

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN VAKALARDA ENDOSKOPİK
MALİGNİTE ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.ABDULLAH ÜZEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MEHMET ALİ KÖSEKLİ

BOLU, ŞUBAT - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Abdullah ÜZEN tarafından hazırlanan “**DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN VAKALARDA ENDOSKOPİK MALİGNİTE ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

16/02/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞCI
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

Aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 19.09.2023 tarih, 2023/303 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
ABDULLAH ÜZEN

ÖZET

**ASEMPTOMATİK DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN VAKALARDA
ENDOSKOPIK MALİGNİTE ARAŞTIRILMASI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
ABDULLAH ÜZEN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MEHMET ALİ KÖSEKLİ)**

**BOLU, ŞUBAT - 2024
XV+ 59**

Giriş: Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre anemi, hemogloblin düzeyinin yetişkin erkeklerde 13 g/dL, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dL, gebe olan kadınlarda 11 g/dL'nin altında olmasıdır. DSÖ Küresel Anemi Veri Tabanına göre anemi vakalarının %50'si demir eksikliği anemisi. Anemi olmadan demir eksikliğinin küresel prevalansı tam bilinmemekle beraber tahmin edilen rakam demir eksikliği anemisinin iki katıdır. Demir eksikliği (DE) veya demir eksikliği anemisinin (DEA) en yaygın sebepleri arasında gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları yer almaktadır. Kanama yapan sebeplerden biri de GİS maligniteleridir. Bu çalışmamızda anemisiz DE veya DEA olan vakalarda malignite sıklığını araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniğinde Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında DE veya DEA açısından tetkik edilen, üst ve/veya alt GİS endoskopi yapılan hastalar alındı. Demir eksikliğini açıklayabilecek karaciğer sirozu, ileri evre kronik böbrek yetmezliği (KBY), GİS malignitesi, bariz üst veya alt GİS kanama, geçirilmiş mide veya ince bağırsak rezeksiyonu, hematolojik hastalık, çölyak hastalığı tanısı olanlar ile premenapozal kadınlar çalışmadan dışlandı. Olguların yaş, cinsiyet, komorbidite, rutin kullandıkları ilaçlar, kan tetkik sonuçları dökümanite edildi. Demir eksikliği olan vakalar kan sonuçlarına göre anemisi olan ve anemisi olmayan alt gruplarına ayrılarak parametrelerin malignite ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 190 kadın, 177 erkek olmak üzere 367 olgu dahil edildi. 20 olguda GİS malignitesi, 3 olguda ise GİS dışı malignite saptandı. GİS malignitesi saptananların yaşı istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek hesaplandı. GİS malignitesi sıklığı erkeklerde (%8,42) kadınlara (%2,26) göre anlamlı yüksek bulundu. GİS malignitesi sıklığı anemisi olanlarda (%7,09, 18/254) anemisi olmayanlara göre (%1,77, 2/113) anlamlı yüksek bulundu. Gaitada gizli kan (GGK) testi pozitif olan vakalarda GİS malignitesi sıklığı (%11,69) GGK testi negatif olanlara göre (%2,52) anlamlı yüksek görüldü.

Sonuçlar: Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar, hastanın anemi durumu, yaş, cinsiyet ve GGK sonucunun GİS malignitesi riski açısından önemli faktörler olduğunu gösterdi. Bu nedenle demir eksikliği olan kişilerin endoskopik değerlendirme açısından aciliyet durumunun belirlenmesinde aile öyküsü ve alarm semptomları ile beraber yaş, cinsiyet, anemi olup olmaması ve GGK sonucunun da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELEER: Demir Eksikliği, Demir Eksikliği Anemisi, Endoskopi, Gastrointestinal Malignite



ABSTRACT

ENDOSCOPIC MALIGNANCY INVESTIGATION IN CASES WITH ASYMPTOMATIC IRON DEFICIENCY

THESIS IN MEDICINE

ABDULLAH ÜZEN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. MEHMET ALİ KÖSEKLİ)

BOLU, FEBRUARY 2024

XV+59

Introduction: According to the World Health Organisation (WHO), anaemia is a haemoglobin level below 13 g/dL in adult men, 12 g/dL in non-pregnant women and 11 g/dL in pregnant women. According to the WHO Global Anaemia Database, 50% of anaemia cases are iron deficiency anaemia. The global prevalence of iron deficiency without anaemia is unknown, but the estimated figure is twice that of iron deficiency anaemia. Gastrointestinal tract (GI) bleeding is one of the most common causes of iron deficiency (ID) or iron deficiency anaemia (IDA). One of the causes of bleeding is GI malignancies. In this study, we aimed to investigate the frequency of malignancy in patients ID without anemia or IDA.

Material-Method: Patients who were examined for ID without anemia or IDA and who underwent upper and/or lower GI endoscopy between January 2018 and December 2022 at Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine Hospital Internal Medicine Gastroenterology Outpatient Clinic were included in our study. Patients with liver cirrhosis, advanced chronic renal failure (CRF), GI malignancy, overt upper or lower GI bleeding, previous gastric or small bowel operation, haematological disease, celiac disease, and premenopausal women were excluded from the study. Age, gender, comorbidity, routine medications, blood test results were documented. Cases with iron deficiency were divided into subgroups with and without anaemia according to blood test results and the relation of the parameters with malignancy was evaluated.

Results: 367 cases, 190 women and 177 men, were included in our study. GIS malignancy was detected in 20 cases, and non-GI malignancy was detected in 3 cases. The age of those diagnosed with GI malignancy was calculated to be statistically significantly higher. The frequency of GI malignancy was found to be significantly higher in men (8.42%) than in women (2.26%). The frequency of GI malignancy was found to be significantly higher in those with anemia (7.09%, 18/254) than in those without anemia (1.77%, 2/113). The frequency of GI malignancy in cases with a positive fecal occult blood test (FOBT) was significantly higher (11.69%) than in cases with a negative FOBT (2.52%).

Conclusions: The results of our study showed that anaemia status, age, gender,

and the result of the FOBt were important factors in terms of the risk of GI malignancy. Therefore, we think that age, gender, whether has anaemia or not, and the result of FOBt should be taken into consideration in addition to family history and alarm symptoms in determining the urgency status of patients with iron deficiency for endoscopic evaluation.

KEYWORDS: Iron Deficiency, Iron Deficiency Anaemia, Endoscopy, Gastrointestinal Malignancy



İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER	x
TABLO LİSTESİ	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ.....	xv
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1 Anemi	1
2.1.1 Aneminin tanımı	1
2.1.2 Anemilerin Sınıflandırılması	1
2.1.3 Demir Eksikliği Anemisi	4
2.2 Gastrointestinal Sistem Kanseri	19
2.2.1 Mide Kanseri	19
2.2.2 Kolorektal Kanseri.....	20
3. GEREÇ-YÖNTEM	22
3.1 Çalışma Grubu	22
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	22
3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	22
3.2 İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR.....	48

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 4.1 Olguların cinsiyetleri ile GİS malignite durumları	Error! Bookmark not defined.
Şekil 4.2 Olguların anemi durumlarıyla GİS malignite durumları	33
Şekil 4.3 Olguların GGK sonuçlarıyla GİS malignite durumları.....	33



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1.2.1 Anemilerde morfolojik sınıflandırma	2
Tablo 2.1.2.2 Anemilerde patofizyolojik sınıflandırma	3
Tablo 2.1.3.3.1 Kan kaybına bağlı demir eksikliği sebepleri	9
Error! Bookmark not defined.	10
Tablo 2.1.3.5 Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı	18
Tablo 4.1 Olguların yaş ve cinsiyetleri	25
Tablo 4.2 Olguların cinsiyetlerine göre yaşları	25
Tablo 4.3 Olguların anemi durumuna göre yaş ve cinsiyetleri	26
Tablo 4.4 Olguların kronik hastalıkları	26
Tablo 4.5 Olguların kullandığı ilaçlar	27
Tablo 4.6 Olguların laboratuvar sonuçları	28
Tablo 4.7 Olguların anemi, ggk, çölyak ve malignite durumları	29
Tablo 4.8 Olguların GİS malignite durumuyla yaşlarının karşılaştırılması	30
Tablo 4.9 Olguların cinsiyet, anemi ve GGK durumuyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.10 Olgulardan DEA olanların cinsiyet, çölyak ve GGK durumuyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.11 Olgulardan anemisiz DE olanların cinsiyet, çölyak ve GGK durumuyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.12 Olguların kronik hastalık durumlarıyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.13 Olguların kullandıkları ilaçlarla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	35
Tablo 4.14 Olgulardan DEA olanların kullandıkları ilaçlarla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	35
Tablo 4.15 Olgulardan anemisiz DE olanların kullandıkları ilaçlarla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	36
Tablo 4.16 Olguların laboratuvar sonuçlarıyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	37
Tablo 4.17 Olgulardan anemisiz DE olanların laboratuvar sonuçları ile GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	38
Tablo 4.18 Olgulardan DEA olanların laboratuvar sonuçları ile GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması	39

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ASA	: Asetilsalisilik asit
CRP	: C- Reaktif protein
SVH	: Serebrovasküler hastalık
Dcytb	: Duodenal sitokrom b
DE	: Demir eksikliği
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DM	: Diyabetes mellitus
DMT-1	: Divalent metal transporter-1
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
DOAK	: Direkt oral antikoagülan
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EOS	: Eozinofil
FAP	: Familial adenomatöz polipozis
FİT	: Fekal immunochemical test
FOBt	: Fecal occult blood test
GGK	: Gaitada gizli kan
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HCC	: Hepatocellular carcinoma
HCP-1	: Heme carrier protein-1
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HIF-2α	: Hypoxia-inducible factor 2- α
HNPCC	: Hereditary nonpolypolyposis colorectal cancer
HO-1	: Hem oksijenaz-1
HT	: Hipertansiyon
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İRİDA	: İron-refractory iron deficiency anemia
KAH	: Koroner arter hastalığı

KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KRK	: Kolorektal kanser
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LYM	: Lenfosit
MCH (OEH)	: Mean corpuscular hemoglobin (Ortalama eritrosit hemoglobini)
MCV (OEH)	: Mean corpuscular volume (Ortalama eritrosit hacmi)
MON	: Monosit
NEU	: Nötrofil
NSAİD	: Nonsteroid antiinflmatuvar ilaç
PLT	: Platelet
RBC (KKH)	: Red blood cells (Kırmızı kan hücresi, eritrosit)
RES	: Retiküloendotelyal sistem
RDW (EDH)	: Red cell distribution width (Eritrosit dağılım hacmi)
SOD-2	: Süperoksit dismutaz-2
sTfR	: Serum transferrin reseptörü
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TS	: Transferrin saturasyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: White blood cells (Beyaz kan hücresi, lökosit)

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresi boyunca bilgi ve tecrübeleri ile gelişimimize katkıda bulunan, tez sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ başta olmak üzere, Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLA V, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI'ya teşekkür ederim.

Asistanlık süresince beraber çalışmaktan keyif aldığım Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görev yapan uzman ve asistan meslektaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemin en büyük vesileleri olan anne-babama, iyi-kötü her günümde yanımda olup bana destek olan eşime, hayatıma anlam katan çocuklarıma içtenlikle teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anemiyi, hemoglobin düzeyinin 15 yaşından büyük erkeklerde 13gr/dL, 15 yaşından büyük gebe olmayan kadınlarda 12gr/dL, gebelerde ise 11gr/dL'nin altında olması şeklinde tanımlamaktadır(1). Demir eksikliği (DE) eritropoezi etkilemeden sadece demir testlerinde düşüklük olarak görülebileceği gibi hemoglobin düşüklüğüne sebep olarak demir eksikliği anemisi (DEA) olarak da görülebilir. Anemi olsun veya olmasın DE'nin laboratuvar bulguları, serum demiri ve ferritin düzeyinin düşmesi, total demir bağlama kapasitesinde artış, transferrin saturasyonunun düşüş olmasıdır(2).

Anemisiz DE ve DEA dünya genelinde yaygın bir sağlık sorunu olup DSÖ 2011 yılında dünya çapında anemi yaygınlığının çocuklarda %42, hamile olmayan kadınlarda %29 ve hamile kadınlarda %38 olarak hesaplamıştır(3).

DE nedeni cinsiyet, yaş ve yaşanan ülkenin gelişmişlik seviyesine göre farklılık göstermektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda en yaygın sebep menstrüasyon kanaması ve gebelik iken erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda en sık sebep gastrointestinal patolojilerdir. Gelişmekte olan ülkelerde ayrıca yetersiz beslenme ve paraziter enfeksiyonlar da etyolojide öne çıkmaktadır (4).

Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda DE'nin altta yatan nedenleri arasında %30 oranında gastrointestinal sistem (GİS) patolojileri yer alır. Bu patolojilerin üçte birini, yani tüm nedenlerin %10'unu maligniteler oluşturur (5). DEA tanısı konulan ve 695 hastanın dahil edildiği bir çalışmada olguların %13,1'ine malignite, %11,2'sine gastrointestinal malignite tanısı konulmuştur (6).

Anemisiz DE veya DEA olan hastalarda etyolojinin araştırılması konusunda görüş birliği olmakla beraber bu hastaların hangisine tanı amaçlı endoskopik işlem yapılması gerektiği konusu tartışmalıdır. Toplumda yüksek oranda bulunan DE/DEA'nın araştırılmasında invazif ve maliyetli bir işlem olan endoskopinin maliyet etkin ve tanısal açıdan verimli kullanılması gerektiği açıktır. Endoskopi ile tanı konulabilen olası DE/DEA sebeplerinden en mortal seyreden ve en yüksek ekonomik yüke sebep olanları GİS maligniteleridir.

Bu çalışmada kliniğimizde DE/DEA açısından tetkik edilen hastalarda dahil edilme ve dışlanma kriterleri çerçevesinde retrospektif olarak malignite sıklığını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Anemi

2.1.1 Aneminin tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) uzmanlar komitesinin 1967 yılında yayınladığı ve yaygın bir şekilde referans kabul edilen tanımlamasına göre hemoglobinin yetişkin erkeklerde 13g/dl, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl, gebe olan kadınlarda ise 11 g/dl altında olması anemi olarak kabul edilir(7). Hemoglobin alt sınırı etnik ve coğrafik değişkenlere göre 1-2g/dl değişkenlik gösterebilir(8).

2.1.2 Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler; morfolojik, patofizyolojik ve klinik olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılabilir(8,9).

2.1.2.1 Anemilerin Morfolojik

Sınıflandırılması

Ortalama eritrosit hacmini (Mean Corpuscular Volume [MCV]) baz alarak yapılan sınıflandırmadır. MCV <80 fL ise mikrositik anemi, MCV 80-100 fL ise normositik anemi, MCV >100 fL ise makrositik anemi olarak tanımlanır(8). Anemilerin morfolojik sınıflandırması Tablo 2.1.2.1’de gösterilmiştir.

2.1.2.2 Anemilerin Patofizyolojik

sınıflandırılması

Anemi oluşmasına sebep olan patofizyolojik mekanizma baz alınarak yapılan sınıflandırmadır. Patofizyolojik sınıflandırma genel olarak, eritrosit üretiminde yetersizlik, eritrosit yıkımında artış ve kanama olarak üçe ayrılır(8). Patofizyolojik sınıflandırma Tablo 2.1.2.2’de gösterilmiştir.

2.1.2.3 Anemilerin Klinik Sınıflandırılması

Anemiler klinik olarak akut (genellikle kanama veya hemoliz) ve kronik olarak sınıflandırılabilir(8).

Tablo 2.1.2.1 Anemilerde Morfolojik Sınıflandırma

A) Mikrositik anemiler
Demir eksikliği anemisi
Talasemiler
Kronik hastalık anemisi (geç dönem)
Sideroblastik anemiler (konjenital, alkol, kurşun, ilaçlar)
Bakır eksikliği, çinko intoksikasyonu
B) Normositik anemiler
Akut kanamalar
Demir eksikliği anemisi (erken dönem)
Kronik hastalık anemisi
Kemik iliği baskılanması (Aplastik anemi, kazanılmış saf eritroid aplazisi)
Kronik böbrek yetmezliği
Endokrinolojik bozukluklar (hipotiroidizm, hipofiz yetmezliği)
C) Makrositik anemiler
Vitamin B12 eksikliği
Folat eksikliği
Miyelodisplastik sendrom
Alkol bağımlılığı
Akut miyeloid lösemiler
Multipl miyelom ve diğer plazma hücre diskrazileri
Karaciğer hastalıkları
Bazı ilaçlara bağlı gelişen anemiler (hidroksiüre, kemoterapi ilaçları)
Retikülositoz (hemolitik anemiler, Fe, B12, folat replasman tedavilerine yanıt)

Tablo 2.1.2.2 Anemilerde Patofizyolojik Sınıflandırma

A)Eritrosit yapımında azalma
*Hemoglobin sentezinde azalma/bozulma -Demir eksikliği anemisi -Talasemiler -Sideroblastik anemi -Kurşun intoksikasyonu -Konjenital atransferrinemi ve idiyopatik pulmoner hemosideroz *DNA sentezinde bozulma -B12 vitamini eksikliği -Folik asit eksikliği -Pürin ve pirimidin metabolizmasında konjenital veya edinsel bozukluk *Hemopoetik kök hücrede çoğalma veya farklılaşma bozukluğu -Aplastik anemi -Lösemi veya miyelodisplastik sendromlar *Eritroid progenitör veya diğer öncü hücrelerde çoğalma veya farklılaşma kusuru (primer /sekonder) -Saf eritroid hücre aplazisi -Kronik böbrek yetmezliği -Endokrinolojik bozukluklar -Konjenital diseritropoetik anemi *Eritropoetik düzenlemede bozukluk -Düşük oksijen afiniteli hemoglobin bozuklukları *Birden fazla mekanizma veya bilinmeyen nedenle oluşan anemiler -Kronik hastalık anemisi -Kemik iliği tutulumuna bağlı anemiler -Demir, folat, B12 vitamin eksikliği dışındaki nütrisyon bozukluklarına bağlı anemiler
B)Eritrosit yıkımında artış
*Hemolitik anemiler *Eritrosit membran defektleri *Enerji metabolizması bozuklukları *Globin yapı ve sentezinde bozukluk *Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri *İmmün mekanizmalı yıkım *İmmün mekanizmalı olmayan yıkım
C)Kan kaybı
*Akut veya kronik kan kaybı

2.1.3 Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği (DE) vücuttaki toplam demir ağırlığının azalmasını ifade eder. DE ile eş zamanlı eritropoezin azalması ve hemoglobinde düşüş olması ise demir eksikliği anemisi (DEA) olarak isimlendirilir. DSÖ, DE'yi dünyadaki en yaygın beslenme eksikliği olarak tanımlamıştır ve dünya nüfusunun %30'u bu durumdan etkilenmektedir(10). DEA, 1990-2010 yılları arasında 187 ülkede hastalık yüküne ilişkin çok sayıda raporun analizi, okul öncesi çocuklar ve genç kadınlar gibi risk altındaki kişilerde anemi yüküne ilişkin bir araştırmanın da doğruladığı üzere, aneminin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir(11,12).

2.1.3.1 Demir Mekanizması

Demir, hücre yaşamı için vazgeçilmez eser bir elementtir. İşlevleri için demire ihtiyaç duyduğu iyi bilinen proteinler arasında, oksijen taşınmasında işlev gören hemoglobin ve miyoglobin, hem solunum hem de detoksifikasyon için gerekli olan sitokromlar, oksidatif metabolizma için gerekli olan akonitaz ve diğer proteinler, DNA sentezinde hız sınırlayıcı adımı katalize eden ribonükleotid redüktaz ve diğerleri yer almaktadır(13). Demir aynı zamanda önemli potansiyel toksisiteye sahip redoks aktif bir elementtir. İndirgenmiş demir (Fe 2+) hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek DNA, lipitler ve proteinlere zarar verebilen oldukça reaktif bir radikal olan hidroksil radikalini ürettiği fenton reaksiyonu yoluyla serbest oksijen radikallerinin oluşumunu kolaylaştırabilir(14). Demir elementi çok kolay elektron alışverişi yaparak ferröz (Fe 2+) ve ferrik (Fe 3+) formlara dönüşebilen bir elementtir(15).

Erişkin bir erkek vücudunda ortalama 3-5 gram demir vardır, erişkin kadınlarda premenopozal dönemde demir depoları genellikle azalır, menopoz sonrasında erişkin erkeklerin seviyesine ulaşır(16,17). Vücuttaki demirin %60-70'i kemik iliği ve vasküler sistemdeki eritrositlerde, %10'u kas miyoglobini ve demir içeren enzimlerin yapısında yer alırken, kalan %20-30'u hem yapısında olmayan demir olup ferritin veya hemosiderin olarak hepatosit ve retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarında depo halinde bulunmaktadır. Total vücut demirinin yalnızca %0.1'i plazma transferine bağlı halde dolaşımda yer alır(16,18).

Vücuttaki demir elementinin doğal bir atılım yolu bulunmamaktadır. Gastrointestinal sistem veya deriden epidermal hücre dökülmesi şeklinde ve

kadınlarda menstrüel kanama şeklinde kayıp olmaktadır. Ayrıca üriner sistemden ve terleme yoluyla deriden çok az miktarda kayıp olmaktadır. Yetişkin erkek ve postmenopozal kadınlarda günlük ortalama demir kaybı 0.6-1.6mg arasındadır(19). Alınan gıdalardan günlük 1-2 mg demir emilirken hemoglobin sentezi için günlük 20-25 mg demir gerekir, sentez için gerekli demirin karşılanması için yaşanan eritrositlerin yıkılmasıyla açığa çıkan demirin geri dönüştürülmesi ve sistem içinde sıkı bir şekilde düzenlenmesi gerekir(16). Demir düzenlenmesinin başlıca bölgeleri; diyetteki demirin emildiği duodenum ve proksimal jejunum, eritrosit hücrelerinin üretildiği kemik iliği, fazla demirin depolandığı karaciğer, yaşlı eritrositlerin yıkıldığı ve açığa çıkan demirin geri dönüştürüldüğü RES'deki dalak ve diğer hücreleridir. Bu işlevleri yerine getiren hücre tipleri duodenum ve proksimal jejunumdaki enterosit, kemik iliğindeki retikülosit, dalak, karaciğer ve RES'deki makrofajlardır. Alınan gıdadaki demirin normalde %10-20'si emilmektedir, demir depolarının azalması durumunda emilim 3-4 kat artmaktadır. Özetle vücudun demir kapasitesi öncelikle emilim kontrolü ile sağlanır(20).

Tipik bir Avrupa diyeti günlük yaklaşık 15 mg demir içerir. Bu diyetle 1-2 mg hem demiri 10-15 mg nonhem demir bulunur. Hem demirin %30'u nonhem demirin %10'u emilirse toplam demir emilimi 1-2mg/gün olur(21). Demir emilimi, bağırsağın üst kısımlarında, özellikle duodenumda ve proksimal jejunumda meydana gelen karmaşık mekanizmalarla olmaktadır. Bağırsak epitel hücresi enterositlerin bağırsak lümenine bakan kısmı yani diyetle temas eden apikal membran demirin emilimini sağlarken dolaşım sistemiyle temas eden bazolateral membran ise hücre içindeki demirin dolaşıma atılmasını sağlar. Diyetle hem ilişkili demir (hemoglobin, miyoglobin gibi hemoproteinlerin yapısında) veya nonhem demir olmak üzere iki farklı formda demir bulunur. Diyetteki demir belirgin bir şekilde ferriktir (Fe^{3+}), 3'ün üzerindeki pH'da çok az çözünür ve bu nedenle zayıf bir şekilde emilir. Buna karşılık, ferröz demir (Fe^{2+}), duodenumda görülen 7-8 pH'da bile daha fazla çözünür, sonuç olarak daha kolay emilir. Diyetteki hem demiri midenin asidik pH'si ile mide ve bağırsaktaki proteazlar sayesinde hemoproteinlerden ayırır. Hem ilişkili demir ferrik (Fe^{3+}) forma dönüşerek Hemin meydana gelir. Hemin, henüz tam bilinmeyen mekanizma ile hem taşıyıcı protein 1 (Heme Carrier Protein 1, HCP1) tarafından enterositlere alınır. Nonhem demir mide asidi ve duodenumda askorbat bağımlı

duodenal sitokrom b (Dcytb) tarafından ferrik redüktaz aktivitesi ile ferrik (Fe^{3+}) formadan ferröz (Fe^{2+}) forma dönüştürülür, sonra bağırsak mukozası apikal membranında yerleşik Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) tarafından enterositlere alınır(22–26). Eğer vücutta demir depoları yeterli ise emilen demir enterositlerde ferritine bağlanarak depolanır, eğer depoalanan demir kullanılmazsa enterositlerin doğal yaşam döngüsü tamamlandığında içindeki ferritin demiri ile bağırsak lümenine dökülür. Eğer vücudun demir ihtiyacı varsa enterositlere alınan demir ferroportin tarafından bazolateral membrana taşınır. Bazolateral membrandan taşıyıcı protein olan transferrine aktarılır. Bu aktarım sırasında bir ferooksidaz olan Hephaestin tarafından ferröz (Fe^{2+}) formdan ferrik (Fe^{3+}) forma okside olur. Her bir transferrin proteinine 1 veya 2 ferrik (Fe^{3+}) demir bağlandıktan sonra kullanılmak veya depolanmak üzere ilgili dokuya taşınır. Diyetten vücudun demir ihtiyacının az bir kısmı karşılanırken diğer yandan yaşlanan eritrositler makrofajlarda yıkılarak günlük 20-25mg demir açığa çıkar. Bu demir eritropoezde kullanılmak üzere ferroportin tarafından taşıyıcı protein transferrine aktarılır. Aktarılma esnasında enterositlerden farklı olarak seruloplazmin tarafından ferröz (Fe^{2+}) formdan ferrik (Fe^{3+}) forma okside olur(27).

Bağırsaktaki demir emilimi hepsidin bazlı homeostatik kontroller tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir(28). Hepsidin, esas olarak karaciğerde sentezlenen bir peptid hormonudur. Hepsidin, hücrelerden demir ihraç eden ferroportine bağlanıp onun bozulmasını indükleyerek enterositlerin ve dalaktaki makrofajların neden olduğu plazma demir seviyesindeki dalgalanmaları ayarlayan bir akut faz reaktanı olarak işlev görür(29). Hepsidin salınımı dolaşımdaki ve dokudaki yüksek demir seviyelerine veya sistemik inflamasyon, enfeksiyona yanıt olarak artar(30). Demir eksikliği ve doku hipoksisi gibi durumlarda kemik iliğinde eritropoezin genişlemesi için hepsidin sentezi engellenir(28,30). Hepsidin aynı zamanda günün erken saatlerinde demir emilimine cevaben artarak günün geri kalan kısmında demir emilimini azaltır. Demir eksikliği ve karaciğer yetmezliğinde ise hepsidin düzeyi azalarak demir emilimi artar. Hepsidin proteininin eksik veya hatalı üretimine neden olan HFE gen mutasyonunda aşırı demir emilimi ve demir depolanması ile karakterize Hemokromatozis hastalığı meydana gelir(31–36). Bağırsak mukozasının hipoksik olması durumunda Hipoksi ile indüklenebilir faktör-2 alfa (Hypoxia-inducible factor 2- α , HIF-2 α) tarafından HCP1, DMT1 ve

Dcytb proteinlerinin transkripsiyonu uyarılır(37–39). Bu mekanizma sayesinde dolaşım bozukluğu veya anemi durumunda bağırsaktan demir Emilimi artmaktadır.

Hem demiri kaynakları (balık, kümes hayvanları ve kırmızı et), nonhem demir kaynaklarına (bitkisel) göre daha yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir (%30'a karşı <%10). Hem ilişkili demir Emilimi diyet içeriğinden çok etkilenmezken, başta bitkisel kaynaklı fitatlar veya tanenler olmak üzere çeşitli kompleksler nonhem demirin Emilimini azaltır. Askorbik asit ve diyetdeki diğer asidik bileşenler ise demir Emilimini artırır(40,41). Proton pompa inhibitörleri gibi bazı ilaçlar demir Emilimini azaltabilir(42). Bazı spesifik bakteriler enterositlerden demir alımını bloke eden metabolitler üretebildiğinden demir Emilimini etkileyebilir(43).

2.1.3.2 Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyolojisi

Küresel anemi prevalansı 2010 yılında %32,9 olarak hesaplanmış olup, DSÖ Küresel Anemi Veri Tabanına göre anemi vakalarının %50'si demir eksikliği anemisidir(44). DSÖ, 2011 yılında dünya çapında anemi yaygınlığının çocuklarda %42, hamile olmayan kadınlarda %29, hamile kadınlarda %38 olduğunu öngörmüştür(3). Anemi olmadan DE'nin küresel prevalansı tam bilinmemekle beraber tahmin edilen rakam DEA'nın iki katıdır. Önleme programları sayesinde DEA oranları küresel olarak azaltmıştır. DEA prevalansı şu anda Orta ve Batı Afrika ile Güney Asya'da en yüksek seviyededir(11,12). Sanayileşmiş Batı ülkelerinde bile aneminin en yaygın tipi DEA'dır(11). Özellikle bebekler, küçük çocuklar, premenopozal veya hamile kadınlar ve yaşlı insanlar DEA açısından yüksek risk altındadır(45).

2.1.3.3 Demir Eksikliğinin Nedenleri ve Risk Faktörleri

Anemi olsun veya olmasın demir eksikliği temel olarak kan kaybı, demir Emiliminde yetersizlik ve demirden fakir beslenme olmak üzere 3 şekilde meydana gelir.

Gelişmekte olan ülkelerde, anemisiz DE veya DEA tipik olarak yetersiz diyet alımından, bağırsak paraziti kolonizasyonuna bağlı kan kaybından veya her

ikisinden kaynaklanmaktadır(11). Gelişmiş ülkelerde ise belirli beslenme alışkanlıkları (vejetaryen beslenme vb.) ve patolojik durumlar (kronik kan kaybı, malabsorpsiyon vb.) en yaygın nedenlerdir(11). Paradoksal olarak, yüksek gelirli ülkelerde DEA prevalansını azaltmak, düşük gelirli ülkelere kıyasla daha zor görünmektedir. Bu paradoks gibi görünen durumun nedeni, gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfus oranının daha yüksek olması ve yaşlı popülasyonda DE/DEA'nın daha yüksek oranda görülmesidir(11).

2.1.3.3.1 Kan kaybı

Kaynak açısından zengin toplumlarda DE'nin en yaygın sebebi açık veya gizli kanamadır(2,46–48). Hasta popülasyonuna göre gastrointestinal veya jinekolojik kayıplar ön plandadır. Hamilelik sırasındaki tipik demir kaybının hamilelik, doğum ve emzirme döneminde yaklaşık 1000 mg olduğu tahmin edilmektedir. Adet dönemindeki kan kayıpları, günde yaklaşık 1 mg demir kaybına neden olmaktadır(49). Rutin hemodiyaliz ile yılda 1-2 gram kadar demir kaybı olabilir, bu da büyük olasılıkla demir takviyesi olmaması durumunda demir açığına neden olur(50). Çeşitli vaka serilerinde DE'nin gastrointestinal tümörlerden de kaynaklandığı gösterilmiştir(51). Kan kaybına bağlı DE nedenleri Tablo 2.1.3.3.1'de gösterilmiştir.

2.1.3.3.2 Azalan Demir Emilimi

Demir, üst gastrointestinal kanalda emilir, maksimum emilim yeri ise duodenumdur(2). Demir emiliminin azalması, demir açısından zengin besinlere erişimin olduğu popülasyonda DE'nin önemli bir nedenidir. Çeşitli faktörler ve tıbbi durumlar diyetle alınan demirin normal alımını etkileyebilir. Örnekler arasında inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, atrofik (otoimmün) gastrit, helicobakter pylori enfeksiyonu, gastrik bypass ameliyatı ve bariatrik cerrahi gibi demir emiliminden sorumlu mukozal hücreleri etkileyen bozukluklar yer alır(52–55). Demir emilimini engelleyen İRİDA Sendromu gibi kalıtsal bozukluklar çok nadirdir(56,57).

Gastrointestinal semptomları olan veya oral demir takviyesine yeterli yanıt vermeyen kişilerde demir emiliminin azalmasına neden olan durumlar düşünülebilir. Demir emilimini azaltan sebepler belgelenmiş olsun veya olmasın, kanama şüphesi dışlanmalıdır. Demir emilini azaltan sebepler Tablo 2.1.3.3.2.'de gösterilmiştir.

2.1.3.3.1 Demirden Fakir Diyet

Hem demiri nonhem demire göre daha iyi emilir. Yapılan bir çalışmada hem demirinden fakir beslenen vejetaryen kişilerde DE olasılığının vejetaryen olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterildi(58). Ayrıca tanatlar (çayda bulunur), fosfatlar, fitatlar (tam tahıllarda ve tohumlarda bulunan mineral bağlayıcı bileşikler) ve kalsiyum içeriği yüksek gıdalar diyetteki demirin emilimini azaltarak demir eksikliğine sebep olabilir(59). Ancak bu besinlerin tek başına demir eksikliğine yol açma ihtimali çok düşük olduğundan DE durumunda detaylı değerlendirme yapılmadan demir açığı bu besinlerin tüketimine bağlanmamalıdır.

Tablo 2.1.3.3.1 Kan kaybına bağlı demir eksikliği sebepleri

• Ağır adet kanamaları
• Gebelik, doğum , emzirme
• Hemoptizi
• Hematüri
• Mide ülseri, gastrit
• Eksternal veya internal hemoroidler
• Gastrointestinal malignite
• Gastrointestinal telanjiektaziler, Herediter hemorajik telenjektazi
• Von Willebrand Hastalığı gibi kanama bozuklukları
• Gastrointestinal parazitler
• Sık kan bağıışı
• Cerrahi veya travma nedenli kan kaybı
• İyatrojenik kan kaybı (sık kan tetkiki)
• Hemodiyaliz

Tablo 2.1.3.3.2 Demir emilimini azaltan sebepler

*Çölyak hastalığı
*Atrofik/otoimmün gastrit
*Helikobakter pilori
*Bariatrik cerrahi
*Mide asiditesini azaltan ilaçlar (tek başına sebep olmazlar)
IRIDA gibi genetik bozukluklar (nadir)

*IRIDA: Iron refractory iron deficiency anemia

2.1.3.4 Demir Eksikliğinde Semptom ve Bulgular

Demir eksikliği olan yetişkinlerde ortaya çıkan semptomlar öncelikle anemiye bağlıdır. Aynı semptomlar, demir depoları ciddi derecede azalmış, serum ferritini aşırı düşük ancak anemik olmayan kişilerde de mevcut olabilir. Tipik semptomlar şunlardır(59).

- Tükenmişlik
- Pika (pagofaji, jeofaji)
- Huzursuz bacak sendromu
- Baş ağrısı
- Egzersiz intoleransı
- Efor dispnesi
- Zayıflık

Bu semptomlar çeşitli derecelerde mevcut olabilir, bazen DE tespit edilip tedavi edilene kadar hiç fark edilmeyebilir. Birçok hasta ancak başarılı bir demir replasmanından sonra geriye dönüp baktığında yorgunluk, halsizlik, egzersiz intoleransı ve/veya pika olduğunu fark eder.

Pika yiyecek olarak uygun olmayan maddeleri yeme isteği veya zorunluluğu anlamına gelir. Sık görülen örnekler buz yeme (pagofaji), kil veya kir gibi toprak maddesi yeme (jeofaji) isteğidir. Pika maddenin mevcudiyetine, kültürel kabullere göre değişir. Genel olarak pika birçok klinik durumda görülebilir ve DE'ye özgü değildir. Ancak pagofajinin DE'ye oldukça spesifik olduğu düşünülmektedir(60–62).

Beetüri, pancar alımını takiben idrarın kırmızıya döndüğü bir fenomendir. Beetüri DE olan bireylerde %50-80 oranında görülebilmekle beraber sağlıklı bireylerde de %10-15 oranında görülebilmekte, dolayısıyla DE'ye özgü değildir(63,64).

Huzursuz bacak sendromu - Willis-Ekbom Hastalığı olarak da adlandırılan Huzursuz Bacak Sendromu (Restless Legs Syndrome), hareketsizlik dönemlerinde bacakları hareket ettirmek için hoş olmayan veya rahatsız edici bir dürtünün olduğu bir bozukluktur. Rahatsızlık, genellikle anlık olarak hareketle giderilir. Merkezi sinir sistemindeki bir dizi değişiklik huzursuz bacak sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada DEA olan grupta huzursuz bacak sendromu, kontrol grubuna göre 9 kat daha yüksek görüldü(65). Uluslararası

Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu'nun 2018 kılavuzu, oral veya intravenöz demir replasmanı konusunda bir fikir birliği sağlamaktadır. Bazı klinisyenler, demir parametreleri normal olsa bile semptomlarda azalma sağladığı için demir tedavisini desteklemektedir(66).

Duygudurum değişiklikleri - Depresif ruh hali veya sinirlilik sıklıkla DE'nin bir belirtisi olarak gösterilmektedir. Yaşları 20-44 arasında değişen 2516 vakadan oluşan bir seride, prevalans oranı 1.27 olarak ölçülmüş, depresyon veya sinirlilik sebebi olabilecek diğer faktörler düzeltildikten sonra bile DE depresif semptomlarla korelasyon göstermiştir(67).

İşitme kaybı - Yetişkinlerde DE ile işitme kaybı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. 300.000'den fazla yetişkini kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında bu ilişki kanıtlanmıştır(68).

Anemi olsun ve olmasın DE olan bireylerde fizik muayene normal olabileceği gibi aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlası görülebilir(59,69)

- Solgunluk
- Kuru veya pürüzlü cilt
- Dil ağrısı veya ağız kuruluğunun eşlik edebildiği dil papillalarının kaybıyla birlikte atrofik glossit(70)
- Cheilosis (angular cheilitis)
- Koilonychia (kaşık tırnak)
- Disfajinin eşlik edebileceği özofagial web (örneğin, Plummer-Vinson veya Patterson-Kelly sendromu; nadir)
- Alopesi (özellikle şiddetli vakalarda; nadir)(71)
- Chlorosis (soluk, hafif yeşil ten; son derece nadir)

Yukarıdaki bulgulardan klorozis ve Plummer-Vinson Sendromu gibi şiddetli olanlar 1900'lerde yaygın olarak bulunurken, günümüzde neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır(72,73). Şiddetli anemisi olan hastalarda taşikardi, kardiyak üfürüm veya (nadiren) hemodinamik instabilite görülebilir(59).

Gastrointestinal kan kaybı olan kişilerde gaitada açık veya gizli kan görülebilir. Bununla birlikte, gaitada kan bulunmaması, gastrointestinal kanama olasılığını (veya gastrointestinal kanamanın kaynağının değerlendirilmesi ihtiyacını) ortadan kaldırmaz, çünkü kanama çok az veya aralıklı olabilir.

2.1.3.5 Demir Eksikliğinde Teşhis ve Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliğinin gelişimi ve ilerleme hızı, bireyin yaş, cinsiyet ve kararlı durum demir dengesinin yanı sıra demir veya kan kaybının derecesi, süresi ve hızına bağlıdır. Laboratuvar bulgularındaki ilerleyici değişikliklerle de gösterildiği gibi, DE birkaç aşamada ortaya çıkar. Bu aşamalar, önce demir depolarının, ardından hemoglobin sentezi için gerekli demirin tükenme derecesine göre tanımlanır. Sonuçta negatif demir dengesi devam ederse DE özellikleri gösteren eritrositlerin üretimi ve anemi meydana gelir(2,74).

İlk aşamada anemi olmadan demir depoları tamamen tükenebilir. Normal hemoglobin sentezi için gerekli demir elementi eritrositlerin günlük yıkılımından elde edilen demir havuzundan karşılanır. Ancak daha fazla demir kaybı olması durumunda birey anemi gelişimine karşı savunmasız hale gelir. Aneminin başlangıcında normal mutlak retikülosit sayısı ile birlikte normositik anemi görülür. DE derinleştikçe, klasik DEA bulguları olan hipokromik (düşük MCH [Mean Corpuscular Hemoglobin: ortalama eritrosit hemoglobini]) ve mikrositik (düşük MCV [Mean Corpuscular Volume: ortalama eritrosit hacmi]) eritrositlerin dolaşıma katılmasıyla sonuçlanır. Ancak B12 vitamin eksikliği eşlik ederse normositer hatta makrositer anemi görülebilir. Demir eksikliği anemisinde retikülosit üretimi arttırılamaz ve retikülosit sayısı uygunsuz bir şekilde düşük olur. DE'ye yanıt olarak ortaya çıkan bazı telafi edici fizyolojik değişiklikler görülebilir. Eğer kişinin böbrek fonksiyonları normal ise ve kişide inflamatuvar bir durum yoksa eritropoezin uyarılması için böbrekte eritropoetin üretimi artar ve demir emilimin artması için hepsidin üretimi azalır.

Demir eksikliği, mutlak DE ve fonksiyonel DE olarak 2'ye ayrılabilir.

Mutlak DE - Mutlak demir eksikliği, kemik iliği, karaciğer ve dalak dahil olmak üzere monosit-makrofaj sisteminde depo demirinin bulunmaması veya ciddi şekilde azalması anlamına gelir.

Fonksiyonel DE- Demir kısıtlı eritropoez olarak da adlandırılır. Bazı bireyler normal hematopoez için yeterli demir depolarına sahiptir, ancak eritropoez için kullanılabilir demir mevcut değildir(75,76). Bu duruma sebep olan 2 ana mekanizma vardır.

a)Kronik hastalık/inflamasyon anemisi– Baskın mekanizma, inflamasyon durumunda ortaya çıkan ve demirin makrofajlardan dolaşıma geri salınmasının

engellenmesine neden olan hepsidin düzeyinin artmasıdır. Yaygın nedenler arasında enfeksiyonlar, maligniteler, bariatrik cerrahi (bazı kişilerde) veya diyabet gibi kronik tıbbi durumlar yer alır.

b)Eritropoez uyarıcı ajanlar- Fonksiyonel demir eksikliğinin bir başka mekanizması da böbrek yetmezliği veya kanser ve kemoterapiye bağlı anemisi olan bireylerde eritropoez uyarıcı ajanlarla (eritropoetin ve darbepoetin) tedavidir. Bu durumlarda, demir depoları mevcut olabilir ancak bunların dolaşıma salınımı artan eritropoetik hızı destekleyecek kadar hızlı olmayabilir; dolayısıyla bu kişilerde eritropoez uyarıcı ajanlara yanıt verecek yeterli demir bulunmaz. Bu durum demir kısıtlı eritropoez olarak da adlandırılır.

Demir eksikliğinden şüphelenilen kişilerde tam kan sayımı almak hemoglobin ve RBC (Red Blood Cell: kırmızı kan hücresi, eritrosit) indekslerini, özellikle de ortalama MCV'yi değerlendirmek için önemlidir. Ayrıca mikrositik veya normositik anemisi olanlarda DE ile uyumlu olan RBC düzeyinde azalma olup olmadığını belirlemek için retikülosit sayımı, DEA'da görülen karakteristik morfolojiyi değerlendirmek için periferik yayma incelemesi de tanı koymaya katkı sağlayabilir. DE'yi doğrulamanın iki tamamlayıcı yolu vardır. Bu iki yol, demir testi çalışmaları ve demir tedavisi denemesine verilen yanıtın değerlendirilmesidir. DE şüphesi olan hemen hemen tüm bireylerde demir çalışmaları yapılmalıdır. Sonuçlar, DE'yi diğer durumlardan ayırmaya, varsa eksikliğin ciddiyetini belgelemeye ve demir tedavisine başlamadan önce bir temel oluşturmaya yardımcı olur. DE tanısı konulduktan sonra eksikliğin sebebi açısından hastalar araştırılmalıdır. Ek hastalığı olmayan anemik hamile bireylerde demir tedavisi denemesi makul bir ilk adım olabilir.

Demir eksikliğini belgelemek için altın standart, kemik iliği makrofajlarındaki ve ilik spiküllerindeki eritroid öncülerindeki (sideroblastlar) demir depolarını değerlendirmek için kemik iliği aspirat yaymasının Prusya mavisi boyası ile boyanmasıdır. Ancak hem invazif hem de pahalı bir işlem olması nedeniyle kemik iliği aspirat boyaması çok nadir kullanılmaktadır.

Tam kan sayımındaki değişiklikler DE'nin ciddiyeti ile orantılı olarak meydana gelir ve demir parametrelerindeki değişikliklerin gerisinde kalma eğilimindedir. Depo demirinin azalması anemiden önce meydana gelir. Buna karşılık, hemoglobinde hafif bir düşüş (genellikle 1-2 g/dL) mikrositozdan önce gelir. Kısacası DE'nin erken döneminde birçok kişide tam kan sayımı normal

olabilir. DE ilerledikçe ve kişi anemik hale geldikçe tam kan sayımında aşağıdaki bulgular görülebilir:

- Düşük RBC sayısı
- Düşük hemoglobin ve hematokrit
- Düşük mutlak retikülosit sayısı
- Düşük MCV ve düşük MCH

Demir eksiliğinde artan eritropoetin tarafından trombosit öncüllerinin uyarılması sonucunda reaktif trombositoz görülebilir. Mikrositik ve hipokromik eritrositler tam kan sayımında düşük MCV ve düşük MCH olarak yansır, anemi derinleştikçe giderek artan anormal eritrosit formları (poikilositoz) görülebilir. DEA, demir depolarının azalması veya tamamen tükenmesi ve kemik iliğindeki RBC öncüllerine demir alımını ve taşınmasını kolaylaştıran transferrin proteinlerinin seviyelerinin artması ile karakterizedir. Düşük ferritin değerinin DE dışında nedeni olmadığından DE tanısı koymada en yararlı test ferritin düşüklüğüdür. Ferritin düşük değilse transferrin satürasyonunu ölçmek için serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) bakılması gerekir(2,59,69). Ek muayene ve maliyetten kaçınmak için testlerin birlikte istenmesi uygun olacaktır.

Serum demiri testi, çoğu taşıma proteini transferrine bağlı olan dolaşımdaki demiri ölçer. Serum demiri hem DEA'da hem de kronik hastalık anemisinde düşük ölçülür. Düşük serum demiri seviyesi tek başına tanısız değildir ve ancak transferrin satürasyonu ve ferritin gibi testlerle değerlendirilebilir. Serum demiri, diyetteki demirin veya farmakolojik demirin emiliminden geçici olarak etkilenebileceğinden, test numunesinin bir gecelik açlığın ardından alınması önerilir.

Transferrin, dolaşımda bulunan bir demir taşıma proteinidir. DE'de artar ancak kronik hastalık durumunda azalabilir. Transferrin aynı zamanda TDBK olarak da rapor edilebilir. Transferrin konsantrasyonu (mg/dL cinsinden) 1,389 ile çarpılarak TDBK'ya (mcg/dL cinsinden) dönüştürülebilir(69). Transferrin satürasyonu (TS), serum demirinin TDBK'ya oranıdır: $(\text{serum demiri} \div \text{TDBK} \times 100)$. DE'de demir azalır, transferrin artar (dolaylı olarak TDBK artar) bu da TS'nin azalmasına neden olur. Normal değerler %25-45 arasındadır(77). Yakın zamanda alınan demirden zengin bir diyet veya oral demir takviyeleri serum demirini ve dolayısıyla TS'yi etkileyebilir. Ağızdan alınan demir takviyesinden 4 saat sonra serum demir konsantrasyonu zirveye ulaşır. Bu sebeple testlerin açken

yapılması önerilir. İntravenöz demir takviyesinden sonra da serum demiri ve TS yüksek ölçülür(78). Kontrol ölçüm için oral demir takviyesine göre daha uzun süre (yaklaşık 4 hafta) beklenmesi önerilir.

Ferritin, vücut demir depolarıyla orantılı olarak artan dolaşımdaki bir demir depolama proteinidir. Ferritin aynı zamanda inflamasyon, enfeksiyon, karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği ve malignite ile ilişkili bozukluklarda demir durumundan bağımsız olarak artabilen bir akut faz reaktanıdır(79). Ferritin alt sınırı tartışmalı olup birçok kaynak 12-15 ng/mL (%99 spesifik ancak yalnızca %57 sensitif) kesme seviyesi kullanırken, kemik iliği korelasyonları ve uluslararası kılavuzlar tarafından 30 ng/mL (%98 spesifik, %92 sensitif) sınırını desteklemektedir(80–82). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), düşük ferritini yetişkinler için <15 µg/L ve çocuklar için <12 µg/L olarak tanımlamaktadır(83). Ancak klinik uygulamada, ferritin düzeyleri 30 µg/L'nin altına düştüğünde DE olarak Kabul edilebilir(84). Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin 2020 kılavuzu, anemili hastalarda demir eksikliğini tanımlamak için <45 ng/mL'lik bir sınır değeri kullanmaktadır(85). Kronik inflamasyon durumlarında ferritin 100 µg/L'ye çıkar. %20'nin altındaki TS seviyeleri de DE için tanısaldır. Ferritin düzeylerinin 100–300 µg/L olduğu kronik inflamatuvar durumlarda DE tanısı için TS kullanılmalıdır(83,86). Düşük ferritin seviyesi DE tanısı koydurur, ancak ferritin seviyesi, komorbiditeleri olan bireylerde normal ölçülebilir ve normal aralıktaki ferritin, düzeyi komorbiditeleri olan bireylerde DE olasılığını ortadan kaldırmaz. Ferritin konsantrasyonu yiyeceklerden etkilenmez.

Serum transferrin reseptörü olarak da adlandırılan çözünür transferrin reseptörü (sTfR), kemik iliği eritroid öncü hücreleri üzerindeki membran transferrin reseptörünün bölünmesinden elde edilen dolaşımdaki bir proteindir. Serumdaki konsantrasyonu eritropoetik oranla doğru orantılıdır ve serum transferrinine benzer şekilde kullanılabilir doku demiri varlığıyla ters orantılıdır(87). Bu nedenle, DE olan hastalarda genellikle sTfR düzeyleri yüksektir. sTfR'nin en büyük avantajı, DE'de artan genel eritropoezi göstermesidir. Bazı çalışmalar, inflamasyondan etkilenmediği için ferritinden daha yararlı olduğunu öne sürmüştür(88). Bununla birlikte, sTfR hemolizli hastalarda veya eritropoezi uyarıcı ajanların uygulanmasıyla yükselir.

Kan transfüzyonunun demir çalışmaları üzerindeki etkilerini değerlendiren veriler sınırlıdır. Bir çalışmada, kan transfüzyonundan sonraki ilk 24 saat içinde

serum demirinde ve buna bağlı olarak TS'de geçici yükselme görülmüştür. Ancak, diğer çalışmalar demir parametrelerinde sadece küçük, subklinik değişiklikler göstermiştir. rnek olarak, transfüzyondan 48 ila 72 saat sonra demir parametrelerini ölçen bir çalışma, transfüzyondan önce ferritin ve TS düşük olan bireylerin yüzde 97'sinin transfüzyondan sonra da düşük kaldığını belirtmiş ve transfüzyondan sonra test yapılabilceği sonucuna varmıştır(89). Test sonuçları hakkında herhangi bir şüphe varsa, hemolizli hücrelerden kaynaklanan test etkileşimi teorik endişesine dayanarak, transfüzyon alan bir hastada demir çalışmaları istemek için transfüzyondan sonra bir gün beklemek ihtiyatlı olabilir(90–92).

Normal ferritin konsantrasyonu, diğer açılardan sağlıklı bireylerde 30-200 ng/mL arasında değişir. 30 ng/mL'nin altındaki ferritin düzeyi, hastanın altta yatan durumuna veya hemoglobin konsantrasyonuna bakılmaksızın DE tanısı olarak kabul edilir. Anemisi olan bireylerde ferritin <30 ng/mL olması DEA tanısı koymak için yeterlidir(84). Ancak ferritin normal aralıkta olması, DE şüphesi olan bir kişide DE'yi dışlamaz. Çünkü ferritin bir akut faz reaktanıdır ve enfeksiyon veya obezite durumunda artabilir. Bu gibi durumlarda <%16 TS de tanı koymak için kullanılabilir(2). TS, demirin TDBK'ya oranıdır ve TDBK'deki artışa bağlı olarak azaldığında en güvenilirdir. Düşük ferritin aksine, düşük serum demiri, DE'yi teşhis etmek veya dışlamak için kullanılamaz. Kronik hastalık anemisi/inflamasyon anemisinde serum demiri düşük olabilir veya yakın zamanda demir içeren gıdaların veya demir tabletinin alınmasıyla yanlışlıkla yükselebilir. Kronik bir enflamatuvar durumun ferritin seviyesinde sağladığı artış, ferritin yanı sıra C-reaktif protein (CRP) ve albümin ölçümleri yapılan birkaç bin hastanın kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada gösterilmiştir(93). Artan CRP için medyan ferritin seviyeleri aşağıdaki gibiydi:

- CRP <10 mg/L (en az inflamasyon) – ferritin 85 mcg/L
- CRP 10-80 mg/L – ferritin 193 mcg/L
- CRP >80 mg/L (en büyük inflamasyon) – ferritin 342 mcg/L

Daha düşük serum albümin seviyeleri aynı zamanda daha yüksek serum ferritin seviyeleri ile de ilişkiliydi.

DE tanısı, uygun klinik ortamda aşağıdaki bulgulardan herhangi biri ile doğrulanması halinde konulabilir(2,80–82,84).

- Serum ferritini <30 ng/mL

- Transferrin satürasyonu <%16 (çoğunlukla ferritinin inflamatuvar bir durum nedeniyle güvenilirmez olduğu düşünülen hastalarda)
- Demir verilmesiyle düzelen anemi
- Kemik iliğinde boyanabilir demirin bulunmaması (yeterli boyama kontrollerinin yapılması şartıyla)

Tablo 2.1.3.5. Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı(94)

	Demir eksikliği anemisi	Kronik hastalık anemisi	Demir eksikliği+ inflamasyon
Demir	Düşük	Düşük	Düşük
Ferritin	Düşük	Normal/yüksek	Normal (100ng/ml'ye kadar)
TDBK/Transferrin	Yüksek	Düşük	Düşük/normal
Transferrin Satürasyonu	Düşük	Düşük	Düşük

2.1.3.6 Demir Eksikliği Tedavisi

Tedavi endike olduğunda genel yaklaşım demir takviyesidir. Kişide hemodinamik dengesizlik ve şiddetli anemi olmadığı sürece, DEA tedavisi için kan transfüzyonu yapılmamalıdır. Tüm hastalarda DE nedeni belirlenmeli ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Bu durum özellikle yeni başlayan DE'nin gizli bir gastrointestinal malignite veya başka kanama lezyonundan kaynaklanan kan kaybını güçlü bir şekilde düşündüğü erkekler ve adet görmeyen kadınlar için geçerlidir.

DE, eksikliğin ciddiyetine ve/veya aneminin varlığına bakılmaksızın, neredeyse her zaman demir uygulamasını ve altta yatan nedenin belirlenmesini içeren bir yönetim gerektirir(95). DE tanısı konulursa ve belirgin bir kanama kaynağı tespit edilmezse, her yaştan yetişkin için olası gizli gastrointestinal kan kaybı için ek testler (örneğin endoskopi) endikedir(96). Kanlı dışkılama öyküsünün olmaması veya gaitada gizli kan testinin negatif olması, kanamanın gastrointestinal bir kaynağı olma olasılığını tamamen ortadan kaldırmaz, çünkü kanama aralıklı ve/veya dışkıyı koyulaştırmayacak kadar az miktarda olabilir.

Premenopozal kadınlarda DE'nin menstrüel kanamaya veya gebeliklere atfedilip atfedilemeyeceğine veya daha ileri değerlendirme gerekip gerekmediğine klinisyen tarafından karar verilmelidir. Bir antikoagülan kullanımı veya ciddi

trombositopeni varlığı kanamaya sebep olabileceğinden dikkat edilmesi önemlidir. Bununla birlikte, antikoagülan kullanımı veya trombositopeni, gastrointestinal veya kolonik lezyon gibi kanama bölgelerini aramanın önemini azaltmaz, çünkü bu hemostatik değişikliklerin bir kanama kaynağını ortaya çıkarması normal bir mukozadan kanamaya neden olmasından daha olasıdır(97).

DE tedavisinde oral demir preparatları ve intravenöz demir preparatları olmak üzere iki ana grup demir preparatları mevcuttur.

Oral Demir Preparatları

- *Ferrik sitrat
- *Ferrik maltol
- *Ferroz fumarat
- *Ferroz glukonat
- *Ferroz sülfat
- *Polisakkarit-demir kompleksi

Oral demir preparatlarının birbirlerine net üstünlükleri gösterilememiştir(98). Oral demir takviyesi günde bir seferden daha sık kullanılmamalı, gün aşırı alınan demir takviyesi günlük demir takviyesine eşdeğer hatta daha etkili olabilir. Düşük dozlarda alınan demir takviyesi, yüksek dozlar kadar etkili olmasının yanında önemli ölçüde daha az yan etkiler görülmektedir(99). Oral demir tedavisiyle aneminin tamamen iyileşmesi 6-8 hafta, demir depolarının doldurulması ise 6 ay kadar sürebilir. Kalsiyum içeren gıdalar, tahıl, çay, kahve, yumurta, antasitler, histamin reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörleri demir emilimini azaltırken, C vitamini ise demir emilimini artırır(100–102). Oral demir preparatlarının metalik tat, mide bulantısı, şişkinlik, kabızlık, ishal, epigastrik rahatsızlık ve kusma gibi birçok gastrointerstinal yan etkisi mevcuttur. Hastalar ayrıca kaşıntıdan ve kıyafetleri lekeleyen veya kanama endişesine neden olan siyah/yeşil renkli dışkılamadan da rahatsız olabilirler(103). Sonuç olarak ağızdan demir uygulamasına uyum düşük olabilir.

İntravenöz Demir Preparatları

- *Demir dekstran
- *Ferrik glukonat
- *Demir sakkaroz

*Ferumoksiteol

*Ferrik karboksimaltoz

* Ferrik derozomaltoz/demir izomaltosid

Oral demir tedavisine uyumsuzluk, gastrointestinal intolerans, demir depolarının kısa sürede doldurulmasının gerektiği preoperatif dönemler, oral demir tedavisinin yetersiz kaldığı, devam eden kan kaybı (ağır uterin kanama, mukozal telanjiektaziler) gibi durumlar, oral demir emilimini engelleyen anatomik ve otoimmün durumlar, demir homeostazını engelleyen eşlik eden inflamatuvar durumlarda intravenöz demir tedavisi tercih edilmelidir(2,98). Yeterli çalışma olmamakla beraber birçok enfeksiyöz ajan demirden beslendiği için aktif enfeksiyonda demir tedavisinden kaçınılmalıdır. Totalde 1000 mg'den fazla demir takviyesinin klinik olarak faydalı olduğuna dair kanıtlar yetersizdir(104).

Astım öyküsü veya birden fazla ilaç alerjisi öyküsü olmayan hastalara rutin premedikasyon önerilmez. Astımı veya birden fazla ilaca alerjisi olan veya infüzyon reaksiyonu riski biraz yüksek olan hastalar için, herhangi bir parenteral demir preparatının uygulanmasından önce rutin olarak metilprednizolon ve H2 blokeri ile premedikasyon yapılabilir(105). H1 blokerleri premedikasyonda kullanılmamalıdır(106)

2.2 Gastrointestinal Sistem Kanseri

Gastrointestinal sistem (GIS) kanserleri, mide kanseri, kolorektal kanser (KRK), ince bağırsak kanseri, hepatosellüler karsinom, özofagus kanseri ve pankreas kanseri dahil olmak üzere sindirim sistemini etkileyen kanser grubu için kullanılan bir terimdir. Tüm organ kanserleri arasında GİS kanserleri dünya genelinde ilginç bir dağılım göstermektedir. Japonya, Çin gibi Doğu Asya ülkelerinde mide kanseri daha sık görülürken Avrupa ve ABD'de kolorektal kanserler daha yaygındır(107). GİS malignitelerinden mide ve KRK hem DE ile olan ilişkisi hem de görülme sıklığı açısından en önemli GİS maligniteleridir.

2.2.1 Mide Kanseri

Mide kanseri prevalansında son yıllarda belirgin azalma olmasına rağmen dünya genelinde kanserden ölümlerin en yaygın dördüncü sebebi olarak çok önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir(108). Mide kanseri prevalansındaki azalmanın nedeni Helikobakter Pylori enfeksiyonundaki

azalmadan kaynaklanmaktadır(109). İnatçı karın ağrısı, kilo kaybı, tümör lokalizasyonuna göre yutma güçlüğü, sarılık ve DE yaygın semptom ve bulgulardır(110,111). Ayrıca mikroanjyopatik hemolitik anemi, membranöz nefropaati, hiperkoagülasyon (Trousseau sendromu) gibi paraneoplastik anormallikler de maligniteye eşlik edebilir(112–114). Çoğu GİS malignitesinde olduğu gibi mide kanserinde de pulmoner emboli gelişebilir. Poliarteritis nodosa, erken ve cerrahi olarak tedavi edilebilen mide kanserinin tek belirtisi olarak rapor edilmiştir(115). Tanıda biyopsi imkânı olması nedeniyle üst GİS endoskopisi tercih edilmekte, ancak kontrastlı bilgisayarlı tomografi de sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Mide kanseri etyolojisinde genetik mutasyonların yanı sıra, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, helicobakter pylori enfeksiyonu, sigara kullanımı, obezite, tuz, tuzlanmış veya azotlu gıdaların rol oynadığı raporlanmıştır(116–122). Sebze-meyve tüketimi ve Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİD) kullanımının mide kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(118,123).

2.2.2 Kolorektal Kanserler

Kolorektal kanser (KRK) yaygın ve öldürücü bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün GLOBOCAN veri tabanına göre KRK, dünya çapında erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık teşhis edilen kanserdir(124). En yüksek görülme oranları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır(125). Hem insidansı hem de mortalitesi erkeklerde daha yüksektir.

Sporadik KRK için yaş önemli bir risk faktörüdür. 40-50 yaşından sonra KRK önemli ölçüde artmaya başlar(126,127). Çevresel ve genetik faktörler KRK gelişme olasılığını artırabilir, ancak KRK'lerin çoğu ailesel değil sporadiktir(128). Ailesel adenomatöz polipozis (Familiyan adenomatöz polipozis: FAP) ve Lynch sendromu (hereditary nonpolipozis colorectal cancer: HNPCC), ailesel kolon kanseri sendromlarının en yaygın olanlarıdır, ancak bu iki durum birlikte KRK vakalarının yalnızca yaklaşık %5'ini oluşturur(129–131). Seçilmemiş KRK hastalarının %12 kadarı kansere yatkınlık sebebi olan genetik mutasyon taşımaktadır ve bunların çoğu Lynch sendromu veya FAP değildir(131). Erken başlangıçlı KRK'lerin (yani 50 yaşından önce teşhis edilen) kalıtsal bir sendromla ilişkili olması daha yüksek oranda (%16) görülmektedir(132). Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), abdominopelvik bölgeye radyasyon

tedavisi, kistik fibrozis hastalığı, akromegali, obezite, diyabetes mellitus, kırmızı et veya işlenmiş gıda, sigara ve alkol kullanımının KKK riskini arttırdığı raporlanmıştır(133–141). Bunlara karşın fiziksel aktivite, sebze meyveden zengin beslenme, lifli diyet, balık tüketimi, NSAİD ve aspirin kullanımı, kalsiyum, D vitamini, magnezyum, folat desteği ve kahve içmek ise kanıtlı veya olası koruyucu faktörler olarak raporlanmıştır(142–148).



3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan (19.09.2023 tarih, 2023/303 no'lu) etik onay alındı. BAİBÜ İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji endoskopi ünitesinde Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında tek operatör tarafından ve aynı endoskopi ünitesi (OLYMPUS EVİS EXERA CLV-190) ile üst ve/veya alt gastrointestinal endoskopi yapılmış olan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Anemi olsun veya olmasın DE nedeniyle tetkik edilenlerin hasta dosyaları detaylı değerlendirmeye alındı. Hastaların demir testleri taranarak ferritin <30 ng/mL veya TS <%16 olanlar DE olarak kabul edildi. Olgular hemoglobin düzeyine göre anemisiz DE ve DEA olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Hastane bilgi işletim sistem KARMED aracılığıyla çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçları, laboratuvar sonuçları, endoskopi raporları ve varsa patoloji sonuçları incelendi.

Olguların yaş, cinsiyet, özgeçmiş özellikleri (eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar), hemogram parametreleri, demir, TDBK, TS, ferritin, B12, folat, LDH düzeyleri, GGK testi sonuçları, varsa alınmış biyopsilerin patoloji sonuçları dökümanite edildi. Olgulardan hemoglobin <13 gr/dL olan erkekler ve hemoglobin<12 gr/dL olan kadınlar DEA, diğerleri anemisiz DE alt gruplarına ayrıldı. Anemisiz DE ve DEA alt gruplarında olguların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçlarının GİS malignitesi ile ilişkisi değerlendirildi.

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya anemisiz DE veya DEA kriterleri taşıyan, 18 yaşından büyük erkekler ve postmenapozal dönemde olan kadınlar dahil edilmiştir.

3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Bilinen bir gastrointestinal malignitesi olanlar, bariz gastrointestinal sistem kanama bulgusu (hematemez, melena, hematokezya) olanlar, demir eksikliğine yol açması muhtemel (tekrarlayan epistaksis, yakın zamanlı operasyon, hematüri, hemoroid vb) hastalık tanısı olanlar, özgeçmişinde total veya subtotal gastrektomi, proksimal ince bağırsak rezeksiyonu olanlar, bilinen hematolojik hastalık tanısı

olanlar, karaciğer sirozu tanısı olanlar, bilinen inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olanlar, çölyak hastalığı tanısı olanlar, ileri evre (evre 4-5) böbrek yetmezliği olanlar, premenapozal dönemde olan kadınlar, 18 yaşından küçük olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çölyak hastalığı dışlama kriteri olmasına rağmen GGK testi pozitif olan çölyak hastalarının çalışmaya dahil edilmesine karar verildi.

3.2 İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) istatistik programı kullanıldı. Normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca, minimum-maksimum ile, normal dağılım gösteren sayısal verilerde ortalama, standart sapma ile, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact test ile analiz edildi. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2018 – Aralık 2022 döneminde anemisiz DE veya DEA nedeniyle üst ve/veya alt GİS endoskopisi yapılan 367 kişi dahil edilmiştir. Olguların %20,43'üne (n=75) sadece üst GİS endoskopisi, %0,27'sine (n=1) sadece alt GİS endoskopisi, %79,3'üne (n=291) hem üst hem alt GİS endoskopisi yapıldığı saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 367 olgunun %48,23'ü (n=177) kadın, %51,77'si (n=190) erkekti. Olguların ortalama yaşı ise 62 (18-92) olarak bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Olguların yaş ve cinsiyetleri

		N (%)
Cinsiyet	Kadın	177 (48,23)
	Erkek	190 (51,77)
		Ortanca (Min.-Mak.)
Yaş		62 (18-92)

N (%): olgu sayısı(yüzdelik oranı)

Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş ortalaması 63,63±9,69, erkeklerin yaş ortalaması 59,75±13,39 olarak saptandı(p=0,002) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Olguların cinsiyetlerine göre yaşları

		Ort.±Std. Sapma	P
Cinsiyet	Kadın Yaş	63,63±9,69	^a 0,002*
	Erkek Yaş	59,75±13,39	

^aBağımsız Örneklem t testi

Çalışmaya dahil edilen olgulardan anemisiz DE olanların sayısı 113 olup %36,28'i (n=41) kadın, %63,72'si (n=72) erkekti. DEA olan olguların sayısı ise 254 olup %53,54'ü (n=136) kadın, %46,46'sı (n=118) erkekti. Anemisiz DE olanların yaş ortalamaları 56,96±11,66 iken DEA olanların ortalama yaşı ise 65 (18-92) 'ti (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Olguların anemi durumuna göre cinsiyet ve yaşları

		Tüm olgular	Anemi yok	Anemi var
		N(%)	N(%)	N(%)
Cinsiyet	Kadın	177 (48,23)	41 (36,28)	136 (53,54)
	Erkek	190 (51,77)	72 (63,72)	118 (46,46)
Yaş		62 (18-92)	56,96±11,66	65 (18-92)

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), Ortanca (Min.-Mak.), Ort.±Std. Sapma

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların (n=367) %62,67'sinde (n=230) hipertansiyon (HT), %41,14'ünde (n=151) diyabetes mellitus (DM), %31,06'sında (n=114) koroner arter hastalığı (KAH), %14,17'sinde (n=52) kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı mevcuttu.

Olgulardan anemisiz DE (n=113) olanların %52,21'inde (n=59) HT, %33,63'ünde (n=38) DM, %21,24'ünde (n=24) KAH, %5,31'inde (n=6) KBY mevcuttu.

Olgulardan DEA (n=254) olanların %67,32'sinde (n=171) HT, %44,49'ünde (n=113) DM, %35,43'ünde (n=90) KAH, %18,11'inde (n=46) KBY mevcuttu (Tablo 4.4).

DEA olan olgularda HT, KAH ve KBY anemisiz DE olan olgulara göre yüksek saptandı (p<0,01) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Olguların kronik hastalıkları

	Tüm olgular	Anemi yok	Anemi var	p
	N(%)	N(%)	N(%)	
HT	230 (62,67)	59 (52,21)	171 (67,32)	^a 0,006*
DM	151 (41,14)	38 (33,63)	113 (44,49)	^a 0,051
KAH	114 (31,06)	24 (21,24)	90 (35,43)	^a 0,007*
KBY	52 (14,17)	6 (5,31)	46 (18,11)	^a 0,001*
KOAH	21 (5,72)	4 (3,54)	17 (6,69)	^a 0,230
SVH	12 (3,27)	2 (1,77)	10 (3,94)	^b <0,351

^aKi kare test, ^bFisher's Exact test, N (%): olgu sayısı (yüzdelik oranı),

HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, KAH:koroner arter hastalığı, KBY:kronik böbrek yetmezliği, KOAH:kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH:serebrovasküler hastalık

Çalışmaya dahil edilen olguların düzenli kullandığı ilaçlar sıklık sırasına göre Asetilsalisilik asit (ASA) %31,61, Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİD) %17,98, Direkt oral antikoagülan (DOAK) %13,62, Klopidoğrel %5,99, Varfarin %1,09 olarak saptandı.

Olgulardan anemisiz DE olanların kullandıkları ilaçlar sıklık sırasına göre ASA %23,89, NSAİD %19,47, DOAK %4,42, Klopidoğrel %2,65 ve Varfarin %0,88 olarak saptandı.

Olgulardan DEA olanların kullandıkları ilaçlar sıklık sırasına göre ASA %35,04, DOAK %17,72, NSAİD %17,32, Klopidoğrel %7,48 ve Varfarin %1,18 olarak saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Olguların kullandığı ilaçlar

	Tüm olgular N(%)	Anemi yok N(%)	Anemi var N(%)
ASA	116 (31,61)	27 (23,89)	89 (35,04)
NSAİD	66 (17,98)	22 (19,47)	44 (17,32)
Klopidoğrel	22 (5,99)	3 (2,65)	19 (7,48)
DOAK	50 (13,62)	5 (4,42)	45 (17,72)
Varfarin	4 (1,09)	1 (0,88)	3 (1,18)

N (%): olgu sayısı (yüzdelik oranı),

ASA:Asetilsalisilik asit, NSAİD:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, DOAK: Direkt oral antikoagülan

Çalışmaya dahil edilenlerin laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, olgulardan DEA olanların demir, TS, ferritin, hemoglobin, hematokrit, MCV, RBC ve lenfosit değerleri anemisiz DE olanlara göre düşük saptandı ($p<0,05$). TDBK, laktat dehidrogenaz (LDH), eritrosit dağılım hacmi (red cell distribution width: RDW), platelet ve monosit değerleri ise anemisiz DE olanlara göre yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olguların laboratuvar sonuçları

	Tüm olgular	Anemi yok	Anemi var	p
Demir (µg/dL)	35 (6-138)	51 (16-138)	25 (6-93)	^b <0,001**
TDBK (µg/dL)	366 (151-605)	353,66±52,37	375,49±74,42	^a <0,001**
TS (%)	9,95 (1,57-48,94)	13,62 (4,35-48,94)	6,82 (1,57-36,51)	^b <0,001**
Ferritin (µg/L)	9,7 (1-187)	11 (1-171)	8 (1-187)	^b <0,001**
B12 (ng/L)	282 (27-1967)	286 (113-1589)	277 (27-1967)	^b 0,266
Folik asit (µg/L)	6,3 (1,7-24)	6,3 (1,9-18)	6,2 (1,7-24)	^b 0,889
LDH (U/L)	201 (98-1044)	194 (98-343)	202 (119-1044)	^b 0,015*
HGB (g/dL)	11,4 (3,6-17,4)	14 (12-17,4)	10,5 (3,60-12,90)	^b <0,001**
HTC(%)	35,9 (13,6-51,5)	42,4 (36,6-51,5)	33,3 (13,6-42,9)	^b <0,001**
WBC (K/µL)	6,8 (2-18,3)	6,8 (3,8-14)	6,9 (2-18,3)	^b 0,795
RBC (M/µL)	4,6 (1,8-6,8)	5 (4,2-6,8)	4,3 (1,8-6,1)	^b <0,001**
RDW (%)	15,9 (11-31,7)	14,5 (11-20)	16,8 (12-31,7)	^b <0,001**
MCV (fL)	79,7 (55,5-105,5)	84,25±5,27	76,1±8,47	^a <0,001**
NEU (K/µL)	4,1 (1,2-16,6)	3,9 (2-10,6)	4,15 (1,2-16,6)	^b 0,348
LYM (K/µL)	1,8 (0,29-15,7)	2 (0,8-7,5)	1,7 (0,29-15,7)	^b <0,001**
MON (K/µL)	0,57 (0,2-1,5)	0,54 (0,24-1,4)	0,59 (0,2-1,5)	^b 0,041*
EOS (K/µL)	0,12 (0-1,3)	0,12 (0-0,67)	0,13 (0-1,3)	^b 0,795
PLT (K/µL)	298,99±100,1	269,23±82,65	312,23±104,41	^a <0,001**

^aBağımsız örneklem t testi, ^bMann Whitney u testi, *p<0,05 **p<0,01

Ortanca (Min.-Mak.), Ort.±Std. Sapma,

TDBK:total demir bağlama kapasitesi, TS:transferrin satürasyonu, LDH:laktat dehidrogenaz, HGB:hemoglobin, HTC:hematokrit, WBC(BKH):beyaz kan hücresi, RBC(KKH):kırmızı kan hücresi, RDW(EDH):eritrosit dağılım hacmi, MCV(OEH):ortalama eritrosit hacmi, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MON:monosit, EOS:eozinofil, PLT:platelet

Çalışmaya dahil edilen 367 olgunun %20,98'inde (n=77) GGK testi pozitifliği saptanırken 4 kişide GGK testi pozitifliği yanında çölyak hastalığı tanısı mevcuttu.. Tüm olguların %5,45'inde (n=20) GİS malignitesi saptandı (Tablo 4.7).

Olgulardan DEA olanların (n=254) %19,29'ünde (n=49) GGK testi pozitifliği mevcuttu. 1 kişide GGK testi pozitifliği yanında çölyak hastalığı tanısı

mevcuttu. DEA olgularının %7,09'unda (n=18) GİS malignitesi mevcuttu (Tablo 4.7).

Olgulardan anemisiz DE olanların (n=113) %24,78'inde (n=28) GGK testi pozitifliği mevcuttu. 3 kişide çölyak hastalığı tanısı da mevcuttu ve hepsinde GGK testi pozitif. Anemisiz DE olan olguların %1,77'sinde (n=2) GİS malignitesi mevcuttu (Tablo 4.7).

Tüm olgulardan (n=367) 3 tanesine (%0,82) yapılan ileri tetkik ve araştırmalar sonucunda GİS dışı malignite tanısı konulduğu saptandı. Bu 3 olgudan 1'inde anemisiz DE, 2'sinde DEA mevcuttu.

Tablo 4.7 Olguların anemi, ggk, çölyak ve malignite durumları

		Tüm hastalar N(%)	Anemi yok N(%)	Anemi var N(%)
Anemi	Yok	113 (30,79)		
	Var	254 (69,21)		
GGK	Pozitif	77 (20,98)	28 (24,78)	49 (19,29)
	Negatif	159 (43,32)	51 (45,13)	108 (42,52)
	Bakılmamış	131 (35,69)	34 (30,09)	97 (38,19)
Çölyak	Pozitif*	4 (1,09)	3 (2,65)	1 (0,39)
	Negatif	63 (17,17)	19 (16,81)	44 (17,32)
	Bakılmamış	300 (81,74)	91 (80,53)	209 (82,28)
GGK ve Çölyak pozitifliği	Yok	363 (98,91)	110 (97,35)	253 (99,61)
	Var	4 (1,09)	3 (2,65)	1 (0,39)
Malignite durumu	Yok	344 (93,73)	110 (97,35)	234 (92,13)
	GİS malignite	20 (5,45)	2 (1,77)	18 (7,09)
	GİS dışı malignite	3 (0,82)	1 (0,88)	2 (0,79)

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), GGK: gaitada gizli kan

*Çölyak hastalığı dışlama kriteri olmasına rağmen GGK pozitif olan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 367 olgudan 20'sinde GİS malignitesi saptanmış. GİS malignitesi saptanan 20 kişiden 9'u üst GİS malignitesi, 11'i alt GİS malignitesi tanısı almış. GİS malignitesi tanısı konulan 20 kişiden 19'una üst veya alt GİS endoskopi ile alınan biyopsi ile patolojik tanı konulurken, 1 kişiye çift yönlü endoskopi sonrası çekilen abdominal tomografide ince bağırsak malignitesi bulguları saptanması üzerine yapılan rezeksiyon operasyonu sonrasında patolojik tanısı konulmuş.

GİS dışı malignite saptanan 3 kişiden 1'i berrak hücreli böbrek malignitesi, 1'i transizyonel ürotelyal malignite, 1'i malign B hücreli lenfoma tanısı almış.

GİS malignitesi tanısı alanların yaş ortalaması $68,8 \pm 9,78$ iken, GİS malignitesi saptanmayanların yaş ortalaması $61,21 \pm 11,89$ olarak hesaplandı ($p=0,005$) (Tablo 4.8).

Anemisiz DE olan olgulardan GİS malignitesi saptananların yaş ortalaması $61,5 \pm 3,54$, iken GİS malignitesi saptanmayanların yaş ortalaması $56,88 \pm 11,75$ olarak hesaplandı (Tablo 4.8).

DEA olan olgulardan GİS malignitesi olanların ortanca yaşı 68 (50-89) iken GİS malignitesi olmayanların ortanca yaşı 64 (18-92) olarak saptandı ($p=0,031$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Olguların GİS malignitesi durumuyla yaşlarının karşılaştırılması

	GİS malignitesi yok	GİS malignitesi var	P
	Tüm hastalar		^a 0,005
Yaş	61,21±11,89	68,8±9,78	
	Anemi yok		
	56,88±11,75	61,5±3,54	
	Anemi var		
	64 (18-92)	68 (50-89)	^b 0,031

Ortanca (Min.-Mak.), Ort.±Std. Sapma

^aBağımsız örneklem t testi, ^bMann Whitney U testi

GİS:gastrointestinal sistem

Olgulardan erkek olanların GİS malignitesi sıklığı kadınlara göre yüksek saptandı ($p=0,009$) (Tablo 4.9).

DEA olan olguların GİS malignitesi sıklığı anemisiz DE olanlardan yüksek saptandı ($p=0,038$) (Tablo 4.9).

GGK testi pozitif olanların GİS malignitesi sıklığı GGK testi negatif olanlardan yüksek saptandı ($p=0,014$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Olguların cinsiyet, anemi ve GGK durumuyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

		GİS malignitesi durumu		P
		Yok	Var	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	173 (97,74)	4 (2,26)	^a 0,009
	Erkek	174 (91,58)	16 (8,42)	
Anemi	Yok	111 (98,23)	2 (1,77)	^a 0,038
	Var	236 (92,91)	18 (7,09)	
GGK	Pozitif	68 (88,31)	9 (11,69)	^a 0,014
	Negatif	155 (97,48)	4 (2,52)	
	Bakılmamış	124 (94,66)	7 (5,34)	

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), ^aKi kare test
GİS:gastrointestinal sistem GGK:gaitada gizli kan

DEA olan olgular değerlendirildiğinde de erkek olanların GİS malignitesi sıklığı kadınlardan yüksek saptandı (p=0,006).

Tüm olguların aksine DEA olan olguların GGK durumuyla GİS malignitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Olgulardan DEA olanların cinsiyet, çölyak ve GGK durumuyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

		GİS malignitesi		p
		Yok	Var	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	132 (97,06)	4 (2,94)	^a 0,006
	Erkek	104 (88,14)	14 (11,86)	
GGK	Pozitif	42 (85,71)	7 (14,29)	^a 0,057
	Negatif	104 (96,3)	4 (3,7)	
	Bakılmamış	90 (92,78)	7 (7,22)	
Çölyak	Pozitif	0 (0)	1 (100)	-
	Negatif	43 (97,73)	1 (2,27)	
	Bakılmamış	193 (92,34)	16 (7,66)	

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), ^aKi kare testi,
GGK:gaitada gizli kan, GİS:gastrointestinal sistem

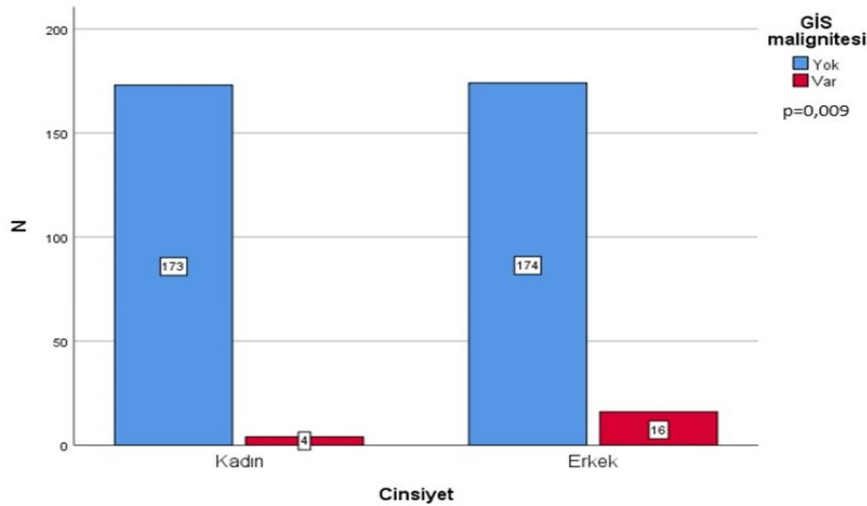
Çalışmada anemisiz DE olan olgulardan GİS malignitesi saptanan 2 (1'i alt GİS, 1'i üst GİS malignite) hasta erkekti. Bu olgularda GGK pozitif saptanmışken çölyak tetkiki bakılmamıştı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Olgulardan DE olanların cinsiyet, çölyak ve GGK durumuyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

		GİS malignitesi		P
		Yok	Var	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	41 (100)	0 (0)	^a 0,534
	Erkek	70 (97,22)	2 (2,78)	
GGK	Pozitif	26 (92,86)	2 (7,14)	^a 0,060
	Negatif	51 (100)	0 (0)	
	Bakılmamış	34 (100)	0 (0)	
Çölyak	Pozitif	3 (100)	0 (0)	^a 1,00
	Negatif	19 (100)	0 (0)	
	Bakılmamış	89 (97,8)	2 (2,2)	

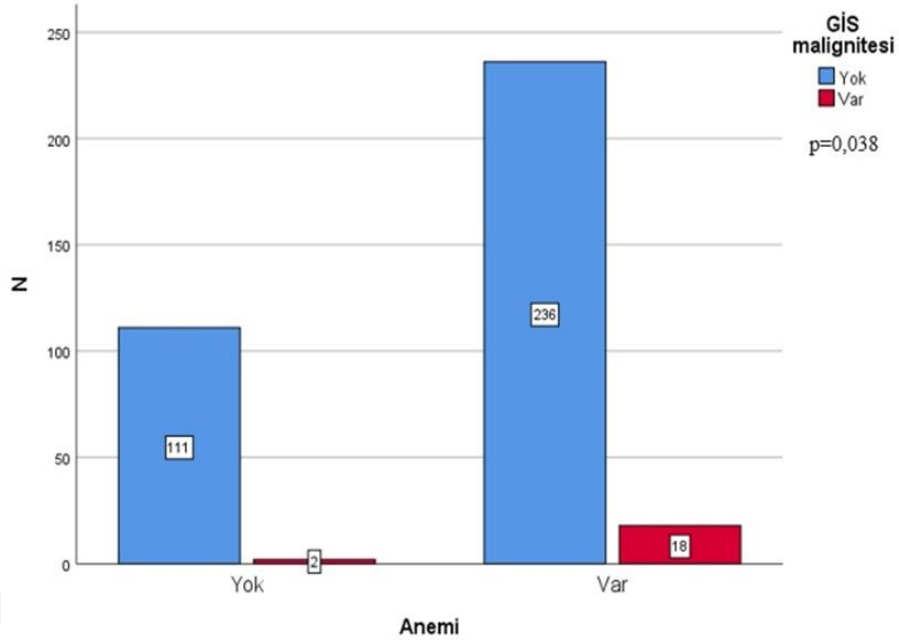
N (%): olgu sayısı(yüzdelik oranı), ^aFisher's Exact test, GGK: gaitada gizli kan, GİS: gastrointestinal sistem

Tüm olgular değerlendirildiğinde erkeklerin (n=190) %8,4'ünde (n=16) kadınların (n=177) %2,3'ünde (n=4) GİS malignitesi saptandı(p=0,009) (Şekil 4.1).



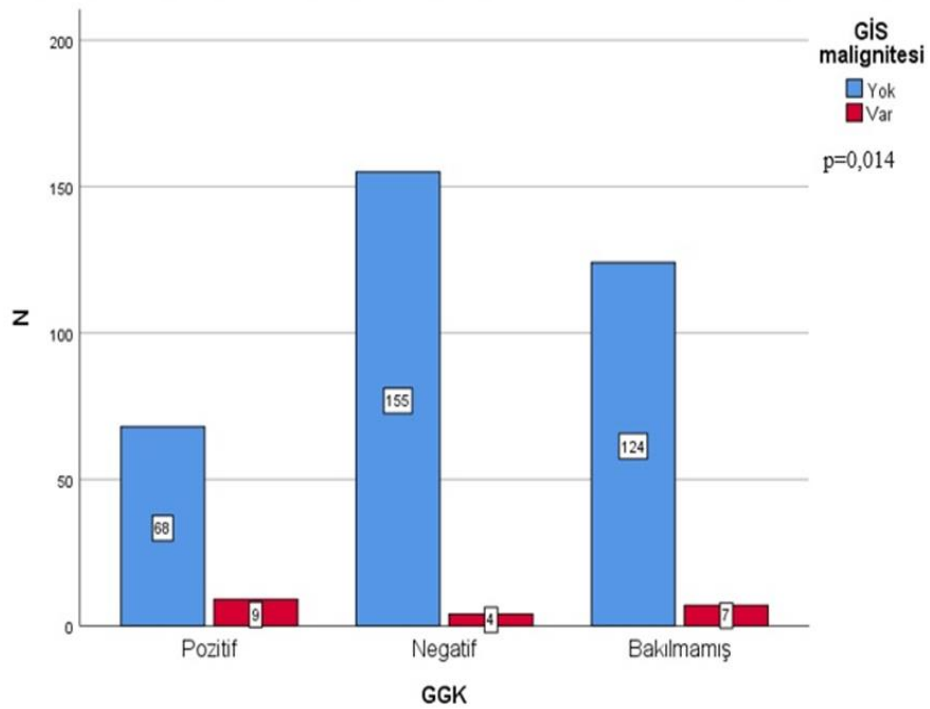
Şekil 4.1 Olguların cinsiyetleri ile GİS malignitesi durumları

Tüm olgular değerlendirildiğinde DEA olan (n=254) olguların %7,1'inde (n=18) GİS malignitesi saptanırken, anemisiz DE olan (n=113) olguların %1,77'sinde (n=2) GİS malignitesi saptandı (p=0,038) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Olguların anemi durumlarıyla GİS malignitesi durumları

Tüm olgular değerlendirildiğinde GGK testi pozitif olan (n=77) olguların %11,7'sinde (n=9), GGK testi negatif olan (n=159) olguların %2,5'inde (n=4) GİS malignitesi saptandı (p=0,014) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Olguların GGK sonuçlarıyla GİS malignitesi durumları

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan KBY tanısı olanların GİS malignite sıklığı KBY tanısı olmayanlara göre yüksek saptandı ($p=0,014$). Diğer kronik hastalıklarla GİS malignitesi sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Olguların kronik hastalık durumlarıyla GİS malignite durumlarının karşılaştırılması

		GİS malignite durumu		
		Yok	Var	P
		N (%)	N (%)	
DM	Yok	205 (94,91)	11 (5,09)	^a 0,719
	Var	142 (94,04)	9 (5,96)	
HT	Yok	131 (95,62)	6 (4,38)	^a 0,486
	Var	216 (93,91)	14 (6,09)	
KAH	Yok	241 (95,26)	12 (4,74)	^a 0,374
	Var	106 (92,98)	8 (7,02)	
KBY	Yok	302 (95,87)	13 (4,13)	^b 0,014*
	Var	45 (86,54)	7 (13,46)	
KOA	Yok	328 (94,8)	18 (5,2)	^b 0,320
	Var	19 (90,48)	2 (9,52)	
SVH	Yok	336 (94,65)	19 (5,35)	^b 0,495
	Var	11 (91,67)	1 (8,33)	

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), ^aKi kare testi, ^bFisher's Exact test

GİS:gastrointestinal sistem DM:diyabetes mellitus, HT:hipertansiyon, KAH:koroner arter hastalığı, KBY:kronik böbrek yetmezliği, KOA:kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH:serebrovasküler hastalık

Çalışmaya dahil edilen olguların kullandıkları ilaçlarla GİS malignite sıklıkları arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Olguların kullandıkları ilaçlarla GİS malignite durumlarının karşılaştırılması

		GİS malignitesi durumu		
		Yok	Var	P
		N (%)	N (%)	
NSAİD	Yok	282 (93,69)	19 (6,31)	^b 0,144
	Var	65 (98,48)	1 (1,52)	
ASA	Yok	238 (94,82)	13 (5,18)	^a 0,737
	Var	109 (93,97)	7 (6,03)	
Klopidogrel	Yok	328 (95,07)	17 (4,93)	^b 0,109
	Var	19 (86,36)	3 (13,64)	
DOAK	Yok	302 (95,27)	15 (4,73)	^b 0,169
	Var	45 (90)	5 (10)	
Varfarin	Yok	343 (94,49)	20 (5,51)	^b 1,00
	Var	4 (100)	0 (0)	

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), ^aKi kare testi, ^bFisher's Exact test
GİS:gastrointestinal sistem, *NSAİD*:nonsteroid antiinflamatuvar ilaç,
ASA: asetilsalisilik asit, *DOAK*:direkt oral antikoagulan

Çalışmamızda DEA olan olgulardan NSAİD kullanmayanların GİS malignite sıklığı yüksek saptandı (p=0,049) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Olgulardan DEA olanların kullandıkları ilaçlarla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

		GİS malignitesi		
		Yok	Var	P
		N (%)	N (%)	
NSAİD	Yok	192 (91,43)	18 (8,57)	^a 0,049*
	Var	44 (100)	0 (0)	
ASA	Yok	153 (92,73)	12 (7,27)	^b 0,875
	Var	83 (93,26)	6 (6,74)	
Klopidogrel	Yok	220 (93,62)	15 (6,38)	^a 0,141
	Var	16 (84,21)	3 (15,79)	
DOAK	Yok	196 (93,78)	13 (6,22)	^a 0,331
	Var	40 (88,89)	5 (11,11)	
Varfarin	Yok	233 (92,83)	18 (7,17)	^a 1,00
	Var	3 (100)	0 (0)	

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), ^aFisher's Exact test

GİS:gastrointestinal sistem

NSAİD:nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, ASA: asetilsalisilik asit, DOAK:direkt oral antikoagulan

Çalışmaya dahil edilen olgulardan anemisiz DE olanların kullandıkları ilaçlarla GİS malignitesi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Olgulardan Anemisiz DE olanların kullandıkları ilaçlarla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

		GİS malignitesi	
		Yok	Var
		N (%)	N (%)
NSAİD	Yok	90 (98,9)	1 (1,1)
	Var	21 (95,45)	1 (4,55)
ASA	Yok	85 (98,84)	1 (1,16)
	Var	26 (96,3)	1 (3,7)
Klopidogrel	Yok	108 (98,18)	2 (1,82)
	Var	3 (100)	0 (0)
DOAK	Yok	106 (98,15)	2 (1,85)
	Var	5 (100)	0 (0)
Varfarin	Yok	110 (98,21)	2 (1,79)
	Var	1 (100)	0 (0)

N (%):olgu sayısı(yüzdelik oranı), *GİS*:gastrointestinal sistem

NSAİD:nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, *ASA*: asetilsalisilik asit, *DOAK*:direkt oral antikoagülan

GİS malignitesi saptanan olguların, demir, TDBK, hemoglobin (HGB), hematokrit (HTC), RBC ve MCV değerleri GİS malignitesi saptanmayan olgulara göre daha düşük, RDW ve LDH değerleri ise daha yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Olguların laboratuvar sonuçlarıyla GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

	GİS malignitesi durumu		
	Yok	Var	p
Demir (µg/dL)	36 (6-138)	21 (6-66)	^a 0,008**
TDBK (µg/dL)	368 (151-605)	355 (225-404)	^a 0,039*
TS (%)	10,03 (1,88-48,94)	5,98 (1,57-28,82)	^a 0,082
Ferritin (µg/L)	9,7 (1-187)	9,2 (1,9-171)	^a 0,909
B12 (ng/L)	282 (27-1967)	299 (88-670)	^a 0,749
Folik asit (µg/L)	6,2 (1,7-24)	6,65 (1,8-23)	^a 0,450
LDH (U/L)	197 (98-1044)	232 (138-366)	^a 0,006**
HGB (g/dL)	11,4 (3,6-17,4)	8,8 (4,5-15,6)	^a <0,001**
HTC (%)	36,2 (13,6-51,5)	29,3 (16,6-44,8)	^a 0,001**
WBC (BKH) (K/µL)	6,8 (2-18,3)	6,85 (5,3-10,4)	^a 0,339
RBC (KKH) (M/µL)	4,6 (1,8-6,8)	4,05 (2,5-5,6)	^a 0,012*
RDW (EDH) (%)	15,8 (11-31,7)	18 (12,4-21,7)	^a 0,024*
MCV (fL)	80 (55,5-105,5)	71,45 (58,9-86,1)	^a 0,007*
NEU (K/µL)	4 (1,2-16,6)	4,3 (2,4-8,2)	^a 0,208
LYM (K/µL)	1,8 (0,29-15,7)	1,55 (1-3,3)	^a 0,444
MON (K/µL)	0,57 (0,2-1,5)	0,61 (0,37-1,2)	^a 0,163
EOS (K/µL)	0,12 (0-1,3)	0,14 (0,04-0,38)	^a 0,832
PLT (K/µL)	287 (26-727)	329 (150-611)	^a 0,096

Ortanca (Min.-Mak.), ^aMann Whitney U testi,

GİS:gastrointestinal sistem, TDBK:total demir bağlama kapasitesi, TS:transferrin saturasyonu, LDH:laktat dehidrogenaz, HGB:hemoglobin, HTC:hematokrit, WBC(BKH):beyaz kan hücresi, RBC(KKH):kırmızı kan hücresi, RDW(EDH):eritrosit dağılım hacmi, MCV(OEH):ortalama eritrosit hacmi, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MON:monosit, EOS:eozinofil, PLT:platelet

Anemisiz DE olan olgulardan GİS malignitesi olanların ferritin düzeyi GİS malignitesi olmayanlara göre yüksek saptandı (p=0,022) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Olgulardan Anemisiz DE olanların laboratuvar sonuçları ile GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

	GİS malignitesi		
	Yok	Var	p
Demir (µg/dL)	51 (16-138)	34 (27-41)	^a 0,114
TDBK (µg/dL)	352 (236-519)	269 (225-312)	^a 0,054
TS (%)	13,65 (4,35-48,94)	12,57 (12-13,14)	^a 0,553
Ferritin (µg/L)	11 (1-115)	121 (71-171)	^a0,022*
B12 (ng/L)	285 (113-1589)	337 (326-348)	^a 0,663
Folik asit (µg/L)	6,3 (1,9-18)	5,85 (5,5-6,2)	^a 0,632
LDH (U/L)	194 (98-343)	184 (168-200)	^a 0,553
HGB (g/dL)	14 (12-17,4)	15,1 (14,6-15,6)	^a 0,163
HTC (%)	42,4 (36,6-51,5)	43,5 (42,2-44,8)	^a 0,557
WBC (BKH) (K/µL)	6,8 (3,8-14)	7,35 (6,1-8,6)	^a 0,719
RBC (KKH) (M/µL)	5 (4,2-6,8)	5,05 (4,9-5,2)	^a 0,760
RDW (EDH) (%)	14,6 (11-20)	12,8 (12,4-13,2)	^a 0,114
MCV (OEH) (fL)	83,6 (69,8-95,5)	85,35 (85,3-85,4)	^a 0,655
NEU (K/µL)	3,9 (2-10,6)	4 (3,6-4,4)	^a 0,965
LYM (K/µL)	2 (0,8-7,5)	2,45 (1,7-3,2)	^a 0,492
MON (K/µL)	0,53 (0,24-1,4)	0,64 (0,54-0,73)	^a 0,493
EOS (K/µL)	0,12 (0-0,67)	0,19 (0,16-0,21)	^a 0,234
PLT (K/µL)	257 (112-590)	261,5 (260-263)	^a 0,948

Ortanca (Min.-Mak., ^aMann Whitney U testi,

GİS:gastrointestinal sistem Fe:demir, TDBK:total demir bağlama kapasitesi, TS:transferrin saturasyonu, LDH:laktat dehidrogenaz, HGB:hemoglobin, HTC:hematokrit, WBC(BKH):beyaz kan hücresi, RBC(KKH):kırmızı kan hücresi, RDW(EDH):eritrosit dağılım hacmi, MCV(OEH):ortalama eritrosit hacmi, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MON:monosit, EOS:eozinofil, PLT:platelet

DEA olan olgulardan GİS malignitesi olanların HGB, HTC ve MCV değerleri GİS malignitesi olmayanlara göre düşük saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Olgulardan DEA olanların laboratuvar sonuçları ile GİS malignitesi durumlarının karşılaştırılması

	GİS malignitesi		
	Yok	Var	p
Demir (µg/dL)	26 (6-93)	19 (6-66)	^b 0,127
TDBK (µg/dL)	377 (151-605)	362 (229-404)	^b 0,040
TS (%)	7,02 (1,88-36,51)	5,44 (1,57-28,82)	^b 0,321
Ferritin (µg/L)	7,75 (1-187)	8,6 (1,9-68)	^b 0,930
B12 (ng/L)	277 (27-1967)	273 (88-670)	^b 0,698
Folik asit (µg/L)	6,1 (1,7-24)	6,95 (1,8-23)	^b 0,356
LDH (U/L)	198 (119-1044)	234 (138-366)	^b 0,006
HGB (g/dL)	10,6 (3,6-12,9)	8,5 (4,5-12,6)	^b 0,002*
HTC (%)	33,6 (13,6-42,9)	28 (16,6-39)	^b 0,005**
WBC (BKH) (K/µL)	6,9 (2-18,3)	6,85 (5,3-10,4)	^b 0,398
RBC (KKH) (M/µL)	4,3 (1,8-6,1)	3,85 (2,5-5,6)	^b 0,066
RDW (EDH)(%)	16,6 (12-31,7)	18,35 (13,8-21,7)	^b 0,053
MCV (OEH) (fL)	76,4±8,47	72,28±7,66	^a 0,047*
NEU (K/µL)	4,1 (1,2-16,6)	4,4 (2,4-8,2)	^b 0,213
LYM (K/µL)	1,7 (0,29-15,7)	1,5 (1-3,3)	^b 0,590
MON (K/µL)	0,59 (0,2-1,5)	0,61 (0,37-1,2)	^b 0,298
EOS (K/µL)	0,13 (0-1,3)	0,11 (0,04-0,38)	^b 0,991
PLT (K/µL)	297 (26-727)	348 (150-611)	^b 0,158

Ortanca (Min.-Mak.), ^aBağımsız örneklem t testi, ^aMann Whitney U testi, GİS:gastrointestinal sistem, TDBK:total demir bağlama kapasitesi, TS:transferrin saturasyonu, LDH:laktat dehidrogenaz, HGB:hemoglobin, HTC:hematokrit, WBC(BKH):beyaz kan hücresi, RBC(KKH):kırmızı kan hücresi, RDW(EDH):eritrosit dağılım hacmi, MCV(OEH):ortalama eritrosit hacmi, NEU:nötrofil, LYM:lenfosit, MON:monosit, EOS: eozinofil, PLT:platelet

5. TARTIŞMA

Anemi olsun veya olmasın DE olan olguların malignite sıklığı açısından retrospektif değerlendirildiği bu çalışmamızda üst ve/veya alt GİS endoskopisi yapılan 367 kişiden 20'sinde (%5,45) GİS malignitesi saptanmıştır. Olgular anemisiz DE ve DEA olarak alt gruplara ayrıldığında laboratuvar değerleri anemisiz DE ile uyumlu olan 113 olgunun 2'sinde (%1,77), laboratuvar değerleri DEA ile uyumlu olan 254 olgunun 18'inde (%7,09) GİS malignitesi saptandığı görüldü(p=0,038). GİS malignitesi saptanan 20 kişiden 9'una (%45) üst GİS malignitesi, 11'ine (%55) alt GİS malignitesi tanısı konulduğu saptandı. Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar literatür verileriyle benzerlik göstermektedir.

Rockey ve ark. yaptığı, DEA olan erkekler ve postmenopozal kadınlarda çift yönlü endoskopinin tanısal verimine ilişkin yapılmış 18 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, olguların %8,9'unda (%8.3–9.5) alt GİS, %2,0'ında (%1.7–2.3) üst GİS malignitesinin tespit edildiği bildirilmiştir (149).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Akkuzu ve ark. yaptığı, DEA nedeniyle kolonoskopi yapılan 142 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada olguların 10'unda (%7,04) kolorektal karsinom saptanmıştır(150). Ayrıca Çetinkaya ve ark. yaptığı, üst ve/veya alt GİS endoskopisi yapılmış 490 DEA tanılı hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada olguların 14'ünde (%2.85) üst GİS malignitesi, 12'sinde (%2,44) alt GİS malignitesi olmak üzere toplamda 26 kişide (%5.30) GİS malignitesi saptandığı gösterilmiştir(151). Benzer şekilde Ünal ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, kolonoskopi yapılan, anemisiz DE veya DEA tanısı olan 169 olgudan 8'ine (%4.7) GİS malignitesi saptandığı gösterildi(152). Ancak çalışmada anemisiz DE ve DEA arasında malignite farkına yönelik istatistiksel analiz yapılmamış.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Park JS ve ark. yaptığı 1518 (769 DE, 749 DEA) katılımcılı retrospektif bir çalışmada malign GIS lezyonlarının sıklığı DEA olanlarda anemisiz DE olanlara göre daha yüksekti (%5,1'e karşı %0,7, P < 0,01). Buna karşın, anemisiz DE olan hastalarda erken evre neoplazi (adenom, erken mide kanseri ve Dukes' A ve B kolon kanseri) görülme olasılığı DEA olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (%98,4'e karşı %52,5, P < 0,01) (153).

Bu çalışmamızda GİS malignitesi erkek cinsiyette %8,42 (n=16), kadın cinsiyette ise %2,26 (n=4) oranında saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark görülmüştür (p=0,009). Ayrıca çalışmamızda GİS malignitesi saptananların yaş ortalaması (68,8±9,78), GİS malignitesi saptanmayanların yaş ortalamasına (61,21±11,89) yüksek saptandı(p=0,005). GİS malignitesinin 50 yaşından sonra arttığı genel kabul görmüş olup, DSÖ Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı raporu GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye’de KRK insidansı erkeklerde 26,2/100.000 iken kadınlarda 16,2/100.000, mide kanseri insidansı erkeklerde 17,8/100.000 iken kadınlarda 8,4/100.000 olarak hesaplanmıştır(124).

Ioannou GN ve ark. tarafından yapılan 9024 katılımcılı bir prospektif kohort çalışmasında 442 premenopozal kadından (92’si DEA ve 350’si anemisiz DE) hiçbirine GİS malignitesi saptanmazken, anemisi olmayan, demir testleri de normal olan 5733 erkek ve postmenopozal kadından yalnızca 11’inde (%0,19) GİS malignitesi saptanmıştır. Anemisiz DE olan 223 erkek ve postmenopozal kadından 2’sine (%0,89), DEA olan 51 erkek ve postmenopozal kadından 3’üne (%5,88) GİS malignitesi saptanmıştır(154). Bu çalışmanın sonuçlarına göre erkek ve postmenopozal kadınlarda sadece anemisiz DE olması GİS malignitesi olasılığını 5 kat arttırırken, DEA olması ise 31 kat arttırmaktadır(154).

Carter D. ve ark. yaptığı, yaşları 18-30 arasında değişen ve anemisiz DE olan 2061 erkek katılımcılı bir çalışmada hiç GİS malignitesi saptanmadığı, sadece 39 kişide önemli GİS patolojisi tespit edildiği, bunlardan da 25 tanesine İBH tanısı konulduğu gösterildi(155).

Garcia de Paredes A. ve ark. tarafından, ortalama yaşı 59,6 ± 13,5 olan ve anemisiz DE olan 109 hasta ile benzer demografik özelliklerde ancak DEA olan 218 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada kolonoskopi sonuçlarında malignite oranı %1,8’e karşın %14,2 (p<0.05) olarak saptandı(156).

Anemi olsun veya olsun demir eksikliği bir hastalık değil, altta yatan bir etyolojinin olduğu, kişide çeşitli belirtiler ile kendini gösteren bir bulgudur. DE klinik uygulamada yaygın olarak karşılaşılan bir sorundur ve altta yatan GİS malignite prevalansı, etyolojinin acil olarak araştırılmasının birincil gerekçesidir(157–159). DE olan hastalarda DE’yi açıklayan bariz bir sebep yoksa (aşırı menstrüel kanama, makroskobik hematüri vb.) hastaya üst ve alt GİS

endoskopisi yapılması önerilir. Hasta uyumu ve sağlık kaynaklarının etkin kullanılması açısından mümkünse iki işlemin aynı günde yapılması önerilir.

Bizim çalışmamızda 367 kişinin 75'ine (%20,43) sadece üst GİS endoskopi, 1'ine (%0,27) sadece alt GİS endoskopi, 291'ine (%79,3) ise hem üst hem alt GİS endoskopi yapıldığı saptandı. Daha önce bahsedildiği gibi 20 (%5,45) kişide GİS malignitesi saptanmış. Ayrıca yapılan ileri tetkik ve araştırmalar sonucunda 3 kişide (%0,82) GİS dışı malignite saptanmış. Literatür taramasında DEA tanısı konulan 695 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %11,2'sinde GİS malignitesi, %1,9'unda GİS dışı malignite saptandığı görüldü(6).

Yapılan çalışmalardan ortaya çıkan istatistiksel veriler ışığında DEA tanısı konan 60 yaş ve üzerindeki tüm erkekler ve postmenapozal kadınlarda 2 hafta içinde çift yönlü endoskopi yapılması önerilir(94), çünkü yapılan çalışmalarda %8-15 arasında GİS malignitesi saptandığı gösterilmiştir(4). 60 yaşından küçük erkekler ve postmenopozal kadınlarda ise araştırmanın aciliyeti hastanın yaşı, aneminin süresi ve derecesi, bölgedeki malignite sıklığı, alarm semptomları göz önünde bulundurularak belirlenebilir(160). Anemi veya kilo kaybı gibi invazif hastalığı düşündüren alarm bulguları erken mide kanserinde sırasıyla %5-15 ve %4-40 oranında görülür(161). Buna karşılık, ilerlemiş mide kanserinde %60'tan fazlasında kilo kaybı görülür(162). Premenapozal kadınlarda menstrüasyon kanamasına bağlı DEA prevalansı yüksektir, bu nedenle premenapozal kadın hastalarda üst veya alt GİS endoskopi yalnızca GİS semptomları veya güçlü ailesel kanser öyküsü mevcutsa endikedir(160). Ancak çift yönlü endoskopinin normal gelmesi GİS malignitesini tamamen dışlamaya yetmez. Şüphe durumunda endoskopik incelemenin kapsama alanında olmayan ince bağırsak lümeni veya submukozal dokuları değerlendirmek için kapsül endoskopi, bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli tanısal tetkikler kullanılabilir. Nitekim üst ve alt GİS endoskopisi normal olarak sonuçlanan bir olgumuza çekilen abdomen tomografide tümör bulgusu saptanması sayesinde ince bağırsak adenokarsinomu tespit edilmiştir.

Siegel ve ark.'nın 10 çalışmadan elde ettiği veriler, menapoz öncesi DEA'lı kadınların %0,9'unda (%0,3-1,9) alt GİS malignitesi, %0,2'sinde (%0-0,9) üst GİS malignitesi tespit edildiğini göstermiştir. Muhtemelen çalışma gruplarına semptomatik hastaların dahil edilmesinden dolayı altta yatan malignite prevalansı beklenenden fazla sonuçlanmıştır(127).

DEA tanımlı erkek ve postmenapozal kadınların çift yönlü endoskopi ile değerlendirilmesi konusunda genel anlamda fikir birliği olsa da anemisiz DE tanımlı hastalarda yaklaşım konusunda tartışmalar mevcut. Zira yapılan çalışmalarda anemisiz DE olan hastalarda GİS malignitesi prevalansı çok düşük görülmüştür. Alexandre L ve ark. tarafından, 3329 katılımcıdan oluşan 5 çalışmanın (4 retrospektif, 1 prospektif) derlendiği bir metaanalizde anemisiz DE tanımlı olgularda GIS malignitesi prevalansı genel grupta %0,38 (%0,00-%1,84) saptanmıştır. GIS malignite prevalansının yaşlılarda (≥ 50 yaş) %2,58 (%0,00-8,77), 50 yaşından küçüklerde ise %0,00 (%0,00-%0,21) olduğu gösterilmiştir(163).

Çalışmamıza dahil edilen 367 olgunun 77'inde (%20,98) (GGK) testi pozitif, 159'unda (%43,32) GGK testi negatif saptanırken, 131'inde (%35,69) GGK testi çalışılmamıştır. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre GGK testi pozitif olguların (n=77) 9'unda (%11,69), GGK negatif olguların (n=159) 4'ünde (%2,52), GGK çalışılmayan olguların (n=131) 7'sinde (%5,34) GİS malignitesi saptandı(p=0,014).

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü tarafından 60 yaşın altındaki hastalarda endoskopik incelemeye alternatif olarak DEA araştırmasında dışkıda gizli kan testinin (fekaal occult blood test: FOBt) kullanılması önerilmektedir. Ancak otörlerin görüşüne göre bu yaklaşım uygun değildir, çünkü FOBt'nin duyarlılığı düşüktür ve önemli patolojiler gözden kaçacaktır. KRK tespitinde FOBt'nin duyarlılığını kolonoskopiye kıyasla inceleyen 13 çalışmanın meta-analizi, duyarlılığın proksimal kolonda %71,2 ve distal kolonda %80,1 olduğunu gösterdi(164).

Bizim kurumumuzda da GGK testi olarak kullanılan, İnsan globininin varlığını tespit eden dışkı immünokimyasal testi (fekaal immunochemical test: FIT), kolonik neoplazinin saptanmasında önemli ölçüde daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir ve FOBt'ye alternatif olarak uygun olabilir(165,166). Ancak henüz semptomatik hastalarda kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur ve tarama popülasyonu ile sınırlandırılmalıdır(166).

Çalışmamızda eşlik eden komorbiditelerin GİS malignitesi ile ilişkisi açısından değerlendirilen olgulardan KBY tanımlı olanların GİS malignite sıklığı literatüre paralel olarak yüksek saptanırken (p=0,014), diğer kronik hastalıklarla GİS malignite sıklığı arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Çalışmamızın öncelikli

amacı KBY ile GİS malignitesi ilişkisini değerlendirmek olmadığından patogeneizde rol alan süreçlere yönelik herhangi çalışma yapılmadı.

Bağırsak mikrobiyotası hem bağışıklık hem de metabolik homeostazın korunmasında ve patojenlere karşı korunmada çok önemli bir rol oynar. Bağırsak disbiyozu olarak bilinen değişen bağırsak mikrobiyota bileşimi, kanser ve enfeksiyonlar da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneziyle ilişkilendirilmiştir(167). Kronik böbrek hasarında üremik toksinler bağırsakta ve sistemik dolaşımında artmaktadır(168). Bu toksinler hücre hasarı, kronik sistemik ve lokal inflamasyon, pıhtılaşma bozuklukları, immünosupresyon ve bağırsak geçirgenliği değişiklikleri dahil olmak üzere çeşitli zararlı etkiler gösterir(169–171). Üremik toksinler reaktif oksijen türlerinde artışa neden olur ve bu pro-oksidan aktivite, hem sitoprotektif hem de antioksidan aktiviteye sahip iki enzim olan hem oksijenaz-1 (HO-1) ve süperoksit dismutazın (SOD-2) inhibisyonundan sorumludur. Yukarıda listelenen tüm süreçler pro-onkogenik olarak kabul edilir ve bu da disbiyoz kaynaklı üremik toksinlerin kby hastalarında kanser riskini arttırabileceğini gösterir.

Çalışmamızda ortaya çıkan başka bir veriye göre DEA olan grupta NSAİD kullanmayanların GİS malignite sıklığı istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,049$). Bu sonuç literatür verileriyle uyumlu olup KRK bölümünde anlatıldığı üzere fiziksel aktivite, sebze meyveden zengin beslenme, lifli diyet, balık tüketimi, NSAİD veya ASA kullanımı, kalsiyum, D vitamini, magnezyum, folat desteği ve kahve içmek, kanıtlı veya olası koruyucu faktörler olarak raporlanmıştır(142–148).

Çalışmamızda GİS malignitesinin laboratuvar sonuçlarıyla karşılaştırıldığı istatistiksel hesaplamada GİS malignitesi olmayan olguların demir, TDBK, hemoglobin, hematokrit, RBC ve MCV değerleri GİS malignitesi olanlara göre daha yüksekken RDW ve LDH değerleri daha düşük saptandı($p<0,05$). Söz konusu parametrelerden demir, hemoglobin, hematokrit, MCV ve RBC düzeyi DEA’da azalırken, RDW ise DEA’da artar. GİS malignitesi sıklığı da DEA olan grupta daha yüksek saptanmıştır. Dolayısıyla bu sonuçlar GİS malignitesinin DEA olan grupta daha yüksek oranda saptanmasıyla uyumludur. TDBK ise normal şartlarda DEA’da yüksek ölçülüyorken ve GİS malignitesi çoğunlukla DEA olan grupta saptanmasına rağmen, GİS malignitesi olan olgularda TDBK seviyesi malignite saptanmayanlara göre düşük ölçülmüştür. Serumdaki transferrin

konsantrasyonu (mg/dL cinsinden) 1,389 ile çarpılarak TDBK'ye (mcg/dL cinsinden) dönüştürülür(69). Transferrin konsantrasyonu ise DEA'da yükselirken kronik inflamasyonda ve malignite durumunda azalır, bu sebeple TDBK değerinin, malignite saptanan olgularda malignite saptanmayanlara göre rölatif düşük (normalden yüksek) ölçülmesi olabilecek bir durumdur.

İskemik durumdan, enfeksiyonlara, hemolitik süreçlerden travmaya kadar vücutta meydana gelen birçok patolojide artabilen LDH, stoplazmik bir enzimdir. Literatür verilerine bakıldığında birçok çalışmada LDH yüksekliğinin malignite açısından anlamlı olduğu görüldü.

Chao-Hung Ho ve ark. yaptığı 148 kronik DEA tanılı olgunun prospektif değerlendirildiği bir çalışmada LDH yüksekliğinin (>250 U/L) GİS malignitesi için risk faktörü olduğu raporlanmıştır(172). Ayrıca Z. Lu ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada yüksek LDH ve daha fazla sayıda metastaz mide kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(173).

Laktat dehidrogenaz sonuçlarının malignitesi olan olgularda daha yüksek gelmesi, malignitelere görülebilen tümör lokasyonundaki muhtemel doku hasarı, uzak organ metastazı, malignitede sıklığı artan tromboz ve hemoliz süreçlerine sekonder olması muhtemeldir. Çalışmamızda GİS malignitesi tanısı konulan hastalardan sadece 15'inin onkolojik takibi kurumumuzda yapılmıştır, 15 hastadan 6'sında bilgisayarlı tomografi veya pet-ct'de uzak organ metastazı bulgusu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şunlardır;

-Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır.

--Retrospektif çalışma dizaynı nedeniyle çalışmaya dahil edilen olguların beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı, aile öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi GİS malignitesi açısından anlamlı olabilecek parametreler değerlendirmeye alınmamıştır.

-Çalışmamız tek merkezlidir.

-Demir eksikliğinin toplumda yaygın görülen bir durum olması göz önüne alındığında çalışmamızın olgu sayısı düşük olarak kabul edilebilir.

-Çalışmamıza dahil edilen 367 olgunun yalnızca %79,3'üne (n=291) çift yönlü endoskopi yapılmıştı. Ayrıca çalışmamızda GİS malignitesi açısından değerlendirmeye alınan GGK testi, olguların %35,69'unda (n=131) çalışılmamıştı.

Çalışmamızın kuvvetleri tarafları şunlardır.

-Çalışmaya dahil edilen olguların endoskopileri tek operatör tarafından aynı endoskopi ünitesi ile yapılmış, böylece operatör ve cihaz kaynaklı farklılıklar bertaraf edilmiştir.

-Çalışmaya dahil edilen olgular anemisiz DE ve DEA alt gruplarına ayrılarak GİS malignitesi sıklığının gruplar arasındaki farkı ispat edilmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

367 Olgunun dahil edildiği bu çalışmada;

a) Tüm olgularda GİS malignitesi sıklığı %5,45 (n=20) saptandı. GİS malignitesi sıklığı anemisiz DE olan olgularda %1,77 (n=2) iken DEA olan olgularda %7,09 (n=18) olarak saptandı.

b) GİS malignitesi sıklığı erkek olgularda %8,42 (n=16) iken kadın olgularda %2,26 (n=4) olarak saptandı.

c) GİS malignitesi, GGK pozitif olgularda %11,69 (n=9), GGK negatif olanlarda %2,52 (n=4), GGK çalışılmayanlarda %5,34 (n=7) olarak saptandı.

d) Malignitesi olanların yaşları malignitesi olmayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

e) Eşlik eden komorbiditelerden KBY tanısı olan olgularda GİS malignitesi anlamlı yüksek saptanırken diğer komorbiditeler ile GİS malignitesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar, hastanın anemi durumu, yaş, cinsiyet ve GGK test sonucunun GİS malignitesi riski açısından önemli faktörler olduğunu gösterdi. Bu nedenle DE olan kişilerin endoskopik değerlendirme açısından endikasyon ve aciliyet durumunun belirlenmesinde aile öyküsü ve alarm semptomları ile beraber yaş, cinsiyet, anemi olup olmaması ve GGK test sonucunun da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr 23;12(04):444.
2. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine.* 2015 May 7;372(19):1832–43.
3. THE GLOBAL PREVALENCE OF ANAEMIA IN 2011 THE GLOBAL PREVALENCE OF ANAEMIA IN 2011 ii WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2015 [cited 2023 Nov 2]; Available from: www.who.int
4. Dahlerup JF, Eivindson M, Jacobsen BA, Jensen NM, Jørgensen SP, Laursen SB, et al. Diagnosis and treatment of unexplained anemia with iron deficiency without overt bleeding. *Dan Med J.* 2015 Apr;62(4):C5072.
5. Silva AC, Sheppard ZA, Surgenor SL, Williams EJ, Thomas PW, Snook JA. Clinical risk factors for underlying gastrointestinal malignancy in iron deficiency anaemia: the IDIOM study. *Frontline Gastroenterol.* 2014 Oct;5(4):237–42.
6. James MW, Chen CM, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Nov;17(11):1197–203.
7. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):1747–50.
8. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4627.
9. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults. *Mayo Clin Proc.* 2005 Jul;80(7):923–36.
10. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022 Jan 7;9(1):e000759.
11. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014 Jan 30;123(5):615–24.
12. Stevens GA, Finucane MM, De-Régil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 2013 Jul;1(1):e16–25.

13. Hower V, Mendes P, Torti FM, Laubenbacher R, Akman S, Shulaev V, et al. A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. *Mol Biosyst.* 2009;5(5):422.
14. Theil EC, Matzapetakis M, Liu X. Ferritins: iron/oxygen biominerals in protein nanocages. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry.* 2006 Oct 26;11(7):803–10.
15. Carley A. Anemia: when is it iron deficiency? *Pediatr Nurs.* 2003;29(2):127–33.
16. Chifman J, Laubenbacher R, Torti S V. A Systems Biology Approach to Iron Metabolism.
17. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *New England Journal of Medicine.* 1999 Dec 23;341(26):1986–95.
18. Greer JP, Arber DA, List AF, Means RT, Parakevas F. *Wintrobe's Clinical Hematology* 13th Edition. 2014;1984.
19. Looker AC. Prevalence of Iron Deficiency in the United States. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1997 Mar 26;277(12):973.
20. Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr.* 1991 Dec;54(6):1047–58.
21. Finch CA, Huebers H. Perspectives in Iron Metabolism. *New England Journal of Medicine.* 1982 Jun 24;306(25):1520–8.
22. Reddy MB, Hurrell RF, Cook JD. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am J Clin Nutr.* 2000 Apr 1;71(4):937–43.
23. Choi J, Masaratana P, Latunde-Dada GO, Arno M, Simpson RJ, McKie AT. Duodenal Reductase Activity and Spleen Iron Stores Are Reduced and Erythropoiesis Is Abnormal in Dcytb Knockout Mice Exposed to Hypoxic Conditions, 3. *J Nutr.* 2012 Nov 1;142(11):1929–34.
24. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice. *Journal of Clinical Investigation.* 2009 May 1;119(5):1159–66.
25. Gunshin H, Starr CN, DiRenzo C, Fleming MD, Jin J, Greer EL, et al. Cybrd1 (duodenal cytochrome b) is not necessary for dietary iron absorption in mice. *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2879–83.
26. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood.* 2006 Aug 15;108(4):1388–94.
27. Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood.* 2015 May 7;125(19):2893–7.
28. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell.* 2010 Jul;142(1):24–38.
29. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science* (1979). 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.

30. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology*. 2013 Dec 6;2013(1):1–8.
31. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3710–7.
32. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, Camaschella C. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1803–6.
33. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3776–81.
34. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017 Jan;168(3):344–61.
35. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016 Jun 9;127(23):2809–13.
36. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2002 Oct 1;110(7):1037–44.
37. Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ. Intestinal Hypoxia-Inducible Transcription Factors Are Essential for Iron Absorption following Iron Deficiency. *Cell Metab*. 2009 Feb;9(2):152–64.
38. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2009 May 1;119(5):1159–66.
39. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an Intestinal Heme Transporter. *Cell*. 2005 Sep;122(5):789–801.
40. Armah CN, Sharp P, Mellon FA, Pariagh S, Lund EK, Dainty JR, et al. L- α -Glycerophosphocholine Contributes to Meat's Enhancement of Nonheme Iron Absorption. *J Nutr*. 2008 May 1;138(5):873–7.
41. Storcksdieck S, Bonsmann G, Hurrell RF. Iron-Binding Properties, Amino Acid Composition, and Structure of Muscle Tissue Peptides from in vitro Digestion of Different Meat Sources. *J Food Sci*. 2007 Jan 24;72(1).
42. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*. 2007 Apr 5;56(9):1291–5.
43. Das NK, Schwartz AJ, Barthel G, Inohara N, Liu Q, Sankar A, et al. Microbial Metabolite Signaling Is Required for Systemic Iron Homeostasis. *Cell Metab*. 2020 Jan;31(1):115–130.e6.
44. Zohora F, Bidad K, Pourpak Z, Moin M. Biological and Immunological Aspects of Iron Deficiency Anemia in Cancer Development: A Narrative Review. *Nutr Cancer*. 2018 May 19;70(4):546–56.

45. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Aug 22;1450(1):15–31.
46. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001 Oct;111(6):439–45.
47. Spencer B. Blood donor iron status. *Curr Opin Hematol*. 2013 Nov;20(6):533–9.
48. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, Hopkins JA, Leitman SF. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion (Paris)*. 2013 Aug 10;53(8):1637–44.
49. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 [cited 2023 Nov 12];72(1 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871591/>
50. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jul;72(1):257S–264S.
51. Khadem G, Scott IA, Klein K. Evaluation of iron deficiency anaemia in tertiary hospital settings: room for improvement? *Intern Med J*. 2012 Jun 14;42(6):658–64.
52. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007 Nov;82(11):996–1000.
53. Herskho C, Lahad A, Kereth D. Gastropathic sideropenia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun 1;18(2):363–80.
54. Gesquiere I, Lannoo M, Augustijns P, Matthys C, Van der Schueren B, Foulon V. Iron Deficiency After Roux-en-Y Gastric Bypass: Insufficient Iron Absorption from Oral Iron Supplements. *Obes Surg*. 2014 Jan 6;24(1):56–61.
55. Mechanick JJ, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Endocrine Practice*. 2019 Dec;25:1–75.
56. Poggiali E, Andreozzi F, Nava I, Consonni D, Graziadei G, Cappellini MD. The role of TMPRSS6 polymorphisms in iron deficiency anemia partially responsive to oral iron treatment. *Am J Hematol*. 2015 Apr 2;90(4):306–9.
57. Jaspers A, Caers J, Le Gac G, Ferec C, Beguin Y, Fillet G. A novel mutation in the CUB sequence of matrilysin-2 (*TMPS6*) is implicated in iron-resistant iron deficiency anaemia (IRIDA). *Br J Haematol*. 2013 Feb 6;160(4):564–5.
58. Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron Status of Vegetarian Adults: A Review of Literature. *Am J Lifestyle Med*. 2018 Nov 16;12(6):486–98.
59. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10021):907–16.

60. Kettaneh A, Eclache V, Fain O, Sontag C, Uzan M, Carbillon L, et al. Pica and food craving in patients with iron-deficiency anemia: A case-control study in France. *Am J Med.* 2005 Feb;118(2):185–8.
61. Achebe MO, Mandell E, Jolley K, Park HS, Freedman R, Ren S, et al. Pagophagia and restless legs syndrome are highly associated with iron deficiency and should be included in histories evaluating anemia. *Am J Hematol.* 2023 Jan 10;98(1).
62. Simpson E. Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. *Western Journal of Medicine.* 2000 Jul 1;173(1):20–4.
63. Sotos JG. Beeturia and iron absorption. *The Lancet.* 1999 Sep;354(9183):1032.
64. Watson WC, Luke RG, Inall JA. Beeturia: Its Incidence and a Clue to Its Mechanism. *BMJ.* 1963 Oct 19;2(5363):971–3.
65. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013 Apr 12;88(4):261–4.
66. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.* 2018 Jan 1;41:27–44.
67. Ciulei MA, Ahluwalia N, McCormick BJJ, Teti DM, Murray-Kolb LE. Iron Deficiency is Related to Depressive Symptoms in United States Nonpregnant Women of Reproductive Age: A Cross-Sectional Analysis of NHANES 2005-2010. *J Nutr.* 2023 Dec 1;153(12):3521–8.
68. Schieffer KM, Chuang CH, Connor J, Pawelczyk JA, Sekhar DL. Association of Iron Deficiency Anemia With Hearing Loss in US Adults. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 2017 Apr 1;143(4):350.
69. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016 Jan 17;91(1):31–8.
70. OSAKI T, UETA E, ARISAWA K, KITAMURA Y, MATSUGI N. The Pathophysiology of Glossal Pain in Patients with Iron Deficiency and Anemia. *Am J Med Sci.* 1999 Nov;318(5):324.
71. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2006 May;54(5):824–44.
72. Crosby WH. Whatever became of chlorosis? *JAMA.* 257(20):2799–800.
73. Howell JT, Monto RW. Syndrome of anemia, dysphagia and glossitis (Plummer-Vinson syndrome). *N Engl J Med.* 1953 Dec 17;249(25):1009–12.
74. COOK JD, SKIKNE BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med.* 1989 Nov 19;226(5):349–55.
75. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010 Dec 2;116(23):4754–61.

76. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013 Jun 10;161(5):639–48.
77. Finch CA, Huebers H. Perspectives in Iron Metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1982 Jun 24;306(25):1520–8.
78. Kitsati N, Liakos D, Ermeidi E, Mantzaris MD, Vasakos S, Kyrtzopoulou E, et al. Rapid elevation of transferrin saturation and serum hepcidin concentration in hemodialysis patients after intravenous iron infusion. *Haematologica*. 2015 Mar 1;100(3):e80–3.
79. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CYJ, Linder MC. Secretion of Ferritin by Rat Hepatoma Cells and Its Regulation by Inflammatory Cytokines and Iron. *Blood*. 1997 Dec 15;90(12):4979–86.
80. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020 Mar 2;188(6):819–30.
81. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013 Jan 15;87(2):98–104.
82. Van Den Broek, Letsky, White, Shenkin. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol*. 1998 Dec 4;103(3):817–24.
83. Daru J, Allotey J, Peña-Rosas JP, Khan KS. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfusion Medicine*. 2017 Jun 20;27(3):167–74.
84. Soppi ET. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. *Clin Case Rep*. 2018 Jun 17;6(6):1082–6.
85. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1085–94.
86. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct 7;92(10):1068–78.
87. CHAN RYY, SEISER C, SCHULMAN HM, KÜHN LC, PONKA P. Regulation of transferrin receptor mRNA expression. *Eur J Biochem*. 1994 Mar 3;220(3):683–92.
88. Frise MC, Holdsworth DA, Sandhu MS, Mellor AJ, Kasim AS, Hancock HC, et al. Non-anemic iron deficiency predicts prolonged hospitalisation following surgical aortic valve replacement: a single-centre retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2022 Dec 16;17(1):157.
89. Froissart A, Rossi B, Ranque B, Jarrin I, Bergmann JF, Beaune S, et al. Effect of a Red Blood Cell Transfusion on Biological Markers Used to Determine the Cause of Anemia: A Prospective Study. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):319–22.
90. Cortés-Puch I, Wang D, Sun J, Solomon SB, Remy KE, Fernandez M, et al. Washing older blood units before transfusion reduces plasma iron and improves outcomes in experimental canine pneumonia. *Blood*. 2014 Feb 27;123(9):1403–11.

91. Hod EA, Brittenham GM, Billote GB, Francis RO, Ginzburg YZ, Hendrickson JE, et al. Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron. *Blood*. 2011 Dec 15;118(25):6675–82.
92. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 May 1;84(3):F188–93.
93. McSorley ST, Jones I, McMillan DC, Talwar D. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its relationship with serum measures of iron status. *Translational Research*. 2016 Oct;176:119–26.
94. Bouri S, Martin J. Investigation of iron deficiency anaemia . *Clinical Medicine*. 2018 Jun 1;18(3):242–4.
95. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011 Oct 1;60(10):1309–16.
96. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the Gastrointestinal Tract in Patients with Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine*. 1993 Dec 2;329(23):1691–5.
97. Hreinsson JP, Jonasson JG, Bjornsson ES. Bleeding-related symptoms in colorectal cancer: a 4-year nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(1):77–84.
98. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology*. 2016 Dec 2;2016(1):57–66.
99. Rimón E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1142–7.
100. Li N, Zhao G, Wu W, Zhang M, Liu W, Chen Q, et al. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2023644.
101. DeLoughery TG. Microcytic Anemia. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 2;371(14):1324–31.
102. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized Treatment for Iron-deficiency Anemia in Adults. *Am J Med*. 2008 Nov;121(11):943–8.
103. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013 Apr 6;29(4):291–303.
104. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, Bernard KE, Auerbach M, Kaper RF, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial. *Am J Hematol*. 2018 May 24;93(5):683–90.
105. Auerbach M, Chaudhry M, Goldman H, Ballard H. Value of methylprednisolone in prevention of the arthralgia-myalgia syndrome associated with the total dose infusion of

- iron dextran: A double blind randomized trial. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1998 Mar;131(3):257–60.
106. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, Cohen JL, Oakes MH, Rub ZT, et al. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 30;5(3):e224488.
 107. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
 108. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan 12;72(1):7–33.
 109. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 18;22(12):6548.
 110. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jul 6;333(1):32–41.
 111. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the Stomach. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):583–92.
 112. ANTMAN KH, SKARIN AT, MAYER RJ, HARGREAVES HK, CANELLOS GP. Microangiopathic Hemolytic Anemia and Cancer. *Medicine*. 1979 Sep;58(5):377–84.
 113. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, Ueda S, Mori Y, Tsuchida H, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology*. 1980 Apr;78(4):749–56.
 114. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977 Jan;56(1):1–37.
 115. POVEDA F, GONZÁLEZ-GARCÍA J, PICAZO ML, GIMÉNEZ A, CAMACHO J, BARBADO FJ, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med*. 1994 Dec 4;236(6):679–83.
 116. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut*. 1998 Jul 1;43(Supplement 1):S35–8.
 117. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Nakaji S, Munakata A. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Archiv*. 2000 Jun 15;436(6):585–7.
 118. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007 Jun 25;10(2):75–83.
 119. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006 Jul 17;119(1):196–201.

120. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011 Jan 16;104(1):198–207.
121. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2867–73.
122. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*. 2008 Sep 22;19(7):689–701.
123. Epplein M, Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Risk of Gastric Adenocarcinoma: The Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Aug 15;170(4):507–14.
124. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
125. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):524.
126. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the Rectum in Patients Under Age 40 Is Increasing. *Dis Colon Rectum*. 2015 May;58(5):474–8.
127. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017 Aug 1;109(8).
128. Chan AT, Giovannucci EL. Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010 May;138(6):2029–2043.e10.
129. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. SPECIAL REPORTS AND REVIEWS Genetics, Natural History, Tumor Spectrum, and Pathology of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: An Updated Review. *Gastroenterology*. 1993;
130. Burt MDRW, DiSario MDJA, Cannon-Albright PhDL. GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. *Annu Rev Med*. 1995 Feb;46(1):371–9.
131. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Apr 1;35(10):1086–95.
132. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):464.

133. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *The Lancet*. 2020 Jan;395(10218):123–31.
134. Rombouts AJM, Hugén N, Elferink MAG, Poortmans PMP, Nagtegaal ID, de Wilt JHW. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;124:142–51.
135. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):758–67.
136. FUKUDA I, HIZUKA N, MURAKAMI Y, ITOH E, YASUMOTO K, SATA A, et al. Clinical Features and Therapeutic Outcomes of 65 Patients with Acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Internal Medicine*. 2001;40(10):987–92.
137. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2015 Jun 1;181(11):832–45.
138. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? *American Journal of Gastroenterology*. 2011 Nov;106(11):1911–21.
139. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2011 Jun 6;6(6):e20456.
140. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2765.
141. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
142. Larsson SC. Magnesium Intake in Relation to Risk of Colorectal Cancer in Women. *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):86.
143. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Mar;13(1):31–8.
144. Weingarten MAM, Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008 Jan 23;2010(9).
145. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk in Humans: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2012 Jun;125(6):551–559.e5.
146. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998 Aug;7(8):667–71.

147. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, Vegetables, Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Apr 4;93(7):525–33.
148. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016 Aug 9;i3857.
149. Rockey DC, Altayar O, Falck-Ytter Y, Kalmaz D. AGA Technical Review on Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1097–119.
150. AKKUZU MZ, SEZGİN O, YARAŞ S, ÖZDOĞAN O, RIZAOĞLU BALCI H, AYDIN F, et al. Demir Eksikliği Anemisi Nedeniyle Endoskopi ve Kolonoskopi Yapılan Hastalarda Malignite Sıklığının Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2021 Apr 15;12(42):29–33.
151. Çetinkaya ZA. Results of gastrointestinal endoscopic examinations in patients with iron deficiency anemia. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi*. 2011 Jun 1;38(2):155–9.
152. Ümit ÜNAL H, Fidan C, Korkmaz M, Selçuk H, Üniversitesi İstanbul Hastanesi B, Bilim Dal G, et al. Demir eksikliği olan hastalarda gastrointestinal sistem endoskopi bulguları. *Gastrointestinal endoscopy findings in iron-deficient patients*.
153. Park JS, Park DI, Park SK, Choi JS, Kim YH, Chang DK, et al. Endoscopic evaluation of significant gastrointestinal lesions in patients with iron deficiency with and without anaemia: a Korean Association for the Study of Intestinal Disease Study. *Intern Med J*. 2009 Jul 21;39(7):441–6.
154. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med*. 2002 Sep;113(4):276–80.
155. Carter D, Bardan E, Derazne E, Tzur D, Avidan B. The incidence of gastrointestinal pathology and subsequent anemia in young men presenting with iron deficiency without anemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;28(10):1126–9.
156. García García de Paredes A, Teruel Sánchez-Vegazo C, Hernanz Ruiz N, Ferre Aracil C, Rodríguez de Santiago E, Aguilera Castro L, et al. Do patients with iron deficiency without anemia benefit from an endoscopic examination? *J Dig Dis*. 2017 Jul 30;18(7):416–24.
157. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci*. 2010 Mar 27;55(3):548–59.
158. Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;24(2):109–16.
159. Almilaji O, Parry SD, Docherty S, Snook J. Evidence for improved prognosis of colorectal cancer diagnosed following the detection of iron deficiency anaemia. *Sci Rep*. 2021 Jun 22;11(1):13055.
160. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011 Oct 1;60(10):1309–16.
161. EVERETT SM, AXON ATR. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997 Aug 1;41(2):142–50.

162. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the Stomach. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):583–92.
163. Alexandre L, Manning C, Chan SSM. Prevalence of gastrointestinal malignancy in iron deficiency without anaemia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020 Feb;72:27–33.
164. Hirai HW, Tsoi KKF, Chan JYC, Wong SH, Ching JYL, Wong MCS, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal occult blood tests show lower colorectal cancer detection rates in the proximal colon in colonoscopy-verified diagnostic studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Apr 9;43(7):755–64.
165. Elsafi S, Al-Qahtani N, Zakary N, Al Zahrani E. The sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios of fecal occult blood test for the detection of colorectal cancer in hospital settings. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015 Sep;279.
166. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1217-1237.e3.
167. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science* (1979). 2005 Mar 25;307(5717):1915–20.
168. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, Singh M, Zybailev BL, Arthur JM. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2019 Jun 1;316(6):F1211–7.
169. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler E V., Glorieux G. The Uremic Toxicity of Indoxyl Sulfate and p-Cresyl Sulfate. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014 Sep;25(9):1897–907.
170. Saumoy M, Jesudian AB, Aden B, Serur D, Sundararajan S, Sivananthan G, et al. High prevalence of colon adenomas in end-stage kidney disease patients on hemodialysis undergoing renal transplant evaluation. *Clin Transplant.* 2016 Mar 30;30(3):256–62.
171. Gryp T, Vanholder R, Vaneechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel).* 2017 Jan 29;9(2):52.
172. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, You JY, Chen CC. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol.* 2005 Feb;78(2):108–12.
173. Lu Z, Lu M, Zhang X, Li J, Zhou J, Gong J, et al. Advanced or metastatic gastric cancer in elderly patients: clinicopathological, prognostic factors and treatments. *Clinical and Translational Oncology.* 2013 May 2;15(5):376–83.