

Behçet Hastalarında Kronik Hastalık Anemisi Sıklığı

Frequency of Anemia of Chronic Disease in Patients with Behçet's Disease

Demet Çiçek, Başak Kandi, Nevin İlhan*,
Selma Bakar Dertlioğlu, Betül Demir

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ve *Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik hastalık anemisi (KHA); serum demir, total demir bağlama kapasitesinde azalma ve demir depolarında artış ile seyreden, hafif-orta şiddette bir anemi tablosudur. Kanseler, inflamatuvar hastalıklar ve kronik infeksiyonlar gibi çeşitli hastalıklarda KHA görülebilir.

Kronik seyirli ve inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığında KHA gelişmesi olası görünmektedir. Önceki çalışmalarda Behçet hastalığında KHA sıklığı hiç değerlendirilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda Behçet hastalarında KHA'yı araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 Behçet hastası ile 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların serum demir, hemoglobin, ferritin, doymamış demir bağlama kapasitesi (unsaturated iron binding capacity (UIBC)) ve total demir bağlama kapasitesi (total iron binding capacity (TIBC)) değerleri ölçüldü. Behçet hastaları ve kontrol grubunda erkek için <13.5 mg/dL, kadın için <12 mg/dL olan hemoglobin düzeyleri anemi olarak belirlendi. Anemisi olan hastalardan serum ferritin düzeyi <60 ng/mL olanlar demir eksikliği anemisi (DEA), >60 ng/mL olanlar KHA olarak yorumlandı ve hastalar KHA ve DEA alt gruplarına ayrıldı.

Bulgular: Behçet hasta grubunda KHA %10 ve DEA %17.5 olarak bulundu. KHA olanların hepsi aktif Behçet hasta grubunda bulunmaktaydı. Kontrol grubunun %15inde DEA tespit edildi ve KHA'ya rastlanmadı. Serum hemoglobin ve ferritin düzeyi ile yaş, cinsiyet, aldıkları tedavi ve hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Serum hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon (r=0.06 ve p<0.001) mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızda Behçet hastalarında KHA ve DEA'yı sırasıyla % 10 ve % 17.5 olarak bulduk. (*Turkderm 2007; 41: 121-4*)

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi

Summary

Background and Design: Anemia of chronic disorders is a mild to moderate anemia characterized by decreased serum iron, decreased total iron-binding capacity and increased iron stores. Anemia of chronic disorders occurs in a wide variety of diseases including cancer, chronic infections and inflammatory disorders.

Behçet's disease is a chronic and inflammatory disease. There is a possibility of anemia of chronic disorders in Behçet's disease. But, frequency of anemia of chronic disorders in Behçet's disease was never evaluated in previous studies. Thus, we aimed to determine the frequency of anemia of chronic disease in Behçet's disease.

Material and Method: The study included 40 patients with Behçet's disease and 20 healthy volunteers. Serum iron, hemoglobin, ferritin, UIBC and TIBC levels were assessed. Anemia was determined as hemoglobin levels <13.5 mg/dl for men and <12 mg/dl for women in patients and control group. It was interpreted; serum ferritin level <60 ng/ml were evaluated as iron deficiency anemia, and serum ferritin level >60 ng/ml were evaluated as anemia of chronic disease. Patients were divided into anemia of chronic disease and iron deficiency anemia subgroups.

Results: Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia frequencies were 10%, 17.5% in patients with Behçet's disease. All of patients who have anemia of chronic disease were in the group of active Behçet's disease. 15% of control group was determined iron deficiency anemia and anemia of chronic disease was not seen. There were no significant differences between age, sex, treatment disease duration and levels of serum iron, hemoglobin and ferritin of both groups (p>0.05). There was a significant correlation between levels of serum hemoglobin and ferritin (r=0.06 and p< 0.001).

Conclusions: In this study anemia of chronic disease and iron deficiency anemia frequencies were 10%, 17.5% respectively in patients with Behçet's disease. (*Turkderm 2007; 41: 121-4*)

Key Words: Behçet's disease, anemia of chronic disease, iron deficiency anemia

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Demet Çiçek, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 23119 Elazığ, Türkiye
Tel.: 0424 233 35 55 Gsm: 0532 511 89 73 E-posta: dr.demetcicek@yahoo.com **Alındığı tarih:** 17.04.2007 **Kabul tarihi:** 15.05.2007



Behçet hastalığı (BH) etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen kronik, tekrarlayıcı ve histopatolojik olarak vasküitle seyreden multisistemik bir hastalıktır. Oral ve genital mukozada tekrarlayan ülserler, göz, deri, eklem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, vasküler ve respiratuar sistem bulguları hastalığa eşlik eder¹. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte immün sistem homeostazisinde oluşan değişikliklerin rol oynayabileceği düşünülmekte ve bu nedenle kompleks otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır².

Kronik hastalık anemisi; hafif-orta şiddette, sıklıkla normokrom-normositer, daha az sıklıkla hipokrom-mikrositer karakterdedir. Serum demir ve total demir bağlama kapasitesinde azalma ve demir depolarında artış ile seyreden hastalık kanserler, kronik infeksiyonlar ile romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi sistemik otoimmün hastalıklara eşlik edebilmektedir³⁻¹¹. Otoinflamatuvar bir hastalık olan, pek çok sitokin ve mediatörün aracılık ettiği BH'de kronik hastalık anemisi gelişmesi olası görünmektedir, fakat daha önceki çalışmalarda BH'de anemi sıklığı hiç değerlendirilmemiştir. Bu nedenle BH'de KHA sıklığını yansıttacak olan bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu BH tanı kriterlerine göre¹² tanı almış 40 Behçet hastası (17 erkek, 23 kadın) ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu 20 sağlıklı gönüllü (8 erkek, 12 kadın) alındı. Hastalarda oral aft, genital ülser, göz tutulumu, eritema nodozum benzeri deri lezyonları, akne, artrit, artalji, orşit-epididimit, gezici yüzeyel tromboflebit, derin ven trombozu, büyük damar tutulumu, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum ve paterji pozitifliği varlığı araştırıldı. BH'nin aktif olup olmadığına klinik bulgulara bakılarak karar verildi. Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre BH tanısı konulup, en az bir lezyonu olan hastalar aktif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı.

Behçet hastaları ve kontrol grubunda erkek için <13.5 mg/dL, kadın için <12 mg/dL olan hemoglobin düzeyleri anemi olarak belirlendi^{3,4}. Anemisi olan hastalardan serum ferritin düzeyi <60 ng/mL olanlar DEA, >60 ng/mL olanlar KHA olarak yorumlandı^{4,6}.

Çalışmaya dahil edilen 40 Behçet hastası ve 20 sağlıklı kontrolden 12 saatlik açlık dönemini takiben 10 mililitre perife-

rik venöz kan alındı. Alınan kanlar K3 EDTA'lı, Sodyum Sitrat'lı ve normal biyokimya tüplerine konularak laboratuvar ortamına alındı. Laboratuvarında 1500xg'de 5 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen serum ve plazmalar -20 °C'de saklandı.

Alınan kanlardan rutin biyokimyasal değerler, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi (TIBC), Olympus kitler (Olympus Corp, Tokyo-Japan) kullanarak, Olympus AU 600 Otoanalizörde rutin klinik yöntemler; ferritin, Immulite 2000 (Los Angeles CA, USA) cihazında uygun ticari kit (Immulite 2000, DPC Corp. Los Angeles CA, USA) kullanılarak, chemiluminescent immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Transferrin saturasyonu (Tfs); (serum demiri/TIBC)x100 formülü ile hesaplandı. Hematolojik analizler ve hemoglobin ölçümü Standart cyanmethemoglobin kolorimetrik metod ile (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) kullanarak ölçüldü.

İstatistiki analizler için SPSS v 11.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama±SD olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya; 29'u aktif, 11'i inaktif olmak üzere toplam 40 Behçet hastası ile 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların yaş ortalaması 35.97±12.37 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 35.30±5.75 yıl idi. Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Behçet hastalarında erkek/kadın (E/K) oranı 17/23, kontrol grubunda ise 8/12 idi. Aktif hasta grubunun ortalama hastalık süresi 4.88±4.11 yıl, inaktif hasta grubunun ortalama hastalık süresi ise 11.87±13.16 yıl idi. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik dağılımı Tablo 1' de verilmiştir.

Aktif Behçet hastalarının 22'sinde (%75.86) oral aft, 19'unda (%65.51) artralji, 9'unda (%31.03) genital ülser, 9'unda (%31.03) akneiform lezyonlar, 7'sinde (%24.13) göz tutulumu, 5'inde (%17.24) paterji pozitifliği, 5'inde (%17.24) artrit, 4'ünde (%13.79) gastrointestinal sistem tutulumu, 2'sinde eritema nodozum benzeri lezyonlar, 1'inde (%3.44) nörolojik tutulum, 1'inde (%3.44) epididimoorşit tesbit edildi. Hastaların hiçbirinde derin ven trombozu, arter anevrizması ve yüzeyel gezici tromboflebit tesbit edilmedi. Otuziki yaşında bir erkek hastada ise BH'ye bağlı olarak on yıldan beri bilateral tam görme kaybı vardı. Behçet hastalarının klinik özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar özellikleri

	Aktif Hasta	İnaktif Hasta	Kontrol
n	29	11	20
Cinsiyet (E/K)	13/16	4/7	8/12
Yaş (yıl)	33.21±9.52	38.73±15.22	35.30±5.75
Hastalık Süresi	4.88 ± 4.11	11.87±13.16	
Hgb (gr/dL)	13.1 ± 1.5	13.6 ± 1.9	12.8 ±1
Ferritin (ng/mL)	74.5 ±44.51	72.58±39,59	73.35±36,96
Serum demir (µgr/dL)	64.41±32.26	63.18±21.77	73.45±35,89
TIBC (µgr/dL)	334.03±62.64	336.9 ±45.73	338.85±43.20
UIBC (µgr/dL)	279.68±72.12	303.81±37.96	265.40±53.70

Göz ve nörolojik tutulumu olan 8 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi (40 mg/gün), oral aft, genital ülser ve eritema nodozum benzeri lezyonları olan 24 hasta kolşisin tedavisi (1.5 g/gün), eklem şikayeti olan 19 hasta nonsteroid anti-inflamatuar tedavisi, oral aft ve genital ülseri bulunan 24 hasta topikal kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Behçet hasta grubunda 11 (%27.5) olguda anemi saptandı;

bunların 4 (%10)'ü KHA, 7 (%17.5)'i DEA ile uyumlu ve KHA olanların hepsi aktif Behçet hasta grubunda bulunmaktaydı. Kontrol grubunda sadece 3 (%15) olguda DEA tespit edildi ve KHA'ya rastlanmadı. Serum hemoglobin ve ferritin düzeyi ile yaş, cinsiyet, aldıkları tedavi ve hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Serum hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon ($r=0.01$) mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 2. Behçet hastalarının klinik özellikleri

No	Yaş	Cins	OÜ	GÜ	Göz	Akne	Pate	Art	Arji	Nör	Orş	GİS	DVT	ENBL
1	38	K	1	2	0	2	0	2	2	0	0	0	0	0
2	21	E	2	2	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0
3	38	K	1	2	0	2	2	0	1	0	0	1	0	0
4	22	K	2	1	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
5	25	K	1	2	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0
6	45	K	2	2	0	2	0	2	1	0	0	1	0	0
7	27	K	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
8	32	E	1	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
9	43	K	2	2	0	0	2	0	1	0	0	0	0	2
10	35	K	1	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	2
11	26	E	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
12	23	E	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
13	37	E	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	0	0
14	50	K	2	2	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
15	21	K	1	2	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
16	32	K	1	2	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0
17	42	K	1	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1
18	35	E	1	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
19	32	K	1	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
20	33	K	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	27	E	2	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
22	66	E	1	2	0	2	2	1	1	0	0	0	0	0
23	40	E	2	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
24	38	E	2	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
25	23	E	2	2	1	2	2	0	2	0	0	0	0	0
26	34	E	1	1	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0
27	46	K	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1
28	30	E	2	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
29	38	E	1	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0
30	24	K	2	0	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
31	47	K	2	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0	2
32	21	K	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
33	43	K	2	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0
34	20	K	1	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
35	36	E	1	1	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
36	25	K	1	2	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0
37	69	E	2	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	2
38	49	K	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0
39	27	K	1	1	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0
40	29	E	2	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0

OÜ- oral ülser, GÜ- genital ülser, ENBL- eritema nodozum benzeri lezyon, PATE- paterji, ART- artrit, ARJL- artralji, NÖR- nörolojik tutulum, ORŞ- orşipidimit, DVT- derin ven trombozu, 0- hiç olmamış, 1- aktif, 2- geçirilmiş

Tartışma

Kronik hastalık anemisi genellikle hafif-orta şiddette seyreden, normokrom-normositer, daha az sıklıkla hipokrom-mikrositer karakterdedir. Temelde immün kaynaklı ve inflamatuvar özellikte olan hastalıkta serum demir, total demir bağlama kapasitesinde azalma ve demir depolarında artış gözlenir. Patofizyolojik olarak kısalmış eritrosit yaşam süresi, azalmış eritropoez, kemik iliğinde eritropoetine yanıtın azalması ve bozulmuş demir metabolizması şeklinde açıklanmaktadır^{8,9}. Özellikle inflamatuvar hastalıklarda interlökin (IL)-1, IL6 ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi sitokin düzeylerindeki artışın kırmızı kan hücrelerinin yaşam sürelerinin kısalmasına yol açtığı düşünülmektedir^{6,7}. KHA'li ve romatoid artritli 105 hasta ve anemisi olmayan romatoid artritli 127 hastadan oluşan bir çalışmada, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 serum seviyelerinin KHA'li hastalarda KHA bulunmayanlardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu belirlenmiştir. Bu çalışmada hastaların IL-1 düzeyi ile kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresi arasında ters korelasyon bulunduğu, tedavi edilen KHA'li ve romatoid artritli hastaların TNF'ye karşı oluşan antikorlarında azalma ile hemoglobin seviyelerinde bariz yükselme olduğu gösterilmiştir¹¹. Behçet hastalarının serumlarında TNF α , IL-1, IL6, IL8, IL10, IL12 gibi pek çok sitokin ve mediatörün arttığı gösterilmiştir². Kronik ve inflamatuvar bir hastalık olan BH'de KHA gelişmesi muhtemeldir.

RA ve SLE gibi sistemik otoimmün hastalıklar, kanserler, infeksiyonlar gibi birçok kronik hastalığın KHA'ne yol açtığı gösterilmiştir. Romatoid artritte anemi prevalansının %33-60 oranında olduğu ve yarısından fazlasının da KHA olduğu bildirilmektedir¹⁰. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı geleneksel olarak polisitemi ile birlikte olmasına rağmen, sistemik inflamasyonun hastalığa eşlik etmesi nedeniyle hastalıkta KHA gelişmesi ihtimali üzerinde durulmaktadır. Ancak kronik obstrüktif akciğer hastalığında aneminin gerçek prevalansı henüz kesinleşmemiştir. Van der Meer ve ark¹³. kronik kalp yetmezliği bulunan 74 hastada anemi varlığını araştırmışlar ve hastaların %24'ünde anemi saptamışlardır. Çalışmada, eritropoetin plazma seviyesinin yüksekliği ve hemoglobin düzeyinin düşüklüğü ile hastaların yaşam süreleri arasında negatif ilişki bulunduğunu ve bu durumun artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Anemik hastalarda iki yıllık ölüm oranı %33, anemik olmayanlarda %14; yüksek eritropoetin düzeyi (>22.6 mU/ml) olanlarda iki yıllık ölüm oranı %32 iken eritropoetin düzeyi (<22.6 mU/ml) olanlarda ise iki yıllık ölüm oranı %16 olarak belirtilmiştir. Ancak hastaları KHA yönünden değerlendirmemişlerdir. Kronik kalp yetmezliğinde anemi oranları değişik literatürlerde %9.9- %55.6 olarak bildirilmektedir^{13,14}. Ezekowitz ve ark. kronik kalp yetmezliği olan 12065 hastada yaptıkları bir çalışmada %17 oranında anemi ve anemik hastaların %58'inde KHA saptamışlar ve aneminin kronik kalp yetmezliğinde mortaliteyi artırdığını ileri sürmüşlerdir¹⁴. Romatoid artrit, psoriatik artrit ve SLE hastalarında anemi sıklığı ve nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada 201 RA'lı hastanın %23'ünde demir eksikliği anemisi (DEA), %11'inde KHA; 40 psoriatik artritli hastanın %18'inde DEA, %14'ünde KHA ve 35 SLE'li hastanın %19'unda DEA, %40'unda ise KHA saptanmıştır¹⁵.

Biz çalışmamızda Behçet hastalarının %10'unda KHA tespit ettik. Sonuçlarımız literatürde bildirilen RA ve psoriatik artrit vakaları ile uyumluluk göstermekteydi. DEA sıklığı, Orta-Güney Amerika ve Asya ülkelerinde yetişkin erkeklerde %1.9-14 ve kadınlarda %15-64, ülkemizde bazı yöresel çalışmalarda; erkeklerde %11.9, kadınlarda %17.3 olarak bildirilmiştir^{16,17}. Çalışmamız da DEA sıklığı %17.5 olarak saptandı ve bu oran literatürle benzerlik göstermekteydi.

Sonuç olarak; günümüzde KHA'nın sadece yaşam kalitesini değil yaşam süresinin de olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Behçet hastalarının takip ve tedavisinde bu durum dikkate alınmalı ve bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Freysdottir J, Lav SH, Fortune F. gd T cells in Behçet's disease and recurrent, aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-7.
2. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 80-6.
3. Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL; The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281; 1714-7.
4. Richer SA. practical guide for differentiating between iron deficiency. *Anemia and Anemia of Chronic Disease in Children and Adults*. 1997; 22: 82-101.
5. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Holund B, Lorenzen I. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 353-9.
6. Vreugdenhil G, Baltus CA, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 105-10.
7. Glossop JR, Dawes PT, Hassell AB, Matthey DL. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. *J Rheumatol* 2005; 32: 1673-978.
8. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *NEngl J Med* 2005; 352: 1011-23.
9. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 116-21.
10. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116: 50-7.
11. Salvarani C, Casali B, Salvo D, et al. The role of interleukin1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 241-6.
12. The International Study Group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol*. 1992; 31: 299-308.
13. van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, de Boer RA, Suurmeijer AJ, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 853-9.
14. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with newonset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
15. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, Levartovsky D, Litinsky I, Paran D, Wigler I, Habet B, Leibovitz A, Sela BA, Caspi D. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2004; 24: 14-9.
16. Beutler E, Lichman M A, Coller B S: Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition. Philadelphia: 1995: 490-511.
17. Dilek İ, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, ve arkadaşları. Van ili merkez ve kırsal kesiminde erişkinlerde hematolojik değerler. XXVI. Ulusal hematoloji Kongresi, 31 Ekim-3 Kasım 1998, P89, Ankara.