

Demir Eksikliği Anemisi ve İskemik İnme

Füsun Mayda Domaç¹, Handan Mısırlı², Emine Mestan³, Tuğrul Adıgüzel³

ÖZET

Giriş: Demir eksikliği anemisi veya diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan reaktif trombositoz sıklıkla benign seyirli bir tablo olmakla birlikte daha ciddi ve fatal komplikasyonlara da yol açabilmekte ve serebral infarkt gelişiminde rol oynamaktadır. Çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda demir eksikliği anemisinin görülme oranını ve inme gelişmesinde etyolojik faktör olarak rolünü incelemeyi amaçladık.

Materyel ve Metod: 2004-2007 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniğinde akut iskemik inme tanısı ile tedavi ve takip edilen 1194 hasta incelendi. Hastaların detaylı nörolojik ve sistemik muayeneleri yapılarak özgeçmişlerinde demir eksikliği anemisi öyküsü sorgulandı. Tüm hastalara rutin biyokimyasal kan tetkikleri, hemogram, vitamin B12, demir, ferritin, doymamış ve total demir bağlama kapasitesi tetkikleri, karotis-vertebral arter Doppler USG, EKG, ekokardiografi ile lüzum halinde vaskülit testleri ve periferik yayma yapıldı. Kranial BT/MRG tetkikleri yapılarak TOAST sınıflandırılmasına göre inmenin etyolojisi belirlendi.

Bulgular: Hastaların 79'unda (%6.61) hipokrom mikrositer demir eksikliği anemisi saptandı. Bu hastaların 38'inde kardiyoemboli, 16'sında büyük arter hastalığı, 7'sinde küçük damar hastalığı iskemik inme etyolojik faktörü eşlik etmekteydi. Diğer inme nedenleri arasında 1 hastada antikardiyolipin antikor pozitifliği, 1 hastada protein C eksikliği, 1 hastada antitrombin III ek-

sikliği demir eksikliği anemisine eşlik etmekteydi. Hastaların 15'inde ise sadece demir eksikliği bağlı reaktif trombositoz saptanmış olup yapılan tüm laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinde farklı bir etyolojik nedeni ortaya koyacak bir özellik bulunamamıştır.

Sonuç: Vasküler, kardiyak veya koagülasyon patolojilerinin eşlik etmediği iskemik inmelerde demir eksikliği anemisinin risk faktörü olabileceği akla gelmelidir. Demir eksikliği anemisinin indüklediği reaktif trombositoz demir replasmanı ile kolaylıkla tedavi edilebilmektedir. İnme için risk faktörleri olan veya olmayan hastalarda aneminin tedavi edilmesi serebrovasküler komplikasyonların gelişmesini önlemede önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, iskemik inme

IRON DEFICIENCY ANEMIA AND ISCHEMIC STROKE SUMMARY

Background: Though, reactive thrombocytosis induced by iron deficiency or other factors have usually a benign course, it sometimes may have more severe and fatal complications and may have a role in the development of cerebral infarction. In our study, we aimed to investigate the ratio of iron deficiency anemia in the patients with ischemic stroke and the role of it as an etiological factor for stroke.

Material and Methods: 1194 patients with acute

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniği, Uzman Doktor

2. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniği, Şef Vekili, Doçent Doktor

3. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniği, Asistan Doktor

ischemic stroke treated and followed in the Department of 1st Neurology, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between 2004 and 2007 were investigated. Detailed neurological and systematic examinations were made and the patients were questioned for the medical history of iron deficiency anemia. All the patients were examined by routine biochemical blood tests, total blood count, vitamin B12, iron, ferritin blood tests, carotid and vertebral artery Doppler USG, ECG, echocardiography, and if appropriate, vasculitis tests and blood smear were done. Cranial CT/MRI were applied and the etiology was classified due to TOAST classification.

Results: Hypochrome microcytic iron deficiency anemia was detected in 79 patients (6.61%). Thirty-eight of these patients had cardioembolic, 16 patients had large artery disease and 7 had small artery disease as accompanying etiologic factor for ischemic stroke. One of the patients with iron deficiency anemia had anticardiolipin antibody positivity, 1 had protein C deficiency and 1 patient had antithrombin III deficiency. Reactive thrombocytosis due to iron deficiency anemia was observed in 15 patients and no features to explain the etiologic factor was found on laboratory and imaging tests.

Conclusion: If vascular, cardiac or coagulation pathologies do not exist, it must be kept in mind that iron deficiency anemia may be a risk factor for ischemic stroke. Reactive thrombocytosis induced by iron deficiency anemia is easily treated by iron replacement therapy. The treatment of anemia is important to prevent the cerebrovascular complications in patients that either have risk factors for stroke or not.

Key words: iron deficiency anemia, ischemic stroke

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi veya diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan reaktif trombositoz sıklıkla benign seyirli bir tablo olmakla birlikte daha ciddi ve fatal komplikasyonlara da yol açabilmektedir (1). Demir eksikliği anemisi venöz sinüs trombozu, idiyomatik intrakranial hipertansiyon, ciddi aterosklerozda geçici fokal nörolojik defisit gelişmesi ve serebral infarkt gibi serebrovasküler hastalıkların gelişmesinde rol oynamaktadır (2).

Çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda demir eksikliği anemisinin görülme oranını ve inme gelişmesinde etyolojik faktör olarak rolünü incelemeyi amaçladık.

METOD

2004-2007 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniğinde akut iskemik inme tanısı ile tedavi ve takip edilen 1194 hasta incelendi. Hastaların detaylı nörolojik ve sistemik muayeneleri yapılarak özgeçmişlerinde demir eksikliği anemisi öyküsü sorgulandı.

Tüm hastalara rutin biyokimyasal kan tetkikleri, hemogram, vitamin B12, homosistein, fibrinojen, demir, ferritin, doymamış ve total demir bağlama kapasitesi tetkikleri ile lüzum halinde periferik yayma tetkikleri yapıldı. 45 yaş altındaki genç erişkinlere antinükleer antikor (N: negatif), antikardiyolipin antikor IgG (negatif: <12 PL-IgG-U/ml) ve IGM (negatif: <12 PL-IgM-U/ml), protein S düzeyi (N: %60-150), protein C düzeyi (N: %60-140), fibrinojen (N: 150-200 mg/dl), antitrombin III (N: %75-125), plazma faktör VIII düzeyleri (N: %70-140), lupus antikoagülanı (N: negatif), Faktör V Leiden veya APV rezistansı ile protrombin 20210 mutasyonu tetkikleri yapıldı.

Tam kan sayımı Coulter otomatik kan sayıcı ile yapıldı. Hemoglobin düzeyi kadınlarda; <12g/dL erkeklerde; <13 g/dL, hematokrit düzeyi <%37 MCV <80fl, MCH<27 pg ve serum ferritin düzeyi kadınlarda <9 ng/mL erkeklerde; <15ng/L olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi (3,4). Demir eksikliği saptanan hastalara endoskopik inceleme yapıldı. Menstruasyon bozukluğu saptanan hastalar transvajinal ultrasonografi ile incelendi.

Hastalar TOAST (Trials of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasına göre kardiyembolik, büyük damar hastalığı (aterotrombotik), küçük damar hastalığı (laküner), sebebi bilinen diğer nedenler (hematolojik nedenler) ve sebebi bilinmeyen nedenler olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR

İskemik inme tanısı alan 1194 hastanın kan tetkikleri incelendiğinde 79 hastada (%6.61) hipokrom mikrositer demir eksikliği anemisi saptandı. Demir eksikliği anemisinin etyolojideki rolü araştırıldığında bu hastaların 38'inde kardiyemboli, 16'sında büyük damar hastalığı, 7'sinde küçük damar hastalığı iskemik inme etyolojik faktörleri olarak eşlik etmekteydi. Diğer inme nedenleri arasında 1 hastada antikardiyolipin antikor pozitifliği, 1 hastada protein C eksikliği, 1 hastada antitrombin III eksikliği demir eksikliği anemisine eşlik etmekteydi.

Hastaların 15'inde ise sadece demir eksikliği ve de-

Tablo 1. Hastaların ortalama hematolojik değerleri

	Kadın	Erkek
Hemoglobin(g/dl)	9.67±1.23	9.83 ±1.80
Hematokrit (%)	29.6±3.44	31.7±4.8
MCV (fl)	71.48±5.13	73.50±4.03
MCH (pg)	22.50±2.69	23.03±2.38
Trombosit sayısı (mm ³)	586.829±99.928	566.318±106.319
Ferritin (ng/dL)	7.45±3.11	8.13±2.47

Tablo 2. Demir eksikliği anemisi saptanan kadın hastalarda etyolojik faktörler

*Yetersiz demir alımı	
- Yetersiz beslenme	2
- Vejeteryan	1
*Demir kaybının artması	
- Hipermenore	3
- Polimenore	2
- Peptik ulcus	1
- Hemoroid	1

Tablo 3. Demir eksikliği anemisi saptanan erkek hastalarda etyolojik faktörler

*Yetersiz demir alımı	
- Yetersiz beslenme	1
- Mide duodenum cerrahisi sonrası	1
*Demir kaybının artması	
- Peptik ülser	1
- Polipozis	1
- Üriner sistemden kayıp	1

mir eksikliğine bağlı reaktif trombositoz saptanmış olup yapılan tüm laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinde farklı bir etyolojik nedeni ortaya koyacak bir özellik bulunamamıştır. Bu hastaların 10'u kadın olup 5'i erkek idi. Hastaların ortalama hematolojik değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Demir eksikliği anemisi nedenleri kadın ve erkeklerde ayrı ayrı incelendi (Tablo 2 ve 3). Kadınlarda yaş ortalaması 39.6 idi. Demir kaybının artmasına bağlı nedenler kadınlarda sık olup menstruel düzensizliklerin eşlik ettiği genital sisteme ait nedenler 5 hastada saptandı. Endoskopik incelemede 1 hastada aktif peptik ülser diğerinde ise hemoroid saptandı. Hastaların

3'ünde ise yetersiz demir eksikliği öyküsü mevcuttu. Erkeklerde yaş ortalaması 57.2 olup gastrointestinal sisteme ait nedenler ön planda idi. Endoskopik incelemede 1 hastada peptik ülser ve 1 hastada polipozis saptandı. Hastaların 1'inde malignite nedeniyle mide-duodenum operasyonu öyküsü mevcuttu.

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi tüm dünyada en sık anemi nedenidir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Demirin ince barsağın proksimalinden absorpsiyonu intakt mukoza yüzeyi ve intestinal asidite gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (5). Yaş gruplarına göre

etyolojik nedenlerin sıklığı değişmekle birlikte doğur-
gan çağıdaki kadınlarda menstruel kayıp ve ileri yaşlar-
da gastrointestinal sistem kayıpları ön plana çıkmakta-
dır (6). Demir eksikliği saptanan hastalarda üst ve alt
gastrointestinal endoskopik incelemelerin yapılması
demir eksikliğini nedenini saptamak için önemlidir (4).
Hasta grubumuzda kadın hastaların sayısı erkeklerin 2
katı olup en sık etyolojik nedenler kadınlarda genital
sistem, erkeklerde ise gastrointestinal sistemden kay-
naklanan demir kaybının arttığı nedenlerdir.
Demir eksikliği anemisi trombositoz için risk faktörü
olup farklı serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olabil-
mektedir (7,8). Venöz sinüs trombozu nedenleri ara-
sında demir eksikliği anemisi olduğu bilinmekte, or-
taya çıkan reaktif trombositozun venöz tromboza
eşlik ettiği düşünülmektedir (8).
Kronik anemi özellikle aterosklerozla birlikte ise hipok-
sik anemik zeminde reversibl fokal nörolojik defisit ve
geçici iskemik ataklara neden olabilmektedir (9,10).
Fokal defisitler santral sinir sistemindeki maskelenmiş
minor veya sessiz lezyonları gösterebilmektedir (2).
Karotis arter trombüsü saptanan hastalarda demir
eksikliği anemisi ve trombositoz birlikteliği bildirilen
vakalar bulunmaktadır (2,11, 12). Ciddi anemisi olan
hastalarda türbülant akımın göstergesi olan arteriyel
bruitlerin sık olduğu ve anemi tedavisi ile düzelme
gözlendiği bildirilmiştir. Ortaya çıkan türbülant akım
endotelde hasara neden olarak platelet aktivasyonu
ile agregasyonuna yol açmaktadır (13).
Demir eksikliği anemisi çocukluk çağı iskemik inme-
lerinde önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur. İn-
me öncesi bilinen bir hastalığı olmayan çocukların
yaklaşık yarısında demir eksikliği anemisi saptanmış
olması demir eksikliği ile iskemik olaylar arasındaki
güçlü ilişkiyi kanıt olarak gösterilmektedir (14, 15).
Demir eksikliği anemisinin erişkin hastalarda da iske-

mik inme ile ilişkili olduğunu gösteren vakalar yayın-
lanmış, diğer risk faktörlerinin yokluğunda demir ek-
sikliği anemisine bağlı reaktif trombositozun serebral
infarktların altında yatan neden olduğu düşünülmüş-
tür. (16,17,18).

Demir eksikliği anemisinde reaktif trombositozun gö-
rülme mekanizması netlik kazanmamıştır. Megakaryo-
sitler ve normoblastlar aynı progenitor hücreden farklı-
laştıkları için megakaryositlerin çapraz reaksiyonuna
bağlı olarak reaktif trombositoz olduğu düşünülmekte-
dir. Trombopoetin, eritropoetin, leukemia inhibitory
factor, interleukin-6 gibi trombopoetik sitokinlerin de
trombositozu regüle ve stimüle ettikleri bilinmekle
birlikte demir eksikliği anemisinde görülen reaktif
trombositoz üzerine etkileri yoktur (19). Esansiyel
trombositozla karşılaştırıldığında reaktif trombositoz
daha benign bir seyir göstermesine karşın reaktif trom-
bositoz nadir de olsa serebral trombositoz gibi ciddi ve
fatal komplikasyonlarla sonuçlanabilir (1,20,21).

Çalışmamızda iskemik inme ile takip edilen 1194
hasta incelenmiş ve demir eksikliği saptanan hasta-
ların % 18.98'de yapılan vasküler tetkiklerde ate-
roskleroz veya disseksiyon saptanmamış, yapılan
ileri tetkiklerde diğer hiperkoagülopati nedenleri bu-
lunmamıştır. Tüm iskemik inme geçiren hasta grubu
incelendiğinde demir eksikliği anemisi erişkin dö-
nemde iskemik inme nedenleri arasında düşük bir
orana sahip olmakla birlikte vasküler, kardiyak veya
koagülasyon patolojilerinin eşlik etmediği iskemik in-
melerde risk faktörü olabileceği unutulmamalıdır.
Sonuç olarak, demir eksikliği anemisinin indüklediği
reaktif trombositoz demir replasmanı ile kolaylıkla
tedavi edilebilmektedir. İnme için risk faktörleri olan
veya olmayan hastalarda aneminin tedavi edilmesi
serebrovasküler komplikasyonların gelişmesini önle-
mede önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Keung YK, Owen J. Iron deficiency and thrombosis: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004; 10(4):387-391.
2. Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, Derdeyn CP. Carotid artery throm-
bus associated with severe iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1996;27:1002-1005.
3. Çoban E, Timurağaoğlu A, Meriç M. Iron deficiency anemia in the el-
derly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal
tract in outpatients. *Acta Hematologica* 2003;110:25-28.
4. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron de-
ficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*.
2010;55(3):548-59. Epub 2010 Jan 27.
5. Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. A short review of malab-
sorption and anemia. *World J Gastroenterol* 2009;15(37): 4644-4652.
6. Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği
anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indexleri ve etyo-
lojik nedenlerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2000; 7(2):51-56.
7. Besarab A, Hörl WH, Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency,
thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist*.
2009;14 (1):22-33.
8. Stehle G, Buss J, Heene DL. Noninfectious thrombosis of the supe-
rior sagittal sinus in a patient with iron deficiency anemia. *Stroke*
1991;22(3):414.

9. Shahar A, Sadeh M. Severe anemia associated with transient neurological deficits. *Stroke* 1991;22:1201-1202.
10. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, Rourke MH, Vedanarayanan V, Chaffee S. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Pediatr* 1990; 117:430-432.
11. Caplan L, Stein R, Patel D, Amico L, Cashman N, Gewetz B. Intraluminal clot of the carotid artery detected radiographically. *Neurology* 1984;34:1175-1181.
12. Yarnell P, Earnest M, Kelly G, Sanders B. Disappearing carotid defects. *Stroke*. 1978;9:258-262.
13. Wales RT, Martin E. Arterial bruits in anemia. *Br J Med*. 1963;2:1444.
14. Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics* 2007;120(5):1053-1057.
15. Hartfield DS, Lowry NJ, Kene DL, Yager YJ. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16(1):50-3.
16. Alexander MB. Iron deficiency anemia, thrombocytosis, and cerebrovascular accident. *South Med J*. 1983; 76:662-663.
17. Heller DS, Pervez NK, Kleinerman J. Fatal cerebrovascular thrombosis in a young woman: an unusual complication associated with hypochromic anemia and thrombocytosis following surgery. *MT Sinai J Med* 1988;55:318-320 (abstract).
18. Scoditti U, Colonna F, Ludovico L, Trabattini G. Mild thrombocytosis secondary to iron-deficiency anemia and stroke. *Riv Neurol*. 1990;60:146-147
19. Akan H, Güven N, Aysogdu I, Arat M, Beksac M, Davla K. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol* 2000,103:52-156.
20. Bernard F, Baccini V, Bagnères D, Rossi P, Demoux AL, Bonin-Guillaume S, Frances Y, Granel B. Severe thrombocytosis and leukocytosis associated with iron deficiency anaemia: a case-report. *Rev Med Interne*. 2008 Aug;29(8):662-5.
21. Williams B, Morton C. Cerebral vascular accident in a patient with reactive thrombocytosis: a rare cause of stroke. *Am J Med Sci*. 2008 Sep;336(3):279-81.