

# Altmış yaş üstü erişkin hastalarda demir eksikliği anemisi nedeni olarak yalnız başına üst gastrointestinal sistem patolojilerinin katkısının araştırılması

The contribution of upper gastrointestinal system pathology to iron deficiency anemia in an adult population over 60 years of age

Özgür HARMANCI, Fatih ENSAROĞLU, Haldun SELÇUK

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Demir eksikliği olan yaşlı popülasyonda üst gastrointestinal sistemin yalnız başına katkısı ve *Helicobacter pylori* ile olan ilişkisinin belirlenmesi. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif kesitsel kohort düzeninde elektronik tıbbi kayıtların taranması ile demir eksikliği anemisi ile ilişkili diğer risk faktörlerinin elendiği ve alt gastrointestinal sistem taramalarının normal olduğu hastalar seçilmiştir. **Bulgular:** 60 yaş üzerindeki yaşlı popülasyonda histopatolojik olarak 39 hastada *Helicobacter pylori* pozitifliği saptandı. Ayrıca mideden elde edilen biyopsilerde 41 hastada prekanseröz lezyon ve 3 hastada da mide kanseri saptandı. Özofagus ve duodenum incelemesinde 1 hastada Çölyak hastalığı saptandı. *Helicobacter pylori* pozitif olan hastalarda olmayanlara göre hemogloblin seviyesinde farklılık saptanmadı ancak pozitif gruptaki hastaların daha genç ve daha çok ferritin düşüklüğü olduğu bulundu. **Sonuç:** Yaşlı hasta grubunda demir eksikliği anemisinde diğer etkenler normal olsa bile üst gastrointestinal taranması yüksek riskli lezyonlar, malignite ve *Helicobacter pylori* ile olan ilişkisi nedeni ile gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, endoskopik tarama, mide kanseri, atrofik gastrik, intestinal metaplazi, displazi, geriyatrik hasta

## GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) gastroenteroloji bilim dalı için genellikle gastrointestinal sistemden (GIS) kronik kayıp veya emilim eksikliğini akla getiren sık bir laboratuvar bulgusudur. İleri yaşta genellikle malign etiyojiler tarama endikasyonu olurken, daha genç yaşlarda başta Çölyak hastalığı olmak üzere emilim bozukluğuna neden olan hastalıklar ve kronik gastrit gibi benign nedenler taranmaktadır. Endoskopik işlemler için önemli bir endikasyon olan DEA kliniği, ileri yaşlarda (>60 yaş) klinik boyutu ile farklı bir alana taşınmaktadır ve bu konuda literatürde çok fazla yayın bulunmamaktadır. Ülkemizde oldukça yaygın olarak bulunan *Helicobacter pylori* (HP) için artık kılavuzlar tarafından bir eradikasyon endikasyonu olarak kabul edilen DEA kliniğinde, üst GIS endoskopik bulguları oldukça önemli olabilir.

Çalışmamızda yaşlı popülasyonda sadece üst GIS kaynaklı DEA nedenlerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu nedenlerden ötürü; biz bu çalışmamızda 60 yaş üzerindeki DEA nedeni ile taranmış hastalarda başta kanser ve öncül lezyonları

**Background and Aims:** In an elderly patient population, we aimed to define the contribution of upper gastrointestinal system pathology (malignancies, high-risk precancerous lesions, *Helicobacter pylori*) to iron deficiency anemia. **Materials and Methods:** A retrospective cohort study was designed to define the contribution of upper gastrointestinal system pathology to iron deficiency anemia. Electronic hospital records formed of standard medical terminology constituted the basis of data extraction. Based on the exclusion criteria, only patients with possible upper gastrointestinal system pathology were evaluated. **Results:** In 39 patients, *H. pylori*-related pathology was found, whereas 41 patients had presented with a high-risk lesion of the stomach. Three patients were found to have gastric cancer and 1 patient had been diagnosed with Celiac disease. Age and ferritin levels were lower in patients with *H. pylori* positivity. **Conclusions:** In this elderly patient population, the contribution of upper gastrointestinal system pathology (high-risk lesions, overt malignancy, *H. pylori* association) to iron deficiency anemia is important, and *H. pylori* is a treatable cause of iron deficiency anemia.

**Keywords:** Iron deficiency anemia, endoscopic screening, gastric carcinoma, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, geriatric patients

olan Barrett özofagusu, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, polipler ve HP gastriti gibi patolojilerin varlığının sıklığını araştırmak istedik. Ayrıca ferritin seviyesi, hemogloblin, PDW (platelet distribution width) ve RDW (red cell distribution width) gibi laboratuvar parametrelerinin endoskopik bulgular ile olan ilişkisi ve olası prediktif değerlerini de araştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde 2011-2013 arasında muayene edilip bölümümüz tarafından DEA tarama endikasyonu ile endoskopi yapılmış ve mutlaka mideden biyopsi yapılmış olan 60 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu retrospektif, kesitsel-kohort çalışmanın grubunu oluşturan hastaların klinik bilgileri, laboratuvar bulguları, endoskopi ve patolojik bulguları elektronik arşiv bilgilerinden elde edilmiştir. Bilinen gastrektomi veya diğer üst GIS ameliyatı olanlar, uzun süredir (> 6 ay) aspirin, warfarin,

antiplatelet ve/veya diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAIİ) kullanım öyküsü olan hastalar, akut – kronik böbrek yetersizliği, organ nakil hastaları, malignite tanısı olanlar, yeni geçirilmiş travma veya başka ameliyat öyküsü olan hastalar, eski DEA tanısı olup demir tedavisi alan hastalar, mide biyopsisi alınmamış hastalar; demir eksikliği için ikincil bir neden taşıdıklarından dolayı taranmış olsalar da dışlanarak çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca ferritin değerlerini değiştirerek fonksiyonel demir eksikliğine neden olabilecek infeksiyöz veya inflamatuvar hastalığı olan hastalar da taranmış olsalar bile çalışmaya dahil edilememiştir. Dışlanma kriteri olarak belirlenmiş diğer önemli kriterler de, üst GIS endoskopik incelemesinin dışında eş zamanlı yapılan alt GIS endoskopik bulgularında polip-kanser, inflamatuvar barsak hastalığı veya anjiyodisplazi gibi DEA nedeni olabilecek bir patolojinin saptandığı hastaların da elenmesidir. Bu şekilde çalışmamızın esas amacı olan “DEA nedeni olarak sadece üst GIS patolojilerinin olası katkısının araştırılması” hedeflenmiştir.

Hastaların endoskopik bulguları elektronik ortamda standart formlarda sabit bir dil ile yazıldığından farklı doktorlar tarafından endoskopik işlemler yapılmış olsa da endoskopik bulgular sabit terminoloji kullanılarak kaydedilmiştir. DEA tanısı için bilinen tanımlamalar kullanılmıştır: hemoglobinin (Hb) değerinin erkeklerde <13 gr/dl, kadınlarda ise <12 gr/dl olduğu durumlarda ferritin değerinin <30 mcg/L olması ile hastalarda DEA olduğu kabul edilmiştir (1). İleri yaş nedeni ile bu hasta grubunda rutin duodenal biyopsiler alınmamış ve sadece eşlik eden ishal, epigastik ağrı veya endoskopide duodenit-taraklanma gibi şüpheli bulgular varsa duodenal biyopsi alınmıştır. Endoskopide alınan özofagus-mide-duodenum biyopsilerinin hepsinde standart histopatolojik inceleme dışında özel boyalar ile *HP* incelemesi de yapılmıştır.

Hastaların verileri SPSS 15.0 programında değerlendirilmiştir. Sayısal değerlerin ifade edilirken örneklem grubunun toplam sayısına göre ortalama (minimum-maksimum), veya median değerler verilmiştir. Alt gruplar arasındaki sayısal değerlerin kıyaslanmasında non-parametrik Mann-Whitney testi ve nominal değerlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Tanısal ve prediktif sonuçların değerlendirilmesi için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi hesaplanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2011-Kasım 2013 yılları arasında anemi nedeni ile endoskopik tarama yapılan 60 yaş üzerindeki 2001 hastanın klinik verilerini elektronik ortamda taramakla başladık. Bu hastalar arasında yukarıda bahsedilen dışlama kriterleri kullanıldığında geriye kalan 75 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda 22 erkek ve 53 kadın hasta mevcuttur. Tanı anında yaş ortalaması 70,4 (60-86), ortalama Hb değeri 10,75 (3-13) g/dl ve ortalama ferritin seviyesi de 14,2

(2-30) mcg/L olarak bulundu. Endoskopik işlemlerin yapıldığı zamanda 70 yaş ve üzerinde 41 hasta (%55) mevcuttu.

Endoskopik bulgular “atrofik gastrit, antral gastrit, nodüler gastrit, eritematöz pangastritis, midede polip, malign kitle, ülser, anjiyodisplazi ve normal bulgular” olarak gruplandırılmıştır. Patolojik bulgular ise “atrofik gastrit, atrofik gastrit + intestinal metaplazi, fundik gland polipleri, yüksek dereceli displazi, hiperplastik polip, *HP* gastrit, *HP* gastrit + atrofi, *HP* gastrit + atrofi + intestinal metaplazi, *HP* gastrit + düşük dereceli displazi, intestinal metaplazi, kanser, kronik gastrit ve düşük dereceli displazi” olarak sınıflandırılmıştır.

Laboratuvar, endoskopik bulgular ve histopatolojik incelemelerinde kadın ve erkek hastalar arasındaki farklılıklar Tablo-1’de verilmiştir. Kadın ve erkek hastalar arasında endoskopik bulgular ve mideden alınan biyopsilerin histopatolojik

**Tablo 1.** Cinsiyete göre bulguların kıyaslanması. Veriler median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Parametre	Kadın (n:53)	Erkek (n:22)	p değeri
Yaş	70 (60-85)	70 (60-86)	0,372
Hb (gr/dl)	11 (3-12)	11,8 (5-13)	0,358
Ferritin (mcg/L)	13,3 (12-30)	11,9 (3-29)	0,467
Mide endoskopik bulgular			0,740
Atrofik gastrit	7	5	
Antral gastrit	6	2	
Nodüler gastrit	4	4	
Eritematöz pangastritis	24	9	
Midede polip	6	1	
Malign kitle	2	1	
Ülser	2	0	
Anjiyodisplazi	1	0	
Normal	1	0	
Mide histopatolojik bulgular			0,538
Atrofik gastrit	4	2	
Atrofik gastrit + intestinal metaplazi	3	2	
Fundik gland polipleri	1	0	
Yüksek dereceli displazi	1	0	
Hiperplastik polip	2	0	
HP gastrit	12	6	
HP gastrit + atrofi	12	7	
HP gastrit + atrofi + intestinal metaplazi	0	1	
HP gastrit + düşük dereceli displazi	0	1	
İntestinal metaplazi	3	0	
Kanser	2	1	
Kronik gastrit	10	2	
Düşük dereceli displazi	3	0	
Duodenum histopatolojik bulgular			0,024
Çölyak	1	0	
Özgül olmayan duodenit	12	1	
Normal	1	4	

bulguları arasında istatistiksel anlam saptanmamıştır. Duodenum biyopsisi alınan hastaların hepsinde biyopsi endikasyonu endoskopik olarak ortaya çıkan Çölyak hastalığı şüphesidir. Duodenum biyopsisinde ise 53 kadın hastanın 14'ünden duodenum biyopsisi (%26 biyopsi oranı) alınmışken, 22 erkek hastanın 5 tanesinden (%22,7 biyopsi oranı) biyopsi alınmıştır ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla oranda duodenit ve Çölyak tanısı elde edilmiştir.

Bu bulgular sonrasında elde edilen sonuçlar, biyopsilerde *HP* pozitif olmasına göre yeniden cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin yeniden incelendi. *HP* pozitif veya negatif olmasına göre bulgulardaki kıyaslama Tablo 2'de gösterilmiştir. *HP* sonuçlarının histopatolojiden elde edilmiş olması nedeni ile histopatolojik bulgular arasında kıyaslama yapılamamıştır. Ancak *HP* pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha genç hastalar ve daha düşük ferritin olduğu gözle çarpılmaktadır.

Üç hastada (hepsi >70 yaş) kanser saptanmıştır. Bu kanserli

olguların dışında kalan midenin pre-kanseröz lezyonları açısından histopatolojik bulgular yeniden gruplandırıldığında da; midede (*HP* ile ilişkili olsun veya olmasın) atrofi varlığı, intestinal metaplazi ve (derecesi ne olursa olsun) displazi varlığı olarak yeniden sınıflama yapıldı. Buna göre 41 hastada riskli lezyon saptanırken, 31 hastada risksiz lezyon olarak tarif edilen *HP* gastriti, kronik gastrit gibi histopatolojik tanımlar mevcuttur (3 hastada malign kitle olduğundan bu sınıflamaya alınmamıştır). Bu iki grup arasında yaş, Hb ve ferritin ortancaları arasındaki farklılık istatistiksel anlam düzeyine ulaşmamıştır. Kanser veya riskli lezyon varlığını predikte etmesi için ROC eğrisi hesaplandığında yaş, Hb, ferritin, RDW ve PDW gibi parametrelerin hiç birisi anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Özofagus taramasında klinik anlam ifade edecek kayda değer bulgu saptanmamıştır. Onbir hastada reflü özefajit, 1 hastada skuamöz papillom ve 1 hastada da kandida özofajiti saptanmıştır.

## TARTIŞMA

DEA tanısında ferritin yeri, Hb değerinin erkeklerde <13 gr/dl, kadınlarda ise <12 gr/dl olduğu durumlarda, ferritin değerinin <30 mcg/L ise hastalarda DEA olduğu kabul edilmiştir (1). Günümüz kaynaklarında bu değer 40-50 mcg/L gibi daha yüksek olduğu düşünülürse seçtiğimiz hasta grubunun ciddi demir eksikliği olan bir gruptan oluştuğu anlaşılmaktadır. Bu ölçüt kullanılarak DEA tanısı %98 oranında özgüllük ve hassasiyet ile tanıyı kesinleştirmektedir. Gastroenteroloji kılavuzlarında postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde ferritin seviyesinin düşük bulunması anemi olmasa da demir eksikliği varlığı için yeterli görülmektedir ve GIS tarama endikasyonu olarak kabul edilmektedir (2). Bu çalışmada bu genel anlayışın da bir adım ötesine geçerek anemi varlığı şartını da koyarak belirgin DEA olan ve diğer tüm etkenlerden yeterince ayrıştırmış olarak üst GIS sisteminin patolojilerine odaklı özel bir hasta grubu oluşturduk.

Maastricht-4/Floransa uzlaşma raporunda da vurgulandığı üzere yapılan çalışmalarda ve meta-analizlerden elde edilen verilere göre erişkin ve çocukluk çağında nedeni açıklanamayan DEA olgularında *HP* varlığı önemli bir yer tutar ve bu nedenle bu olgularda *HP* eradikasyonunun endikasyonu mevcuttur (3). Çalışmamızın sonuçlarına göre, yaşlı nüfus da çocuk ve erişkinler gibi bu risk altındadır. Çalışmamızda *HP* mevcudiyeti ile anlamlı olarak düşük ferritin düzeyleri saptanmıştır. Bu da *HP* ile demir eksikliği arasındaki ilişkinin hem olası primer neden olarak hem de yüksek riskli lezyonlarda alta yatan primer neden olarak bu yaş grubunda belirgin olarak devam ettiğini göstermektedir. Riskli lezyonların olduğu grup ayrı tutulursa histopatolojik inceleme ile tanı konulmuş 18 hastada (%25) sadece *HP* gastriti mevcut olup da nedeni açıklanamamış DEA olan 60 yaş hastaların 4'te birinde *HP*'nin sorumlu olduğu ve eradikasyon endikasyonu

**Tablo 2.** *HP* durumuna göre gruplar arası kıyaslama (Toplam 71 hastada *HP* verisi mevcuttur)

Parametre	<i>HP</i> Negatif (n:32)	<i>HP</i> Pozitif (n:39)	p-değeri
Kadın/Erkek	25/7	25/14	0,198
Yaş	71,5 (60-86)	68 (60-85)	0,037
Hb (g/dl)	11,65 (3-13)	11 (3-13)	0,107
Ferritin (mcg/L)	16,7 (3-30)	11,5 (2-29)	0,038
<b>Mide endoskopik bulgular</b>			0,314
Atrofik gastrit	4	6	
Antral gastrit	5	3	
Nodüler gastrit	2	6	
Eritematöz pangastritis	14	19	
Midede polip	5	2	
Malign kitle	1	0	
Ülser	0	2	
Anjiyodisplazi	0	1	
Normal	1	0	
<b>Mide histopatolojik bulgular</b>			
Atrofik gastrit	6	0	N/A
Atrofik gastrit + intestinal metaplazi	5	0	
Fundik gland polipleri	1	0	
Yüksek dereceli displazi	0	1	
Hiperplastik polip	2	0	
<i>HP</i> gastrit	1	17	
<i>HP</i> gastrit + atrofi	0	19	
<i>HP</i> gastrit + atrofi + intestinal metaplazi	0	1	
<i>HP</i> gastrit + düşük dereceli displazi	0	1	
İntestinal metaplazi	3	0	
Kanser*	1	0	
Kronik gastrit	11	0	
Düşük dereceli displazi	2	0	
<b>Duodenum biyopside duodenit</b>	7	6	0,53

olduğu anlamına gelebilir. Bu da yaşlı nüfusta yapılacak endoskopik taramaların en azından *HP* gastrit tanısı için bile etkin olduğunun bir göstergesi olabilir.

Hastalarımızın yarısından fazlası 70 yaş üzeri hastalardan oluşmaktadır ve bu grup önemli bir popülasyonu oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki ortalama beklenen yaşların kıyaslanması ile ülkemiz için 70'li yaşların ileri yaş olduğu kabul edilebilir. Rutin klinik uygulamada, beklenen ortalama hayat süresi öne sürülerek ve ileri yaştaki hasta grubunda eşlik eden diğer morbiditeler nedeni ile (DEA nedeni ile endikasyon olsa bile) taramaların ertelenmesi gibi bir uygulamanın yaygın olduğu bilinmektedir. Örneğin, yapılan çalışmalarda genel erişkin popülasyonunun %69'unda hiç anemi ile ilgili araştırma yapılmadığı ve 40 yaş üzeri grupta ise sadece %35'inde anemi taramasının önerildiği için endoskopik taramaların yapılmadığı saptanmıştır (4-6). Geriatrik popülasyonda eşlik eden hastalıklar ve genel beslenme bozuklukları nedeni ile demir eksikliği anemisinin alım azlığı ile de ilgili olabileceği ihtimali düşüktür ve bu hasta grubunda yapılan bir çalışmada %97 oranında yeterli demir alımının olduğu saptanmıştır (7).

Hastalarda yapılan taramalarda 3 (%4) kanser ve 41 (%55) hastada da takip gerektirecek riskli lezyon saptanmıştır. Bu ileri yaş grubunda oldukça önemli bir oran olarak görünmekte ve bu yaş grubunda endoskopik bulgular ne olursa olsun körlemesine mide biyopsisini zorunluluk hale getirecek derecede anlamlıdır. Hasta grubuna endoskopi yapan doktorlar ve yaklaşım sabit değildir ve bu da seçicilik (ing.bias) problemini doğurmaktadır. Ancak, bu derecede yüksek bir riskli lezyon oranı mevcut iken daha da standart hale gelecek

bir yaklaşımla daha fazla biyopsi almak rutin hale getirilirse bile bu çalışmanın sonuçları bu grupta alınacak en minimal sonuç olarak da yorumlanabilir. Çalışmamızda ince barsak taramaları yapılmadığından diğer GIS kayıpları tamamen ekarte edilmemiştir. Ancak, ince barsak kaynaklı tümörler bir yana bırakılırsa; dışlama kriterleri arasında kronik böbrek yetersizliği, aspirin ve NSAİI kullanımı olduğundan, ülserler, erozyonlar ve anjiyodisplazi gibi ince barsaklardan kayıpların en önemli nedenleri olan lezyonların varlığının en aza indirildiği düşünülebilir.

Hastalarda kanser veya riskli lezyon saptamak amacı ile endoskopik taramayı yapmaya ikna edecek Hb, ferritin, RDW, PDW gibi temel laboratuvar bulgularının hiç birisinde anlamlı ilişki saptanmadığı göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle kansızlık veya demir eksikliğinin ciddiyeti ne olursa olsun tarama yapmak gerekli olabilir. Bu önermemizi destekleyen en önemli çalışmalardan birisinde, ferritin değeri yükseldikçe kolon kanseri ekarte edilebilir şekilde ferritin ilişkili prediktif değer artarken aynı bulgunun mide kanserinin teşhisinde geçersiz olduğu saptanmıştır (8).

Sonuç olarak, bu çalışmamızda DEA nedeni ile GIS tarama endikasyonu olan özel bir grupta sadece üst GIS endoskopisinin taramada önemini vurgulamaya çalıştık. Midedeki *HP* varlığının DEA kliniğinde önemli olduğu ileri yaştaki hastalarda da ortaya çıkmakla birlikte, belirgin GIS kanama ve kolon kanseri kliniği olmayan hastalarda en azından üst endoskopik taramanın yapılmasının gerekliliğini göstermesi açısından ipuçları veren bir çalışma olduğuna inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
2. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
4. Hamaker ME, Acampo T, Remijn JA, et al. Diagnostic choices and clinical outcomes in octogenarians and nonagenarians with iron-deficiency anemia in the Netherlands. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:495-501.
5. Droogendijk J, Beukers R, Berendes PB, et al. Screening for gastrointestinal malignancy in patients with iron deficiency anemia by general practitioners: an observational study. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1105-10.
6. Damery S, Ryan R, Wilson S, et al. Iron deficiency anaemia and delayed diagnosis of colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Colorectal Dis* 2011;13:e53-60.
7. Madej D, Borowska K, Bylinowska J, et al. Dietary intakes of iron and zinc assessed in a selected group of the elderly: are they adequate? *Rocznik Panstw Zakl Hig* 2013;64:97-104.
8. Baicus C, Caraiola S, Rimbis M, et al. Ferritin above 100 mcg/L could rule out colon cancer, but not gastric or rectal cancer in patients with involuntary weight loss. *BMC Gastroenterol* 2012;12:86.