%20	<%15	<%10
Retikülosit hemoglobin	30.6-35.4 pg	22.3-34.7 pg	14.8-34.0 pg	Veri yok
Kemik iliği demir deposu	Yeterli demir mevcut	Demir yok	Demir yok	Demir yok
Eritrosit çinko protoporfirini ng/mL RBC	30-70	30-70	>100	100-200

2.2.7 Demir eksikliği anemisi tedavisi

DEA'nin tedavisinde başlıca amaç boşalmış olan demir depolarının yerine konmasıdır. DE'nin tedavisi iki kademeli olarak yapılmalıdır. Bunlar; altta yatan hastalığın tedavisi ve DE'nin giderilmesidir. Öncelikle kan kaybı sebeplerine odaklanılmalı;

gastrointestinal ve jinekolojik incelemeler yapılmalı, varsa kanama sebebine yönelik tedavi verilmelidir (95).

DEA'nde tedavide oral ya da intravenöz (IV) demir preparatlarından hangisinin tercih edilmesi gerektiği bazı faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar hastanın oral preparatlara karşı tolerasyonu, aneminin şiddeti, maliyeti ve demir preparatlarına ulaşabilme durumudur. Etkin, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenli olduğundan oral demir preparatları genellikle ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Ancak oral demir preparatlarına karşı gelişen belirgin gastrointestinal yan etkiler hastaların %70'inde tedaviye uyumu bozabilmektedir (96). Geçmişte ölümlü sonuçlanabilen anafilaksi ve şok gibi yan etkiler gösteren yüksek moleküler ağırlıklı demir dekstran gibi ürünlere göre ciddi yan etki sıklığı azalmış, bir ya da iki infüzyon dozu ile tamamlanabilir hale gelen parenteral preparatların tercihi ve kullanımı artmıştır (97).

Fe⁺² preparatları (sülfat, glukonat, fumarat); Fe⁺³ preparatlarına göre daha ucuz, daha etkili, gastrointestinal sistemden daha iyi emilmeleri ve yan etki açısından daha güvenli olmaları nedeniyle oral tedavide tercih edilmektedir. Günlük doz yetişkinler için genellikle 180 mg elementer demirdir. Bulguların şiddetine, ferritin seviyesine, hastanın yaşına ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak tedavi edici doz 100-200 mg arasında değişebilir. Oral demir tedavisi ile 2-4 hafta içinde Hb düzeyi 1-2 g/dl artar. Bu sebeple tedavi başlangıcından itibaren 2-4 hafta sonra bir kan sayımı yapılmalıdır. Oral demir tedavisine Hb seviyesi normal düzeye ulaştıktan sonra 3-6 ay daha devam edilmesi ya da ferritin değerinin 50 µg/L geçene kadar devam edilmesi önerilir (98).

Oral demir tedavisine yanıt yoksa öncelikle tanının gözden geçirilmesi, hastalığı komplike eden durumlar, devam eden demir kaybı, uygunsuz tedavi dozu ve şekli ve demir emilim bozukluğu olabileceği akılda tutulmalıdır (99).

Oral demiri tolere edemeyen hastalar için IV demir verilmesi uygundur. Örnek olarak yaşlı popülasyon, gebeler, halihazırda gastrointestinal problemleri olan hastalar sayılabilir. Malabsorbsiyon sendromları (çölyak hastalığı, Whipple hastalığı, ince barsak bakteri aşırı çoğalması), gastrik operasyonlar (bypass, rezeksiyon) demir emilimini bozabilir. Gebelikte ikinci trimesterde, eğer Hb 10,5 gr'dan az ise veya üçüncü trimesterde, oral demirin gelişmekte olan fetusa yeterli miktarda demir vermesi muhtemel değildir. Böyle durumlarda parenteral demir tedavisi tercih edilmektedir (29). Tedavide kullanılan IV demir formları ferrik karboksimaltoz, demir sükroz, ferrik glukonat, ferumoksitol, demir isomaltozid, ve

düşük molekül ağırlıklı demir dekstrandır. DE'nin tedavisinde bu preparatların tümü eşit derecede etkilidir. IV demir tedavisi ağırlı, pahalı bir yöntem olup anafilaktik reaksiyona neden olabilir (25).

Toplam doz preparat tercihine göre günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir. Ganzoni formülü, gerekli kümülatif IV demir dozunu hesaplamak için kullanılmalıdır:

Demir açığı [mg] = vücut ağırlığı [kg] x (hedef hemoglobin- gerçek hemoglobin) [g / dL] x 2.4 + (600-1000) [mg] (100).

Tablo 7. DEA'nde tedaviye cevap aşamaları ve süreleri

Tedavi süresi	Cevap
12-24 saat	Hücre içi demir enzimlerinin yerine konması
24-48 saat	Kemik iliğinde eritroid hiperplazi
48-72 saat	Retikülositoz (5-7 günde max)
4-30 gün	Hb düzeyinde artış
1-3 ay	Depoların dolması

DEA'nde yaşlı, kardiyak ve serebral hipoksi belirtileri olan, ağır akciğer yetmezliği olan hastalarda veya Hb düzeyinde hızlı düzelme gerektiren durumlarda kan transfüzyonu, eritrosit süspansiyonu olarak, yavaş bir şekilde verilmelidir (101). Kardiyak hastalığı bulunanlarda Hb değeri <10 gr/dl iken asemptomatik dahi olsa transfüzyon düşünülebilir. Kan transfüzyonu anemiye akut olarak düzeltir ancak demir tedavisi yapılmazsa geçici bir çözümdür (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aile hekimlerinin demir eksikliği ile ilgili tanı ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi isimli çalışmamız 15 Aralık 2020 ile 15 Ocak 2021 tarihleri arasında gerçekleşmiştir. Araştırmamızın evrenini Rize il genelinde aile sağlığı merkezlerinde aktif olarak görev yapmakta olan pratisyen hekim ve aile hekimi uzmanı olmak üzere toplam 101 hekim oluşturmaktadır. Çalışmaya 81 hekim gönüllü olarak katılarak dahil olmuştur. Çalışmamız tanımlayıcı ve kesitsel bir çalışma olarak icra edilmiştir. Araştırma öncesinde Rize İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Başvuru Komisyonu'na başvurularak 17.12.2020 tarihli toplantıda çalışma izni alınmıştır. Alınan izin sonrası Rize İl Sağlık Müdürlüğü'nden Aile Hekimi olarak görev yapan hekimlerle ilgili ön bilgiler edinilerek anket öncesinde telefon, e-mail ve mobil anlık haberleşme programları yoluyla hekimlerle irtibata geçilerek çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiş ve katılım istekleri sorgulanmıştır. Covid-19 Pandemisi nedeniyle katılımcı hekimlerle yüz yüze görüşme yöntemi özellikle uygulanmamıştır. Çalışmaya katılan hekimlere anketin bilimsel bir araştırma nedeniyle yapıldığı, başka bir amaç taşımadığı ve kişisel bilgilerinin alınmadığı bir çalışma olduğu anlatılmıştır.

3.1 Anket

Çalışmamızda aile hekimlerinin demir eksikliği ile ilgili tanı ve tedavi yaklaşımlarının kılavuzlar ışığında değerlendirilmesini amaçlayan, sosyodemografik özelliklerin de yer aldığı 17 ana soru başlığı olmak üzere alt sorularla birlikte toplam 20 soruluk anket kullanıldı. Sorular hazırlanırken Türk Hematoloji Derneği'nin Yetişkinlerde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019'dan faydalanılmıştır.

3.2 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.02.2021 tarih 2021/32 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur ve etik kurul onayı alınmıştır.

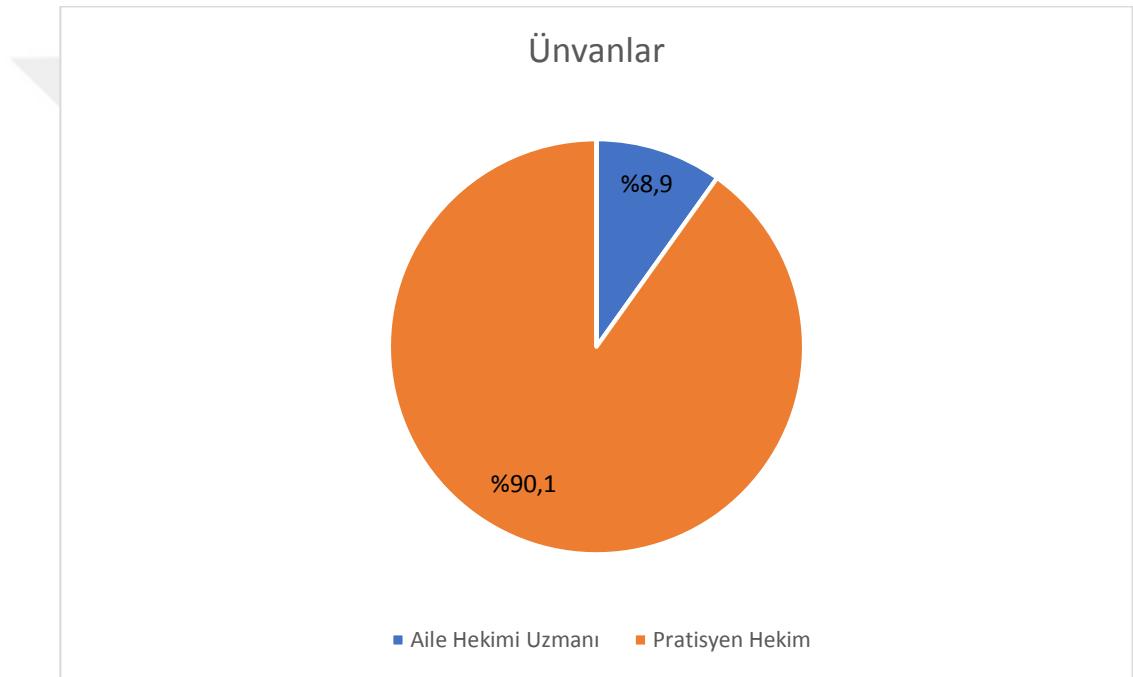
3.3 İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama değeri, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Yapılan çalışmamıza, Rize ilinde 15/12/2020-15/01/2021 tarihleri arasında görev yapmakta olan pratisyen hekim ve aile hekimi uzmanı olmak üzere toplam 81 hekim gönüllü olarak katılarak dahil olmuştur. Katılımcıların 73'ü (%90,1) pratisyen hekim iken, 8'i (%8,9) aile hekimi uzmanıdır (Grafik 1). Çalışmaya katılmış olanların 17'sini kadın hekimler (%20,9), 64'ünü (%79,1) erkek hekimler oluşturmuştur. Pratisyen hekimlerin 13'ü (%17,8) kadın, 60'ı (%82,2) erkek hekim iken, aile hekimi uzmanlarının 4'ü (%50) kadın, 4'ü (%50) erkek hekimdir (Tablo1).

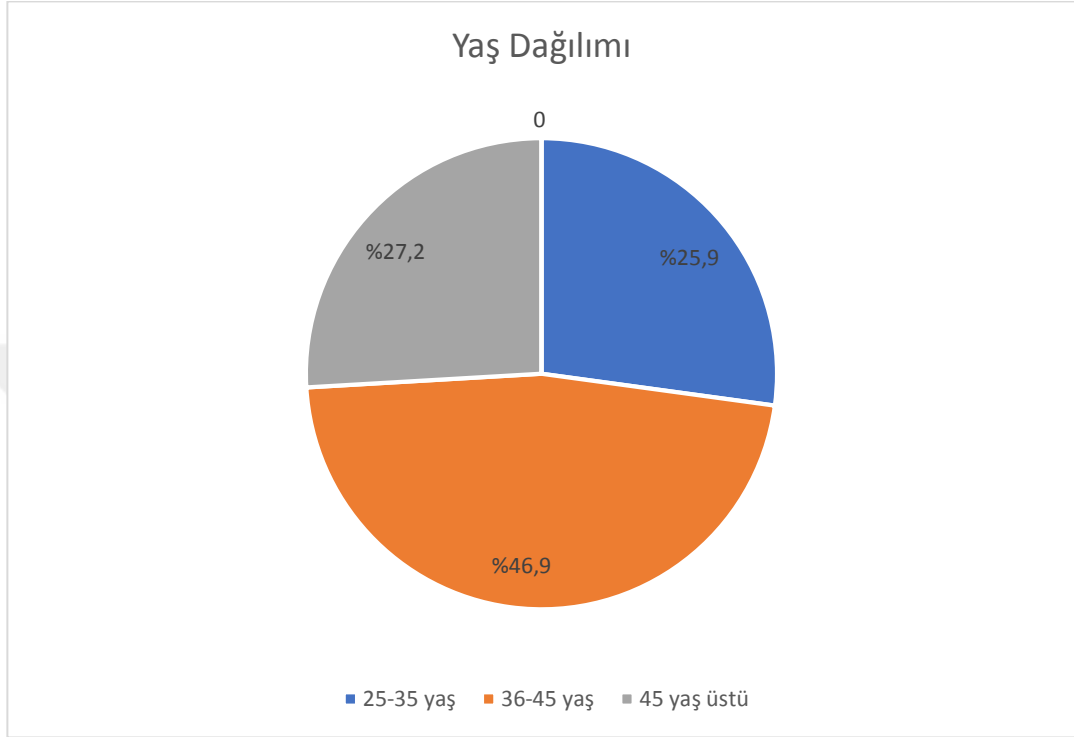


Grafik 1. Katılımcıların ünvanlara göre dağılımı

Tablo 8: Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı

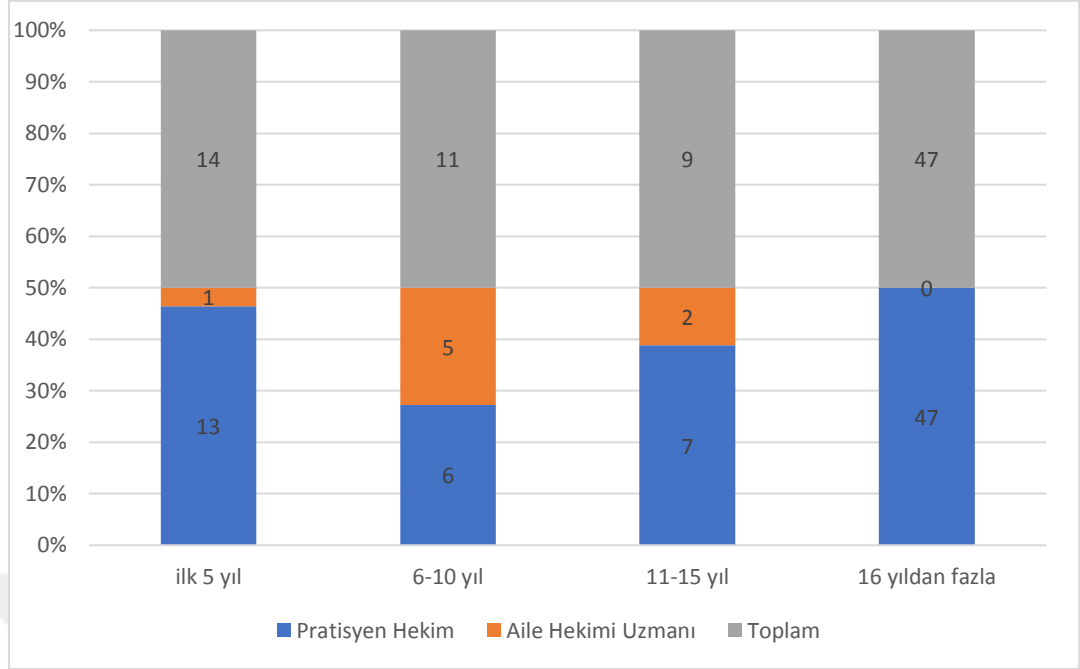
	Pratisyen Hekim	Aile Hekimi Uzmanı
Kadın	13 (%17,8)	4 (%50)
Erkek	60 (%82,2)	4 (%50)
Toplam	73 (%100)	8 (%100)

Katılımcıların yaş dağılımına bakıldığında 22 kişi (%27,2) 25-35 yaş grubunda, 38 kişi (%46,9) 36-45 yaş grubunda, 21 kişi (%25,9) ise 45 yaş üzeri grupta yer almıştır (Grafik 2).



Grafik 2. Katılımcıların yaş dağılımı

Hekimlerimizin 14'ü çalışma hayatlarının ilk 5 yılı içindeyken, 11'i 6-10 yıl, 9'u 11-15 yıl, 47'si ise 16 yıldan fazladır çalışma hayatına devam etmektedir. Pratisyen hekimlerin 13'ü çalışma hayatlarının ilk 5 yılı içindeyken, 6'sı 6-10 yıl, 7'si 11-15 yıl, 47'si ise 16 yıldan fazladır çalışmakta iken, aile hekimi uzmanlarının 1'i çalışma hayatlarının ilk 5 yılı içindeyken, 5'i 6-10 yıl, 2'si 10-15 yıldır çalışmaya devam etmektedir, Grafik 3'te belirtilmiştir.

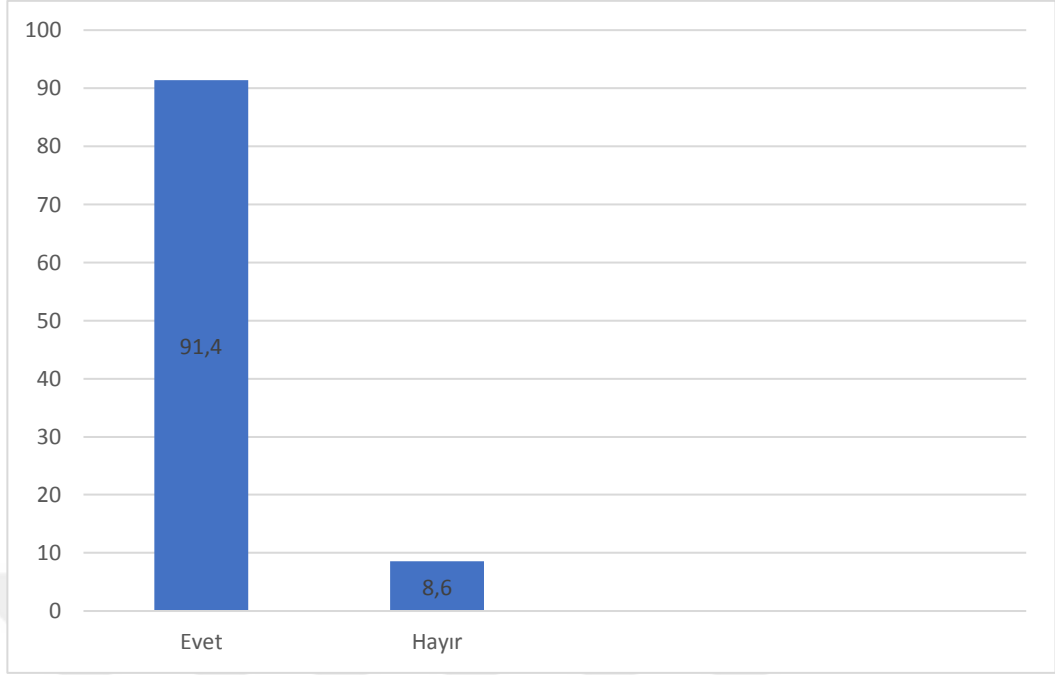


Grafik 3. Katılımcıların ünvanlarına göre çalışma sürelerinin dağılımı

Katılımcılar; tarafımızca hazırlanan, hekimlerin demir eksikliği ile ilgili tanı ve tedavi yaklaşımının değerlendirilmesini amaçlayan anketimize gönüllü olarak katılmışlardır. Anket 17 ana soru başlığı olmak üzere alt sorularla birlikte toplam 20 soru içermektedir. Uygulanan anket formunun DEA yönetimi ile alakalı soruları ve katılımcıların sorulara verdikleri yanıtlar aşağıda sırasıyla belirtilmiştir.

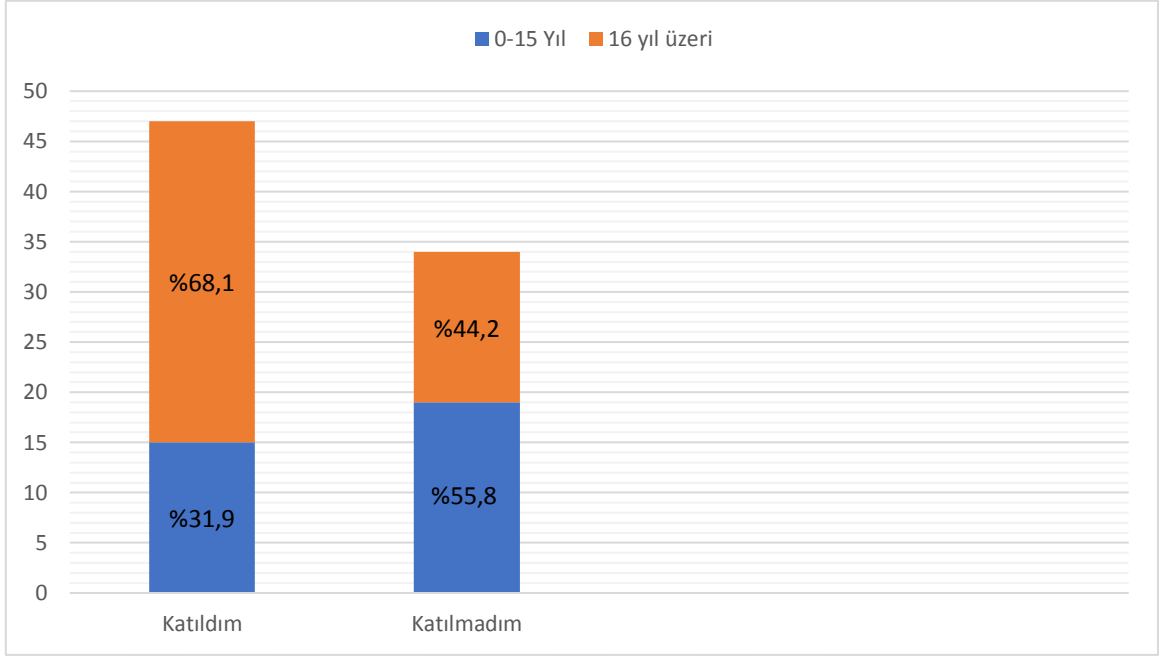
Soru 5. Hastaların tanı ve tedavisini tıp fakültesinde öğrendiğiniz veya uzmanlık süresinde edindiğiniz bilgilere göre mi yapıyorsunuz? Bu soruya 74 kişi (%91,4) evet cevabını verirken 7 kişi (%8,6) ise mezuniyet sonrası eğitim aldıklarını bildirmişlerdir.

Aile hekimi uzmanlarından 8'i (%100) ve pratisyen hekimlerden 66'sı (%90,4) tıp eğitimi süresince aldığı bilgilere dayanarak hastaların tanı ve tedavisini planladığını belirtmiştir. Bu iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=1$ fisherexact test).



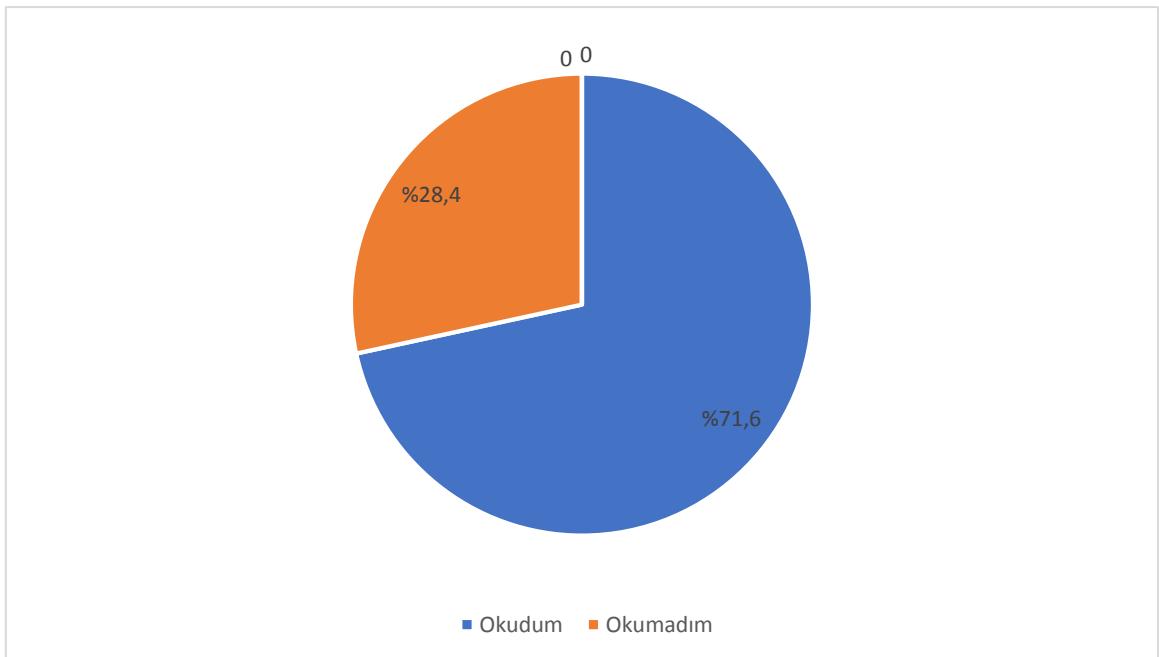
Grafik 4. Hastaların tanı ve tedavisini tıp fakültesinde öğrendiğiniz veya uzmanlık süresinde edindiğiniz bilgilere göre mi yapıyorsunuz? sorusuna verilen yanıt oranları

Soru 6. “Mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katıldınız mı?” sorusuna 47 (%58) kişi katıldığını, 34 (%42) kişi ise katılmadığını belirterek cevap vermiştir. Grafik 5’te belirtilmiştir.



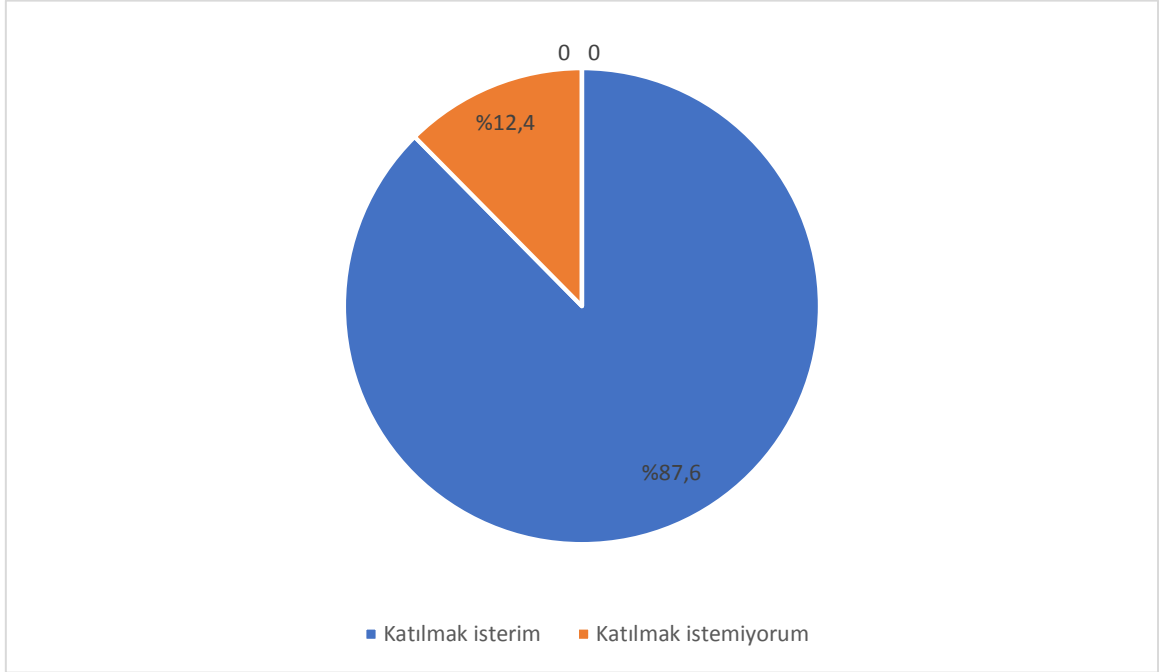
Grafik 5. Katılımcıların mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katılıp katılmadığının çalışma süresine göre dağılımı

Soru 7. Demir eksikliği tedavisi ile ilgili bir rehber okuyup okumadığı sorulduğunda 58 kişi (%71,6) demir eksikliği ile ilgili rehber okuduğunu belirtirken, 23 kişi (%28,4) ise bu konuda herhangi bir rehber okumadığını belirtmiştir (Grafik 6).



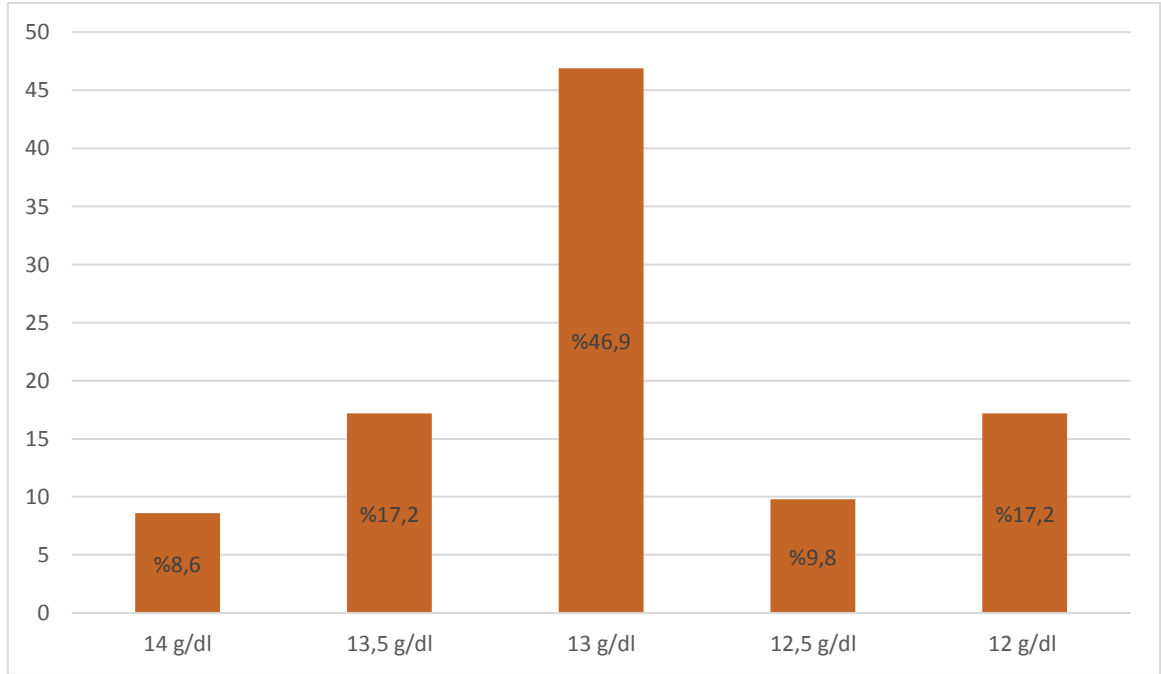
Grafik 6. Katılımcıların demir eksikliği tedavisi ile ilgili bir rehber okuyup okumadığının dağılımı

Soru 8. Demir eksikliği anemisi tanı ve tedavisi ile ilgili bir eğitim fırsatı olsa katılmak isteyip istemediği sorulduğunda 71 kişi (%87,6) fırsat bulabilirse demir eksikliği ile ilgili eğitim almak istediğini, 10 (%12,4) katılımcı ise gerek olmadığını düşündüklerini belirtmiştir.



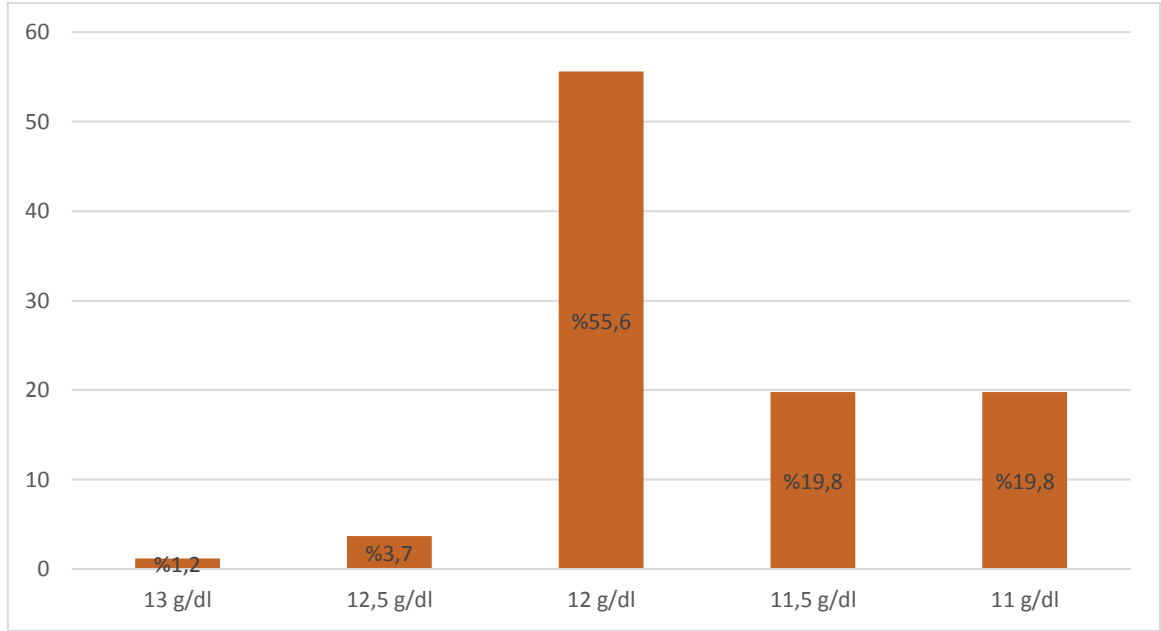
Grafik 7. Katılımcıların demir eksikliği anemisi tanı ve tedavisi ile ilgili bir eğitim fırsatı olsa katılma isteğinin dağılımı

Soru 9. ‘‘Erkeklerde anemi tanımı için Hb değeri kaç g/dl’nin altında olmalıdır?’’ sorusuna cevap olarak katılımcıların 7’si (%8,6) 14 g/dl, 14’ü (%17,2) 13,5 g/dl, 38’i (%46,9) 13 g/dl, 8’i (%9,8) 12,5 g/dl, 14’ü (%17,2) ise 12 g/dl seçeneğini doğru olarak düşünmüştür. Hekimlerin %46,9’u doğru olarak bilirken, %54,1’i ise yanlış bilmiştir. Grafik 8’de belirtilmiştir.



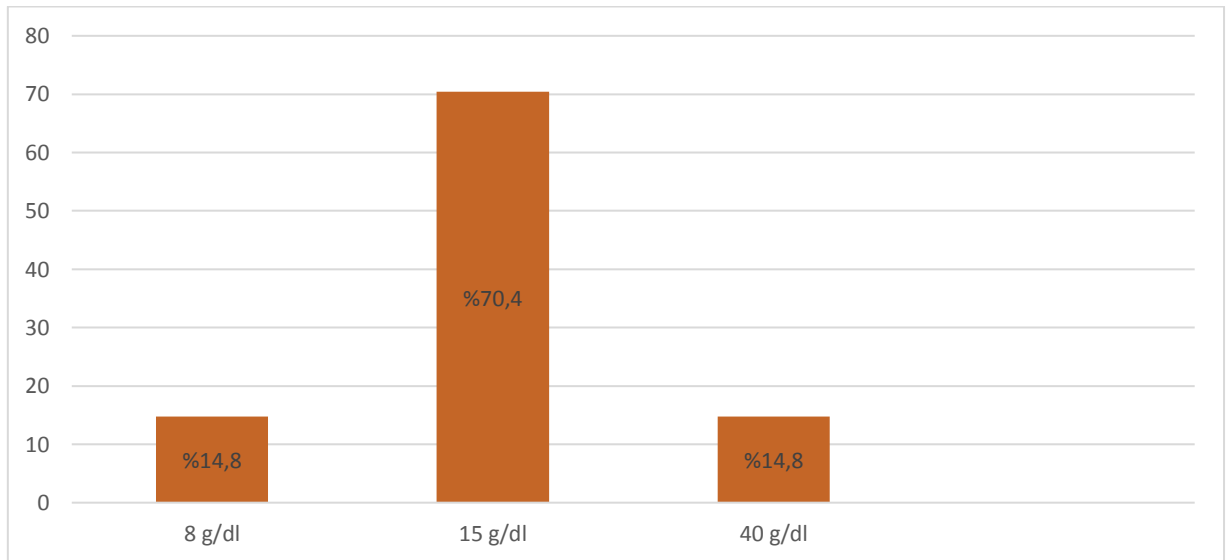
Grafik 8. Katılımcıların erkeklerdeki Hb değerinin alt sınırı için verdikleri cevapların dağılımı

Soru 10. “Kadınlarda (Gebe olmayan kadın hastalar sorulmaktadır) anemi tanımı için Hb değeri kaç g/dl’nin altında olmalıdır?” sorusuna cevap olarak katılımcıların 1’i (%1,2) 13 g/dl, 3’ü (%3,7) 12,5 g/dl, 45’i (%55,6) 12 g/dl, 16’sı (%19,8) 11,5 g/dl, 16’sı (%19,8) ise 11 g/dl doğru olarak düşünmüştür. Hekimlerin %55,6’sı doğru olarak bilirken, %44,4’ü ise yanlış bilmiştir.



Grafik 9. Katılımcıların kadınlardaki Hb değerinin alt sınırı için verdikleri cevapların dağılımı

Soru 11. “Akut enfeksiyon tablosu olmayan bir hastada demir eksikliği anemisi tanısı koyabilmek için ferritin değeri kaçın altında olmalıdır?” sorusuna katılımcıların 12’si (%14,8) 8 g/dl, 57’si (%70,4) 15 g/dl, 12’si (%14,8) 40 g/dl olarak cevap vermiştir. Hekimlerin %70,4’ü doğru olarak cevaplamıştır (Grafik 10).



Grafik 10. “Akut enfeksiyon tablosu olmayan bir hastada demir eksikliği anemisi tanısı koyabilmek için ferritin değeri kaçın altında olmalıdır?” sorusuna katılımcıların cevaplarının dağılımı

Soru 12. Günlük pratikte demir eksikliği anemisi nedeniyle sorguladığınız bir hastada aşağıdaki durumlardan hangilerini sormaktasınız sorusunun seçeneklerine verilen cevaplar ise aşağıda belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 9. Demir eksikliği sebebinin araştırırken semptom sorgulama oranları

Semptomlar	Sorgularım	Sorgulamam
Mide Ağrısı, Reflü Semptomları	45 (%55,6)	36 (%44,4)
Kilo Kaybı	59 (%72,8)	22 (%27,2)
Melena	71 (%87,7)	10 (%12,3)
Hematokezya	59 (%72,8)	22 (%27,2)
Pika	68 (%84)	13 (%16)
Menoraji	73 (%90,1)	8 (%9,9)
Dispne	33 (%40,7)	48 (%59,3)
Göğüs Ağrısı	22 (%27,2)	59 (%72,8)
Nefes Darlığı	37 (%45,7)	44 (%54,3)
Saç Dökülmesi	68 (%84)	13 (%16)
Huzursuz Bacak Semptomları	29 (%35,8)	52 (%64,2)
Parazit Öyküsü	44 (%54,3)	37 (%45,7)

Mide ağrısı, reflü semptomlarını 45 kişi (%55,6) sorgularken, 36 kişi (%44,4) ise sorgulamadığını belirtmiştir.

Demir eksikliği tanısı alan hastalara 59 kişi (%72,9) kilo kaybının sorulması gerektiğini belirtirken, 22 kişi (%28,1) ise gerek olmadığını düşünmüştür.

Katılımcıların 71'i (%87,7) demir eksikliği etiyolojisi için melena (siyah dışkılama) semptomlarının olup olmadığını sorulması gerektiğini ifade etmiş, 10'u (%12,3) ise gerekli görmemiştir.

Katılımcıların 59'u (%72,8) demir eksikliği için hastaların kırmızı kanlı dışkılama öyküsü (hematokezya) olup olmadığını bilmesi gerektiğini düşünmüş, 22'si (%27,2) ise gerek görmemiştir.

Katılımcıların 68'i (%84) pika semptomlarını sorarken 13'ü (%16) ise sormamaktadır.

Katılımcıların 73'ü (%90,1) kadınlarda menoraji olup olmadığının sorgularken, 8'i (%0,9) sorgulamayı düşünmemiştir.

Katılımcıların 33'ü (%40,7) dispne varlığını sorgularken 48'i (%59,3) sorgulamamaktadır.

Göğüs ağrısını 22 kişi (%28,1) hastalarda sorgulayacağını ifade ederken, 59 kişi (%72,9) ise sorgulamayacağını ifade etmiştir.

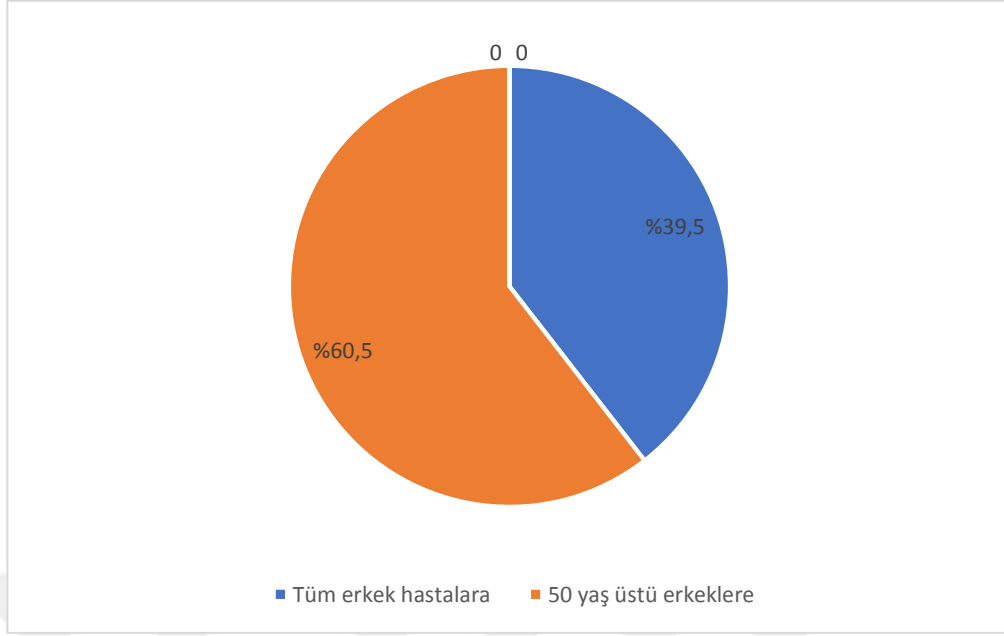
Katılımcıların 37'si (%45,7) demir eksikliği etiyolojisi için nefes darlığı semptomlarının olup olmadığını sorulması gerektiğini ifade etmiş, 44'ü (%54,3) ise gerekli görmemiştir.

Katılımcıların 68'i (%84) saç dökülmesi olup olmadığını sorgularken 13'ü (%16) ise sorgulamayı düşünmemiştir.

Katılımcıların 29'u (%35,8) demir eksikliğinin sebebi araştırılırken huzursuz bacak semptomlarını sorgularken 52'si (%64,2) ise sormamaktadır.

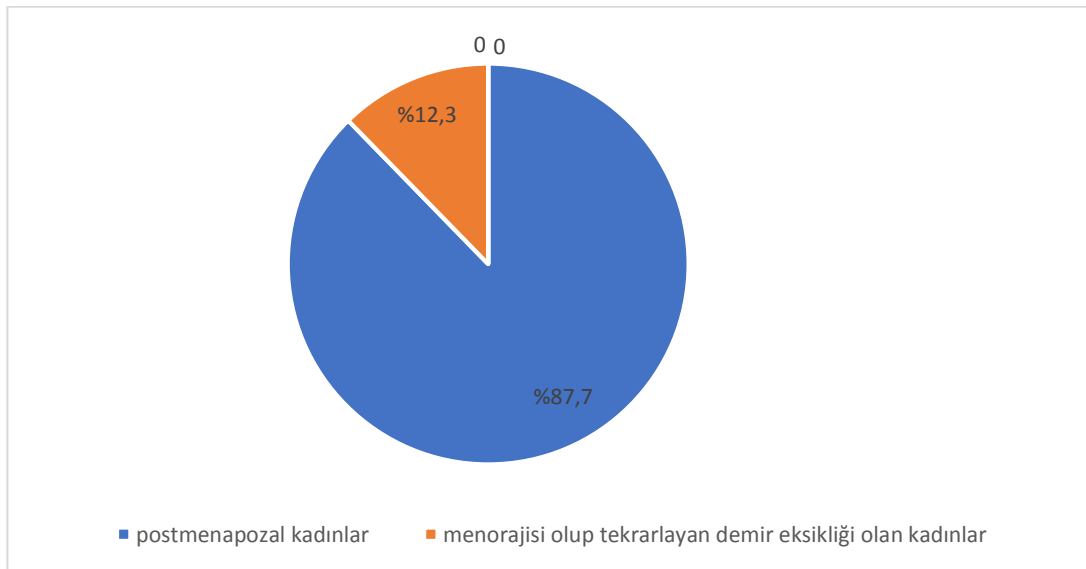
Demir eksikliği hastalarında geçirilmiş parazit enfeksiyon öyküsünü sorgulamayı 44 hekim (%54,3) düşünürken, 37 hekim (%45,7) ise sorgulamayı düşünmemiştir.

Soru 13. "Erkek hastada demir eksikliği anemisi teşhisi konulduktan sonra gastrointestinal sistem taramasını kimlere önerirsiniz?" sorusuna 32 hekim (%39,5) bütün erkek hastalara, 49 hekim (%60,5) ise 50 yaş üstü erkeklere cevabını vermiş olup %39,5 oranında doğru olarak bilinmiştir. Grafik 11'de gösterilmiştir.



Grafik 11. “Demir eksikliğinde erkeklerde gastrointesinal tarama kimlere yapılmalıdır?” sorusuna verilen cevap oranları

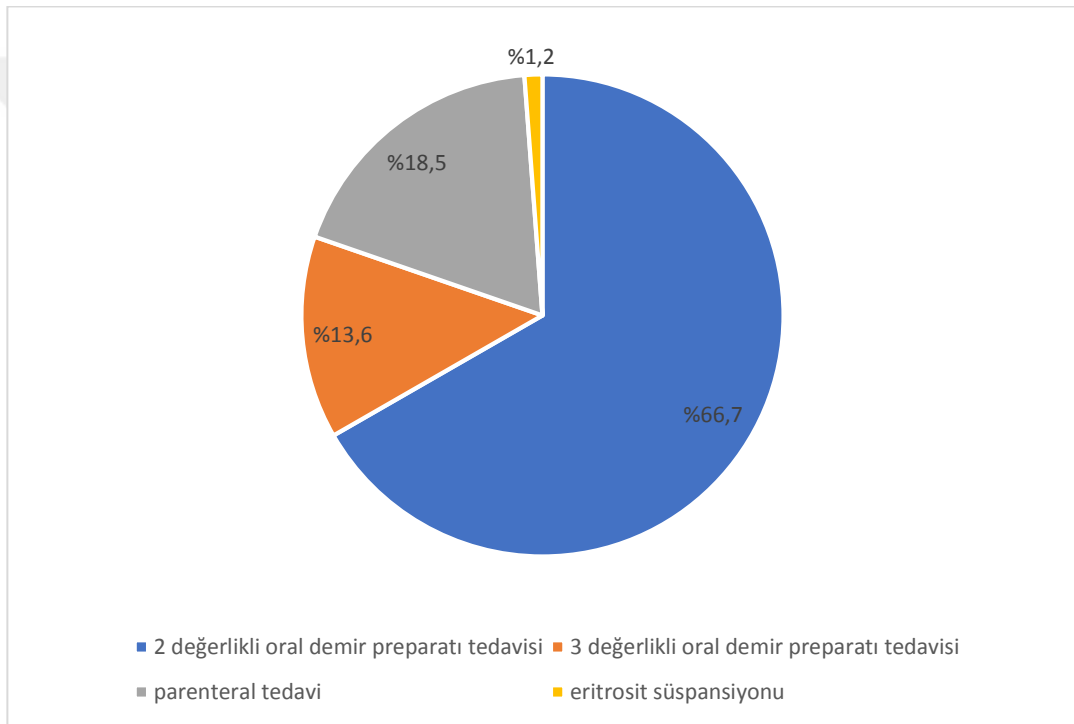
Soru 14. “Kadın hastada demir eksikliği anemisi teşhisi konulduktan sonra gastrointestinal sistem taramasını kimlere önerirsiniz?” sorusuna cevap olarak 71 katılımcı (%87,7) postmenopozal kadın hastalara yapılmalıdır derken, 10 katılımcı (%12,3) ise menorajisi olan tekrarlayan demir eksikliği olan kadın hastalara yapılmalıdır demiştir. Katılımcıların %87,7’si doğru olarak bilmiştir. Grafik 12’de belirtilmiştir.



Grafik 12. “Demir eksikliğinde kadınlarda gastrointesinal tarama kimlere yapılmalıdır?” sorusuna verilen yanıt oranları

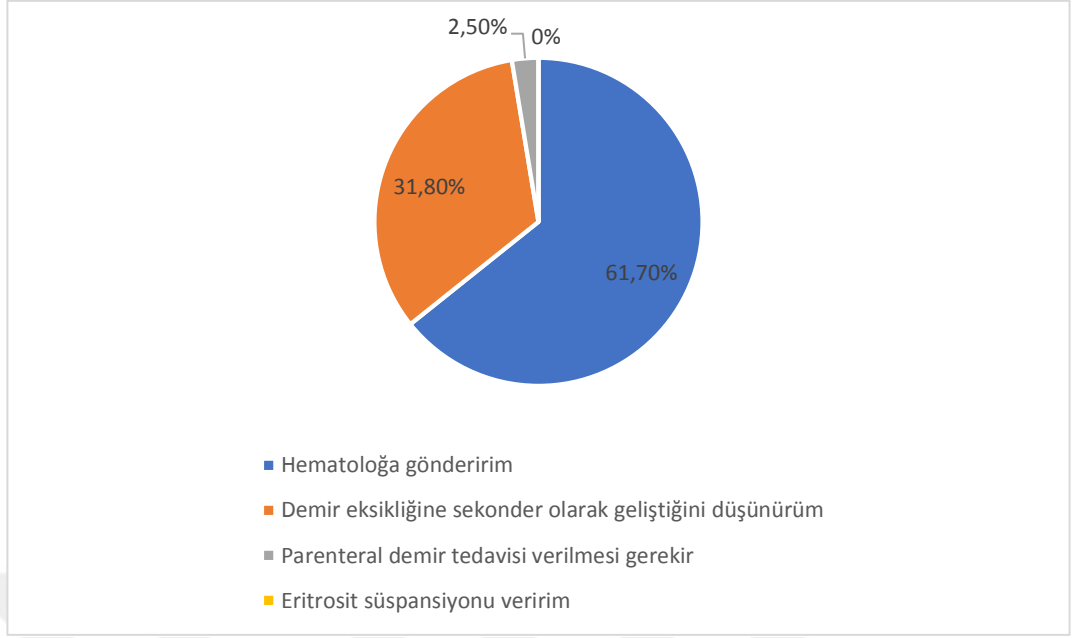
Vaka 1. 45 yaşında, herhangi bir hastalığı olmayan bir kadın hastanın Hb değeri 8 g/dl bulunuyor. Tetkikleri sonucunda demir eksikliği anemisi saptanıyor.” Bu vaka ile ilgili olarak aşağıdaki sorular sorulmuştur.

Soru 15. Vaka 1’e yöneltilen ilk soru, “Hastaya önereceğiniz tedavi ne olmalıdır?” sorusuna 54 hekim (%66,7) +2 değerlikli oral demir preparatı tedavisini önerirken, 11 hekim (%13,6) +3 değerlikli oral demir preparatı tedavisini, 15 hekim (%18,5) parenteral tedaviyi, 1 hekim (%1,2) ise eritrosit süspansiyonu yapılmasını önermiştir. Hekimlerin %66,7’si soruyu doğru olarak cevaplandırmıştır. Grafik 13’te gösterilmiştir.



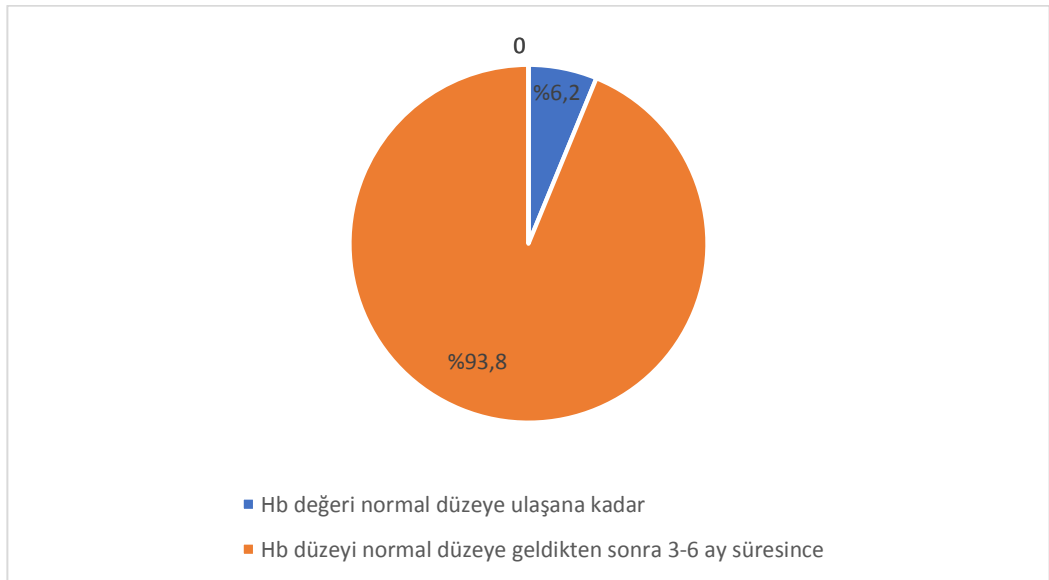
Grafik 13. Asemptomatik demir eksikliği olan kadın hastanın tedavisi nasıl olmalı? sorusuna verilen yanıt oranları

Soru 16. Vaka 1’e yöneltilen ikinci soru, ”Aynı hastanın trombosit değeri 800.000/uL (referans: 140-450 U/L) bulunuyor. Yaklaşımınız nasıl olur?” sorusuna cevap olarak 50 hekim (%61,7) hematoloğa göndereceğini, 29 hekim (%31,8) demir eksikliğine sekonder olarak geliştiğini düşüneceğini ve 2 hekim (%2,5) ise parenteral demir tedavisi verilmesi gerektiğini düşünmüş, hiçbir hekim eritrosit süspansiyonu verilmesi gerektiğini düşünmemiştir. Bu durumda hekimlerin %31,8’inin yaklaşımı doğru bulunmuştur. Grafik 14’te belirtilmiştir.



Grafik 14. Trombositozu olan demir eksikliğine yaklaşım ne olmalıdır? sorusuna verilen yanıt oranları

Soru 17. Vaka 1'e yöneltilen üçüncü soru, "Bu hastada demir tedavisi ne kadar süre ile yapılmalıdır?" sorusuna ise 5 kişi (%6,2) Hb değeri normal düzeye ulaşana kadar diye cevap verirken, 76 kişi (%93,8) Hb düzeyi normal düzeye geldikten sonra 3-6 ay süresince diyerek cevap vermiştir. Doğru cevap %93,8 oranında doğru tespit edilmiştir. Grafik 15'te gösterilmiştir.



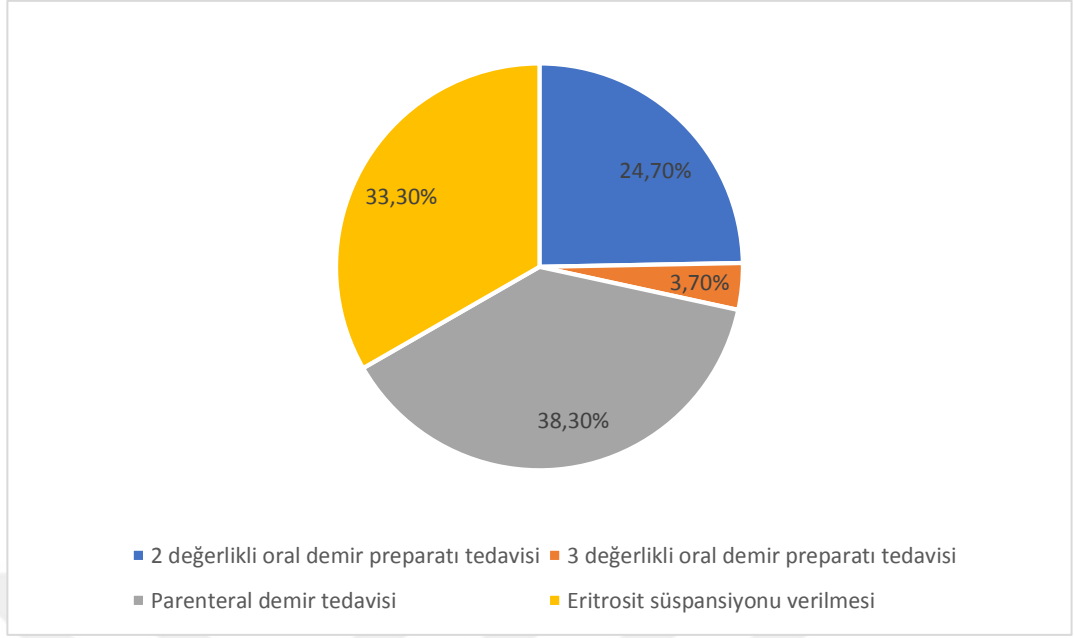
Grafik 15. Demir tedavisi ne kadar süre ile yapılmalıdır? sorusuna verilen yanıt oranları

Soru 18. Vaka 1’e yöneltilen dördüncü soru, ‘‘Oral demir tedavisi ile Hb değerinde yükselme olmazsa neler düşünölebilir?’’ sorusuna cevap olarak seçenekler tek tek değerlendirildiğinde; 48 kişi (%59,3) çölyak hastalığı sebebi ile olabileceğini düşünürken, 33 kişi (%40,7) çölyak hastalığı ile ilişkili düşünmemiştir; 66 kişi (%81,5) kanamaya bağlı olabileceğini düşünürken, 15 kişi (%18,5) böyle düşünmediğini ifade etmiştir; 33 kişi (%40,7) helicobacter pylori enfeksiyonuna bağlı olabileceğini düşünürken, 48 kişi (%59,3) bunu düşünmemiştir; 67 kişi (%82,7) bunların dışında başka anemi sebeplerinin araştırılması gerektiğini düşünürken, 14 kişi (%17,3) ise düşünmemiştir. 36 kişi (%44,4) ise seçeneklerin hepsinin düşünölmesi gerektiğini bildirmiştir. Tablo 3’te ifade edilmiştir.

Tablo 10. Oral demir tedavisi ile Hb değerinde yükselme olmazsa neler düşünölebilir?

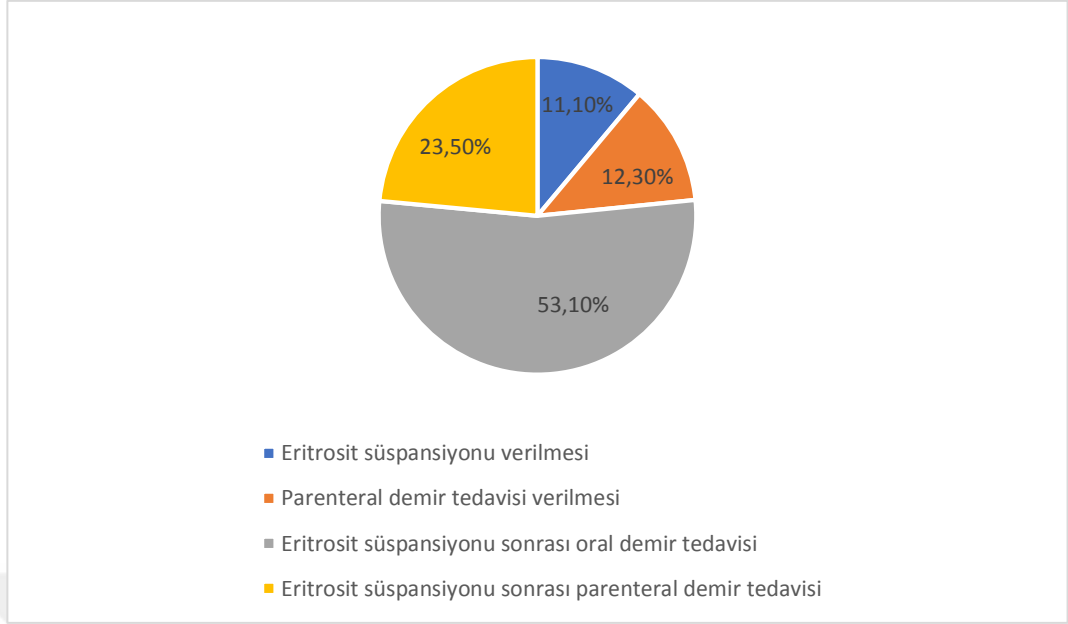
	Düşünürüm	Düşünmem
Çölyak Hastalığı	48 (%59,3)	33 (%40,7)
Kanama	66 (%81,5)	15 (%18,5)
Helicobacter Pylori	33 (%40,7)	48 (%59,3)
Beraberinde Diğer Anemi Sebepleri	67 (%82,7)	14 (%17,3)

Soru 19. ‘‘Vaka 2: 25 yaşında kadın hasta Hb değeri 6,5 g/dl bulunuyor. Anemisinin uzun yıllardır olduğunu söylüyor. Anemi açısından semptomatik olmayan bu hastaya tedavi öneriniz nedir?’’ sorusuna cevap olarak 20 kişi (%24,7) +2 değerlikli oral demir preparatı tedavisi önerirken, 3 kişi (%3,7) +3 değerlikli oral demir preparatı tedavisini, 31 kişi (%38,3) parenteral demir tedavisini, 27 kişi (%33,3) eritrosit süspansiyonu verilmesini önermiştir. Hastamız için öncelikle yapılması gereken asemptomatik olması sebebiyle oral +2 değerlikli demir preparatı verilmesidir. %24,7 oranında doğru cevap verilmiştir. Sonuçla Grafik 16’da gösterilmiştir.



Grafik 16. Asemptomatik derin demir eksikliği anemisi tedavisi nasıl olmalıdır? sorusuna verilen yanıt oranları

Soru 20. “Vaka 3: 70 yaşında koroner arter hastalığı olan bir hasta göğüs ağrısı ve nefes darlığı nedeniyle başvurduğunda Hb değeri 7,5 g/dl bulunuyor. Tetkiklerinde demir eksikliği anemisi tespit ediliyor. Tedavi öneriniz nedir?” sorusuna cevap olarak 9 kişi (%11,1) eritrosit süspansiyonu, 10 kişi (%12,3) parenteral demir tedavisi, 43 kişi (%53,1) eritrosit süspansiyonu sonrası oral demir tedavisi, 19 kişi (%23,5) eritrosit süspansiyonu sonrası parenteral demir tedavisi verilmesi gerektiğini düşünmüştür. Doğru cevabımız olan eritrosit süspansiyonu sonrası oral demir tedavisini %53,1 oranında katılımcılar doğru olarak bilirken, %46,9 oranında yanlış cevap verilmiştir. Sonuçlar Grafik 17’de belirtilmiştir.



Grafik 17. “Semptomatik demir eksikliği anemisi tedavisi olarak ne önerirsiniz?” sorusuna verilen yanıt oranları

Çalışmamızda aile hekimi uzmanı sayısı ile pratisyen hekim sayısı arasında istatistiksel testlerde anlamlı sonuç bulunamayacak ölçüde fark olmasından ötürü iki farklı branş hekim grubunun demir eksikliğine yaklaşımı ve bilgisinin kıyaslanması ile ilgili istatistiksel test yapılamamıştır. Bu sebeple çalışmamızda pratisyen ve uzman ayrımı yapılmadan Rize ili içerisinde görev yapan aile hekimlerinin genel yaklaşımının ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

5. TARTIŞMA

DEA tüm dünyada en sık karşılaşılan anemidir. Hastalarda ortaya çıkan klinik tablo; yaş, aneminin şiddeti, komorbid hastalıklar ve aneminin gelişim süresi ile ilişkilidir. Doku hipoksisi sonucu halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı gibi şikayetlerle karşımıza çıkabilir ve bu durum yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Bu gruptaki hastalar mevcut şikayetleriyle aile hekimlerine sıkça başvurmaktadır. Sağlık sistemimizde yapılan reformlar sonrası birinci basamakta aile hekimliğinin önemi her geçen gün artmaktadır. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne aile hekimliğinden sevk edilen hastaların tanı ve tedavi modalitelerinde geniş farklılıklar olduğu görüldü. Bu sebeple aile hekimlerinin demir eksikliği anemisi yönetimini kılavuzlar ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

Literatür taraması sonucu çalışmamızın ülkemizde aile hekimlerinin DEA ile ilgili tanı ve tedavi yaklaşımlarını değerlendiren ilk çalışma olduğu kanaatine vardık. Bununla birlikte ülkemizde *Çakar ve arkadaşlarının* anemi genel başlığı altında tıp fakültesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde bilgi ve farkındalık değerlendirilmesi çalışması yapılmıştır (107). Yurtdışı çalışmalar incelendiğinde *von Babo ve arkadaşlarının* kanaması olmayan, anemili hastalarda transfüzyon pratiği isimli hekimler arasında kesitsel çalışma (105), *Al Sulayyim ve arkadaşlarının* pediatrik DEA hastalarında hekimlerin tanısal ve tedavi modalitelerinin yönetimi hakkında kesitsel çalışma(106), *Desai ve arkadaşlarının* Rhode Island Memorial Hastanesi'nde aile hekimliği ve dahiliye departmanlarındaki öğretim görevlileri ve asistan doktorlar üzerinde 69 katılımcıyla yapılmış yaşlılarda anemi hakkında hekimlerin bilgi, tutum ve algısı üzerine bir çalışma (119) örnekleri bulunmaktadır.

Çalışmamız Rize il ve ilçelerinde görev yapan aile hekimlerini kapsamaktadır. Katılımcı pratisyen ve uzman hekimlerin tamamı ASM'de görev yapmaktadır. Katılımcıların yaş dağılımına bakıldığında 22 kişi (%27,2) 25-35 yaş grubunda, 38 kişi (%46,9) 36-45 yaş grubunda, 21 kişi (%25,9) ise 45 yaş üzeri grupta yer almıştır. Çalışmaya katılmış olanların 17'sini kadın hekimler (%20,9), 64'ünü (%79,1) erkek hekimler oluşturmuştur. Katılımcıların 73'ü (%90,1) pratisyen hekim iken, 8'i (%8,9) aile hekimi uzmanıdır. Pratisyen hekim sayısı ile aile hekimi uzmanı sayısı arasında istatistiksel testlerde anlamlı sonuç bulunamayacak ölçüde fark olmasından ötürü bu iki grubun bulguları kıyas edilememiştir.

ASM'lerde görev yapan hekimler arasında en fazla pratisyen hekimler, 2. sırada ise uzman aile hekimleri yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı 2014 yılı verilerine göre ASM'de görev yapan uzman sayısının toplam hekim sayısının %5,2'si olduğu dikkate alındığında ülkemizde yaklaşık 19 pratisyen hekime karşılık bir uzman aile hekimi denk gelmektedir (104).

Çalışmamızda DSÖ'ye göre anemi tanımı için Hb değerini sorguladığımızda erkekler için eşik değeri doğru bilen katılımcı oranı %46.9 iken gebe olmayan kadınlar için eşik değeri doğru bilen katılımcı oranı %55.6 olmuştur. *von Babo ve arkadaşlarının* kanaması olmayan, anemili hastalarda yapmış olduğu çalışmada anemi için Hb eşik değeri erkekler için %38, gebe olmayan kadınlar için %57 oranında katılımcılar tarafından DSÖ'ye göre doğru tanımlanmıştır (105). *Al Sulayyim ve arkadaşlarının* yapmış olduğu bir başka çalışmada pediatrik hasta grubunda DEA tanısı için Hb eşik değerlerine yönelik alınan yanıtların geniş farklılıklar gösterdiği görülmüştür (106). Hekimlerin anemi tanımını doğru bilme oranları literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Anemi tanımının doğru yapılması önemlidir. Doğru bir tanım ile anemiye yol açan sebeplerin araştırılması ve tedavileri etkin bir şekilde sağlanabileceği gibi gereksiz tetkik, tedavi ve sevklerden de uzak durulabilecektir. Bu anlamda ulusal bir kılavuz olan Türk Hematoloji Derneği'nin Yetişkinlerde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019'dan faydalanılabilir (2).

Hizmet içi eğitim konusunu sorguladığımız "Mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katıldınız mı?" sorusuna katılımcıların %58'i (=47) katıldığını, %42'si (=34) ise katılmadığını bildirmişlerdir. Hekimlerin meslekteki çalışma süreleri dikkate alınarak istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, 16 yıldan az çalışan 34 hekimin (%44,1) 15'i, 16 yıldan fazla çalışan 47 hekimin ise 32'si (%68,1) seminere katıldığını belirtmiştir. Bu durum değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş olup ($p=0,031$), çalışma süresi arttıkça hekimlerin bu konuda eğitim alma isteklerinin arttığı görülmektedir. Bir başka soruda demir eksikliği anemisi tanısı ve tedavisi ile ilgili bir eğitim fırsatı olsa katılmak isteyip istemediği sorulduğunda katılımcıların %87,6'sı (=71) eğitim almak istediğini, %12,4'ü (=10) ise gerek olmadığını düşündüklerini belirtmiştir. *Çakar ve arkadaşlarının* tıp fakültesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde anemi bilgi ve farkındalığı değerlendirmesi isimli çalışmasında katılımcıların anemi ile ilgili seminer, konferans veya eğitim programına katılma durumları sorgulandığında böyle bir etkinliğe katılma sıklığı pratisyen aile

hekimlerinde %18,8, uzman aile hekimlerinde %37,5 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada katılımcılara anemi ile ilgili hizmet içi eğitim verilmesi gerekip gerekmediği sorulmuş ve buna göre pratisyen aile hekimleri %97,5, uzman aile hekimleri ise %83,3 oranında hizmet içi eğitime gerek duyulduğunu belirtmişlerdir (107).

Tıp eğitimi dönemi boyunca aldığı eğitim bilgilerine güvenerek demir eksikliğini tedavi ettiğini belirten 74 kişiden 36'sı erkeklerdeki anemi sınırını doğru bilmiş olup (%48,6), eğitim bilgilerine güvenmeyen 7 kişiden ise 2 kişi (%28,6) doğru olarak bilmiştir ($p=0,439$). Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu 74 kişinin 40'ı (%54,1) kadınlardaki anemi değerini doğru olarak bilirken, eğitim bilgilerini kullanmadığını belirten 7 kişinin 5'i (%71,4) doğru olarak bilmiştir ($p=0,454$) iki grup arasında tedaviye yaklaşım açısından Hb değerlerine hâkim olmaları ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

DEA düşünülen bir hastada hekimlerin hangi semptomları sorguladıkları ile ilgili sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde en çok sorgulanan semptomun %90,1 oranında menoraji olduğu görülmektedir. Bunun haricinde sorgulanan semptomları çoktan aza doğru sıralayacak olursak %87,7 oranında melena, %84 oranında pika ve saç dökülmesi, %72,8 oranında kilo kaybı ve hematokezya, %55,6 oranında mide ağrısı ve reflü semptomları, %54,3 oranında parazit öyküsü, %40,7 oranında dispne, %35,8 oranında huzursuz bacak semptomları ve %27,2 oranında göğüs ağrısı gelmektedir. Semptom sorgulamaları incelendiğinde verilen yanıtlar geniş farklılıklar göstermekteydi. DEA semptomları aneminin şiddetine, gelişim hızına, etiyolojiye ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Etiyolojiye yönelik semptom ve bulgular eşlik edebilir; hematokezya ya da kilo kaybı ile gelen hasta kolon kanseri olabilir. DEA yönünden hastaların semptomlarının geniş çaplı sorgulanmasının daha yararlı olacağı ve doğru teşhis ile hastalara daha etkin bir tedavi sunulacağı kanaati taşımaktayız.

DEA etiyolojisi araştırırken yapılması gereken tetkiklerden biri olan GİS taramasını sorguladığımız “Erkek hastada demir eksikliği anemisi teşhisi konulduktan sonra GİS taramasını kimlere önerirsiniz?” sorusuna katılımcı hekimlerin %39,5'i (=32) bütün erkek hastalara, %60,5'i (=49) ise 50 yaş üstü erkeklere cevabını vermiştir. Bir başka sorguda “Kadın hastada demir eksikliği anemisi teşhisi konulduktan sonra GİS taramasını kimlere önerirsiniz?” sorusuna ise cevap olarak katılımcıların %87,7'i (=71) postmenopozal kadın hastalara yapılmalıdır derken, %12,3'ü (=10) ise menorajisi olan tekrarlayan demir eksikliği

olan kadın hastalara yapılmalıdır demiştir. Türk Hematoloji Derneği'nin Yetişkinlerde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019'a göre bütün erkek hastalara ve menopoz sonrası kadın hastalara, aşikâr bir GİS dışı kanama yoksa, GİS tarama yapılmalıdır (2). Ayrıca Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve birçok kılavuz da aynı şekilde bütün erkek hastalara ve menopoz sonrası kadın hastalara GİS tarama önermektedir (108, 109). Çalışmamızda katılımcılar GİS taraması sorusunu erkek hastalarda %39,5 oranında, kadın hastalarda ise %87,7 oranında doğru bilmişlerdir. Kadın hastaların yönetimi yüz güldürücü iken aynı yorumu erkek hastaların yönetiminde yapmak zordur. Aile hekimlerinin bu noktada bilgilerini ve becerilerini artırıcı, eğitici programlara ihtiyaç duyduklarını söylemek mümkündür.

DEA tedavisi ile ilgili katılımcılara 3 vaka takdim edildi ve onlara yanıt verilmesi istendi. İlk olarak 45 yaşında, ek hastalığı olmayan, Hb değeri 8 g/dl bulunan bir kadın hastaya hangi tedavi seçeneğini önerecekleri sorusuna %66,7 (=54) oranıyla en çok +2 değerlikli demir tedavisi yanıtı verildiği belirlenmiştir. İkinci vakada "25 yaşında kadın hasta Hb değeri 6,5 g/dl bulunuyor. Anemisinin uzun yıllardır olduğunu söylüyor. Anemi açısından semptomatik olmayan bu hastaya tedavi öneriniz nedir?" sorusuna yanıt olarak katılımcılar en sık %38,3 (=31) oranıyla parenteral demir tedavisi, ikinci sıklıkta %33,3 (=27) eritrosit süpsansiyonu tedavisi önermişlerdir. *Kaltwasser ve arkadaşları* +2 değerlikli ve +3 değerlikli demir preparatlarının biyoyararlanımı ve terapötik etkilerini kıyasladığı bir çalışmada +2 değerlikli preparatının (ferröz sülfat) emilimi daha yüksek bulundu. Aynı çalışmada 28 gün boyunca eşdeğer bir 100 mg elemental demir terapötik dozundan sonra hemoglobin konsantrasyonlarındaki günlük artış, +3 değerlikli demir preparatlarına kıyasla +2 değerlikli preparatlarda daha yüksek tespit edildi (110). Benzer gözlemler *Malthora ve arkadaşlarının* ile *Heinrich ve arkadaşlarının* çalışmalarında da bulunmuştur (111, 112). Bir başka çalışmada *Nielsen ve arkadaşları*, 4 haftalık bir tedavi süresi boyunca aç karnına 100 ila 300 mg +3 değerlikli demir alan 9 hastada hiçbir hemoglobin artışı bulamadı. Daha sonra bu hastalara 100-200 mg/gün Fe+2 ile yapılan tedavi ile önemli Hb artışı (0.15-0.23 g/dl/gün) sağlanmış (113). Oral demir replasmanı demir eksikliği olan hastalar için standart tedavidir. Fe+2 preparatları yüksek etkinlikleri, kabul edilebilir toleransları ve düşük maliyetleri nedeniyle tercih edilen tedavidir (114). Bizim çalışmamızda ilk iki vaka sonuçları incelendiğinde katılımcı hekimlerin Fe+2 preparatlarını ilk vakada en çok, ikinci vakada daha az sıklıkta tercih ettikleri görüldü. Fe+2 tedavisini doğru bir yaklaşım olarak değerlendirmekle birlikte bu oranları yeterli bulmayarak geliştirilmesi gerektiğini

düşünmekteyiz. Ayrıca hekimlerin ilk vakada az sıklıkta, ikinci vakada ise en sık ve ikinci sıklıkta tedavi seçenekleri olarak parenteral demir ve eritrosit süspansiyonu önerdikleri görülmektedir. Vakalarımızda bu tedavi seçeneklerinin endikasyonunun olmadığını göz önünde bulundurduğumuzda bu sonuçlar oldukça düşündürücüdür. Parenteral demir ve eritrosit süspansiyonu tedavilerinin endikasyon dışı uygulanmaları hastalara ve sağlık sistemimize ciddi komplikasyonlar, maliyet ve iş yükü getireceği açıktır. Bu minvalde DEA tedavisi konusunda aile hekimlerinin hizmet içi eğitim programları ile bilgilerini güncellemeye ihtiyaçları olduğunu düşünmekteyiz.

İlk vakada demir tedavisi ne kadar süre ile yapılmalıdır sorusuna katılımcıların %93,8'i (=76) kılavuzlara uygun bir şekilde "Hb düzeyi normal düzeye geldikten sonra 3-6 ay süresince" diyerek cevap vermiştir. Bu sonuca göre katılımcıların tedavi süresi hakkında yeterli bilgiye sahip oldukları görülmektedir.

İlk vakada sorulan bir diğer soruda katılımcılara trombosit değerinin 800.000/uL (referans: 140-450 U/L) bulunduğu bildirildi ve ne tür bir yaklaşım sergileyecekleri sorgulandı. Katılımcıların %61,7'si (=50) hematoloğa göndereceğini, %31,8'i (=29) ise demir eksikliğine sekonder olarak geliştiğini düşüneceğini bildirmişlerdir. Demir eksikliği anemisi sekonder trombositozun sık görülen nedenlerinden biridir (115). 2019 yılında yapılan güncel bir çalışmada DEA saptanan hastalarda demir tedavisi öncesi ortalama trombosit değeri 565.000/L saptanmış olup demir tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) olarak 424.000/L'e gerilediği saptanmıştır (116). Reaktif ve klonal trombositoz ayırıcı tanısında trombosit parametrelerinin incelendiği bir başka çalışmada sekonder trombositozla kıyaslandığında primer trombositozda trombosit sayıları $1000 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olanların sayısı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (%1.5 vs %50) (117). Bizim vakamızda artmış trombosit sayısı konusunda hekimlerin sergiledikleri yaklaşımlar incelendiğinde sonuçlar iç açıcı görünmemektedir. Katılımcıların az bir kısmı demir eksikliğine sekonder düşünerek doğru bir yaklaşımda bulunmuşlardır. Sadece izlenmesi gereken bir durumda katılımcıların çoğunlukla sevk önermesi hastaya ve sağlık sistemine ek maliyet getireceği açıktır.

Oral demir tedavisi ile Hb değerinde yükselme olmazsa bu durumda nelerin düşünülmesi gerektiği sorusuna alınan yanıtlar tek tek incelendiğinde katılımcılar en sık %81,5 (=66) oranında "kanama" düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bundan başka katılımcılar tarafından %59,3 (=48) oranında Çölyak Hastalığı ve %40,7 (=33) oranında

Helicobacter Pylori düşünölmüştür. Katılımcıların %44,4'ü (=36) ise seçeneklerin hepsini yani kanama, Çölyak Hastalığı, *Helicobacter Pylori* ve Beraberinde Diğer Anemi Sebepleri düşünmek gerektiğini bildirmiştir. Sorudaki şıkların hepsi oral demir tedavisine direnç oluşturacak sebeplerdir ve ayırıcı tanıda hepsi gözden geçirilmelidir. Yanıtlar incelendiğinde aile hekimlerinin DEA tedavisinde ayırıcı tanı kabiliyetlerinin güçlendirilmesi gerektiği görölmektedir.

Üçüncü vakada 70 yaşında, koroner arter hastalığı olan, Hb:7.5 g/dl olan semptomatik DEA'lı bir hastaya katılımcılar %87,7 (=71) oranında eritrosit süspansiyonu önereceklerini, %53,1 (=43) oranında ise eritrosit süspansiyonu sonrası oral demir tedavisi önereceklerini bildirmişlerdir. *Çakar ve arkadaşlarının* tıp faköltesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde anemi bilgi ve farkındalığı değerlendirmesi isimli çalışmasında ‘‘Hemoglobin değeri 7’’nin altına inince kan transfüzyonu gerekir’’ önermesini aile hekimleri %95,6 (=129) oranında doğru bulmuşlardır (107). Sonuçlar benzer olmakla birlikte bizim çalışmamızda bahse konu olguya eritrosit süspansiyonu öneren aile hekimi oranı iyi bir düzeyde iken devamında oral demir tedavisi öneren aile hekimi daha az oranda bulunmuştur. Semptomatik DEA olgularında kan transfüzyonu anemiyi akut olarak düzeltir ancak demir tedavisi verilmezse bu geçici bir çözüm olacaktır. Kan transfüzyonu, anemisi olan hastalar için temel tedavi seçeneklerinden birisidir. *Welch ve arkadaşlarının* yapmış olduğı bir çalışmada kırmızı kan hücresi transfüzyonunun terapötik kullanımını ele alan makaleleri tanımlamak için bir veri tabanı incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda kanıta dayalı olmaksızın hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl'nin üstünde tutulması önerilmektedir (118).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DEA dünyada en sık karşılaşılan anemidir ve dünya nüfusunun %30'u etkilenmektedir. Dokular ve organlar üzerinde yol açtığı patolojiler nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastaların yönetiminde, sağlık sistemimizde yapılan reformlar sonucu birinci basamakta aile hekimliğinin önemi her geçen gün artış göstermektedir. Aile hekimleri, hastalarla ilk ve en sık olarak karşılaşmaktadır.

Çalışmamızda Rize il genelinde aile sağlığı merkezlerinde aktif olarak görev yapmakta olan pratisyen hekim ve aile hekimi uzmanı olmak üzere toplam 81 hekimin DEA tanı ve tedavisine yaklaşımları değerlendirildi. Elde ettiğimiz verilere dayanarak aile hekimlerinin DEA yönetimi konusunda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu, tanı ve tedavi süreçlerinde eksikliklerin olduğu görüldü. Bu sebeple ASM'nde interaktif, uygulamalı hizmet içi eğitim programları düzenlenmelidir. Ayrıca DEA tanı ve tedavisi yönetimi açısından hem yerel hem de ulusal kılavuzların oluşturulup pratik anlamda kullanımı sağlanmalıdır. Hem eğitimi hem de hastaların yönetimini daha güçlü kılmak adına aile hekimlerinin iç hastalıkları klinikleri ile iletişimini ve irtibatını artıracak programlar ve modeller planlanmalıdır.

Daha geniş bölgeleri ve ülkemiz genelini kapsayan ileri çalışmalar yapılarak elde edilecek verilere göre ulusal rehberler ve programlar oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. WHO, C., Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia, 2008.
2. Oymak Y, İlhan G, Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematol Derneği. 2019;(Sürüm 1.1):11–34.
3. M LSS. Approach to the adult with anemia. 2018.
4. CAMASCHELLA, C., W.C. Mentzer, and J.S. Tirnauer, Microcytosis/Microcytic anemia. Uptodate 2019
5. BRODSKY, R.A., W.C. Mentzer, and J.S. Tirnauer, Macrocytosis/Macrocytic anemia. Uptodate, 2019.
6. Hillman R.S. & Ault K.A. & Leporrier M. & Rinder H.M. Hematology in Clinical Practice (5th Ed.). 2010.
7. Benedict, S.L., J.L. Bonkowsky, J.A. Thompson, C.B. Van Orman, R.S. Boyer, J.F. Bale Jr, et al., Cerebral sinovenous thrombosis in children: another reason to treat iron deficiency anemia. Journal of child neurology, 2004. 19(7): p. 526-531.
8. R A. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp.
9. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Gültekin G. Temel İç Hastalıkları. Özet kitabı. Güneş Yayınevi, 2017: 643-645
10. Guralnik, J. M., Eisenstaedt, R. S., Ferrucci, L., Klein, H. G., & Woodman, R. C. (2004). Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*, 104(8), 2263-2268.
11. Ferhanoğlu B. PDQ Hamatoloji (William F. Kern, MD) 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005 1-155
12. Kassebaum, N. J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., Wulf, S. K., Johns, N., Lozano, R., ... & Murray, C. J. (2014). A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*, 123(5), 615-624.
13. Ülku B. Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu, İstanbul. 19-20 Nisan 2001:23-32.
14. M.Dilmener, Bozfakıoğlu Y, Değerli Ü. Tanı ve tedavi. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri 2004.
15. Killip, S., Bennett, J. M., & Chambers, M. D. (2007). Iron deficiency anemia. *American family physician*, 75(5), 671-678.
16. Beutler, E., M. Lichman, and B. Coller, Iron deficiency, ed. Williams E. Hematology fifth edition. Philadelphia, 1995: p. 490-511.
17. Altay A. Demir desteği gerekli mi? Türk Çocuk Hematol Derg. 2009;1.
18. Memisogullari R, Akyidirim H, Ucgun T, Erkan ME, Günes C, Erbas M, et al. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population Turk J Med Sci. 2012; 42(6)::957-63.
19. Dilek I, Erkoç R, Sayarlioglu M, İlhan M, Alıcı S, Türkdoğan K, et al. Van İli Merkez ve Kırsal Kesimde Yaşayan Sağlıklı Erişkin Bireylerde Hemogram ve Ferritin Düzeyleri. Van Tıp Dergisi: 9 (2). 2002:52-5.
20. Yildizhan, E., Aydın, Y., COŞKUN, H., KUDAŞ, Ö., & ÖNDER, E. (2014). THE PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN GERIATRICS IN THE WEST BLACK SEA REGION, TURKEY. *Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi*, 17(1).

21. Telatar, B., Comert, S., Vitrinel, A., Erginoz, E., & Akin, Y. (2009). The effect of maternal anemia on anthropometric measurements of newborns. *Saudi Med J*, 30(3), 409-12.
22. Yildiz, Y., Özgü, E., Unlu, S. B., Salman, B., & Eyi, E. G. Y. (2014). The relationship between third trimester maternal hemoglobin and birth weight/length; results from the tertiary center in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(7), 729-732.
23. Cappellini, M. D., Musallam, K. M., & Taher, A. T. (2020). Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of internal medicine*, 287(2), 153–170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
24. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372: 1832 –43
25. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–16.
26. İliçin, G., S. Ünal, K. Biberoglu, S. Akalin, and G. Süleymanlar, Haznedar R. Hipokrom mikrositer anemiler. *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: p. 1791-1795.
27. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology* [Internet]. 2015 Dec 5;2015(1):8–13.
28. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* [Internet]. 2007 Nov;82(11):996–1000.
29. Auerbach, M., W.C. Mentzer, J.S. Tirnauer, and L. Kunins, Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Uptodate, 2019.
30. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil textbook of medicine*, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul:Güneş Kitabevi: 2006;1003-1008.
31. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol* 2018; 181: 590–603
32. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123: 615–24
33. Shaskey DJ and Gren GA. Sports Haematology. *Sport Med*. 2000;29 (1): 27-3.
34. Knutson, M.D., P.B. Walter, B.N. Ames, and F.E. Viteri, Both iron deficiency and daily iron supplements increase lipid peroxidation in rats. *The Journal of nutrition*, 2000. 130(3): p. 621-628.
35. Walter, P.B., M.D. Knutson, A. Paler-Martinez, S. Lee, Y. Xu, F.E. Viteri, et al., Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2002. 99(4): p. 2264-2269.
36. Looker, A.C., P.R. Dallman, M.D. Carroll, E.W. Gunter, and C.L. Johnson, Prevalence of iron deficiency in the United States. *Jama*, 1997. 277(12): p. 973-976.
37. Ündar, B., Demir Metabolizması. *Türk Hematoloji Derneği, Hematolog*, 2017
38. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Apr 28;352(17):1741–4.
39. Uysal, Z., Hepsidin ve Demir Metabolizması. *Türk Hematoloji Derneği 6. Glk basamak kursu*, Ankara, 2007.
40. Pinilla-Tenas, J.J., B.K. Sparkman, A. Shawki, A.C. Illing, C.J. Mitchell, N. Zhao, et al., Zip14 is a complex broad-scope metal-ion transporter whose functional

properties support roles in the cellular uptake of zinc and nontransferrin-bound iron. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2011. 301(4): p. C862-C871.

41. Gunshin, H., B. Mackenzie, U.V. Berger, Y. Gunshin, M.F. Romero, W.F. Boron, et al., Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 1997. 388(6641): p. 482.

42. Mackenzie, B. and M.D. Garrick, Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2005. 289(6): p. G981-G986.

43. GÜRSEL, O., E. Ğbrahim, and A.E. KÜREKÇĖ, Demir Metabolizması ve Bozuklukları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2014. 9(1): p. 71-77.

44. Sato Y, Yoneyama O, Azumaya M, Takeuchi M, Sasaki SY, Yokoyama J, et al. The relationship between iron deficiency in patients with helicobacter pylori-infected nodular gastritis and the serum prohepcidin level. *Helicobacter* 2015;20:11–8

45. Harris PR, Serrano CA, Villagran A, Walker MM, Thomson M, Duarte I, et al. Helicobacter pylori-associated hypochlorhydria in children, and development of iron deficiency. *J Clin Pathol* 2013;66:343–7.

46. Shawki A, Engevik MA, Kim RS, Knight PB, Baik RA, Anthony SR, et al. Intestinal brush-border Na⁺/H⁺ exchanger-3 drives H⁺-coupled iron absorption in the mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311:G423–30

47. Marciano R, Santamarina AB, de Santana AA, Silva Mde L, Amancio OM, do Nascimento CM, et al. Effects of prebiotic supplementation on the expression of proteins regulating iron absorption in anaemic growing rats. *Br J Nutr* 2015;113:901–8.

48. Baye K, Guyot JP, Mouquet-Rivier C. The unresolved role of dietary fibers on mineral absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:949–57.

49. Kruger J, Taylor JR, Du X, De Moura FF, Lonnerdal B, Oelofse A. Effect of phytate reduction of sorghum, through genetic modification, on iron and zinc availability as assessed by an in vitro dialysability bioaccessibility assay, Caco-2 cell uptake assay, and suckling rat pup absorption model. *Food Chem* 2013;141:1019–25

50. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1461S–7S.

51. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:207–20.

52. Saltzman E, Karl JP. Nutrient deficiencies after gastric bypass surgery. *Annu Rev Nutr* 2013;33:183–203.

53. Theurl I, Schroll A, Nairz M, Seifert M, Theurl M, Sonnweber T, et al. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in vivo. *Haematologica* 2011;96:1761–9.

54. Carpenter C.E., and Mahoney A.W.: Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992; 31: pp. 333-367

55. West A.R., and Oates P.S.: Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol* 2008; 14: pp. 4101-4110

56. Bezwoda W.R., Bothwell T.H., Charlton R.W., Torrance J.D., MacPhail A.P., Derman D.P., et al: The relative dietary importance of haem and non-haem iron. *S Afr Med J* 1983; 64: pp. 552-556

57. Blanco-Rojo R, Vaquero MP. Iron bioavailability from food fortification to precision nutrition. A review. *Innovative food science & emerging technologies : IFSET : the official scientific journal of the European Federation of Food Science and Technology*. 2019;51:126-38.

58. Vashchenko G, MacGillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients*. 2013;5(7):2289-313.
59. Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Laboratory medicine*. 2014;45(2):92-102.
60. Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: A Severe Neurodegenerative Disorder Deserving an Early Diagnosis. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:325.
61. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free radical biology & medicine*. 2019;133:46-54
62. Cheng, Y., O. Zak, P. Aisen, S.C. Harrison, and T. Walz, Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell*, 2004. 116(4): p. 565-576.
63. Lichtman, M., K. Kaushansky, E. Beutler, U. Seligsohn, T. Kipps, and F. Prchal, Disorders of Iron Metabolism. Williams Hematology, United States: McGraw-Hil, 2010. 8. Baskı: p. 860-934.
64. Nemeth, E. and T. Ganz, Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr.*, 2006. 26: p. 323-342.
65. Nemeth, E., E.V. Valore, M. Territo, G. Schiller, A. Lichtenstein, and T. Ganz, Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 2003. 101(7): p. 2461-2463.
66. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et biophysica acta*. 2012;1823(9):1434-43.
67. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-9.
68. Salazar VS, Gamer LW, Rosen V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(4):203-21.
69. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2012;26(2-3):115-9.
70. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18016.
71. Core AB, Canali S, Babitt JL. Hemojuvelin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling in iron homeostasis. *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:104.
72. Pagani A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1294
73. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al: Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46: pp. 678-684
74. Arezes J, Foy N, McHugh K, Sawant A, Quinkert D, Terraube V, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood*. 2018;132(14):1473-7.
75. Guo, B., Y. Yu, and E.A. Leibold, Iron regulates cytoplasmic levels of a novel iron-responsive element-binding protein without aconitase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 1994. 269(39): p. 24252-24260.
76. Ryu MS, Zhang D, Protchenko O, Shakoury-Elizeh M, Philpott CC. PCBP1 and NCOA4 regulate erythroid iron storage and heme biosynthesis. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(5):1786-97.
77. Pişkin, Ö., Demir Eksikliği Anemisi. *Türk hematoloji Derneği, Hematolog*, 2017: p. 24.
78. Neyzi, O. and T. Ertuğrul, Demir Eksikliği Anemisi. *Pediatrici, Cilt 2, Tayf Ofset- Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002: p. 1051-1054.
79. Higgins PDR and RD. Iron-deficiency Anemia. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;5:134-141.

80. Andrews NC. Iron Deficiency and Related Disorders. In Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F GB (eds): Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2004;979-1009.
81. Gupta MK JGS. Thrombocytopenia Associated with Iron Deficiency. Hospital Physician. 2001;54:49-51.
82. Jacobs A, Lavrie JA, Entwistle CC CH. Gastric acid secretion in chronic iron deficiency anemia. Lancet. 1966;190-2.
83. Bolaman Z. Anemilere Genel Yaklaşım. II Ege Dahiliye Günleri Özet Kitabı. 2003;150-4.
84. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. Brain&Development. 2003;25:3-8.
85. Yager J HD. Neurological manifestations of iron deficiency in childhood. Pediatr Neurol. 2002;27:85-92.
86. Goldman, L. and D. Ausiello, Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi, 2006: p. 1003-1008.
87. Goddard, A.F., M.W. James, A.S. McIntyre, and B.B. Scott, Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut, 2011. 60(10): p. 1309-1316.
88. Schrier SL, Auerbach M, Kunins L. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health. 2017.
89. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. American journal of hematology. 2016;91(1):31-8.
90. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte haemoglobin content. Am J Hematol 2008; 83:307-310.
91. Baynes RD, Skikne B CJ. Circulating transferrin receptors and assessment of iron status. J Nutr Biochem. 1994;5:322-30.
92. Mast AE, Blinder MA, Gronowaki AM et al. Clinical utility of soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. Clin Chem. 1998;44:45-51.
93. Kim JM, Ihm CH KH. Evaluation of reticulocyte haemoglobin content as marker of iron deficiency and predictor of response to intravenous iron in haemodialysis patients. Int J Lab Hematol. 2008;30:46-52.
94. Lanskovsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Inc., 2011.
95. M.Dilmener, Bozfakıoğlu Y, Değerli Ü. Tanı ve tedavi. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri 2004.
96. Kruske S, Ruben A, Brewster D. An iron treatment trial in an Aboriginal community: Improving non- adherence. J Paediatr Child Health [Internet]. 1999 Apr 14;35(2):153-8.
97. Milman N, Clausen J, Byg K-E. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. Ann Hematol [Internet]. 1998 Aug 27;77(1-2):13-9.
98. Kumari, R., R.K. Bharti, K. Singh, A. Sinha, S. Kumar, A. Saran, et al., Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in adolescent girls in a tertiary care hospital. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2017. 11(8): p. BC04.
99. Kaltwasser, J. and W. de Sand Schwarz-van, Oral iron therapy. Bioavailability and therapeutic effectiveness of ferrous iron in effervescent tablets in

posthemorrhagic iron deficiency anemia. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 1989. 114(31-32): p. 1188-1195.

100. Forbes A: Iron and parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 137(5 Suppl):S47-54, 2009

101. Brunwald, E., A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, and J. Jameson, çev.O Nevruz, B Güvenç, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004: p. 660-666.

102. Killip, S., J.M. Bennett, and M.D. Chambers, Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*, 2007. 20.

103. Brittenham, G. M. (2018). Pathophysiology of iron homeostasis. In *Hematology* (pp. 468-477). Elsevier.

104. T.C.Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kronik Hastalıklar Ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması Ankara: 2018, NİSAN 12; 2020. Available from: <https://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf>

105. von Babo, M., Chmiel, C., Müggler, S. A., Rakusa, J., Schuppli, C., Meier, P., ... & Urner, M. (2018). Transfusion practice in anemic, non-bleeding patients: Cross-sectional survey of physicians working in general internal medicine teaching hospitals in Switzerland. *PloS one*, 13(1), e0191752.

106. Al Sulayyim, H. J., Al Omari, A., & Badri, M. (2019). An assessment for diagnostic and therapeutic modalities for management of pediatric Iron deficiency Anemia in Saudi Arabia: a crosssectional study. *BMC pediatrics*, 19(1), 1-11.

107. Çakar, E. Tıp fakültesi öğrencilerinde ve aile hekimlerinde anemi bilgi ve farkındalığı değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Kahramanmaraş. 2020

108. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118(2):197-201.

109. Goddard, Andrew F., et al. "Guidelines for the management of iron deficiency anaemia." *Gut* 60.10 (2011): 1309-1316.

110. J. P. Kaltwasser, E. Werner, and M. Niechzial, "Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations," *Arzneimittel-Forschung*, vol. 37, no. 1, pp. 122–129, 1987.

111. S. Malhotra, S. K. Garg, G. K. Khullar et al., "Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels," *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 26, no. 6, pp. 417–420, 2004.

112. H. C. Heinrich, "Intestinal absorption of ⁵⁹Fe from neutronactivated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)-hydroxide-polymaltose complexes in man," *Drug Research*, vol. 37, no. 1, pp. 105–107, 1987

113. P. Nielsen, E. E. Gabbe, R. Fischer, and H. C. Heinrich, "Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans," *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 44, no. 6, pp. 743–748, 1994.

114. Santiago, P. (2012). Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *The Scientific World Journal*, 2012.

115. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis. www.uptodate.com (last literature review Feb 2021; This topic last updated: Oct 02, 2020

116. Maral, S. (2019). Thrombocytosis Associated with Iron Deficiency Anemia; Is It a Masked Myeloproliferative Disorder?. *Ankara Medical Journal*, 19(2), 375-380.

117. TAFAZZOLİ, M., KERAMATİ, M. R., & VAKİLİ, R. (2006). Etiology of thrombocytosis and the use of platelet parameters to distinguish between clonal and reactive thrombocytosis. *International Journal of Hematology and Oncology*, 29(4), 071-076.
118. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992;116:393-402.
119. Quinn, J.V., et al., Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Annals of Emergency Medicine*, 2004. 43(2): p. 224-232.
120. YILDIZ, Abdulkirim, and Murat ALBAYRAK. "Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics* 10.3 (2017): 182-187.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu

	T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı	
Sayı : E-40465587-050.01.04-44 Konu : Etik Kurul (Prof.Dr.Elif AKDOĞAN)		25.02.2021
Sayın Prof. Dr. Elif AKDOĞAN Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 18.02.2021 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2021/32 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.		
Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU Başkan		
<i>Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.</i> Belge Doğrulama Kodu : fu1d542335d6 Belge Takip Adresi: http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Rize / TÜRKİYE Bilgi için : BURAK HANKAYA Telefon No :+90 (464) 223 61 26 Faks No :+90 (464) 223 53 76 e-Posta : Internet.Adresi:http://www.erdogan.edu.tr/ Kep Adresi:		
		

Ek 2. Rize İl Sağlık Müdürlüğü Çalışma İzni



T.C.
RİZE VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

RİZE İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ - RİZE DESTEK
HİZMETLERİ BAŞKANLIĞI
18/12/2020 16:11 / 64247179 / 799 / 9624



Sayı : 64247179-799
Konu : Bilimsel Araştırma İzni/Prof.Dr.Elif
AKDOĞAN

MÜDÜRLÜK MAKAMINA

Sorumlu Araştırmacı Prof.Dr.Elif AKDOĞAN,Yardımcı Araştırmacı Araş.Gör.Dr.Kamil KONUR; Rize Merkez TSM,Kalkandere TSM, İkizdere TSM, İyidere TSM, Der pazarı TSM, Çayeli İlçe Sağlık Müdürlüğü, Güneysu ASM, Pazar İlçe Sağ.Müd.,Ardeşen İlçe Sağ.Müd.,Hemşin TSM, Çamlıhemşin TSM, Fındıklı TSM'ne bağlı Aile Sağlığı Merkezlerinde "Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi" konulu çalışmasını yapmak üzere tarafına izin verilmesini talep etmektedir.

Çalışma planı incelenmiş olup,çalışma süresince değişikliğe gidilmeden;sunulan hizmeti aksatmayacak şekilde,hasta mahremiyeti ve bilgi güvenliği hususlarında güvenlik tedbirleri alınarak çalışmanın yürütülmesi, yapılacak çalışma sonucunun Bakanlığımız bilgisi dışında ilan edilmemesi ve çalışma sonucu ile ilgili tarafımıza bilgi verilmesi kaydıyla söz konusu çalışmanın kurumumuza bağlı ilgili sağlık tesislerinde 15/12/2020-15/01/2021 tarihleri arasında yapılması uygun görülmüştür.

Olurlarınıza arz ederim.

e-imzalıdır.
Ahmet İNCE
Dest.Hiz.Bşk.Yrd.

Uygun görüşle arz ederim.

.../.../2020

e-imzalıdır.

Dr.Hakan GÖRGÜLÜ

Dest. Hizm. Başkanı

OLUR

.../.../2020

e-imzalıdır.

Dr.Mustafa TEPE

İl Sağlık Müdürü

DAĞITIM YERLERİ

Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Dr.Mustafa TEPE
İl Sağlık Müdürü

Gereği:
Syn.Araş.Gör.Kamil KONUR

Bilgi:
Kurumumuza bağlı tüm İlçe Sağlık Müdürlükleri ve TSM'ler

Paşakuyu Mahallesi Zübeyde Hanım Cad. Sağlık Kompleksi Kat:4 Rize/Merkez

Telefon: Faks No: 04642130364

e-Posta: esranur.senturk@saglik.gov.tr İnternet Adresi:

http://www.rize.egitim@saglik.gov.tr

Evrakın elektronik imzalı suretine http://e-belge.saglik.gov.tr adresinden 858c7765-4292-419d-8f3f-d261df9f3ee kodu ile erişebilirsiniz.

Bilgi için: Esra Nur ŞENTÜRK

EBE

Telefon No: (0 464) 213 03 57

Ek 3. Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Hakkında Anket Soruları

Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Hakkında Anket Soruları

Sizi, 20 sorudan oluşan ve sadece 3-4 dakikanızı alacak olan, Kamil KONUR tarafından yürütülen "Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdığınız yönünde yorumlanacaktır. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır. Amacımız aile hekimlerinin demir eksikliği anemisinin tanı ve tedavi yaklaşımlarını kılavuzlar ışığında değerlendirmektir. Eger anlayamadığınız ve sizin için acık olmayan konular varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz lütfen bize sorunuz.

Prof. Dr. Elif AKDOĞAN, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi, Hematoloji
Asist. Dr. Kamil KONUR, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Görevlisi, İç Hastalıkları
kamil.konur@erdogan.edu.tr

* Gerekli

1. Cinsiyetiniz: *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Kadın
☐ Erkek

2. Yaşınız: *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ 25-35
☐ 35-45
☐ 45 üzeri

Ek 3. (Devam) Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Hakkında Anket Soruları

3. Unvanınız: *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Pratisyen hekim
☐ Aile hekimi uzmanı

4. Meslekte çalışma süreniz: *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ 0-5 yıl
☐ 6-10 yıl
☐ 11-15 yıl
☐ 16 yıl ve üzeri

5. Hastaların tanı ve tedavisini tip fakültesinde öğrendiğim veya uzmanlık süresinde edindiğim bilgilere göre yapıyorum. *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Evet
☐ Hayır

6. Mezuniyet veya uzmanlık sonrası demir eksikliği ile ilgili bir seminer veya eğitim toplantısına katıldım. *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Evet
☐ Hayır

Ek 3. (Devam) Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Hakkında Anket Soruları

7. Demir eksikliği tedavisi ile ilgili bir rehber okudum. *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Evet
☐ Hayır

8. Demir eksikliği anemisi tani ve tedavisi ile ilgili bir eğitim firsati olsa katılmak isterim. *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Evet
☐ Hayır

9. Erkeklerde anemi tanimi için Hb degeri kac g/dl'nin altinda olmalidir? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ 14
☐ 13.5
☐ 13
☐ 12.5
☐ 12

10. Kadınlarda anemi tanimi için Hb degeri kac g/dl'nin altinda olmalidir? (Gebe olmayan kadın hastalar sorulmaktadır.) *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ 13
☐ 12.5
☐ 12
☐ 11.5
☐ 11

Ek 3. (Devam) Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Hakkında Anket Soruları

11. Akut enfeksiyon tablosu olmayan bir hastada demir eksikliği anemisi tanısı koyabilmek için ferritin değeri kaçın altında olmalıdır? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ 8 g/dl
☐ 15 g/dl
☐ 40 g/dl

12. Günlük pratikte demir eksikliği anemisi nedeniyle sorguladığınız bir hastada aşağıdaki durumlardan hangilerini sormaktasınız? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Mide ağrısı, reflü
☐ Kilo kaybı
☐ Melena
☐ Hematokezya
☐ Pika
☐ Menoraji
☐ Dispne
☐ Göğüs ağrısı
☐ Nefes darlığı
☐ Sac dokulmesi
☐ Huzursuz bacak semptomları
☐ Parazit öyküsü

13. Erkek hastada demir eksikliği anemisi teşhisi konduktan sonra gastrointestinal sistem taramasını kimlere önerirsiniz? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Butun erkek hastalar
☐ 50 yaş üzeri erkek hastalar

Ek 3. (Devam) Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Hakkında Anket Soruları

14. Kadın hastada demir eksikliği anemisi teshisi konduktan sonra gastrointestinal sistem taramasını kimlere önerirsiniz? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Post menapozal dönemdeki kadınlar
☐ Menorajisi olan tekrarlayan demir eksikliği olan hastalar

Vaka 1: 45 yaşında, herhangi bir hastalığı olmayan bir kadın hastanın Hb değeri 8 g/dl bulunuyor. Tetkikleri sonucunda demir eksikliği anemisi saptanıyor.

Asğıdaki 4 sorunun Vaka 1 dikkate alınarak cevaplanması istenmektedir.

15. Hastaya onereceğiniz tedavi ne olmalıdır? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Oral demir preparatı, +2 değerlikli (oroferon, ferrosanol...)
☐ Oral demir preparatı, +3 değerlikli (ferrum fort, ferpleks...)
☐ Parenteral demir (venofer, ferinject...)
☐ Eritrosit suspansiyonu

16. Aynı hastanın trombosit değeri 800.000/uL (referans: 140-450 U/L) bulunuyor. Yaklaşımınız nasıl olur? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Hematologa yönlendiririm.
☐ Demir eksikliği anemisine sekonder olduğunu düşünürüm.
☐ Parenteral demir tedavisi veririm.
☐ Eritrosit transfüzyonu yaparım.

17. Bu hastada demir tedavisi ne kadar süre ile yapılmalıdır? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Hb normal düzeye ulaşana kadar
☐ Hb düzeyi normal düzeye geldikten sonra 3-6 ay süresince

Ek 3. (Devam) Aile Hekimlerinin Demir Eksikliği İle İlgili Tanı Ve Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi Hakkında Anket Soruları

18. Oral demir tedavisi ile Hb degerinde yukselme olmazsa neler dusunulebilir? (Birden cok secenek isaretlenebilir) *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Colyak hastaligi
☐ Kanama
☐ H. Piloni enfeksiyonu
☐ Beraberinde diger anemi sebepleri

19. Vaka 2: 25 yasinda kadin hasta Hb degeri 6,5 bulunuyor. Anemisinin uzun yillardir oldugunu soyluyor. Anemi acisindan semptomatik olmayan bu hastaya tedavi oneriniz nedir? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Oral demir preparati, +2 degerlikli (oroferon, ferrosanol...)
☐ Oral demir preparati, +3 degerlikli (ferrum fort, ferpleks...)
☐ Parenteral demir (venofer, ferinject...)
☐ Eritrosit suspansiyonu

20. Vaka 3: 70 yasinda koroner arter hastaligi olan bir hasta göğüs agrisi ve nefes darligi nedeniyle basvurdugunda Hb degeri 7,5 bulunuyor. Tetkiklerinde demir eksikligi anemisi tespit ediliyor. Tedavi oneriniz nedir? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Eritrosit suspansiyonu
☐ Parenteral demir
☐ Eritrosit suspansiyonu sonrasi oral demir tedavisi
☐ Eritrosit suspansiyonu sonrasi IV demir tedavisi

