

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FARKLI TEDAVİ PROTOKOLLERİ UYGULANAN VE
NEFROPATİSİ OLMAYAN TİP-2 DİYABETİK HASTALARDA
ANEMİNİN SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. EDİP ZORLU
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. AYŞE ÇIKIM SERTKAYA**

MALATYA-2008

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FARKLI TEDAVİ PROTOKOLLERİ UYGULANAN VE
NEFROPATİSİ OLMAYAN TİP-2 DİYABETİK HASTALARDA
ANEMİNİN SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. EDİP ZORLU
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. AYŞE ÇIKIM SERTKAYA**

MALATYA-2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Tablolar dizini.....	I
Kısaltmalar.....	II
Giriş.....	1
Genel bilgiler.....	3
Gereç ve yöntem.....	27
Bulgular.....	29
Tartışma.....	37
Sonuç ve öneriler.....	42
Özet.....	43
Summary.....	45
Kaynaklar.....	47

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Tip 2 DM için risk faktörleri	6
Tablo 2: DM' un komplikasyonları.....	8
Tablo 3: Demir eksikliği anemisinin nedenleri.....	20
Tablo 4: KHA ve DEA arasındaki farklar.....	26
Tablo 5: Grupların başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 6: Grupların HbA1c ve GFR düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 7: Gruplara göre anemi sınıflaması ve sayısal değerleri.....	31
Tablo 8: Grup-1 DEA olan 15 olgunun değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 9: Grup-2 DEA olan 19 olgunun değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 10: Grup-3 DEA olan 21 olgunun değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 11: Gruplardaki 7 megaloblastik anemili olguların karşılaştırılması.....	33
Tablo 12: Gruplardaki tedavi edilmiş 10 DEA olgularının karşılaştırılması.....	34
Tablo 13: Grup 1 KHA olan 29 olgunun değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 14: Grup 2 KHA olan 25 olgunun değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 15: Grup 3 KHA olan 24 olgunun değerlerinin karşılaştırılması.....	36

KISALTMALAR

- ADA:** Amerikan Diyabet Birliği
AGTT: Anormal Glikoz Tolerans Testi
AKŞ: Açlık kan şekeri
BAG : Bozulmuş açlık glikozu
BGT: Bozulmuş glikoz toleransı
BMI: Vücut Kitle İndeksi
DEA: Demir eksikliği anemisi
DM: Diabetes Mellitus
Epo: Eritropoietin
IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus)
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGT: Bozulmuş glikoz toleransı
Hb: Hemoglobin
HbA1c: Glikolize Hb
Hct: Hematokrit
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT4: Glikoz transporter 4
KHA: Kronik hastalık anemisi
MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCV: Ortalama eritrosit hacmi
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young
NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketleri
NIDDM: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus)
OAD: Oral antidiyabetik
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
RES: Retiküloendotel sistem
SD: Standart sapma
SPSS: Statistical for Social Sciences
S-TfR: Serum transferrin reseptörü
TDBK: Total demir bağlama kapasitesi
TNF- α : Tümör nekrotizan faktör alfa
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize, erişkin döneminde sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Kontrol altına alınmadığında vücuttaki tüm sistemleri etkileyerek önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda değişik mekanizmalarla anemi ortaya çıkmakta, bu da hastalığın seyri sırasında önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Diyabette özellikle diyabetik nefropati gelişimi sonucu eritropoetin yeterli düzeyde salınamamakta, bu da anemiye yol açmaktadır. Ayrıca aneminin diğer nedenleri arasında demir, folik asit ve vitamin B12 eksiklikleri sayılabilir.

Demir eksikliği anemisi (DEA) dünyada en sık görülen anemi çeşididir. Demir eksikliği anemisinden sonra ise en sık kronik hastalık anemisi (KHA) görülmektedir. Demir eksikliği anemisinin sebepleri arasında yetersiz alım, artmış ihtiyaç, malabsorbsiyon bozuklukları ve kan kayıpları sayılabilir.

KHA yaşı hastalarda ya da kanser, kronik enfeksiyon veya enflamasyon ve DM gibi kronik hastalıklarda ortaya çıkar. Aneminin derecesi altta yatan hastalığın derecesine bağlıdır. KHA' nın patogenezinde en az üç faktör sorumlu tutulmaktadır. Birincisi normalde 120 gün olan eritrositlerin yaşam süresinin 60-90 güne düşmesidir. Bunun eritrositlerin yaşam süresini kısaltan bazı faktörlerin salgılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ateş de eritrositlerin iskeletini tahrip ederek bu sürece katkıda bulunuyor olabilir. KHA patogenezinde rol alan ikinci faktör; gastrointestinal sistemden demir absorpsiyonunda azalma olmasıdır. Üçüncü ve son faktör ise kemik iliğinin kısalmış eritrosit yaşam süresi ve yalancı demir eksikliği durumlarına karşı yetersiz eritropoietin cevabıdır.

Bu çalışmada amacımız; farklı tedavi protokolleri alan tip 2 DM'lu hastalarda sıklıkla görülen anemileri saptamak, bu anemilerin iki vizit sırasındaki seyrini gözlemlemek, farklı tedavi yaklaşımlarının bu vizitler sırasında aneminin derecesini nasıl etkilendiğini belirlemektir. Özellikle de bu farklı tedavi yaklaşımlarının KHA'nin kronikleşme sürecindeki etkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Tip 2 Diabetes Mellitus'un tanımı

Diabetes mellitus; hiperglisemiyle karakterize, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progresif bir hastalıktır. Seyri sırasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan hastalık; etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özellik gösteren bir sendromdur.

Bilinen en eski hastalıklardan olan DM, 20. yüz yılın en önemli halk sağlığı sorunlarından olup, 21. yüz yılda da sorun olmaya adaydır. İlk olarak Kapadokyalı Arateus çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fıçıya benzeterek hastalığa 'Diabetes' adını vermiş ve klinik bulgularla tanı koymuştur. 7. yüzyılda Mısırlı, Hintli ve Çinlilerce idrarın tadının şekerli olduğu fark edilerek ve "Lemahudmeha- ballı idrar" tanımlaması yapılmıştır. 11. Yüzyılda İbn-i Sina; kaynatılan idrardaki tortuda bal tadını belirlemiştir. Daha sonraları laboratuvar yöntemleri önem kazanmıştır. 16. Yüzyılda Thomas Willis idrarda şeker tayini yapmış; Claude Bernard kan şekeri ölçümünü gerçekleştirmiştir. 1800' lü yıllarda Fehling idrarda glikozu kantitatif olarak tayin edebilecek metodu geliştirmiş ve aseton tayini yapılmaya başlanmıştır. 1900'lü yıllarda ise hastalığın etyopatogenezi ile ilgili bir çok bilgi edinilmiştir. Halen immünolojik ve genetik çalışmalarla yeni bilgiler kazanılırken, hastalığın önlenbilmesi yönünden çalışmalar devam etmektedir. Yaygın ve sık görülen endokrin ve metabolik bir hastalık olan DM, batı toplumlarında en önde gelen ölüm nedenlerindedir (1).

1994 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre aşikar diyabetik insan sayısı 110.4 milyondur. Eğer bu hızla artmaya devam ederse 2010 yılında bu sayının iki misli olması beklenmektedir. Ülkemizde de bilinen diyabetik insan sayısı yaklaşık 3 milyondur.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2000 yılında 20-79 yaş grubunda DM prevalansı %4,6'dır. Bu durum Kuzey Amerika'da %7,8; Türkiye'nin de bulunduğu Doğu Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde %7,7 olarak bulunmuştur. Ayrıca 2025 yılında dünya genelinde 300 milyon insanın diyabetik olması öngörülmektedir (1).

Ülkemizde yapılan en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması (TURDEP) olup; 20 yaş ve üzerinde, %55'i kadın; toplam 24788 hastadan oluşan, toplum kökenli kesitsel bir alan çalışmasıdır. TURDEP çalışmasında DM prevalansı %7,2 (daha önce tanı almamış yeni DM %2,3 ve glikoz tolerans bozukluğu (IGT) prevalansı % 6,7 bulunmuştur. Kadınlarda DM, IGT ve obezite (özellikle kırsal kesimde) daha yüksek olarak tespit edilmiştir (2). Gökçel ve arkadaşlarının Adana'da yaptığı çalışmada 1637 randomize seçilmiş, 20-79 yaş arası erişkin birey alınmıştır. Erkeklerde DM prevalansı %12,9 ve kadınlarda % 10,9 iken toplam prevalansı %11,6 olarak bulunmuştur (3). Keleştimur ve arkadaşlarının Kayseri'de 30 yaş ve üzerindeki 1774 erişkinin 1452'sinde yapılan oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrasında % 4 DM, %2,9 tanı konulmamış DM, %9 IGT tespit edilmiş olup total IGT ise %15,9 olarak bulunmuştur (4).

Diabetes Mellitus'un tanısı

1. Semptomları (poliüri, polidipsi veya beraberindeki açıklanamayan kilo kaybı) olan bir hastada rastgele alınan kan glikoz değerinin 200 mg/dl üzerinde olması
2. Açlık kan şekeri (AKŞ) değerinin 2 kere 126 mg/dl üzerinde bulunması
3. AKŞ normal yada 110-126 mg/dl arasında iken OGTT 2.saat glikoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması

Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin sağlanması DM tanısı koydurur (5).

Tanı konulduktan sonra diyabet tipinin belirlenmesi için:

- a. İnsülin ve C-peptit yanıtı oral glikoz (veya mix-meal) tolerans testi
- b. HLA DR 2, DR 3 ve DR 4 tayini
- c. Adacık hücre antikoru (Islet cell antibody-ICA), Anti GAD65 antikoru, insülin reseptör antikoru (IRA), anti-insülin antikoru (AIA) bakılması uygundur (5).

Etiyopatogenez

Her ne kadar tip 2 diyabetin klinik belirtileri çoğunlukla 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve artan vücut ağırlığı ile ilişkili olsa da genetik faktörlerin patofizyolojide baskın rol oynadığı görülmektedir. İkizlerde çok yüksek bulunan uyum oranı, farklı sosyal çevrelerde büyütölseler bile ikizlerden birinde tip 2 DM göröldüğünde, diğesinde de sonraki yıllarda klinik olarak belirgin tip 2 DM gelişme olasılığının çok yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Genetik predispozisyon bu nedenle major bir belirteçtir ve diyabetik fenotipin oluşmasında çevresel faktörlerin sadece küçük bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı ve diğersosyal değişkenlerin oldukça büyük bir klinik önemi vardır. Bu faktörlerin hastalığın başlangıcı ve olası koruyucu yaklaşımların uygulanma şansı üzerine güçlü etkileri vardır.

Glikoz homeostazisi göz önüne alındığında, klinik açıdan aşikar tip 2 DM tipik olarak aşağıdaki sıra ile gelişen ve hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil etmesi olası üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

- I- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- II- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
- III- Karaciğerde glikoz üretiminde artış

Tip 2 DM; bozulmuş insülin işlevi (insülin direnci) ve/veya bozulmuş insülin sekresyonu sonucu ortaya çıkar. İnsülin direnci hastaların büyük çoğunluğunda karakteristik bir metabolik bozukluktur. Aşıkâr hipergliseminin gelişiminden önce ortaya çıkar. Bozulmuş insülin işlevi pek çok dokuda kendini belli eder. Örneğin; iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi. Bozulmuş işlevi telafi edebilmek için pankreas dokusundan insülin sekresyonu artar. Kompansatuvar hiperinsülinemi glikoz seviyesini normal düzeyde tutar. Ancak diyabet gelişmeye eğilimli vakalarda, beta hücre aktivitesi azalır. Bu durum hiperglisemik diyabet evresini hazırlar. Vakaların küçük bir kısmında diyabet; insülin sekresyonundaki primer bir defekt sonucu gelişir. Her yıl IGT olan kişilerin %2 -14'ünde (ortalama %5) tip 2 DM gelişir (6). Tip 2 DM için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez şeklinde ikiye ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1: Tip 2 DM için risk faktörleri

Değiştirilebilir Faktörler	Değiştirilemez Faktörler
Obezite Fiziksel aktivite yetersizliği Sigara kullanımı Alkol kullanımı Düşük lifli gıdalarla beslenme Aşırı doymuş yağlarla beslenme Dislipidemi	Etnik köken Yaş Cinsiyet Genetik faktörler Hipertansiyon Pozitif aile öyküsü Gestasyonel DM Düşük doğum ağırlığı Glikoz intolerans öyküsü

Tip 2 DM'un klinik dönemleri

Tip 2 diyabette klinik dönemler bozulmuş açlık glikozu (BAG), bozulmuş glikoz toleransı, Tip 2 DM olarak özetlenebilir (5).

Açlık plazma glikoz düzeyi 110-126 mg/dl arasında olmasına rağmen OGTT ile 2. saat plazma glikoz düzeyi 140 mg/dl nin altında bulunan hastalar açlık hiperglisemisi olarak sınıflandırılır. BGT'li hastalarda OGTT'de 2.saat plazma glikoz düzeyi 140-200 mg/dl arasındadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme görülme riskinin %26, 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabetlilerde ise açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma hepatik glikoz üretiminin baskılanmaması ve periferik glikoz kullanımının azalması neden olmaktadır. Daha sonraki dönemlerde insülin direncinin artışı ve beta hücre fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak diyabetin tüm semptom ve klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (5).

Klinik Özellikleri

Klinik semptomlar; insülin yetersizliği ve etkisinin kaybı ile ilgili metabolik değişikliklerdir. Hiperglisemiye bağlı gelişen ozmotik diürez; poliüri, enürezis, glikozüri ve su kaybına neden olurken bu polidipsi ile kompanse edilmeye çalışılır. Hiperosmolar sıvının lensi etkilmesiyle geçici görme kaybı, bulanık görme olabilir. Katabolizmadaki artışa bağlı olarak adipoz doku kaybıyla kilo kaybı gelişir. Ketoasidozda anoreksi, kusma, dehidratasyon, Kussmaul solunumu, nefesin aseton kokması, dolaşım kollapsı, stupor ve koma gelişebilir. Hastaların bir kısmına da, cilt veya idrar yolu infeksiyonları veya genital kandidiazis nedeniyle kliniğe başvurduklarında tanı konmaktadır. Görme bozukluğu, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasial sinir paralizi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar ile de hastalar hekime başvurabilirler (5).

DM'un komplikasyonları

DM'lu hastaların tedavisinde insülin kullanmaya başlanması yaşam süresini uzatırken, bazı komplikasyonları da beraberinde getirmiştir. Tip 2 DM'un komplikasyonları kabaca akut ve kronik olarak iki gruba ayrılabilir (Tablo-2). Tip 2 DM'un en sık görülen akut komplikasyonları arasında diabetik ketoasidoz ve hipoglisemi sayılabilir.

Tablo 2: DM'un komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar	
	Mikrovasküler	Makrovasküler
Ketoasidoz Hipoglisemi Kilo kaybı veya alımı İnsülin allerjisi Enfeksiyona eğilim	Retinopati Nöropati Nefropati	Miyokardiyal hastalıklar Ateroskleroz Hipertansiyon

DM'un kronik komplikasyonları:

Tip 2 DM'un kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler sistemi ilgilendirir. Kronik hiperglisemi uzun sürede çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları, hasar ve yetmezlik tablosu oluşturabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nefropati, nöropati olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir (7, 8). Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar olup, daha çok lipid metabolizması ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluklar sonucunda meydana gelmektedirler (8).

Kronik hastalığın süresi, metabolik bozukluklar (hiperglisemi de dahil olmak üzere) ve genetik faktörler de bu patolojik süreçte rol oynamaktadır. Literatürde klinik olarak aşikar diyabeti olmaksızın, tüm mikrovasküler komplikasyonların geliştiği vakalar bildirilmiştir. Abdella ve arkadaşları (9) IGT olan 47 yaşındaki bir hastada nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği, ayrıca fundoskopi ile görülen proliferatif retinopati tespit edilmiştir.

A. Makrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık en önde gelen mortalite nedenidir. Ölümlerin büyük çoğunluğu koroner kalp hastalığına bağlıdır. Yaşa göre eşleştirilmiş, diyabeti olmayan kişilere göre; özellikle kadınlarda olmak üzere, risk 2 ila 4 kat daha fazladır (10). Gu ve arkadaşları Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketlerinden (NHANES) yararlanarak yetişkin diyabetli hastaları normal kontrollerle karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada diyabetlilerde ciddi bir kalp hastalığı artışı mevcuttur (11). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette görülen makrovasküler hastalık tanısı ciddi bir problemdir. Makrovasküler hastalık etiolojisinde hiperglisemi belirgin rol oynamaktadır. Tip 2 DM hastalarında pek çok kardiyovasküler risk faktörü mevcuttur ve bunlar insülin direnci sendromunun bir kısmını oluştururlar. Literatürde hipergliseminin koroner kalp hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olması ile ilgili olarak kayda değer bir tartışma söz konusudur. Balkau ve arkadaşları (12) Paris Prospektif Çalışmasının (Paris Prospective Study) mortalite verilerini gözden geçirmişler ve açlık ve 2. saatlik glikoz seviyelerindeki yükselme ile ölüm riskinin arttığını bulmuşlardır.

B. Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetli hastalarda, hayatı tehdit eden diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma dışında uzun dönemde morbidite ve mortaliteye sebep olan nefropati, nöropati, retinopati gibi mikrovasküler kronik komplikasyonlar da gelişmektedir.

Diyabetik Nefropati:

Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık rastlanan nedeni diyabettir. Tip 2 diyabetiklerde bu oran %5-10 dur (13). Diyabetik nefropati aynı zamanda hastada değişik mekanizmalarla anemi de yapabilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 35 ml/dk/1.73 m²'ye indiğinde belirgin hale gelir. Diyabetik nefropatiyle birlikte hastalarda anemi de ortaya çıkabilmektedir. Aneminin nedenleri ise;

1. Yetersiz Epo salınımı
2. Eşlik eden demir, folik asit ve vitamin B12 eksiklikleri
3. Eritrosit yaşam süresi kısalması sayılabilir.

Epo eksikliğine bağlı anemiye düzeltmek için rekombinant insan eritropoietini kullanılır. Hb düzeyi 10 gr/dl altına indiğinde 50-150 mg/kg/doz bazında başlanır. Haftada 2-3 defa kullanılır. Amaç Hb'ni 11-12 gr/dl üzerinde tutmaktır. Tedavi boyunca demir desteği de yapılmalıdır (14).

Diyabetik Retinopati:

Diyabetik retinopati gözle ilişkili en sık komplikasyondur. Tam görme kaybı olan diyabetiklerin % 85'inde körlük nedeni retinopatidir. Retinopatinin şiddeti; diyabet süresi, glikolize hemoglobin düzeylerinin yüksekliği, kan basıncı yüksekliği ve mikroalbuminüri gibi faktörlerle ilgilidir (14).

Diyabetik Nöropati:

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu nöropatidir. Elli yaş üzerindeki tip 2 diyabetiklerin % 50'sinde nöropati vardır. Diyabetik nöropati oluşumunda insülin eksikliği ve kronik hipergliseminin rolü olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, patogeneizde değişik faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Bunlar; nonenzimatik glikasyon, nöral hipoksi-iskemi ve inranöronal myoinostol azalmasıdır (15).

Tedavi:

Diyabet tedavisinde amaç, kan glikozunu normale getirmek, hastanın yakınma ve bulgularını gidererek ve komplikasyonlarını önleyerek veya yavaşlatarak yaşam kalitesini artırmak, büyüme ve gelişmenin yolunda gitmesini sağlamak, gebelik ve fetüs ile ilgili komplikasyonları önlemektir. Bu amaca ulaşmak için uygulanan yöntemler şunlardır:

1. Eğitim
2. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz
3. Oral antidiyabetiklerle tedavisi
4. İnsülin tedavisi

Eğitim:

Joslin (16) eğitimin diyabet tedavisinin bir parçası değil, bizzat tedavisi olduğu vurgulanmıştır. Diyabetin özellikleri, nedeni, yaşam biçimini nasıl şekillendireceği, nasıl besleneceği, nasıl aktivite göstereceği, kan glikozu ve komplikasyonlarının nasıl izleneceği ve hastalığın tedavi edilmesi ve edilmemesinin olası sonuçları konusunda hasta iyice bilgilendirilmelidir.

Eğitim, hastanın kendisini daha iyi hissetmesini sağlar. Hastalığı hakkında bilgi sahibi olmak doğrudan kişinin ruhi durumunu düzeltirken diğer taraftan eğitim sayesinde, metabolik kontrolün düzelmesinden dolayı emosyonel durumu iyileştirilebilir (16, 17).

Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz:

Tip 2 diyabette tıbbi beslenme ve tedavinin amacı glisemi regülasyonu ile birlikte lipit ve kan basıncı düzeylerinin de kontrolünü sağlamaktır. Tip 2 diyabetik hastaların %75'i ideal ağırlığının üzerindedir. Gerekli ağırlığın sağlanması ve devam ettirilmesi kalori kısıtlamasını gerektirir. Hastalarda sağlanan belirgin kilo kaybı

insülin direncinde de azalmaya neden olur. Egzersizin kan şekerini düşürmede kuvvetli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Egzersiz ile

1. Vücut hücrelerinin insülin duyarlılığını artırır.
2. Karaciğer tarafından oluşturulan glikozu artırır ve kan glikoz değerlerini normal seviyede tutar.
3. Vücut yağını azaltır ve kas kitlesini artırır. (Kas hücreleri yağ hücrelerinden daha çok glikoz kullanır)
4. Kan basıncını düşürür.
5. İskelete kasında GLUT4 (glucose transporter 4) seviyesini artırır. Bu da glikozun hücre içine geçişini artırır (18, 19).

Oral antidiyabetik tedavi:

Tip 2 diyabetli hastalarda hipergliseminin ve metabolik bozukluğun diyet ve egzersiz ile kontrol altına alınamadığı durumlarda karbonhidrat metabolizmasını düzeltebilmek amacıyla çeşitli oral ajanlar kullanılır.

Tip 2 DM'de kullanılan oral antidiyabetikler:

1. Sülfonilüreler
2. Biguanidler
3. Alfa glikozidaz inhibitörleri
4. İnsülin sensitizerleri (thiazolidinedionlar)
5. Non-sülfonilüre insülin sekretagogları (glinidler)

Sülfonilüreler:

Sülfonilüreler etkilerini insülin salınımını uyararak ve insülinin hedef hücrelerdeki etkilerini düzelterek gösterirler. Sülfonilüre tedavisi ile glisemi ve metabolik durumda bir iyileşme olmazsa primer yetmezlik, başlangıçtaki tedaviye başlandıktan yıllar sonra sülfonilürelerin etkisiz kalmasına sekonder yetmezlik denir (20, 21).

Biguanidler:

Periferik glikoz geri alınımını artırır. Karaciğerdeki glikoneogenezisi azaltarak periferik dolaşıma, daha düşük miktarda glikoz çıkmasına neden olurlar.

Biguanidlerin etkileri:

1. İştahı azaltır.
2. Barsaktan glikoz emilimini azaltır.
3. Hepatik glikoz yapımını azaltır.
4. Kas ve adipoz doku glikoz geri alınımını artırır.
5. GLUT-4 glikoz taşıyıcısının transkripsiyonunu artırır (22).

Alfa glikozidaz inhibitörleri:

Alfa glikozidaz enzimi ince barsak eritrositlerinin fırçası kenarında bulunur. Akarbozlar bu enzimleri bloke ederek glikoz emilimini önlerler. Diyare, karın ağrısı, hepatik enzimlerde yükselme istenmeyen yan etkilerdir.

Thiazolidinedionlar:

Diyet ve egzersiz ile kontrol altına alınamayan Tip 2 diyabetlilerde insülin direncini düzelterek etki eder.

Glinidler:

Sülfonilüre olmayan insülin sekretogoglarıdır. Etkisi hızlı, yarı ömrü kısadır. Böylece tokluk kan şekerlerini daha iyi kontrol eder. Hipoglisemi riski düşüktür (23).

İnsülin tedavisi:

İnsülin tedavisi, maksimal dozda oral antidiyabetik alınmasına rağmen, cevapsızlık durumlarında kullanılabileceği gibi, diyet ve egzersiz ile cevap alınamayan, yeni tanı konmuş diyabetlilere de başlanabilir. Ayrıca, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde, miyokart infarktüsünde, büyük cerrahi girişimlerde,

enfeksiyonlarda ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi durumlarında da insülin tedavisine başlanmalıdır (24).

İnsülin tipleri:

Diyabet tedavisinde kullanılan insülinlerin değişik türleri vardır. Bunların birbirlerinden farkları enjekte edildikten sonraki etkilerinin başlama ve bitme süreleridir. En sık kullanılan insülinler;

1. Hızlı etkili insülinler (İnsülin Lispro, İnsülin Aspart): Humalog ve Novorapid bu tür insülinlerdir. Bu tür insülinlerin rengi berraktır. Enjekte edildikten 15 dakika sonra etkileri başlar 1.5-2 saatte maksimum etkiyi gösterir, 4-5 saat sonra etkisi tamamen kaybolur. Etkisinin hızlı başlaması nedeni ile yemekten hemen önce veya yemek yendikten sonra da yapılabilir.

2. Kısa etkili insülinler (kristalize insülin): Actrapid ve Humulin-R bu tür insülinlerdir. Rengi berraktır. Enjekte edildikten 30 dakika sonra etkisini göstermeye başlar, 3-4 saat sonra en güçlü etkiyi yapar, 6-7 saat sonra etkisi tamamen kaybolur. Bu tip insülinlerin genellikle yemekten yarım saat önce yapılması gerekir.

3. Orta etkili insülinler (NPH insülin): İnsulatard ve Humulin-N bu tür insülinlerdendir. Rengi bulanık süt rengindedir. Enjekte edildikten 2 saat sonra etkisini göstermeye başlar, 6-12 saat sonra en güçlü etkiyi yapar, 18-24 saat sonra etkisi tamamen kaybolur. Kısa veya hızlı etkili insülinler ile birlikte kullanılırlar.

4. Uzun etkili insülinler (Glargin, Detemir): Lantus ve Levemir bu tür insülinlerdendir. Rengi berrak açık mor renktedir. Enjeksiyondan 2-4 saat sonra etkisi başlar ve 18-24 saat nisbeten sabit bir etki gösterirler. Kısa veya hızlı etkili insülinler ile birlikte kullanılırlar.

5. Karışım insülinler: Enjeksiyondan kısa süre sonra başlayan ve gün boyu devam eden bir insülin etkisi sağlayabilmek için yukarıdaki kısa ve orta etkili insülinlerin çeşitli oranlarda karıştırılması ile elde edilen insülinlerdir. Renkleri bulanıktır (24).

ANEMİ

Çevre kanındaki hemoglobin miktarının hastanın yaş ve cinsi için bildirilen normal değerlerinin altına inmesine anemi denir (28). Demir eksikliği anemisi bütün dünyada en sık görülen anemidir. Demir eksikliği anemisinden sonra en sık görülen anemi çeşidi kronik hastalık anemisi (28, 29).

Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi normal eritropoez için demir depolarının yetersiz olması durumunda görülür. Demir eksikliğini gelişimi için uzun süreli negatif demir balansının oluşması gereklidir. Demir eksikliğini gelişimi üç safha olarak tanımlanmaktadır.

1. Prelatent demir eksikliğinde; serum demir düzeyi normalden demir depolarında bir azalma vardır. Bu safhadaki demir eksikliğine tanı koymada serum ferritin düzeyinin ölçümü ve kemik iliği incelemesi yardımcı olur.
2. Latent demir eksikliğinde; demir depoları boşalmıştır. Kan Hb düzeyi normalin alt sınırına doğru inmiştir. Bu dönemde özellikle transferrin saturasyonu azalır. MCV genellikle normal sınırlardadır. Fakat periferik yaymada çok az mikrositer eritrositler tesbit edilebilir.
3. Demir eksikliği anemisi geliştiğinde kan Hb düzeyi azalır. Bu dönemde plazma demir ve ferritin düzeyi azalır ve transferrin saturasyonu % 15'in altına iner. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz tesbit edilir (25, 26, 27).

Tanım:

Demir eksikliği, vücuttaki demir miktarının hemoglobinin normal yapımı ve demir içeren enzimlerin normal fonksiyonları için gerekli olan miktardan daha az olmasıdır. Demir depoları, ferritin ve hemosiderin olarak karaciğerin, dalağın ve kemik iliğinin retikuloendotelial hücrelerinde ve karaciğerin parankim hücrelerinde bulunmaktadır. Demir eksikliğinde önce demir depolarında azalma olur (26). Vücutta

devam eden demir eksikliğinde son olarak demir eksikliği anemisi ortaya çıkar. Demir eksikliği anemisi, demir depoları tükenmeden ortaya çıkmaz (25, 32).

Demir metabolizması :

Vücut demir içeriğini, çok dar bir aralık içinde devam ettiren mekanizmalar vardır. Vücut demir miktarının kontrolü, aşırı atılımdan çok, vücuda alınımındaki kısıtlamalar ile korunmuştur (24). Demirin tekrar kullanılabilmesi ve korunmasını sağlayan bu sistem, günlük hemoglobin sentezi için gerekli olan demir miktarını da (30-35 mg) sağlamaya yarar. Çok az miktardaki demir (1 mg), terleme ile veya barsak ve üriner sistemden epidermal hücrelerin dökülmesi ile gün içinde kaybedilir. Kaybedilen bu demir, normal diyetdeki yiyeceklerden rahatlıkla yerine konabilir. Hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin ana kaynağı, dolaşımdaki yaşlanmış eritrositlerin dalak makrofajları tarafından fagosite edilmesi ile sağlanır. Yaşlı eritrositlerden salınan demir, hızlı bir şekilde hemoglobin sentezinin ihtiyacı için kullanılır. Fazla olan demir ise ferritin ve hemosiderin olarak depo edilir. Normal demir taşınmasındaki aracı olan protein, optimal eritrosit kitlesini devam ettirmek için gerekli olan vücut ihtiyacını sağlamaya yönlendirilmiştir (25).

Demir emilimi:

Demirin emilebilmesi için, indirgenmiş yani ferröz (Fe^{+2}) şeklinde olması gereklidir. Askorbat veya süksinat gibi indirgenmiş maddelerin demir değerliliğini etkilemesi (ferrik demiri indirgemesi) demir emilimini artırır. Tahıllardaki fitatlar, çaydaki tannatlar, şaraptaki polifenoller, süt, antiasitler, oksalat ve bazı antibiyotikler (tetrasiklin), demir ile suda çözünmeyen kompleksler oluşturabilirler ve emilimini engelleyebilirler. Yumurta, balık, et gibi hayvansal besinler (amino asitler) ise demir emilimini artırır. Demirin en fazla emildiği yer duodenum ve jejunumun üst kısımlarıdır. İnce barsakta distale doğru gidildikçe demir emilimi azalır. Gıda ve ilaçlardaki ferrik demir, mide sıvısının düşük pH'ı ve duodenal ferrik redüktaz aracılığı ile ferröz şekline indirgenir (33, 34). Aklorhidri, malabsorbsiyon durumları veya gastrojejunostomi ile emilim bölgelerinin by-pass edilmesi demir eksikliğine yol açabilir (35, 36, 37).

Demir emilimi, vücudun ihtiyacına göre ayarlanır. Normal sağlıklı durumda, diyetteki demirinin sadece onda biri kadarı emilerek vücudun kendisini demir birikimine karşı korunması sağlanır. Demir emiliminden sorumlu tutulan sınırlama veya mukozal bariyer mekanizması hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. Bu durum dinamik demir döngüsü aracılığı ile düzenleniyor gibi görünmektedir. Çünkü hemolitik anemiler, etkisiz eritropoez ve hipoksemik durumların tümünde demir döngüsü artmıştır ve tümünde demir emilimi artmıştır. Mukozal bariyerin gastrointestinal membranlardan geçen demir miktarındaki sınırlama görevi düşüktür. Vücudun ihtiyaç duymadığı her türlü demir, gastrointestinal mukozal hücrelerin içindeki depo moleküllerine yönlendirilir. Fazla demir, normal hücre siklusu sırasında bu hücrelerin dökülmesi ile vücuttan kaybedilir. Demir eksikliği durumunda hızla ve kolaylıkla bu eksikliği kompanse etmek için, vücut en az beş kat emilim kapasitesini arttırabilir. Demir ihtiyacının fazla olduğu demir eksikliği durumlarında çok az miktardaki demir, depo şekline dönüştürülür ve emilen demirin büyük bir çoğunluğu transferrine bağlanarak doğrudan hücrelere aktarılır (25, 38, 39, 40).

Demir eksikliği patogenezi:

Vücuttaki demirin korunması ve tekrar kullanılması, hemoglobin sentezi için gerekli olan günlük demir ihtiyacı için mükemmel bir kaynak sağlar. Demir eksikliği anemisi, negatif demir dengesinin uzun süre devam etmesinden ve depo havuzunun tükenmesinden sonra ortaya çıkar. Bu eksiklik demir alımının veya emiliminin azalması sonucu ortaya çıkabilmesine rağmen, demir eksikliğin en sık görülen nedenleri menstrüasyon ve gebeliğe bağlı ihtiyacın artması veya sindirim sistemindeki lezyonlardan olan kan kaybıdır (25).

Vücuttaki demir dengesini devam ettirmek için bir erkek günde 1,0-1,5 mg. demir emilimine ihtiyaç duyar. Adet dönemindeki bayanlarda ortalama 60 ml/ay kan kaybedilir. Kanın her mililitresinde yaklaşık 0,4 mg demir vardır. Bu nedenle bayanların her ay yaklaşık 30 mg ek demire ihtiyacı vardır. Gebelikte annenin kan hacminin artması ve fetal hemoglobin sentezi için ek gereksinim nedeniyle sıklıkla demir depo havuzu azalma eğilimindedir ve hafif anemi gelişmesine karşın profilaktik olarak ek demir verilmesi gerekir. Keza gebelikte günlük demir ihtiyacı 5-6 mg'a kadar çıkmaktadır (41, 42).

Normal bir diyetle her 1000 kaloride 6 mg demir olması nedeniyle, erkekler genellikle sorun yaşamazlar. Diyet kısıtlaması yapan bazı kadınlarda diyetteki demir miktarı yeterli olmaz ve anemi olmaksızın demir eksikliği durumunun ortaya çıkabilir (43). Diyet ile ilişkili demir eksikliği, demir emilimi üzerine olumsuz etkisi olan gastrik aklorhidri ile daha da belirginleşebilir fakat tek başına aklorhidri nadiren demir eksikliğine yol açar (25).

Gastrojejunostomiler ve sprue, intestinal geçiş zamanının azalması ve/veya gerekli olan yüzeyel mukozanın kaybı sonucu demir eksikliğine yol açabilir. Gastrojejunal by pass işlemleri sonrası anastomoz yerindeki ülserli mukozal lezyonlardan kan kaybı, demir eksikliğini ana nedenidir. Keza vejeteryan diyetlerdeki demir miktarı az olabilir.

Demir eksikliği olan hastaların garip maddelere karşı iştah artışlarının olması, bir kısır döngü ortaya çıkarabilir. Bu fenomen, pika olarak bilinir. Örnek olarak vücutta olmayan bazı maddelere karşı bir kompulsif iştah ve davranış oluşturabilir. Bu hastalar ince barsakta demir ile şelat oluşturarak sorun oluşturabilen kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler (25, 44).

Erkeklerde ve kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedeni kan kaybıdır. Kayıpların en sık nedeni erkeklerde gastrointestinal, kadınlarda ise menstrüel kanamalardır. Menapozdaki kadınlarda ise demir eksikliği anemisinin ortaya çıkış nedeni, aksi ispatlanıncaya kadar sindirim sistemidir. Hastalarda dışkıda gizli kanın veya öyküde melenanın yokluğunda bile, sindirim sisteminin incelenmesi zorunluluğu vardır. Sağ kolon tümörleri ile bağırsakların diğer gizli kanserlerinin ilk bulgusu demir eksikliği anemisi olabilir. Büyük hiyatal herniler, ülserler, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya anjiyodisplaziler gibi pek çok gastrointestinal hastalık, demir eksikliği ile karakterize olabilir (45).

Artritler ve diğer bazı hastalıkların tedavisinde aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması, sindirim sistemden kan kayıplarına yol açabilir. Aşırı kan kaybının daha seyrek nedenleri, idrar yollarından kanama ve parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan hemoglobinin böbreklerden filtrasyonudur. Mekanik kalp kapağı olan hastalarda, eritrositlerin kapakların yapay yüzeylerinden geçerken travmatik parçalanmasına bağlı bir eritrosit yıkımı vardır. Bazı kanamalı akciğer hastalıklarında,

akciğerde toplanan demirin temizlenmesine yönelik bir mekanizma olmadığı için, akciğerlerde demirin birikimi meydana gelir. Bağış amaçlı sık kan verenlerde de demir depoları azalabilir (25).

Klinik belirtiler:

Demir eksikliği anemisinde sekonder klinik bulgular olabileceği gibi, rutin kan tetkiklerinde farkedilen anemi dışında hiçbir bulgu da olmayabilir (64). Depo azlığının herhangi bir klinik yakınma veya bulgusu yoktur. Demir eksikliği anemisinde yorgunluk, yaşamsal önemi olan dokulardaki demir içeren enzimlerin ve kaslarda enerji oluşumunun azalması nedeniyledir (46). Ayrıca solukluk, palpasyon, taşikardi, kardiyomegali, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk ve iştahsızlık gibi tüm anemilerde görülen klinik semptomlar da olabilir. Bu klinik semptomlar aneminin meydana geliş süresine ve derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Demir eksikliği anemisi için spesifik olarak kabul edilen pika (47), kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden bir veya daha fazlası olabilir. Demir eksikliği anemisinde görülebilen semptomların sistemlere göre sınıflandırılması şöyledir (48) :

I) Gastrointestinal Sistem: Anoreksi, pika, atrofik glossit, anguler stomatit (ağız köşesindeki erozyonlar), özefajiyal webler (Plummer-Vinson veya Peterson-Kelly sendromu da denir; bu webler demir tedavisi ile kaybolmaz ve bu hastalar ileride mutlaka dilatasyona ihtiyaç duyarlar), aklorhidri, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, intestinal permabilite indeksinde artış.

II) Sinir Sistemi: İritabilite, yorgunluk, iletişim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma, papil ödemi, nöbetler.

III) Kardiyovasküler Sistem: Kalp hızında artış, kalpte üfürüm, kardiyak hipertrofi, plazma volümünde artış, kalp yetmezliği.

IV) Kas-İskelet Sistemi: Egzersiz intoleransı, performansta azalma.

V) Bağışıklık Sistemi: Enfeksiyonlara eğilimde artma, cilt duyarlılığında azalma.

VI) Deri ve mukozalar: Solukluk, kaşık tırnak, mavi sklera, atrofik rinit.

Tablo-3 Demir Eksikliği anemisi nedenleri

1.Yetersiz alım- artmış ihtiyaç <ul style="list-style-type: none">• İnfant ve büyüme çağındaki çocuklar• Gebeler	2.Absorbsiyon bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Parsiyel gastrektomi• Malabsorbsiyon sendromları
3.Kan kaybı <ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal sistem: Peptik ülser, ilaçlar, inflamasyon, malignite, telenjektazi• Respiratuar sistem: Pulmoner hemosiderozis, malignite, inflamasyon• Genitoüriner sistem: Menstürasyon, Malignite,inflamasyon• Flebotomi: Polisitemi, kan alınması, tanı amaçlı yapılan kan alınması• Travma- cerrahi girişimler	

Laboratuvar bulguları:

Demir eksikliği anemisinin kesin tanısı, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri ile konulmaktadır. Demir eksikliğinde aneminin gelişimini üç evreye ayırmak mümkündür. Birinci evrede karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki demir depoları azalmış ancak anemi yoktur (49). Vücuttaki demir depolarının serumdaki göstergesi depo proteini olan ferritindir. Demir eksikliğinde ilk bulgu olarak ferritin azalır (50 , 51, 52).

İkinci evre demir eksikliği evresidir. Bu evrede serum demiri azalırken, total demir bağlama kapasitesi artar ve sonuçta transferrin saturasyonu (‘serum demir düzeyi/ TDBK’ X 100) düşer. Transferrin saturasyonu %15-20 düzeylerine indiğinde hemoglobinin sentezi için demir azalacağından ‘serbest eritrosit protoporfirini’ (FEP) olarak adlandırılan hem prekürsörlerinde artış görülür (53). Aneminin olmadığı bu evrede, demir eksikliğinin olduğu bir eritropoez mevcuttur (54, 55, 56).

Demir eksikliği ilerledikçe, üçüncü evrede hemoglobin ile hematokrit normal değerlerin altına düşer (57,58). Bu dönemde eritrositlerin normalden daha küçük oldukları ve içlerindeki hemoglobinin azalmış olduğu dikkati çeker (hipokrom mikrositer eritrositler). Bu morfolojik değişikliği en iyi ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), yaşa göre normal değerlerin altına düşerek yansıtır. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) demir eksikliğinde artmıştır ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda bu bulgu önem taşır. Normal değeri %13-%15 arası olan RDW, talasemi minor, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklarda genelde normal sınırlardadır. Alfa talasemide ise RDW değerinde artış mevcuttur.

Demir eksikliği anemisinin tanısında kullanılan testler şunlardır (59):

- 1) Periferik Yayma: Hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, tear drop (gözyaşı hücreleri), pencil cell (kalem hücre), target cell (hedef hücre).
- 2) Hemoglobin değerinde düşme: Kadınlarda <12 g/dl (N:12-16), erkeklerde <13,5 g/dl (N:13,5-18).
- 3) Hematokrit değerinde düşme: Kadınlarda <%35 (N:%35-48), erkeklerde <%39 (N:40-52).
- 4) RBC (Alyuvar sayımı) değerinde düşme: Kadınlarda <4,2x10¹²/L (N:4,2-5,4), erkeklerde <4,5x10¹²/L (N:4,5-6,3).
- 5) MCV (Ortalama eritrosit hacmi)'de azalma: < 80 fentalitre (N:80-98).
MCV: (Hematokrit / RBC) X 10
- 6) MCH (Ortalama eritrosit hemoglobini)'de azalma: < 28 pg/cell (N:28-33).
MCH: (Hemoglobin / RBC) X 10
- 7) MCHC (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)'de azalma: <31 g/dl (N:31-36).
MCHC: (Hemoglobin / Hematokrit) X 100
- 8) RDW (Eritrosit dağılım genişliği) 'de artış: >%15 (N:%13-%15).
- 9) Serum ferritin düzeyinde azalma: Kadınlarda <10 ng/dl (N:10-200), erkeklerde < 20 ng/dl (N:20-400).
- 10) Serum demir düzeyinde azalma: Kadınlarda <50 µg/dl (N:50-150), erkeklerde < 65 µg/dl (N:65-160).
- 11) Total demir bağlama kapasitesinde (TDBK) artma: >360 µg/dl (N:250-

360).

12) Transferrin saturasyonunda azalma: <%10 (N: %30-50).

Transferrin saturasyonu : (serum demir düzeyi / TDBK) X 100

13) Transferrin reseptör proteininde artma: >10 µg/L (N: 4-9).

14) Serbest eritrosit protoporfirininde artma: >100 µg/dl (N: < 30).

15) Terapötik demir tedavisine yanıt: Tedaviyi takiben 5-10 gün arasında retikülositoz ve retikülositozu takiben günde 0.25-0.40 gr/dl/gün Hb ve % 1 Hct artışı.

16) Kemik iliğinde demir boyası ile eritroblast sayısında azlık veya yokluk: Eritroblastların %10'dan daha azının demir yüklü granüller içermesi.

Serum demiri, TDBK ve transferrin saturasyonu düzeyleri demir eksikliğinin tanısını doğrulamaya yardımcı olur. Düşük serum demiri, artmış transferrin düzeyi ve %10-15'den daha az transferrin saturasyonu demir eksikliğini gösterir (60). Transferrin düzeyleri demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve hemoglobin sentezi yapan yerlerden apoferritin (demiri olmayan taşıma proteini) salınımındaki artma nedeniyle yükselir. Serum transferrin reseptör düzeyleri de demir eksikliği tablolarında artar ve demir eksikliğinde ölçülebilir, fakat demir eksikliği tanısı koymada genellikle gereksizdir (61, 62, 63). Düşük demir düzeyi, demir eksikliği tanısını koymada tek başına yeterli değildir, çünkü pek çok klinik tablo serum demir düzeyini değiştirebilir. Ayrıca serum demir düzeyi, diyetdeki demirden etkilenmekte olup diürenal bir özellik göstermektedir; bu nedenle tetkik için sabah serum demir düzeyi yüksekten kan alınması gerekmektedir (64, 65). Ferritin düzeyinin azalması da, demir eksikliğinin tanısında yardımcı olur. Serum ferritin düzeyi, komplike olmamış demir eksikliğinde genellikle 10 ng/dl'den azdır.

Eritrosit indeksleri, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon ve malignite gibi değişik durumlardan da etkilenmektedir (66). Kronik hastalık anemisine yol açabilen bu durumlarda hem serum demir seviyesi hem de TDBK (total demir bağlama kapasitesi) azalmakta ve transferrin saturasyonu %20'nin üzerinde seyretmektedir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan ateş, enflamatuar hastalık, akut enfeksiyon ve diğer stres hallerinde de yükselmektedir. Ancak demir eksikliği durumunda, ferritin düzeyleri strese cevaben, 50-100 ng/dl'yi

geçmez; bu nedenle ferritin düzeylerinin 100 ng/dl'nin üzerinde olması demir eksikliği tanısını dışlar (67).

Demir eksikliğinin tanısı konusunda şüphe olduğunda, kemik iliği tetkiki (aspirasyon materyalinin Prusya mavisi ile boyanması) gerekir. Demir eksikliği anemisinde kemik iliğinde makrofajlarda demir hiç yoktur ve eritroid öncüllerin <%10'u demir yüklü (siderositik) granüller içermelidir. Aksi takdirde demir eksikliği tanısı dışlanır. Demir eksikliğinde eritrosit üretiminde bir düşüş yaşanmadan önce kemik iliği demir depoları tükenmiş olmalıdır (68, 69).

Tedavi:

Demir eksikliği anemisinin ağırlığı ve altta yatan nedeni, tedaviye uygun yaklaşımı belirler. Örneğin ağır demir eksikliği anemisi ve kardiyovasküler risk faktörleri olan yaşlı hastaların veya herhangi bir kaynaktan aşırı kan kaybı olan hastaların, eritrosit transfüzyonuna ihtiyacı olabilir. Ancak genç ve stabil hastalar demir içeren ilaçlar ile tedavi edilebilirler. Demir eksikliği anemisi olan hastaların tedavisinde öncelikle etiyoloji kesin olarak tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir (59).

Demir tedavisinin hedefi, mümkün olan en kısa sürede demir eksikliği anemisininin giderilmesi ve boşalmış demir depolarının doldurulmasıdır. Demir preparatlarının ağızdan alınmasını engelleyen bir durum yoksa tedavi kesinlikle ağız yoluyla yapılmalıdır (70, 71).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde rutin yaklaşım, oral ilaçlarla üç aylık tam doz (genellikle 2X1) tedavi ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normal değerlere çıkarılması ve genellikle depo demiri tam dolmadığından tedaviye yarım dozla (genellikle 1X1) üç ay daha devam edilmesidir (59, 72, 73, 74).

Kronik hastalık anemisi:

Kronik bir hastalığın seyrinde ortaya çıkan depo demirlerinin artmasına rağmen, serum demirinin düşüklüğü ile karakterize hafif veya orta şiddette bir anemidir. Malignite, infeksiyon ve inflamatuvar durumlar sıklıkla kronik hastalık anemisiyle ilişkilidir. Hafif veya orta şiddette anemi sıklıkla iki aydan fazla süren kronik hastalıklarla (infeksiyöz, inflamatuvar, travmatik veya neoplastik) birlikte (26, 27, 75).

Etiyoloji ve patogenezi:

Kronik hastalık anemisinin gelişiminde üç faktör rol oynamaktadır:

1. Makrofajlardan plazmaya demir aktarımının bozulması
2. Eritrosit yaşam süresinin kısalması
3. Orta dereceli hemolize kemik iliğinin yetersiz cevap vermesi (76, 77).

KHA'nde radyoaktif demir ile işaretli eritrosit ve Hb'in retiküloendotel sistem (RES) tarafından hızlıca alındığı, fakat hem'deki demirin Hb sentezinde normalden az kullanıldığı görülür. Makrofajlar içinde hemosiderin miktarı genellikle artmıştır. İstisnalar muhtemelen demir eksikliği ile birlikte olan vakalardır (79, 81). Humoral faktörler de anormal demir metabolizmasının patogenezinde sorumlu olabilir. Bu faktörler sitokinler, interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α)'yı kapsar. TNF- α insana enjekte edildiğinde kronik hastalık anemisindeki karakteristik demir metabolizmasının bozukluklarına neden olur (79). Normalde 110-120 gün olan ortalama eritrosit yaşam süresi kronik hastalık anemisinde 60-90 gün arasındadır (78). Hastaların eritrositleri normal insanlara verildiğinde normal bir yaşam süresi gösterir, aksine normal insan eritrositleri hastalarda kısalmış bir yaşam süresine sahiptirler. Bu durum hemolizin patogenezinde eritrosit dışı bir faktörün bulunduğu işaret eder. Normal bir kemik iliği hafifçe kısalmış eritrosit yaşa süresinin oluşturduğu hemolizi kompanse eder. Genellikle anemilerde iliğin anemiye cevabı Epo'in kontrolü altındadır. KHA'nde serum Epo miktarı aneminin derecesine göre beklenenden daha düşüktür. Hastaya ilave Epo verildiği veya Epo'in salınımı

uyarıldığında kemik iliği bu Epo'e uygun bir cevap verir. Epo'in yetersiz salgılanmasının kesin mekanizması bilinmemektedir (75, 79, 80).

Klinik belirti ve bulgular:

Bir aydan daha fazla süren sistemik bir hastalığın seyrinde görülen bu tip aneminin şiddeti kabaca altta yatan hastalıkla ilgilidir ve klinik bulguları değişkendir. Semptom ve klinik bulgular altta yatan hastalığa göre değişmesine rağmen, hastalarda anemiye ait semptom ve bulgular ilk belirti olabilir (76, 79).

Teşhis:

Anemi hastalığının ilk 1-2 ayında gelişir, ve daha sonra ilerlemez. Htc genellikle %25-40 arasında düşer. MCV bazı enfeksiyöz anemili hastalıklarda normalden azdır, fakat diğer hastalarda normalden fazladır. Retikülosit sayısı normal, artmış veya azalmış olabilir. Eritrositler genellikle normositik ve normokromiktir. Hastaların %30'unda mikrositoz, %50'sinde hipokromi vardır. Htc normal sınırlarda kalsa bile hipokromi gözlenebilir. Mikrositoz demir eksikliği anemisindeki kadar fazla değildir. MCV 72 fl'nin altına nadiren düşer. Hafif anizositoz ve poikilositoz görülebilir. Fakat bu değişiklikler demir eksikliği anemisinden azdır.

Karakteristik olarak serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyonu azalmıştır. Demir boyası yapılan kemik iliği aspiratlarında sideroblast sayısı normoblastların toplam sayısından %5-20 kadar azalmıştır. (N: %30-50). Makrofajlardaki hemosiderin miktarı genellikle artar (78). Serum ferritin seviyesi genellikle enflamatuvar, enfeksiyöz, ve malign hastalıklarda artar, demir eksikliğiyle birlikte bulunuyorsa düşer, fakat saf demir eksikliğindeki kadar düşük olmaz. Eritrosit yaşam süreleri azalmıştır, buna karşılık eritropoietik cevap da azdır. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi ya çok azdır, yada yoktur (78, 82, 83).

Tedavi:

Hb ve Htc değerleri altta yatan hastalığın d¼zeltilmesini takiben y¼kselir ve normal değerlere erişir. Folik asit, B12 ve demir tedavileri kronik hastalık anemisini etkilemezler. Ağır anemi seyrek g¼r¼ld¼ę¼nden eritrosit s¼spansiyonuna nadiren ihtiyaç duyulur. Demir eksikliği anemisi kronik hastalık anemisine eklendiğinde (kanama sonrası gibi), oral demir kullanımı Hb d¼zeyini kısmen d¼zeltir (75, 78, 79).

Tablo-4 : KHA ve DEA arasındaki farklar

	KHA	DEA
Hb - Hct	D¼ř¼k	D¼ř¼k
MCV	Normal	D¼ř¼k
Serum demiri	D¼ř¼k	D¼ř¼k
TDBK	D¼ř¼k	Y¼ksek
Ferritin	Normal – Y¼ksek	D¼ř¼k

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Diyabet Polikliniği'ne 1 Ocak 2006- 30 Haziran 2007 dönemlerinde başvuran ve ayaktan takibi yapılan, daha önceden tanısı konulmuş 150 tip 2 DM'lu hasta retrospektif olarak incelendi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'ı %50'nin altında olan, ilk vizite öncesi demir tedavisi başlanan, kan transfüzyon öyküsü olan, hematolojik ve ek kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak gerekli onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaş, cinsiyet ve kilosu ile her iki vizitteki HbA1c, GFR, Hb, Htc, WBC, trombosit, RBC, MCV, MCH, sedimantasyon, serum demiri, TDBK, ferritin değerleri kaydedildi. GFR Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı (84).

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times (\text{kilo})}{\text{Serum kreatinin(mg/dl)} \times 72}$$

Bu formülle bulunan değer kadınlarda %15 oranında azaltıldı.

Grup-1'de 4x1 yoğun insülin tedavisi alan hastalar, grup-2'de 2x1 konvansiyonel insülin tedavisi alan hastalar, grup-3'de oral antidiyabetik tedavi alan hastalar değerlendirildi. Her üç gruptaki 50'şer hastanın iki ziyaret arasındaki HbA1c ve GFR değerlerinde aldıkları tedavi sonrası fark olup olmadığı değerlendirildi. Üç gruptaki hastalarda laboratuvar parametreleri kullanılarak hangi anemi olduğu tesbit edildi. 6-9 ay aralıklı iki ziyaret arasındaki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Her üç gruptaki DEA, KHA ve megaloblastik anemili vakaların bu süreç içerisindeki değişiklikleri karşılaştırıldı. Bir kronik hastalık olan diyabetin farklı tedaviler uygulanırken KHA yapıcı etkileri tedavi gruplarına göre karşılaştırıldı. Tüm hastalar takipleri boyunca diyetisyen tarafından bireye göre değişen günlük kalorilerde, 3 ana 3 ara öğün olacak şekilde uygun diyet önerilmişti.

Anemi sınıflaması yapılırken DEA; Hb düşüklüğü, Hct düşüklüğü, MCV düşüklüğü, MCH düşüklüğü, serum demir düzeyi düşüklüğü, TDBK yüksekliği, ferritin düşüklüğü değerleri kriter olarak alındı. KHA'nde ise Hb düşüklüğü, Hct düşüklüğü, MCV normal yada düşüklüğü, MCH normal yada düşüklüğü, plazma demir düşüklüğü, TDBK düşüklüğü, ferritin normal yada yüksekliği değerleri kriter olarak alındı. Bu kriterleri tam olarak karşılamayan hastalar çalışma dışında tutuldu. Megaloblastik anemide ise esas olarak Hb ve Hct değerlerinde düşüklük, MCV ve MCH değerlerinde yükseklik kriter olarak alındı.

İstatistik Değerlendirme

Veriler Statistics for Social Sciences (SPSS) 13.0 (Chicago, IL, USA) programına girilerek değerlendirildi. Veriler aritmetik ortalama +/- Standart sapma (standart deviation, SD) olarak ifade edildi. Üçlü grup karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. 1. ziyaret, 2. ziyaret karşılaştırmalarında ise Paired Samples t Testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yoğun insülin tedavisi alan (Grup-1) 50, konvansiyonel insülin tedavisi alan (Grup-2) 50, oral antidiyabetik tedavi alan (Grup-3) 50 hasta alındı. Yaş aralığı 26-57 arasında değişen 150 hastanın 84'ü kadın 66'sı erkekti.

Başlangıçta anemi sınıflaması yapılmadan her üç grup hastaların çalışılacak parametreleri değerlendirildi. Her üç grubun ilk ziyaret değerlerinin benzer olduğu gözlemlendi (Tablo-5).

Tip 2 DM'un seyrinde uzun süre kan şekeri kontrolünün belirlenmesinde en önemli belirteç olarak kullanılan HbA1c değerlerinin ortalaması grup-1 deki hastalarda ilk ziyarette $8,64 \pm 1,92$ 'den ikinci ziyarette $8,47 \pm 1,32$ 'ye düştüğü gözlemlendi. Grup-2 deki hastalarda ilk ziyarette $7,78 \pm 1,39$ olan HbA1c düzeyi ikinci ziyarette $7,58 \pm 1,01$ 'e düştüğü gözlemlendi. OAD tedavi alan hastalarda ilk ziyarette $7,54 \pm 0,99$ olan HbA1c ise ikinci ziyarette $7,42 \pm 0,69$ 'a düşmüştü. Her üç grupta da $p=0,001$ bulundu (Tablo-6).

Tablo-5: Grupların başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

	1. Grup	2. Grup	3. Grup
Yaş	44,12 ± 7,30	44,72 ± 7,04	43,50 ± 6,19
Cinsiyet (E/ K)	23 / 27	24 / 26	20/30
HbA1c	8,64 ± 1,92	7,78 ± 1,39	7,54 ± 0,99
GFR	74,92 ± 12,62	73,58 ± 13,92	72,84 ± 10,65
Hb	12,03 ± 1,31	12,32 ± 1,24	12,03 ± 1,16
Htc	35,53 ± 5,11	36,26± 4,81	36,57 ± 3,34
MCV	82,90 ± 5,50	85,13 ± 6,20	82,04 ± 4,84
MCH	28,11 ± 2,11	29,02 ± 2,13	28,02 ± 1,74
Demir	88,30 ± 41,02	82,90 ± 34,08	65,32 ± 30,03
TDBK	229,88 ± 99,18	227,30 ± 68,33	210,88 ± 86,89
Ferritin	57,92 ± 43,63	70,94 ± 65,08	53,68 ± 42,06
Beyaz Küre	7,11 ± 1,64	7,25 ± 1,34	6,90 ± 1,59
Trombosit	254 ± 67,22	267,62 ± 60,27	247,10 ± 66,69
RBC	4,72 ± 0,49	4,57 ± 0,56	4,78 ± 0,42
Sedimantasyon	7,4 ± 5,4	8,69 ± 5,07	8,86 ± 5,21

Ortalama GFR düzeylerinin grup-1 deki hastalarda 74,92± 12,62'den 74,74 ± 11,14'e, grup-2'deki hastalarda 73,58 ± 13,92'den 73,14 ± 12,67'e düştüğü tespit edildi. OAD tedavi alan hastalarda 72,84±10,65 den 73,18±9,10'a yükseldiği tesbit edildi. Her üç gruptaki GFR arasındaki fark anlamlı olarak bulundu (p=0,001).

Tablo-6: Grupların HbA1c ve GFR düzeylerinin karşılaştırılması

		1. Vizit	2. Vizit	p değeri
Grup-1	HbA1c	8,64 ±1,92	8,47±1,32	0,0001
	GFR	74,92±12,62	74,74±11,14	0,0001
Grup-2	HbA1c	7,78 ±1,39	7,58 ±1,01	0,0001
	GFR	73,58±13,92	73,14±12,67	0,0001
Grup-3	HbA1c	7,54 ±0,99	7,42±0,69	0,0001
	GFR	72,84±10,65	73,18±9,10	0,0001

Grup-1 deki 50 hastalardan 15 hastada DEA, 29 hastada KHA, 2 hastada megaloblastik anemi olduğu gözlemlendi. 4 hasta ise başlangıçta tesbit edilen DEA tedavisine başlanmıştı. Grup-2 deki 50 hastadan 19 hastada DEA, 25 hastada KHA, 3 hastada megaloblastik anemi olduğu gözlemlendi. 3 hasta ise tesbit edilen DEA tedavisine başlanmıştı. Grup-3 deki 50 hastalardan 21 hastada DEA, 24 hastada KHA, 2 hastada megaloblastik anemi olduğu gözlemlendi. 3 hasta ise DEA tedavisine başlanmıştı (Tablo-7).

Tablo- 7: Gruplara göre anemi sınıflaması ve sayısal değerleri

	DEA	KHA	Megaloblastik Anemi	Tedavi başlanmış DEA
Grup 1	15	29	2	4
Grup 2	19	25	3	3
Grup 3	21	24	2	3

Her üç gruptaki demir eksikliği olan vakaların iki vizite arasındaki değerleri karşılaştırıldı. Grup-1 deki 15 vakada HbA1c' anlamlı düşmeye rağmen Hb, Htc, MCV, MCH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görüldü. Demir, TDBK ve ferritindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca hastalarda GFR'nin de anlamlı düzeyde düştüğü gözlemlendi (Tablo-8).

Tablo-8: Grup-1 DEA olan 15 olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizit	2. Vizit	p değeri
HbA1c	8,96 ± 2,09	8,73 ±1,59	0,0001
GFR	77,26 ± 14,02	76,80 ±12,54	0,0001
Hb	11,99±1,56	11,43±0,94	0,0001
Hct	36,14 ± 4,57	35,16 ± 3,42	0,0001
MCV	80,12± 5,40	78,18 ± 5,22	0,0001
MCH	27,08 ± 2,05	26,51 ± 2,17	0,0001
Demir	68,00 ± 32,23	51,06 ± 18,38	0,084
TDBK	263,33 ± 45,18	327,86 ± 19,82	0,142
Ferritin	25,80 ± 13,11	14,46 ± 8,88	0,372

Grup-2 deki 19 vakada HbA1c’de istatistiksel olarak anlamlı düşmeye rağmen GFR, Hb, Hct, MCV, MCH, TDBK ve ferritin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görüldü. Demir düzeyindeki değişiklik ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-9).

Tablo-9: Grup-2 DEA olan 19 olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizit	2. Vizit	p değeri
HbA1c	7,94 ± 1,49	7,76 ±1,05	0,003
GFR	72,73± 14,02	72,42 ±10,01	0,0001
Hb	11,92±0,96	11,61±0,91	0,041
Hct	36,00 ± 3,49	35,78 ± 2,63	0,0001
MCV	81,14 ± 4,38	79,93 ± 3,48	0,0001
MCH	27,92 ± 1,63	27,73 ± 1,75	0,0001
Demir	58,26 ± 20,80	57,78 ± 23,56	0,366
TDBK	265,94 ± 59,78	303,52 ± 57,67	0,0001
Ferritin	30,21 ± 20,69	24,57 ± 15,41	0,015

Grup 3 teki HbA1c değerindeki değişiklik $p=0,0001$ olmasına rağmen özellikle MCV, MCH, serum demiri, TDBK ve ferritindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hb ve Hct değerlerindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-10).

Tablo-10: Grup-3 DEA olan 21 olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizit	2. Vizit	p değeri
HbA1c	7,71 ± 1,18	7,69 ± 0,67	0,0001
GFR	70,57 ± 9,93	71,28 ± 10,22	0,0001
Hb	12,40 ± 0,92	11,68 ± 0,93	0,751
Hct	37,61 ± 2,70	35,68 ± 2,64	0,129
MCV	79,53 ± 4,05	79,25 ± 4,56	0,0001
MCH	27,01 ± 1,59	26,84 ± 1,49	0,0001
Demir	60,42 ± 29,78	54,90 ± 50,86	0,032
TDBK	278,14 ± 59,98	315,74 ± 74,41	0,004
Ferritin	27,80 ± 50,66	19,09 ± 16,61	0,0001

Her üç gruptaki toplam 7 megaloblastik anemili hastaların laboratuvar değerlerinden MCV ve MCH artışı, Hb ve Hct değerlerinde ise azalma gözlemlendi. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-11).

Tablo-11: 3 gruptaki 7 megaloblastik anemili olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizite	2. Vizite	p değeri
HbA1c	7,60 ± 1,21	7,58 ± 1,04	0,152
GFR	81,14 ±	77,28 ± 12,88	0,006
Hb	11,92 ± 1,49	11,50 ± 1,61	0,349
Hct	36,25 ± 3,16	34,27 ± 4,00	0,026
MCV	95,34 ± 9,72	104,30 ± 10,53	0,132
MCH	32,17 ± 3,07	34,24 ± 2,62	0,122

Her üç gruptaki toplam 10 DEA olan ve ilk vizitin ardından oral demir tedavisi başlanan hastaların tamamında laboratuvar değerleri belirgin düzelme olduğu gözlemlendi. Bu değişikliklerden ferritin, MCV, MCH, Hct değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-12).

Tablo-12: 3 gruptaki tedavi edilmiş 10 DEA olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizite	2. Vizite	p değeri
HbA1c	7,93 ± 2,19	7,57 ± 0,78	0,195
GFR	72,90 ± 9,82	69,60 ± 10,92	0,027
Hb	11,34 ± 1,08	13,69 ± 0,80	0,098
Hct	34,57 ± 4,02	39,47 ± 4,77	0,011
MCV	80,92 ± 4,71	83,45 ± 2,17	0,010
MCH	27,77 ± 1,54	28,91 ± 0,57	0,020
Demir	57,10 ± 32,10	148,10 ± 20,39	0,491
TDBK	297,70 ± 79,01	167,60 ± 110,42	0,476
Ferritin	21,42 ± 7,66	44,71 ± 13,60	0,003

Grup-1 deki KHA gelişen vakaların incelenmesinde HbA1c' nin istatistiksel olarak anlamlı düşmesine rağmen GFR, Hb, Hct, MCV, MCH, demir, ferritin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptandı. TDBK'ndeki değişiklik ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-13).

Tablo-13: Grup 1 KHA olan 29 olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizit	2. Vizit	p değeri
HbA1c	8,62 ± 1,73	8,34 ± 1,19	0,0001
GFR	74,58 ± 11,95	74,75 ± 9,67	0,0001
Hb	12,19 ± 1,05	11,78 ± 1,06	0,0001
Hct	36,78 ± 2,74	35,03 ± 4,24	0,049
MCV	83,61 ± 4,97	83,35 ± 5,33	0,001
MCH	28,53 ± 1,95	28,43 ± 1,99	0,001
Demir	78,48 ± 39,25	70,89 ± 33,71	0,002
TDBK	134,65 ± 33,19	119,48 ± 33,83	0,407
Ferritin	68,44 ± 28,47	83,34 ± 20,84	0,001

Grup-2'deki 25 KHA gelişen olgu incelendiğinde HbA1c de istatistiksel olarak anlamlı düşmeye rağmen MCV, MCH, demir, TDBK, ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Hb ve Hct değişiklikleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-14).

Tablo-14: Grup 2 KHA olan 25 olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizit	2. Vizit	p değeri
HbA1c	7,66 ± 1,36	7,38 ± 1,04	0,0001
GFR	73,36 ± 14,61	72,24 ± 12,86	0,0001
Hb	12,74 ± 0,51	12,44 ± 0,85	0,976
Hct	38,52 ± 5,44	37,34 ± 2,62	0,953
MCV	86,44 ± 4,37	84,96 ± 3,91	0,0001
MCH	29,58 ± 1,59	29,25 ± 1,68	0,0001
Demir	82,56 ± 36,08	74,04 ± 23,01	0,003
TDBK	157,68 ± 36,60	156,88 ± 60,67	0,010
Ferritin	98,48 ± 67,63	96,88 ± 57,64	0,001

Grup 3'teki 24 KHA gelişen olgular değerlendirildiğinde yine HbA1c düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Ancak buna rağmen Hb, Hct, MCV, MCH, düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Demir, TDBK ve ferritindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-15).

Tablo-15: Grup 3 KHA olan 24 olgunun değerlerinin karşılaştırılması

	1. Vizit	2. Vizit	p değeri
HbA1c	7,51 ± 0,87	7,29 ± 0,47	0,018
GFR	74,08± 11,74	74,54 ± 8,26	0,0001
Hb	11,85 ± 1,28	11,55± 1,06	0,0001
Hct	36,05 ± 3,63	34,27 ± 5,00	0,020
MCV	83,50 ± 2,10	82,93 ± 1,56	0,0001
MCH	28,67 ± 0,98	28,55 ± 0,77	0,0001
Demir	70,08 ± 23,55	54,29 ± 18,98	0,407
TDBK	140,37 ± 35,01	87,12 ± 30,04	0,366
Ferritin	112,37 ± 46,00	111,75 ± 41,80	0,527

TARTIŞMA

DM insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki eksikliklerden kaynaklanan hiperglisemiyle seyreden bir metabolik bozukluktur. Prevalansı gelişmiş ülkelerde % 5-10, gelişmekte olan ülkelerde %2-5 arasındadır. Her geçen gün prevalansı artmaktadır. Tüm diyabet tipleri içinde de en önemli oranı tip 2 diyabet oluşturmakta ve tüm diyabetlilerin %90'nı bu grupta yer almaktadır. Kronik bir seyir gösteren ve zaman içinde önemli komplikasyonlara yol açan bu hastalık önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (87).

Dünya nüfusunun %25'inin anemik olduğu, anemilerin de %50'sinin demir eksikliğine bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Demir eksikliği anemisinden sonra en sık anemi nedeni kronik hastalıklardır.

Diyabetin seyri sırasında ortaya çıkan anemi ise hastaların yaşam kalitesini daha da azaltmaktadır. Diyabetik hastalarda anemi sık tesbit edilen bir bulgu olmasına rağmen, genellikle hastalığın komplikasyonlarıyla ilgilidir (90). Çoğu vakada anemiye açıklayacak demir eksikliği, folik asit ve vitamin B12 eksiklikleri, böbrek fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar durum ve/veya mikroanjiopati gibi nedenler tesbit edilir. Fakat bazı hastalarda aneminin nedeni tesbit edilemez. Bu hastalarda aneminin baskılanmış Epo düzeyleri ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (91, 92, 93)

KHA neoplastik, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığı olanlarda görülebilir. Kronik olduğu halde bazı yazarlar renal yetmezlik, hepatik hastalık veya diyabet gibi bazı endokrinopatileri KHA nedeni olarak görmezler. Fakat bazen bu hastalıklarda KHA'nin biyokimyasal bulguları izlenebilir, ve bu nedenle bazı yazarlar tarafından KHA nedenleri arasında sayılmaktadır (94). Defektif Epo sentezi, KHA etyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir. Sitokinler bu bozulmuş Epo sekresyonunda merkezi rol oynarlar. Diyabette izlenen anemide de, defektif Epo söz konusudur. Bu nedenle diyabetik bir hastada başka bir neden yok iken, görülebilen anemi, tipik laboratuvar bulguları var ise, KHA olarak kabul edilebilir (95).

Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği, aneminin en sık nedenidir. Özellikle çocuklarda, uzun süreli demir eksikliği, daha sonra demir eksikliği tedavi edilmesine rağmen, geri dönüşümsüz olabilen, kognitif bozukluk gibi kalıcı hasara neden olabilir. Bu gibi potansiyel komplikasyonlarını ve özellikle yaşlılarda gastrointestinal malignite gibi altta yatabilecek önemli hastalıkların olası varlığını gösterdiği düşünülerek demir eksikliğini tespit etmek için dikkatli bir inceleme yapılmalıdır. Demir depolarının değerlendirilmesinde kemik iliğindeki boyanabilen demirin miktarının incelenmesi altın standart olarak kabul edilir. Kemik iliği incelemesi invaziv bir yöntemdir. Diğer yönden serum ferritini, vücut demir depolarının değerlendirilmesinde güvenilir bir parametredir. Bu nedenle komplike olmamış DEA tanısı genellikle kolaydır (88,89).

Polikliniğimizde yeni tesbit edilen tip 2 diyabetik hastalara öncelikle diyet, egzersiz ve varsa obeziteye yönelik tedavi uygulanmaktadır. Hastanın açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c düzeyi ve kliniğine göre değişmekle birlikte öncelikle OAD tedavisi başlanmaktadır. Kan şekeri regülasyonu, birlikte seyreden komplikasyon ve hastanın sosyokültürel durumuna göre gerekirse insülin tedavisine geçilmektedir. Hastaların takibinde de AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeyine göre iyi, orta ve kötü sınıflaması yapılmaktadır.

ADA tip 2 diyabetliler için açlık kan şekerinin 120 mg/dl, HbA1c'nin %7'nin altına indirilmesini hedef değerler olarak belirtmektedir. Avrupa DM çalışma grubu ise

AKŞ'nin 80-110 mg/dl ve HbA1c 6,5 mg/dl'nin altında olmasını hedef göstermektedir (85, 86).

Bu bilgiler ışığında yola çıkarak planladığımız bu çalışmada her üç gruptaki 50'şer hasta yaş, cinsiyet, başlangıçtaki HbA1c, GFR, Hb, Hct, MCV, MCH, sedimantasyon, serum demir, TDBK, ferritin değerleri yönünden benzer bulundu.

Grup-1 deki 50 hastalardan 15 hastada DEA, 29 hastada KHA, 2 hastada megaloblastik anemi olduğu gözlemlendi. 4 hasta ise başlangıçta tespit edilen DEA tedavisine başlanmıştı. Grup-2 deki 50 hastalardan 19 hastada DEA, 25 hastada KHA, 3 hastada megaloblastik anemi olduğu gözlemlendi. 3 hasta ise tespit edilen DEA tedavisine başlanmıştı. Grup-3 deki 50 hastalardan 21 hastada DEA, 24 hastada KHA, 2 hastada megaloblastik anemi olduğu gözlemlendi. 3 hasta ise DEA tedavisine başlanmıştı (Tablo-6).

Her üç grubun ortalama HbA1c değerlerinde ilk ve ikinci vizite arasında istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü. ($p=0,0001$). Bu da ek bir kronik hastalığı olmayan tip 2 diyabetik hastaların uygulanan tedavilerden fayda gördüğünü, hastaların kan şekeri regülasyonun sağlandığını göstermektedir.

Grup 1 ve grup 2'deki GFR'de her iki ziyaret arasında anlamlı olarak düşme gözlemlenirken, OAD alan grup 3'te ise GFR'de istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlemlendi ($p=0,0001$). Bu da hastanemizde yeni tanı tip 2 diyabetiklerde OAD'in başlanmasına, kan şekeri regülasyonunun sağlanamaması durumunda insülinlere geçilmesine, yani hastalığın başlangıcında GFR'de tedaviyle iyileşme olurken, kronikleşmenin süresiyle ilişkili olarak GFR'de her dönemde düşme olduğunu göstermektedir.

Her üç gruptaki DEA olan vakalar değerlendirildiğinde üç grupta da Hb, Hct, MCV, MCH, serum demiri, demir BK ve ferritin düzeylerinde değişiklikler görüldü. Bu değişiklikler istatistiksel olarak her grupta değişiklik gösterdi. Bu da değişik mekanizmalarla tip 2 diyabette demir metabolizmasının etkilendiğini göstermektedir. Gastrointestinal emilim bozukluğu, alınan tedavilerin yan etkileri, yada kronik ve klinik olarak fark edilmeyen kan kayıplarına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Her üç gruptaki megaloblastik anemili vakalar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, her üç grupta da Hb, Hct değerlerinde düşme, MCV ve MCH değerlerinde ise artma saptandı. İstatistik olarak anlamlı olmaması da vaka sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu da tip 2 diyabette değişik mekanizmalarla, eksikliği megaloblastik anemi yapabilen vitamin B12 ve folik asit emilim ya da transport bozukluğunun da olabileceğini, tedavi verilmediği sürece, aneminin derinleştiğini göstermektedir.

Her üç gruptaki ilk vizitede tedavi alan DEA olan vakalar değerlendirildiğinde hastaların Hct, MCV, MCH ve ferritin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler görülmektedir. Diğer değerlerdeki yükselmelerin anlamlı bulunmaması da vaka sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Hastalar aldıkları oral demir tedavisine olumlu yanıt vermiş olarak değerlendirildi.

Grup-1 deki KHA gelişen vakaların incelenmesinde HbA1c' nin istatistiksel olarak anlamlı düşmesine, yani uygulanan tedaviye anlamlı cevap vermesine rağmen; GFR'de istatistiksel olarak anlamlı olarak düşme gözlemlendi. Tedaviye rağmen kronikleşmeyle birlikte GFR'nin düştüğü gözlemlenmektedir. Ayrıca vakalarda Hb, Hct, MCV, MCH, demir, ferritin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşmeler saptandı. Demir BK'ndeki değişiklik ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-13).

Grup 2'deki 25 KHA gelişen olgu incelendiğinde HbA1c de istatistiksel olarak anlamlı düşmeye rağmen MCV, MCH, demir, demir BK, ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Hb ve Hct değişiklikleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-14).

Grup 3'deki 24 KHA gelişen hastalar değerlendirildiğinde yine HbA1c düzeyinde “ istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Ancak buna rağmen Hb, Hct, MCV, MCH, düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Demir, demir BK ve ferritindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-15).

Bu değerlerde göstermektedir ki HbA1c'deki istatistiksel olarak anlamlı düşmeye, yani uygulanan tedavilerle hastaların kan şekeri düzeylerindeki regülasyona rağmen hastaların başka kronik hastalığı olmasa da sadece tip 2 diyabeti olmasında bile uygulanan antidiyabetik tedavi ne olursa olsun, hastaların kronik hastalık anemisi derinleşmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bir kronik hastalık olarak tip 2 diyabette diğer kronik komplikasyonlara ek olarak değişik mekanizmalarla anemi de ortaya çıkmaktadır.
2. Her üç grup tedavi alan tip 2 diyabetiklerde tedavi verilmediği takdirde DEA bu süre içerisinde derinleşmektedir.
3. Başlanılan oral demir tedavisiyle hastalarda laboratuvar değerlerinde düzelme olmaktadır.
4. Tip 2 diyabetle birlikte değişik mekanizmalarla megaloblastik anemi de ortaya çıkmakta, uygun tedavi verilmediğinde anemi derinleşmektedir.
5. Uygulanan antidiyabetik tedavilerin demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisini önleme ya da geciktirmede bir üstünlükleri yoktur.
6. Başka kronik hastalığı olmayan tip 2 diyabetiklerde her üç tedaviyle de HbA1c düzeylerinde düşme gözlemlenmiştir.
7. Hastalığın kronikleşmesiyle birlikte GFR düzeylerinde azalma olmaktadır.
8. DEA ve KHA'nin birlikte görüldüğü vakalarda mevcut olup, bu vakalarda aneminin ne olduğu belirlenerek, uygun tedavinin verilmesi gerekmektedir.
9. Hastalığın uzun süreli seyri göz önüne alındığında bizim çalıştığımız 6-9 aylık iki viziti kapsayan, göreceli olarak kısa süreli bir çalışma olduğundan; bu hastaların daha geniş zamana yayılmış, uzun süreli takipleri gerekmektedir.

ÖZET

FARKLI TEDAVİ PROTOKOLLERİ UYGULANAN VE NEFROPATİSİ OLMAYAN TİP-2 DİYABETİK HASTALARADA ANEMİNİN SEYRİ

Amaç:

Yoğun insülin tedavisi uygulanan diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların sıklığının ve şiddetinin azaldığı bilinmektedir. Ancak bu tedavi yaklaşımının; diyabetik olgularda çok sık görülen ve farklı nedenlerle gelişen anemi tipleri üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada farklı tedavi yaklaşımları ile izlenen ve nefropatisi olmayan tip 2 diyabetik hastalarda görülen ve aneminin seyri retrospektif olarak incelenmiştir.

Gereç ve yöntem:

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Diyabet polikliniğine başvuran hastalardan ek kronik hastalığı olmayan, hematolojik hastalığı olmayan, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) % 50'nin üzerinde olan, yakın dönemde kan transfüzyonu yapılmamış; oral antidiyabetik tedavi alan 50, yoğun insülin tedavisi alan 50 ve konvansiyonel insülin tedavisi alan 50 hasta çalışmaya alındı. Her iki vizitedeki HbA1c, GFR, Hb, Hct, MCV, MCH, serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Sonuçlar:

Her üç grupta da hastaların aldıkları antidiyabetik rejimlerle HbA1c düzeyinde anlamlı düşme görülmesine rağmen, glomerüler filtrasyon hızında da düşme oldu. Her üç antidiyabetik tedavi grubunda da kronik hastalık anemisi (KHA), demir eksikliği anemisi (DEA) ve megaloblastik anemi olan ve herhangi bir antianemik tedavi almayan hastalarda aneminin tedaviler arası fark olmaksızın derinleştiği gözlemlendi. Her üç antidiyabetik tedavi grubunda yer alan ve ilk vizitte DEA tesbit edilerek oral demir tedavisi başlanan hastalarda laboratuvar değerlerinde düzelme görüldü.

Tartışma:

Mikrovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etkileri genel kabul gören yoğun insülin tedavisinin konvansiyonel tedaviye ve oral hipoglisemik ajanlara göre KHA'nin seyrinde ve DEA'nin seyir ve tedaviye cevabında anlamlı bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür. Ancak kliniğimizde yoğun insülin tedavisi protokolünün daha kontrolsüz ve glisemik değeri yüksek olan hastalara uygulandığı göz önüne alınarak daha ileri çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

SUMMARY

THE PROGRESSION OF ANEMIA IN DIABETES UNDER DIFFERENT TREATMENT MODALITIES

Aims:

Microvascular complications of diabetes are known to be decreased with intensive insulin treatment. However the effect of this treatment on anemia, which is almost a sine quo none sign in the course of diabetes, has not been clarified yet. Here in this study the patients with type 2 diabetes and without nephropathy were evaluated for the progress of anemia under different treatment modalities.

Material and method:

One hundred fifty patients with type 2 diabetes who attended to the outpatient diabetes clinics of Inonu University School of Medicine were evaluated retrospectively. The existence of any chronic disease and history of blood transfusion within last months; and the rate of glomerular filtration rate (GFR) less than 50 % were the exclusion criteria. Fifty patients with conventional insulin treatment (mixed insulin two times daily); 50 patients with intensive insulin regime (three premeal short acting/regular insulin with bedtime NPH daily) and 50 patients receiving hypoglycemic agents were evaluated for the existence of anemia and its course. Hematological and metabolic parameters were evaluated within 6-9 months in subsequent two visits.

Results:

Despite HbA1c levels were found to be significantly decreased with all treatment modalities, GFR was also found to be decreased in the second visit. Within all the three antidiabetic treatment modalities there was no statistical difference for the progression of anemia if followed without any anti-anemic treatment. The response to oral iron treatment in iron deficient group was comparable and successful within all diabetic groups.

Conclusion:

Intensive insulin treatment was not differently effective on the course of either the anemia of chronic disease (ACD) or course/ treatment responsiveness of iron deficiency. But on the scope of our clinical practice that intensive protocol has been used generally in bad controlled/complicated diabetics; these suggestion has to be improved with further studies.

KAYNAKLAR

1. Erdoğan G. Klinik Endokrinoloji, ANTIP AŞ Yayınları. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar, No:23 Ankara 2003: 201-231.
2. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. The TURDEP group: Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. *Diabetes Care* 2002; 25; 1551-1556.
3. Gökçel A, Ozsahin AK, Sezgin N, et al. High Prevalance of Diabetes in Adana, a Southern Province of Turkey *Diabetes Care* 2003; 26: 3031-3034.
4. Kelestimur F, Cetin M, Pasaoglu H, et al. The prevalance and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol* 1999; 6: 85-91.
5. Report of the expert committe on the diagnostic and classification on Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Clinical Pract Recommendations*. 2003.
6. Yudkin JS, Alberti KGMM, McLarty DS, et al. Impaired glicose tolerance. Is it a risk faktor for diabetes or a diagnostic ragbag? *Br Med J* 1990; 301: 397-401.
7. Mario UD, Puglie G. Pathogenetic mechanisms of diabetic microangiopaty. *İnternational Congress series*. 2003; 1253: 171-182.
8. Skrha J, Pathogenesis of angiopaty in diabetes. *Acta Diabetol* 2003; 40: 324-329
9. Abdella N, Salman A, Moro M. Classical microangiopathic diabetic complications in the absence of overt diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 8: 383-386.
10. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart diasese in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1553-1559.
11. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1291-1297.
12. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, et al. Is there a glicemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.

13. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 94-98
14. American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 99-102.
15. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol.* 2003; 23: 365-372.
16. Gordon NF. The Exercise prescription. In *Handbook of exercise in diabetes*. Ed: Ruderman N. American Diabetes Association. Canada. 2002: 212-230
17. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effect of muscular exercise in juvenil type diabetics. *Diabetologia* 1997; 13: 355-362.
18. The Desg Teaching Letter, Nurse Trainers in Diabetes, European Nurses bin Diabetes. Collabrative Universities Project –ENDCUP, Federation of European Nurses in Diabetes, Rochampton Institute, London, 1999-2000.
19. Word Healt Organization, Regional Office for Europe, Therapeutic Patient Education. Continuing Education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic disease. Report of WHO Working Group,1998.
20. Julius U, Derivates of Sulphonylurea. In a practical guide to the therapy of type 2 diabetes. 1995: 144-153.
21. Defronzo RA, Pharmacologic Therapy for type 2 diabetes mellitus *Rev. Annals of internal medicine*, 1999; 131: 281-303.
22. Effect of intensive blood-glycose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes (UKPDS 34). UKPDS. *Lancet*,1998; 52: 854-865.
23. Dornhorst A, Insulinotropic meglitinide analogues. *The lanset* 2001; 358: 1709-1716.
24. Schifferdecker E, Schimidt K, Boehm BO, et al. Long-term compliance of intensified insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994; 23: 17-23.
25. Lee Goldman, Dennis Ausiello. *Cecil Textbook of Medicine–Türkçesi*. 22. baskı. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2002: 1003-1006.
26. Lee GR, Iron Deficiency and iron-deficiency anemia. *Wintrobe's Clinical Hematology Nigth Edition*, 1993: 808-833.
27. Sayınalp N. Demir eksikliği anemisi, İlaç ve tedavi dergisi, 1995: 8; 3-6.
28. Tunalı A. *Kan Hastalıkları*. 4. Baskı. Güneş Kitabevi 2004: 699-871

29. Dündar S. Hacettepe İç Hast. Kitabı. 2004; 87-872
30. Hershko C. Storage Iron regulation. Prog. Hematol. 1977; 10: 105.
31. Botwell T.H., Charlton R.W. Iron metabolism in man. Oxford, Blackwell. 1979; 22: 576.
32. Hellmuth C. Heinrich. Journal Suisse de Pharmacie. 1986; 22: 1234.
33. Raja K, Jafri Z. Involment of iron reduction in the iron absorption mechanism of a trivalent iron protein complex. Pharmacology and Toxicology. 2000; 87: 108-115
34. Jacobs P. Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. Anzheim.- Forsch./Drug Res. 1987; 37(1): 113-116.
35. Jacobs P., Bothwell T. Role of hydrochloric acid and iron absorption. Jour. Appl. Physiol. 1964; 19: 187.
36. Monsen E.R, Hallberg L. Estimation of available dietary iron. American Journey of Clin. Nutr. 1978; 31: 134.
37. Cook J.D., Monsen E.R. Food iron absorption in human subjects. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. American Journey of Clin. Nutr. 1976; 29: 859.
38. Shine J. W. Microcytic Anemia. American Family Physician. 1997; 55 (7): 2455-2462.
39. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. British Journal of Haematology. 1999; 105: 19-26.
40. Oppenheimer S. Iron and its relation to immunity and infectious diseases. The American Society for Nutritional Sciences. 2001; 21: 626-635.
41. Politt E. Iron deficiency and educational deficiency. Nutrition Reviews. 1997; 55: 133-141.

42. Freire W.B. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the control of the iron deficiency in Latin America. *Nutrition Reviews*. 1997; 55: 183-188.
43. Mayes P.A, Murrey R.K, Craner D.K., et al. *Nutrition*. Appleton and Lange. 2000: 653-661.
44. Çavdar O.A., Arcasoy A., Cin Ş., Babacan E., Gözdaşoğlu S. Geophagia in Turkey: Iron and zinc deficiency, iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases. *Acta Haematol*. 1989; 80: 71-97
45. Ioannou GN., Rockey DC., Bryson CL., Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *American J of Med*. 2002; 113: 276-280.
46. Vural H., Erel Ö., Koçyiğit A. Demir eksikliği anemisi eritrositlerinde oksidatif stres. *Genel Tıp Dergisi*. 1997; 7 (2): 77-80.
47. Lee GR. The anemia of choronic disorders. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Ninth edition. 1993: 840-848
48. Gümrük F., Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1997; 16: 265-285.
49. Hillman R. S., Finch C. A. *Red Cell Manuel*. Philadelphia. 5.ed., 1985: 56-98.
50. Frinch C.A., Vellotti V. Plasma Ferritin determination as a diagnostic tool. *West Jour. Med*. 1986; 145: 657.
51. Lipschitz D.A., Cook J.D. A Clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl. J Med*. 1974; 290: 1213.
52. Finch C.A., Belotti V., Strey S., Lipschitz D.A., Cook J.D., Pippard M.J. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West Journal of Medicine*. 1986; 145: 657-663.

53. Thomas W.J., Koenig H.M. Free erythrocyte protoporphyrin, hemoglobin ratios, serum ferritin and transferrin saturation levels during treatment. *Blood*. 1977; 49: 455.
54. Charlton R.W., Bothwell T.H. Fe absorption. *Annu. Rev. Med.* 1983; 34: 55.
55. Jacobs P., Bothwell T. Role of hydrochloric acid and iron absorption. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 187.
56. Björn Rasmussen E., Hallberg L. Food iron absorption in men—Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and non-heme iron absorption whole diet. *J. Clin. Invest.* 1974; 53: 47.
57. Nancy C., Andrews K.R. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. *Nathan and Oski's Haematology*. 1998: 424-452.
58. Gülez P., Kayserili E., Tosun A., Eryılmaz E. Demir eksikliği anemisinde eritrosit parametrelerinin karşılaştırılması. *Klinik Bilimler ve Doktor*. 1998; 4: 875-877.
59. Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. Mc Graw Hill, 2001: 665-666.
60. Bainton D.F., Finch C. A. The diagnosis of iron deficiency anemia. *American J of Med.* 1964; 37: 62.
61. Kohgo Y., Nishimoto T. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J of Haematology*. 1986; 64: 277.
62. Chau E., Clague J.E., Sharma A.K., Horan M.A., Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in the elderly. *Q-J Medical*. 1999; 92: 587-594.
63. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997; 3: 1052-1057.
64. Schwartz E. , Baehner R.L. Diurnal variation of serum iron. *Act. Ped. Scand.* 1968; 57: 433.

65. Statland B.E., Winkel P. Relationship of day to day variation of serum concentrations to iron binding capacity in healthy young women. *American J. of Clin. Pathology.* 1977; 67: 84.
66. Cathwright G.E., Lee G.R. The anemia of chronic disorders. *British Journal of Haematology.* 1971; 21: 147.
67. Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr. Haematol Rep.* 2003; 2: 116-121.
68. Goodnough L., Skikne B., Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood.* 2000; 96 (3): 823-833.
69. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: The marker and its limitations. *American J. of Kidney disease.* 1999; 34 (4): 12-17.
70. Jacobs P, Wood L. How iron should be administered. *SAMJ.* 1999; 89: 1267-1269
71. Gogdeck R, Brittenham M, Hughes M. High dose carbonyl iron for iron deficiency anemia. *American J of Clin. Nutr.* 1987; 46: 1029-1034
72. Hershko C. Storage iron regulation. *Prog. Haematol.* 1977; 10: 105
73. Jacobs P, Bottwell T. Role of hydrochloric acid and iron absorption. *Jour. Appl. Physiol.* 1964; 19: 187
74. Sas G, Nemesonszky E, Brauer H, et al. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anemia. *Arzneimittelforschung.* 1984; 34: 1575-1579
75. Dinçol G. Kronik hastalık anemisi. Büyüköztürk K (Ed). *İç Hastalıkları.* 1992: 440-443
76. Cart Wright GE, Lee GR. The Anemia of chronic disorders. *Br J Haematology* 1971; 21: 147-151
77. Reisenstein P. The haematological stress syndrome (Annotation). *Br J Haematology* 1979; 43: 329-334

78. Lee GR. The anemia of chronic disorders. Wintrobe's Clinical Hematology. Ninth edition. Volume 1. London 1993: 840-848
79. Kasher JP. Hypochromic anemias. Cecil textbook of medicine. 19th edition Philadelphia, 1992: 839-846
80. Bear An, Dessypris EN, Goldwasser E, et al. Blunted erythropoietic response to anemia in rheumatoid arthritis. Br J Haematology 1987; 66: 559-564
81. Kongho Y, Niitsu Y, Nishiato T. Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patient with anemias and polycythemia. Jpn J Med 1998; 27: 67-70
82. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Bayness RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. J Lab Clin Med. 1989; 19: 385-390
83. Massey AC. Microcytic anemia. Haematology clinics of north america 1992; 76: 549-565
84. Akpolat .T, Nefroloji El Kitabı, 2007 (4): 22-23
85. Gedik O., DM Mezuniyet sonrası eğitim kursu kitabı. Ankara Hcettepe Üniv. Yayınları 1997; 7: 13-29
86. Ünal İ, Temel İç Hast. Ankara. Güneş yayınları, 1996; 3: 112-145
87. Tüzün M, Diabetes Mellitus El kitabı, İzmir. 2001; 2: 573
88. Cooc JD, Iron Deficiency anemia, bailliere' CI Haematology 1994; 7: 784-804
89. Oksi FA. Iron deficiency in child. N Engl J Med 1993; 329: 190
90. Bern MM. Disorders of blood and diabetes. Philadelphia. 1985; 12: 748-768
91. Dupont AG. Diabetic microangiopathic hemolytic anemia, Diabetes Care 1985; 8:169
92. Green ST. İnsulin dependent diabetes mellitus and M. Gravis, pernicious anemia, tyroidit, Scoot Med J. 1988; 33: 213

93. Kojima K. Anemia to reduced serum erythropoietin concentration in non uremic diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 27: 229
94. Chas JM. The anemia of chronic disease. Spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989; 87: 639
95. Tracey KJ. Cachectin and TNF. *Lancet.* 1988; 1: 1122