



T.C

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE HBA1C ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale Nur YAMAN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

ŞUBAT 2023



T.C.

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE HBA1C ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale Nur YAMAN

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

ŞUBAT 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olan Hale Nur YAMAN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE HBA1C ARASINDAKİ İLİŞKİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Aclan ÖZDER**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Mustafa Reşat DABAK**
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Prof. Dr. Okcan BASAT
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat ALTUNTAŞ
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Teslim Tarihi : 27.01.2023

Savunma Tarihi : 03.02.2023

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na ve Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e bizlere sağladığı mesleki gelişim ve deneyim imkanları nedeniyle çok teşekkür ederim.

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Aclan ÖZDER'e asistanlık eğitimi sürecimdeki yol göstericiliği ve katkıları için çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca aldığım eğitimde ve bu süreçte mutlu, huzurlu bir çalışma ve arkadaşlık ortamı sağlayan Dr. İrem Elif ÇETİNTAŞ, Dr. Gizem KARAGÖZLÜ, Dr. Mert ÇELİKTAŞ, Dr. Erkan BOLAT, Dr. Yıldız KOÇ KAYALI ve Dr. Ayşegül CEBECİ'ye gönülden teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Serdar KÜTÜK'e ve değerli arkadaşım Dr. İrana GORCHİYEVA'ya hem asistanlık sürecimde hem de oğluma kavuşma anımda yanımda oldukları için ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından beri hep yanımda olup beni destekleyen değerli ailem Erol AKKAŞ, Ayla AKKAŞ, Hilal AKKAŞ, Harun Sefa AKKAŞ'a sonsuz emekleri ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde dünyaya gelen hayatımın neşesi olan canım oğlum Marsel Ege YAMAN'a sonsuz sevgisi için teşekkür ederim.

Ve her zaman benim ve oğlumun yanında olan, tez yazım aşamamda desteğini ve bilgisini hiç esirgemeyen canım eşim Fuat YAMAN'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Şubat 2023

Dr. Hale Nur YAMAN

BEYAN

“DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE HBA1C ARASINDAKİ İLİŞKİ” isimli tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Hale Nur YAMAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Anemi	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Prevelansı.....	2
2.1.3 Anemilerin sınıflandırılması.....	3
2.1.4 Demir eksikliği anemisi.....	4
2.1.4.1 Demir eksikliği anemisi tanımı.....	4

2.1.4.2 Demir eksikliği anemisi epidemiyolojisi.....	4
2.1.4.3 Demir eksikliği anemisi etiyolojisi.....	4
2.1.4.4 Demir metabolizması.....	6
2.1.4.5 Demir eksikliği anemisi klinik belirti ve bulguları.....	10
2.1.4.6 Demir eksikliği anemisi tanısı.....	12
2.1.4.7 Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı.....	15
2.1.4.8 Demir eksikliği anemisi tedavisi.....	15
2.2 Diyabetes Mellitus.....	18
2.2.1 Tanım.....	18
2.2.2 Epidemiyoloji.....	18
2.2.3 Sınıflandırılması.....	19
2.2.3.1 Tip 1 DM.....	20
2.2.3.2 Tip 2 DM	20
2.2.4 Diyabet tanı ve tarama kriterleri.....	21
2.3 Glikolize Olmuş Protein HbA1c.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1 Çalışma Grupları.....	27
3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	27
3.3 Çalışmaya Dahil Olmama kriterleri.....	27
3.4 İstatistiksel Analiz.....	27

4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	46
8.ETİK KURUL ONAYI.....	57
9.ÖZGEÇMİŞ.....	60



KISALTMALAR

ADA American Diabet Association

APG Açlık Plazma Glukozu

ALT Alanin aminotransferaz

AST Aspartat aminotransferaz

BAG Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ Beden Kütle İndeksi

BMP: Kemik Morfojenik Proteini

DCYTB Duodenal Sitokrom B

DE Demir Eksikliği

DEA Demir Eksikliği Anemisi

DKA Diyabetik Ketoasidoz

DM Diyabetes Mellitus

DMT-1 Divalent Metal Transporter-1

DNA Deoksiribonükleik Asit

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

EPO Eritropoietin

Fe+2 Ferröz Demir

Fe+3 Ferrik Demir

GHb Glikehemoglobin

GİS Gastrointestinal Sistem

Hb Hemoglobin

HbA1c Glikozillenmiş Hemoglobin

HbA₂ İki Alfa iki Delta Globulinden Oluşan Hemoglobin

Hct Hemotokrit

HOMA-IR İnsülin Direncinin Hemostatik Modeli Değerlendirmesi

HTP-1 Hem Taşıyıcı Protein-1

IRE Demire Duyarlı Bölge

IRP Demir Düzenleyici Protein

KH Karbonhidrat

KHA Kronik Hastalık Anemisi

MCV Ortalama Eritrosit Hacmi

MCH Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

OGTT Oral Glikoz Tolerans Testi

PKOS Polikistik Over Sendromu

RBC Eritrosit Miktarı

RDW Eritrosit ap Dağılım Genişliği

SD Serum Demir

STAT3 Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

STEAP3 Prostatın Altı Transmembran Epitel Antijeni

TDBK Total Demir Bağlama Kapasitesi

Tf Transferin

THD Türk Hematoloji Derneği

TSİ Transferrin Saturasyon İndeksi

TURDEP Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalans alışması

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2-1: Hemogram Referans Değerleri.....	2
Tablo 2-2: Anemilerin Morfolojik Olarak Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2-3: Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri.....	5
Tablo 2-4: Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Semptom ve Sıklıkları.....	11
Tablo 2-5: Demir Eksikliği Anemisinde Kullanılan Ek Tetkikler.....	14
Tablo 2-6: Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı.....	15
Tablo 2-7: Oral Demir Tedavi Formları ve Erişkin Tedavi Dozları.....	17
Tablo 2-8: Parenteral Demir Tedavisi ve Dozları.....	18
Tablo 2-9: Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması.....	19
Tablo 2-10: DM ve Glukoz Metabolizma Bozukluklarının Tanı Kriterleri.....	23
Tablo 2-11: Glikohemoglobin Özellikleri.....	24
Tablo 2-12: HbA1c İle Ortalama Plazma Glukoz Değerleri Arasındaki İlişki.....	26
Tablo 4-1: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Karakteristik Özellikleri.....	28
Tablo 4-2: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4-3: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4-4: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 4-5: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 4-6: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HbA1c Değerinin Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4-7: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Kan Parametreleri ile HbA1c Değerlerindeki Değişim Arasındaki İlişki.....	33

Tablo 4-8: Demir Tedavisi Verilen Yapılan Hastaların Kan Parametreleri ile HbA1c Değerlerindeki Değişim Arasındaki İlişki.....33

Tablo 4-9: Demir Tedavisi Verilen Kan Parametreleri ile HbA1c Değerlerindeki Değişim Arasındaki İlişki34



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Demirin Enterositlerden Emilimi ve Dolaşıma Katılması.....	6
Şekil 2: Demirin Hedef Hücrelere Transferi ve Transferrin Döngüsü.....	8
Şekil 3: Demir Eksikliği Anemisinde Periferik Yayma.....	12
Şekil 4. Erişkinlerde DEA Tedavisi Algoritması.....	16
Şekil 5: HbA1c Sentezi.....	24
Şekil 6: Demir Tedavisi Alan Hastaların Kan HbA1c Düzeylerindeki Değişim.....	32

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE HbA1c ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği anemisi toplumda oldukça sık gözlenen bir sağlık sorunudur. Dünya popülasyonunun yaklaşık %24,8'i anemik olarak saptanmıştır. Bu anemik hastaların yaklaşık olarak 500 milyonunda ise demir eksikliği anemisi görülmüştür. Glukoz regülasyonu takibinde HbA1c değeri ölçümleri oldukça önemli olup günlük pratikte tercih edilmektedir. Demir eksikliği anemisinin HbA1c'ye olan etkisi günümüzde halen tam olarak netlik kazanamamıştır. Biz de bu çalışmamızda diyabetes mellitus hikayesi bulunmayan bireylerde demir eksikliği anemisinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası HbA1c düzeyine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı polikliniklerine Aralık 2020- Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arası 75 birey retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hemogloblin değeri 12 mg/dl'nin altında olan bu bireyler anemik hasta grup olarak tanımlandı. Demir tedavisi başlanmış olan bu hastaların, tedavi aldıktan 8-12 hafta sonra bakılmış olan kan sonuçları incelendi. Dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan grupların hemogram, biyokimya ve diğer demir parametrelerinin (demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin) tedavi öncesi ve tedavi sonrası HbA1c ile arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmadaki gruplar arasında yaş ortalaması, vücut kitle indeksi, kan biyokimya değerlerinden; AST, ALT, Üre, Kreatinin, Folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastaların tedavi öncesi B12 medyan değeri 262(127-540) pg/ml iken, tedavi sonrası B12 medyan değeri 354,5(127-1345) pg/ml'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi tedavisi öncesi serum HbA1c düzeyi $5,33\pm 0,37$ ve tedavi sonrası HbA1c $5,08\pm 0,44$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Hastaların tedavi öncesi glukoz ortalama değeri $91,27\pm 8,5$ mg/dl iken, tedavi sonrası glukoz ortalama değeri $88,32\pm 9,37$ mg/dl'dir ve iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur($p=0,008$).

Sonuç: Demir eksikliği anemisi olan hastalarda serum HbA1c düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Demir eksikliği anemisi hastalarının tedavi edilmesiyle hem primer olarak aneminin olumsuz etkileri düzeldiği hemde HbA1c değerinde anlamlı olarak düşüş saptandı.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, HbA1c

THE RELATIONSHIP BETWEEN IRON DEFICIENCY ANEMIA AND HbA1c LEVEL

SUMMARY

Objective: Iron deficiency anemia is a very common health problem in the society. Approximately 24.8% of the world population is found to be anemic. Approximately 500 million of these anemic patients have iron deficiency anemia. HbA1c value measurements are very important in the follow-up of glucose regulation and are preferred in daily practice. The effect of iron deficiency anemia on HbA1c is still not fully clarified. In this study, we aimed to investigate the effect of iron deficiency anemia on HbA1c levels before and after treatment in individuals without a history of diabetes mellitus.

Materials and Methods: In our study, we retrospectively included 75 individuals of the ages between 18 and 65 who attended to the outpatient clinics of Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine between December 2020 and December 2021. These individuals with a hemoglobin value below 12 mg/dl were defined as the anemic patient group. These patients, who were started on iron treatment, were called for control 8-12 weeks after receiving the treatment. Patients with exclusion criteria were not included in the study. The relationship between hemogram, biochemical and other iron parameters (iron, iron binding capacity, ferritin) of the groups before and after treatment included in the study with HbA1c value was investigated.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in the study in terms of mean age, body mass index, blood biochemistry values (AST, ALT, Urea, Creatinine, Folate levels). The pre-treatment B12 median value of the patients was 262(127-540) pg/ml, while the post-treatment B12 median value was 354.5(127-1345) pg/ml. There is a statistically significant difference between the two median values ($p<0.001$). The serum HbA1c level before the treatment of iron deficiency anemia was 5.33 ± 0.37 and the HbA1c was 5.08 ± 0.44 after the treatment. The difference between the groups was statistically significant ($p<0.001$). While the mean glucose value of the patients before the treatment was 91.27 ± 8.5 mg/dl, the mean glucose value after the treatment was 88.32 ± 9.37 mg/dl, and a statistically significant difference was found between the two mean values ($p=0.008$).

Conclusion: Serum HbA1c level was found to be statistically significantly higher in patients with iron deficiency anemia. By means of the treatment of patients with iron deficiency anemia, both the negative effects of anemia primarily improved and the HbA1c value significantly decreased.

Keywords: Iron Deficiency Anemia, HbA1c

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, kandaki eritrosit ve hemoglobin değerinin yaş ve cinsiyete göre normal kabul edilen değer aralığının altında olmasına denilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) anemiye hemoglobin miktarının 15 yaş ve üzeri erkeklerde 13 gr/dl' nin altı, 15 yaş ve üzeri kadınlarda 12 gr/dl'nin altı ve gebelerde ise 11 gr/dl'nin altı olarak tanımlamıştır [1].

Demir, canlılar için büyük öneme sahip bir element olmakla beraber vücutta sadece eser miktarlarda bulunmaktadır. Demirin organizmada taşınması ve kullanımı sırasında en önemli görevi hemoglobin üstlenir. Anemilerin en sık görülen nedeni ise demir eksikliğidir[2]. Anemi prevalansı, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş olan ülkelere oranla daha yüksek görülmektedir. DSÖ' ye göre, Avrupa'da %14 oranında, Türkiye'de %25' oranında anemi görülmektedir[3].

Diyabetes mellitus (DM), pankreastan salınan insülin hormon yetersizliği, yokluğu veya dokularda insülin direnciyle seyreden mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Ülkemizde oldukça sık görülmektedir. DSÖ, 2010 yılında yayınladığı raporunda güvenli bir yöntem kullanmak ve tanıyı standardize etmek amacıyla uzun dönem glisemik kontrolü gösteren HbA1c gibi tanı testi parametrelerinden birinin kullanılmasını önermiştir[4]. Ancak HbA1c pek çok hastalığa bağlı olarak değişebilmektedir. HbA1c'nin etkilendiği başlıca hastalıklar demir eksikliği anemisi, hemolitik hastalıklar, renal yetmezlikler, hipertrigliseridemi, kronik alkolizm ve metabolik sendromdur. Doğru bir şekilde HbA1c ölçümü için eritrosit ömrünün normal (120 gün) olması gerekmektedir. Demir eksikliği olan vakalarda yaşlı eritrosit oranı artmakta ve HbA1c oranı normalden yüksek çıkabilmektedir[5].

Sonuç olarak DM ve DEA toplumla oldukça sık karşılaştığımız iki hastalıktır. Literatürde demir eksikliği anemisinin tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası HbA1c değeri üzerindeki etkisini yeterince inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan hastalarda DEA tedavisinin HbA1c düzeyi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

2.1.1. Aneminin tanımı

Anemi, kandaki eritrosit ve hemoglobin değerinin yaş ve cinsiyete göre normal kabul edilen değer aralığının altında olmasına denilmektedir. Yaygın olarak hemoglobin ve hematokrit değerleri kullanılarak teşhis edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anemiyi hemoglobin miktarının 15 yaş ve üzeri erkeklerde 13 gr/dl' nin altı, 15 yaş ve üzeri kadınlarda 12 gr/dl'nin altı ve gebelerde ise 11 gr/dl'nin altı olarak tanımlamıştır[1]. Cinsiyet, yaş, genetik, çevresel faktörler ve sosyoekonomik düzey gibi faktörler hemoglobin ve hematokrit değerlerinde değişikliğe neden olabilmektedir. Anemi diğer hastalıkların belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi birincil hastalık olarakta ortaya çıkabilmektedir[6, 7].

Aşağıdaki tabloda sağlıklı bir erişkindeki hemogram referans aralıkları gösterilmiştir[8].

Tablo 1. Hemogram Referans Değerleri[8].

Hemogram parametreleri	Erkek	Kadın
RBC (x10 ⁶ /µl)	4.5-5.9	4.0-5.1
Hb (g/dl)	14-17.5	12.3-15.3
Hct (%)	42-50	36-45
MCV (fl)	80-100	80-100
MCH (pg)	27-34	27-34
MCHC (%)	32-36	32-36
RDW (%)	11.5-14.5	11.5-14.5

2.1.2. Prevalansı:

Anemi oldukça sık görülen bir hematolojik hastalık olup Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı son çalışmalara göre dünya nüfusunun yaklaşık %24.8'i anemik olarak saptanmıştır. Dünya popülasyonunda ise yaklaşık 500 milyon insanda demir eksikliği anemisi

bulunmaktadır[9]. Anemi prevalansı, dünyada bölgelere göre değişiklik göstermekte olup özellikle Afrika, Doğu Akdeniz, Güney-Doğu Asya ülkelerinde çocuk, gebe ve kadınlarda %32.4 ile %67.6 arasında değişen oranlarda görülmektedir[10].

2.1.3 Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler, morfolojik ve etyolojik olarak iki şekilde sınıflandırılabilir. Ancak daha çok morfolojik sınıflandırmadan yararlanılmaktadır. Morfolojik sınıflandırmada, baz alınan parametre ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV) dir. 80 fL'nin altındaki MCV değerlerinde mikrositer anemi, 80-100 fL'nin arasında saptanan MCV değerlerinde normositer anemi ve 100 fL'nin üzerinde saptanan MCV değerlerinde ise makrositer anemiden söz edilir[11].

Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Olarak Sınıflandırılması[10].

ANEMİLER		
Mikrositer	Normositer	Makrositer
- Demir Eksikliği (Geç Dönemi)	-Kanama	-B12 Vitamini Eksikliği
-Kronik hastalık anemisi	-Demir Eksikliği (Erken Dönemi)	-Folik Asit Eksikliği
-İnflamasyon	-Kronik Hastalık Anemisi	-Myelodisplastik Sendrom
-Sideroblastik anemiler	-İnflamasyon	-Karaciğer Hastalığı
-Talasemiler	-Kronik Böbrek Yetmezliği	-Hipotiroidizm
-Bakır eksikliği	-Hipotiroidizm	-HIV
-Kurşun zehirlenmesi	-Kronik Alkol Kullanımı	-DNA Sentezini Etkileyen İlaçlar (hidroksiüre, metotreksat, bazı kemoterapi ajanları)

2.1.4 Demir eksikliği anemisi

2.1.4.1 Tanım

Demir eksikliğinin, kemik iliğinde eritropoetik sürecin ve hemoglobin üretiminin bozulmasına neden olduğu duruma demir eksikliği anemisi denir[12]. Anemi, demir eksikliğinin son aşamasında ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği anemisinde hipokromik ve mikrositer eritrositler görölmekte olup, serum demir , ferritin ve transferrin satürasyonu düzeylerinde azalma, demir bağlama kapasitesinde artma ile karakterizedir[13].

2.1.4.2 Demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi

Tüm dünyada DEA yaklaşık 1.5 milyar kişiyi etkileyerek aneminin en sık görölen nedenidir[10]. DSÖ'nün verilerine göre, gelişmiş ölkelerde 15-59 yaş arası kadınlarda %10.3, erkeklerde %5.9 ve gelişmekte olan ölkelerde ise 15-59 yaş arası kadınlarda %42.3, erkeklerde %30 oranında görölür. En yüksek prevalans okul öncesi çocuklarda görölürken, en fazla etkilenen nüfus grubu ise doğurganlık çağındaki kadınlardır[14].

2.1.4.3 Demir eksikliği anemisinin etiyolojisi

Demir eksikliği anemisi, demir ihtiyacı fazla olan bebekler, okul öncesi çocuklar, premenapozal kadınlar ve gebeler ile postpartum dönemindeki kadınlarda oldukça sık görölmektedir. Ayrıca vejetaryanlar ve sık kan bağışında bulunan bireylerde risk altında olabilmektedir. Menstruasyon ve gebeliğe bağlı demir depolarında azalma nedeniyle kadınlarda erkeklere oranla daha fazla ortaya çıkmaktadır[15, 16]. DEA 'nın çoğu edinsel nedenli görölür. Demir refrakter demir eksikliği anemisi (IRIDA) kalıtsal bir neden olarak ön plana çıkmaktadır ve bu anemi tipinde Tmprss6 gen mutasyonu görölmektedir[17]. DEA nedenleri Tablo 3'te gösterilmektedir[15].

Tablo 3. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri[15].

Demir İhtiyacının Artması	<ul style="list-style-type: none">-Bebekler, okul öncesi çocuklar ve puberte-Gebelik-Postpartum kadınlar-ESA tedavisi
Demir Alımının Azalması	<ul style="list-style-type: none">-Malnütrisyon-Vejetaryen veya vegan beslenme
Demir Emiliminde Azalma	<ul style="list-style-type: none">-Atrofik gastrit-Helicobacter pylori enfeksiyonu-Bariatrik cerrahi-Tannat, fosfat, fitat, yüksek kalsiyum içeren gıdalar
Kronik Demir Kaybı	<ul style="list-style-type: none">-Menstrüasyon-Gastrointestinal lezyonlar-Barsak parazitleri-İlaçlar (salisilat, NSAİİ, steroid, antikoagülan, antiagregan)-Hemoliz-Sık kan bağışında bulunanlar-Hemostaz bozuklukları
İnflamasyon	<ul style="list-style-type: none">-Kronik böbrek hastalığı-İnflamatuvar bağırsak hastalıkları-Kronik sistolik kalp yetmezliği-Cerrahi operasyonlar
Hereditör Nedenler	<ul style="list-style-type: none">-TMRSS mutasyonuna bağı IRIDA (Demire refrakter demir eksikliği anemisi)-SLC11A2 mutasyonu: Divalan metal taşıyıcısında meydana gelen mutasyon

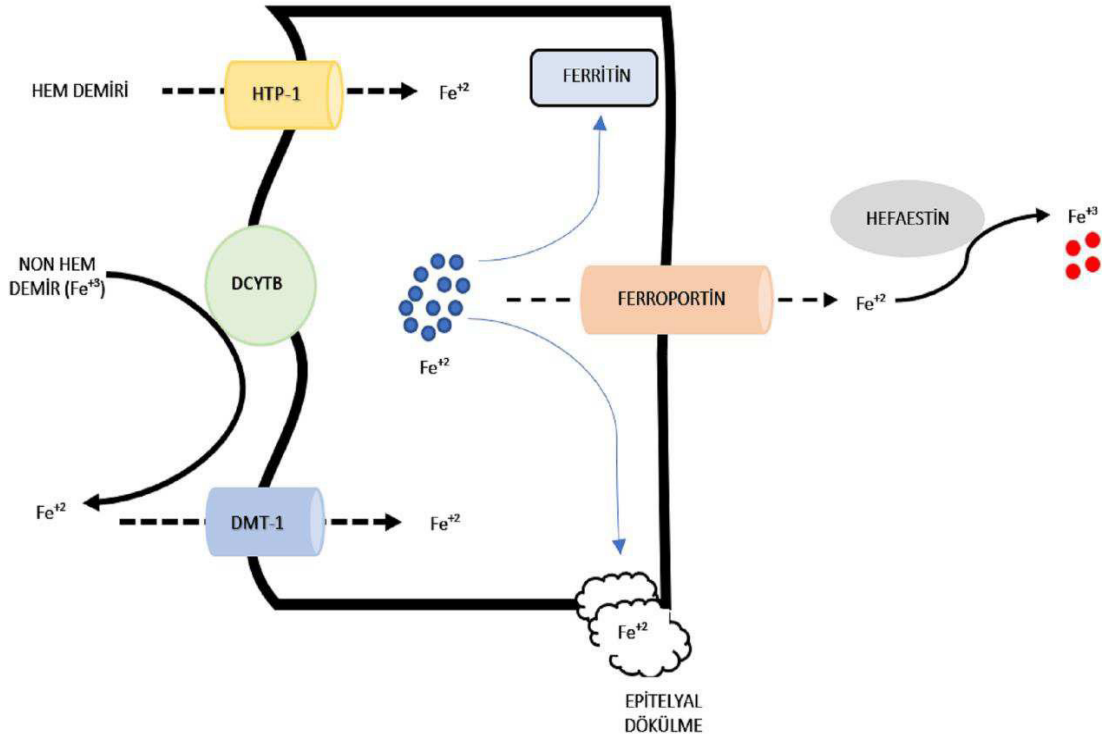
ESA: Eritrosit stimule edici ajan, PPI: Proton pompa inhibitörleri, NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar

2.1.4.4 Demir metabolizması

Demir, birçok fizyolojik olayda rolü olan organizma için esansiyel bir elementtir ve insan vücudunda yaklaşık olarak 3,5 gram demir bulunmaktadır. Demir elementinin yaklaşık %65'i hemoglobinlerde, %10'u ise miyoglobinler, enzimler ve diğer dokularda bulunur. Kalan demir karaciğer, kemik iliği ve makrofajlarda depolanmaktadır. Demir elementi, taşınması ve depolanması esnasında hücrelerde ve vücut sıvılarında ferröz (Fe^{+2}) veya ferrik (Fe^{+3}) şekilde bulunur[18, 19]. Hemoglobin, miyoglobin, katalaz, sitokrom P-450 ve myeloperoksidaz demir içeren proteinlerdir. Ayrıca NADH dehidrojenaz, aldehid oksidaz, tirozin hidroksilaz, akonitaz, ksantin oksidaz, ribonükleotid redüktaz ve süksinat dehidrogenaz gibi enzimlerin yapısında da demir bulunur. Demir elementi büyüme, endokrin sistem, kognitif fonksiyonlar, nörotransmitter sentezi ve immun sistem için oldukça önemli bir eser elementtir. Demir eksikliği anemisinde hücrel immunitede azalma ve antioksidan savunma sisteminde bozulma ile miyeloperoksidaz aktivitelerinde azalma görülmektedir[8].

Diyet ile alınan demirin %10'u hem demiri şeklinde, %90'ı ise hem olmayan demir şeklindedir. Hem demirinin, enterositlere taşınması hem taşıyıcı protein-1 aracılığıyla olur. Hem oksijenaz enzimi, enterosit içine giren hem demirini, ferröz demir molekülü (Fe^{+2}) 'ne dönüştürür. Hem olmayan demir ise ferrik (Fe^{+3}) demir formunda bulunur. Enterositlerin içine ferrik (Fe^{+3}) demirin alınabilmesi için ferröz (Fe^{+2}) formuna indirgenmesi gerekir. Bu indirgenmeyi sağlayan enzim askorbat bağımlı duodenal sitokrom b' dir. Ferröz (Fe^{+2}) formundaki demirin enterositlere alınması ise divalan metal taşıyıcı 1 (DMT1) ile sağlanmaktadır.

Enterosit içindeki demirin bir miktarı ferritin olarak depolanmakta, bir miktarı ise ferroportin aracılığıyla dolaşıma salınmaktadır[20].



Şekil 1. Demirin Enterositlerden Emilimi ve Dolaşıma Katılımı[20].

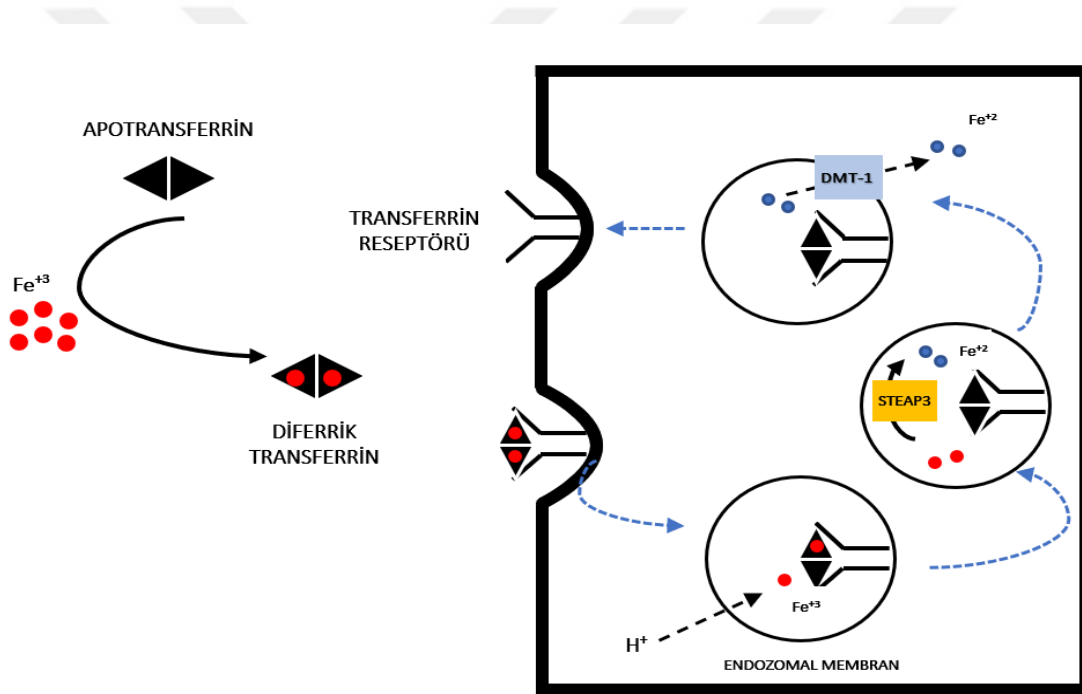
(HTP-1: Hem Taşıyıcı Protein-1, DMT- 1: Divalan Metal Taşıyıcı-1, DCYTB: Duodenal sitokrom B)

Ferröz (Fe^{+2}) demir transferrine bağlanarak hedef dokulara ulaşır. Transferrin karaciğerden apotransferrin olarak sentezlenir. Apotransferrin, demiri ferroportinden alır ve monoferrik veya diferrik transferrine dönüştürülür.

Demirin transferrine bağlanabilmesi için hefastin ile ferrik (Fe^{+3}) demir formuna dönüştürülmesi gerekir. Transferrin reseptörleri demirin hücreye girişini kolaylaştıran ve hücre yüzeyinde bulunan disülfid bağlı proteinlerdir. Eritroblastlar en çok transferrin reseptörüne sahip hücrelerdir. Demir eksikliğinde miktarları artar[21].

Transferrine bağlı olarak taşınan ferrik (Fe^{+3}) demir, hedef hücre yüzeyine vardığında transferrin aracılı endositoz yoluyla hücre içine alınır. Transferrinin hedefi hücre yüzeyinde bulunan TfR1 ve TfR2 reseptörleridir. TfR1 aynı zamanda hücresel düzeyde demir metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan demir yanıt elemanına (iron responsive element, IRE) sahiptir. TfR2 ise hepatositlerde bulunur ve hepsidin aracılı demir metabolizmasını düzenler[22, 23]. Transferrin saturasyonu için sensör görevi görmektedir. Transferrin reseptörünün, TfR1'e duyarlılığı TfR2'den 30 kat daha fazladır[24].

Demir eksikliği durumunda TfR ve diferrik transferrin arasında etkileşim olmaz ve membran proteazları dolaşıma soluble TfR (sTfR) adında bir membran ürünü salar[25]. Soluble TfR (sTfR) seviyeleri, demir eksikliğini gösteren bir ölçüt olabilir[26]. Bir adet TfR, 4 adet ferrik (Fe^{+3}) demir molekülünü hücre içine endositoz yoluyla taşıyabilir. Proton pompaları ile alınan hidrojen iyonu sayesinde endositoz içerisinde asidik bir ortam oluşturulur ve ferrik (Fe^{+3}) serbestleştirilir. STEAP3 (Prostatın altı transmembran epitel antijeni) aracılığıyla ferrik(Fe^{+3}) demir, ferröz (Fe^{+2}) demir formuna dönüştürülür[27]. Endozom içerisindeki ferröz (Fe^{+2}) demir, DMT-1 aracılığıyla sitozole geçerek çeşitli metabolik süreçlere katılır. Açığa çıkan transferrin reseptörü-apotransferrin ise hücre yüzeyine tekrar gelir ve apotransferrin tekrar kullanılmak üzere kana salınır[22].



Şekil 2. Demirin Hedef Hücrelere Transferi ve Transferrin Döngüsü[22].

(STEAP3: Six-Transmembran Epithelial Antigen of Prostate3: Prostat 6 Transmembran Epitel Antijeni, DMT-1: Divalan Metal Taşıyıcı-1)

Vücudumuzda, eritropoez için gerekli olan demir elementi ihtiyacı makrofajlar aracılığıyla sağlanmaktadır. Makrofajlar eritrositleri fagosite ederek onlardan aldıkları demirin transportunu DMT1 benzeri bir molekül olan Nramp-1 (Doğal dirençle ilişkili makrofaj proteini- 1) ile gerçekleştirmektedir. Makrofajların eritrositleri fagosite etmesiyle ortaya çıkan demir ferritin olarak makrofaj içinde depolanabilir veya ferroportin aracılığıyla kana aktarılabilir.

Makrofajlar kana demir elementini verirken transferrine bağlanabilmek için demir yine ferrik (Fe^{+3}) formuna dönüştürülmelidir. Bu basamağı gerçekleştiren molekül ise plazmada bulunan, bakıra bağlı ferrioksidaz seruloplazmindir[28].

Demir metabolizmasında görev yapan bu ana proteinlerin sentezini hücre içi demir düzeyi belirlemektedir. Hücre sitoplazmasında bulunan ve hücre içindeki demir düzeyine duyarlı olan demir düzenleyici protein (IRP) ve IRE demir metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu proteinlerdir[29]. Hücre içi demir miktarı azaldığında IRE ve IRP proteinleri birbiriyle etkileşime girer ve bunun sonucunda transferrin reseptörü ve DMT-1 yıkılması azalır, translasyonu artar. Ferroportin ve ferritin sentezi durdurulur. Hücre içindeki demir miktarı arttığı zaman IRP yapısal olarak değişir ve IRP-IRE proteinleri etkileşimi gerçekleşmez. Bunun sonucunda transferrin reseptörünün stabilizasyonu bozulur, yıkımı artar. Hücre içerisine demir alımı azaltılır ve ferritin sentezi artarak demir depolanmaya çalışılır[30].

Hepsidin, karaciğer tarafından üretilen peptit yapılı bir hormondur ve demir metabolizmasının düzenlenmesini sağlar. Hepsidin hormonu; enterositlerden demir emilimini azaltır ve makrofajlar tarafından elde edilen demirin kana verilmesini engeller[31]. Plazmada oluşan hepsidin miktarının 3 belirleyicisi vardır:

- Demir miktarının algılanması

Organizmada demir miktarının algılanması endotel hücreleri ve hepatositlerin transferrine olan doygunluğu ile sağlanır. Endotel hücrelerinde, demir miktarı arttığı zaman kemik morfojenik proteini (Bone morphogenetic protein, BMP) üretilir. BMP, hepatosit membranı üzerinde bulunan BMP reseptörleriyle bir kompleks oluşturur[32]. Hepatositlerde hepsidin üretimini düzenleyen hemojuvelin (HJV), glikosilfosfatidilinositola bağlı bir proteindir ve BMP için bir koreseptör görevi görmektedir. Oluşan BMP, HJV ve reseptör kompleksi sonucunda SMAD proteini aracılığıyla hepsidin sentezi gerçekleştirilir[33]. Diğer yandan hepatositler TfR1, TfR2 ve hemokromatoz proteini (HFE) eksprese ederler. Organizmada demir fazlalığı olmadığı durumlarda, HFE, TfR1 ile bir kompleks oluşturur ve HFE' nin aktivitesi bloke edilir. Plazmada demirin arttığı durumlarda ise TfR1 ve transferrin birleşir. Bu durumda HFE proteini serbest kalır ve TfR2 reseptörü ile birleşir. TfR2/HFE protein kompleksi, hepsidin sentezini artırmak için HJV ile etkileşime girer. Demir eksikliği görülen durumlarda bu etkileşimler azalır ve hepsidin sentezi baskılanır[31, 34, 35]. Aynı zamanda

demir eksikliği durumlarında HJV, BMP sinyalini zayıflatmak ve hepsidini baskılamak için karaciğer serin proteaz TMPRSS6 tarafından parçalanır[36].

- Eritropoez

Hepsidin sentezinin düzenlenmesinde, eritropoetik süreçler etkilidir. Eritropoietin (EPO) salgısı arttığı zaman eritropoez için demir tüketimi artar. Bunun sonucunda BMP/SMAD yolu üzerinden hepsidin sentezi azaltılır[33]. Ayrıca eritroblastlar, EPO tarafından uyarıldığında eritroferon isminde bir madde salgılanır ve hepsidin sentezi baskılamış olurlar[37].

- İnflamasyon

Mikroorganizmalar inflamasyon olduğu durumlarda, fonksiyonlarını devam ettirebilmek için demire muhtaçtır. Organizmada demirin kısıtlanması önemli bir doğal savunma mekanizmasıdır. Bu inflamasyon durumunda interlökin-6, hepatosit üzerinde bulunan reseptörüne bağlanarak STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3) aktivasyonunu sağlar ve sonrasında hepsidin sentezinin artmasına neden olur[38].

Organizmada demirin fazlası, karaciğer hücrelerinde ve daha az oranda kemik iliği hücrelerinde depo edilir. Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır. Depo havuzunda çok küçük miktarda hiç erimeyen hemosiderin demir şekli görülebilir. Hemosiderin genellikle demirin aşırı yüklenmesi hallerinde görülür[39].

Demir elementinin fizyolojik itrahi yoktur. Başlıca kayıp yerleri safra, barsak hücreleri, tırnaklar, saç, dışkı ve idrardır. Günlük demir kaybı erişkin erkek ve kadında 1 mg civarı, menstruasyon sırasında 2 mg, gebelik ve laktasyonda ise 3 mg civarı şeklinde olmaktadır[40].

2.1.4.5 Klinik belirti ve bulguları

Demir eksikliği anemisi bazen asemptomatik olup laboratuvar incelemeleri sırasında tanı konulabilir. Bazen de genel klinik bulgular görülebilir. Demir eksikliği anemisinin klinik özellikleri; bireyin yaşına, aneminin süresine, şiddetine ve komorbid hastalık varlığına bağlıdır. En yaygın semptomu solukluktur. Özellikle deride, konjonktivada ve tırnak yataklarında görülmektedir [41]. DEA'ya sekonder olarak hipoksiye bağlı halsizlik, efor dispnesi, baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta dolgunluk, çınlama, senkop, taşikardi ve kardiyak sistolik üfürüm gibi belirtiler görülebilir. Ağır vakalarda istirahatte görülen dispne, anjina

pektoris ve hemodinamik instabilite, anoreksi, gastrointestinal belirtiler, sık tekrarlayan enfeksiyonlar ve mavi sklera görülebilir[16].

Halsizlik en önemli nonspesifik semptomudur. Diğer semptom ve bulgular konsantrasyon ve iş gücünde azalma şeklinde olup, vücut dokularına düşük oksijen iletimi ve demir içeren enzimlerin aktivitesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir[42, 43].

DEA vücutta hızlı turnover olan epitel hücrelerini etkileyerek cilt kuruluşuna, alopesiye ve koilonişi gelişmesine neden olabilir. Hafif ile orta derece DEA olan hastalarda dil papillalarında kayıp, ağır anemiklerde atrofik glossit de izlenebilir[44, 45]. Demir eksikliği anemisinin huzursuz bacak sendromu ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir[46].

Pagofajinin (buz yeme) demir eksikliği anemisi için spesifik olduğu düşünülmektedir. Besleyici değeri olmayan maddelerin en az 1 ay boyunca ısrarcı şekilde yenmesine pika denilmektedir. Pika birçok hastalıkta görülebilir. Demir eksikliği için spesifik değildir[47].

DEA çocuklarda büyüme gelişme geriliği ve nörogelişimsel bozukluklara yol açabilir[48, 49]. Gebelikte demir eksikliği anemisi kötü perinatal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen intrauterin gelişme geriliği, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlara yol açabilir. Maternal anemi aynı zamanda daha sonradan çocuklarda astım, şizofreni, alerji ve pulmoner fonksiyon bozukluklarına yol açabilir[50].

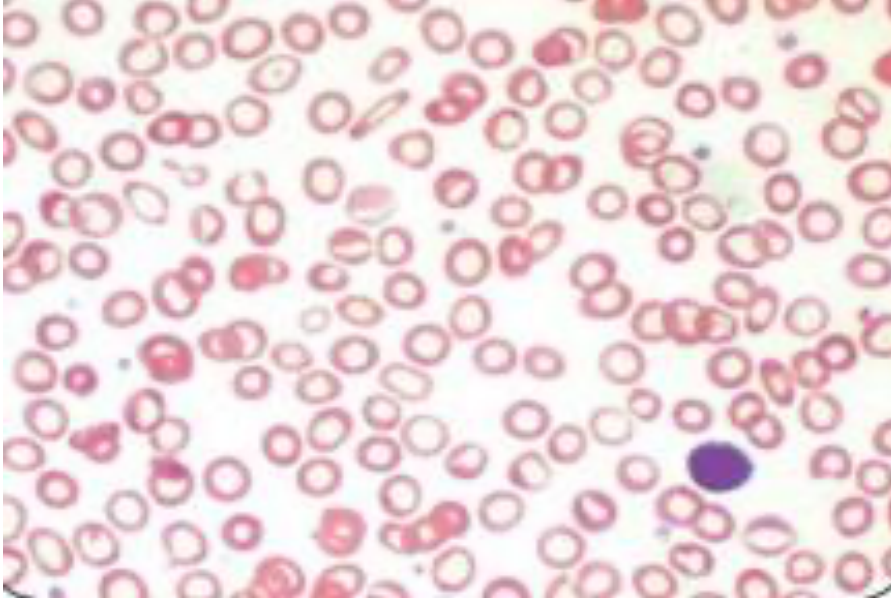
DEA'nde görülen semptomlar çok sık, sık ve nadir olarak sınıflanabilir[51].

Tablo 4 : DEA'de Görülen Semptomlar Ve Sıklıkları[51].

Semptom Sıklığı	Semptomlar
Çok Sık	Solukluk, Halsizlik, Baş Ağrısı, Dispne
Sık	Deride kuruluk, Atrofik glossit, Baş dönmesi, Bacakta uyuşma, Göğüs Ağrısı, Kardiyak üfürüm, Taşikardi, Nörolojik bozukluklar
Nadir	Hemodinamik bozukluk, Senkop, Koilonişya, Plummer Vinson

2.1.4.6 Demir eksikliği anemisi tanısı

Günlük pratikte DEA tanısı için kullanılan laboratuvar testleri tam kan sayımı, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu, ferritin, soluble transferrin receptor (sTfR) ve periferik yayma (PY) şeklindedir. Hemoglobin (Hb) konsantrasyonu ve eritrosit sayısı önemli tanısal değerlerdir. Demir durumunun değerlendirilmesi ilk olarak eritrositler ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi ile başlar. Başlangıç olarak MCV (ortalama eritrosit hacmi) değerlendirilir. $MCV < 95$ fL' olan hastaların serum ferritin düzeylerini kontrol ettirmeleri gerektiği öne sürülmüştür[52]. Farklı popülasyonlarda ferritin alt sınırı değişmektedir. Ferritin düzeylerindeki azalma vücutta depo demirin azaldığını gösterir ve mutlak demir eksikliğini yansıtır. Türk Hematoloji Derneği eritrosit hastalıkları kılavuzunda DEA tanısı için sınır ferritin düzeyi 12-15 $\mu\text{g/l}$ olarak belirlenmiştir. Ferritin, demir eksikliği anemisini en iyi gösteren testtir. Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan, inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında yanlış yüksek çıkabilir. Bu nedenle ferritin değeri düşük saptanmasa bile aneminin nedenleri arasında demir eksikliği anemisi dışlanamaz[53].



Şekil 3. DEA'nde Periferik Yayma[54].

Periferik yayma: Eritrositlerde mikrositoz, hipokromi, poikliositoz ve anizositoz saptanabilir.

Hemogram: Kanda, MCV ‘nin düşüklüğü mikrositer, MCH’ın düşüklüğü ise hipokromi olarak ifade edilir. DEA tanısı için bu değerlerin düşüklüğü şart değildir. DEA olan hastaların yaklaşık %40’ ında normositik eritrositler gözlenir[53]. RDW (eritrosit dağılım genişliği), eritrosit genişliği varyasyonunun bir ölçüsüdür ve RDW’nin yükselmesi anizositoz olarak ifade edilir. Anizositoz, DEA’nın erken dönemi, B12 vitamini eksikliği ve folik asit eksikliğinde de görülebilir. DEA olan hastaların kanında trombositoz da gözlenebilir.

Ferritin: Ferritin, dokularda depo demirin azaldığını göstererek mutlak demir eksikliğini yansıtır. Türk Hematoloji Derneği eritrosit hastalıkları kılavuzunda tanı için sınır değeri 12-15 mg/L olarak belirlenmiştir. Ferritin, demir eksikliği anemisini en iyi gösteren testtir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan böbrek yetmezliği, kronik enfeksiyonlar, malign hastalıklar ve inflasmasyon durumlarında tanıya yardımcı olması için ek tetkikler istenebilir[55].

Klinik olarak DEA düşünülürken serum ferritini normal/yüksek ise veya böbrek yetmezliği, kronik enfeksiyon, malign hastalıklar ve inflamasyon durumları mevcut ise tanıya yardımcı olması için ek tetkikler istenmelidir. Bu tetkikler Tablo 5 ‘te gösterilmiştir[15, 56, 57].

Tablo 5. Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Kullanılan Ek Tetkikler[15, 56, 57].

TETKİK	AÇIKLAMA	DEA
Serum demiri	Çeşitli durumlarda serum demir düzeyleri çok değişken olabileceği için tek başına yeterli değildir.	AZALIR
Transferrin	Demir elementinin kandaki taşıyıcı proteindir.	ARTAR
TDBK	Transferrin konsantrasyonu (mg / dL) 1.389 ile çarpılarak total demir bağlama kapasitesi (TDBK) elde edilir.	ARTAR
Transferrin saturasyonu (%)	Serum demiri / TDBK formülü ile hesaplanır. %20' nin altındaki değerler yetersiz demir kaynağını gösterir. Çok düşük (%15' ten az) değerler, demir eksikliğinin göstergesidir, ancak tek başına tanısal değer olarak yeterli değildir.	AZALIR
Soluble transferrin reseptör düzeyi (sTfR)	Demir eksikliği durumlarında, eritroid hücreler membranlarındaki TfR sayısını artırır. Artmış sTfR eritropoezi yansıtır. Enfeksiyon, kronik hastalıklar ve inflamasyondan durumlarından etkilenmez.	ARTAR
sTfR/log Ferritin indeksi	Oranın 1' den düşük olması kronik hastalık anemisi, 2' den yüksek olması DEA olarak değerlendirilir.	ARTAR
Retikülosit hemoglobin içeriği (CHR)	Eritropoetik süreçte son 3-4 gün içinde kullanılan fonksiyonel demir miktarını yansıtır. Normal değeri 31.2±1.6 pg' dir.	AZALIR
Serbest eritrosit protoporfirini (FEP)	Demir eksikliği olduğu zaman protoporfirin demir ile birleşip hem sentezini gerçekleştiremez ve normoblast içinde birikir.	ARTAR

DEA tanısı için altın standart, kemik iliği aspirasyonudur ancak günlük pratikte kullanılmamaktadır[15].

2.1.4.7 Ayırıcı tanı

Hipokrom mikrositer anemi yapan bütün nedenler demir eksikliği ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Depo demir düzeylerinde ki farklılıklar bu mikrositer anemileri ayırmadaki temel noktadır. Demir depolarının azaldığı tek anemi, demir eksikliği anemidir. Diğer anemilerde demir depoları artmış veya normal olarak seyreder[58].

Tablo 6’da, diğer hipokrom mikrositik anemi nedenleri göstermektedir.

Tablo 6. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı [58].

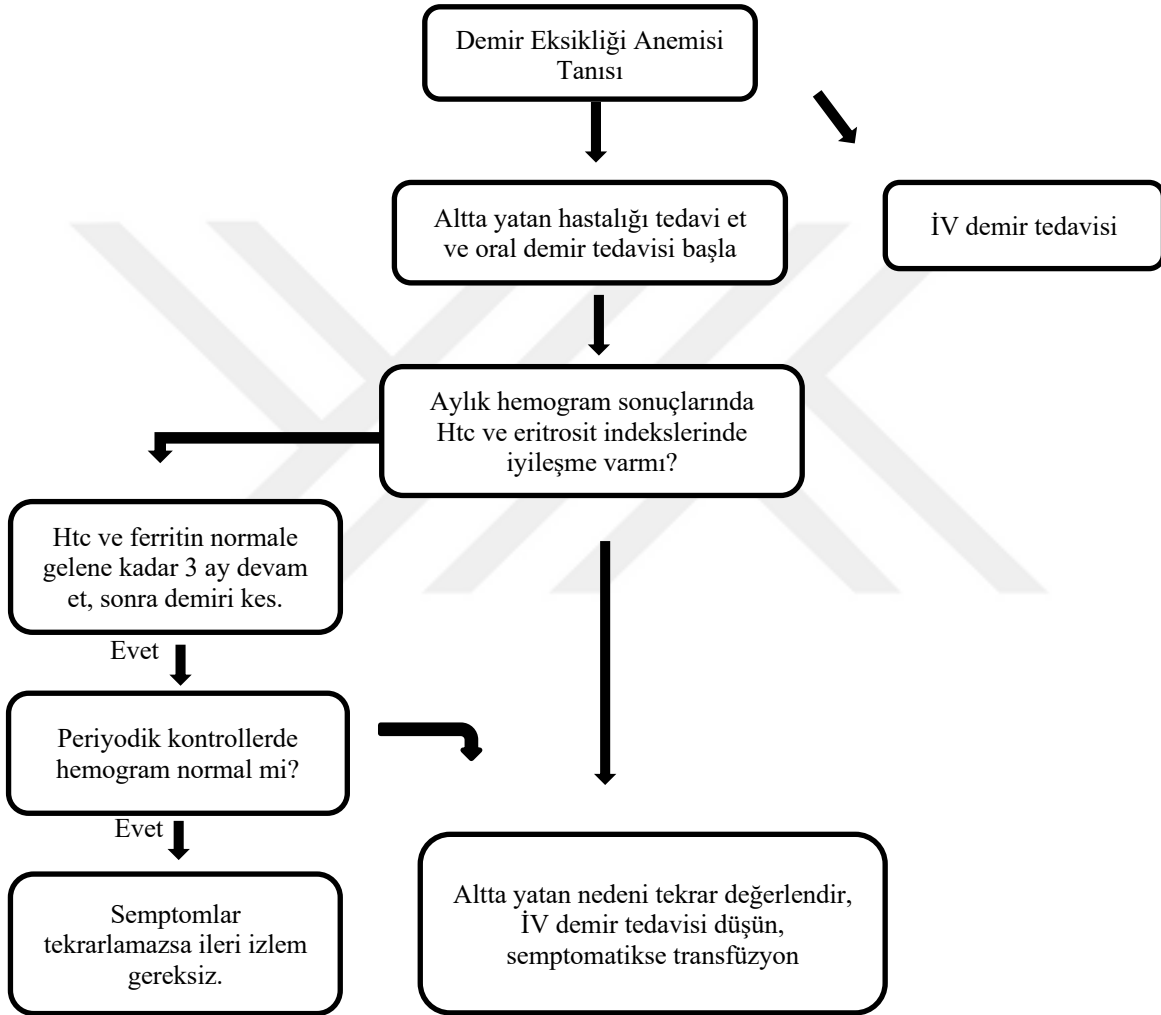
Bulgu	Demir Eksikliği	Kronik Hastalıklar	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	Azalmış,	N, Azalmış	Azalmış	Değişken
Serum Ferritin	Azalmış	N, Artmış	N	Artmış
TDBK	Artmış	Azalmış	N	N
Serum Demiri	Azalmış	Azalmış	N	Artmış
Transferin sat.	Azalmış	N, Azalmış	N	N, Artmış
HbA₂, HbF	N	N	N, Beta Artmış	N
Hb	Azalmış	Azalmış	N, Azalmış	Azalmış
Retikülosit	Azalmış	N	N, Artmış	N

(Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, Sat.: Satürasyon)

2.1.4.8 DEA tedavisi

Demir eksikliği anemisi, semptomatik veya asemptomatik olmasına bakılmaksızın tedavi edilmelidir. Demir eksikliğinin mutlaka nedeni araştırılmalıdır ve demir replasmanı yapılmasının yanında disiplinli bir klinik yaklaşım gerektirir. Özellikle postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde görülen demir eksikliği anemisi gastrointestinal sistem kaynaklı bir malignite açısından dikkat gerektirmektedir.

Tedavide oral, intramusküler ve intravenöz yol seçenekleri vardır. Tedavinin seçimi ve uygulama yolu aneminin derecesine, altta yatan nedene, klinik duruma (yaş, cinsiyet, süre) ve bazı durumlarda hasta tercihinin bağlıdır. Hemoglobin değerleri çok düşük olan, semptomatik olan veya ciddi kardiyak ve pulmoner hastalığı olan hastalarda eritrosit transfüzyonu tedavide ilk basamak olarak değerlendirilmelidir[59]. Tedavi belirli bir algoritmaya göre düzenlenmektedir[60].



Şekil 4. Erişkinlerde DEA Tedavisi Algoritması[60].

Ferröz sülfat, oral demir tedavisinde en sık tercih edilen preparattır. Eşit miktarda verilen ferröz glukonat ve ferröz fumarat da tercih edilebilir [61, 62]. Oral demir tedavisi aç karna yapılmalıdır. Tok karna yapılan tedavilerde demir emilimi azalır. Et, balık, portakal suyu demir emilimini artırırken; tahıl ürünleri, çay, süt, mide pH'ını artıran ilaçlar (antiasit, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokörleri) ve fitatlar demir emilimini azaltır. Demir preparatları uygun dozda günde 1 kez veya bölünerek alınabilir[63, 64]. Demir tedavisi en az 6 ay boyunca devam etmelidir. Çünkü demir depoları 6 ayda dolmaktadır. Oral demir tedavisi

alan hastalarda görülen başlıca yan etkiler midede yanma, mide bulantısı, kramp ve ishaldir. Demir eksikliği olan hastalarda oral demir tedavisine yanıt olmadığı zaman; yanlış tanı , uygunsuz doz, demir kaybının devam etmesi ve demir malabsorbsiyonu düşünülmelidir[65, 66]. Türk Hematoloji Derneği (THD) yetişkinlerde günlük doz olarak 180 mg elementer demir önermektedir. Tedavi edici dozlar hastaların kliniği, ferritin düzeyleri, yaş ve yan etkilere bağlı olarak 100-200 mg arasında değişebilir. Demirin en iyi absorbe olan hali ferröz demir tuzlarıdır. Hemogloblin değeri düzeldikten sonra demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha demir tedavisine devam edilmelidir. Oral demir tedavisiyle gaita rengi koyulaşabilir [67]. Kullanılan oral preparatlar ve kullanım dozları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 7), [68].

Tablo 7. Oral Demir Formları ve Erişkin Tedavi Dozları[68].

Formu	Formülü	Tedavi Dozu
Ferröz fumarat	100 mg tablet 175 mg tablet	1-2x1
Ferröz glukonat	80 mg tablet	1-3x1
Ferröz sülfat	80 mg tablet	1-3x1

Parenteral demir tedavisi, oral demir tedavisine uyumsuzluk veya intolerans, derin anemi, ciddi kan kaybı, gastrointestinal hastalıklar (ülseratif kolit vb), demir emilim bozukluğu, hemodiyaliz gibi durumlarda tercih edilmelidir.

Hipotansiyon, ishal, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, anafilaksi parenteral tedavinin erken dönem yan etkileri olarak karşımıza çıkabilir. Geç dönemde ise miyalji, artralji, lenfadenopati ve ateş şeklinde etkiler görülebilir[67].

Parenteral demir tedavisinin formları ve dozları aşağıdaki tablodaki gibidir.(Tablo 8),[15].

Tablo 8. Parenteral Demir Tedavisi ve Dozları[15].

Demirin Formu	Standart Doz	Tek Seferdeki Maksimum Doz
Ferrik glukonat	125 mg/10-60 dk	250 mg/60 dk
Demir sükroz	100-400 mg/2-90dk	300 mg/2 saat
Düşük molekül ağırlıklı demir dekstran	100 mg/2 dk	1000 mg/1-4 saat
Ferrik karboksimaltoz	750-1000 mg/15-30 dk	750-1000 mg/15-30 dk

Hastalara oral tedavi başlandıktan yaklaşık 4 hafta sonra kontrol tetkikleri planlanır. Hemogloblin değerinde 1-2 g/dl artış görülmesi beklenir. Yaklaşık 4 hafta sonraki süreçte demir depolarının normal düzeylerine gelmesi beklenir ve demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha tedavi önerilmektedir. Parenteral demir tedavisi başlanan hastalarda ise 4-8 hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir[15].

2.2 Diyabetes Mellitus

2.2.1 Diyabetes mellitus tanımı

Diyabetes mellitus , pankreas hücrelerinden salınan insülin eksikliği , yokluğu yada insülinin etkisindeki bozukluklar sonucunda kan glukoz seviyesinin yükselmesi ve buna bağlı olarak gelişen organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı akut ve kronik komplikasyonların görüldüğü bir metabolizma bozukluğudur[69].

2.2.2 Diyabetes mellitus epidemiyolojisi

Diyabet, düşük ve orta gelirli ülkelerin kırsal kesimleri de dahil olmak üzere tüm bölgelerde yaygın olarak bulunur. Diyabetes mellitus sayısı giderek artmaktadır, DSÖ 2014 yılında dünyada 422 milyon diyabetli insanın olduğunu tahmin etmektedir[70]. Diyabet artışının önüne geçilmezse , 2045 yılında en az 629 milyon insan diyabet olacaktır [71]. DM her yıl yaklaşık 4 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır[70]. DM, bireyin ailesini ve tüm toplumları etkilemektedir. Geniş sosyo-ekonomik sonuçları bulunmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ulusal üretkenliği ve ekonomiyi tehdit etmektedir[72]. Türkiye Diyabet

Epidemiyoloji (TURDEP-II) çalışması verilerine göre diyabetik hastaların %45,5'i hastalıklarını bilmemektedir. Türkiye'de 1999 yılında yapılan TURDEP verilerine göre DM prevalans oranı %6,7 bulunmuştur[73]. 2010 yılında yapılmış olan TURDEP-2 tarama çalışmasında ise prevalansın %13,7'ye çıktığı görülmüştür. Ülkemizde beklenenin çok üzerinde bir artış olduğu görülmektedir. Bir başka önemli sonuç da Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre 5 yaş daha erken başladığını ortaya koymaktadır[74].

DM'nin erken asemptomatik bir aşaması olması, asemptomatik aşamada erken tedavinin uzun dönem komplikasyonları önlemesi, uygun ve maliyetli bir tarama testinin olması ve etkin bir tedavisinin olması nedeniyle taranması önerilen bir hastalıktır[75].

2.2.3 Diyabetes mellitus sınıflandırılması

Diyabetes mellitus dört klinik tipe ayrılmaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet olarak bilinmektedir. Aşağıdaki tabloda diyabet sınıflandırılması gösterilmiştir[76].

Tablo 9: Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması [76].

I. Tip 1 Diyabetes Mellitus	<ul style="list-style-type: none">• İmmün Aracılı• İdiyopatik
II. Tip 2 Diyabetes Mellitus	
III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	<ul style="list-style-type: none">• β hücresi fonksiyonu, insülin etkisi genetik defektleri ve pankreasın ekzokrin hastalıkları• Enfeksiyonlar• İlaç ve kimyasallar• Endokrinopatiler• İmmün-aracılı diyabetin nadir formları• Diyabetle birlikte görülebilen genetik sendromlar

2.2.3.1 Tip 1 DM

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğinin olduğu, otoimmün ve non-otoimmün mekanizmalarla beta hücre yıkımının olduğu formdur. Okul öncesi dönem, puberte dönemi ve geç adolesan dönemde olmak üzere üç pik görülür. Genellikle 30 yaşından önce başlamaktadır. Genellikle tip 1 DM hastaları zayıf ya da normal kilodadır.

Son yıllarda fenotip açısından tip 2 diyabete benzeyen ve kilolu/obez kişilerde görülen Double diyabet (Hibrid diyabet, Dual diyabet) veya Tip 3 diyabet olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu tanımlanmıştır.

Erkekler ve kadınlarda eşit derecede görülür[77]. İnsülin erişimi sınırlı olan düşük gelirli ülkelerde prognoz çok kötüdür. Enfeksiyon ve stres varlığında hızla şiddetli hiperglisemi veya ketoasidozise dönüşebilen hiperglisemiye neden olabilir. T1DM'de, kanda ve idrarda düşük veya saptanamayan C-peptit seviyeleri görülmekle birlikte insülin sekresyonu çok azdır veya hiç yoktur. T1DM'li kişilerde obezite sıklığı , genel popülasyondaki obezite ile paraleldir[78].

T1DM tanısında adacık otoantikörlerinin ölçülmesi, etiyolojisi ve patogenezinin yardımcı olduğu için oldukça önemlidir. Adacık otoantikörlerinin ölçülmesi klinik uygulamada sık kullanılsa da, T1DM veya T2DM ayırımında rol oynayabilir[79].

2.2.3.2 Tip 2 DM

Tip 2 DM prevalansı, giderek artarak tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tip 2 DM diyabetin en sık görülen formudur ve tip 2 DM etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır[80]. Tüm diyabetes mellituslu hastaların %90-95'ini tip 2 DM 'li hastalar oluşturur. Pankreas hücrelerinden insülin sekresyonunda ve insülinin periferik hücrelerdeki etkisinde ortaya çıkan bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Genellikle insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür[81]. Son 10 yılda obezitenin artmasıyla birlikte, çocukluk ve adolesan çağlarında çıkan tip 2 DM vakaları artmış olsa bile genelde 30 yaş sonrasında ortaya çıkar. Güçlü genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede diyabet sıklığı arttıkça sonraki nesillerde görülme riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar genellikle obez veya kiloludur. Uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde diyabetik ketoasidoz (DKA) görülebilir. Çoğu hastada sinsi başlangıçlıdır ve asemptomatik olabilir. Ancak bazı hastalarda bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde

gecikme görülebilir[76]. Beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci oluşumunda yaş, etnik farklılıklar ve obezitenin belirleyici olduğu ileri sürülmektedir[82]. İnsülin, hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanarak glukoz metabolizması üzerindeki biyolojik etkilerini gösterir.

Bu reseptörlere insülinin bağlanmasıyla reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve ikincil habercilerin fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonları ile hücre içi glukoz metabolizması uyarılır. Tip 2 DM'nin temeli insülin direncidir. İnsülin direnci hücrede prereseptör, reseptör veya postreseptör düzeyde meydana gelebilir. Kas, karaciğer ve yağ dokusu insülin direncinde önemli rol oynar[83]. Aşırı kilo, fiziksel aktivite azlığı, ileri yaş, hamilelik, sigara, enfeksiyon, travma, yetersiz beslenme, cerrahi operasyonlar ve kullanılan ilaçlar (b- bloker, diüretik, steroid, oral kontraseptifler) insülin direncinin risk faktörleridir. İnsülin direnci ölçümünde klinik pratikte HOMA-IR kullanılır[84].

2.2.4 Diyabet tanı ve tarama kriterleri

Diyabetes Mellitus tanısında, Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı rapora göre, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre standardize edilmesi koşulu ile % 6,5 (48 mmol/mol)'a eşit ya da daha yüksek HbA1c değerinin tanı testi parametrelerinden biri olarak kullanılabilmesi önerilmiştir[85]. DM tanısı açlık plazma glukoz düzeyinin en az 2 ardışık ölçümde ≥ 126 mg/dl olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde ölçülen ve açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması buna polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi ve ikinci bir ölçüm ile doğrulama kaydıyla tanı konulabilir. Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl üstünde olan ve diyabet açısından yüksek risk bulunan bireylerde kesin tanı için OGTT yapılması planlanmalıdır[86]. Uzun dönem glisemik maruziyeti göstermesi, biyolojik varyasyonunun daha az oluşu, açlık gibi zorunluluklara ihtiyaç duyulmaması ve plazma glukoz düzeylerinde meydana gelen anlık değişimlerinden etkilenmemesi HbA1c için önemli avantajlardır. Bu avantajlar göz önüne alındığında HbA1c ölçümünün, glukoz ölçümüne kıyasla DM tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde giderek daha fazla klinik önem kazandığı söylenebilir[87].

Diyabet için risk faktörü olmayan ve beden kitle indeksi (BKİ) normal olan 40 yaş üzeri erişkinlerde periyodik olarak diyabet taraması önerilir. Diyabet için risk faktörü olan ve BKİ 25 kg/m² üstü olan bireylerde herhangi bir yaşta diyabet taramasına başlanabilir[88].

Diyabetes mellitus için risk faktörleri;

- Birinci ve ikinci derece akrabasında diyabetes mellitusu olanlar
- Sık diyabet tanısı alan toplumlarda yaşayan kişiler
- Yüksek kiloda bebek doğuran veya gestasyonel diyabeti olan kadınlar
- Düşük doğum ağırlığı öyküsü olanlar
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemi (HDL Kolesterol ≤ 35 mg/dl ya da Trigliserid ≥ 250 mg/dl)
- Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ya da bozulmuş açlık glukozu (BAG)
- Polikistik over sendromu (PKOS)
- Koroner, periferik ya da serebrovasküler hastalığı bulunanlar
- Sedanter yaşam, yanlış beslenme ve yetersiz fiziksel aktivite
- Antipsikotik ilaç kullanımı
- Solid organ transplantasyonu olan hastalar[89].

Diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması durumunda konur[90].

1. Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl (en az 8 saatlik açlık sonrası)
2. Diyabetes mellitus semptomları ile birlikte ≥ 200 mg/dl plazma glukoz düzeyi saptanması:

Günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz değeri ve poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı bulgularının olması.

3. OGTT yapılan ve 2. Saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl olması
4. HbA1c düzeyi > 6.5 olması

Tablo 10. DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı

Kriterleri.[76]

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG (>8 saat açlıkta)	≥ 126mg/dl	100-125mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75 gr glukoz)	≥200mg/dl	< 140 mg /dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
A1c	≥ %6.5	-	-	-	% 5.7-6.4

Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/ dl üstünde olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde kesin tanı için OGTT yapılmalıdır[86].

Normalden yüksek kan glukoz düzeyine sahip ancak diyabet tanısı için yeterli yükseklikte glukoz düzeyi olmayan, bireylerin bulunduğu bir grup daha tanımlanmıştır. Prediyabet olarak tanımlanan bu grubun kan glukoz değerleri Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olarak tanımlanmıştır.

2.3 Glikolize olmuş protein HbA1c

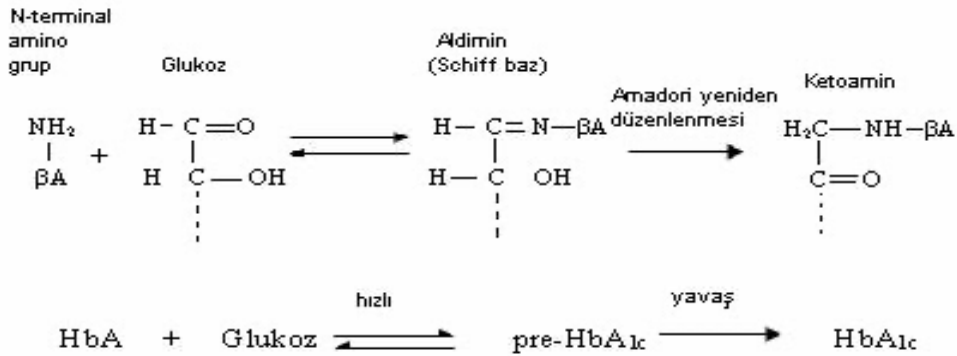
Karbonhidrat molekülünün, enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla protein moleküllerine bağlanmasıyla oluşan glikoproteinler, birçok fizyolojik olayda görev alırlar. Glukozun proteinlere bağlanması, non-enzimatik glikozillenme olarak adlandırılır. Bu bağlanma protein moleküllerinden serin, treonin, asparajin ve hidroksilizin aminoasidleri ve glukoz, galaktoz, fruktoz, mannoz, N-asetil mannozamin ve N-asetil glukozamin arasında meydana gelir[91]. Yetişkinlerde HbA 2 alfa ve 2 beta şeklinde olmak üzere toplam 4 adet polipeptid zincir vardır. Bu polipeptitler hemoglobinin %97'sini oluşturur. HbA1a, HbA1b ve

HbA1c olarak adlandırılan hemoglobinler, HbA1'in kromatografik analiziyle ortaya çıkar ve bunlara glikolize hemoglobinler denir[92].

Tablo 11: Glikehemoglobinlerin Özellikleri[92].

Hemoglobin Tipi	Özellikleri
HbA _{1a1}	Beta zincirinin N-terminal ucuna Fruktoz 1,6 Bifosfat'ın ekli olduğu HbA ₁
HbA _{1a2}	Beta zincirinin N-terminal ucuna Glukoz 6 Fosfat'ın ekli olduğu HbA ₁
HbA _{1a}	HbA _{1a1} ve HbA _{1a2} 'den oluşur
HbA _{1b}	Beta zincirinin N-terminal ucuna pirüvik asidin ekli olduğu HbA
HbA _{1c}	Beta zincirinin N-terminal ucundaki valine glukozun ekli olduğu HbA
Pre-HbA _{1c}	Aldimin (schiff baz): HbA _{1c} 'nin sentezindeki kararsız ara ünit
HbA ₁	HbA _{1a} , HbA _{1b} ve HbA _{1c} den oluşur
Total glikehemoglobin HbA _{1c} ve diğer hemoglobinlerden oluşur	

Glikozile hemoglobinlerin %80'ini oluşturan HbA1c molekülü aslında yapı olarak HbA ile benzerdir ancak ikisi arasındaki tek fark HbA1c'nin beta zincirinin N-terminal ucundaki valin aminoasidinin üzerine glukoz eklenmesiyle oluşan pre-HbA1c adıyla adlandırılan kararsız bir schiff bazıdır. Oluşan bu schiff bazı Amadori reaksiyonuna yönelerek kararlı ketoamin, HbA1c oluşturur. (Şekil 5)[93, 94].



Şekil 5. HbA1c Sentezi [93, 94].

Glikozile hemoglobin sentezi geri dönüşümsüz bir reaksiyondur. Glukoz konsantrasyonuna ve eritrositlerin yaşam süresine bağlı olarak miktarı değişebilir. Ghb oluşumuna plazma glukoz konsantrasyonunun son haftalardaki düzeyleri önceki seviyelere oranla daha yüksek oranda katkı sağlar. HbA1c'nin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 35 gündür. Eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklar, glikozile hemoglobin düzeyini önemli ölçüde azaltarak HbA1c' nin doğru bir şekilde yorumlanması zorlaştırır. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda yaşlı eritrositlerin normalden yüksek oranda görülmesi nedeniyle HbA1c düzeyi daha yüksek saptanabilir. Ayrıca HbF, HbS, HbC gibi varyant hemoglobinlerin varlığında analiz metoduna göre GHb seviyeleri düşük veya yüksek çıkabilir[95]. Hemolitik anemi ve akut kanama gibi yaşlı eritrositlerin genç olanlara göre azaldığı vakalarda ise HbA1c seviyeleri normalden düşük saptanabilir. Yine akut/kronik hastalığı ve üremisi olan hastalarda eritrosit yaşam süresinin kılmasından dolayı HbA1c düzeyi normalden daha düşük bulunur[96].

HbA1c için belirlenen referans aralık (normal değerler) % 4-6 arasındadır. Ancak ADA'nın önerisine göre her hasta için ayrı risk düzeyine göre kişisel hedefler belirlemek gerekse de, diyabetik hastaların tedavisinde öncelikli amaç, HbA1c seviyelerini % 7'nin altında tutmak olmalıdır. % 8'den fazla olan HbA1c düzeylerinde ise, tedavi protokolünü yeniden düzenlemek gerekir[97]. HbA1c'nin ölçümünde iyon değiştirme kromatografisi, HPLC, izoelektrik fokuslama yöntemleri, yük farklılığı tekniği ile affinite kromatografisi, immunassay yöntemleri kullanılmaktadır. Tüm bu metotlar da total hemoglobin değerinin yüzdesi olarak ifade edilir[98].

Tablo 12. HbA1c ile Ortalama Plazma Glukoz Değeri Arasındaki İlişki[99].

HbA1c (%)	Yaklaşık plazma glukoz düzeyi (mg/dL)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298
13	326

ADA (American Diabet Association) kılavuzlarında glisemik açıdan stabil olan bireylerde senede en az 2 kere; tedavisi değiştirilen veya glisemik açıdan stabil olmayan, glukoz regülasyonu sağlanamamış bireylerde senede 4 defa HbA1c ölçülmesi önerilmiştir. ADA kılavuzlarında, hastanın kronolojik yaşından ziyade yaşam beklentisinin dikkate alındığı glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesi önerisinde bulunmuştur[100].

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arasında, herhangi bir böbrek hastalığı, hemoglobinopatisi, kan kaybı, kronik alkol alımı ve diyabetes mellitusu olmayan hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları sorgulanmıştır. Muayene sırasında bakılmış olan vücut ölçümlerinden boy, kilo, BKİ ile tedavi öncesi ve 8-12 haftalık tedavi sonrası bakılmış olan kan tahlillerinden tam kan, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, glukoz, insulin, HOMA-IR, HBA1c, AST, ALT, üre, kreatinin, LDL, TG değerlendirilmiştir.

3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmamıza Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş arası DEA'sı olan ve demir tedavisi almış hastalar dahil edilmiştir.

3.3 Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

Çalışmamıza diyabetes mellitus, böbrek hastalığı, kan kaybı, hemoglobinopatisi olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.4 İstatiksel Analiz

SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerde bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmaları veriler normal dağılmadığı için, Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Sürekli verilerde bağımlı iki grup karşılaştırmaları veriler normal dağıldığında Bağımlı örneklem t testi, normal dağılmadığında Wilcoxon t testi ile değerlendirildi. Sürekli veriler arası ilişki, normal dağılım gösterilmediği için Spearman korelasyon testi ile bakıldı, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada incelenen, demir tedavisi verilen hastanın tümü (%100) kadın cinsiyetteydi. Hastaların yaş medyan değeri 37,5(19-52)'du. Hastaların boy ortalaması 1,62±0,06 iken, kilo medyan değeri 69,5(48-118,5)'tu. Hastaların BMI (Body Mass Index) ortalaması 26,6±5,64 iken, bu hastaların 5(%6,8)'i zayıf, 20(%27)'si normal kilolu, 30(%40,5)'u fazla kilolu, 16(%21,6)'sı obez, 3(%4,1)'ü morbid obez sınıfındaydı. Hastaların bel çevresi ortalama değeri 86,3±13,2'tü(Tablo4.1).

Tablo 4.1: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Karakteristik Özellikleri

Özellik	N =74
Cinsiyet n (%)	
Kadın	74(%100)
Yaş ^a	37,5(19-52)
Boy (m) ^b	1,62±0,06
Kilo (kg) ^a	69,5(48-118,5)
BMI (kg/m ²) ^{a*}	26,6±5,64
BMI n (%)	
Zayıf	5(%6,8)
Normal Kilolu	20(%27)
Fazla Kilolu	30(%40,5)
Obez	16(%21,6)
Morbid Obez	3(%4,1)
Bel Çevresi(cm) ^b	86,3±13,2

^aMedyan(minimum-maksimum) ^bOrtalama ± Standart Sapma *Body Mass Index

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi hemoglobin medyan değeri 10,37(6,48-11,8) g/dL iken, tedavi sonrası hemoglobin medyan değeri 13,23(10,94-14,7) g/dL'di ve iki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark

bulunmuştur($p<0,001$). Hastaların tedavi öncesi hematokrit ortalama değeri $32,51\pm 3,29$ iken, tedavi sonrası hematokrit ortalama değeri $39,98\pm 2,85$ 'dir. Bu iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur($p<0,001$). Hastaların tedavi öncesi MCV ortalama değeri $74,03\pm 7,78$ fl iken, tedavi sonrası ortalama değeri $84,91\pm 5,51$ fl'dir ve iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur($p<0,001$)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Klinik Parametre	Tedavi Öncesi Değer	Tedavi Sonrası Değer	p Değeri
Hemoglobin(g/dL) ¹	10,37(6,48-11,8)	13,23(10,94-14,7)	<0,001 ^a
Hematokrit (%) ²	32,51±3,29	39,98±2,85	<0,001 ^b
MCV(fl) ²	74,03±7,78	84,91±5,51	<0,001 ^b

¹Medyan (Minimum-Maksimum) ²Ortalama ± Standart Sapma ^aWilcoxon T Testi ^bPaired T-Test

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi ferritin medyan değeri $2,22(1-8,33)$ ml/ng iken tedavi sonrası ferritin medyan değeri $84,45(8,3-1162,8)$ ml/ng'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur($p<0,001$). Hastaların tedavi öncesi Total Demir Bağlama Kapasitesi medyan değeri $396,5(30-537)$ ug/dL iken tedavi sonrası öncesi Total Demir Bağlama Kapasitesi medyan değeri $258,5(168-385)$ ug/dL'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur($p<0,001$). Hastaların tedavi öncesi demir medyan değeri $22(1,67-95)$ ng/dl iken tedavi sonrası öncesi demir medyan değeri $85,5(30-170)$ ng/dl'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur($p<0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Klinik Parametre	Tedavi Öncesi Değer¹	Tedavi Sonrası Değer¹	p^a Değeri
Ferritin(ml/ng)	2,22(1-8,33)	84,45(8,3-1162,8)	<0,001
TDBK(ug/dL)*	396,5(30-537)	258,5(168-385)	<0,001
Demir(ng/dl)	22(1,67-95)	85,5(30-170)	<0,001

¹Medyan (Minimum-Maksimum) ^aWilcoxon T Testi *Total Demir Bağlama Kapasitesi

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi üre medyan değeri 21,5(9-46) mg/dl iken, tedavi sonrası üre medyan değeri 22(10-47) mg/dl'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,477). Hastaların tedavi öncesi kreatinin ortalama değeri 0,69±0,06 mg/dl iken, tedavi sonrası kreatinin ortalama değeri 0,69±0,07 mg/dl'dir. İki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,979). Hastaların tedavi öncesi AST ortalama değeri 17,83±4,2 IU/L iken, tedavi sonrası AST ortalama değeri 18,79±6,38 IU/L'dir. İki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,179). Hastaların tedavi öncesi ALT medyan değeri 14(7-51) IU/L iken, tedavi sonrası ALT medyan değeri 18(8-79) IU/L'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur(p=0,013). Hastaların tedavi öncesi B12 medyan değeri 262(127-540) pg/ml iken, tedavi sonrası B12 medyan değeri 354,5(127-1345) pg/ml'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur(p<0,001). Hastaların tedavi öncesi folat medyan değeri 6,1(2,5-14,4) ng/ml iken, tedavi sonrası folat medyan değeri 6(2,5-14,4) ng/ml'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,096). Hastaların tedavi öncesi LDL medyan değeri 113(50,8-267,4) mg/dL iken, tedavi sonrası LDL medyan değeri 109,4(59,5-217,3) mg/dL'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,275). Hastaların tedavi öncesi trigliserit medyan değeri 85,5(36-223) mg/dL iken, tedavi sonrası trigliserit medyan değeri 83(41-754) mg/dL'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,286) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Klinik Parametre	Tedavi Öncesi Değer	Tedavi Sonrası Değer	p Değeri
Üre(mg/dl) ¹	21,5(9-46)	22(10-47)	0,477 ^a
Kreatinin(mg/dl) ²	0,69±0,06	0,69±0,07	0,979 ^b
AST(IU/L) ²	17,83±4,2	18,79±6,38	0,179 ^b
ALT(IU/L) ¹	14(7-51)	18(8-79)	0,013 ^a
B12(pg/ml) ¹	262(127-540)	354,5(127-1345)	<0,001 ^a
Folat(ng/ml) ¹	6,1(2,5-14,4)	6(2,5-14,4)	0,096 ^a
LDL(mg/dL) ¹	113(50,8-267,4)	109,4(59,5-217,3)	0,275 ^a
TG(mg/dL)* ¹	85,5(36-223)	83(41-754)	0,286 ^a

¹Medyan (Minimum-Maksimum) ²Ortalama ± Standart Sapma ^aWilcoxon T Testi ^bPaired T-Test *Trigliserit

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi glukoz ortalama değeri 91,27±8,5 mg/dl iken, tedavi sonrası glukoz ortalama değeri 88,32±9,37 mg/dl'dir ve iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur(p=0,008). Hastaların tedavi öncesi HOMA-IR medyan değeri 1,92(0,57-6,28) mmol/L iken, tedavi sonrası HOMA-IR medyan değeri 1,74(0,49-10,39) mmol/L'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,159). Hastaların tedavi öncesi insülin medyan değeri 8,4(2,3-23,3) IU iken, tedavi sonrası insülin medyan değeri 7,9(2,8-46,8) IU'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur(p=0,717)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Klinik Parametre	Tedavi Öncesi Değer	Tedavi Sonrası Değer	p Değeri
Glukoz(mg/dl) ²	91,27±8,5	88,32±9,37	0,008 ^b
HOMA-IR(mmol/L) ¹	1,92(0,57-6,28)	1,74(0,49-10,39)	0,159 ^a
İnsülin(IU) ¹	8,4(2,3-23,3)	7,9(2,8-46,8)	0,717 ^a

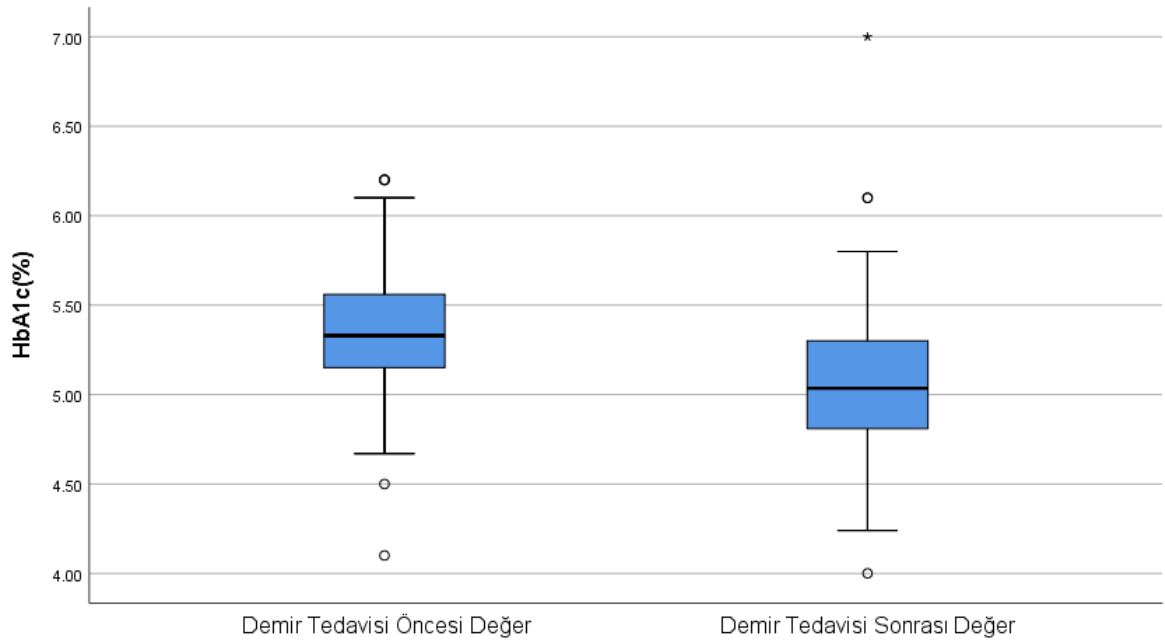
¹Medyan (Minimum-Maksimum) ²Ortalama ± Standart Sapma ^aWilcoxon T Testi ^bPaired T-Test

Demir tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan HbA1c (%) değerlerine baktığımızda; hastaların tedavi öncesi HbA1c ortalama değeri $5,33 \pm 0,37$ iken, tedavi sonrası HbA1c ortalama değeri $5,08 \pm 0,44$ 'dir ve iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HbA1c Değerinin Değerlendirilmesi

Klinik Parametre	Tedavi Öncesi Değer	Tedavi Sonrası Değer	p Değeri
HbA1c (%) ¹	$5,33 \pm 0,37$	$5,08 \pm 0,44$	$< 0,001^a$

¹Ortalama \pm Standart Sapma ^aPaired T-Test



Şekil 6: Demir Tedavisi Verilen Hastaların Kan HbA1c Düzeylerindeki Değişim

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi sonrası kan HbA1c(%) düzeylerindeki değişimi inceleyecek olduğumuzda; BMI'ne göre, zayıf sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,81(-0,93-(-0,04))$, normal kilolu sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,33(-1,07-(0,62))$, fazla kilolu sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,21((-0,76)-0,9)$, obez sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,19(-0,52-0,8)$, morbid obez

sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri -0,18(-0,24-0,18)'di. Hastaların kan HbA1c(%) düzeyindeki değişiminde BMI grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir(p=0,190).

Demir tedavisi verilen hastaların kan parametreleri ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasındaki ilişkiye bakacak olursak; hemoglobinin(g/dL), hematokrit (%), MCV (fl) parametrelerinde demir tedavisine bağlı olan değişimler ile HbA1c (%) değerlerindeki değişim arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmamıştır (sırasıyla p=0,864, p=0,515, p=0,820) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Demir Tedavisi Alan Hastaların Kan Parametreleri ile HbA1c Değerlerindeki Değişim Arasındaki İlişki

Klinik Parametre	Hemoglobin(g/dL)	Hematokrit (%)	MCV(fl)
HbA1c (%) ¹	-0,02	-0,07	-0,027

¹Spearman Korelasyon Değeri(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) *p<0.05 **p<0.01

Demir tedavisi verilen hastaların kan parametreleri ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasındaki ilişkiye bakacak olursak; ferritin(ml/ng), Total Demir Bağlama Kapasitesi(ug/dL), demir(ng/dl) parametrelerinde demir tedavisine bağlı olan değişimler ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmamıştır (sırasıyla p=0,565, p=0,051, p=0,323) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Demir Tedavisi Alan Hastaların Kan Parametreleri ile HbA1c Değerlerindeki Değişim Arasındaki İlişki

Klinik Parametre	Ferritin(ml/ng)	TDBK(ug/dL)²	Demir(ng/dl)
HbA1c (%) ¹	-0,06	0,228	-0,11

¹Spearman Korelasyon Değeri(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) *p<0.05 **p<0.01 ²Total Demir Bağlama Kapasitesi

Demir tedavisi verilen hastaların kan parametreleri ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasındaki ilişkiye bakacak olursak; glukoz(mg/dl), HOMA-IR (mmol/L), İnsülin (IU) parametrelerinde demir tedavisine bağlı olan değişimler ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim

arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,280$, $p=0,958$, $p=0,943$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Demir Tedavisi Alan Hastaların Kan Parametreleri ile HbA1c Değerlerindeki Değişim Arasındaki İlişki

Klinik Parametre	Glukoz(mg/dl)	HOMA-IR(mmol/L)	İnsülin(IU)
HbA1c (%) ¹	0,127	-0,006	-0,008

¹Spearman Korelasyon Değeri(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) * $p<0.05$ ** $p<0.01$

5. TARTIŞMA

Anemi, kandaki eritrosit ve hemoglobin değerinin yaş ve cinsiyete göre normal kabul edilen değer aralığının altında olmasına denilmektedir. Yaygın olarak hemoglobin ve hematokrit değerleri kullanılarak teşhis edilir. Mikrositer anemilerin en sık sebebi ise demir eksikliği anemisi[1].

Anemi oldukça sık görülen bir hematolojik hastalık olup Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı son çalışmalara göre dünya nüfusunun %24.8'i anemik olarak saptanmıştır[9]. Demir eksikliğinin, kemik iliğinde eritropoetik sürecin ve hemoglobin üretiminin bozulmasına neden olduğu duruma demir eksikliği anemisi denir[12].

Demir, birçok fizyolojik olayda rolü olan ve organizma için esansiyel bir elementtir. İnsan vücudunda yaklaşık olarak 3,5 gram demir bulunmaktadır. Demir elementinin yaklaşık %65'i hemoglobinlerde, %10'u ise miyoglobinler, enzimler ve diğer dokularda bulunur. Kalan demir karaciğer, kemik iliği ve makrofajlarda depolanmaktadır[18, 19]. Oksijen ve demir yetersizliğine bağlı olarak hücrelerde moleküler ve biyokimyasal düzeylerde değişiklikler meydana gelmektedir. Gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücre fonksiyonlarında, büyüme ve gelişmede, motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fiziki kapasitede, immün sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır[101]. Demir eksikliği anemisi eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz görülmesi, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferrin saturasyonunun % 15'in altında olması ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir[13].

Diyabetes mellitus , pankreas hücrelerinden salınan insülin hormon eksikliği , yokluğu yada insülinin hedef doku etkisindeki bozukluklar sonucunda kan glukoz seviyesinin yükselmesi ve buna bağlı olarak gelişen, organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilen bir metabolizma bozukluğudur[69].

DM'nin erken asemptomatik bir aşaması vardır, bu aşamada teşhis edilmesi ve erken tedavi uzun dönem komplikasyonları önler. Bu yüzden taranması önerilen bir hastalıktır[75].

Diyabetes Mellitus tanısında 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı rapora göre, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve bu hastalığın uluslararası referans değerlerine göre standardize edilmesi koşulu ile HbA1c değerinin % 6,5 (48 mmol/mol)'a eşit ya da daha yüksek olması tanı testi parametrelerinden biri olarak kullanılabilirliği önerilmiştir[85]. HbA1c 'nin uzun dönem glisemik maruziyeti göstermesi, biyolojik varyasyonunun daha az oluşu, açlık gibi zorunluluklara ihtiyaç duyulmaması ve plazma glukoz düzeylerinde meydana gelen anlık değişimlerinden etkilenmemesi önemli avantajlarıdır. Bu avantajlar göz önüne alındığında HbA1c ölçümünün, glukoz ölçümüne kıyasla DM'nin tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde giderek daha fazla klinik önem kazanmıştır[87].

Demir eksikliği anemisinin ve diabetes mellitusun toplumda sık görülen iki hastalık olması nedeniyle; bu çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran DM'si ve ek hastalığı olmayan bireylerde demir eksikliği anemisinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin DM'nin tanı parametrelerinden olan HbA1c'ye etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki bireylerin yaş medyan değeri 37,5 yıl (19-52 yıl) idi. Bireylerin boy ortalamaları $1,62 \pm 0,06$ m, kilo ortalamaları 69,5 kg (48-118,5 kg) idi. Bunların sonucu olarak BMI ortalama değeri $26,6 \pm 5,64$ idi. Demir tedavisi verilen hastaların tedavi sonrası kan HbA1c(%) düzeylerindeki değişimi inceleyecek olduğumuzda; BMI <18.5 sınıfta olan zayıf hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,81(-0,93-(-0,04))$, BMI 18.5 - 24.9 normal kilolu sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,33(-1,07-(0,62))$, BMI 25.0 - 29.9 olan fazla kilolu sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,21((-0,76)-0,9)$, BMI 30.0 - 39.9 olup obez sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,19(-0,52-0,8)$, BMI > 40 olup morbid obez sınıfta olan hastaların HbA1c(%) düzeyindeki değişimin medyan değeri $-0,18(-0,24-0,18)$ 'di. Hastaların kan HbA1c(%) düzeylerindeki değişimde BMI grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir($p=0,190$).

Ghavam ve arkadaşlarının 2018 yılında, 102 katılımcı ile yaptıkları çalışmada D vitamini, HbA1c ve BMI değerleri arasındaki ilişki araştırılmış ve BMI düzeyleri ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır[102]. Tang ve arkadaşlarının 2021 yılında, BMI ve DM arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir kohort çalışmasında ise; 389 DM'si olan ve 6522 DM'si olmayan katılımcı sağlanmış olup artan BMI değerleri yüksek HbA1c ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun nedenini yüksek BMI düzeylerine sahip hastaların daha fazla enerji ve karbonhidrat tüketimi olmasına bağlamışlardır[103].

İshikawa ve arkadaşlarının 2020 yılında Fiji’de yapmış oldukları başka bir toplum çalışmasında ise çalışmaya 18-69 yaş arası 1014 kişi katılmış olup BMI ile HbA1c arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır[104].

Çalışmamızda demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi hemoglobin medyan değeri 10,37(6,48-11,8) g/dL iken, tedavi sonrası hemoglobin medyan değeri 13,23(10,94-14,7) g/dL’dir ve iki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi hematokrit ortalama değeri 32,51±3,29 iken, tedavi sonrası hematokrit ortalama değeri 39,98±2,85’dir. Bu iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi MCV ortalama değeri 74,03±7,78 fl iken, tedavi sonrası ortalama değeri 84,91±5,51fl’dir ve iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur.

Çalışmamızdaki demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi ferritin medyan değeri 2,22(1-8,33)ml/ng iken tedavi sonrası ferritin medyan değeri 84,45(8,3-1162,8) ml/ng’dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi Total Demir Bağlama Kapasitesi medyan değeri 396,5(30-537) ug/dL iken tedavi sonrası öncesi Total Demir Bağlama Kapasitesi medyan değeri 258,5(168-385) ug/dL’dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi demir medyan değeri 22(1,67-95) ng/dl iken tedavi sonrası öncesi demir medyan değeri 85,5(30-170) ng/dl’dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur.

Koga ve arkadaşları normal glukoz toleransı olan 180 premenopozal kadında MCV ve MCH’ nin HbA1c ile aralarında, serum demir düzeylerinde ki azalmaya bağlı olarak negatif bir ilişki gösterdiğini bildirmiştir[105].

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi üre medyan değeri 21,5(9-46) mg/dl iken, tedavi sonrası üre medyan değeri 22(10-47) mg/dl’dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Hastaların tedavi öncesi kreatinin ortalama değeri 0,69±0,06 mg/dl iken, tedavi sonrası kreatinin ortalama değeri 0,69±0,07 mg/dl’dir. İki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Hastaların tedavi öncesi AST ortalama değeri 17,83±4,2 IU/L iken, tedavi sonrası AST ortalama değeri 18,79±6,38 IU/L’dir. İki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Hastaların tedavi öncesi ALT medyan değeri 14(7-51) IU/L iken, tedavi sonrası ALT medyan değeri 18(8-

79) IU/L'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur. Hastaların tedavi öncesi B12 medyan değeri 262(127-540) pg/ml iken, tedavi sonrası B12 medyan değeri 354,5(127-1345) pg/ml'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur. Hastaların tedavi öncesi folat medyan değeri 6,1(2,5-14,4) ng/ml iken, tedavi sonrası folat medyan değeri 6(2,5-14,4) ng/ml'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Hastaların tedavi öncesi LDL medyan değeri 113(50,8-267,4) mg/dL iken, tedavi sonrası LDL medyan değeri 109,4(59,5-217,3) mg/dL'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Hastaların tedavi öncesi trigliserit medyan değeri 85,5(36-223) mg/dL iken, tedavi sonrası trigliserit medyan değeri 83(41-754) mg/dL'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur.

Ohira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi trigliserit ve hemoglobin arasında anlamlı bir ilişki yoktu[106]. Buna karşılık, Choi ve arkadaşları trigliserit ve hemoglobin arasında önemli bir ilişki gözlemledi[107]. Öte yandan Ece ve arkadaşları demir eksikliğinin lipid profili üzerinde hiçbir etkisi olmadığını tespit etti[108]. Düşük demir içeren diyetler enerji ve protein kaybına neden olarak hipokalorik diyetle neden olduğundan hiperlipidemiye neden olabilmektedir. Dabbagh ve arkadaşları yüksek demirin farelerde serum HDL seviyesini arttırdığını gösterdi. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubu arasında HDL düzeyi açısından anlamlı fark vardı[109].

Yine başka bir çalışma olan Yang-Che Wu ve arkadaşlarının 73 DEA olan hasta ve 150 sağlıklı bireyle yapmış oldukları çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, B12 sağlıklı bireylerde yüksek bulundu, folik asit anlamlı değildi[45]. Remacha ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise 35 DEA' lı kadına 4 ay boyunca oral demir tedavisi verildi. Tedavi sonrasında serum B12, folik asit değerlerine bakılmış olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmalarından elde edilen verileri, demir eksikliğinin, B12 vitamini ve folik asit gibi birçok metabolik yolu etkileyebileceği şeklinde yorumlamışlardır. Bu değişiklikler, başlangıçta düşük serum B12 vitamini seviyelerine sahip kadınlarda bile demir tedavisinden sonra normalleşmiştir. Sağlık çalışanları, DEA yönetimindeki bu değişikliklerin farkında olmalıdır. Ancak bu değişiklikleri kontrol eden mekanizmalar henüz açıklanmamıştır. Bunlar muhtemelen demir homeostazisinin kontrolü ile ilgilidir şeklinde değerlendirmişlerdir[110].

Yine bizim çalışmamızla benzer şekilde Tiwari ve arkadaşlarının 500 DEA olan gebe kadınla yapmış oldukları demir ve folik asitle tedavi öncesi ve sonrası bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde ALT değeri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedenini demir ve folik asit eklenmesinden sonra hemoglobinin geri kazanımını artırması, muhtemelen

demirin ve folik asidin hem proteininin temel bir bileşeni olması ve dolayısıyla eritropoietik mekanizmayı güçlendirmesi ve demir tedavisiyle birlikte karaciğer metabolizması artışına bağlı olarak ALT yükselmesine bağlamışlardır[111].

Talasemi hastalarında aşırı demir yüklenmesiyle birlikte karaciğerde ALT ve AST düzeylerinde artış oldukça sık görülmektedir. Mohammed ve arkadaşları Talasemi hastalarında ferritin düzeyi ile karaciğer fonksiyon testlerini incelemişler ve bu çalışmada, serum ferritin ile ALT düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır[112]. Diğer bir çalışma olan Ameli ve arkadaşları, ALT düzeyi > 40 U/L olan hastalarda serum ferritin düzeyi, ALT düzeyi < 40 U/L olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek şeklinde tespit etmişlerdir[113].

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi glukoz ortalama değeri 91,27±8,5 mg/dl iken, tedavi sonrası glukoz ortalama değeri 88,32±9,37 mg/dl'dir ve iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi HOMA-IR medyan değeri 1,92(0,57-6,28) mmol/L iken, tedavi sonrası HOMA-IR medyan değeri 1,74(0,49-10,39) mmol/L'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Hastaların tedavi öncesi insülin medyan değeri 8,4(2,3-23,3) IU iken, tedavi sonrası insülin medyan değeri 7,9(2,8-46,8) IU'dir. İki medyan değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur.

Erkan ve arkadaşları 50 diyabetik olmayan DEA'lı hasta (30 kadın, 20 erkek) ve 50 DEA olmayan sağlıklı kontrol grubu üzerinde çalıştı. DEA'lı tüm hastalar 3 ay boyunca 100 mg/gün demir ile tedavi edildi. Bu çalışmada HbA1c değerinde, DEA'lı olan grupta demir tedavisinden önce ve sonra ortalama ve standart sapma değerleri öncesinde %7,4±0,8 ve sonrasında %6,2±0,6 şeklinde olup anlamlı fark bulunmuştur. Aynı çalışmada bizim çalışmamızın aksine nondiyabetik hastalarda DEA olan gruptaki ortalama AKŞ'lerinin demir tedavisinden önce ve sonra ortalama ve standart sapma değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır[114].

Demir tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan HbA1c(%) değerlerine baktığımızda; hastaların tedavi öncesi HbA1c ortalama değeri 5,33±0,37 iken, tedavi sonrası HbA1c ortalama değeri 5,08±0,44'dir dl'dir ve iki ortalama değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur.

Bizim çalışmamızla benzer şekilde Brooks ve arkadaşları DEA'lı diyabetik olmayan 35 hastada demir tedavisi öncesi ve sonrası HbA1c değerlerini ölçtüler. DEA olan hastalarda tedaviden önce yüksek HbA1c değerleri ile demir tedavisi sonrası önemli ölçüde azalmış

HbA1c düzeyleri tespit ettiler[115]. Literatürle uyumlu bir diğer çalışmada Gram-Hansen ve arkadaşları demir eksikliğinde normal HbA1c konsantrasyonları olduğunu gösterdi, bu da demir takviyesinden sonra normalin altındaki seviyelere düştü[116].

Rafat D. ve arkadaşları 3 aylık demir tedavisinden önce ve sonra DEA'sı olan diyabetik olmayan 30 hamile kadın üzerinde çalıştı. Bu gebelerde anemi, Hb<11 g/dl olarak tanımlandı. Demir takviyesinden sonra HbA1c'de önemli bir düşüş tespit edildi ve eritrosit indeksleri, demir metabolik indeksleri ve HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendiler[117].

Bhardwaj ve arkadaşları anemik hastalarda ortalama başlangıç HbA1c seviyesinin (Hb: 6.8 g/dl) (Hb A1c: %6.6), anemik olmayan kontrollerden (Hb: 13,2 g/dl) (HbA1c: %5,4) daha yüksek olduğunu bildirdi. Bununla birlikte 3 aylık tedaviden sonra, hemoglobin değerinde ki artışla birlikte HbA1c'de önemli bir düşüş kaydedildi[118]. Yine bizim çalışmamızla benzer diğer bir çalışmada Tarım ve arkadaşları tip 1 DM'si olan 37 hastayı içeren prospektif bir çalışma yaptı (11 hasta ID idi ve kalan 26'sı sağlıklıydı). ID'li hastalarda, demir eksikliği olmayan hastalardan daha yüksek HbA1c seviyeleri vardı. Üç aylık demir takviyesinden sonra, bu hastalar HbA1c düzeylerinde önemli bir düşüş gösterdi[119]. Bu bulguyu desteklemek için El-Agouza ve diğerleri, DEA'lı 47 öğrenci üzerinde çalıştı. DEA'lı hastalara verilen oral demir ile tedaviden sonra HbA1c değerleri önemli ölçüde 6.2 ± 0.6 'dan 5.3 ± 0.5 'e düşmüştür[120].

Yine 2017 yılında Soliman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada literatürle uyumlu şekilde olup, diyabetik olan ve olmayan bireylerde demir eksikliği anemisinin artmış HbA1c konsantrasyonları ile ilişkili olduğu, demir replasman tedavisinin DM'si olsun olmasın HbA1c'yi azalttığı sonucuna ulaşmışlardır[121].

Christy ve arkadaşları, DEA (Hb: 9.4 ± 1.3 g/dL olan hastalar) ile artan A1C seviyeleri arasında, özellikle kontrollü diyabetik kadınlarda ve APG'si 100-126 mg/dl arasında olan kişilerde pozitif bir korelasyon olduğunu bildirdi.[122].

Madhu ve arkadaşlarının 2017 yılında Asya Kızılderililerinde yaptıkları, 62 DEA'lı hasta grup ve 60 sağlıklı kontrol grubu dahil ettikleri çalışmada üç aylık demir tedavisi sonrasında yine çalışmamızla uyumlu şekilde HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır[123].

English ve arkadaşları, 2015 yılında toplam 12 makale derledikleri bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre; anemiye yol açsın veya açmasın demir eksikliği varlığının, glukoz değerinde bir artış olmaksızın, HbA1c değerlerinde artışa neden olduğunu gösterilmiştir. HbA1c'nin sahte bir yükselişle demir eksikliği anemisinden etkilenmesi muhtemeldir; hatta tersine demir eksikliği olmayan bireylerde azalmış HbA1c değerinin

ölçülmesine yol açabileceği sonucuna ulaşılan bu derleme, daha fazla kanıt ihtiyacı olduğunu belirtmiştir[124].

Ford ve arkadaşlarının ABD’de 8296 erişkin bireyin dâhil ettikleri bir çalışmada hemoglobin seviyesi düşük olan kişilerde diyabet ve prediyabet tanısı konulurken dikkatli olunması gerektiği, eritrosit döngüsündeki değişikliklerin test sonucunu etkileyebileceği sonucuna ulaşmışlardır. Bunun yanı sıra, prediyabet veya diyabet tanısı konulurken HbA1c’nin güvenilirliğini test etmek için demir eksikliği açısından tarama yapılmasını gerekli bulmamışlardır[96].

Sucu ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada DM’si olmayan 222 DEA’li hasta ve aynı özelliklerdeki DEA’si olmayan 476 birey karşılaştırılmış ve DEA olan hastaların, ortalama HbA1c düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar[125].

Van Heyningen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada DM’si olmayan hastalarda DEA olan grupta demir tedavisi öncesi ve sonrasında HbA1c seviyesinde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Demir tedavisinden önce ve sonrasında olan HbA1c değişimlerini laboratuvar ölçüm farklılıklarına bağlamışlardır[126]. Öte yandan Sinha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise diğer tüm araştırmacıların aksine, demir eksikliği anemisi doğrulanmış 55 hastanın HbA1c düzeylerini (%4.6) kontrol grubunununkinden (%5.5) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır. DEA’lı hastaların 8 hafta demir ile tedavisi sonrası mutlak HbA1c düzeylerinde yükselme saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu sonuca neden olan durumların beslenme faktörleri ya da bilinmeyen bir başka faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir[127].

Alıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu HbA1c ve fruktozamin değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada; diyabeti olmayan demir eksikliği anemisi grubunda demir tedavisi öncesi HbA1c düzeyi (5.74 ± 0.66), demir tedavisinden 6 hafta sonrası HbA1c düzeyi (5.23 ± 0.40) olup tedavisi sonrası anlamlı düşük saptamışlar[128].

Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin yaşlı eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş hemoglobin içerdiği gösterildiğinden, HbA1c’in ortalama eritrosit yaşı ile ilişkili bir parametre olduğu bilinmektedir[129]. Hemolitik anemi gibi hastalıklarda ve akut kanamalarda HbA1c düzeyi normalden düşük bulunabilir[130]. Bunun nedeni dolaşımda genç eritrositlerin oranının yüksek olmasıdır. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda ise HbA1c

oranı yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artması olarak bildirilmiştir[13, 131]. Hemotokritte HbA1c'yi etkileyebilmektedir. Bunun nedeni olarakta plazma hacmindeki olası değişimlere bağlı gelişen hemokonsantrasyona bağlı olabileceği bildirilmiştir[132].

Sluiter ve ark. ve Mitchell ve ark. yaptıkları çalışmalarda demir eksikliği anemisi ile HbA1c seviyeleri arasında bir ilişki ortaya koymuşlardır. Demir eksikliği anemisinde HbA1c seviyelerindeki değişikliği hem hemoglobinin yapısındaki değişikliklere hem de eski ve yeni kırmızı kan hücrelerinde ki HbA1c seviyelerine dayanarak açıklamaya çalıştılar[130, 133].

Kore'de erişkin bir popülasyona yapılan çalışmada DEA'lı olan hastalar ile HbA1c seviyeleri arasında birliktelik incelenmiş; bizim çalışmamızda benzer şekilde DEA varlığında HbA1c seviyelerinin açlık plazma glukozu seviyesinden bağımsız olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu DEA olan hastalarda, HbA1c seviyelerindeki değişimi diyabetik olmayan veya prediyabetik olan grupta saptamışlar ancak AKŞ seviyesi ≥ 126 mg/dl olan diyabetik grupta bu değişimi gözlemlememişlerdir. Ayrıca DEA varlığı HbA1c seviyesinin % 6,5'dan küçük olan grubu daha fazla etkilerken HbA1c % 6,5'dan yüksek olan grubu etkilemediğini saptamışlardır. Bu düşüşü DEA'nın HbA1c'ye etkisinde bir çok faktörün rol oynadığından dolayı olduğunu vurgulamışlardır. Sonuç olarak, DEA varlığı HbA1c düzeyini diyabetik aralıkta değil, sadece normoglisemik ve prediyabetik aralıklarda yukarı kaydırır. Bu nedenle, prediyabet için bir tarama testi olarak HbA1c kullanılmadan önce DEA akla gelmelidir[134]. Yine başka bir çalışmada literatürle benzer şekilde Hardikar ve arkadaşları, demir eksikliği anemisi olan popülasyonun OGTT sonuçlarına göre değerlendirilen HbA1c seviyelerine bakıldığında beklenmeyen şekilde yüksek prediyabet prevalansı bildirmişlerdir[135]. Shanti ve ark. da diyabeti olmayan kişilerde demir eksikliğinin daha yüksek HbA1c oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalar diyabeti olmayan bireylerde yapıldığından, DEA varlığının diyabetik hastalarda HbA1c düzeyini etkileyip etkilemediği sonucuna varılamamıştır[136].

DEA'in, HbA1c düzeyini neden yükselttiği hala tam olarak açıklanamamış olsada muhtemel nedenler arasında Hb'nin kuartern er yapısındaki değişimler ve β globin zincirindeki glikasyonun DEA olan hastalarda daha kolay olması ihtimali üzerinde durulmaktadır. DEA olan hastalardaki yaşlı eritrositlerin uzamış yaşam süresi de HbA1c seviyesinin yüksek çıkmasında etkilidir[137]. Bazı çalışmalar ise DEA olan durumlarda normal veya kısalmış eritrosit yaşam döngüsü olduğunu da bildirmişlerdir. Bu fenomenin mekanizmasını açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Demir eksikliği anemisinde artan oksidatif stres ve

bunun sonucunda salınan inflamasyon moleküllerinin hemoglobinin glikasyonunu artırması, azalan total hemoglobin konsantrasyonuna bağlı glikozile hemoglobin oranının artması, DEA'sinde dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artmasından dolayı HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu açıklanmaya çalışılmıştır[138, 139].



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı polikliniklerine Aralık 2020- Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arası demir eksikliği anemisi olup tedavi gören, tedavi öncesi ve sonrası kan sayımı kontrolü yapılmış 75 birey retrospektif olarak dahil edildi.

Çalışmamızda demir tedavisi alan hastaların HbA1c değerlerine baktığımızda tedavi öncesi HbA1c düzeyi $5,33\pm 0,37$ ve tedavi sonrası HbA1c düzeyi $5,08\pm 0,44$ olarak tespit edildi. HbA1c düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Demir tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda, hastaların tedavi öncesi glukoz değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit ettik. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA-IR ve insülin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamadık.

Demir tedavisi verilen hastaların tedavi sonrası kan HbA1c(%) ve BMI düzeylerindeki değişimi inceleyecek olduğumuzda; hastaların kan HbA1c(%) düzeyindeki değişiminde BMI grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamadık.

Demir tedavisi verilen hastaların kan parametreleri ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasındaki ilişkiye bakacak olursak; hemoglobin(g/dL), hematokrit (%), MCV(fl) parametrelerinde demir tedavisine bağlı olan değişimler ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptamadık.

Demir tedavisi verilen hastaların kan parametreleri ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasındaki ilişkiye bakacak olursak; ferritin(ml/ng), Total Demir Bağlama Kapasitesi(ug/dL), demir(ng/dl) parametrelerinde demir tedavisine bağlı olan değişimler ile HbA1c(%) değerlerindeki değişim arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptamadık.

Demir, vitamin B12 eksikliği, böbrek yetmezliği ve kemik iliği baskılanması eritropoezi inhibe eder ve eritrositlerin ortalama sağkalım süresini uzatarak yaşlı eritrosit otanını artırır ve HbA1c'nin artmasına neden olur.

Ancak çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardı. Demir çalışmaları inflamasyondan etkilenebilir ve bu inflamasyonu değerlendirme durumumuz sınırlıdır. Glukoz intoleransına ve yüksek A1C seviyelerine sahip kişilerin tespit edilmeyen iltihaplanmaya eğilimli olması mümkündür. Bununla birlikte, inflamasyonun ferritin düzeylerini yükseltmesi beklenir, böylece demir eksikliği olan yetişkinlere demir eksikliği teşhisi konma olasılığı daha düşük olur, böylece A1C ile demir eksikliği arasındaki ilişki tahminleri için ferritinde düşük bir sınır değeri kullandık (15 mg/dl).

Bu çalışmamız ve çoğu çalışma diyabeti olmayan deneklerde yapıldığından, DEA varlığının HbA1c seviyesini yalnızca normoglisemik veya prediyabetik aralıkta yukarı kaydırıldığını göstermiştir. Bu nedenle, prediyabet için bir tarama parametresi olarak veya diyabet açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için HbA1c düzeyi kullanılmadan önce demir eksikliği düşünülmelidir. Prediyabet tanısı konulurken dikkatli olunması gerektiği, eritrosit döngüsündeki değişikliklerin test sonucunu etkileyebileceği sonucuna ulaştık. Bunun yanı sıra, prediyabet veya diyabet tanısı konulurken HbA1c'nin güvenilirliğini test etmek için demir eksikliği açısından tarama yapılmasını gerekli bulmadık.

DEA olan hastalarda Hb molekülünün kuaterner yapısının değişebileceği ve β -globin zincirlerinin glikasyonunun daha kolay gerçekleştiği öne sürülmüştür. Bu açıklamalar sadece hipotezlerdir ve bu fenomenin altında yatan mekanizmaları doğrulamak ve aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ve bir çok çalışmada olduğu gibi HbA1c düzeyi demir eksikliği anemisi olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptadık. Demir eksikliği anemisinin tedavi edilmesiyle hem primer olarak aneminin olumsuz etkileri düzeldi hemde HbA1c değerinde anlamlı olarak düşüş saptandı. Bu durum demir eksikliği olan bireylerde yaşlı eritrosit oranının artmasına bağlı olabileceği tespit edildi. Ancak çalışmamızın kesitsel küçük bir grup olması, retrospektif olması, diyabetes mellitusu olan hastalarda tedavi aldıkları için HbA1c değerlendirilememesi çalışmamızın kısıtlayıcı yönleriydi. Demir eksikliği anemisinin HbA1c düzeylerine etkisine yönelik diyabetik olan ve olmayan kişilerde yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup DEA'nin HbA1c düzeylerine etkisi olup olmadığı ve altta yatan mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Diabetes mellitus'un tanı ve izleminde hemoglobin A1c düzeyleri yorumlanırken demir eksikliği anemisi ve diğer olası hata kaynakları konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Kern W. Introduction to Anemia. PDQ Hematology Canada: Hamilton. 2002:35-49.
2. Ünal S. Yetgin S. Demir eksikliği anemisi Sosyal pediatri Katkı dergisi. 2003;25(3):327-45.
3. Liu Q, Sun L, Tan Y, Wang G, Lin X, Cai L. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. Current medicinal chemistry. 2009;16(1):113-29.
4. Demir M. Diabetes mellitus hastalarında yaşam ve uyku kalitesi. 2013.
5. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. Diabetes care. 1995;18(4):440-7.
6. Kiliç HC. Demir eksikliği anemisinde tedavinin ghrelin ve hepsidin düzeylerine etkisi. 2017.
7. Karaağaç Ö. Demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda serum hba1c düzeyinin değerlendirilmesi. 2017.
8. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2006;1763(7):690-9.
9. Bilgehan G. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda serum D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi. 2016.
10. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO global database of anaemia. 2008.
11. Harris RA. Carbohydrate metabolism I: major metabolic pathways and their control. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 1986:261-328.
12. Aslan Y, Erduran E, Mocan H, Gedik Y, Okten A, Soylu H, et al. Absorption of iron from grape-molasses and ferrous sulfate: a comparative study in normal subjects and subjects with iron deficiency anemia. The Turkish journal of pediatrics. 1997;39(4):465-71.

13. Atalay E, Karaağaç Ö, Kaan T, Şişman P. Demir eksikliği anemisi olan premenapozal kadınlarda serum HbA1c düzeylerinin değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;45(2):179-84.
14. Organization WH. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. 2008.
15. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine*. 2015;372(19):1832-43.
16. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
17. Folgueras AR, de Lara FM, Pendás AM, Garabaya C, Rodríguez F, Astudillo A, et al. Membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(6):2539-45.
18. Acharya J, Punchard N, Taylor J, Thompson R, Pearson T. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. *European journal of haematology*. 1991;47(4):287-91.
19. VURAL H, EREL Ö, KOÇYİĞİT A, SABUNCU T. Demir eksikliği anemisi eritrositlerinde oksidatif stres. *Genel Tıp Dergisi*. 1997;7(2):77-80.
20. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38.
21. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği IX Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu*.9.
22. Graham RM, Chua AC, Herbison CE, Olynyk JK, Trinder D. Liver iron transport. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(35):4725.
23. Le Gac G, Mons F, Jacolot S, Scotet V, Ferec C, Frebourg T. Early onset hereditary hemochromatosis resulting from a novel TFR2 gene nonsense mutation (R105X) in two siblings of north French descent. *British journal of haematology*. 2004;125(5):674-8.
24. Kawabata H, Yang R, HIRAMA T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2: a new member of the transferrin receptor-like family. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(30):20826-32.
25. Kaup M, Dassler K, Weise C, Fuchs H. Shedding of the Transferrin Receptor Is Mediated Constitutively by an Integral Membrane Metalloprotease Sensitive to Tumor Necrosis Factor α Protease Inhibitor-2. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(41):38494-502.

26. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. 1993.
27. McKie AT. A ferrireductase fills the gap in the transferrin cycle. *Nature genetics*. 2005;37(11):1159-60.
28. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(37):4617.
29. Arredondo M, Núñez MT. Iron and copper metabolism. *Molecular aspects of medicine*. 2005;26(4-5):313-27.
30. Benites EC, Cabrini DP, Silva AC, Silva JC, Catalan DT, Berezin EN, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. *Jornal de pediatria*. 2014;90:370-6.
31. ÇİFCİ A, ÖZKAN M. Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2018;1(2):40-4.
32. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nature genetics*. 2006;38(5):531-9.
33. Lal A. Iron in health and disease: an update. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(1):58-65.
34. Kleven MD, Jue S, Enns CA. Transferrin receptors TfR1 and TfR2 bind transferrin through differing mechanisms. *Biochemistry*. 2018;57(9):1552-9.
35. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta haematologica*. 2009;122(2-3):78-86.
36. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell metabolism*. 2008;8(6):502-11.
37. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature genetics*. 2014;46(7):678-84.
38. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(9):1271-6.
39. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;3:265-85.

40. JW A. çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev ed Sağlık Y. 2004;1:15.
41. Fourn L, Salami L. Diagnostic value of tegument pallor in anemia in pregnant women in Benin. *Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France)*. 2004;16(1):123-32.
42. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Annals of emergency medicine*. 2004;43(2):224-32.
43. Griffiths R, Sheldon M. The clinical significance of systolic murmurs in the elderly. *Age and ageing*. 1975;4(2):99-104.
44. Aydingbz IE, Ferhanoglu B, Güney O. Does tissue iron status have a role in female alopecia? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1999;13(1):65-7.
45. Wu Y-C, Wang Y-P, Chang JY-F, Cheng S-J, Chen H-M, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(2):83-7.
46. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2013;88(4):261-4.
47. Simpson E, Mull JD, Longley E, East J. Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. *Western Journal of Medicine*. 2000;173(1):20.
48. Tan J, Qi Y-N, He G-L, Yang H-M, Zhang G-T, Zou K, et al. Association between maternal weight indicators and iron deficiency anemia during pregnancy: a cohort study. *Chinese medical journal*. 2018;131(21):2566-74.
49. Vural T, Özcan A, Sancı M. Güncel bilgiler ışığında gebelikte demir eksikliği anemisi: Demir desteği kime? Ne zaman? Ne kadar? *Van Tıp Dergisi*. 2016;23(4):369-76.
50. Wainstock T, Walfisch A, Sergienko R, Sheiner E. Maternal anemia and pediatric neurological morbidity in the offspring—Results from a population based cohort study. *Early human development*. 2019;128:15-20.
51. 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(5):615-24.
52. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *American family physician*. 2007;75(5):671-8.

53. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(37):4638.
54. ARTUN ED, Adile A, SABUNCUOĞLU İ, TECİRLİ G. Türkiye’de Kanıta Dayalı Tıp Rehber ve Protokol Çalışmaları: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü ve Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Örnekleri. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment*.5(1):45-54.
55. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic advances in Gastroenterology*. 2011;4(3):177-84.
56. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2016;91(1):31-8.
57. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *American journal of hematology*. 2008;83(4):307-10.
58. Ülkü B. Anemiler. İÜ Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2001:23-32.
59. Çipil H, Demircioğlu S. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2016;7(3):34-7.
60. Organization WH. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women: World Health Organization; 2012.
61. Kavaklı K, Yılmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağın FG. Safety profiles of Fe²⁺ and Fe³⁺ oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatric hematology and oncology*. 2004;21(5):403-10.
62. Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, Tielsch JM, Jape JK, Albonico M, et al. Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *The Journal of nutrition*. 2004;134(2):348-56.
63. Andrews N. Disorders of iron metabolism and heme synthesis. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
64. Kaltwasser J, Schwarz-van de Sand W. Oral iron therapy. Bioavailability and therapeutic effectiveness of ferrous iron in effervescent tablets in posthemorrhagic iron deficiency anemia. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*. 1989;114(31-32):1188-95.
65. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309-16.
66. Sucak G. Dündar S. Hipokrom mikrositer anemiler. *Ilicin G Ankara, Günes Kitabevi*. 2003:1791-5.

67. Ünal S, Balcı Y, Toprak S. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Bölüm III Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu Ankara: Türk Hematoloji Derneği. 2011:23-33.
68. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. American family physician. 2013;87(2):98-104.
69. Group UPDS. UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44(11):1249-58.
70. Organization WH. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016. World Health Organization Global report on diabetes Geneva World Health Organization. 2016.
71. Association AD. Dyslipidemia management in adults with diabetes. Diabetes care. 2004;27(suppl_1):s68-s71.
72. Federation ID. IDF diabetes atlas 8th edition. International Diabetes Federation. 2017:905-11.
73. Green A, Sjølie AK, Eshøj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970–2020 in Fyn County, Denmark. Diabetes Care. 1996;19(8):801-6.
74. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.
75. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. 1968.
76. Tanı GB, ve Tarama S. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9. Baskı, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019:15-27.
77. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2010;39(3):481-97.
78. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. Jama. 2015;313(1):37-44.
79. Madsbad S, Krarup T, Regeur L, Faber OK, Binder C. Insulin secretory reserve in insulin dependent patients at time of diagnosis and the first 180 days of insulin treatment. European Journal of Endocrinology. 1980;95(3):359-63.
80. Sosenko JM, Krischer JP, Palmer JP, Mahon J, Cowie C, Greenbaum CJ, et al. A risk score for type 1 diabetes derived from autoantibody-positive participants in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. Diabetes care. 2008;31(3):528-33.

81. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Experimental gerontology*. 2016;73:72-7.
82. Şak D. Tip 2 diyabetik hastalarda, taurin düzeyinin diyabetin komplikasyonları ile ilişkisi. 2017.
83. Groop L, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia*. 1993;36(12):1326-31.
84. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-87.
85. Manley SE, Luzio SD, Stratton IM, Wallace TM, Clark PM. Preanalytical, analytical, and computational factors affect homeostasis model assessment estimates. *Diabetes care*. 2008;31(9):1877-83.
86. Association AD. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement_1):S111-S24.
87. Arslan S. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında HbA1c düzeyleri ile serum magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması. 2018.
88. Genç S, Omer B, Aycan-Ustyol E, Ince N, Bal F, Gurdol F. Evaluation of turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) and HPLC methods for glycosylated haemoglobin determination. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2012;26(6):481-5.
89. Döğ er E, Bozbulut R, Acar AŞS, Ercan Ş, Uğurlu AK, Akbaş ED, et al. Effect of telehealth system on glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2019;11(1):70.
90. Karadede M. Tip 2 diyabetli yaşlıların oral antidiyabetik ilaçlar hakkında inançlarının ve sağlık okuryazarlık düzeylerinin belirlenmesi. 2021.
91. Shokouhi F, Amiripour A, Rabiei L. Application of Health Belief Model on Nutritional Behavior Change in Women with Type 2 Diabetes in Shahrekord. *Scientific Journal of Nursing, Midwifery and Paramedical Faculty*. 2021;7(2):47-59.
92. Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2005;28(S37):S5-S10.
93. Vafa M, Mohammadi F, Shidfar F, Sormaghi MS, Heidari I, Golestan B, et al. Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *International journal of preventive medicine*. 2012;3(8):531.
94. Kennedy L, Baynes J. Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia*. 1984;26(2):93-8.

95. Can Ö, UYSAL A. Anemiye Multidisipliner Yaklaşım: Akademisyen Kitabevi; 2020.
96. Maj-Zurawska M, Hulanicki A, Drygieniec D, Pertkiewicz M, Krokowski M, Zebrowski A, et al. Ionized and total magnesium level in blood serum and plasma of healthy and III adults. *Electroanalysis*. 1993;5(9-10):713-7.
97. Calbreath DF, Ciulla AP. *Clinical chemistry: a fundamental textbook*: WB Saunders Company; 1992.
98. Devlin TM. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*: John Wiley & Sons; 2010.
99. Rifai N. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
100. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *Journal of diabetes*. 2011;3(1):67-73.
101. Conlin PR, Colburn J, Aron D, Pries RM, Tschanz MP, Pogach L. Synopsis of the 2017 US Department of Veterans Affairs/US Department of Defense clinical practice guideline: management of type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 2017;167(9):655-63.
102. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2009;16(2):113-8.
103. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes care*. 2008;31(8):1473-8.
104. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2017;35(1):5.
105. ÖZGÜN Z, Ahmet K, ERDEMOĞLU M, AKDENİZ N, BAYHAN G. Sezaryen Sonrası Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde İntravenöz Demir Sükroz Tedavisi ile Kan Transfüzyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2006;16(2):45-52.
106. Ghavam S, Ahmadi MRH, Panah AD, Kazeminezhad B. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. *Journal of family medicine and primary care*. 2018;7(6):1314.
107. Tang M, Zhou Y, Song A, Wang J, Wan Y, Xu R. The relationship between body mass index and incident diabetes mellitus in Chinese aged population: a cohort study. *Journal of Diabetes Research*. 2021;2021.

108. Ishikawa M, Yokoyama T, Nishi N, Miura H. Study of the Relationship between Body Mass Index, Body Image, and Lifestyle Behaviors: A Community Survey in Fiji. *JMA journal*. 2020;3(1):41-50.
109. Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabetic medicine*. 2007;24(8):843-7.
110. OHIRA Y, EDGERTON VR, GARDNER GW, SENEWIRATNE B. Serum lipid levels in iron deficiency anemia and effects of various treatments. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 1980;26(4):375-9.
111. Choi JW, Kim SK, Pai SH. Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2001;31(2):151-6.
112. Ece A, Yigitoglulu MR, Vurgun N, GÜven H, İşcan A. Serum lipid and lipoprotein profile in children with iron deficiency anemia. *Pediatrics international*. 1999;41(2):168-73.
113. Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch S, Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo. *Biochemical Journal*. 1994;300(3):799-803.
114. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta haematologica*. 2004;112(3):126-8.
115. Brooks A, Metcalfe J, Day J, Edwards M. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A1. *The Lancet*. 1980;316(8186):141.
116. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron-and vitamin B12 deficiency. *Journal of internal medicine*. 1990;227(2):133-6.
117. Rafat D, Rabbani T, Ahmad J, Ansari M. Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: effect of iron supplementation. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2012;6(2):102-5.
118. Bhardwaj K, Sharma SK, Rajpal N, Sachdev A. Effect of iron deficiency anaemia on haemoglobin A1c levels. *Annals of Clinical and Laboratory Research*. 2016;4(4):0-.
119. Tarim Ö, Küçükdoğan A, Günay Ü, Eralp Ö, Ercan İ. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics international*. 1999;41(4):357-62.
120. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clinical & laboratory haematology*. 2002;24(5):285-9.
121. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2017;88(1):112.

122. Oğuz E, Ercan M, Yılmaz F. Normoglisemik Bireylerde Demir Eksikliği Anemisinin Hemoglobin A1c Düzeylerine Etkisi. Ankara Medical Journal. 2014;14(1).
123. Madhu S, Raj A, Gupta S, Giri S, Rusia U. Effect of iron deficiency anemia and iron supplementation on HbA1c levels-Implications for diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in Asian Indians. Clinica Chimica Acta. 2017;468:225-9.
124. English E, Idris I, Smith G, Dhatariya K, Kilpatrick ES, John WG. The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA1c analysis: a systematic review. Diabetologia. 2015;58(7):1409-21.
125. Sucu V, Yıldırım S, Durmuşcan M, Vurgun E, Evliyaoğlu O. Yetişkinlerde demir eksikliği anemisi ve hemoglobin A1c düzeyleri arasındaki ilişki. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2015;13(1):7-14.
126. Van Heyningen C, Dalton R. Glycosylated haemoglobin in iron-deficiency anaemia. The Lancet. 1985;325(8433):874.
127. Sinha N, Mishra T, Singh T, Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. Annals of laboratory medicine. 2012;32(1):17-22.
128. ALICI S, VURAL H, ECİRLİ Ş. Demir eksikliği anemisinde HbA1c ve fruktozamin değerleri. İç Hastalıkları Dergisi (: Dahili Tıp Bilimleri Dergisi). 1997;4(6):371-5.
129. Alıcı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. Van Tıp Dergisi. 2001;8(3):105-10.
130. Sluiter W, Van Essen L, Reitsma W, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency. The Lancet. 1980;316(8193):531-2.
131. Kroll M. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Carl A. Burtis and Edward R. Ashwood, eds. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998, 1917 pp., \$195.00. ISBN 0-7216-5610-2. Oxford University Press; 1999.
132. Karaağaç Ö. Demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda serum hba1c düzeyinin değerlendirilmesi.
133. Mitchell T, Anderson D, Shepperd J. Iron deficiency, haemochromatosis, and glycosylated haemoglobin. The Lancet. 1980;316(8197):747.
134. Hong JW, Ku CR, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim D-J. Association between the presence of iron deficiency anemia and hemoglobin A1c in Korean adults: the 2011–2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Medicine. 2015;94(20).
135. Hardikar PS, Joshi SM, Bhat DS, Raut DA, Katre PA, Lubree HG, et al. Spuriously high prevalence of prediabetes diagnosed by HbA1c in young Indians partly explained by hematological factors and iron deficiency anemia. Diabetes Care. 2012;35(4):797-802.

136. Shanthi B, Revathy C, Devi AJM. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(1):15.
137. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. *Journal of diabetes*. 2009;1(1):9-17.
138. Verloop M, Van der Wolk M, Heier A. Radioactive iron studies in patients with iron deficiency anemia with concurrent abnormal hemolysis. *Blood*. 1960;15(5):791-806.
139. Temperley I, Sharp A. The life span of erythrocytes in iron-deficiency anaemia. *Journal of Clinical Pathology*. 1962;15(4):346.

