

# Demir Eksikliği Anemisine Bağlı Gelişen Geçici İskemik Atak / *Transient Ischemic Attack Caused by Iron Deficiency Anemia*

Ufuk Emre,<sup>1</sup> H. Tuğrul Atasoy,<sup>1</sup> Aysun Ünal,<sup>1</sup> Dr. Ali Borazan<sup>2</sup>

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji,<sup>1</sup> Dahiliye<sup>2</sup> Anabilim Dalı, ZONGULDAK

## ABSTRACT

### **Transient Ischemic Attack Caused by Iron Deficiency Anemia**

**Scientific background:** Transient ischemic attacks are episodes of transient focal ischemia involving the brain or brainstem. They are commonly two to thirty minutes in duration and lasting less than 24 hours. Anemia of iron deficiency isn't frequently cause for transient ischemic attack. It has been reported as a risk factor for childhood ischemic strokes. In the iron deficiency anemia, TIA may develop as result of hypercoagulable state and increased viscosity that is caused by anemic hypoxia that is result of reduce hemoglobine level, seconder thrombosis and microcytose

**Objectives:** As iron deficiency anemia has been reported so rarely in adult patients with transient ischemic attacks as a cause, we aimed to discuss the clinical and outcome features of two cases with iron deficiency anemia and transient ischemic attacks in this study.

**Materials and methods:** Routine neurologic examination, biochemical screen, serological tests, vasculitic markers, thyroid function tests, vitamin B 12 level, cranial imaging, vertebral carotid doppler USG examination was conducted in the two patients.

**Conclusions:** Anemia of iron deficiency was found as the only risk factor for TIA and the two patients were treated with replacement of iron and antiagregan therapy. Neurological examination revealed no

**Keywords:** iron deficiency anemia, transient ischemic attack

abnormality through the two years of follow-up. The iron deficiency anemia may be cause of many neurologic problems such a irritability, lethargy, headache, development retardation except from TIA. In the iron deficiency anemia, early diagnosis and treatment is important.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Geçici iskemik atak (GIA) beyin ve beyin sapını içeren geçici fokal iskemik ataklardır. Ataklar, 24 saatten kısa sürer ve genel olarak iki ile otuz dakika içinde sonlanır. Demir eksikliği anemisi GIA etyolojisinde sık rastlanılan bir neden değildir. Sıklıkla çocukluk çağı iskemik inme tablolarında etyolojik neden olarak bildirilmiştir.

**Amaç:** Demir eksikliği anemisi GIA nedeni olarak erişkin yaş grubunda az oranda bildirilmiştir. Bu çalışmada, biz GIA ve demir eksikliği anemisi olan iki olgunun klinik ve takipteki özelliklerini tartışmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Her iki olgunun rutin nörolojik muayeneleri, hemogram ve biyokimya incelemeleri, vaskülit belirteçleri, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamin düzeyleri, kranial görüntülemeleri, karotis vertebral doppler USG incelemeleri yapıldı.

**Sonuçlar:** GIA için risk faktörü olarak sadece demir eksikliği anemisinin bulunduğu antiagregan ve demir replasman tedavileri yapılan 2 hastanın iki yıllık takiplerinde nörolojik muayenelerinde anormallik gözlenmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** demir eksikliği anemisi, geçici iskemik atak

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ufuk Emre

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 24.07.2005

Revizyon İsteme Tarihi/Sent for Revision: 24.07.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 02.08.2005

## GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, dislipidemi ve aşırı alkol kullanımı gibi vasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Aneminin de serebral enfarkt ya da geçici iskemik atak oluşumu için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>1,2</sup>

Geçici iskemik atak (GİA), beyine oksijen sağlanmasının bozulması sonucu gelişen nörolojik bulguların 24 saat içinde düzelmesidir. Klinik bulgular karotis ya da vertebrobaziller sisteme aittir ve %50'si hızla ilk 1 saat içinde, %90'ı ise ilk 4 saat içinde düzelir.<sup>3</sup>

Sağlıklı kişilerde hedef organlara temel gereksinimlerin sağlanması için yeterli kan akımı ile beraber dolaşımdaki koagülan ve antikoagülan sistemler arasındaki denge de önem taşımaktadır. İskemik inme açısından geçerli tüm risk faktörleri GİA içinde geçerlidir. İskemik inme ve hematolojik hastalıklar arasında değişik oranlarda ilişki mevcuttur.<sup>2</sup>

Hem çocuk hem erişkin yaş gruplarında GİA ya da iskemik inme ile anemi ilişkisinin belirtildiği olgu sunumları olmasına karşın literatürde demir eksikliği anemisi az oranda bildirilmiştir.<sup>4</sup> Bunlarda sıklıkla çocuk hasta grubundan oluşmaktadır. Hartfield ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan 6-11-12 ve 18 aylık toplam 6 iskemik inmeli infant olguyu,<sup>4</sup> Young ve arkadaşları ise anemiye bağlı GİA gelişen 2 yaşında bir olgu bildirmişlerdir.<sup>5</sup> Shahar ve arkadaşları karotis stenozu ve anemisi olan GİA'lı 2 erişkin olgu bildirmişlerdir.<sup>6</sup> Aktif kanamalar sonrası akut – subakut süreçte gelişen anemi tablosuda inme ve GİA gelişimi açısından önemlidir.<sup>1</sup>

GİA etyolojisinde yalnızca demir eksikliği anemisi saptanan ve anemi tedavisi sonrası GİA ataklarının tekrarlamadığı 2 erişkin olguyu literatürde de az sayıda olgu bildirimisi olması nedeni ile sunmayı uygun bulduk.

## OLGU 1

Kliniğimize başvuran 46 yaşında bayan hastanın, başvuru gününde toplam 3-4 defa tekrarlayan ve kısa sürede düzelen ağız köşesinde kayma ve sağ kolda güçsüzlük şikayeti mevcuttu. Hastanın acil serviste yapılan nörolojik muayenesinde sağ üst ekstremitte kuvveti 4/5 idi. Diğer nörolojik muayene bulguları normal sınırlarda idi. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında özellik yoktu. Hasta GİA ön tanısı ile etyoloji araştırmak ve tedavi amacı ile nöroloji servisine yatırıldı. Hastanın nörolojik muayenesindeki sağ üst ekstremitedeki 4/5 parezi aynı gün içinde tam olarak düzeldi. Laboratuvar incelemelerinde, biyokimya tetkileri (açlık kan şekeri, lipid paneli, vitamin B12 düzeyi, tiroid fonksiyon testleri), vaskülit işaretleyicileri (ANA IFA, Anti ds DNA, Anti-kardiyolipin Ig M ve Ig G Anti-gliyal Ab) normal sınırlarda idi. Hemogram tetkikinde hemoglobin (Hb) değeri 6,9 gram/dl, trombosit sayısı 507 000 idi. Hastaya asetil-salisilik asit 1x300mg, Enoxaparin sodium 2x40mg cilt altı ve Ferroglycine sulfate 567,7 mg 2x1 ağızdan başlandı. Bilgisayarlı beyin tomografi, ekokardiografi ve karotis-vertebral doppler USG incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Anemi ve trombositoz açısından dahiliye bölümünce değerlendirilen hastanın serum demir ve ferritin değerleri düşük bulundu (Serum demir:15- Normal değer:37--145 mikrogram/dl, Ferritin: 1.5 – Normal değer:5-148). Anemi açısından yapılan diğer incelemeleri sonucunda hastada demir eksikliği anemisi düşünüldü ve mevcut demir tedavisine devam edildi. Takipte hastanın ek nörolojik yakınması olmadı. Taburculuğundan 2 ay sonra yapılan nörolojik muayenesi normal sınırlarda, hemoglobin değeri:11,2 trombosit sayısı: 333 000 idi. Hastanın takip eden 2 yıl içinde herhangi bir nörolojik yakınması olmadı.

## OLGU 2

Yaklaşık 15 dakika süren sağ kol ve bacakta güçsüzlük uyuşma, konuşma bozukluğu nedeni ile 44 yaşında bayan hasta kliniğimize başvurdu. Hasta

bu şikayetinin, başvurudan 3 gün önce 2 defa kısa süreli olup düzeldiğini belirtmekteydi. Nörolojik muayenesi normal saptanan hasta, GİA tanısı ile tetkik ve tedavi amacı ile nöroloji kliniğine yatırıldı. Öz geçmişinde anemi tanısı dışında önemli özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin, serum demir ve ferritin seviyelerinin düşüklüğü dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hemoglobin:7,3 g/dl serum demir değeri:12 (37-145 mikrogram/dl), ferritin:2 (5-148). Hastanın trombosit sayısı: 424.000 idi. Rutin biyokimya tetkiki ve hemoglobin elektroforezi normaldi. Hastanın çekilen bilgisayarlı beyin tomografi, karotis vertebral doppler USG ve ekokardiografik incelemeleri normal sınırlarda saptandı. Hastanın yapılan tetkiklerinde demir eksikliği anemisi dışında başka bir neden saptanmadı. Hastaya asetil-salisilik asit 1x300mg ve Ferroglycine sulfat 567,7 mg 2x1 ağızdan tedavisi başlandı. 1 ay sonraki kontrol kan tetkiklerinde hemoglobin değerinde artış, trombosit sayısında ise bir miktar düşüklük mevcuttu. Hemoglobin:12.3 gr/dl Trombosit sayısı: 317 000. Hastanın 6 ay sonraki Ferritin değeri:13 (5-148), serum demiri ise 170 mikrogram/dl idi. Hastamızın takip eden 20 ay boyunca herhangi bir nörolojik yakınması olmadı.

#### Olgu 1.

	Hb değeri (g/dl)	Serum Demir	Ferritin düzeyi	Trombosit sayısı
<b>Başvuru değerleri</b>	6,9	15	1,5	507.000
<b>Tedavi sonrası (2 ay)</b>	11,2			333.000

#### Olgu 2.

	Hb değeri (g/dl)	Serum Demir	Ferritin düzeyi	Trombosit sayısı
<b>Başvuru değerleri</b>	7,3	12	2	424.000
<b>Tedavi sonrası (6 ay)</b>	12,3	170	13	317.000

## TARTIŞMA

Sağlıklı bireylerde hedef organa temel gereksinimlerin karşılanması damarlarda kan akımını engelleyecek herhangi bir durum olmadan sağlanır.<sup>2</sup> Dolaşımda koagülan ve antikoagülan sistemler denge halindedir. Normalde farklı nedenlere bağlı gelişen yaralanmalarda dolaşımda subklinik küçük pıhtılar oluşabilir. Oluşan bu pıhtılar dolaşımda fibrinolitik sistemin aktive olması ile hızla ortadan kaldırılır. Patolojik süreçlerde ise bu hemostazis bozulur ve patolojik tromboz meydana gelir.<sup>2</sup> Koagülan sistemin artmış aktivitesi ya da yetersiz fibrinolitik aktivite arteriyel ya da venöz sistemde anormal koagülasyona yol açar. Genç inmeli hastalarda ateroskleroz ve diğer klasik risk faktörlerinin eksikliğinden dolayı koagülasyon anormalliklerinin oranı daha yüksektir. Tüm iskemik inmelerin %0-8 inde etyolojide hemotolojik hastalıklar sorumlu tutulur ve genç iskemik inme hastalarında daha yaygındır.<sup>2</sup> Başka bir çalışmada bu oran tüm inmeli hastalarda %1, genç hastalarda ise %4 olarak bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Dünya nüfusunun yaklaşık %20'sinde demir eksikliği anemisi mevcuttur. Özellikle çocukluk ve gençlik çağında mental-motor gelişim, öğrenme, dikkat, kognitif performans, entelektüel fonksiyonlar üzerine etkileri bilinmektedir. Ancak daha nadir olarak ta iskemik inme nedenleri arasında yer alır<sup>7</sup> Demir eksikliği infantların %20-25'ini etkileyen yaygın bir çocukluk çağı sorunudur.<sup>8</sup> Demir eksikliği, huzursuzluk, letarji, başağrısı, gelişme geriliği, papil ödem, psödotümör serebri, kranial sinir anormallikleri gibi birçok nörolojik tabloya neden olabilir.<sup>8</sup> Li ve arkadaşlarının çalışmasında demir eksikliği olan infantların BAEP yanıtlarında anormallik tesbit edilmiştir.<sup>9</sup> Dünya sağlık örgütüncü önerilen hemoglobin değerleri kadın cinsiyet için 12g/dl, erkek için ise 13g/dl'dir. Japonya'da yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda 11g/dl ve altındaki hemoglobin değerleri anemi olarak kabul edilmiştir.<sup>10</sup> Literatürde, Siekert ve arkadaşları GİA'lı 5 anemi olgusu, Hannah ve Goldberg gastrointestinal kanama sonrası anemiye bağlı gelişen serebral enfaktli 10 olgu bildirmişlerdir.<sup>1</sup> Daha yakın zamanda Nagura ve Yamanouchi anemi

ile ilişkili 8 serebral enfarktli olgu bildirmişlerdir.<sup>1</sup>

Demir eksikliği anemisinin hipoksi, hem sekonder trombositoz hem de mikrositoza bağlı hiperkoagulabilite tablosu sonucu iskemik olaylara yol açtığı düşünülmektedir.<sup>8,11</sup> Demir trombopoezin regülasyonunda rol alır. Trombositoz, trombopoesiz inhibisyonunun eksikliğine bağlı olarak gelişir. Erişkinlerde özellikle myeloproliferatif hastalıklar trombositoz ile ilişkilidir. Halbuki çocuklarda genelde demir eksikliği anemisine bağlı gelişir ve asemptomatiktir.<sup>8</sup> Bizim birinci olgumuzda belirgin trombositoz mevcuttu. İkinci olguda trombosit değerleri sınırda yüksekti. Her iki olgumuzun da trombosit değerlerinin demir tedavisinin ardından normal sınırlara düştüğü gözlemlendi. Demir eksikliği anemisine bağlı geçici iskemik atakları olanlarda demir tedavisi sonrası semptomların tekrar gözlenmediği belirtilmektedir.<sup>6,8</sup> Bizim hastalarımızın da yaklaşık iki yıllık takiplerinde nörolojik bir şikayetleri olmadı.

Anemi genel olarak enfeksiyon gibi stresli durumlar olmaması durumunda iyi tolere edilir. Enfeksiyonda artmış metabolik gereksinimler düşük hemoglobin ve yetersiz oksijen taşınması nedeni ile karşılanamamaktadır. Demir bağımlı enzim aktivitelerinin azalması sonucu oksijen kullanımında yetersizlikler oluşur. Ayrıca mikrositoz nedeni ile azalmış hücre deformabilitesi, vizkositenin artması da venöz ve arteryel tromboza eğilimi arttırmaktadır.<sup>(8,11)</sup> Bizim olgularımızda yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcut değildi.

Hipoksi/iskemi ve serebral venöz trombozis anemik hastalarda iskemik inme için bilinen 2 mekanizmadır. Küçük damar aracılı beslenen ve anastomoz yönünden yetersiz bölgeler olan bazal ganglia ve talamus iskemi ve hipoksi açısından düşük eşige sahiptirler.<sup>7</sup> Demir eksikliği anemisi nedeni ile serebral demir içeriğinin azalması dopamin, serotonin, noradrenalin gibi birçok nörotransmitterin aktivitesinde azalmaya neden olur. Demir bağımlı enzimlerin sentezi de etkilenir ki bu enzimler birçok nörotransmitterin sentezinde önemlidir. Davranış

değişiklikleri ve mono âmin oksidaz inhibitörleri arasında ilişki mevcuttur. Demir eksikliği anemisi sonucu aldehit oksidaz enzim aktivitesinde azalma sonucu, serotonin birikimi önlenir ve bu durum klinik olarak kognitif fonksiyonlarda azalma şeklinde ortaya çıkar.<sup>9</sup>

Bizim 2 hastamızda da geçici iskemik atakların etyolojisinde demir eksikliği anemisi dışında risk faktörü saptanmadı. Sonuç olarak, demir eksikliği anemisinde yetersiz serebral oksijenizasyon, anemik hipoksi, sekonder trombositoz ve mikrositoz nedeni ile vizkositenin artarak hiperkoagulabl tablo oluşturması sonucu GlA oluşabilir. GlA tablosu ile başvuran hastalarda demir eksikliği anemisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bir diğer önemli nokta da, ülkemizde özellikle beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak sık karşılaşılan demir eksikliği anemisinin erken tedavisinin birçok yönden önem taşıdığıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Kim J S, Kang S Y. Bleeding and Subsequent anemia: A precipitant for cerebral infarction. *European Neurology*. 2000;43:201-208.
2. Tatlısumak T, Fisher M. Hematologic disorders associated with ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 1996;140:1-11.
3. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. In : Gilroy J ed. *Basic Neurology*. 3th ed. McGraw-Hill. 2000, p:225-277.
4. Hart R G, Kanter M C, Hematologic disorders and ischemic stroke . A selective review. *Stroke* 1990;21:1111-1121.
5. Young R S K, Rannels E, Hilmo A et al. Severe anemia in childhood presenting as transient ischemic attacks. *Stroke* 1983;14:622-623.
6. Shahar A, Sadeh M. Case reports: Severe anemia associated with transient neurological deficits. *Stroke* 1991;22:1201- 1202.
7. Baptist E C, Castillo S F. Cow's milk-induced iron deficiency anemia as a cause of childhood stroke. *Clin Pediatr* 2002; 41:533-535.
8. Hartfield D S, Lowry N J, Kene D L et al. Iron deficiency: A cause of stroke in infants and children. *Pediatric Neurology* 1997;16:50-53.
9. Sarıcı S Ü, Serdar M A, Dündaröz M R. et al. Brainstem auditory-evoked potentials in iron-deficiency anemia. *Pediatric Neurology* 2001 ; 24:205-209.
10. Kikuchi M, Inagaki T, Shinagawa N. Five -Year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. *American Geriatrics Society* 2001;49:1226- 1228.
11. Swann I J, Kendra J R. Case report : Severe iron deficiency anemia and stroke. *Clin Lab Haem* 2000 ;22:221-223.