

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr.Günnur Yiğit

ADOLESAN ÇAĞINDAKİ GENÇLERİN
ERİTROSİTER PARAMETRELER,
DEMİR PARAMETRELERİ ve ERİTROPOETİN
AÇISINDAN İNCELENMESİ

111731

(DOKTORA TEZİ)

111731

M.Sc.Gönül ŞİMŞEK

T.C. YAKARSAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1992

TEŞEKKÜR

Araştırmamı yakın ilgi ile izleyen, derin bilgi ve katkılarıyla beni yönlendiren Sayın Hocam Prof.Dr.Günnur Yiğit'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalıştığım süre içinde yardımlarını gördüğüm Fizyoloji ve Biofizik Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür borçluyum.

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı Şefi Uz.Dr.Münire Hacıbekiroğlu'na, deney sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Uz.Dr.Selçuk Köksal ve Arş.Gör. Veis Taşkın'a teşekkürlerimi bildiririm.

Deneylerin hazırlanmasında büyük emeği geçen Başlaborant Nezahat Özen'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GENEL BİLGİLER.....	1
AMAÇ.....	22
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
BULGULAR.....	28
YORUM VE TARTIŞMA.....	75
ÖZET.....	88
SUMMARY.....	90
KAYNAKLAR.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	106

GENEL BİLGİLER

ERİTROPOEZ KONTROLÜ

Eritrositler hemopoetik organlarda pluripotent stem (kök) hücre-den kaynaklanırlar. Bu hücreler kendilerini yenileme ve çeşitli hemopoetik kökenli projenitörlere dönüşebilme yeteneğine sahiptirler(16,95,108).

Erişkinde ve fetal dönemde iki farklı projenitör hücre grubu tanımlanmaktadır(88,95). Burst Forming Unit-Erythroid (BFU-E), eritroid seriye yönelen ana kök hücreye yakın ilk projenitör hücredir. Kültürde patlama meydana getirebilme yeteneğine göre tanımlanır. Bir koloni bir kaç yüz hücreden ibarettir. İnterlökin-3(IL-3) ve granülosit-makrofaj koloni stimülasyon faktörü (GM-CSF), BFU-E'yi stimüle eden iki büyüme faktörüdür(16,75,88). Colony Forming Unit-Erythroid (CFU-E), BFU-E'e göre daha olgun, morfolojik olarak belirlenebilir eritroblastlara daha yakın olan hücrelerdir. Bu hücrelerin eritroid seriye yönlendirilmesi, farklılaşım olgunlaşması, yani eritroid gelişimin tamamlanması için eritropoetin (Epo)in varlığı gereklidir(7,16,74,80,108).

İn vitro kültür çalışmalarında BFU-E'in gelişimi için IL-3 ve GM-CSF den başka IL-1, IL-4, IL-5 ve IL-6 nın da etkili olduğu gösterilmiştir(68,75).

Bir başka araştırmacı grubu hemopoetik kontrol faktörleri içinde

interlökün 1-9, çeşitli koloni stimülasyon faktörleri (granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör, granülosit-koloni stimulan faktör ve makrofaj-koloni stimulan faktör) ve Epo'in gerekliliği üzerinde durmuşlardır(85).

BFU-E ve CFU-E kolonilerinin uyarıcı farklılığı yanında embriyonal, fetal ve erişkin hemopoezinde belirtilen hücrelerin uyarılma farklılığı incelenmiştir.

Valtieri ve araştırma grubu(108), insan embriyonik BFU-E hücrelerinin yalnız Epo ile uyarıldığını, bu uyarıya patlamalar şeklinde yanıt alındığını saptamışlardır. Erişkin kan progenitörlerinin (BFU-E) unisellüler kültürlerinde ise farklı olarak GM-CSF ve IL-3 ile uyarılmanın gerçekleştiği gözlenmiştir. Belirtilen farklılık embriyonik BFU-E hücrelerinde fazla miktarda Epo reseptörlerinin bulunmasıyla açıklanmıştır. Erişkin BFU-E hücrelerinde ise Epo reseptörlerinin bulunmadığı belirtilmektedir.

Embriyonal dönemde BFU-E, erişkin dönemde CFU-E hücrelerinin gelişim ve olgunlaşmasında Epo'in önemli görevleri vardır. Fizyolojik olarak eritropoezin düzenlenmesi, anemik koşullarda veya hipoksik koşullarda kemik iliğinin uyarılması kandaki Epo düzeyine bağlıdır. Belirtilen koşullarda Epo'in serum seviyesi yükselir(45,49,75,102,108).

Kurtz ve çalışma grubu(70), 30-90 günlük sıçanlarda, hızlı büyüme döneminde Epo ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ile eritropoez arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Vücut ağırlığının artmasına paralel olarak yeni oluşan eritrositlere demir inkorporasyonunun arttığını, serum Epo konsantrasyonunun büyüme ile azaldığını, IGF-I seviyesinin ise arttığını saptamışlardır. Demir inkorporasyonu ile serum IGF-I düzeyi arasında lineer bir korelasyon bulunmuştur. Hızlı büyüme döneminde IGF-I'in Epo'den ziyade eritropoezi düzenlediği, böylece vücut kitlesi ve oksijen taşıma kapasitesinde orantılı bir artış sağladığı sonucuna varmışlardır.

ERİTROPOETİN

Eritropoez olayının humoral düzenleyicisi Epo, molekül ağırlığı 38.000 dalton olan glikolize α -globulindir. Spesifik aktivitesi 200.000 IU/mg'dır(45).

Epo'in insan ve maymunda klonlanmasına rağmen, oksijen basıncını, hormon sentezine çevirmeden sorumlu olan hücrelerin yerleşimi ve tipi kesin bir şekilde tanımlanmamıştır.

Moleküler biyolojideki son gelişmelerle Epo'in böbrek peritübüller interstisyel ve endotelyal hücrelerde oluştuğu bildirilmiştir(69,71,78). Kortikal tübül hücrelerde hormonun sentezlendiği farklı yöntemlerle gösterilmiştir. Aynı yöntemlerle hepatik hücre tipi henüz açıklanmamıştır. İn vitro deneyler Kupffer hücrelerinin kültürde Epo üretme kapasitesinde olduğunu göstermiştir(71,78).

Koloni oluşturan hücre membranlarında yüksek ve düşük afinite li reseptörler bulunmaktadır(82). Reseptör-hormon bağlantısından sonra ikincil-mesenger sistemin, mesajı nukleusa ilettiği kabul edilmektedir. Epo verildikten sonra intrasellüler Ca konsantrasyonunun artması Ca'un sinyal iletilmesinde bir rolü olabileceğini düşündürmüştür(75,84). Bir grup araştırmacı ise c-AMP'nin Epo-reseptör bağlantısından sonra, sinyal transdüksiyonunda ikincil bir haberci olabileceğini ileri sürmüştür(99,116).

Means ve araştırma grubu(82), Polisitemi vera'da Epo reseptörlerinin özelliklerini araştırmışlardır. % 20 yüksek afinite ve geri kalanı düşük afinite gösteren ve böylece iki reseptör grubu bulunan normal eritroid koloni hücrelerinin aksine, polisitemi vera eritroid koloni hücrelerinin yalnız düşük afinite gösteren Epo reseptör grubunu içerdiğini göstermişlerdir. Sekonder polisitemi veya anemili hastalardan alınan eritroid kolonisi oluşturan hücrelerin ise iki reseptör grubunu içerdiğini bildirilmiştir.

Günümüzde rekombinant insan eritropoetini (rHuEpo) üretil-

rek, klinikte tedavi amacıyla uygulamaya geçirilmiştir(12,77,96,97,98). rHuEpo immunolojik ve biyolojik olarak endojen bileşiğe eşdeğer olan ve dozla orantılı olarak eritropoezi güçlendiren bir sialoglikoprotein hormonudur(48). Plazma Epo düzeyi radioimmünassay ve polisitemik farelerde biyolojik yöntemlerle belirlenebilmektedir. Böylece Epo yetersizliğine bağlı anemilerde, özellikle böbrek yetmezliğinde Epo kullanımını büyük başarı sağlamıştır(12,48,77,98).

rHuEpo'ın direkt olarak B lenfositlerin, proliferasyonunu artırdığı ve immünoglobulin (IgG, IgM, IgA) yapımını stimüle ettiği saptanmıştır. Epo hormonu özellikle uyarılmış B lenfositleri farklılaşmaya sokarak ve bu hücrelerde timidin uptake ni artırarak immünoglobulin sentezini sağlar. Araştırmacılar, hormonun istirahat halindeki uyarılmamış B lenfosit ana hücrelerine etkili olmadığını belirtmektedir(67).

rHuEpo ile yapılan araştırmalar hormonun eritroid progenitör hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşmayı sağlayan hemopoetik faktör etkisini, reseptör analizleriyle ele almışlardır. Hormonun mitojenik etkisiyle ilgili olarak endotelial hücrelerde 45 kDa'luk bir reseptörün varlığından söz edilmektedir. rHuEpo in bu proteine bağlanarak endotelial hücrenin göçme özelliğinde artış sağladığı ileri sürülmektedir(6).

Kanda Epo in kaybolma hızı, laboratuvar hayvanlarında ölçülmüş ve bu süre 3-6 saat arasında saptanmıştır(42). rHuEpo in yarı ömrü ise insanlarda 5-6 saat olarak bulunmuştur(109).

I^{125} ile işaretlenmiş rHuEpo in metabolizması, normal ve nefrektomize tavşanlarda incelenmiştir. Nefrektomize tavşanlarda plazma Epo in yarı ömrü kontrollere göre anlamlı olarak uzamış bulunmuştur. Bu nedenle, kronik böbrek yetmezliğinde hormonal metabolizmanın incelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır(15).

Epo hormonunun yıkımında karaciğerin de önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Karaciğer harabiyetlerinde plazmada sialik asidini kaybet-

miş glikoprotein molekülünün arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu Epo'den sialik asidin uzaklaştırılması için endojen bir mekanizmanın bulunduğu fikrini vermiştir. Epo hormonunun muhtemelen endotel hücrelerinin yüzeyinde nöraminidaz enzimi ile sialik asidini kaybettiği görüşü ileri sürülmektedir. Konuya henüz kesin bir açıklık getirilmemiştir(87).

DEMİR METABOLİZMASI

Demir enerji metabolizmasındaki önemi nedeni ile yaşam için temel eser elementlerden biridir. Dokulardaki oksijen alışverişi hemoglobin yapısında bulunan demir atomu ile sürdürülür(11,72).

İnsandaki demir proteinleri hem proteinleri, demir flavoproteinleri ve çeşitli moleküler konfigürasyonda demir içeren heterojen protein grupları olarak sınıflandırılabilir. Hem proteinleri arasında, hemoglobin myoglobin, sitokromlar, sitokrom oksidaz, peroksidaz ve katalaz bulunur. Demir flavoproteinleri de sitokrom c redüktaz, süksinat dehidrogenaz, NADH dehidrogenaz, acyl koenzim A dehidrogenaz ve ksantin oksidazdır. Ksantin oksidaz kompleks bir flavoproteindir. Molekülün aktif bölgesinde kinon benzeri bir gruba ek olarak hem demir, hem de molibden içerir. Bu iç yapıların enzim molekülü içinde elektron verici bir zincir oluşturduğu düşünülmektedir. Akonitaz fonksiyonel kısmı demir olan bir diğer önemli enzimdir. Demir akonitazdan dializ ile uzaklaştırıldığında akonitaz inaktifleşir. Krebs siklusu enzimlerinin ve kofaktörlerinin yarıya yakını ya demir içerir ya da aktiviteleri için demirin varlığını gerektirir(8,46).

Anatomik dağılım, kimyasal özellikleri ve fonksiyonuna bağlı olarak altı demir kompartmanı tanımlanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Normal insanda demir kompartmanları(46)

Kompartman	Demir düzeyi(mg)	Total vücut demiri(%)
Hemoglobin demiri	2000	67
Depo demiri (ferritin, hemosiderin)	1000	27
Myoglobin demiri	130	3,5
Değişken demir havuzu (Labile pool)	80	2,2
Doku demiri	8	0,2
Transport demiri	3	0,08

Hemoglobin

Esas fonksiyonu kan aracılığı ile oksijen taşınmasıdır. Hemoglobin, dört zincirden yapılmış bir tetramerdir. Her bir zincir demir atomu içeren bir hem grubu ile ilişkilidir. Hem, merkezinde iki değerli demir iyonuna sahip protoporfirin halkasından ibarettir ve kompartmanların en büyüğüdür. Normalde yaklaşık 2 g demir içerir. Molekül ağırlığı 66.000'dir(46).

Hemoglobin kompartmanının büyüklüğü anemi ve polisitemide değişir. Aşırı demir yüklenmiş sıçanlardan elde edilen kemik iliği hücrelerinde delta amino levülilik asit sentaz ve hem oksijenazın anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Sonuçlar anormal demir durumlarında hepatik ve kemik iliği hücrelerinde hem metabolizmasının düzenlenmesinde, hem oksijenazların başlatılmasında demirin muhtemel rolü bakımından tartışılmaktadır(1).

Depo kompartmanı

Barsak mukozasından emilen veya hemoglobin parçalanma ürünü olarak açığa çıkan demir, ya kemik iliğine taşınarak fonksiyon gören yapılara girer, ya da fazlası depo demiri olarak başlıca karaciğer, dalak ve kemik iliğinde toplanır. Bu kompartmandaki demir ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki ayrı şekilde bulunur(2,13,24,32,60,113).

Ferritin: Yaklaşık 4500 demir atomunu bağlayabilme kapasitesine sahip protein yapıda, apoferritin molekülünün demir atomuyla sature olmuş halidir. Molekül ağırlığı 430.000-480.000 arasında bulunan apoferritin 24 benzer subünitten oluşmuştur. Bu subünitler merkezsiz bir boşluk bırakarak kabuk şeklinde bir yapı oluşturmuşlardır. Protein molekülleri (subünitler) arasında merkeze doğru uzanan özel kanallar sisteminin bulunduğu saptanmıştır. Molekülün dış yüzünde ksantin oksidaz, ferrokksidaz, tirozinaz gibi oksidan enzimler bulunur. Bu enzimler demir atomlarını oksitleyerek zayıf bir bağlanma kurarlar. Merkezi bölgeye ulaşım kanalları sisteminde hidroliz ve polimerizasyon sonucunda seri reaksiyonlarla gerçekleşir. Gerçek depolanma merkezsiz bölgede fosfat kristalleri şeklinde ve kompleksler halinde olur. Molekülün merkeze ulaşamayan atomları transferrin tarafından kolaylıkla ayrılabilir(10,106). Cheng ve çalışma grubu(26), ferritin moleküllerinde bulunan fosfatın manyetik bir özelliği olduğunu ve bu özelliğin demir depolanmasında etkili olabileceğini ileri sürmüştür.

Ferritin normal olarak plazmada ve vücudun bir çok hücresinde bulunur. Bir çok dokuda yirmiye yakın izoferritin izole edilmiştir. Başlıca depolanma yeri karaciğer ve dalaktır, daha az miktarda da kemik iliğinde bulunur. Ayrıca ince barsakların mukoza hücrelerinde plasenta, böbrek, testisler ve iskelet kasında da bulunmuştur. Demirle etkileşim çeşitli organlarda apoferritin sentezini stimüle eder. Demir eksikliğinde apoferritin sentezi yavaşlar, depolardaki demir tükenmeye başlar. Plazmada ferritin düzeyi azalır(46,83).

Eisenstein ve araştırma grubu(41) demir yüklemesi yapılan organizmalarda inorganik demirin ferritin sentezini başlattığı, delta-amino levülinik asit ilavesinin ferritin sentezini baskılayarak, hem oksijenaz sentezini aktive ettiğini gözlemişlerdir. Hem oksijenaz ile demir salınımının hem tarafından ferritin sentezinin uyarılmasında önemli olduğu sonucuna varmışlardır.

Ferritin molekülünden demirin ayrılmasında etkili bir çok faktör-

den söz edilebilir. Serbestleme olayında Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye dönüşümü önemlidir. Çinko gibi bazı metallerin artması ferrokسيدaz aktivitesini inhibe ederek ferritine bağlanmayı engeller. Askorbik asidin ferritinden demirin ayrılmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır(73).

Lode ve arkadaşları(76), 6-hidroksi dopaminin ferritinden demirin ayrılmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir. Süperoksit dismutaz ve katalaz varlığında, anaerobik şartlarda demir salınımının güçlendiğini, askorbik asit ile 6-hidroksi dopaminin kombine kullanımının demir salınımını daha fazla artırdığını, katekolaminlerin ise etkisiz olduğunu gözlemişlerdir.

Smith ve çalışma grubu(101), farelerde subkutan demir dekstran enjeksiyonu ile demir yüklemesi yaparak farklı zaman aralıklarında karaciğer hücrelerinin demir özelliklerini incelemişlerdir. Araştırmacılar demirin özellikle hepatosit ve makrofajlarda biriktiğini, daha sonra ferritin moleküllerinin oluştuğunu ve bu moleküllerin sitoplazma ve nukleoplazmada biriktiğini gözlemişlerdir. Sitoplazmik ferritin moleküllerinin nukleusa özel porlardan konsantrasyon gradyanına bağımlı olarak geçiş yaptığını belirtmektedirler. Nukleusda oluşan toksik, karsinojenik veya yaşlanma ürünlerinin açığa çıkardığı hidroksil radikallerinin ferritin molekülleri ile katalize edildiğini ileri sürmüşlerdir.

Serum ferritin seviyesi vücuttaki total demir miktarını yansıtır. Serum ferritin düzeylerinin ölçülmesi ile depolardaki demir değerleri hakkında bilgi edinilebilir(17,20,36,81,91,112).

Hemosiderin: Fizyolojik koşullarda monosit-makrofaj sistem hücrelerinde (kemik iliği, karaciğer Kupffer hücreleri, dalak), patolojik durumlarda hemen hemen vücudun her dokusunda fazla miktarda birikebilir(46).

Hemosiderin suda erimez, boyanmamış doku kesitlerinde veya

kemik iliği yaymalarında mikroskopik olarak altın rengi pigment granülleri veya kümeleri olarak görülebilir. Yaklaşık olarak ağırlığının % 25-30'u demirdir. Fizyolojik açıdan ferritine göre daha stabildir. Demir ihtiyacı, öncelikle ferritinden karşılanır ve ancak ileri dönemlerde hemosiderin kompartmanında artma veya azalma olabilir(13,32,46).

Depo kompartmanının büyüklüğü, erkeklerde 800-1000 mg kadardır. Erişkin kadınlarda ise bir kaç yüz miligram daha azdır. Demir kaybı demir absorpsiyonundan fazla olduğunda depo kompartmanı tükenir(46).

Myoglobin

Myoglobin molekülü 150 aa içeren uzun polipeptit zincir halkalarıyla çevrilmiş bir hem grubundan oluşur. Molekül ağırlığı 17.000 daltondur ve % 0.34'ü demirdir. İskelet kasında ve kalp kası hücrelerinde oksijen deposu olarak görev yapar(32,46).

Değişken demir havuzu (Labile iron pool)

Bu kavram demir kinetik çalışmalarından ortaya çıkmıştır. Demir plazmayı terk ederek interstisyel ve intrasellüler sıvı kompartmanlarına girer. Burada hem veya depo bileşiklerine inkorpore olmadan önce nispeten kısa bir periyod için hücre membranlarına veya hücre içi proteinlere bağlanabilir. Demirin bir miktarı plazmaya geri döner. Labil demir havuzundan olan bu geri dönüş plazma demir klirens eğrisinde bir azalmaya neden olur. Bu olay radyoaktif Fe⁵⁹ enjeksiyonundan 1-2 gün sonra belirgindir. Egridaki bu değişiklik labil havuz boyutunun bir fonksiyonudur. Normal kişilerde labil havuzun 80-90 mg demir içerdiği düşünülmektedir. Bu kinetik bulgulardan tek bir mekanizmanın sorumlu olup olmadığı bilinmemektedir. Oldukça yaygın şekilde dağılmış bir hücre içi proteininin demirin kısa süreli bağlanması ve salınımından sorumlu olabildiği böylece labil demir havuzunun göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür(46).

Doku demir kompartmanı:

Parankimal veya doku demiri normalde 6-8 mg'dir. Bu sitokromları ve çeşitli enzimleri içerir. Küçük bir kompartman olmasına rağmen yaşam için oldukça önemlidir(8,46).

Transport kompartmanı

Bu kompartman demir kompartmanlarının en küçüğü olup, normalde 3 mg kadardır. Transport demiri spesifik bir protein olan transferrine bağlıdır. Transferrin, molekül ağırlığı 79.570 dalton olan 678 amino asitli uzun bir β globulindir(8,14,32,46,50). Her molekülün ucunda globuler sialoprotein parçası vardır. Bu yerlerin herbirine 3 değerli bir demir atomu bir bikarbonat iyonuyla assosiyeye olmuş şekilde bağlanabilir(65).

Genel olarak kendisine bağlanacak demir miktarı kapasitesi ile ölçülür ve total demir bağlama kapasitesi (TIBC) ismini alır. Normalde mevcut transferrin sahalarının sadece üçte biri kullanılmakta, geri kalan üçte ikisi ise kapasite olarak saklı tutulmaktadır(50,66). Transferrinin genetik olarak 19 moleküler çeşidi tarif edilmiştir. Bunların demir bağlama ve kinetik özelliklerinin aynı olduğu ileri sürülmüştür(4).

Demir Absorbsiyonu

Hemoglobin ve diğer demir proteinlerinin sentezi için gereken demirin büyük bir kısmı dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan demirden alınır. Bu nedenle günlük demir gereksinimi azdır. Sağlıklı bir organizmada kana geçen demir miktarı ile vücuttan atılan demir miktarı eşittir (1 mg). Ancak büyüme, gebelik, laktasyon ve menstruasyon dönemlerinde veya büyük hemorajiler sırasında meydana gelen kayıplar, organizmanın demir gereksinmesinin artmasına neden olur. Bu koşullarda intestinal kanaldan absorbe edilen demir miktarının arttığı gözlenir. Buna karşın, depo organlarda demir düzeyinin yükselmesi durumunda demir absorpsiyonu azalır(11,25,46).

İntrensek besin demiri büyük ölçüde hemoglobin ve myoglobin gibi hem bileşikleri şeklindedir. Hem demirinin emilim mekanizması diğer basit demir bileşiklerinden farklıdır. Hem demirinin inorganik demirden özellikle demir eksikliği olan kişilerde daha iyi emildiği bildirilmiştir(46).

Demirin vücuda girebilmesi için mukozal epiteli geçip, submukozal kapillerlere gelmesi gereklidir. Mukoza hücreleri tarafından alınan hem'in sadece küçük miktarı direkt olarak plazmaya geçer. Mukoza hücreleri tarafından alınan hem'in çoğu mikrozomal-hem-yıkıcı enzim (heme oksijenaz) ile serbest demir ve tetrapirole yıkılır. Bu enzim hem'i bilirubin, CO ve inorganik demire çevirir(46,110). İnorganik demirin mukozal hücreler tarafından emilimi aktif bir olay gibi gözükmemektedir. Mekanizma endositoz yoluyla olabilir. Mukozal hücrelerde, transferrin demiri hücrenin submukozal yüzeyine taşır. Burada tekrar plazma transferrini tarafından alınarak hemopoetik ve diğer dokulara taşınır. Seruloplazmin demirin transferrin tarafından taşınmasını sağlamak amacıyla Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e çeviren bir plazma ferrokسيدazıdır(46).

Demir eksikliğinde demir emiliminin artması, aşırı demir yükünde, demir emiliminin azalması mukozal bir zekanın varlığını anlatır. Ancak bu durum yeterince anlaşılmamıştır. Demir emilim hızını bir çok faktör etkiler. Özellikle mukozal hücrelerdeki ferritin konsantrasyonunun ve taşıyıcı düzeyinin demir absorpsiyonunu kontrol ettiği belirtilmektedir. Eğer depo organlarda ferritin düzeyi fazlaysa, mukozal hücrelerde taşıyıcı miktarı azalır. Hücreye giren demir ferritine bağlanarak depolanır, absorpsiyon hızı yavaşlatılır. Demir eksikliğinde apotransferrin düzeyinin yükseldiği demir emiliminin buna bağlı olarak arttığı açıklanmıştır(29,30,46,59). İleri sürülen bir hipoteze göre mukozal hücrelerde ferritin yapımı, kandan bu hücrelere geri absorbe olan serbest demir ile kontrol edilir. Demir girişi ne kadar fazla ise ribozomların apoferritin yapım hızı o oranda artar, transferrin yapımı inhibe olur. Bu şekilde barsak düzeyinde vücuttaki genel demir miktarı öğrenilmiş olur. Dolaşım sisteminden mukozal hücrelere giren bu demire messenger demir adı verilmektedir. Eritropoezin aktif olduğu koşullarda demir kullanımını artar. Messenger demirin azalması daha

fazla demir absorpsiyonu için mesaj vermiş olur(59).

Demir Absorpsiyonunu Etkileyen Diğer Faktörler

Gastrointestinal mekanizmalar demir emilimini etkiler. Gastrik sekresyonlar şüphesiz çok önemlidir, fakat bu mekanizma yeterince anlaşıl-mamıştır. Mide sıvısı iyonik demiri stabilize eder, onun ferrik hidroksid haline presipite olmasını engeller. Bazı çalışmalar mide sıvısının bir prote-in komponentinin (gastroferrin) demiri bağladığını ve emilimini önlediğini göstermiştir. Bunun yanında bazı çalışmalarda bu komponentin demiri bağ-layarak emilimini kolaylaştırdığını ileri sürmektedir(11,46,66).

Kronik karaciğer hastalığı veya kronik pankreatik hastalıklarda demir emilimi artar. Bunun nasıl etkilendiği bilinmemektedir. Safranin demir emilimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir(11,46). Karaciğerde sentezle-nen apotransferrinin safra yoluyla sindirim kanalına taşındığı, burada demir atomlarını bağlayarak endositozla mukozal hücreye girdiği bildiril-mektedir. Mukozal hücrelerin lümen bakan yüzeylerinde spesifik transfer-rin reseptörlerinin bulunması bu görüşü kanıtlamaktadır(46).

Bazı besinler, indirgeyici ajanlar veya alkol emilim hızını etkiler. Örneğin oksalatlar, fosfatlar ve fitatlar demir ile kompleks oluşturup emili-mini geciktirirler(5,11,32,46,66). Bir çok basit redükleyici (indirgeyici) maddenin demir emilimini artırdığı bulunmuştur. Bunlar arasında hidroki-non, askorbat, laktat, piruvat, süksinat, fruktoz, sistein ve sorbitol sayılabi-lir(8,32,46,63,66). Askorbatın izole barsak segmentinde demir emilimini artırdığı gösterilmiştir(46).

Demir emilimini artıran, sindirim kanalı dışında işleyen diğer faktörlerde; hipoksi, anemi, demir depolarının tükenmesi ve eritropoezin artmasıdır. Bu faktörlerin herbiri bağımsız etki gösterir, fakat barsağı daha fazla demir absorpsiyonuna nasıl yönelttikleri tartışmalı-dır(11,32,46,66).

Transferrin saturasyonunun derecesi, plazma demir konsantrasyonu, plazma demir klirens hızı ve plazma eritropoetin konsantrasyonu humoral haberciler olarak ele alınmıştır. Bu faktörlerin her biri sınırlı bir rol oynayabilir, fakat bunların hiçbiri tek başına tüm gözlemleri açıklamaya yeterli değildir. İntestinal mukozada demir absorpsiyon hızını düzenleyen birden fazla humoral mekanizma bulunabilir(46).

Demir Transportu

Demir transportunda en önemli fonksiyon transferrine aittir. Sentez yeri karaciğerdir. Bir transferrin molekülü ferrik durumda iki demir atomu bağlar. Transferrin barsak mukoza hücrelerinden ve makrofajlardan aldığı demiri hemoglobin sentezi yapan eritroblastlara, karaciğer ve diğer dokulara taşır(13,14,20,59).

Eritrositlerin oluşum evrelerinde, son basamağı oluşturan retikülositlerde hemoglobin sentezinin tamamlanması son aşamalardadır. Hücrede transferrine bağlı demir girişi dakikada 25.000-50.000 reseptörün transferrine bağlanması şeklinde sürer. Nitekim eritrosit membranlarında transferrin reseptörlerinin sayısı retikülositlere oranla daha düşük bulunmuştur. Eritroid seride hücre membranlarında lokalize olan transferrin reseptörleri iki ferrik demir atomunu taşıyan transferrin moleküllerini bağladıktan sonra endositoz yoluyla demirin hücreye alınmasını sağlar. Burada sitoplazmik bir vakuol içinde, asit pH da, demir transferrinden ayrılır ve transferrin plazmaya geri dönerek taşıyıcı fonksiyonunu sürdürür(37,46,53,64).

Demir hücrelerin mitokondrilerinde hem sentetaz enzimi etkisiyle porfirine katılarak hemi oluşturur. Hem oluşumunda kullanılmayan demir ferritin granülleri şeklinde depo edilir. Hem sentez artışının, transferrinden demirin ayrılmasını engellediği belirtilmektedir. Bu etkinin eritroblastlarda hemoglobin sentez hızını düzenleyen feed-back mekanizma olduğu ileri sürülmektedir(46).

Demirin eritroblastta verilmesinde transferrinin önemi iki gözlemlerle ifade edilmiştir; 1- Transferrin tamamen satüre olduğunda, emilen demirin karaciğerde depo edildiği saptanmıştır. 2- Konjenital transferrin eksikliğinde demir barsak tarafından emilir. Karaciğer, pankreas ve dalakta toplanır, çok azı iliğe ulaşır ve şiddetli hipokromik anemi gelişir(46).

Eritrositler için demir transportunda önemsiz ikinci bir mekanizma "rofeositoz" dur. Bu, eritroblastların demir içeren makrofajlardan invazyon ile demir alması olayıdır. bu olay boyalı kemik iliği yaymalarında makrofajların etrafının eritroblastlarla çevrelenmeleriyle saptanır(46).

Demirin vücuttaki en önemli depo organı karaciğerdir. Karaciğer hücrelerinde demir depolanması, molekülün hücreye farklı şekillerde alınımıyla gerçekleşir. Transport olayları, a-reseptöre bağımlı diferrik veya monoferrik transferrin veya ferritinin endositozu b-Transferrin molekülünden demirin özel taşıyıcılarla ayrılması, indirgenmesi ve hücreye endositozu c-düşük molekül ağırlıklı proteine bağlı olmayan demir bileşiklerinin elektrojenik güçlerle hücreye alınımı d-Hem moleküllerinin çeşitli taşıyıcı proteinlerden (albumin, hemopeksin, haptoglobin) ayrılıp hücreye alınımı şeklinde olabilir(13,86).

Bazı non eritroid hücrelerde, örneğin neoplastik hücre tiplerinde bulunan transferrin reseptörlerinin hücre gelişimi için gerekli olduğu bildirilmiştir. Gözlemlere göre diferrik transferrinin, transferrin reseptörü ile bağlantı kurması, hücre membranında NADP(H) oksidoredüktaz enzimini aktive etmekte, bu redoks aktivitesi hücre membranında Na^+/H^+ antiport aktivitesini stimüle ederek hücre büyümesini sağlamaktadır(65).

Demir Atılımı

Demir alınımı ve absorpsiyonundaki değişkenliğe karşın vücuttan demir kayıpları az ve nispeten sabittir. Günlük demir kaybı erkeklerde 1 mg'dan azdır. Menstruasyon dönemindeki kadınlar için yaklaşık 2 mg'dır. Atılım çoğunlukla feçesle olur. Ayrıca ter ve idrar yoluyla çok küçük kayıp-

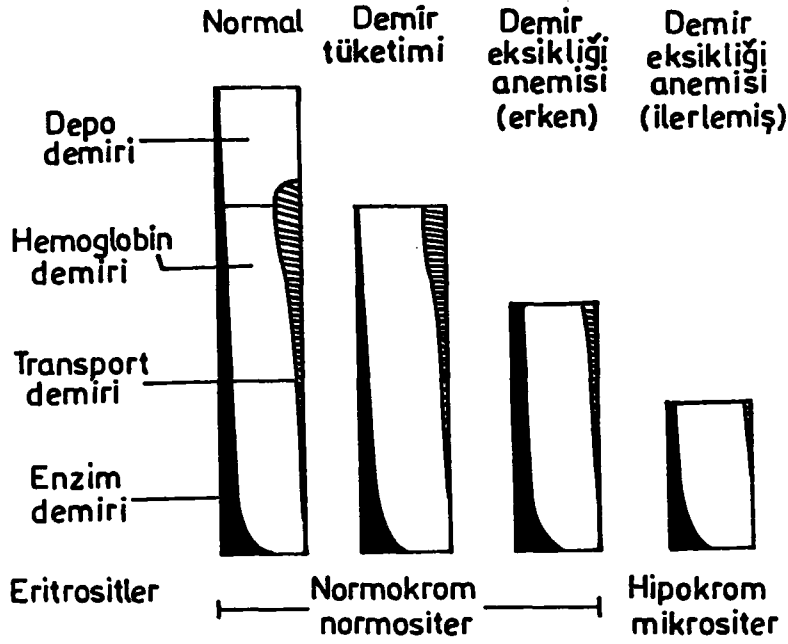
lar olmaktadır. Laktasyon günde yaklaşık 1 mg atılıma sebep olur. Günlük demir kaybı alınan besinlerle kolaylıkla yerine konabilmektedir(11,46,55,66).

DEMİR EKSİKLİĞİ

Demir eksikliği vücutta demir içeriğinin normalden az olduğu bir durumdur. Genel olarak, vücuda alınan demir, ihtiyacı karşılayamadığı zaman demir eksikliği ve ardından demir eksikliği anemisi ortaya çıkar. Burada alınan demir yanında depo demirinin de rolü önemlidir. Gerek depo demiri ve gerekse dışarıdan alınan demir hemoglobin, myoglobin ve demir içeren enzimlerin demir gereksinimini ve az miktarda kaybedilen demir miktarını karşılayamadığı koşullarda demir eksikliği oluşur(47).

Demir eksikliği kişilerde farklı evrelerde izlenir. Demir tüketimi, demir eksikliğin en erken evresidir. Bu dönemde depo demiri azalmış veya yoktur, fakat serum demir konsantrasyonu, hemoglobin ve hematokrit değerleri normaldir. Anemisiz demir eksikliği demir eksikliğinin biraz daha ilerlemiş evresi için kullanılır. Bu evrede depo demiri azalmış veya yoktur, serum demir konsantrasyonu genellikle düşüktür, belirgin anemi gözlenmez. Demir eksikliğinden bir dereceye kadar daha gelişmiş bir basamaktır. Demir eksikliği anemisi, demir eksikliğinin en gelişmiş basamağıdır. bu evre, azalmış veya tükenmiş demir depoları ile serum demir konsantrasyonu, transferrin saturasyonu, hemoglobin veya hematokrit değerlerinin düşük bulunması ile karakterizedir(47,61) (Şekil 1).

Demir eksikliği besinle yetersiz demir alınımı, demir malabsorpsiyonu, kronik kan kaybı, gebelik ve laktasyon döneminde aşırı tüketim, hemoglobinüri, intravasküler hemoliz veya bu faktörlerin kombinasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir(8,46,47,66).



Şekil 1. Demir eksikliği evreleri(47)

Batı diyeti günlük ortalama 15-20 mg demir sağlar. Bunun % 5-10'u sağlıklı erişkinde, % 25'i de demir eksikliğinde emilir. Erişkin erkeklerde normal demir dengesini sağlamak için günde sadece 1 mg demir absorblanır. Bu nedenle erkeklerde diete bağlı demir eksikliği seyrek görülür(8,47).

Demirin barsak malabsorbsiyonuna bağlı eksikliği ender görülür. Çoğunlukla gastrointestinal cerrahi müdahaleler veya çeşitli nedenlere bağlı malabsorbsiyon sendromu olarak ortaya çıkar(8,47).

Erişkin erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda demir eksikliğinin en yaygın nedeni; peptik ülser, gastrit ve hemoroidlere bağlı kronik gastrointestinal kanamalardır(8,47,66).

Kızlarda menstrüel siklusunun başlaması ile ortaya çıkan demir kaybı, depolardaki demirle kompanse edilmeye çalışılır. Ancak depoların yetersizliği koşulunda bu kişilerde demir eksikliği sendromlarının görülme riski belirir. Her siklusta ortalama 40 ml kadar kayıp vardır. Bu miktar

kadınların % 10'unda 80 ml'yi aşar ve yaklaşık 30 mg demire eş değerdir. Menstruasyon halindeki bir kadında ortalama besinsel demir alınımı yaklaşık 10 mg/gün olmalıdır(47).

Gebelik döneminde fetusun demir gereksinimi, doğum sırasındaki kayıp (150-200 mg demire eş değer) ve laktasyon dönemindeki kayıptan sonuçlanan ortalama demir kaybı 900 mg kadardır(37,47).

Barsak parazitleri ile oluşan kan kayıpları demir eksikliğine yol açan önemli nedenlerdendir. Kan kaybı, barsaklardaki parazit miktarı ile orantılı olarak artar. Özellikle kalın barsakta yaşayan *Trikuris trikura* mukozayı delerek kanla beslenirken, *Giardia lamblia* duodenumda mukozayı kaplayarak diğer besinlerin yanında demir emilimini de bozarlar(62,66,83).

Demir eksikliği anemisi, mekaniksel eritrosit travmaları ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüride olduğu gibi hemoliz sonucu oluşabilir. Bu durumlarda demir idrardan hemosiderin, ferritin ve hemoglobin olarak kaybedilir(47,66).

Son yıllarda spor hekimlerinin yaptıkları araştırmalarda atletlerde, özellikle uzun mesafe koşucularında ve yüzücülerde demir eksikliğinin görüldüğü üzerinde durulmaktadır. Bu konuda koşucularda gastrointestinal kanamalardan, yüzücülerde ise hemolize bağımlı anemilerden söz edilmektedir. Konu henüz inceleme aşamasındadır(8,47,93,94).

Demir Eksikliğinde Genel Belirtiler

Demir eksikliği, demirin bileşimine girdiği enzimler nedeniyle hemopoetik sistem dışında diğer sistemleri de etkilemektedir(8).

Demir eksikliği anemisinde semptomlar spesifik değildir ve yavaş yavaş gelişir. Hafif eksiklik durumları genellikle semptomsuzdur, ancak tarama veya başka amaçlarla yapılan hematolojik incelemelerle orta-

ya çıkarılır. Eğer demir eksikliğinin sık görüldüğü yaş gruplarında aneminin varlığı araştırılmazsa, kolaylıkla atlanarak aneminin kronikleşmesine neden olunabilir.

Vücut demiri tükendikçe bir çok dokuda değişiklikler ortaya çıkar. Kemik iliği ve diğer depo yerlerinden ferritin ve hemosiderin kaybolur. Sitokrom c, sitokrom oksidaz, ksantin oksidaz, süksinik dehidrogenaz, akonitaz ve myoglobin gibi bir çok önemli demir proteinlerinin aktiviteleri azalır(21,111). Demir içermeyen bazı enzimlerin de aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir. Böylece bir çok dokuda hücrenel metabolizma ve fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Diğer taraftan demir eksikliği görülen hayvanların iskelet kaslarında bazı mitokondri matriks enzimlerinin aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir. Demir eksikliği olan farelerde egzersiz toleransı azalmış ve egzersiz sırasında laktik asidoz görülmüştür(8,47).

Latent demir eksikliğinin özellikle davranış değişikliklerine yol ačan santral sinir sistemi üzerindeki etkisi çok önemlidir. Etkenler algılama ve öğrenmenin önemli ölçüde azalması şeklinde ortaya çıkar. Demir eksikliğinin beyin nörotransmitter metabolizmasında başlattığı değişikliklerin gözlenen davranış bozukluklarından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(92,100). Demir eksikliğinin nörotransmitter metabolizmasına etkisi direkt veya indirekt olabilir. Direkt etkide, demir içeren enzimlerin sentezinde veya metabolizmasındaki bozukluk nörotransmitter sentezine yansımaktadır. İndirekt etkide ise demir eksikliğine bağlı olarak diğer metalik iyonların artışından ortaya çıkacak bozukluklar üzerinde durulmaktadır(100).

Beynin bazı alanlarının gram başına karaciğerden daha fazla demir içerdieği bildirilmiştir. Demir beyinde hem ve non-hem bileşikler olarak bulunur. Katekolamin ve seratonin oluşumunda yer alan enzimlerin yapısında bulunur. Korpus striatumdaki dopamin reseptörlerinin aktivitesini etkiler. Beyin hücrelerindeki miyelin fraksiyonunda çok yüksek düzeyde demir bulunmuştur. Öyleki tüm beyin demirinin % 80'inin miyelin dokuda bulunduğu belirtilmektedir. Miyelin kılıfın oluşumu ile görevli oligodentro-

sitler yüksek düzeyde demir içeren hücrelerdir(27,28). Gelişme dönemindeki sıçanlarda demir eksikliği oluşturulduktan sonra hayvanların davranışlarını inceleyen çalışmalarda, çevre uyarılarına karşı reaksiyonların yavaşladığı saptanmıştır. Bu sıçanlara demir tedavisi uygulandığında reaksiyonların yine yavaş olduğu, normale dönmediği gözlenmiştir. Bu çalışma gelişme döneminde demir eksikliğinin beyinde irreversibl değişimlere neden olduğunu göstermiştir(92).

Demir eksikliği bağışıklık (immun) sistemini de büyük ölçüde etkiler. T lenfosit sayısı ve blastik transformasyonun, timidin kullanımının azalması sonucu azaldığı, buna bağlı olarak da hücrel immünite cevabında azalma olacağı gösterilmiştir. Granülositlerin kemotaksis ve bakteri öldürme işlevlerinde de azalma olduğu bildirilmiştir(8,83). Demir eksikliği anemisinde enfeksiyona kolay yakalanma eskiden beri gözlenen durum olmasına karşın, demir eksikliğinin enfeksiyonlara duyarlılık yaptığı konusunda görüş ayrılığı vardır(8,14,59,83).

Demir Eksikliği ve Anemisinde Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği anemisinde, eksikliğin derinliğine paralel olarak eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz gelişir. Diğer hipokrom ve mikrositler anemilerden ayırmak gerekir(79,107,120).

Plazma demiri öncelikle eritropoezde kullanıldığından hemoglobin düzeyinin düşmesi eritropoez için bile kullanılacak demirin kalmadığını gösterebilir. Ancak demir eksikliğinin başlangıç evresinde hemoglobin değerleri normal bulunabilmektedir. Bu nedenle hemoglobin düzeyinin saptanmasının çok önemli olmadığı, sadece araştırma nedeni olduğu bildirilmiştir(40,61).

Ortalama eritrosit hacminin (MCV), erken demir eksikliği tanısında önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir(8). Referans değerinin altında mikrositozdan söz edilir. Tek eritrosit hemoglobini (MCH), MCV ile paralellik gösterir. MCH ve MCV değerleri kronik hastalık anemisi, bazı

akut enfeksiyonlar, talasemideki gibi kullanım yetersizliğine bağlı olabilir. Demir eksikliği B₁₂ veya folat eksikliği ile birlikteyse MCV normal bulunabilir(8,40,61,120). Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC), MCV ve MCH den daha fazla ayırt edici tanı değeri olmadığı, MCV ile birlikte düşük bulunabileceği bildirilmiştir(40).

Günümüzde elektronik sayıcılarla ölçülebilen bir diğer indeks eritrosit dağılım genişliği (RDW) dir. Bu parametre anizositozun göstergesidir. Yapılan çalışmalarda RDW'nin erken demir eksikliğinin saptanmasında spesifik olduğu, hastalarda hemoglobin ve MCV değerleri düşmeden önce RDW değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir(79).

Demir eksikliği tanısı için serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TIBC) ve bunlardan hesaplanan saturasyon indeksi büyük önem taşır. Serum demirinin düşüklüğü tek başına tanı koydurucu değildir. Beraberinde TIBC'de artış varsa genellikle demir eksikliği için anlamlı kabul edilir(40,66).

Akut ve kronik enfeksiyonlar, çeşitli malign hastalıklar veya küçük travmalar serum demiri konsantrasyonunda ani düşüşler yapabilir. Aynı kişide, aynı gün çeşitli aralıklarla alınan demir tayinleri çeşitli farklılıklar gösterebilir. Sabahki seviye öğleden sonraya göre daha yüksektir(19,40,47,90).

Transferrin saturasyonunun % 10-16 arasında oluşu, hastalarda henüz anemi gelişmemişken depo demirinin azaldığını, yani gizli demir eksikliğini gösterir. Bu durumda demir eksikliği anemisi kolayca gelişebilir, yani sağlıklı görünen bireylede anemisiz demir eksikliği bulunabilir. Transferrin saturasyonunun % 10'un altında oluşu demir eksikliği anemisine tanı koydurucudur(32).

Demir eksikliği anemisinde tanı yollarından biri de, kemik iliği incelemesidir(40,47,66,120). Normal demirli kişilerde bir veya daha fazla demir granülünün, olgunlaşmış eritroblastların % 40-60'ında bulunduğu,

demir eksikliğinde bu % nin düştüğü ileri sürülmüştür(40).

Serum ferritin düzeyi, depo demirinin serumdaki göstergesidir(8,36,91,120). Düşük bulunması, sadece demir eksikliğinde gözlenirken, akut faz reaktanı olması nedeniyle kronik hastalık, inflamasyon ve malignansilerde yüksek olarak saptanır(8,19,40).

Eritrosit ferritini, demir eksikliğinde düşük bulunurken, talasemi ve sideroblastik anemide artar. Bununla birlikte kronik hastalıkta düşük bulunur(22,23,47).

Eritrosit protoporfirini demir eksikliğinin yanında, kurşun zehirlenmelerinde ve sideroblastik anemilerde artar(38,47,56).



A M A Ç

Araştırmamız adolesan dönemindeki gençlerde genel demir durumunun incelenmesi ile anizotroz göstergesi, eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve tek eritrosit ortalama hacmi (MCV) gibi farklı eritrositer parametrelerin erken demir eksikliği tanısındaki önemini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Adolesan çağı çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemidir. Hızlı büyümenin olduğu bu dönemde demir gibi minerallerin tüketiminde aşırı artış vardır. Bu nedenle demir eksikliği erişkin yaşlara oranla daha sık görülebilir. Demir eksikliği anemi düzeyine ulaşmazdan önce farklı evreler geçirir(61). Literatürde bu evrelere uyan farklı semptomlardan söz edilmektedir. Aneminin ortaya çıktığı evrelerde oluşan komplikasyonların düzeltilmesi oldukça güçtür(92). Bu nedenle eksikliğin erken evrelerde giderilmesi çok önemlidir. Araştırmamızda incelenen popülasyondaki demir eksikliği % dağılımı, demir eksikliğinin hangi evrede bulunduğu, bu evrelerin eritrositer parametrelere yansıma durumu ele alınmıştır.

Demir eksikliği evrelerinin saptanmasında güvenilir indikatörlerin seçilmesi gerekir. RDW eritrosit hacim dağılımından türeyen bir ölçümdür(54,57). Normal bir kan sayımında RDW'nin yüksek bulunması, MCV nin düşük olması erken demir eksikliğinde duyarlı parametreler olarak ileri sürülmektedir(8,79). Depolardaki demir düzeyinin göstergesi olarak

serum ferritin düzeyinin ölçümüne önem verilmektedir(8,36,40,120). Araştırmamızda belirtilen noktalar üzerinde durularak, demir eksikliği evrelerinin saptanmasında kullanılacak parametreler araştırılmıştır. Gençlerin çeşitli eritrositer parametreleri ve demir parametreleri ölçülerek parametreler arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Ayrıca demir eksikliğinin başlangıç döneminde, hem sentezinin bozulmasıyla plazma Epo düzeyinin arttığı ileri sürülmektedir. Plazma eritropoetik aktivitesindeki artışın mikrositoz ve aneminin ortaya çıkışından önce görüldüğü bildirilmektedir(38). Bu nedenle araştırmamızda plazma Epo tayini yapılmıştır. Demir eksikliği saptanan olgularda % Fe⁵⁹ uptake değerleri ile eritrositer ve demir parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.



GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Davutpaşa Lisesi'nin 103 öğrencisinde yapıldı. 13-17 yaş arası sağlıklı olguların 56'sını kız, 47'sini erkek öğrenciler oluşturdu.

Tüm öğrencilerin fizik muayenesi yapıldı. Hemopoetik sisteme yansiyabilecek patolojik özellikler göz önüne alındı. Bu amaçla akut enfeksiyonlu veya kronik hastalığı olanlar araştırma dışı bırakıldı.

Olgular, beslenme koşulları ve sosyo-ekonomik durumları bakımından anamneze alındı. Öğrencilere çeşitli sorular yöneltilerek hematolojik parametrelere etkili olabilecek faktörler incelendi.

Ölçülen Parametreler

1- Eritrositer parametreler: Eritrosit sayısı, hemoglobin (Hb), % hematokrit (Hct), tek eritrosit ortalama hacmi (MCV), tek eritrosit ortalama hemoglobin değeri (MCH), eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW).

2- Demir parametreleri: Serum demiri (S.Fe), total demir bağlama kapasitesi (TIBC), % transferrin saturasyonu (T.SAT), serum ferritini.

3- Plazma eritropoetini (Epo).

4- Gaitada parazit tayini.

Uygulama yöntemleri:

Kan örnekleri sabah aç karnına, ön kol venasından alındı.

Eritrositer parametreler için yaklaşık 2 ml kan EDTA'li tüplere alındı. Ölçümler Cellanalyzer CA 600 (Medonic marka) model elektronik sayıcı ile yapıldı.

Serum demiri, TIBC ve ferritin için 6 ml kan demirden arındırılmış tüplere alınarak serumları ayrıldı. Ölçümler yapılana kadar -20°C de saklandı.

Serum demiri ve TIBC ölçümleri kolorimetrik yöntemle (Raichem kitleri) yapıldı.

% Transferrin saturasyonu, serum demiri ve TIBC değerlerinden uygun formülle ($\% \text{T.SAT} = 100 \times \text{S.Fe}/\text{TIBC}$) saptandı(34).

Serum ferritini, immunoradiometrik yöntemi (ferritin IRMA kitleri) ile ölçüldü.

Eritropoetik aktivite testi, plazma örneklerinin polisitemik dişi farelere enjeksiyonları ile, biyolojik yöntemlere göre yapıldı(52). 18-34 g ağırlığında, erişkin dişi fareler düşük basınç kamarasında 3 hafta süreyle 22 saat/gün 360 Torr'luk basınç altında tutuldu. Bu süre sonunda polisitemik hale gelen fareler, normal oda basıncında 3 gün süreyle bekletildi. Bu dönemde deney hayvanlarının endojen Epo düzeylerinin minimal düzeye inmesi sağlandı. Deney hayvanlarının dişi cinsten seçimi, androjenlerin stimulan etkisi göz önünde tutularak yapıldı.

Polisitemik farelere 2 gün süreyle test plazma (0,5 ml/gün) enjeksiyonu yapıldı. Her bir kişiye ait plazma örnekleri ortalama 3 fare üzerinde test edildi. Deney hayvanlarının bir grubuna aynı miktarda izotonik NaCl enjekte edilerek kontrol grubu oluşturuldu. Tüm gruplar için toplam 210 dişi fare kullanıldı. Enjeksiyonların 3.gününde kontrol ve test gruplarına Fe⁵⁹ radyoizotopu (0,5 µci/0,5 ml izotonik NaCl) enjekte edildi. Aynı miktarda Fe⁵⁹ çözeltisi standart tüplere konuldu. Enjeksiyondan 48 saat sonra kalpten ponksiyonla alınan kan örneklerinde eritrosit % Fe⁵⁹ uptake saptandı. Bu amaçla, kan örnekleri ve standart tüpler Nuclear Chicago marka γ sintilasyon aygıtına yerleştirilerek Fe⁵⁹ ölçümü yapıldı(52).

$$\% \text{Fe}^{59} \text{ uptake} = \frac{\text{Kan örneği sayımı/ml} \times \text{Vücut ağırlığı} \times 7,5}{\text{Standart net sayım/ml}}$$

Plazma Epo düzeyi, kontrol farelere enjekte edilen standart Epo'in, % Fe⁵⁹ uptake cevabına göre hazırlanan doz-cevap eğrisine uygulama sonucu saptandı(52,115).

İstatistiksel Değerlendirme

Olgulara ait parametrelerin sonuçları IBM uyumlu bir bilgisayarda Qpro programı ile değerlendirildi. Grafikler, Harward Graphic programı ile çizildi. İstatistiksel hesaplamalar ise yine IBM uyumlu bilgisayarda istatistik paket programı ile yapıldı(103).

Korelasyon analizinde elde edilen r değerlerine göre, değerler arasındaki ilişki şu şekilde açıklandı(104):

- r = 0-0,30 arasında ise ilişki yoktur
- r = 0,31-0,40 arasında ise ilişki çok zayıftır
- r = 0,41-0,50 arasında ise ilişki zayıftır
- r = 0,51-0,75 arasında ise ilişki orta derecededir
- r = 0,76-0,85 arasında ise ilişki yüksektir
- r = 0,86-0,95 arasında ise ilişki çok yüksektir
- r = 0,96-1 arasında ise değişkenler arasında tam bir bağıntı vardır.

"r" nin + işaret taşıması değişkenlerin aynı yönde büyüyüp küçüldüğünü, - işaret taşıması ise ters yönlerde büyüyüp küçüldüğünü göstermektedir.



B U L G U L A R

Araştırmamız Tablo 2’de fiziksel özellikleri belirtilen kız ve erkek olgularda yapıldı.

Tablo 2. Kız ve erkek gruplarında yaş, boy ve ağırlık ortalama değerleri

Cinsiyet	Yaş	Boy(cm)	Ağırlık(kg)
Kız	15,46±1,17	161,41±6,55	54,56± 7,33
Erkek	15,74±1,10	169,57±7,72***	59,19±10,88*

ERİTROSİTER PARAMETRELER

Bulgularımıza göre, kız olgularda ortalama eritrosit sayısı, $4,54 \pm 0,37 \times 10^6/\text{mm}^3$, erkek olgularda ise $5,007 \pm 0,43 \times 10^6/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Kız ve erkek gruplarının eritrosit değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ($p < 0.001$). % Hct değeri kız olgularda $39,80 \pm 4,10$, erkeklerde $43,61 \pm 3,71$ olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklılığın çok anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Benzer şekilde Hb değerleri de kızlarda anlamlı olarak düşük bulundu. Kız olgularda $12,83 \pm 1,55$ g/dl, erkek olgularda ise $14,37 \pm 1,41$ g/dl olarak saptandı (Tablo 3, Şekil 2).

Araştırmamızda ayrıca kız ve erkek olgularda saptanan Hb değer-

lerinin % dağılımı incelendi. Kız olgularda en düşük Hb değerleri 8,5-9,9 g/dl arasında saptandı. Bu değerlere sahip olgu sayısı % 7 olarak belirlendi. Kız olguların yarısında (% 50), Hb değerleri 13,0-14,4 g/dl arasında bulundu. Grubun % 9'unda 10,0-11,4 g/dl, % 29'unda 11,5-12,9 g/dl, % 5'inde ise 14,5-15,9 g/dl arasında saptandı (Şekil 3).

Erkek olgularda en düşük Hb değerlerinin 10,0-11,4 g/dl arasında bulunduğu, bu değerlere sahip olgu sayısının % 2 oranında olduğu gözlemlendi. Kız olgularda gözlemlendiği gibi, bu grupta da en yüksek Hb değerlerinin 13,0-14,4 g/dl arasında olduğu saptandı. Bu değerlere sahip olgu sayısı % 40 olarak bulundu. Hb düzeyi 14,5-15,9 g/dl olan olgu sayısı oldukça yüksek oranda (% 34) saptandı. 16 g/dl ve daha yüksek değerlerde Hb'e sahip erkekler % 11, 11,5-12,9 g/dl Hb'i olan olgular ise % 13 oranında bulundu (Şekil 3).

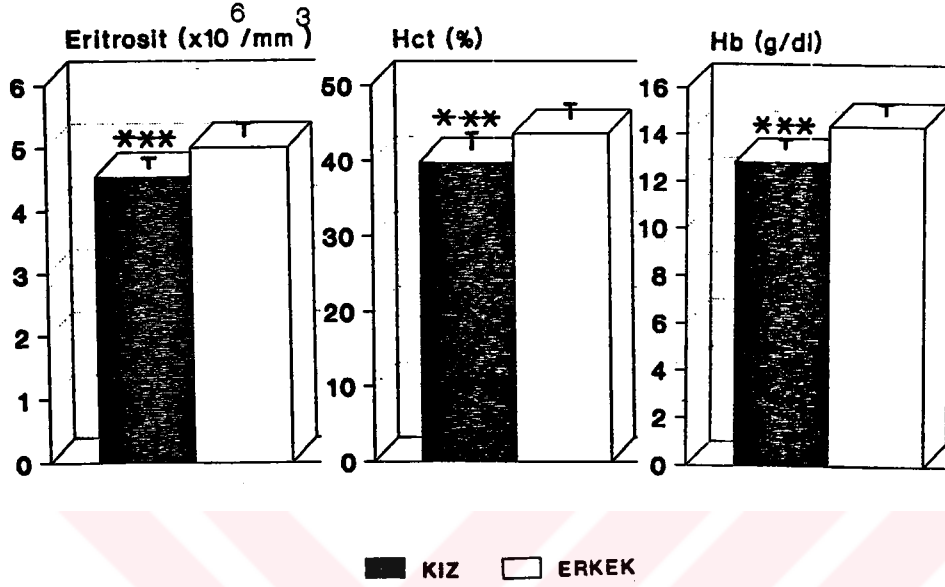
MCH ve MCHC değerleri kız ve erkek olgularda, normal sınırlar içinde saptandı. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz MCH değerleri arasında anlamlı bir farkın bulunmadığını, MCHC değerleri arasında ise $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı farkın olduğunu gösterdi (Tablo 3, Şekil 4). Kız ve erkek olguların MCV değerleri normal sınırlar içinde ve yakın düzeylerde bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 3, Şekil 5).

Eritrosit popülasyonunun heterojenitesini gösteren RDW değerleri, kız olgularda $36,28 \pm 1,22$, erkek olgularda $36,65 \pm 1,34$ olarak saptandı. Değerlerin her iki grupta normal ve yakın düzeylerde olduğu gözlemlendi (Tablo 3, Şekil 5).

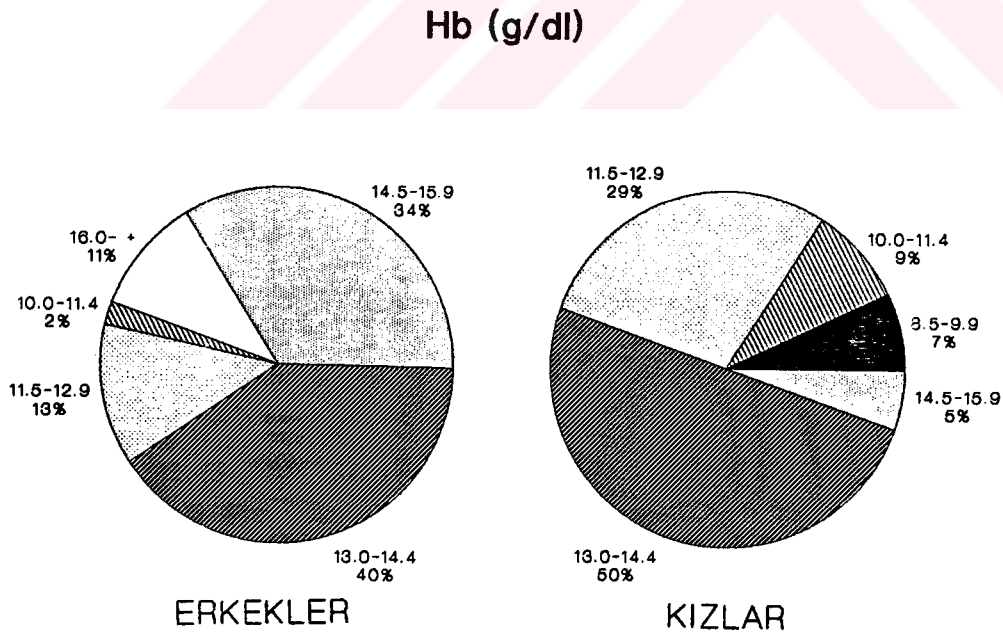
Tablo 3. Kız ve erkek gruplarında belirtilen parametrelerin ortalama (\bar{x}), standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri

PARAMETRE	KIZ (n=56)		ERKEK (n=47)	
	$\bar{X} \pm SD$	SE	$\bar{X} \pm SD$	SE
Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,54 \pm 0,37***	0,04	5,007 \pm 0,43	0,06
Hct (%)	39,80 \pm 4,10***	0,54	43,61 \pm 3,71	0,57
Hb (g/dl)	12,83 \pm 1,55***	0,20	14,37 \pm 1,41	0,20
MCV (μ^3)	87,33 \pm 6,24	0,83	87,36 \pm 5,49	0,80
MCH (Pg)	28,11 \pm 2,54	0,33	28,72 \pm 2,25	0,32
MCHC (g/dl)	32,15 \pm 1,28**	0,17	32,87 \pm 0,94	0,13
RDW (%)	36,28 \pm 1,22	0,16	36,65 \pm 1,34	0,19
S.Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	104,26 \pm 49,18	6,57	106,78 \pm 41,79	6,10
TIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	326,50 \pm 58,45*	7,81	350,21 \pm 61,35	8,95
T.SAT (%)	31,49 \pm 13,34	1,78	31,12 \pm 10,51	1,53
Ferritin (ng/ml)	19,94 \pm 17,28*	2,31	30,64 \pm 28,48	4,15

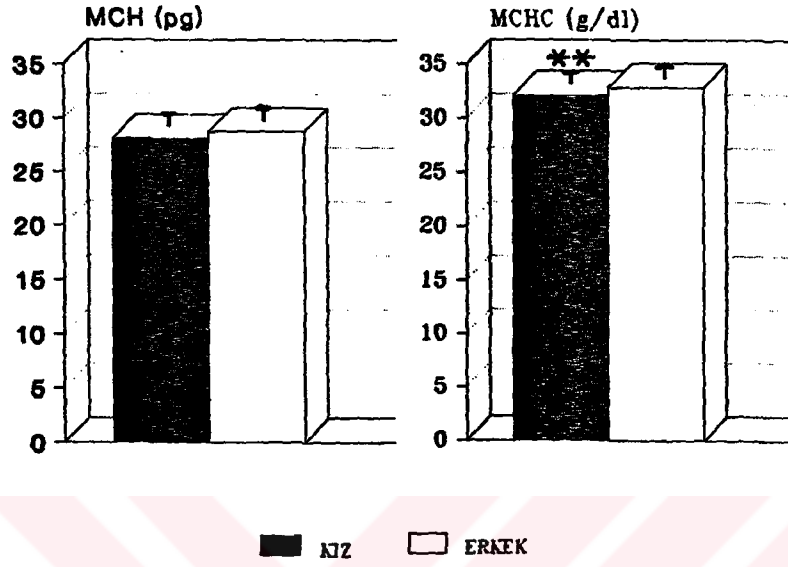
***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05



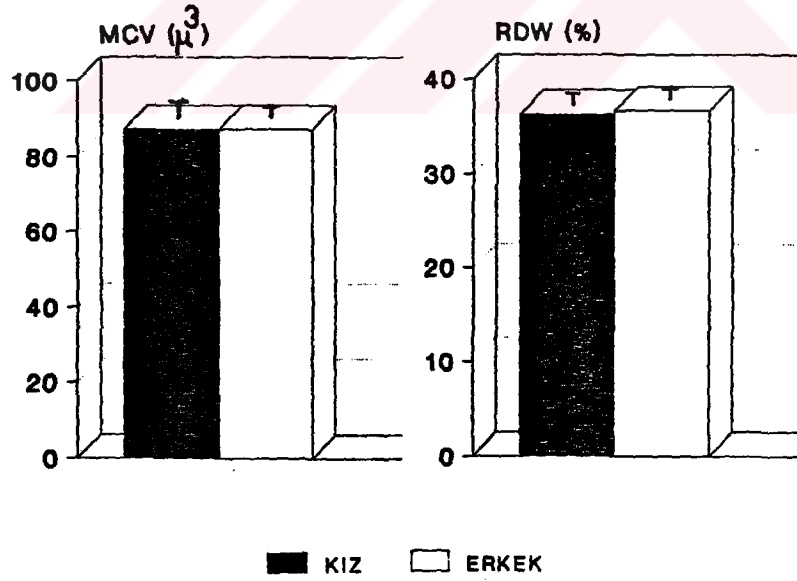
Şekil 2. Kız ve erkek gruplarında eritrosit, Hct ve Hb değerlerinin karşılaştırılması (***) $p < 0.001$).



Şekil 3. Kız ve erkek adolesanlarda Hb değerlerinin % dağılım grafiği



Şekil 4. Kız ve erkek gruplarında MCH ve MCHC değerlerinin karşılaştırılması (** $p < 0.01$)



Şekil 5. Kız ve erkek gruplarında MCV ve RDW değerlerinin karşılaştırılması

DEMİR PARAMETRELERİ

Serum demiri (S.Fe); kızlarda $104,26 \pm 49,18 \mu\text{g/dl}$, erkeklerde $106,78 \pm 41,79 \mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. Belirtilen değerler her iki grupta serum Fe'nin normal sınırlar içinde ve yakın düzeylerde olduğunu gösterdi (Tablo 3, Şekil 6).

TIBC; kız olgularda $326,50 \pm 58,45 \mu\text{g/dl}$, erkek olgularda $350,21 \pm 61,35 \mu\text{g/dl}$ olarak normal sınırlar içinde saptandı. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3, Şekil 6).

% T.SAT değerleri de; kız ve erkek olgularda normal sınırlarda ve yakın düzeylerde bulundu. Kız grubunda $31,49 \pm 13,34$, erkek grubunda $31,02 \pm 10,51$ olarak saptandı (Tablo 3, Şekil 7).

Serum ferritini; kızlarda $19,94 \pm 17,28 \text{ ng/ml}$, erkeklerde $30,64 \pm 28,48 \text{ ng/ml}$ olarak ölçüldü. Saptanan değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi ($p < 0,05$) (Tablo 3, Şekil 7).

Yöntemimize göre ferritin düzeylerinin normali, kızlarda 10-120 ng/ml, erkeklerde 20-400 ng/ml olarak verilmekteydi. Bu nedenle her iki grubun ortalama ferritin değerlerinin normal sınırlarda olduğu anlaşıldı. Ancak gerek kız, gerekse erkek grubunda saptanan ortalama ferritin değerlerinin normalin alt sınırına yakın olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda kız ve erkek gruplarında ferritin değerleri bakımından bir heterojenitenin olduğu ve ferritini düşük olgu sayısının fazla olduğu dikkati çekti. Ferritin düzeylerine göre % dağılım grafiği incelendiğinde; kız olgularda en yüksek ferritin değerlerinin 80-89 ng/ml arasında olduğu, bu değerlere sahip olgu sayısının çok düşük (% 2) olduğu gözlemlendi. Ferritin değeri 60-69 ng/ml arasında olan olgular % 4, 50-59 ng/ml arası % 2, 40-49 ng/ml arası % 9, 30-39 ng/ml % 7, 20-29 ng/ml % 16, 10-19

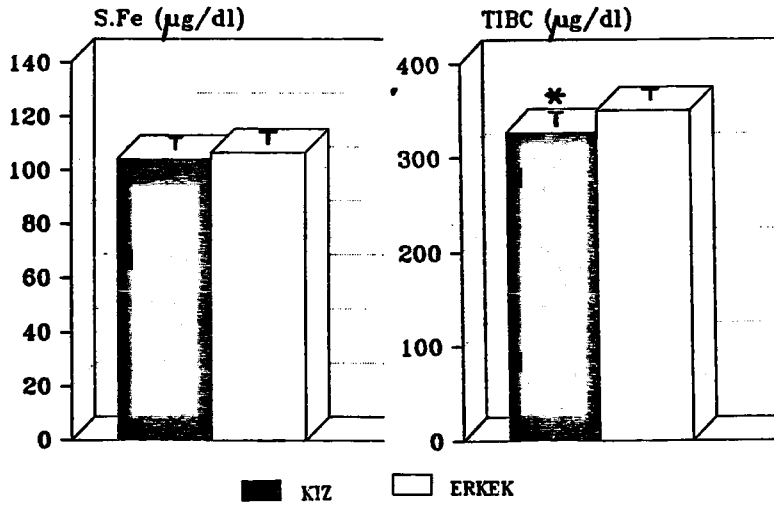
ng/ml % 21 oranında saptandı. Buna karşın serum ferritini normalden düşük (0-9 ng/ml) olan olgular yüksek oranda (% 39) bulundu (Şekil 8).

Erkek grubunda; en yüksek ferritin değerlerinin 110-120 ng/ml arasında olduğu saptandı. Bu değerlere sahip olgu sayısı çok düşük (% 4) bulundu. Ferritin düzeyleri (ng/ml) ne göre olguların % dağılımı sırasıyla; 100-109 (% 2), 80-89 (% 2), 60-69 (% 9), 50-59 (% 6), 40-49 (% 4), 30-39 (% 11), 20-29 (% 13), olarak saptandı. Kız grubunda da gözleendiği gibi ferritini normalden düşük olgu sayısı en yüksek oranı oluşturuyordu. % 49 oranında erkek adolesanının ferritin değerleri 0-19 ng/ml arasında bulundu (Şekil 8).

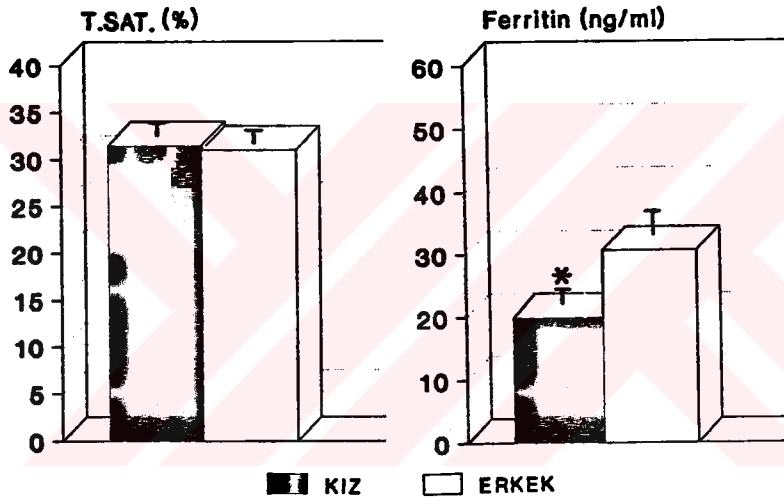
S.Fe'i, T.SAT'nu ve ferritin düzeyleri düşük, TIBC değeri yüksek olan kız ve erkek olguların % oranları grafik üzerinde değerlendirildi. Şekil 9'da görüldüğü gibi, S.Fe'i kızlarda % 12,5, erkeklerde % 4,2 oranında düşük bulunurken TIBC kızlarda % 14,2, erkeklerde % 19,1 oranında yüksek saptandı. T.SAT'nu kız grubunda % 14,2, erkek grubunda % 10,6 oranında düşük değerlerde bulundu. Ferritin düzeyi düşük olgu % si ise diğer demir parametrelerine göre oldukça yüksek oranda saptandı. Saptanan tüm demir parametreleriyle ilgili değerler, genel olarak popülasyonda ferritin eksikliği ile karakteristik bir demir eksikliği tablosu ortaya koydu.

Araştırmamızda ayrıca ferritin-yaş ilişkisi incelendi. Şekil 10'de görüldüğü gibi, kız ve erkek olgularda ferritin düzeyleri 15 yaşına kadar yakın düzeylerde bulundu. Erkeklerde 15 yaşından itibaren belirgin bir artış olduğu, kızlarda ise değerlerin az da olsa giderek azaldığı saptandı. Yaş gruplarını oluşturan n sayıları incelendiğinde gruplar içinde bir homojenitenin olduğu saptandı.

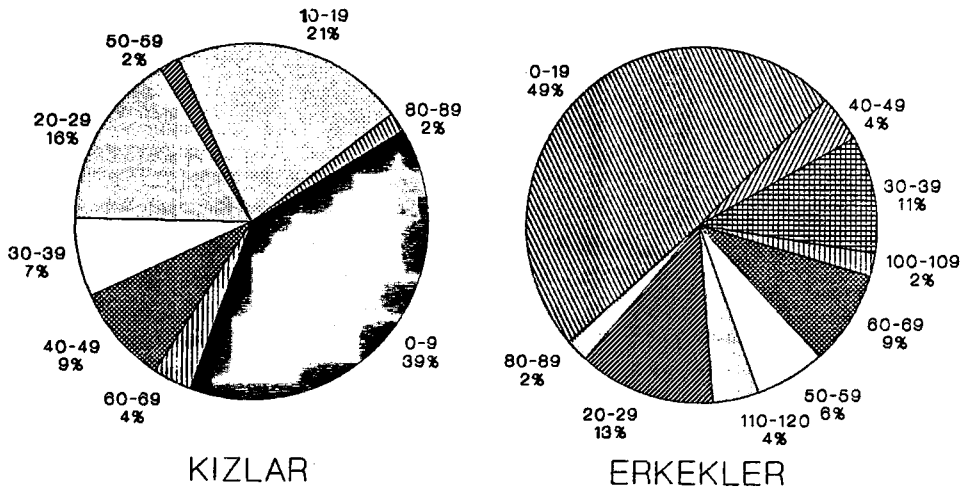
Kız ve erkek gruplarında ferritin eksikliğinin yüksek oranda bulunması nedeniyle, gruplar kendi aralarında ferritini düşük ve ferritini normal olmak üzere ikiye ayrıldı. Gruplar arasında tüm parametrelerin karşılaştırmalı incelemesi yapıldı.



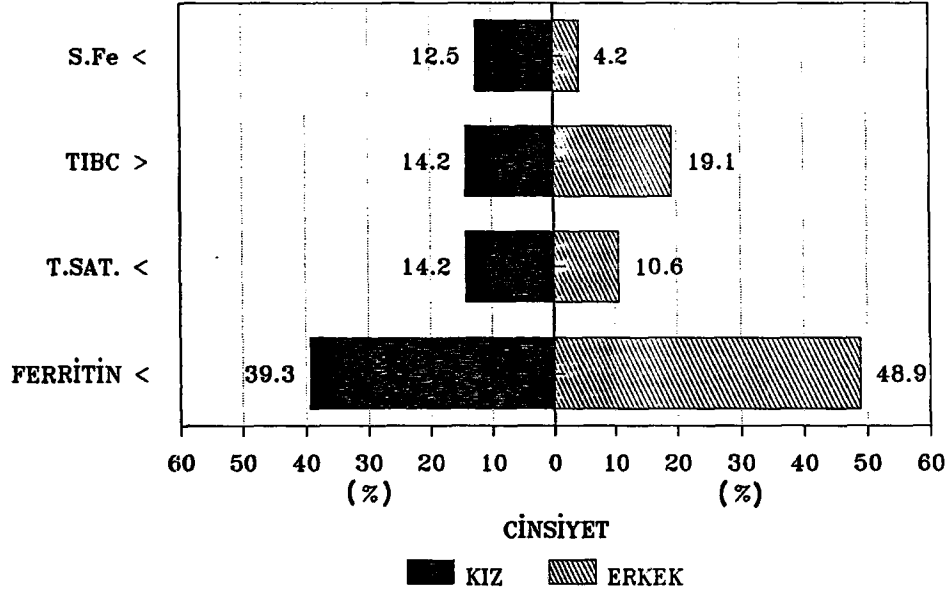
Şekil 6. Kız ve erkek gruplarında S.Fe ve TIBC değerlerinin karşılaştırılması (* $p < 0.05$)



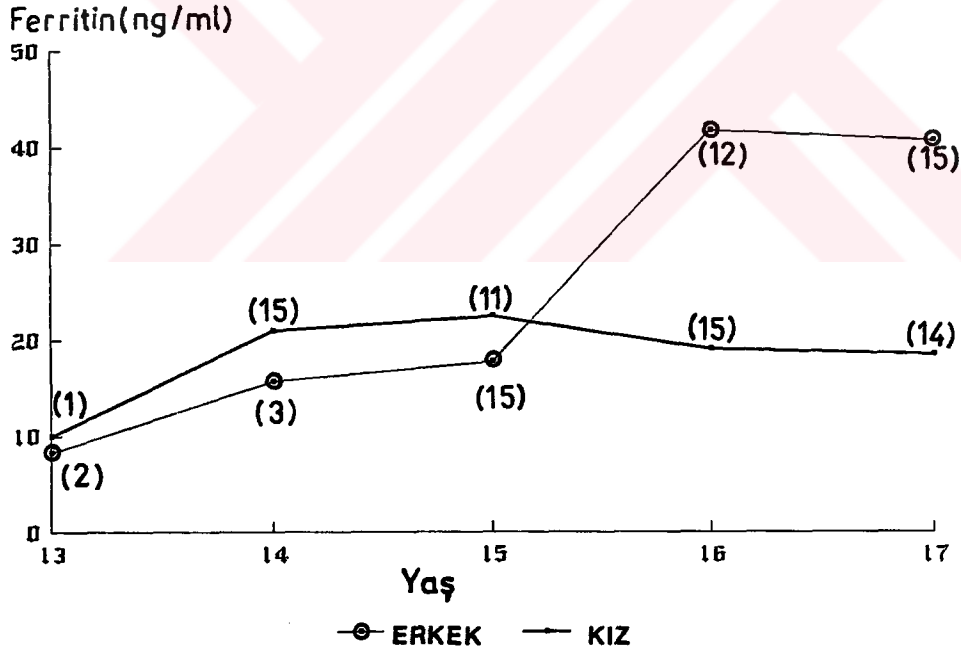
Şekil 7. Kız ve erkek gruplarında T.SAT ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması (* $p < 0.05$).



Şekil 8. Kız ve erkek adolesanlarda ferritin değerlerinin % dağılım grafiği.



Şekil 9. S.Fe, T.SAT ve ferritini düşük, TIBC değerleri yüksek kız ve erkek olguların % dağılımı



Şekil 10. Kız ve erkek olgularda serum ferritini-yaş ilişkisi (Grafikte her yaş grubuna ait n sayısı () içinde gösterilmiştir)

Ferritin Düzeylerine Bağımlı Grup Araştırmaları ile İlgili Bulgular

Gruplar ferritin değerlerine göre, yöntemde belirlenen sınırların altındaki değerleri içeren olgulara göre sınıflandırıldı. Bu sınıflamada ferritini düşük kız grubunda ortalama ferritin değeri $6,35 \pm 1,73$ ng/ml, ferritini normal kız grubunda ise $28,74 \pm 17,12$ ng/ml olarak saptandı. Ferritini düşük erkek grubunda $10,50 \pm 4,04$ ng/ml, ferritini normal erkeklerde ise $49,95 \pm 28,47$ olarak belirlendi. Gruplar arasında $p < 0.001$ düzeyinde anlamlılık saptandı (Tablo 4, 5, Şekil 11).

Eritrositer Parametreler

Ferritini düşük kızlarda ortalama eritrosit sayısı, $4,50 \pm 0,42 \times 10^6/\text{mm}^3$, ferritini normal kızlarda ise $4,57 \pm 0,34 \times 10^6/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4, Şekil 12). Ferritini düşük erkeklerle, ferritini normal erkeklerin karşılaştırılmasında ise kız grubunda olduğu gibi eritrosit sayısı her iki grupta normal sınırlarda saptandı. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 5, Şekil 12).

% Hct değerleri; ferritini düşük kız grubunda $37,83 \pm 4,79$, ferritini normal kız grubunda $41,07 \pm 2,97$ olarak saptandı (Tablo 4, Şekil 13). Ferritini düşük erkek grubunda $42,23 \pm 2,87$, ferritini normal erkek grubunda ise $44,94 \pm 3,93$ olarak bulundu (Tablo 5, Şekil 13). Saptanan değerlerin ferritini düşük kız ve erkek gruplarında anlamlı olarak düşük olduğu ($p < 0,01$) gözlemlendi. Ancak değerler tüm gruplarda normal sınırlardaydı.

Hb değerleri ferritini düşük kızlarda $12,09 \pm 1,89$ g/dl, ferritini normal grupta ise $13,31 \pm 1,03$ g/dl olarak normal sınırlarda saptandı. Saptanan değerlerin ferritini düşük kızlarda anlamlı olarak düşük olduğu ($p < 0,01$) gözlemlendi (Tablo 4, Şekil 14). Benzer farklılık erkek grubunda da saptandı. Ferritini düşük erkeklerde $13,84 \pm 1,08$ g/dl, ferritini normal erkeklerde ise $14,88 \pm 1,49$ g/dl olarak bulundu (Tablo 5, Şekil 14).

MCV değerlerinin ferritini düşük kız grubunda anlamlı olarak düşük olduğu ($p < 0,01$), ancak her iki gruptaki değerlerin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi (Tablo 4, Şekil 15). Ferritini düşük ve normal erkek olgularda normal sınırlar içinde ve yakın düzeylerde saptandı (Tablo 5, Şekil 15).

MCH değerleri ferritini düşük kız grubunda, ferritini normal kız grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p < 0,01$) bulundu (Tablo 4, Şekil 16). Ancak her iki gruptaki değerler normal sınırlardaydı. Erkek grubunda da, MCH değerlerinin ferritini düşük grupta anlamlı olarak düşük olduğu ($p < 0,05$) gözlemlendi (Tablo 5, Şekil 16). Saptanan değerlerin ferritini düşük ve normal grupta normal sınırlarda olduğu belirlendi.

MCHC değerleri, ferritini düşük ve normal kız grubunda normal sınırlarda bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4, Şekil 17). Erkek grubunda da, saptanan değerlerin normal ve yakın düzeylerde olduğu gözlemlendi (Tablo 5, Şekil 17).

RDW değerleri, ferritini düşük kızlarda $\% 36,91 \pm 1,41$ ferritini normal grupta $35,88 \pm 0,87$ olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$) (Tablo 4, Şekil 18). Erkek grubunda ise, ferritini düşük olgularda $\% 36,79 \pm 1,07$, ferritini normal olgularda ise $\% 36,52 \pm 1,54$ olarak saptandı. Saptanan değerler ferritini düşük ve normal erkeklerde normal sınırlar içinde ve yakın düzeylerde bulundu (Tablo 5, Şekil 18).

Demir parametreleri

Serum demiri, ferritini düşük kızlarda $87,50 \pm 41,90 \mu\text{g/dl}$, ferritini normal kızlarda ise $115,11 \pm 50,48 \mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. Ferritini düşük kızlarda, serum demir değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu ($p < 0,05$), ancak her iki gruptaki değerlerin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi (Tablo 4, Şekil 19). Erkek grubunda ise, ferritini düşük erkeklerde $94,56 \pm 41,24 \mu\text{g/dl}$, ferritini normal erkeklerde ise $118,50 \pm 38,80 \mu\text{g/dl}$ olarak saptandı.

Ferritini düşük erkeklerde saptanan değer diğer gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Ancak her iki gruptaki değerler normal sınırlardaydı (Tablo 5, Şekil 19).

TIBC ve T.SAT değerlerinin ferritini düşük/normal kız ve erkek gruplarında normal sınırlar içinde ve yakın düzeylerde olduğu gözlendi (Tablo 4, 5, Şekil 20, 21).

Ferritini düşük düzeylerde bulunan kız ve erkek gruplarının eritrositer ve demir parametrelerinin normalden farklılığı % grafiğine uygulandı. Şekil 22'de grldğu gibi kız grubunda % 31,8 olguda Hct, % 36,4 olguda Hb, % 18,2 olguda MCV, % 22,7 olguda MCH normalin altında bulundu. % 22,7 olguda RDW değerleri normalin üstünde saptandı. % 18,2 olguda S.Fe'i, % 27,3 olguda T.SAT'u normalin altında, % 4,5 olguda ise TIBC değerlerinin normalin üstünde olduğu belirlendi. Eritrosit ve MCHC değerleri bakımından farklılık saptanmadı.

Erkek grubunda % 13 olguda RDW normalin üstünde, % 8,7 olguda S.Fe'i, % 26,1 olguda T.SAT'u normalin altında, %17,4 olguda ise TIBC normalin üstünde bulundu. Eritrosit, Hct, Hb, MCV, MCH, MCHC değerleri normal düzeylerde saptandı.

Tablo 4. Ferritin düzeyi düşük ve normal kız gruplarında belirtilen parametrelerin ortalama (\bar{x}) standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri

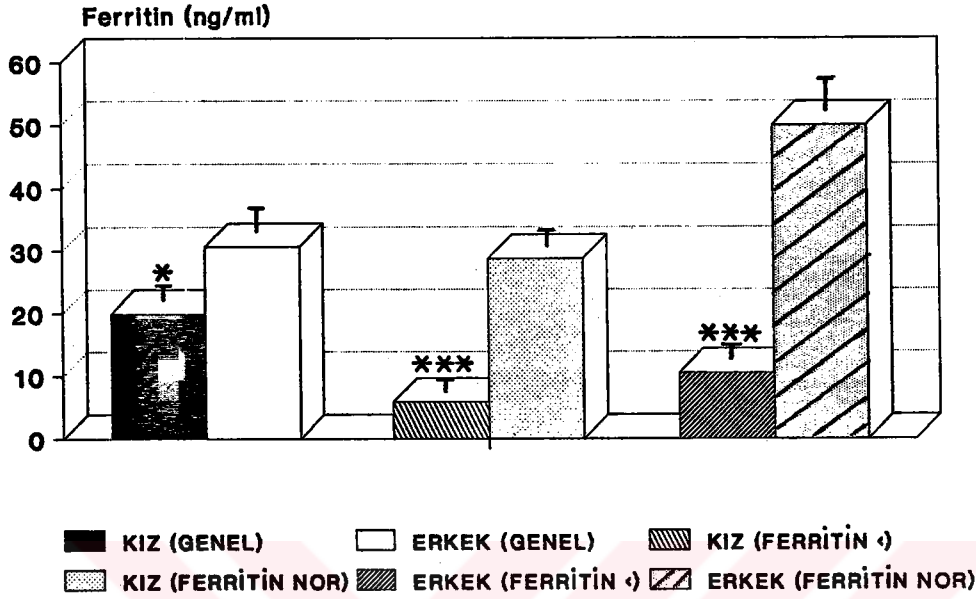
PARAMETRE	Ferritini düşük kız grubu (n=22)		Ferritini normal kız grubu (n=34)	
	$\bar{X} \pm SD$	SE	$\bar{X} \pm SD$	SE
Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.50 \pm 0,42	0,09	4,57 \pm 0,34	0,05
Hct (%)	37,83 \pm 4,79**	1,04	41,07 \pm 2,97	0,51
Hb (g/dl)	12,09 \pm 1,89**	0,41	13,31 \pm 1,03	0,17
MCV (μ^3)	84,18 \pm 8,28**	1,80	89,38 \pm 3,05	0,52
MCH (Pg)	26,83 \pm 3,29**	0,71	28,94 \pm 1,38	0,23
MCHC (g/dl)	31,82 \pm 1,39	0,30	32,36 \pm 1,16	0,20
RDW (%)	36,91 \pm 1,41**	0,30	35,88 \pm 0,87	0,15
S.Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	87,50 \pm 41,90*	9,10	115,11 \pm 50,48	8,70
TIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	325,95 \pm 53,40	11,60	326,85 \pm 62,18	10,72
T.SAT (%)	27,40 \pm 12,39	2,69	34,14 \pm 13,26	2,28
Ferritin (ng/ml)	6,35 \pm 1,73***	0,36	28,74 \pm 17,12	2,93

***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05

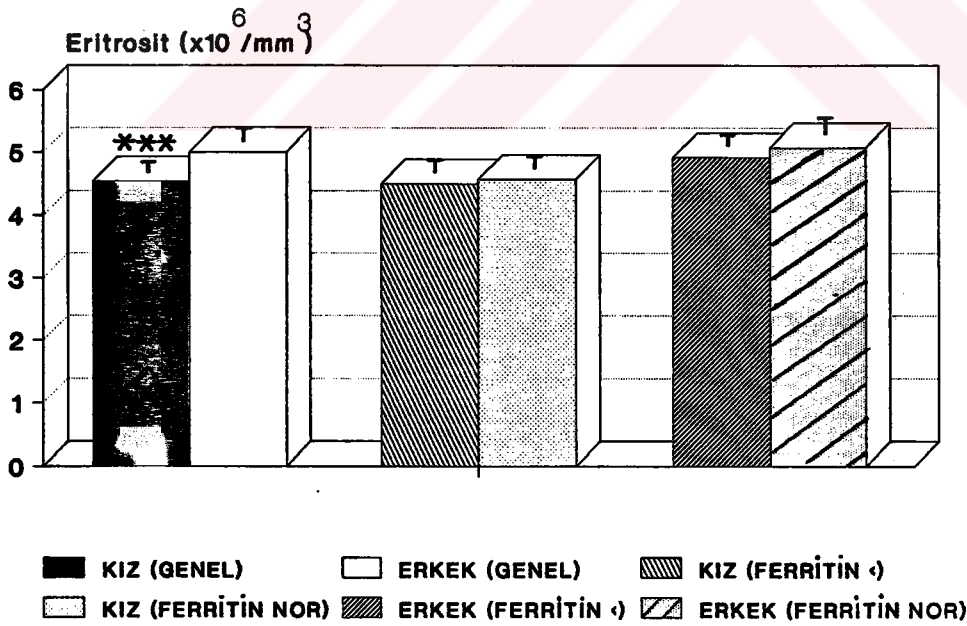
Tablo 5. Ferritin düzeyi düşük ve normal erkek gruplarında belirtilen parametrelerin ortalama (\bar{x}), standart sapma (SD) ve standart hata (SE) değerleri

PARAMETRE	Ferritini düşük erkek grubu (n=23)		Ferritini normal erkek grubu (n=24)	
	$\bar{X} \pm SD$	SE	$\bar{X} \pm SD$	SE
Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,92 \pm 0,34	0,07	5,08 \pm 0,49	0,10
Hct (%)	42,23 \pm 2,87**	0,20	44,94 \pm 3,93	0,80
Hb (g/dl)	13,84 \pm 1,08**	0,22	14,88 \pm 1,49	0,30
MCV (μ^3)	85,91 \pm 3,86	0,80	88,75 \pm 6,37	1,30
MCH (Pg)	28,08 \pm 1,55*	0,32	29,33 \pm 2,62	0,53
MCHC (g/dl)	32,70 \pm 0,79	0,16	33,03 \pm 1,04	0,21
RDW (%)	36,79 \pm 1,07	0,22	36,52 \pm 1,54	0,31
S.Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	94,56 \pm 41,24*	8,60	118,50 \pm 38,80	7,93
TIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	345,17 \pm 64,94	13,55	355,04 \pm 58,80	12,02
T.SAT (%)	28,33 \pm 11,33	2,36	33,60 \pm 8,93	1,82
Ferritin (ng/ml)	10,50 \pm 4,04***	0,84	49,95 \pm 28,47	5,82

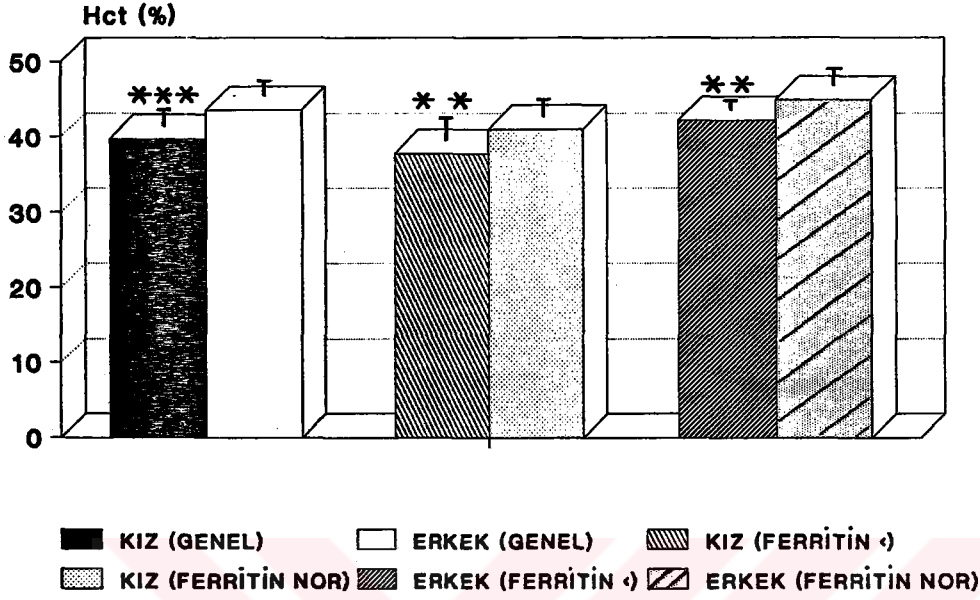
***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05



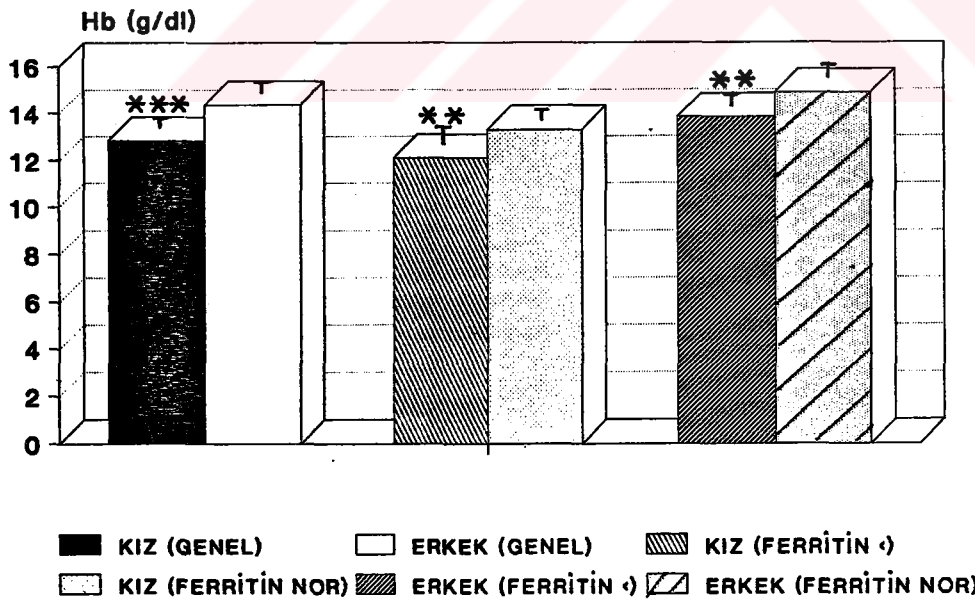
Şekil 11. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında ferritin değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$.



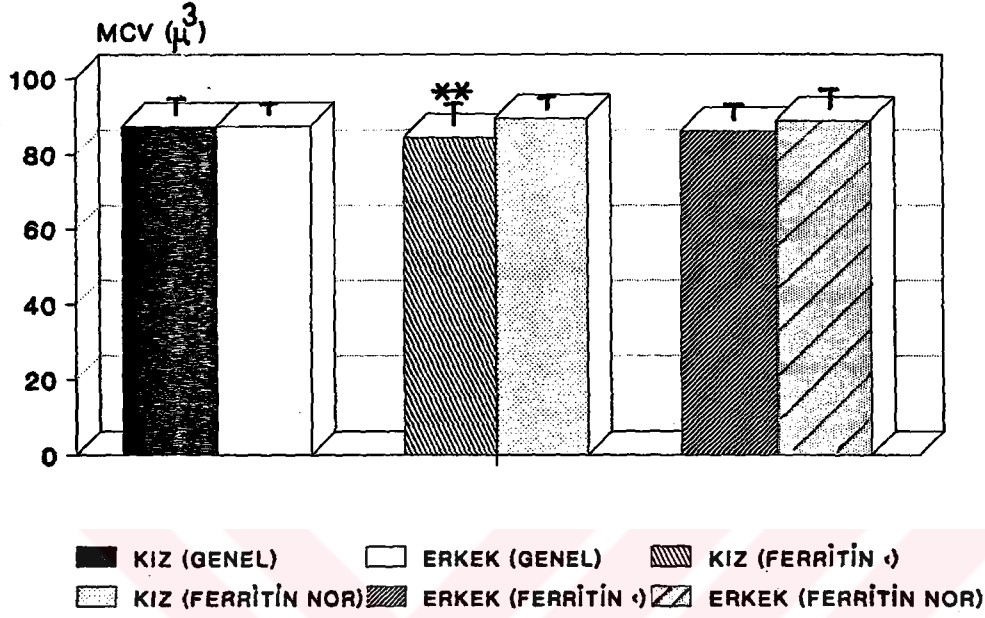
Şekil 12. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında eritrosit değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) *** $p < 0.001$.



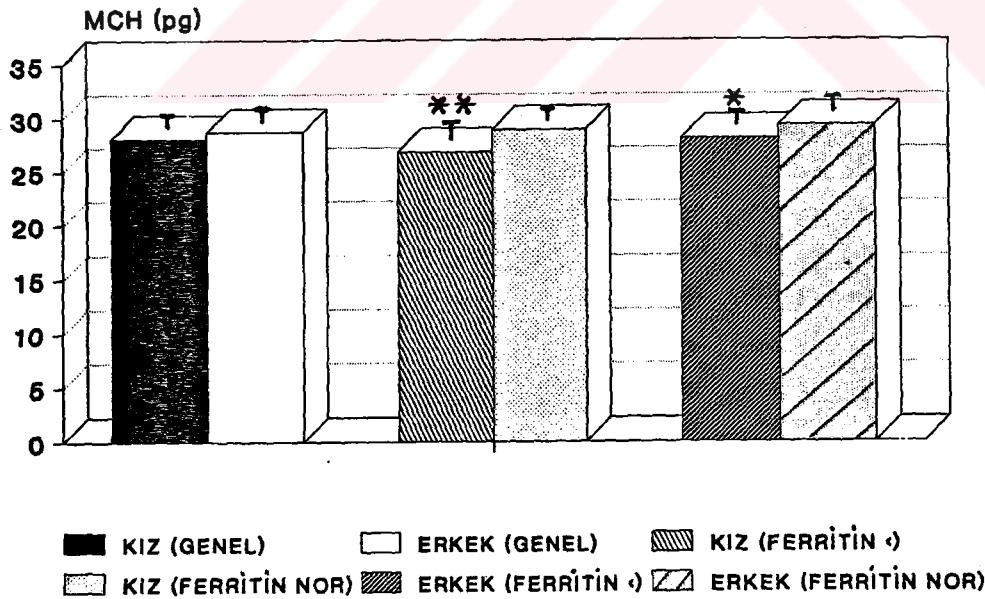
Şekil 13. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında Hct değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$



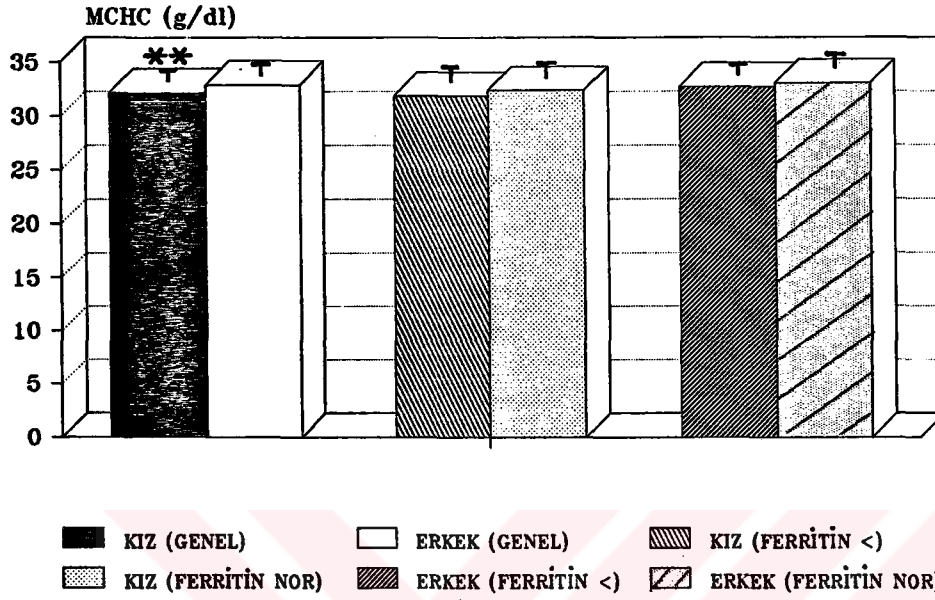
Şekil 14. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında Hb değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$



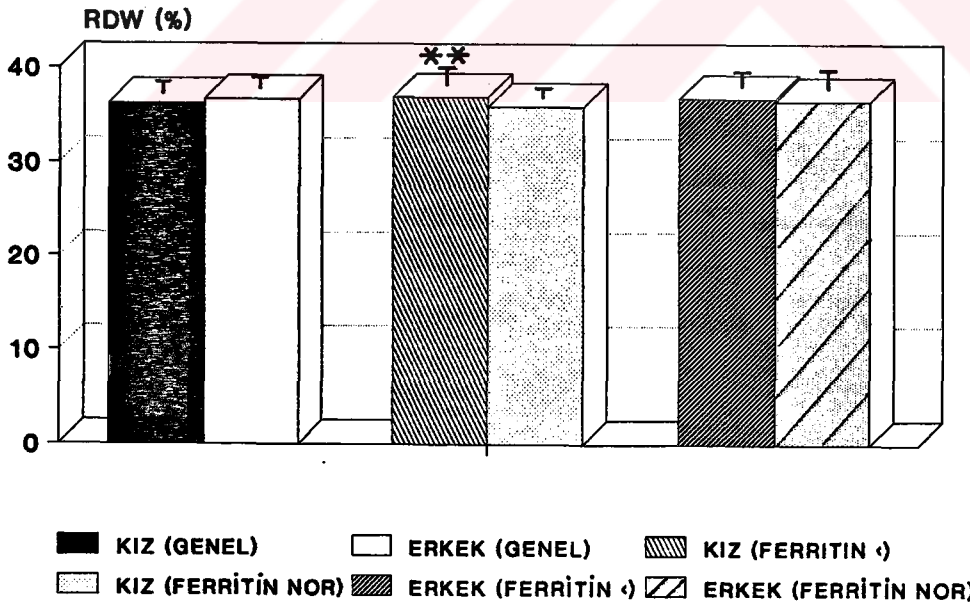
Şekil 15. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında MCV değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) ****p<0.01**.



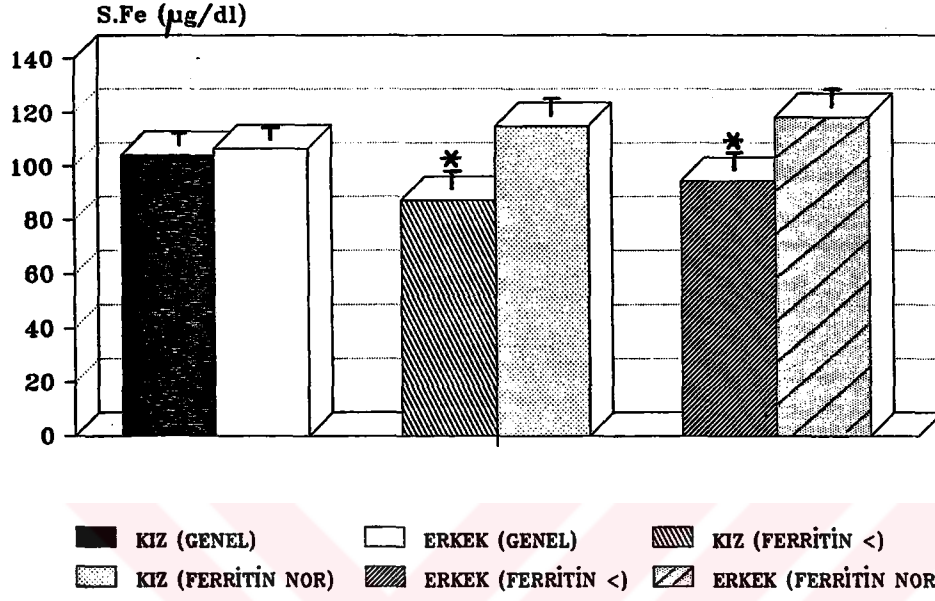
Şekil 16. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında MCH değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) ****p<0.01, *p<0.05**.



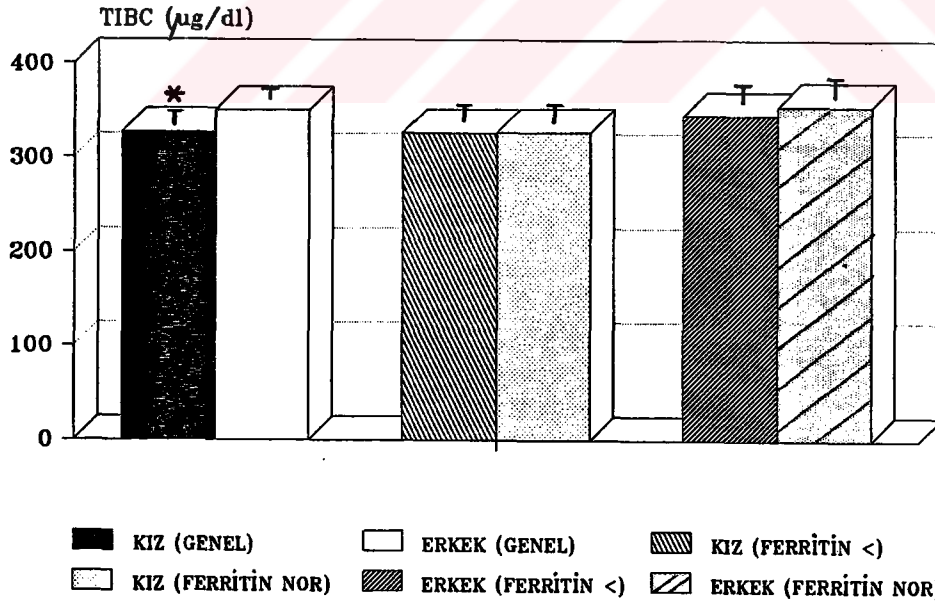
Şekil 17. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında MCHC değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) $**p < 0.01$



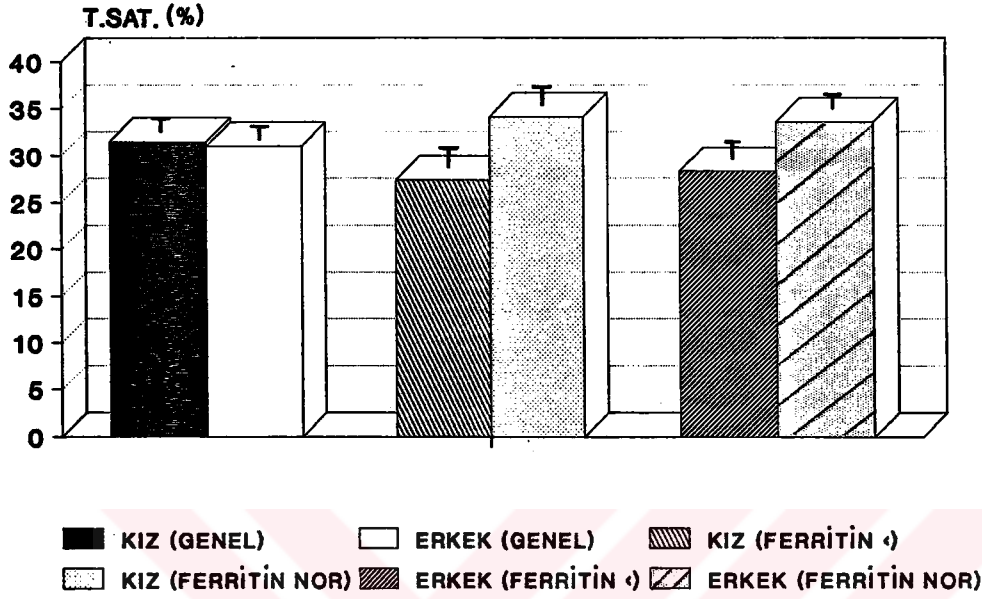
Şekil 18. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında RDW değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) $**p < 0.01$.



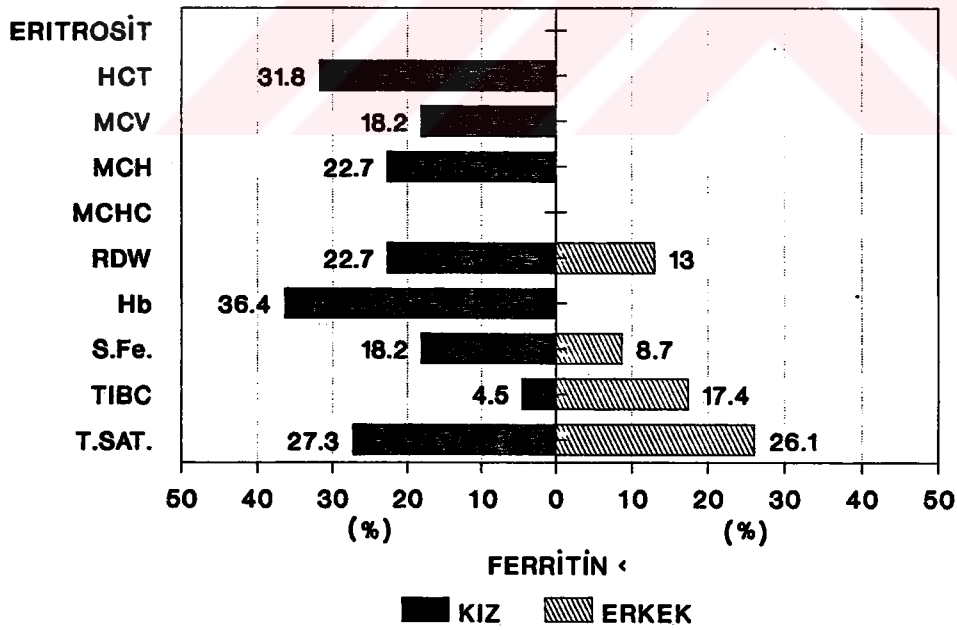
Şekil 19. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında S.Fe değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) * $p < 0.05$



Şekil 20. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında TIBC değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar) * $p < 0.05$.



Şekil 21. Genel, ferritini düşük ve ferritini normal kız ve erkek gruplarında T.SAT değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar)



Şekil 22. Ferritini düşük kız ve erkek olgularda normalden farklı saptanan parametrelerin % dağılımı.

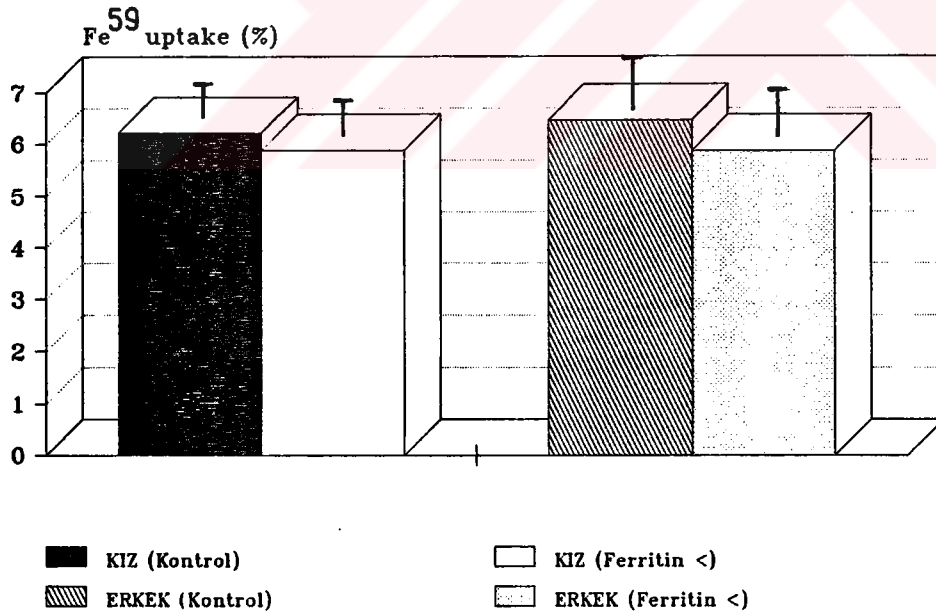
Eritropoetik Aktivite Bulguları

Ferritini düşük kız ve erkek olguların tümünde, ayrıca kontrol amacıyla ferritini normal 12 kız ve 10 erkek olguda Epo düzeyleri tayin edildi. Plazma Epo düzeyleriyle ilgili araştırmalarda Tablo 6'da belirtilen sonuçlar alındı. Ferritini düşük kız olguların plazması ile enjekte edilen farelerde eritrosit % Fe⁵⁹ uptake 5,88±4,02, ferritini normal kız olguların plazması verilen hayvanlarda ise % Fe⁵⁹ uptake 6,22±3,00 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu değerlere uyan Epo düzeyleri ferritini düşük kız grubunda 55 mIU/ml, normal grupta ise 57 mIU/ml bulundu. Ferritini düşük erkek grubuna ait % Fe⁵⁹ uptake değeri 5,87±3,92 (Epo düzeyi 55 mIU/ml), Normal grupta ise % Fe⁵⁹ uptake 6,46±3,87 (Epo düzeyi 58 mIU/ml) olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı (Tablo 6, Şekil 23).

Gaitada parazit incelemesi yalnız ferritini düşük kız ve erkek olgularda yapıldı. Kız olguların % 17'sinde, erkek olguların % 8,6'sında parazit olduğu tespit edildi. Parazit tespit edilen 4 kız olgunun 2'sinde Trikurus trikura, 2'sinde ise Giardia intestinalis olduğu anlaşıldı. Erkek grubunda ise, 1 olguda Trikurus trikura, diğerinde Giardia intestinalis mevcuttu.

Tablo 6. Belirtilen gruplarda % Fe⁵⁹ uptake ve Epo değerleri

	Kontrol kız grubu (n=12)	Ferritini düşük kız grubu (n=22)	Kontrol erkek grubu (n=10)	Ferritini düşük erkek grubu (n=23)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Fe ⁵⁹ uptake (%)	6,22±3,00	5,88±4,02	6,46±3,87	5,87±3,92
Epo (mIU/ml)	57	55	58	55



Şekil 23. Belirtilen gruplarda % Fe⁵⁹ uptake değerlerinin karşılaştırılması (< ferritini düşük gruplar)

KORELASYON BULGULARI

Eritrositer parametreler ile serum ferritini arasındaki ilişkiyi inceleyen grafiklerde; her bir parametreye ait kız ve erkek grupları ayrı grafik üzerinde değerlendirildi. Eritrosit-serum ferritini arasındaki korelasyon analizlerinde, kız ve erkek grubunda ilişkinin olmadığı gözlemlendi. Benzer şekilde, Hct-serum ferritini değerleri arasında da kız ve erkek grubunda ilişki bulunamadı (Tablo 7). Hb-serum ferritini ilişkisinin incelenmesinde ise kız olgularda çok zayıf bir ilişkinin olduğu ($r=0,32$, $p<0,05$), erkek grubunda ise hiç bir ilişkinin olmadığı saptandı (Tablo 7, Şekil 24, 25).

MCV değerleri ile serum ferritinin karşılaştırılmasında, kız olgularda çok zayıf bir ilişki ($r=0,32$, $p<0,05$) bulundu. Erkek olgularda ise herhangi bir ilişki gözlenmedi. Benzer bulgu MCH ve MCHC değerleri ile ferritin arasındaki korelasyon analizlerinde de gözlemlendi. MCH-serum ferritini arasında kız grubunda çok zayıf ilişki ($r=0,38$, $p<0,01$) gözlenirken erkek grubunda ilişki saptanmadı. MCHC-serum ferritini arasında da kız olgularda çok zayıf ilişki ($r=0,31$, $p<0,05$) bulundu. Erkek grubunda ise ilişkinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 7, Şekil 26-31).

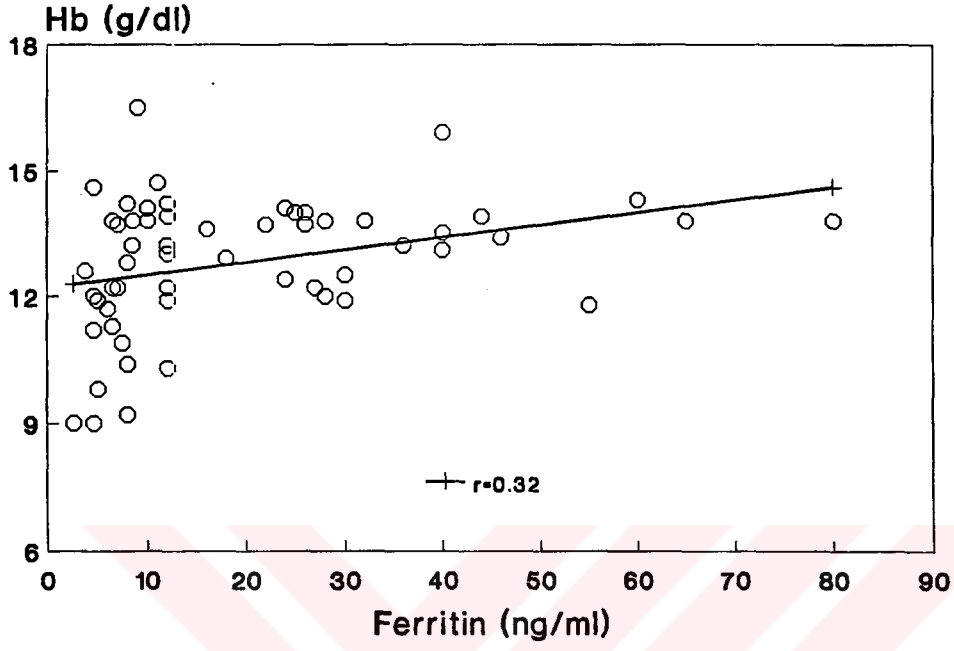
RDW-serum ferritini arasında kız grubunda çok zayıf bir ilişki saptandı. Erkek grubunda ise ilişki bulunamadı. Kızlarda saptanan çok zayıf ilişkinin negatif yönde olduğu dikkati çekti ($r=-0,33$, $p<0,01$) (Tablo 7, Şekil 32, 33).

Serum Fe değerleriyle serum ferritini arasındaki korelasyon incelemesinde; kız grubunda herhangi bir ilişki saptanmadı. Erkek grubunda ise belirtilen parametreler arasında çok zayıf ilişki ($r=0,35$, $p<0,01$) bulundu (Tablo 7, Şekil 34, 35). TIBC-serum ferritini arasında kız ve erkek gruplarında herhangi bir ilişkinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 7). T.SAT değerleri ile serum ferritini arasında kız grubunda ilişki bulunmamasına rağmen, erkek grubunda çok zayıf ($r=0,34$, $p<0,01$) bir ilişki saptandı (Tablo 7, Şekil 36, 37).

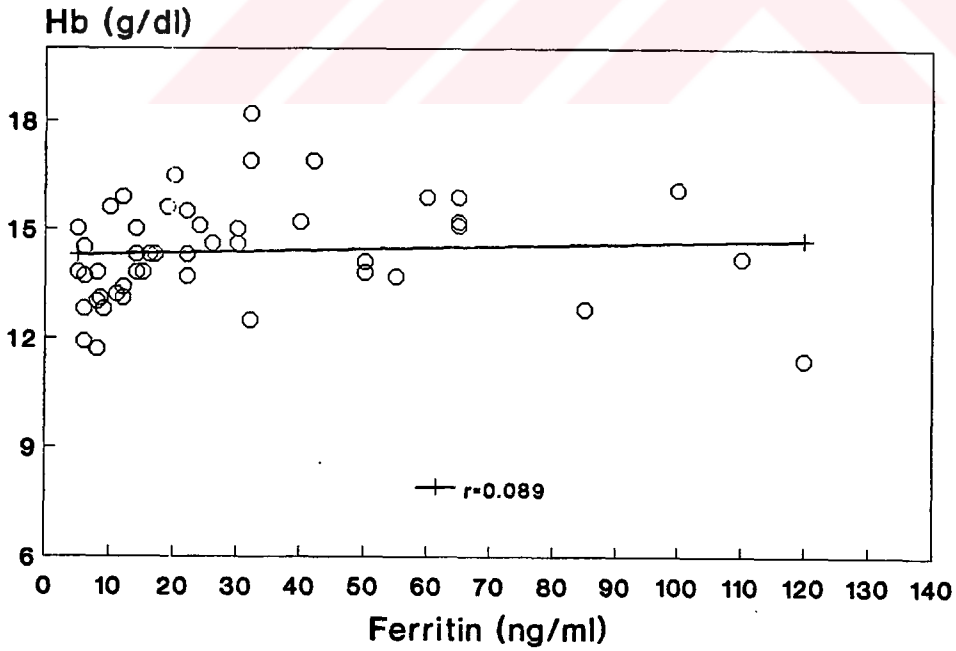
Tablo 7. Kız ve erkek olgularda belirtilen parametreler arasındaki "r" değerleri

PARAMETRE	KIZ (n=56)	ERKEK (n=47)
Eritrosit-Ferritin	r=0,08	r=0,19
Hct-Ferritin	r=0,27	r=0,12
Hb-Ferritin	r=0,32*	r=0,089
MCV-Ferritin	r=0,32*	r=0,008
MCH-Ferritin	r=0,38**	r=0,014
MCHC-Ferritin	r=0,31**	r=0,063
RDW-Ferritin	r=-0,33**	r=0,25
S.Fe-Ferritin	r=0,008	r=0,35**
TIBC-Ferritin	r=0,09	r=0,07
T.SAT-Ferritin	r=0,019	r=0,34

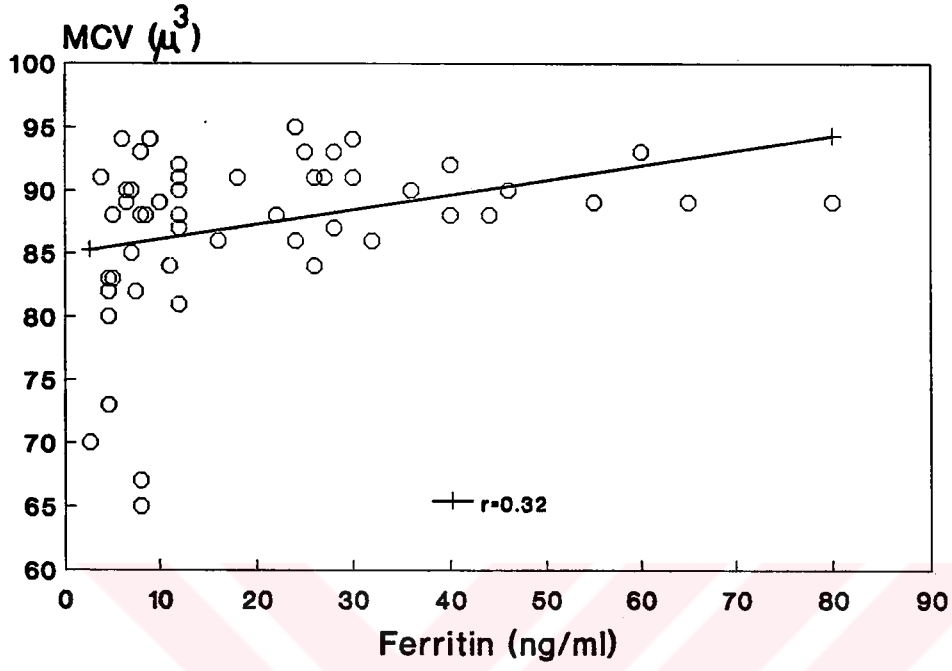
**p<0,01; *p<0,05



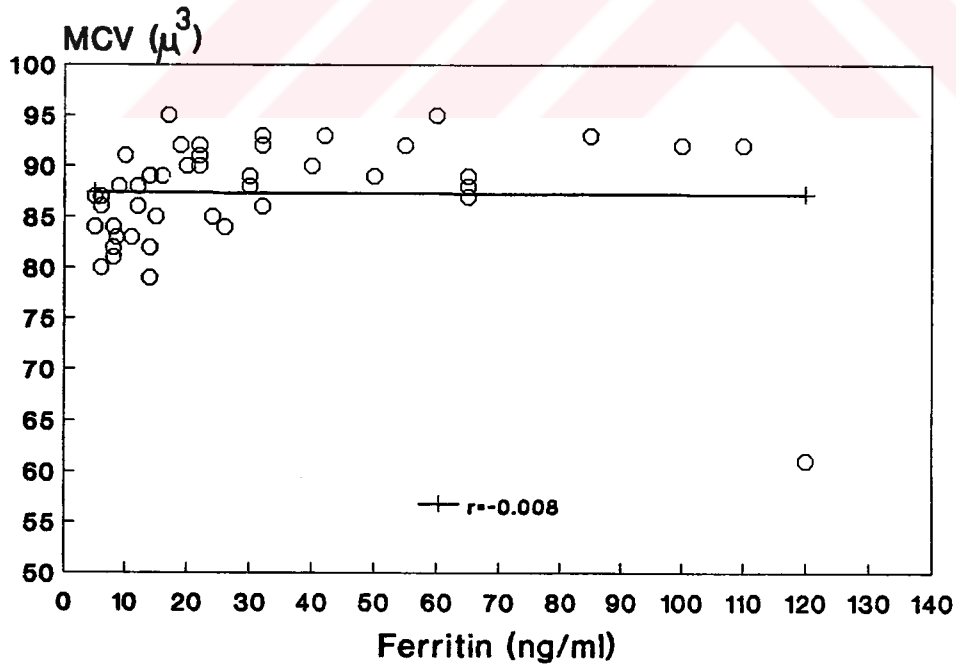
Şekil 24. Kız olgulara ait Hb değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



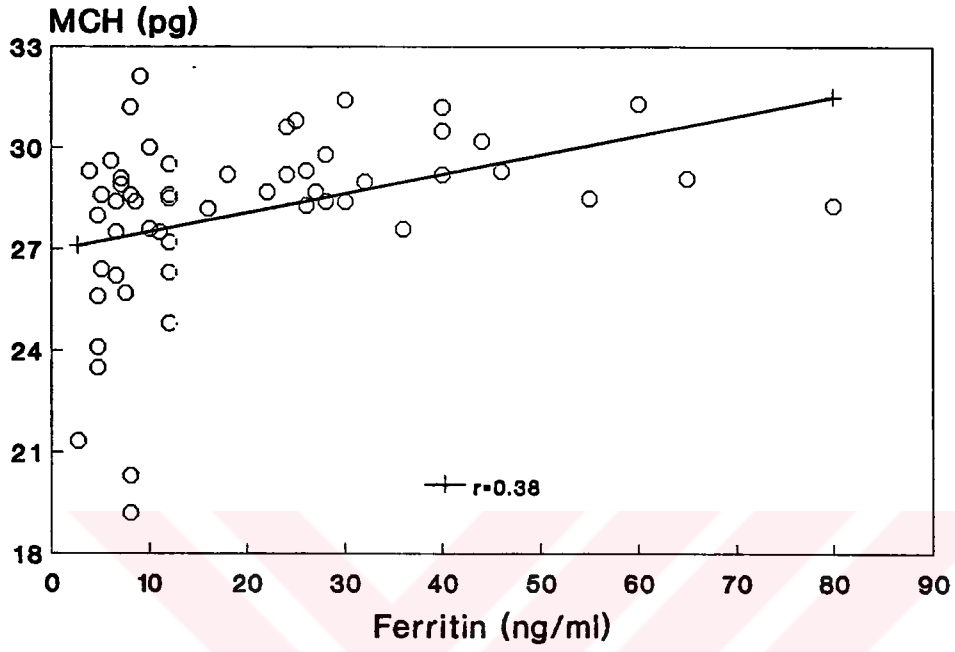
Şekil 25. Erkek olgulara ait Hb değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



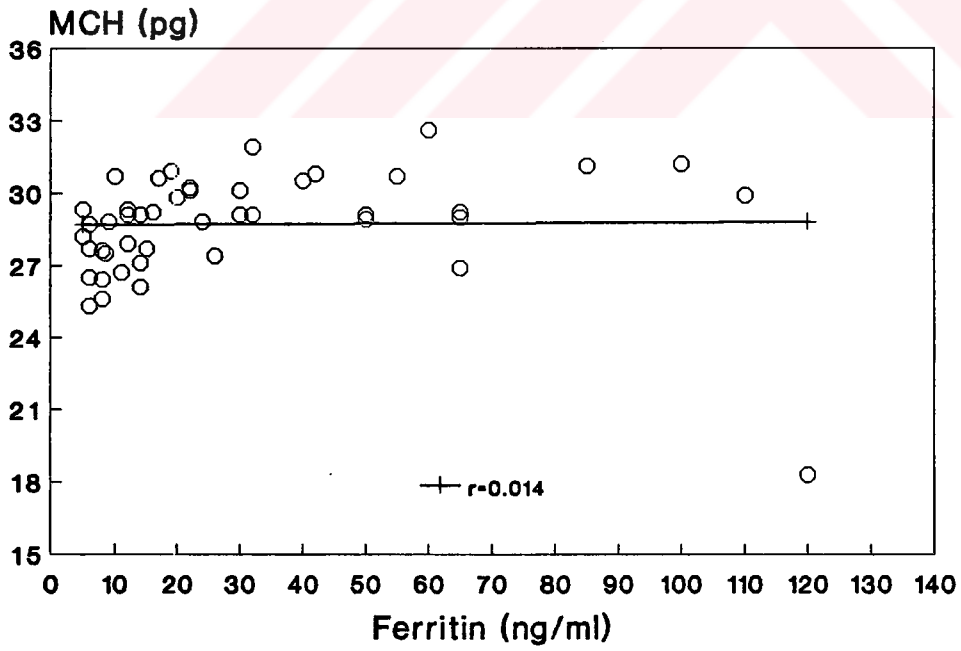
Şekil 26. Kız olgulara ait MCV değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



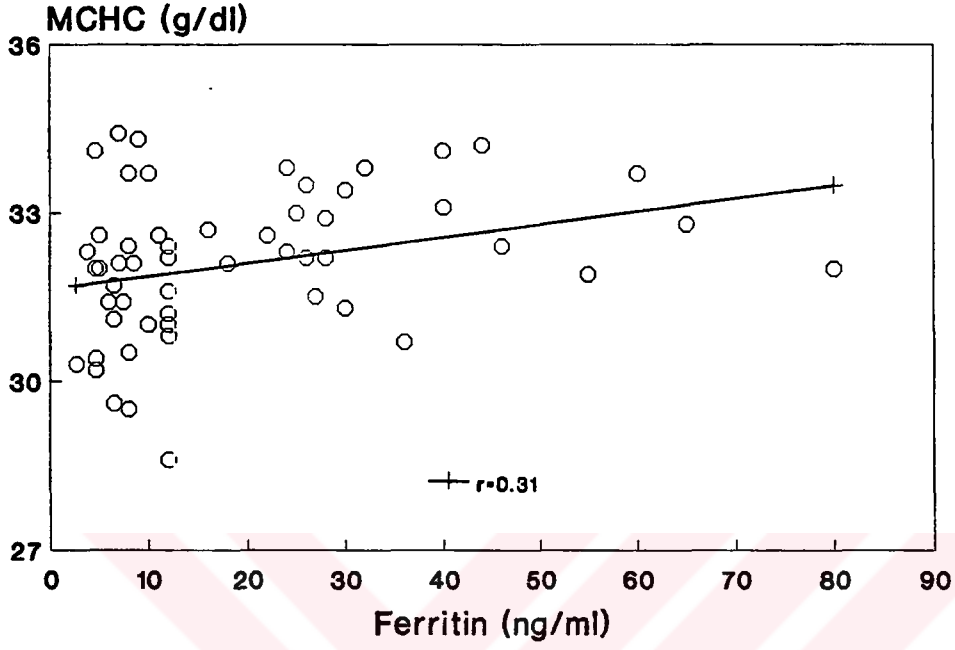
Şekil 27. Erkek olgulara ait MCV değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



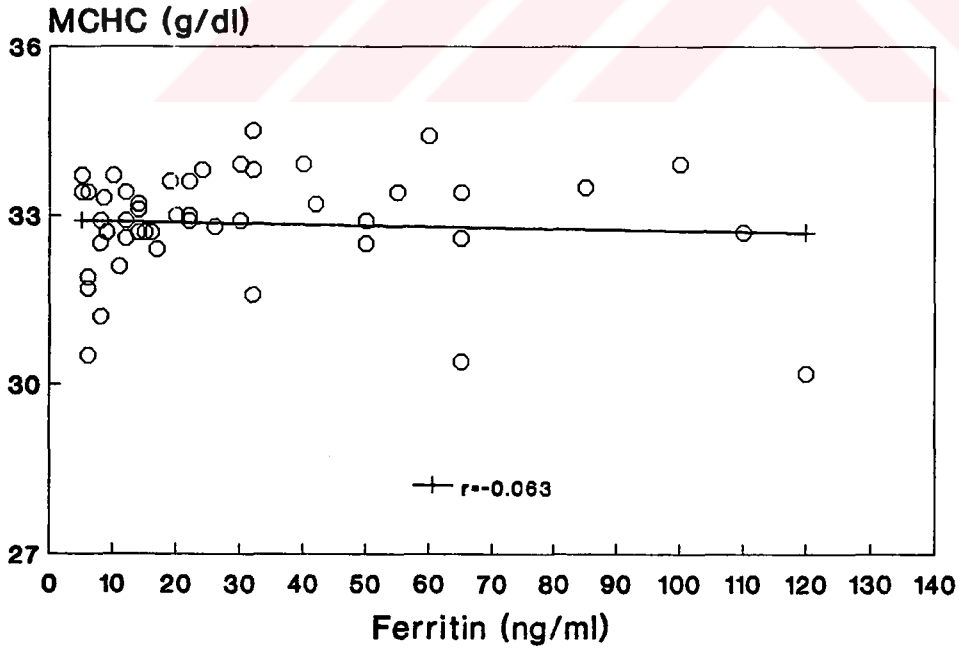
Şekil 28. Kız olgulara ait MCH değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



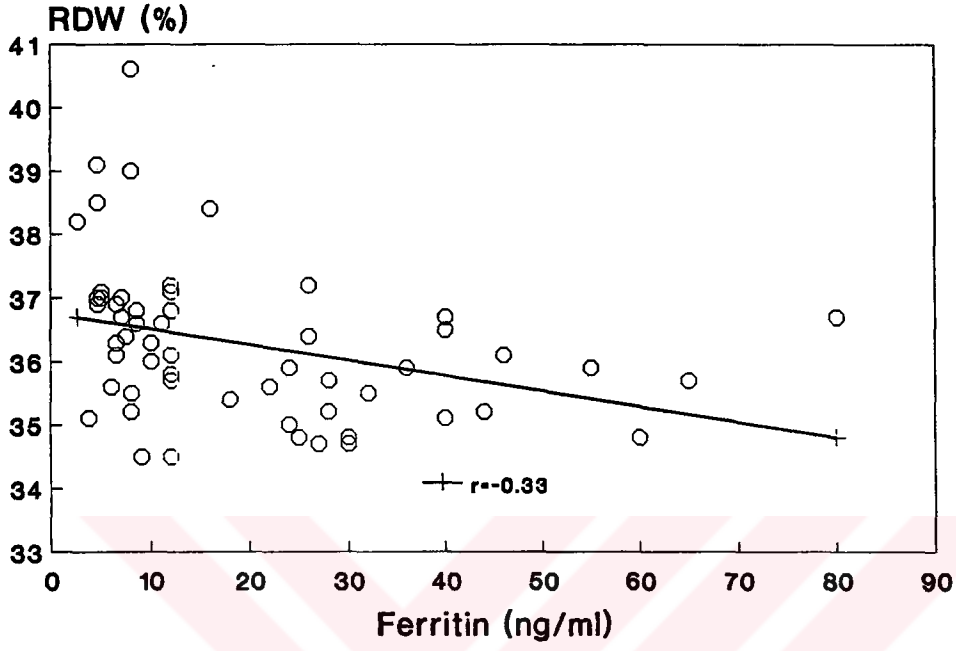
Şekil 29. Erkek olgulara ait MCH değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



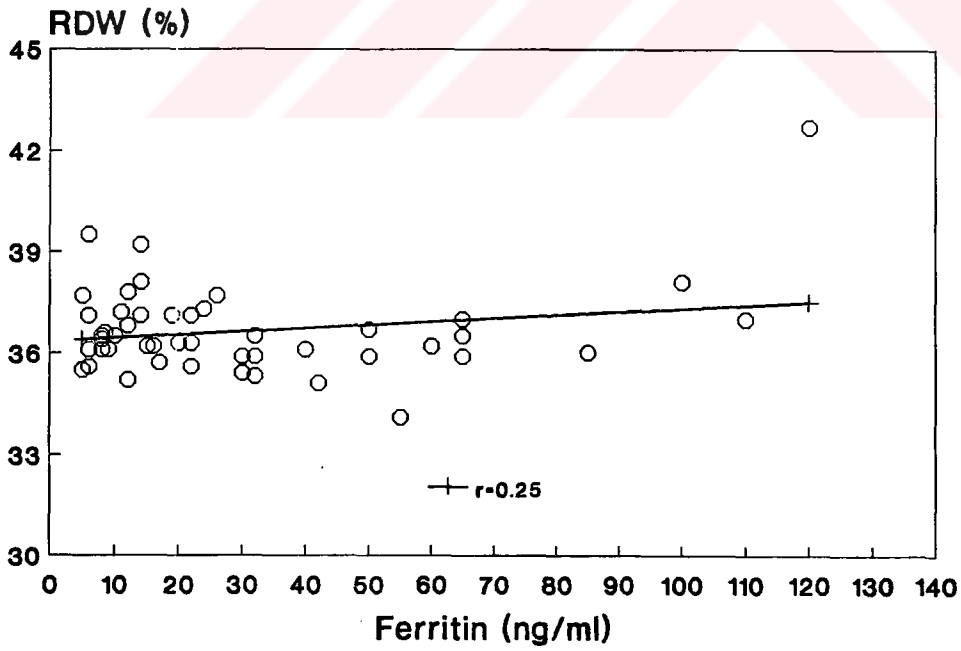
Şekil 30. Kız olgulara ait MCHC değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



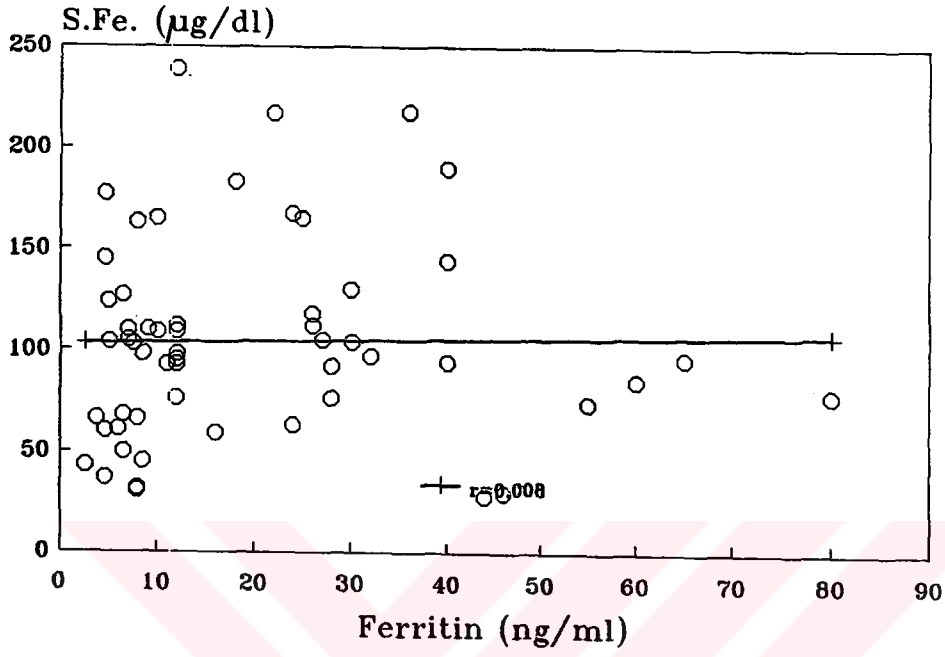
Şekil 31. Erkek olgulara ait MCHC değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



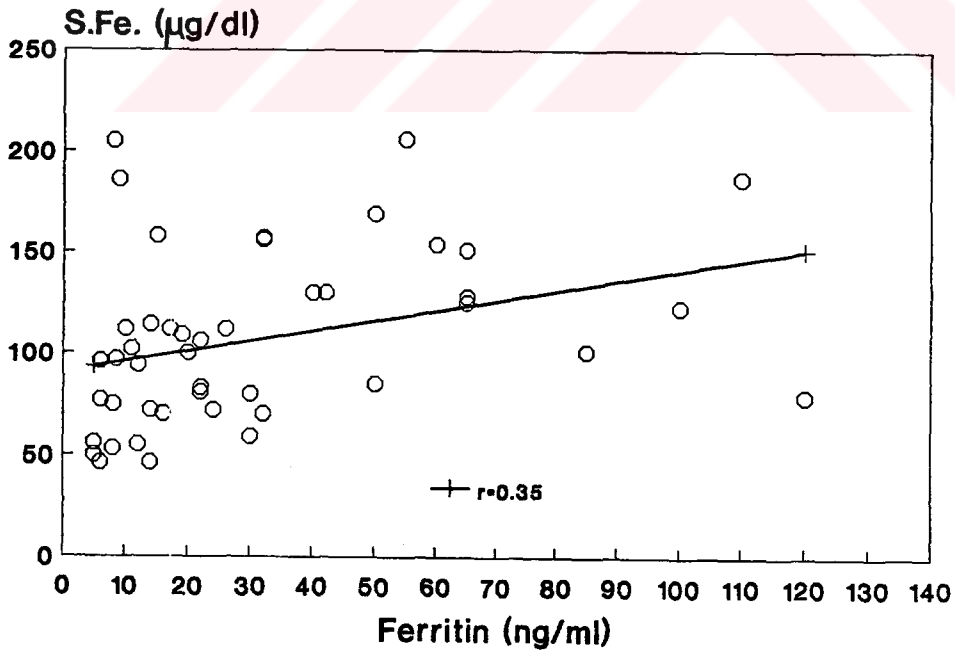
Şekil 32. Kız olgulara ait RDW değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



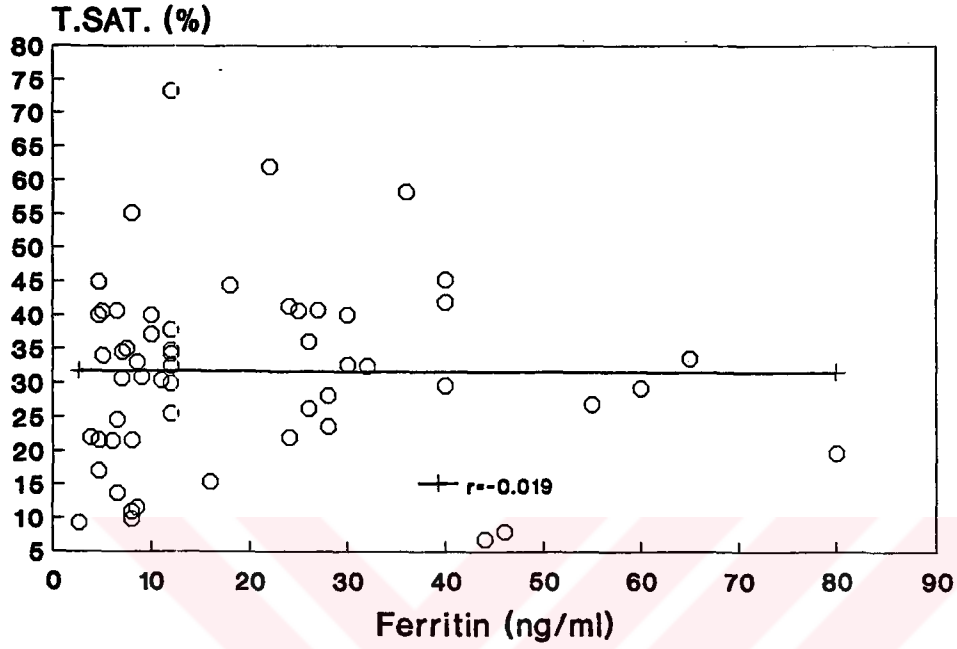
Şekil 33. Erkek olgulara ait RDW değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



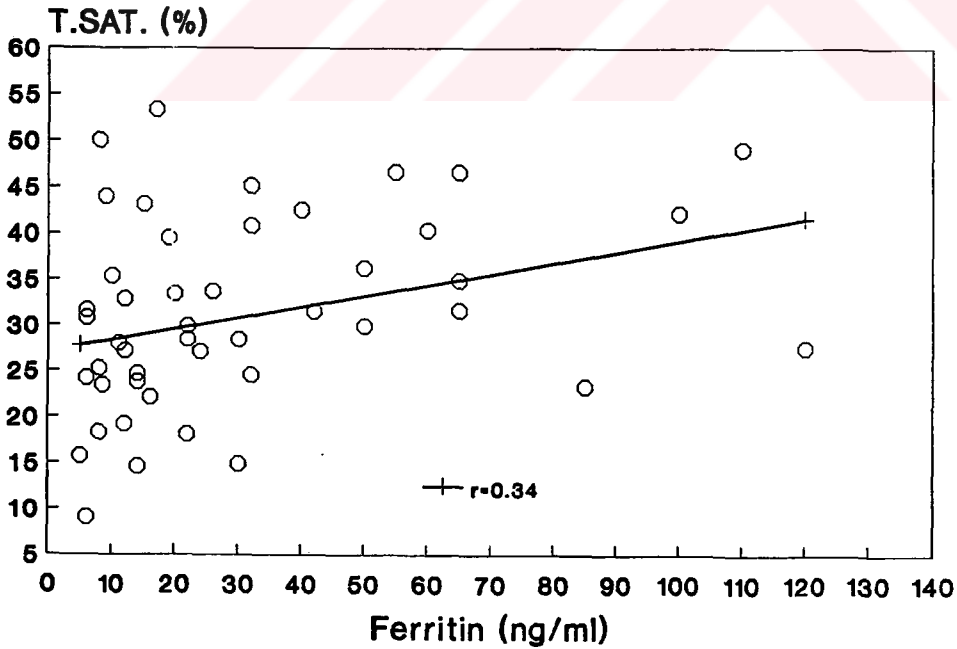
Şekil 34. Kız olgulara ait S.Fe değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



Şekil 35. Erkek olgulara ait S.Fe değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



Şekil 36. Kız olgulara ait T.SAT değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



Şekil 37. Erkek olgulara ait T.SAT değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi

Ferritin Eksikliği Saptanan Gruplarda Korelasyon İncelemesi

Korelasyon analizi ferritini düşük kız ve erkek olgularda tekrarlandı. Eritrosit-serum ferritini arasında kız grubunda çok zayıf ilişki ($r=0,39$) saptanırken, erkeklerde ilişkinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 8, Şekil 38, 39). Hct-serum ferritini arasında, ferritini düşük kız grubunda zayıf ($r=0,45$, $p<0,05$), erkek grubunda ise çok zayıf ilişki ($r=0,39$, $p<0,05$) saptandı (Tablo 8, Şekil 40, 41). Hb-serum ferritini arasında ise kız ve erkek gruplarında zayıf ilişkiler bulundu. Ferritini düşük kızlarda $r=0,44$ ($p<0,05$), ferritini düşük erkeklerde $r=0,41$ ($p<0,05$) katsayısına uyan değerler saptandı (Tablo 8, Şekil 42, 43).

MCV değerleri ile serum ferritininin karşılaştırılmasında; ferritini düşük kız grubunda ilişkinin olmadığı, ferritini düşük erkek grubunda ise zayıf ($r=0,42$, $p<0,05$) bir ilişkinin olduğu saptandı. MCH-serum ferritini arasında kız grubunda herhangi bir ilişki bulunmadı. Erkeklerde ise zayıf ($r=0,43$, $p<0,05$) bir ilişki saptandı. MCHC değerleri ile serum ferritini arasında ise, gerek kız grubunda gerekse erkek grubunda herhangi bir ilişkinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 8, Şekil 44-47).

RDW değerleri ile serum ferritini arasındaki korelasyon analizlerinde, ferritini düşük kız ve erkek gruplarında ilişki bulunamadı (Tablo 8).

Serum demiri-ferritin ilişkisinin incelenmesinde kız ve erkek gruplarında ilişkinin olmadığı saptandı. Benzer bulgu TIBC-serum ferritini arasında da gözlemlendi (Tablo 8). T.SAT değerleriyle serum ferritinin karşılaştırılmasında ise ferritini düşük kız grubunda ilişkinin olmadığı, erkek grubunda ise çok zayıf ($r=0,34$) ilişkinin olduğu belirlendi (Tablo 8, Şekil 48, 49).

Epo tayini yapılan grupta, ferritini normalden düşük saptanan kız ve erkek olguların % Fe^{59} uptake değerleri ile eritrositer ve demir parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendi. % Fe^{59} uptake değerleri ile eritrosit arasındaki korelasyon analizlerinde, kız ve erkek gruplarında iliş-

kinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 9). % Fe⁵⁹-uptake-Hct arasında kız grubunda çok zayıf ilişki ($r=0,34$) saptanırken, erkek grubunda ilişki bulunamadı (Tablo 9, Şekil 50, 51). % Fe⁵⁹ uptake değerleri ile Hb değerlerinin karşılaştırılmasında, kız grubunda çok zayıf ilişkinin bulunduğu, erkek grubunda ise ilişkinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 9, Şekil 52, 53). % Fe⁵⁹ uptake değerleri ile MCV, MCH, MCHC değerleri arasında kız ve erkek grubunda ilişki bulunamadı (Tablo 9).

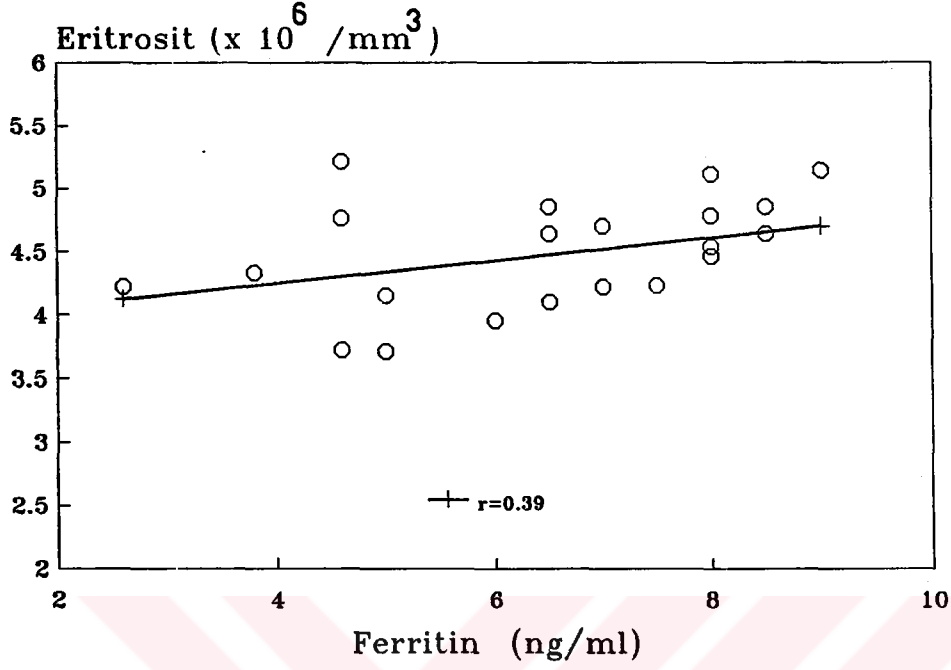
% Fe⁵⁹ uptake değerleri ile RDW arasındaki koreasyon incelemesinde kız grubunda çok zayıf ilişki ($r=-0,37$) saptandı. Erkek grubunda ise ilişkinin olmadığı belirlendi (Tablo 9, Şekil 54, 55). Kız olgularda saptanan ilişkinin negatif yönde olduğu gözlemlendi.

% Fe⁵⁹ uptake değerleri ile S.Fe, TIBC ve T.SAT değerlerinin karşılaştırılmasında, belirtilen parametreler arasında kız ve erkek gruplarında ilişkinin olmadığı belirlendi (Tablo 9). % Fe⁵⁹ uptake değerleri ile ferritin değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen koreasyon bulgularında; kız grubunda $r=0,47$ ($p<0,05$) erkek grubunda $r=0,45$ ($p<0,05$) katsayısına uyan zayıf koreasyonlar saptandı (Tablo 9, Şekil 56, 57).

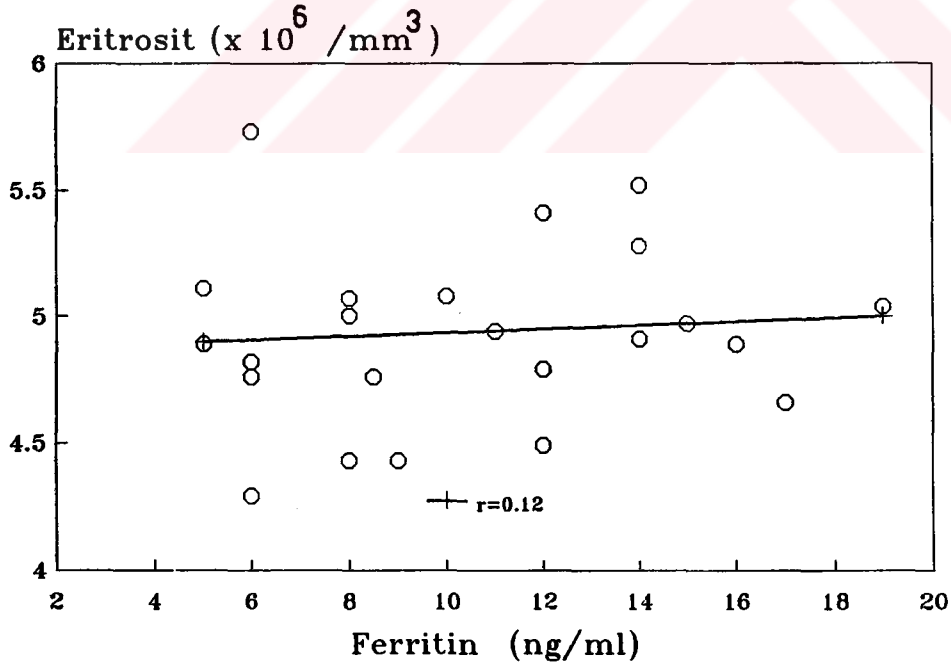
Tablo 8. Ferritin eksikliği olan kız ve erkek olgularda belirtilen parametreler arasındaki "r" değerleri

PARAMETRE	KIZ (n=22)	ERKEK (n=23)
Eritrosit-Ferritin	r=0,39	r=0,12
Hct-Ferritin	r=0,45*	r=0,39*
Hb-Ferritin	r=0,44*	r=0,41*
MCV-Ferritin	r=0,22	r=0,42*
MCH-Ferritin	r=0,25	r=0,43*
MCHC-Ferritin	r=0,21	r=0,24
RDW-Ferritin	r=-0,20	r=0,05
S.Fe-Ferritin	r=0,01	r=0,16
TIBC-Ferritin	r=-0,07	r=-0,05
T.SAT-Ferritin	r=0,03	r=0,34

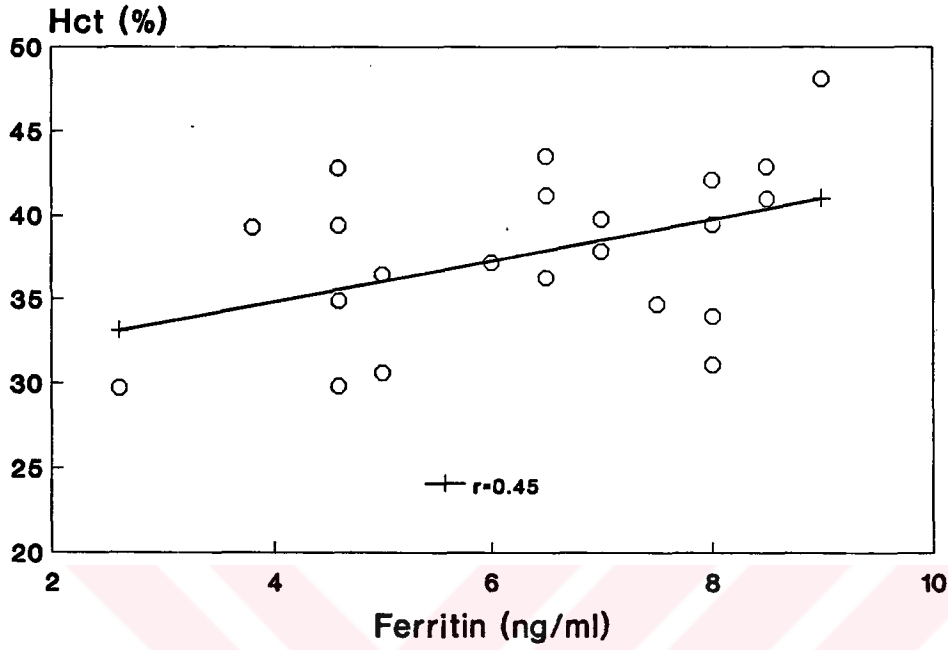
*p<0,05



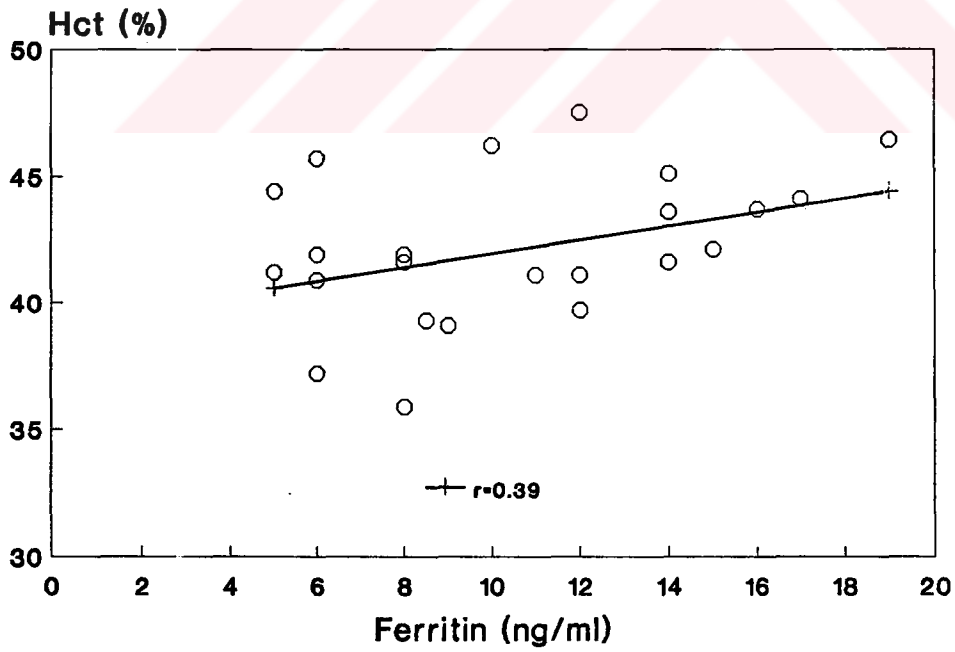
Şekil 38. Ferritin düzeyi düşük laz olgularda eritrosit değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



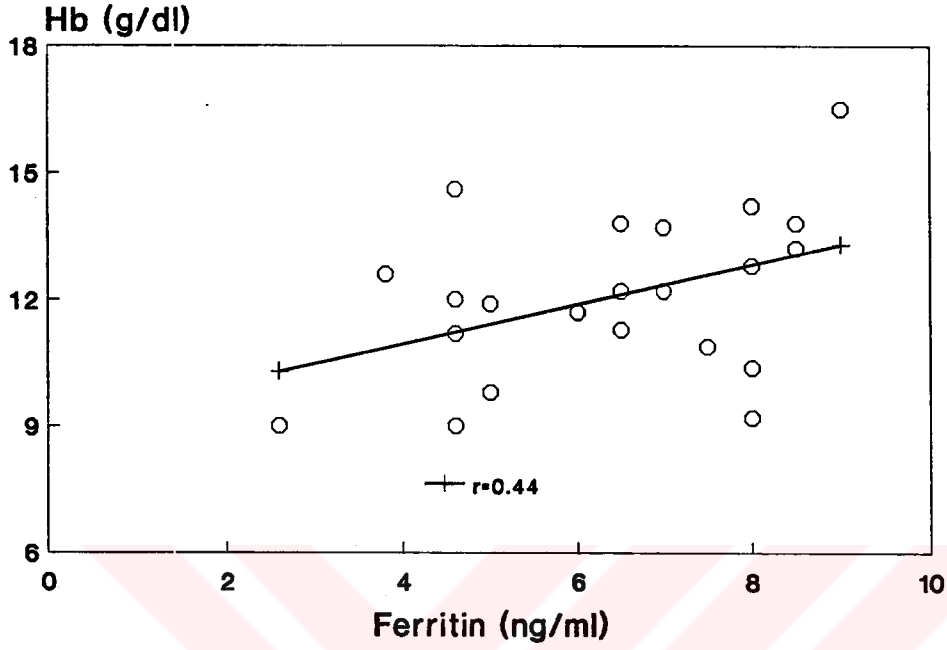
Şekil 39. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda eritrosit değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



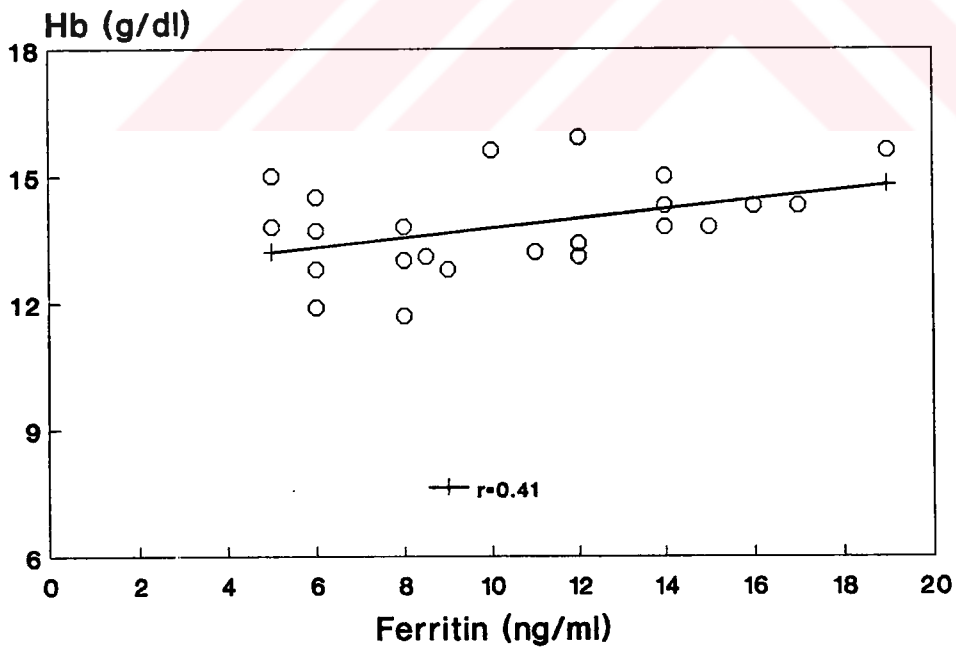
Şekil 40. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda Hct değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



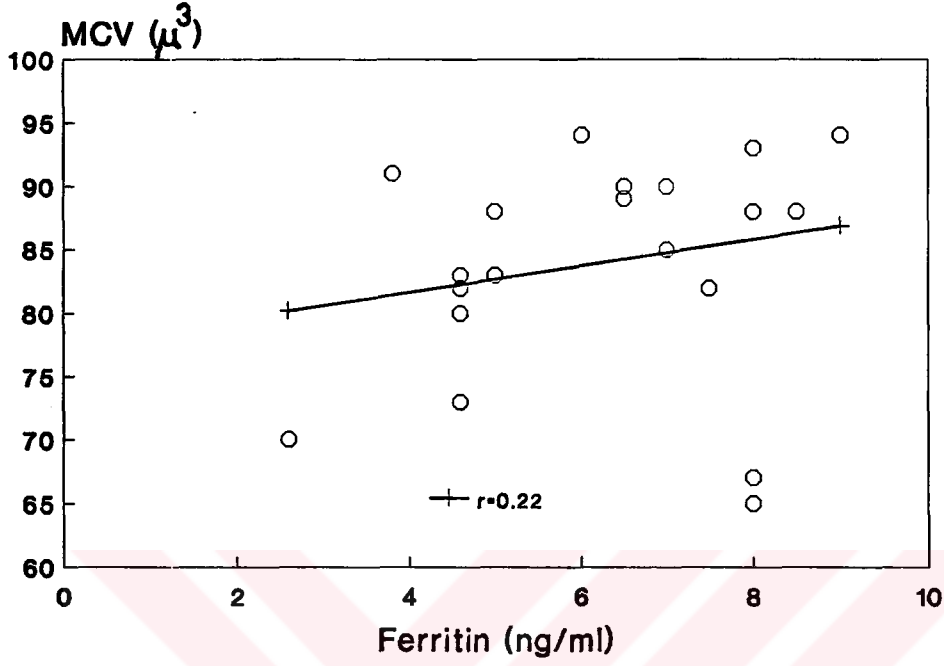
Şekil 41. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda Hct değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



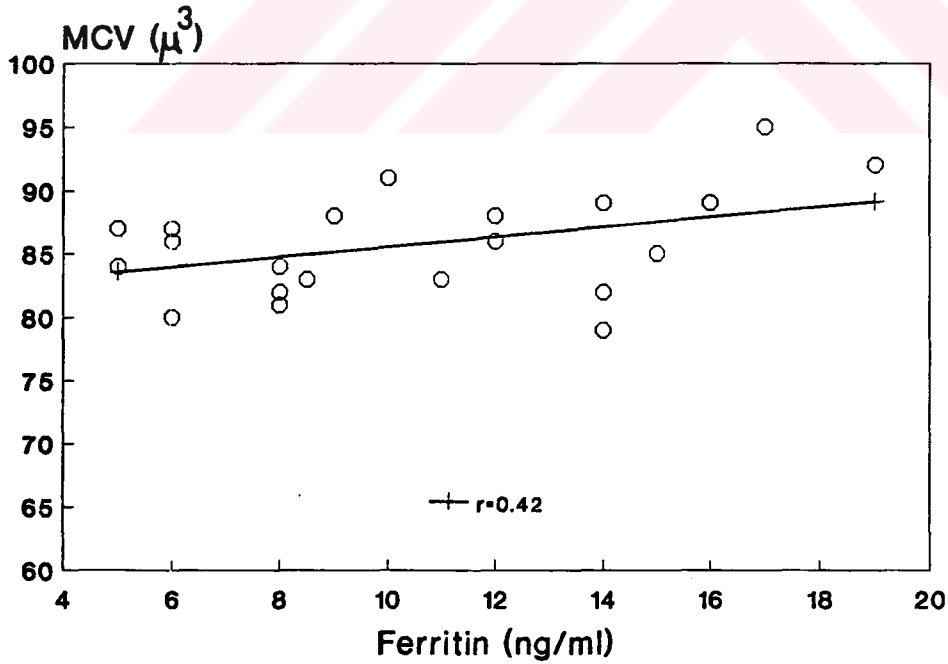
Şekil 42. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda Hb değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



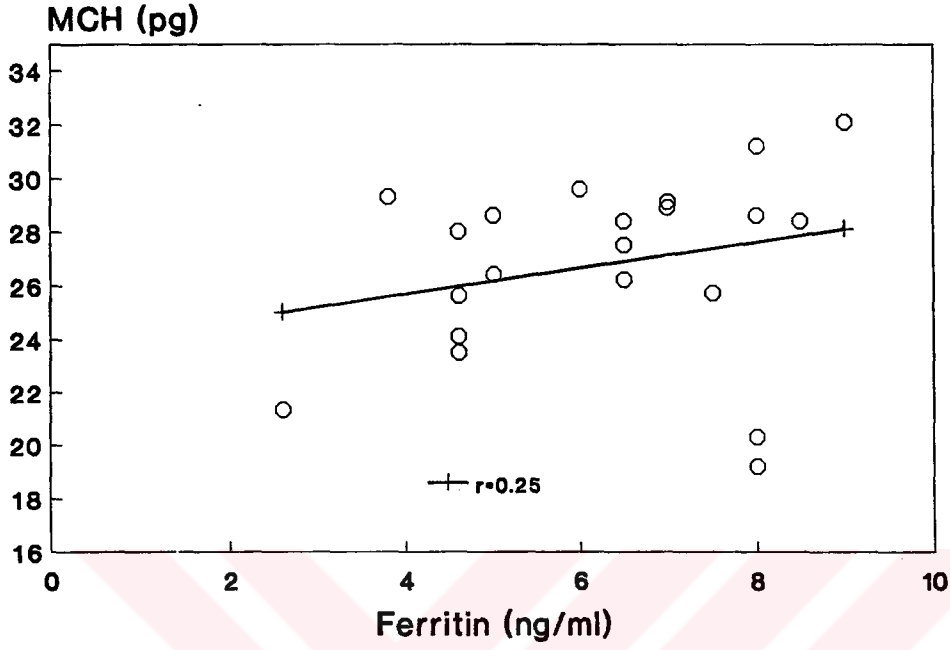
Şekil 43. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda Hb değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



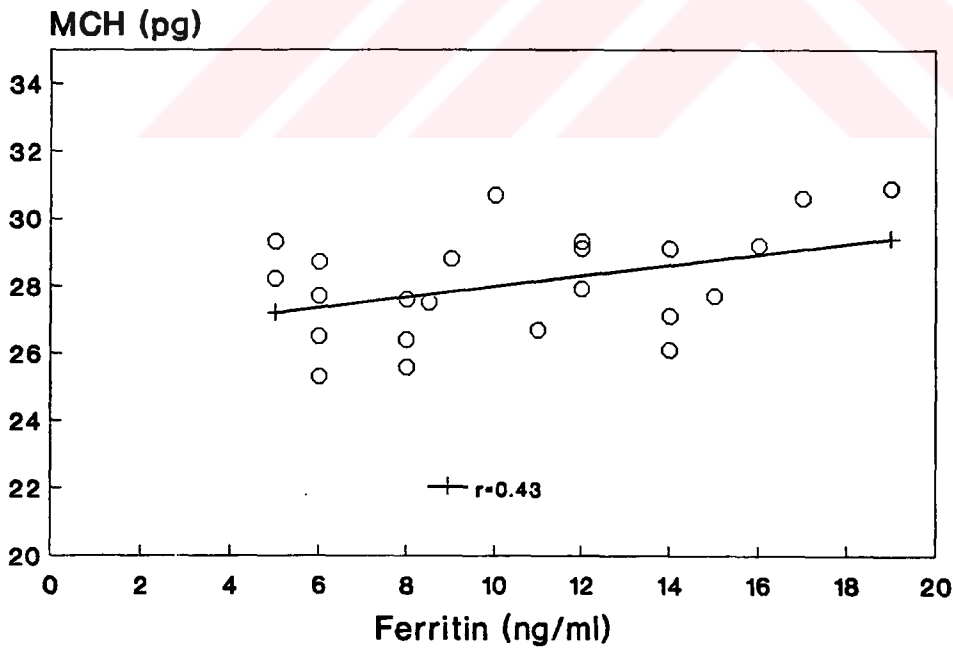
Şekil 44. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda MCV değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



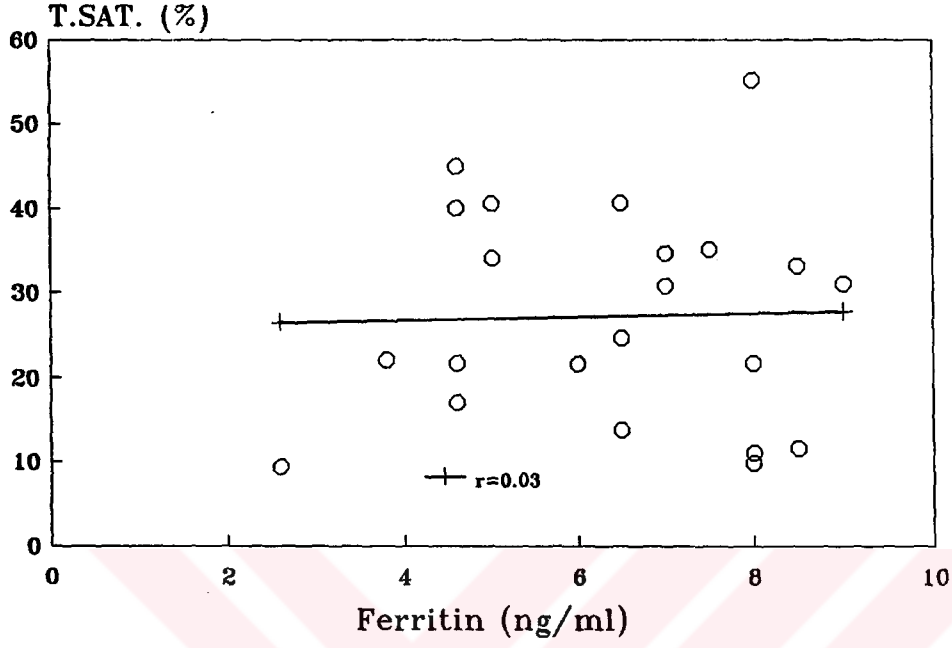
Şekil 45. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda MCV değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



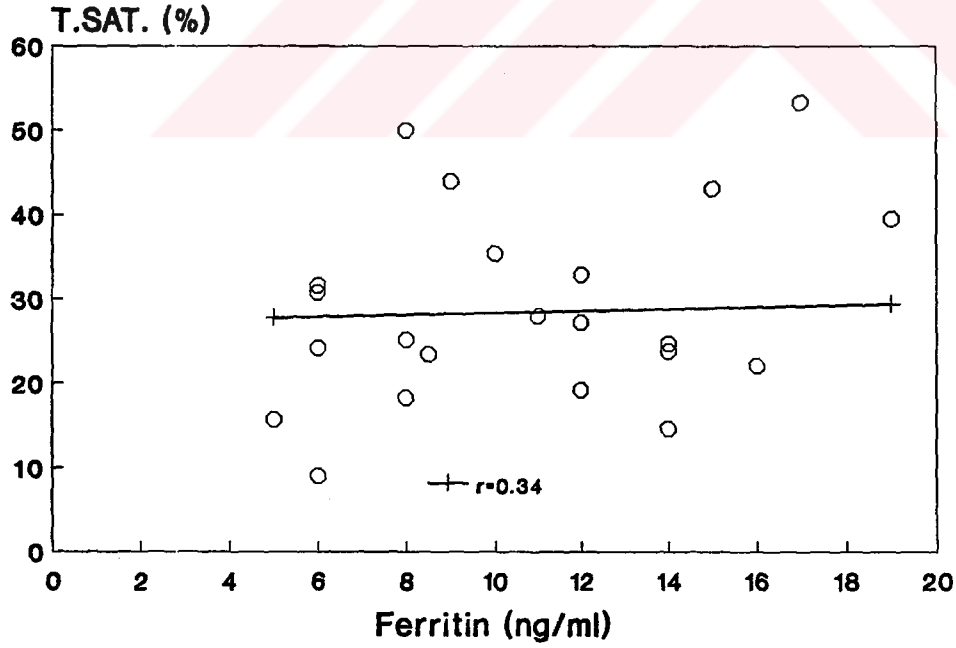
Şekil 46. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda MCH değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



Şekil 47. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda MCH değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi



Şekil 48. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda T.SAT değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi

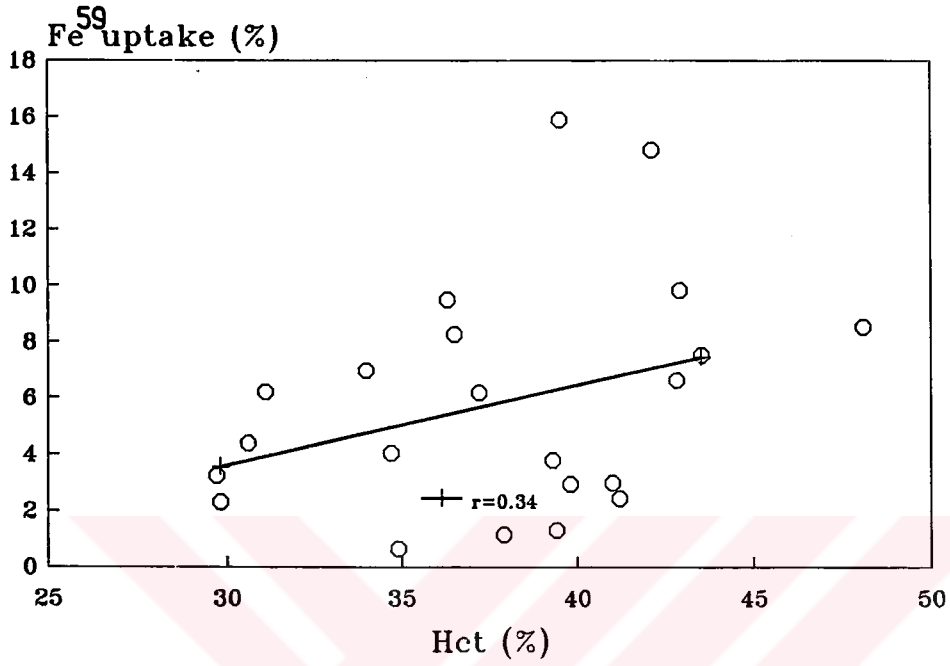


Şekil 49. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda T.SAT değerleri ile ferritin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi.

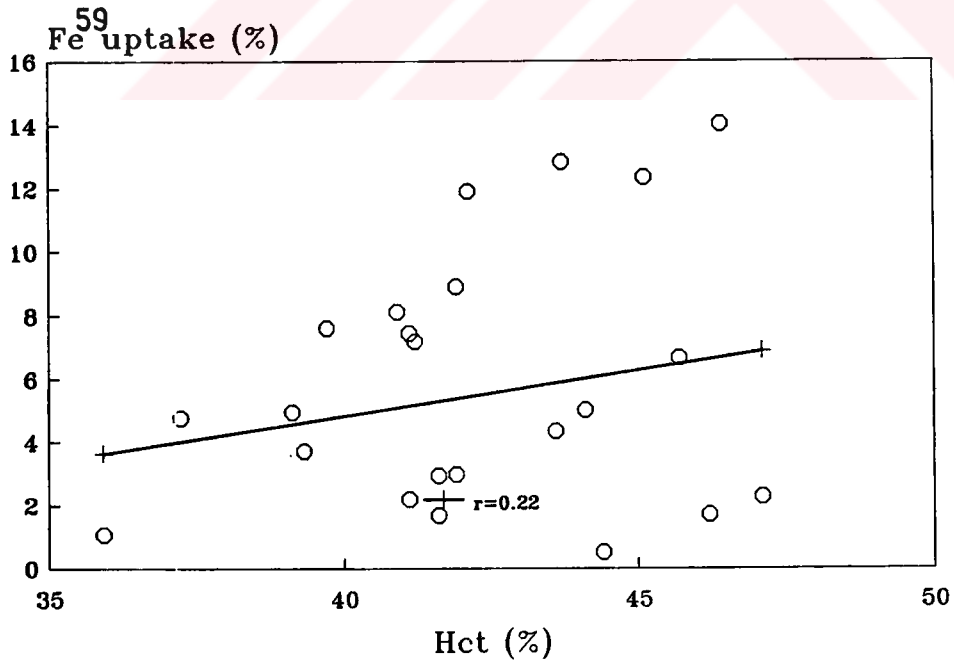
Tablo 9. Ferritin eksikliği olan kız ve erkek olgularda belirtilen parametreler arasındaki "r" değerleri

PARAMETRE	KIZ (n=22)	ERKEK (n=23)
% Fe ⁵⁹ - Eritrosit Uptake	r=0,14	r=0,11
% Fe ⁵⁹ - Hct Uptake	r=0,34	r=0,22
% Fe ⁵⁹ - Hb Uptake	r=0,37	r=0,18
% Fe ⁵⁹ - MCV Uptake	r=0,20	r=0,15
% Fe ⁵⁹ - MCH Uptake	r=0,08	r=0,10
% Fe ⁵⁹ - MCHC Uptake	r=0,12	r=0,09
% Fe ⁵⁹ - RDW Uptake	r=-0,37	r=0,18
% Fe ⁵⁹ - S.Fe Uptake	r=0,08	r=0,07
% Fe ⁵⁹ - TIBC Uptake	r=,30	r=0,15
% Fe ⁵⁹ - T.SAT Uptake	r=0,09	r=0,18
% Fe ⁵⁹ - Ferritin Uptake	r=0,47*	r=0,45*

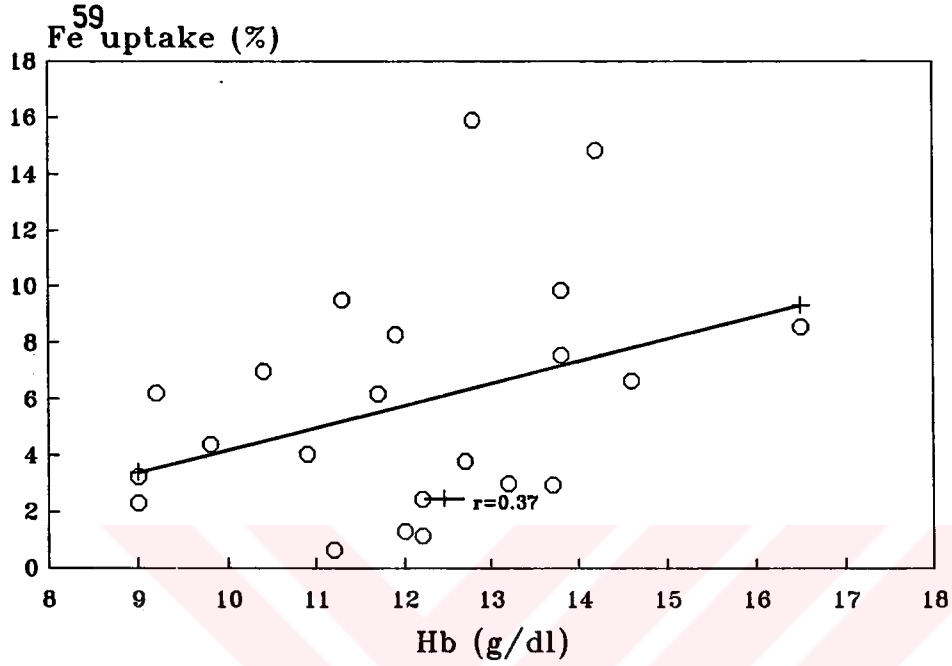
*p<0.05



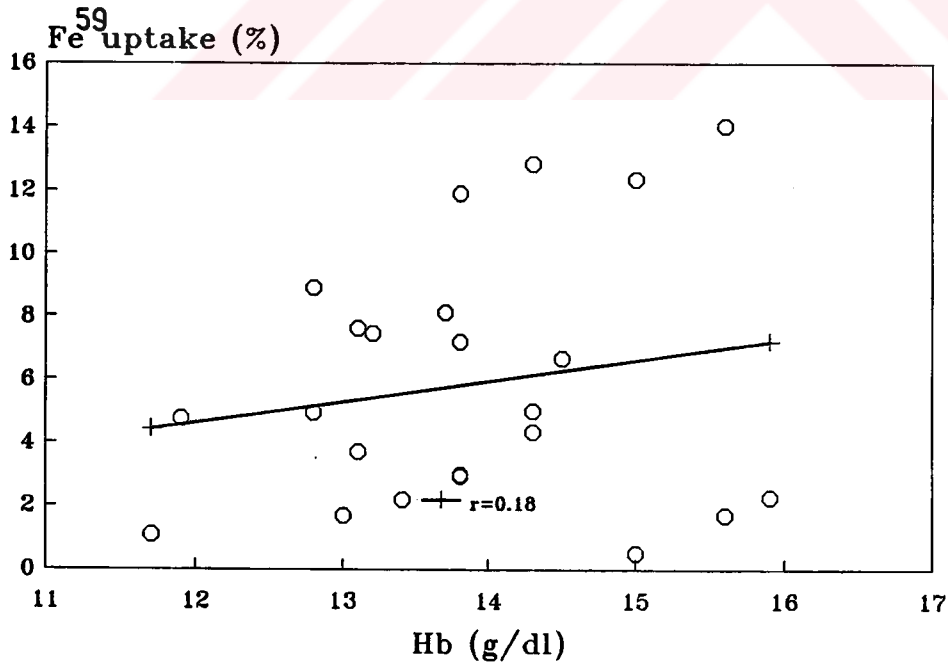
Şekil 50. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda % Fe⁵⁹ uptake-Hct ilişkisinin incelenmesi.



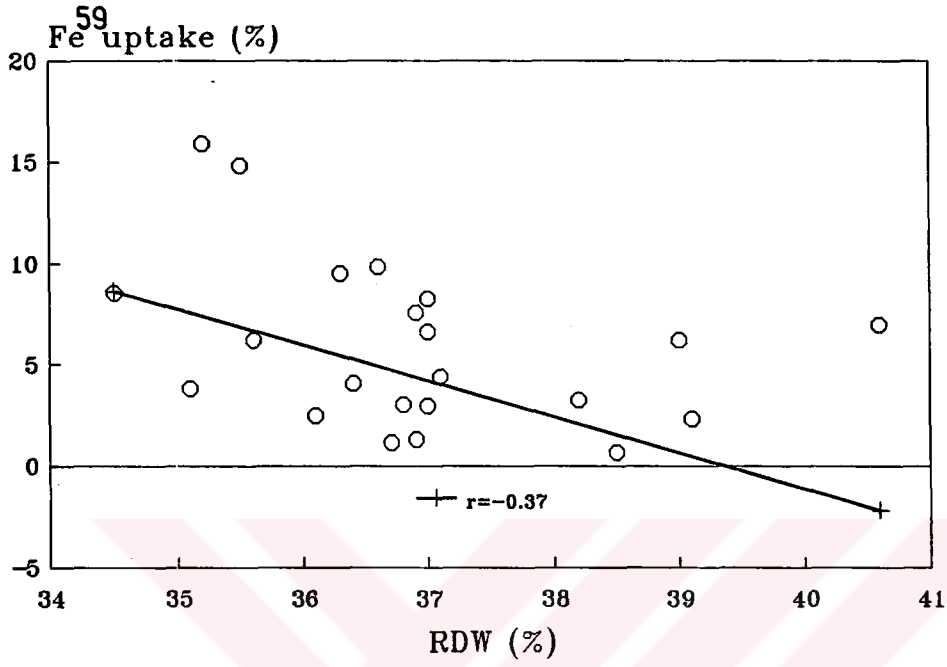
Şekil 51. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda % Fe⁵⁹ uptake-Hct ilişkisinin incelenmesi



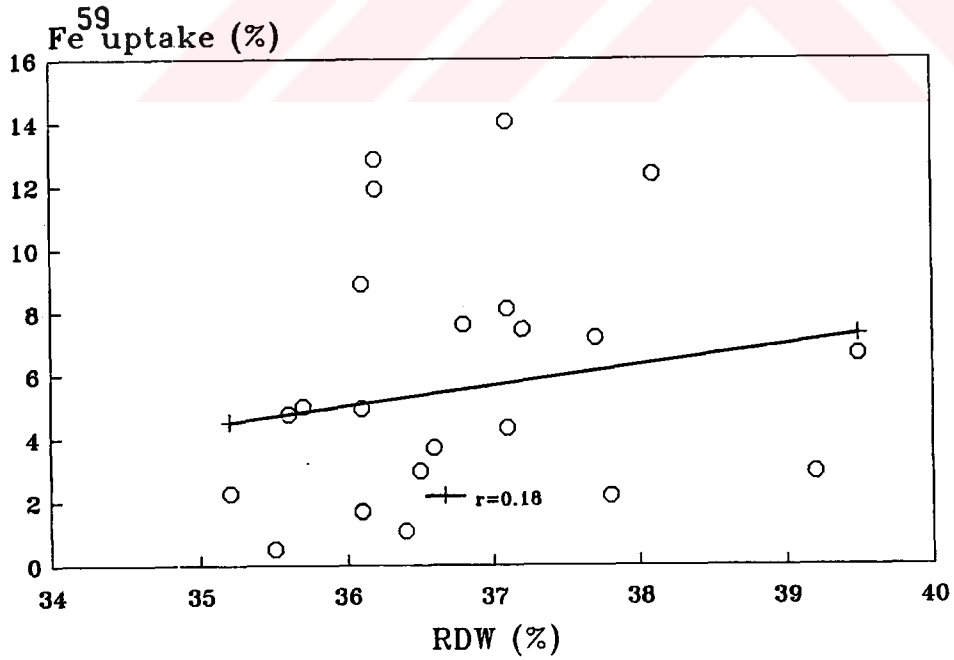
Şekil 52. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda % Fe⁵⁹ uptake-Hb ilişkisinin incelenmesi



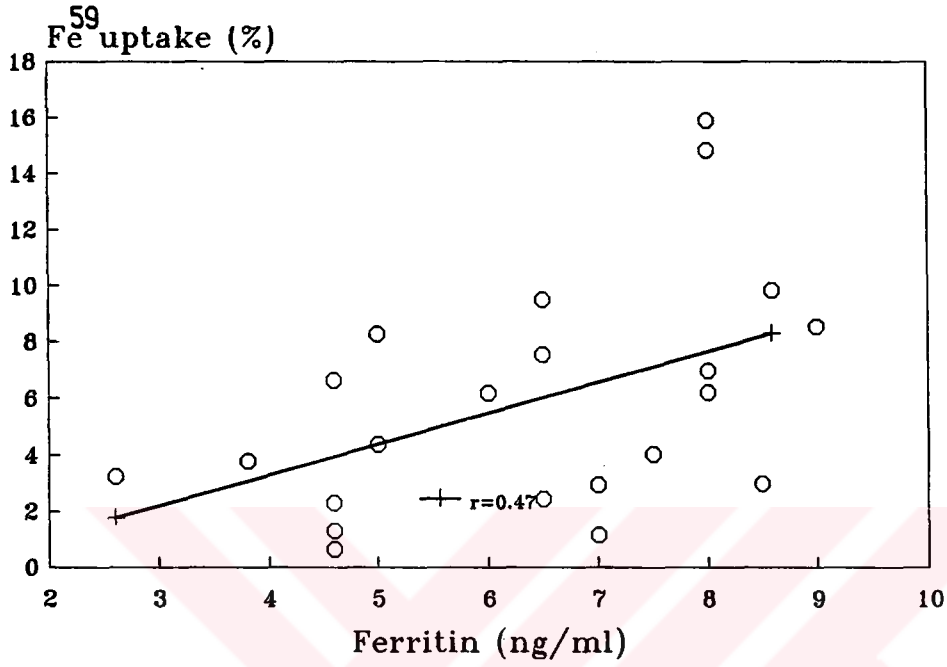
Şekil 53. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda % Fe⁵⁹ uptake-Hb ilişkisinin incelenmesi



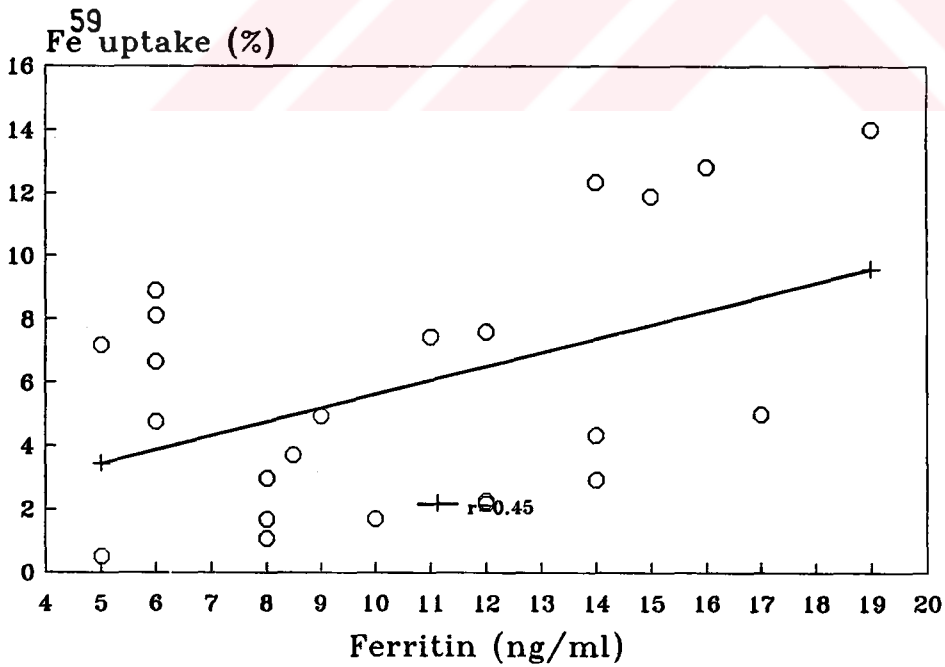
Şekil 54. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda % Fe⁵⁹ uptake-RDW ilişkisinin incelenmesi



Şekil 55. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda % Fe⁵⁹ uptake-RDW ilişkisinin incelenmesi



Şekil 56. Ferritin düzeyi düşük kız olgularda % Fe⁵⁹ uptake-ferritin ilişkisinin incelenmesi



Şekil 57. Ferritin düzeyi düşük erkek olgularda % Fe⁵⁹ uptake-ferritin ilişkisinin incelenmesi

Tablo 10A. Kız Olgular

Adı Soyadı	Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hct (%)	Hb (g/dl)	MCV (μ^2)	MCH (Pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	S.Fe ($\mu\text{g/dl}$)	TIBC ($\mu\text{g/dl}$)	T.SAT (%)	Ferritin (ng/ml)
Ş.K.	4.61	42.5	13.2	92	28.6	31.0	37.1	239	326	73.3	12
S.O.	4.60	43.6	14.1	95	30.6	32.3	35.0	167	404	41.3	24
Ü.T.	4.52	36.7	11.9	81	26.3	32.4	37.2	98	282	34.8	12
D.K.	4.81	41.5	13.6	86	28.2	32.7	38.4	59	382	15.4	16
S.D.	4.41	40.1	12.9	91	29.2	32.1	35.4	183	412	44.4	18
G.D.	4.85	41.9	13.8	87	28.4	32.9	35.2	76	322	23.6	28
N.O.	4.70	41.8	14.1	89	30.0	33.7	36.0	109	294	37.1	10
N.T.	4.24	36.6	12.4	86	29.2	33.8	35.9	63	286	22.0	24
Ş.B.	4.02	37.2	12.0	93	29.8	32.2	35.7	92	327	28.1	28
S.T.	4.75	40.8	13.8	86	29.0	33.8	35.5	97	298	32.5	32
B.E.	5.09	46.6	15.9	92	31.2	34.1	36.7	94	318	29.6	40
E.O.	4.77	43.4	14.0	91	29.3	32.2	36.4	118	351	26.2	26
P.U.	3.71	30.6	9.8	83	26.4	32.0	37.1	124	306	40.5	5
Ç.O.	4.76	34.9	11.2	73	23.5	32.0	38.5	37	218	17.0	4.6
P.A.	5.14	48.1	16.5	94	32.1	34.3	34.5	110	356	30.9	9
P.K.	3.95	37.2	11.7	94	29.6	31.4	35.6	61	284	21.5	6
N.A.	4.76	39.4	12.0	83	25.2	30.4	36.9	60	278	21.6	4.6
S.A.	4.54	42.1	14.2	93	31.2	33.7	35.5	163	396	55.1	8
G.K.	4.64	41.2	12.2	89	26.2	29.6	36.1	68	276	24.6	6.5
E.K.	4.85	42.9	13.8	88	28.4	32.1	36.1	45	392	11.5	8.5
G.Y.	3.72	29.8	9.0	80	24.1	30.2	39.1	177	394	44.9	4.6
Y.S.	4.64	41.0	13.2	88	28.4	32.1	36.8	98	296	33.1	8.5
F.O.	4.15	36.5	11.9	88	28.6	32.6	37.0	104	306	34.0	5
U.B.	4.23	34.7	10.9	82	25.7	31.4	36.4	103	294	35.0	7.5
E.A.	4.46	39.5	12.8	88	28.6	32.4	35.2	66	306	21.6	8
A.S.	5.11	34.0	10.4	67	20.3	30.5	40.6	32	292	11.0	8
A.A.	4.22	37.9	12.2	90	28.9	32.1	36.7	110	318	34.6	7
A.Y.	4.78	31.1	9.2	65	19.2	29.5	39.0	31	315	9.8	8
M.I.	4.33	39.3	12.7	91	29.3	32.3	35.1	66	300	22.0	3.8
S.S.	4.85	43.5	13.8	90	28.4	31.7	36.9	127	313	40.6	6.5
E.B.	4.10	36.3	11.3	89	27.5	31.1	36.3	50	365	13.7	6.5
F.Y.	4.22	29.7	9.0	70	21.3	30.3	38.2	43	462	9.3	2.6
C.K.	4.70	39.8	13.7	85	29.1	34.4	37.0	105	342	30.7	7
N.A.	5.21	42.8	14.6	82	28.0	34.1	37.0	145	362	40.0	4.6
B.M.	4.14	36.9	11.8	89	28.5	31.9	35.9	74	275	26.9	55
N.A.	3.78	35.6	11.9	94	31.4	33.4	34.7	104	318	32.7	30
B.B.	4.47	39.6	12.2	88	27.2	30.8	36.8	109	318	34.3	12
A.Y.	4.25	38.7	12.2	91	28.7	31.5	34.7	105	261	40.2	27
D.Y.	4.39	39.9	12.5	91	28.4	31.3	34.8	130	324	40.1	30
B.K.	5.23	45.4	13.0	87	24.8	28.6	36.1	95	318	29.9	12
S.K.	4.29	39.5	13.1	92	30.5	33.1	35.1	190	452	42.0	40
A.Y.	4.77	42.9	13.2	90	27.6	30.7	35.9	218	374	58.3	36
C.D.	4.56	41.3	13.4	90	29.3	32.4	36.1	30	410	7.3	46
G.K.	4.61	40.7	13.5	88	29.2	33.1	36.5	144	318	45.3	40
E.D.	4.77	41.9	13.7	88	28.7	32.6	35.6	217	350	62.0	22
B.B.	4.84	40.8	13.7	84	28.3	33.5	37.2	112	310	36.1	26
A.D.	5.00	44.5	13.8	89	27.6	31.0	36.3	165	412	40.0	10
A.T.	4.87	43.1	13.8	89	28.3	32.0	36.7	78	396	19.7	80
S.A.	4.73	42.0	13.8	89	29.1	32.8	35.7	96	286	33.6	65
B.G.	4.85	43.9	13.9	90	28.6	31.6	35.7	112	296	37.8	12
U.T.	4.60	40.6	13.9	88	30.2	34.2	35.2	28	410	6.8	44
N.G.	4.54	42.3	14.0	93	30.8	33.0	34.8	165	406	40.6	25
A.D.	4.81	44.0	14.2	92	29.5	32.2	35.8	93	286	32.5	12
O.G.	4.56	42.4	14.3	93	31.3	33.7	34.8	85	290	29.3	60
G.K.	5.34	45.0	14.7	84	27.5	32.6	36.6	93	303	30.4	11
E.A.	3.61	33.0	10.3	91	28.5	31.2	34.5	76	298	25.5	12

Tablo 10B. Erkek Olgular

Adi Soyadı	Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hgt (%)	Hb (g/dl)	MCV (μ^3)	MCH (Pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	S.Fe ($\mu\text{g/dl}$)	TIBC ($\mu\text{g/dl}$)	T.SAT (%)	Ferritin (ng/ml)
R.E.	5.48	50.8	16.9	93	30.8	33.2	35.1	130	412	31.5	42
M.K.	5.69	52.7	18.2	93	31.9	34.5	35.9	157	385	40.8	32
T.O.	5.15	47.4	16.1	92	31.2	33.9	38.1	123	292	42.1	100
F.Ö.	5.44	48.7	15.9	89	29.2	32.6	37.0	151	324	46.6	65
Y.P.	5.64	49.9	15.2	88	26.9	30.4	36.5	125	396	31.6	65
S.B.	5.20	45.1	15.1	87	29.0	33.4	35.9	128	367	34.9	65
B.Ö.	4.74	43.4	14.2	92	29.9	32.7	37.0	187	381	49.1	110
G.A.	4.83	42.8	14.1	89	29.1	32.9	35.9	169	467	36.2	50
A.T.	4.46	40.9	13.7	92	30.7	33.4	34.1	206	442	46.6	55
A.A.	6.20	37.7	11.4	61	18.3	30.2	42.7	79	287	27.5	120
M.S.	5.07	41.6	13.0	82	25.6	31.2	36.1	75	289	25.2	8
A.Ç.	5.41	47.5	15.9	88	29.3	33.4	35.2	55	287	19.2	12
A.A.	5.04	46.4	15.6	92	30.9	33.6	37.1	109	276	39.5	19
S.G.	5.08	46.2	15.6	91	30.7	33.7	36.5	112	316	35.4	10
N.D.	5.52	45.1	15.0	82	27.1	33.2	38.1	72	292	24.7	14
B.B.	5.11	44.4	15.0	87	29.3	33.7	35.5	56	306	15.7	5
M.Ö.	5.73	45.7	14.5	80	25.3	31.7	39.5	46	510	9.0	6
H.Y.	4.89	43.7	14.3	89	29.2	32.7	36.2	70	318	22.1	16
E.Ö.	4.66	44.1	14.3	95	30.6	32.4	35.7	212	398	53.3	17
O.O.	4.91	43.6	14.3	89	29.1	32.7	37.1	46	316	14.6	14
E.T.	5.28	41.6	13.8	79	26.1	33.1	39.2	114	478	23.8	14
Ü.V.	5.00	41.9	13.8	84	27.6	32.9	36.5	205	410	50.0	8
H.Ö.	4.89	41.2	13.8	84	28.2	33.4	37.7	50	318	15.7	5
Ö.Y.	4.97	42.1	13.8	85	27.7	32.7	36.2	158	367	43.1	15
H.T.	4.76	40.9	13.7	86	28.7	33.4	37.1	96	304	31.6	6
D.Ö.	4.79	41.1	13.4	86	27.9	32.6	37.8	94	346	27.2	12
E.A.	4.94	41.1	13.2	83	26.7	32.1	37.2	102	364	28.0	11
Y.G.	4.76	39.3	13.1	83	27.5	33.3	36.6	97	415	23.4	8.5
M.S.	4.49	39.7	13.1	88	29.1	32.9	36.8	94	286	32.9	12
T.F.	4.43	39.1	12.8	88	28.8	32.7	36.1	186	424	43.9	9
U.K.	4.82	41.9	12.8	87	26.5	30.5	36.1	96	312	30.8	6
E.A.	4.43	35.9	11.7	81	26.4	32.5	36.4	53	289	18.3	8
H.Ş.	4.29	37.2	11.9	87	27.7	31.9	35.6	77	318	24.2	6
E.Ş.	4.29	39.5	12.5	92	29.1	31.6	35.3	70	286	24.5	32
B.Ş.	4.11	38.1	12.8	93	31.1	33.5	36.0	101	434	23.3	85
E.I.	4.53	41.4	13.7	91	30.2	33.0	37.1	81	448	18.1	22
M.T.	4.77	42.4	13.8	89	28.9	32.5	36.7	95	318	29.9	50
İ.B.	4.74	43.4	14.3	92	30.1	32.9	35.6	106	354	29.9	22
İ.K.	4.84	43.0	14.6	89	30.1	33.9	35.9	59	396	14.9	30
B.M.	5.31	44.4	14.6	84	27.4	32.8	37.7	122	362	33.7	26
H.Ö.	5.15	45.5	15.0	88	29.1	32.9	35.4	80	282	28.4	30
R.A.	5.23	44.6	15.1	85	28.8	33.8	37.3	72	266	27.1	24
A.D.	4.98	44.8	15.2	90	30.5	33.9	36.1	130	306	42.5	40
A.E.	5.13	46.1	15.5	90	30.2	33.6	36.3	83	292	28.4	22
Ö.F.	4.87	46.1	15.9	95	32.6	34.4	36.2	154	382	40.3	60
C.A.	5.52	50.0	16.5	90	29.8	33.0	36.3	100	296	33.4	20
Ö.G.	5.79	50.0	16.9	86	29.1	33.8	36.5	156	346	45.1	32

YORUM VE TARTIŞMA

Araştırmamız adolesan dönemindeki gençlerin eritrositer parametreler, demir parametreleri ve Epo açısından incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Bulgularımıza göre; gerek kız gerekse erkek adolesanların eritrosit, Hct ve Hb değerlerinin normal sınırlarda bulunduğu saptanmıştır (Tablo 3, Şekil 2). Erkek adolesanlarda saptanan değerlerin kız olgulara göre yüksek bulunması ($p < 0.001$), beklenen sonuçlardır. Bu bulgu androjenlerin eritropoezi stimüle eden etkisine bağlanmaktadır. Özellikle testosteronun hem Epo salgısını artırıcı hem de direkt kemik iliğini uyarıcı etkisi bilinmektedir. Ayrıca kızlarda östrojen hormonlarının inhibitör etkisi saptanan farklılıktan sorumludur(59,117,118,119).

Araştırmamızda kız ve erkek olguların Hb değerleri % dağılım grafiklerinde incelendiğinde; gerek kız gerekse erkek olguların çoğunluğunda Hb değerleri 13.0-14.4 g/dl arasında saptanmıştır (kızlarda % 50, erkeklerde % 40). En düşük Hb değerleri kız olgularda 8,5-9,9 g/dl arasında (% 7), erkek olgularda ise 10,0-11,4 g/dl arasında (% 2) bulunmuştur. Bu sonuçlar, androjenlerin Hb sentezi üzerindeki uyarıcı etkisini bir kez daha ispatlamaktadır. Kızlarda menarş yaşının başlaması, menstruel kan kayıpları Hb değerlerinin azalmasına neden olan önemli bir faktördür. Nitekim erkeklerde Hb düzeyi yüksek olgu sayısı kızlara oranla daha fazla bulunmuştur. Erkeklerde en yüksek Hb düzeyi 16.0-18.0 g/dl (% 11) arasında iken, kızlarda 14,5-15,9 g/dl (% 5) arasında saptanmıştır (Şekil 3).

Tek eritrosit hacmi (MCV) eritrositin morfolojik özelliklerine, Hb düzeyine, metabolizmasına ve ortam faktörlerine göre değişkenlik gösterir. Araştırma grubunda MCV değerleri her iki grupta normal sınırlarda ve yakın düzeylerde bulunmuştur. MCH değerleri benzer şekilde, her iki grupta normal sınırlarda ve yakın düzeylerde saptanmıştır. MCHC değerleri ise yine normal sınırlarda ancak kız grubunda daha düşük olarak bulunmuştur (Tablo 3, Şekil 4, 5). Bu bulgular yine androjenlerin uyarıcı etkisiyle açıklanabilir.

Araştırmamızda adolesan gençlerin eritrositleri anizositoz yönünden incelenmiş, gösterge olarak elektronik sayıcıdan RDW değerleri alınmıştır. RDW değerleri İngilizce Red Cell Distribution Width kelimesinin baş harflerinin alınmasıyla elde edilen bir parametredir. Otomatik analizörlerle eritrosit hacmi ortalama veya tek tek ölçülebilmekte ve eritrosit hacim dağılımı saptanabilmektedir. Bu değer anizositozun kantitatif değerlendirilmesini sağlayarak hücre popülasyonunda hacim bakımından normalden farklı hücrelerin % oranını belirler(8,54,79,107,57). RDW'nin demir eksikliğinde yüksek değerler gösterdiği ve demir eksikliği tanısında önemli bir parametre olduğu ileri sürülmüştür(79,120).

Kullandığımız aygıtta normal RDW değeri % 18-38 arasında verilmektedir. Kız ve erkek gruplarında RDW değerleri yakın düzeylerde ve normal sınırlarda bulunmuştur (Tablo 3, Şekil 5).

Adolesan gençlerin serum demiri, TIBC ve T.SAT değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır (Tablo 3, Şekil 6, 7). Kız ve erkek gruplarının belirtilen parametreleri arasında yalnız TIBC değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Erkek grubunda TIBC'nin yükselmesi demir kullanımının ve gereksiniminin fazla olduğunu gösterebilir. TIBC artışı hemopoetik organlarda enzim sistemlerinde ve depo organlarda demir eksikliği oluşmadan gereksinmeyi karşılayabilir.

Serum ferritin düzeyi kız ve erkek gruplarında normal sınırlarda saptanmıştır (Tablo 3, Şekil 7). Ancak kız grubunun serum ferritin değerle-

ri erkeklere oranla anlamlı olarak ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. Kızlarda menstruel siklus dönemindeki kan kaybı serum ferritininin, düşük bulunmasında önemli bir faktördür. Kanamanın neden olduğu demir kaybı ile depolardaki demir azalır. Bu nedenle kızlarda serum ferritini düşük bulunabilir.

Serum ferritini demir eksikliği tanısında spesifik bir testtir. kemik iliği incelemeleri ile ferritin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ferritin depo göstergesi olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle günümüzde depo demiri hakkında bilgi edinmek üzere ferritin düzeylerinin ölçülmesi gerekliliği üzerinde durulmaktadır(8,18,61,107,120).

Araştırma grubumuzda gerek kız, gerekse erkek adolesanların ferritin değerleri büyük heterojenite göstermiştir. Ferritin değerlerinin yüzde dağılım incelemesinde ferritin değerleri normalden düşük, olgu sayısının fazla olduğu dikkati çekmiştir. Kız grubunda % 39, erkek grubunda % 49 oranında ferritini düşük adolesan bulunmuştur. Kız olgularda en yüksek ferritin değeri 80-89 ng/ml (% 2), erkek grubunda ise 110-120 ng/ml (% 4) olarak saptanmıştır (Şekil 8).

Diğer demir parametrelerinin normalden farklılık yüzdesi ile ilgili grafiğimizde (Şekil 9), demir eksikliğinin göstergesi olabilecek değerler çok düşük oranlarda saptanmıştır. Örneğin, S.Fe normalden düşük erkek olgular % 4.2, TIBC'i yüksek erkek olgular % 19.1, T. SAT'nu düşük erkek olgular % 10.6 oranında saptanmıştır. Kız olgularda benzer oranlarda farklılıklar bulunmuştur. Belirtilen bulgular genel olarak değerlendirildiğinde gruplar içinde ferritin eksikliği ile karakteristik demir eksikliği olan olgu sayısının yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Kız ve erkek gruplarının serum ferritini yaş ilişkisini gösteren grafik incelendiğinde (Şekil 10), 15 yaşına kadar her iki cinste eşit düzeylerde ferritin bulunduğu, 15 yaşından itibaren erkek grubunda belirgin bir artış gözlenirken, kız grubunda ferritin az da olsa giderek azaldığı gözlenmektedir. Bu bulgu menstruel siklus sırasında demir kaybının başladığını ve bu kaybın ferritinle kompanse edildiğini kanıtlamaktadır. Bu nedenle

demir depoları yetersiz menarş dönemindeki kızlarda demir eksikliği riski yüksektir. Kadınlarda menapoz dönemine kadar ferritinin düşük olduğu, menapoza girilmesiyle erkeklere uyan değerlere yükseldiği belirtilmiştir(51,66). Bulgularımızda erkek grubunda 15 yaşından itibaren belirgin ferritin artışı, androjenlerin ferritin sentezi üzerinde stimulan etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda popülasyondaki ferritin düzeylerini araştıran çalışmalara sıklıkla rastlanılmaktadır. Addy(3), İngiliz toplumunda yaptığı bir çalışmada beyaz ırktan olan çocuklarda % 23, sarı ırktan olan Asyalı çocuklarda ise % 45 oranında ferritini düşük gruplar saptamıştır. İngiliz popülasyonu içinde yer alan bu grubun sonuçları Asya ülkelerinden Pakistan'da benzer araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. Hamedani ve araştırma grubu(61) Pakistan Karachi'de 100 çocuk (2-6 yaş), 200 kadın (17-35 yaş) da ferritin araştırması yapmışlardır. Çalışmada her iki cins çocuk ve kadınların yarısından fazlasında ferritin düzeylerinin normalin altında olduğu saptanmıştır. Ülkemizde de çeşitli yaş gruplarında demir eksikliğini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır(33,34,105,114). Ancak bu çalışmalarda ferritin düzeylerinin incelenmediği, çoğunlukla diğer demir parametreleriyle sonuca varıldığı gözlenmektedir. Ferritin araştırmalarına Gezer ve Akgün(58)'ün demir eksikliği anemilerinde serum ferritin düzeylerinin karşılaştırılması, Eren ve Gezer(43)'in Hemodiyalizli hastalarda serum ferritinin incelenmesi gibi genellikle klinik hastalarında yapılan çalışmalarda rastlanmaktadır. Dinçer ve grubu(39), trombositlerde ferritin düzeyleri ile demir metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Lösemili hastalarda trombosit ferritini ile serum ferritininin paralel artışını saptamışlardır. Benzer bir çalışmaya Çetingül ve grubunun(35) akut lenfoblastik lösemili hastaların serebrospinal sıvısında ferritin düzeylerinin incelenmesi şeklinde rastlanmıştır. Serebrospinal sıvıda ferritin artışı lösemnin belirtisi olarak kabul edilmiştir. Fizyolojik olarak ferritin araştırmasına, Metin'in(83), 1989 yılında yapılmış bir çalışmasında rastlanmaktadır. İstanbul S.S.K. Göztepe Hastanesi Çocuk Polikliniğine başvuran sağlıklı 6 ay - 13 yaş arası 106 çocukta yapmış olduğu çalışmasında farklı yaş gruplarında anemili ve anemisiz demir eksikliği görülme sıklığı araştırılmıştır. Araştırmada tüm grupta % 25.7 oranında anemisiz demir eksikliği, % 30.4 oranında

tüm grupta % 25.7 oranında anemisiz demir eksikliği, % 30.4 oranında demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Yalnız ferritin düzeyine yansıyan demir eksikliği 0.5-2 yaş grubunda bulunmuştur. Diğer gruplarda demir eksikliği, ferritinin yanında diğer parametrelerde de belirlenmiştir.

Bulgularımız incelenen populasyonda ortalama ferritin değerlerinin normal olduğunu göstermesine rağmen, ferritini normalden düşük olguların yüksek oranda bulunması farklı gruplar oluşturmamıza neden olmuştur. Kız ve erkek grupları, ferritini düşük ve normal olarak ikiye ayrılıp incelemeye alınmıştır.

Araştırmamızda ferritini düşük kız grubunda (n = 22, % 39) ortalama ferritin değeri 6.35 ± 1.73 ng/ml, ferritini normal kız grubunda (n = 34, % 61) ise 28.74 ± 17.12 ng/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında $p < 0.001$ düzeyinde çok anlamlı farklılık saptanmıştır. Ferritini düşük erkek grubunda (n = 23, % 49) ortalama ferritin değeri 10.50 ± 4.04 ng/ml, ferritini normal grupta (n = 24, % 51) ise 49.95 ± 28.47 ng/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklılığın $p < 0.001$ düzeyinde olduğu gözlenmiştir. Görüldüğü gibi her iki grupta da ferritini düşük olguların ortalama ferritin değerleri normal gruba göre çok düşük düzeydedir (Tablo 4-5, Şekil 11).

Çalışmamızda kız ve erkek olguların ferritini düşük ve normal gruplarının karşılaştırılmasında; eritrosit, Hct, Hb, MCV, MCH ve MCHC değerleri her iki grupta da normal düzeylerde saptanmıştır (Tablo 4-5, Şekil 12-17). Elde edilen bazı parametrelerde anlamlı farklılığın bulunmasına rağmen, değerlerin normal sınırlarda olduğu anlaşılmıştır. Belirtilen bulgular gerek kız, gerekse erkek gruplarında ferritin eksikliğinin kan parametrelerine yansımadığını kanıtlamaktadır. Bu dönemde depolardaki demir azalmasına rağmen hemopoetik sistemde eritropoez olayını kompanse edecek düzeyde demirin bulunduğu anlaşılmaktadır.

Atukorola ve Silva(9)'nin Colombo'da 14-18 yaşlarındaki 93 kız öğrencide yaptıkları çalışmada, öğrencilerin % 59'unda serum ferritini çok

düşük değerlerde bulunurken Hb'i düşük öğrenci sayısının sadece % 3.7 oranında olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında incelenen grubun düşük sosyo-ekonomik koşullarda bulunduğunu, demir eksikliğinin erken evresinde olduğunu, demir depolarının tüketildiğini belirtmektedirler. Aneminin yaygın görülmediği bu grupta özellikle gebelik gibi demir ihtiyacının arttığı koşullarda bu kişilerin risk altında bulunduğunu vurgulamaktadırlar. Çalışmamızın sonuçlarına uyan bu ve benzer diğer çalışmalarda anemisiz demir eksikliğinin, tek başına büyük bir sağlık problemi olduğu bildirilmektedir. Dünyada demir eksikliği olan 500 milyon kişinin bulunduğu belirlenmiştir. Zengin toplumlarda bile menstruasyon gören kadınların % 20 kadarında demir eksikliği veya demir tüketiminin olduğu bildirilmiştir(62,81,83,100).

Anizositoz göstergesi olan RDW değerleri de diğer eritrositer parametreler gibi ferritini düşük ve normal gruplarda, normal sınırlar içinde saptanmıştır. RDW farklılığı, kız grubunda $p < 0.001$ düzeyinde belirlenirken, erkeklerde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4-5, Şekil 18). Kız grubunda belirlenen farklılık ferritin değerleriyle ilişkili olabilir. Şöyle ki, ferritini düşük erkek grubunda ferritin değeri 10.50 ± 4.04 ng/ml iken kız grubunda 6.35 ± 1.73 ng/ml olarak saptanmıştır. Ferritin düzeyinin azalması periferik dolaşıma orantılı olarak daha ufak hücrelerin katılmasına yol açar. Bu durum RDW'de artışa neden olur. Ancak belirtilen farklılığa rağmen, değerlerin normal sınırlarda bulunması RDW'nin ferritin eksikliği ile uygunluk göstermediğini ortaya koymaktadır.

McClure ve çalışma grubu(79), anemisiz 181 kişide demir eksikliğinin gelişiminde RDW'nin önemini araştırmışlardır. Araştırmacılar RDW'nin erken demir eksikliğinde duyarlı bir indikatör olabileceğini, ancak demir eksikliği dışında RDW artışına sebep olan başka faktörlerin de bulunabileceği sonucuna varmışlardır. Zeben ve grubu(120) 104 mikrositozlu hastada yaptıkları çalışmada RDW'nin demir eksikliği için yüksek sensitivite bir parametre olduğunu belirtmektedirler. İnflamasyon veya malignansi gibi durumlarda serum ferritininin depo demirini yansıtmadığı koşullar-

da yüksek RDW değerinin demir eksikliğinin göstergesi olabileceğini savunmuşlardır. Thompson ve çalışma grubu(107) ise, demir eksikliğinde ayırıcı tanı kriteri olarak RDW kullanımını değerlendirmişler, demir eksikliğinde RDW'nin normal sınırlarda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bulgularımızda da ferritin eksikliğine rağmen RDW normal sınırlarda bulunmuştur.

Serum ferritini düşük kız ve erkek olgularda demir parametreleri (S.Fe, TIBC, T.SAT), normal sınırlarda bulunmuştur (Tablo 4-5, Şekil 19-21). Ferritini düşük grup ile normal grup arasındaki farklılıklar yalnız S.Fe'inde saptanmıştır ($p < 0.05$). Ancak değerlerin normal sınırlarda olması, demir eksikliğinin belirtilen parametrelere yansımadağını göstermektedir.

Biyokimyasal göstergelerle demir eksikliği ve aneminin gelişimi 3 evrede değerlendirilmektedir(61). İlk evrede Hb, S.Fe ve TIBC normal, serum ferritini düşük bulunur. Araştırmamızda ferritini düşük olgularda saptanan genel özellik bu evreye uymaktadır. 2.evrede serum ferritini ve S.Fe'i düşer, TIBC yükselir. Hb değeri normaldir. Olgularımız arasında belirtilen özelliği gösteren yüzde oran çok düşük (yalnız erkeklerde % 2.1) bulunmuştur. 3. evrede ise S.Fe'i, ferritin ve Hb değerleri düşük TIBC ise yüksektir. Bu kişilerde hipokrom mikrositer karakterde anemi saptanmaktadır. Demir eksikliğinde, genelde bu son evre değişiklikleri değerlendirilir. Ancak demir eksikliğinin bu evrede saptanması tüketimin önlenmesinde veya erken tanısında yardımcı olamaz.

Toplumlarda demir eksikliğinin büyüklüğünü ve dağılımını belirlemek ve etkin halk sağlığı ölçümlerini geliştirmek için demir durumunun güvenilir indikatörlerinin seçimi gereklidir. Bir grup araştırıcı demir eksikliğinin gelişimi sırasında RDW'nin rutin kan sayımında ilk olarak anormalleşen parametre olduğunu bildirmiş(79), bir grup araştırıcı ise demir eksikliği olan hastaları kesin olarak ayırabilmede RDW ve MCV kombinasyonunu değerlendirmiştir(107). Gerçekte demir eksikliği tanısına götürecek kabul edilmiş standart yöntem pahalı ve ağrılı olan kemik iliği incelemesi-

dir. Serum ferritin ölçümü demir eksikliği tanısında son derece spesifik bir test olmakla beraber pahalı bir yöntemdir(40,107,120). Bu nedenle RDW ve MCV'nin demir eksikliği araştırılmasında kullanılması anemi araştırılmasının fiyatını önemli ölçüde azaltacaktır. Örneğin, RDW değeri normal bulunan hastalar demir eksikliği şüphesinden uzaklaştırılarak daha ileri incelemelere alınmayacaklardır.

Sağlıklı bir araştırma testinde her zaman yüksek bir sensitivite aranır(79,120). Thompson ve arkadaşları(107) RDW'nin demir eksikliğinde düşük sensitiviteli bir parametre olduğunu bildirmişler ve RDW sensitivitesini % 71 olarak saptamışlardır. McClure ve çalışma grubu(79) ise RDW'nin demir eksikliğinin kesin göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Araştırmamızda artmış RDW bulgusunun demir eksikliği tanısındaki rolünü belirleyebilmek için RDW ile birlikte diğer eritrositer ve demir parametrelerinin sensitiviteyi değerlendirilmiştir. Bu amaçla ferritin eksikliği saptanan kız ve erkek olgularda normalden farklı saptanan parametreler % olarak belirlenmiş, bu değerler sensitivite ölçüsü olarak alınmıştır. Şekil 22'de görüldüğü gibi RDW sensitivitesi kız grubunda % 22.7, erkek grubunda % 13 olarak saptanmıştır. Bu bulgu RDW'nin erken demir eksikliğinde duyarlı bir parametre olamayacağını göstermektedir.

Ferritini düşük kız grubunda; eritrosit sayısı ve MCHC değeri normalin altında olan olguya rastlanmamıştır. Hct sensitivitesi % 31.8, Hb sensitivitesi % 36.4 MCV sensitivitesi % 18.2, MCH sensitivitesi ise % 22.7 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi Hb ve Hct değerlerinin sensitiviteyi diğer eritrositer parametrelerden yüksek bulunmuştur. Ferritini düşük erkek grubunda ise RDW dışında diğer eritrositer parametreler olguların hepsinde normal sınırlarda saptanmıştır.

Normalin altında saptanan demir parametrelerinin % dağılımı ele alındığında; T.SAT'nun sensitivitesi kız ve erkek olgularda S.Fe ve TIBC'ne göre daha yüksek bulunmuştur. Ferritini düşük kız olguların % 27.3'ünde, erkek olguların ise % 26.1'inde T.SAT değerlerinin normalin

altında olduğu gözlenmiştir (Şekil 22).

Thompson ve araştırma grubu(107), demir eksikliği olan hastaları demir eksikliği olmayanlardan ayırmada RDW yanında, MCV, S.Fe, T.SAT'nu ölçerek bu parametrelerin sensitivitelerini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda RDW değerlerinin % 71 olguda yüksek, MCV değerlerinin ise % 53 olguda düşük olduğunu saptamışlardır. Aynı hastaların T.SAT'nu % 48 oranında, S.Fe'ni % 66 oranında düşük bulmuşlardır. Belirtilen sensitivite değerlerinin düşük olması nedeniyle bu parametrelerin klinik kullanımda duyarlı olamayacağını belirtmişlerdir.

Çalışmamız RDW ve MCV dahil diğer eritrositer ve demir parametrelerinin (ferritin dışında) araştırma testlerinde tanısal doğruluk sağlamayacağını ortaya koymuştur. Verilerimiz demir eksikliğine rağmen RDW ve MCV değerlerinin normal bulunabileceğini göstermektedir.

Araştırmamızda ferritini normal ve düşük kız ve erkek gruplarının plazma eritropoetik aktiviteleri incelenmiştir. Ferritin değerleri normal gruplarla, düşük grupların karşılaştırılmasında plazma Epo düzeyleri normal sınırlarda ve yakın düzeylerde saptanmıştır (Tablo 6, Şekil 23). Sağlıklı kişilere ait plazma Epo düzeylerini veren çalışmalarda Epo düzeyi ortalama 10-80 mIU/ml arasında verilmektedir(31). Bulgularımızda tüm grupların Epo düzeyleri belirtilen sınırlar içinde bulunmuştur. Bu bulgular eritrositer parametrelerin normal sınırlar içinde bulunmasına bağlı olabilir. Demir eksikliğinin anemi düzeylerine ulaştığı koşullarda Epo düzeyinde farklı bulunacağı düşünülmelidir.

Barsak parazitleri ile oluşan kan kayıpları demir eksikliğine yol açan önemli nedenlerdendir. Özellikle kalın barsakta yaşayan Trikuris trikura mukozayı delerek kanla beslenirken, Ankilostoma duodenale 0.15 ml/gün, Nekator amerikanus 0.03 ml/gün kadar kan emer. Giardia intestinalis duodenumda mukozayı kaplayarak diğer besinlerin yanında demir emilimini de bozarlar(32,62,66,83).

Araştırmamızda demir eksikliği olan olgularda düşük oranda (kız olguların % 17'sinde, erkek olguların % 8.6'sında) parazit olduğu saptanmıştır. Tespit edilen parazit türlerinin *Tricuris trikura* ve *Giardia intestinalis* olduğu anlaşılmıştır. Parazit tespit edilen olgu sayısının düşük bulunması, demir eksikliğinin kısmen barsak parazitlerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Araştırmamızda ferritin düzeylerine bağımlı olarak eritrositer ve demir parametrelerinde meydana gelebilecek değişimler korelasyon analizleriyle incelenmiştir. Araştırmaya katılan tüm kız ve erkek olguların ferritin değerleri eritrosit, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, S.Fe, TIBC ve T.SAT değerleri ile tek tek karşılaştırılmıştır. Bulgularımıza göre korelasyon sonuçları belirtilen parametreler arasında ilişkisiz, çok zayıf ve zayıf ilişkiyi gösteren "r" değerleri vermiştir (Tablo 7, Şekil 24-37). Bu bulgular ferritin değerleri ile incelenen parametreler arasında anlamlı bir korelasyonun bulunmadığını göstermektedir.

Korelasyon araştırması ferritini düşük olgular seçilerek tekrarlandığında tüm gruba benzer şekilde anlamlı bir sonuç alınamamıştır (Tablo 8, Şekil 38-49). Tablo 8'de de gösterildiği gibi ilişkilerin anlamlılığını belirleyen "r" değerleri zayıf, çok zayıf veya ilişkisiz olarak belirlenmiştir.

Demir eksikliği ile ilgili çalışmalarda anemi oluşmazdan önce, demir eksikliğinin ilk fazlarında MCV'nin küçüldüğü, demir eksikliğinin morfolojik anomaliye yol açtığı belirtilmektedir. Otomatik sayıcılarda saptanan morfolojik anomalili hücreler, RDW değeri ile belirlenmekte, bu değer artışı demir eksikliğinin başlangıç evresi olarak kabul edilmektedir(8,79). Bulgularımızda kız olgularda RDW ferritin ilişkisinin çok zayıf olduğu, erkek grubunda ise ilişkinin olmadığı belirlenmiştir (Şekil 32, 33). Kız grubunda saptanan bu çok zayıf ilişkinin negatif yönde olduğu dikkati çekmiştir. Erkeklerde benzer bulgunun elde edilmemesi kızlarda ferritin daha düşük bulunmasıyla ilişkili olabilir. Demir gereksinmesi ve demir kaybı erkeklere oranla fazla olan kız grubunda demir eksikliği eritrosit morfolojisinde anomaliye neden olarak RDW'de artışa yol açabilir. Ancak ferri-

tin eksikliği bulunan gruplarda da RDW ile ferritin arasında negatif yönde yüksek bir korelasyon bulunamamıştır. Bu sonuç RDW'nin demir eksikliğinin başlangıç fazını belirleyecek önemli bir parametre olmadığını bir kez daha kanıtlamaktadır. RDW demir eksikliğinin daha ileri evrelerinde demir eksikliği anemilerinin diğer anemi türlerinden ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Bu konuda ileri çalışmalara gerek vardır.

Araştırmamızda olguların büyük bir kısmında saptanan genel özellikler demir eksikliğinin başlangıç evresine uymaktadır. Bu nedenle ferritin düzeyleriyle eritrositer ve demir parametreleri arasında ilişkilerin olmadığı düşünülmektedir. Kişilerde demir eksikliği olduğu halde, ferritin dışında belirtilen parametrelerin ölçümü hatalı tanıya neden olabilir. Çünkü ferritin düzeylerine bağlı olarak bu parametrelerde düşüşler gözlenmiştir.

Böylece demir eksikliği tanısında en iyi test olarak ferritin değerlendirilmesi görülmektedir. Literatürde de yetmezliğin derecesi ve diğer laboratuvar bulguları ne olursa olsun, düşük bir ferritin düzeyinin demir eksikliğine kesin tanı koydurduğu vurgulanmaktadır(8,40,120). Enfeksiyon veya malignansi durumlarında monosit-makrofaj sisteminde Hb yıkımından ortaya çıkan demir normalden daha yavaş bir hızda yeniden Hb sentezinde kullanılır. Demirin yeniden kullanımındaki bu dalgalanmaların monosit-makrofaj sistem hücrelerinden demirin salınım hızındaki değişikliklere bağlı olduğuna inanılmaktadır. Böylece kronik inflamatuvar bir hastalıkta fagositik hücrelerden demirin salınım hızı azalır ve depo demiri artar. Bu etki gelişmekte olan eritroblastta demirin verilmesi hızında, plazma demir konsantrasyonunda ve eritropoez hızında azalma şeklindedir(44,47). Bu nedenle normal veya yüksek ferritin değerlerinin demir eksikliğini bir kenara atmadığı akılda tutulmalıdır.

Epo konsantrasyonundaki artışın hem sentezi için yetersiz demirin duyarlı bir indeksi olduğu, bu olayın mikrositoz ve aneminin ortaya çıkışından önce görüldüğü bildirilmiştir(38). Bu nedenle araştırmamızda ferritin düzeyi normalin altında saptanan kız ve erkek grubunda Epo düzeyini

gösteren % Fe⁵⁹ uptake değerleri ile eritrositer ve demir parametreleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Ancak gerek kız gerekse erkek grubunda belirtilen parametreler arasında "r" katsayısına yansıyan önemli bir ilişkinin olmadığı gözlenmiştir (Tablo 9, Şekil 50-57). Bu bulgular ferritin eksikliğine rağmen eritropoez için yeterli demirin bulunduğunu gösterir.

Sosyoekonomik durum, beslenme alışkanlıkları, kız olgularda menstrüel siklus bozuklukları incelediğimiz parametreleri etkiler. Bu nedenle olgulara bu konularda da sorular yöneltilmiş, etken bir faktör bulunmamıştır. Geçirilmiş önemli bir sağlık sorunu da olmayan olgularımızın sağlıklı oldukları anlaşılmıştır.

Demir eksikliği halk sağlığı ve sosyal açıdan önemlidir. Çünkü iş gücünü ve üretimi etkileyebilir, enfeksiyona karşı direnci azaltır, çocukların zeka performanslarındaki anomalilerden sorumlu olabilir(8,38,89). Anemi olmadığında bile demir eksikliğinin zararlı etkilerinin kanıtlanması, demir eksikliğinin ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmaları hızlandırmalıdır.

Gelişim için gerekli demirin karşılanması ayrıca mensrtuasyona bağlı demir kayıplarının yerine konması için diyetle alınan demir miktarının arttırılması ve hedef gruplara ilave demir preparatlarının verilmesi bu ciddi sorunun kontrolünde bir düzelme sağlayabilir.

Sonuç:

1- İncelediğimiz popülasyonda, ferritin değerleri normalden düşük olgu sayısı yüksek oranda bulunmuştur.

2- Ferritin eksikliği eritrositer ve demir parametrelerine yansımamıştır.

3- Ferritin eksikliği saptanan kız ve erkek adolesanların demir eksikliğinin başlangıç evresinde oldukları anlaşılmaktadır.

4- RDW ve MCV değerleri ile demir eksikliğinin başlangıç fazı belirlenemez.

5- Demir eksikliğinin başlangıç döneminde plazma Epo düzeyi de normal sınırlarda bulunmuştur.

6- Demir eksikliğinin başlangıç evresinde saptanabilmesinde mutlak serum ferritin düzeyinin ölçülmesi gereklidir.



Ö Z E T

Araştırmamız adolesan dönemindeki gençlerde genel demir durumunun incelenmesi ile anizositoz göstergesi eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve MCV tayininin erken demir eksikliği tanısındaki önemini araştırmak amacıyla yapıldı.

Araştırma 13-17 yaş arası 56 kız, 47 erkek öğrencide yapıldı. Olgular eritrositer parametreler (eritrosit, Hct, Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW), demir parametreleri (S.Fe, TIBC, % T.SAT, serum ferritini) ve eritropoetin açısından incelendi. Eritropoetik aktivite testi, plazma örneklerinin polisitemik dişi farelere enjeksiyonu ile, biyolojik yöntemlere göre yapıldı. Plazma eritropoetin aktivitesinin yüksekliği % Fe⁵⁹ uptake artışı ile izlendi. Bulgular IBM uyumlu bilgisayarda istatistiksel hesaplamalar ve grafik çizimleri ile analiz edildi.

Araştırmamızda kız ve erkek olguların eritrositer ve demir parametreleri normal sınırlar içinde bulundu. Serum ferritin değerleri gerek kız gerekse erkek grubunda normalin alt sınırlarında saptandı. Populasyondaki yüzde dağılım incelemesinde, ferritin düzeyi normalden düşük olan olgu sayısı her iki grupta yüksek oranlarda bulundu (kızlarda % 39, erkeklerde % 49).

Kız ve erkek gruplarının serum ferritini yaş ilişkisini gösteren

grafikte, ferritin değerleri 15 yaşına kadar kız ve erkek gruplarında yakın düzeylerde saptandı. Bu yaştan itibaren yalnız erkek grubunda belirgin bir artış gözlemlendi. Bu bulgu androjenlerin ferritin sentezi üzerinde stimulan bir etkisi olabileceğini düşündürdü.

Adolesan kız ve erkek grupları, ferritini düşük ve normal olarak ikiye ayrılıp incelemeye alındı. Ferritini düşük kız ve erkek gruplarında eritrositer ve demir parametreleri normal sınırlarda bulundu.

Ferritini düşük gruplarda tüm eritrositer ve demir parametrelerinin normalden farklılık yüzdesi (sensitivitesi) değerlendirildi. RDW ve MCV değerlerinin erken demir eksikliği tanısında yardımcı parametreler olmadığı saptandı.

Plazma eritropoetik aktivitesi tüm gruplarda normal sınırlar içinde ölçüldü. Kız ve erkek olgularda düşük oranda parazitoz saptandı. Bu bulgu, ferritin eksikliğinin kısmen barsak parazitlerinden kaynaklanabileceğini gösterdi.

Olguların eritrositer ve demir parametreleri tek tek ferritin değerleriyle korelasyon incelemesine alındı. Ferritin değerleri normal ve düşük olan gruplarda anlamlı bir korelasyon bulgusu saptanamadı.

Eritropoetin düzeyi ile eritrositer ve demir parametreleri arasında da önemli bir ilişki bulunamadı.

Araştırmamız kız ve erkek olguların büyük bir kısmının demir eksikliğinin erken evresinde olduklarını, RDW ve MCV'nin demir eksikliğinin başlangıç fazını belirleyecek önemli parametreler olmadığını gösterdi. Demir eksikliğinin başlangıç evresinde saptanabilmesi için serum ferritin düzeyinin ölçülmesi gerekliliğini ortaya koydu.

SUMMARY

The purpose of this study is to examine the iron status in adolescence and to determine the role of RDW (red blood cell distribution width) which is an indicator of anisocytosis and MCV (mean corpuscular volume) in the diagnosis of early iron deficiency.

56 females, 47 males healthy adolescent students aged between 13-17 years were included in this study. Erythrocytic parameters (RBC, Hct, Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW), iron parameters (S.Fe, TIBC, T.SAT, serum ferritin) and erythropoietin were determined in the blood samples. Erythropoietic activity test was done with biological procedures by enjecting plasma samples to the polycythemic female mice. The increase in plasma erythropoietin activity was determined by the increase in Fe⁵⁹% uptake. The results were statistically analyzed.

Erythrocytic and iron parameters were in normal range in males and females. Serum ferritin values were in lowest normal limit in both females and males. Percentage distribution in population was examined and number of the cases with low ferritin level was increased in two groups (39 % in females, 49 % in males).

The graphic which shows the relation between serum ferritin and age in two groups showed that ferritin values were approximately equal in

the two groups up to age fifteen. After this age this value was found to be increased only in the male group. This finding may indicate that the androgens stimulate the ferritin synthesis.

The two groups were divided in two subgroups, first with normal ferritin and second with low ferritin. Erythrocytic and iron parameters were in normal range in the second group.

The sensitivity of erythrocytic and iron parameters were evaluated in the low ferritin level group. The results showed that RDW and MCV values don't help in the diagnosis of early iron deficiency.

Plasma erythropoietic activity was normal in all groups. Parasitosis was diagnosed with low rate in the two groups. This finding shows that ferritin deficiency partly is due to the enteric parasites.

Erythrocytic and iron parameters were compared with the ferritin values; there was no significant correlation.

There was no significant relation between erythropoietin level and erythrocytic and iron parameters.

Our study indicates that most of the females and males are in the early stage of iron deficiency and that RDW and MCV are not the parameters which show the initial phase of iron deficiency. In conclusion our results showed that evaluation of serum ferritin level is necessary to determine the initial phase of iron deficiency.

K A Y N A K L A R

- 1- Abraham, N.G., Lutton, J.D., Levere, R.D.: Heme metabolism and erythropoiesis in abnormal iron states: Role of δ -aminolevulinic acid synthase and heme oxygenase. *Exp. Hematol.*, 13: 838-843, 1985.
- 2- Adams, P.C., Chau, L.A.: Hepatic ferritin uptake and hepatic iron. *Hepatology*, 11 (5): 805-808, 1990.
- 3- Addy, D.P.: Happiness is iron. *Br. Med. J.*, 292: 969-970, 1986 (61 no'lu kaynaktan alınmıştır).
- 4- Aisen, P.: The transferrins. In: *Iron in Biochemistry and Medicine*. Edited by Jacobs, A. Worwood, M., Academic, New York, 87-123, 1980 (46 no'lu kaynaktan alınmıştır).
- 5- Aksoy, M.: Demir ve demir metabolizması. *Hematoloji*, I: 139-199, 1975.
- 6- Anagnostou, A., et al.: Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87 (15): 5978-5982, 1990.

- 7- Arnaud, S., Blanchet, J.P.: The erythropoietic stimulating activity of normal mouse serum: Effect on erythroid precursors from different haematopoietic tissues and suggested role of accessory cells. *Scand. J. Haematol.*, 37: 180-188, 1986.
- 8- Arthur, C.K., Isbister, J.P.: Iron deficiency. *Drugs*, 33: 171-182, 1987.
- 9- Atukorola, T.M., Silva, L.D.: Iron status of adolescent females in three schols in an Urban area of Sri Lanka. *J.Trop.Pediatr.* 36 (6): 316-321, 1990.
- 10- Bakker, G.R., Boyer, R.F.: Iron incorporation into apoferritin. *The Journal of Biological Chemists.*, 261 (28): 13182-13185, 1986.
- 11- Berkarda, B., Müftüoğlu, A.Ü., Ulutin, O.: Kan hastalıkları. Güryay Matbacılık, İstanbul, 1983.
- 12- Blumberg, A.: Pathogenesis of anemia due to kidney disease. *Nephron*, 1: 15-19, 1989.
- 13- Bonkovsky, H.L.: Iron and the liver. *Am.J.Med.Sci.*, 301(1): 32-43, 1991.
- 14- Brock, J.H.: Iron binding proteins. *Acta Pediatr.Scand.Suppl.* 361: 31-43-1983.
- 15- Brown, J.H., et al.: The metabolism of erythropoietin in the normal and uraemic rabbit. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 5(10): 855-859, 1990.
- 16- Bull, B.S., Gorius, J.B., Beutler, E.: Morphology of the erythron. In: *Hematology*. Edited by Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., Lichtman, M.A., Mc Graw-Hill Book Company, 297-316, 1991.

- 17- Burr, G.A., Timothy, W.B., Tomlinson, J., Rob, L.D.: Ferritin is a translationally regulated heat shock protein of avian reticulocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 265 (24): 14156-14162, 1990.
- 18- Calvo, J.J., Allue, J.R.: Plasma ferritin and other parameters related to iron metabolism in piglets. *Comp. Biochem. Physiol.* 85 A (3): 471-476, 1986.
- 19- Carbonell, M.T., et al.: Iron mobilization in three animal models of inflammation. *Rev.Esp. Fisiol.* 45 (2): 163-170, 1989.
- 20- Carrella, M., Del, P.C.: Physiopathology of iron metabolism and hemochromatosis. *Ann. Ital. Med. Int.* 4 (4): 396-407, 1989.
- 21- Cartier, L., et al.: Perturbation of mitochondrial composition in muscle by iron deficiency. *The Journal of Biological Chemistry*, 261 (29): 13827-13832, 1986.
- 22- Cazzola, M., et al.: Ferritin in the red cells of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *British Journal of Haematology*, 53: 659-665, 1983.
- 23- Cermak, J., Brabec, V.: The importance of determination of ferritin levels in erythrocytes. *Cas. Lek. Cesk.* 129 (43): 1357-1360, 1990.
- 24- Chanarin, I., Brozovic, M., Tidmarsh, E., Waters, D.A.W.: *Blood and its diseases. Second edition*, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 3-42, 1980.
- 25- Charlton, R.W., Bothwell, T.H.: Iron absorption. *Annu. Rev. Med.*, 34: 55-68, 1983.
- 26- Cheng, Y.G., Chasteen, N.D.: Role of phosphate in initial iron deposition in apoferritin. *Biochemistry*, 30 (11): 2947-2953, 1991.

- 27- Connor, J.R., Menziles, S.L.: Altered cellular distribution of iron in the central nervous system of myelin deficient rats. *Neuroscience*, 34 (1): 265-271, 1990.
- 28- Connor, J.R., Menziles, S.L., Martin, S.M., Mufson, E.J.: Cellular distribution of transferrin, ferritin and iron in normal and aged human brains. *J. Neurosci. Res.* 27 (4): 595-611, 1990.
- 29- Canrad, M.E., Barton, J.C.: Factors affecting iron balance. *Am.J.Haematol.*, 10 (2): 199-225, 1981.
- 30- Cook, J.D., Dassenko, S., Skikne, B.S.: serum transferrin receptor as an index of iron absorption. *Br.J.Haematol.* 75 (4): 603-609, 1990.
- 31- Cotes, P.M.: Immunoreactive erythropoietin in serum. I. Evidence for the validity of the assay method and the physiological relevance of estimates. *Br. J. Haematol.* 50 (3): 427-438, 1982.
- 32- Çağlar, M.K.: Demir eksikliği ve anemisi. *Katkı*, 3: 1025-1046, 1982.
- 33- Çavdar, A.O., Arcasoy, A., Gözdaşoğlu, S.: Köy ve şehir adolesanlarında hemaglobin, hematokrit ve "trace" minerallerinin incelenmesi. *TÜBİTAK IV. Bilim. Kong. Ankara*, 15, 1973.
- 34- Çavdar, A.O., Arcasoy, A., Gözdaşoğlu, S., Cin, Ş., Erten, J.: Türk çocuk ve gençlerinde anemi oranı, demir eksikliği ve iz elementler. *Doğa*, 1: 135-136, 1977.
- 35- Çetingül, N.Ö., et al.: The ferritin levels cerebrospinal fluid at the involvement of central nervous system in acute lymphoblastic leukemia. *5th Meeting of the Mediterranean Blood Clup*, 49(93), 1990.

- 36- D' Angelo, G., Giardini, C., Zanco, M.D.: Zinc protoporphyrin determination in patients with sideropenic anemia and insufficient erythropoiesis. *Recenti. Prog. Med.* 81(10): 658-660, 1990.
- 37- Dawson, E.B.; McGanity, W.J.: Protection of maternal iron stores in pregnancy. *J.Reprod.Med.* 32: 478, 1987.
- 38- Deinard, A.S., Schwartz, S., Yip, R.: Developmental changes in serum ferritin and erythrocyte protoporphyrin in normal (nonanemic) children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 38: 71-76, 1983.
- 39- Dinçer, F., Karaca, M., Özkılıç, H.: Trombosit ferritini. *Hematoloji*, IX: 530-535, 1987.
- 40- Dunston, T.: The problems of diagnosis iron deficiency. *SAMJ*, 73 (9): 3-4, 1988.
- 41- Eisenstein, R.S., Garcia, M.D., Pettingell, W., Munro, H.N.: Regulation of ferritin and heme oxygenase synthesis in rat fibroblasts by different forms of iron. *Proc.Natl.Acad.Sci., USA*, 88(3): 688-692, 1991.
- 42- Emmanovel, D.S., et al.: Metabolism of pure erythropoietin in the rabbit. *Am.J.Physiol.* 247: 168, 1984.
- 43- Eren, Z., Gezer, S.: Hemodiyaliz hastalarında serum ferritin düzeyleri. *Hematoloji*, IX, 412-418, 1987.
- 44- Erslev, A.J.: Anemia of chronic disorders. In: *Hematology*. Edited by Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., Lichtman, M.A., McGraw-Hill Book Company, 482-505, 1991.
- 45- Erslev, A.J.: Production of erythrocytes, In: *Hematology*. Edited by Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., Lichtman, M.A., McGraw-Hill Book Company, 389-397, 1991.

- 46- Fairbanks, V.F., Beutler, E.: Iron metabolism. In: Hematology. Edited by Williams. W.J. Beutler, E., Erslev, A.J. Lichtman, M.A., McGraw-Hill Book Company, 329-339, 1991.
- 47- Fairbanks, V.F., Beutler, E.: Iron deficiency. In: Hematology. Edited by Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J. Lichtman, M.A., McGraw-Hill Book Company, 482-505, 1991.
- 48- Faulds, D., Sarkin, E.M.: Erythropoietin (recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs*, 38 (6): 863-99, 1989.
- 49- Firkin, F.C., Russell, S.H.: Influence of human serum components on measurement of erythropoietin biological activity in vitro. *Scand. J. Haematol.*, 31: 349-358, 1983.
- 50- Fielding, J.: Serum iron and iron binding capacity. In: Iron. Edited by Cook, D.J., Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London and Melbourne, 15-43, 1980.
- 51- Finch, C.A., Huebers, H.: Perspectives in iron metabolism. *The New England Journal of Medicine*, 306 (25): 1520-1528, 1982.
- 52- Fisher, J.W., Lertora, J.J.L.: A radioimmunoassay for human urinary erythropoietin. In: Regulation of erythropoiesis. Edited by Gordon, A.S., Cordonelli, M., Peschle, C., The Publishing House "Il Ponte-Milano, 122-131, 1971.
- 53- Forsbeck, K., Nilsson, K.: Iron metabolism of established human hematopoietic cell lines in vitro. *Experimental cell Research*, 144: 323-332, 1983.

- 54- Fossat, C., David, M., Harle, J.R., Sainty, D.: New parameters in erythrocyte counting. Arch. Pathol. Lab.Med., 111: 1150-1151, 1987.
- 55- Ganong, W.F.: Review of medical physiology. Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut. Los Altos, California, Fourteenth Edition, 1989.
- 56- Garcia, J.M., Garcia, D.M., Perez, G.M.: Usefulness of the determination of free erythrocyte protoporphyrin in relation to other hematologic parameters in iron deficiency. An. Esp. Pediatr. 33(2): 129-134, 1990.
- 57- Gary, M.B., et al.: Red blood cell volume distributions and the diagnosis of anemia. Arch.Pathol. Lab. Med. 111: 1146-1148, 1987.
- 58- Gezer, S., Akgün, N.: Demir eksikliğinde serum ferritin düzeyleri. Hematoloji, I:: 403-411, 1987.
- 59- Gökhan, N., Çavuşoğlu, H., Kayserilioğlu, A.: İnsan Fizyolojisi. Sermet Matbaası, Kırklareli, 1983.
- 60- Guyton, A.C.: Tıbbi Fizyoloji. Çevirenler: Gökhan, N., Çavuşoğlu, H., Türkçe Birinci Baskı, Merk Yayıncılık, İstanbul, 1987.
- 61- Hamedani, P., Hashmi, K.Z., Manji, M.: Iron depletion and anaemia: prevalence consequences, diagnostic and therapeutic implications in a developing Pakistani population. Curr.Med.Res.Opin., 10: 480-485, 1987.
- 62- Hercberg, S., et al.: Prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anaemia in Benin. Public. Health, 102: 73-83, 1988.

- 63- Hunt, J.R., et al.: Ascorbic acid: effect on ongoing iron absorption and status in iron-depleted young women. *Am.J.Clin.Nutr.*, 51 (4): 649-655, 1990.
- 64- Iacopetta, B.J., Morgan, E.H.: The kinetics of transferrin endocytosis and iron uptake from transferrin in rabbit reticulocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 258 (15): 9108-9115, 1983.
- 65- Junankar, P.R., McKenzie, H.A., Shaw, D.C.: Sequence studies of rabbit serum transferrin. *Biochemistry International*, 21(2): 243-250, 1990.
- 66- Kınıkoğlu, M.: Demir eksikliği anemisi. *Klinik Hematoloji*, Editör: V.Uysal, A., *Anadol Yayıncılık*, Ankara, 47-58, 1984.
- 67- Kimato, H., et al.: Human recombinant erythropoietin directly stimulates B cell immunoglobulin production and proliferation in serum-free medium. *Clin. Exp. Immunol.*, 85(1): 151-156, 1991.
- 68- Kitamura, T., Takaku, F., Miyajima, A.: IL-1 up-regulates the expression of cytokine receptors on a factor-dependent human hemopoietic cell line, TF-1. *Int. Immunol.*, 3(6): 571-577, 1991.
- 69- Kourgy, S.T., Bondurant, M.C., Koury, M.J.: Localization of erythropoietin synthesising cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood*, 71: 524, 1988.
- 70- Kurtz, A., Matter, R., Eckardt, K.U., Zapf, J.: Erythropoiesis, serum erythropoietin and serum IGF-I in rats during accelerated. *Acta. Endocrinol. Copenh.*, 122 (3): 323-328, 1990.
- 71- Kurtz, A., et al.: Site of erythropoietin formation. *Contrib. Nephrol.*, 76: 14-23, 1989.

- 72- Labbe, R.F., Finch, C.A.: Erythrocyte protoporphyrin: Application in the diagnosis of iron deficiency. In: Iron. Edited by Cook, J.D., Churchill Livingstone, New York Edinburgh, London and Melbourne, 44-58, 1980.
- 73- Laulhere, J.P., Laboure, A.M., Briat, J.F.: Photoreduction and incorporation of iron into ferritins. *Biochem. J.*, 269: 79-84, 1990.
- 74- Linch, D.C., Lipton, J. Nathon, D.G.: Identification of three accessory cell populations in human bone marrow with erythroid burst promoting properties. *J.Clin.Invest*, 75: 1278-1284, 1985.
- 75- Linch, D.C.: The regulation of erythropoiesis in man. *Schweiz. Med.Wschr.* 119: 1327-1328, 1989.
- 76- Lode, H.N., Bruchelt, G., Rieth, A.G., Niethammer, D.: Release of iron from ferritin by 6-hydroxydopamine under aerobic and anaerobic conditions. *Free. Radic.Res. Commun.* 11 (1-3): 153-158, 1990.
- 77- Masunaga, H., Ueda, M., Sawai, T., Kawanishi, G.: Effective administration of erythropoietin for renal anemia. *Nippon.Juigaku. Zasshi.*, 51(4): 783-788, 1989.
- 78- Maxwell, A.P., et al.: Erythropoietin production in kidney tubular cells. *British Journal of Haematology*, 74: 535-539, 1990.
- 79- McClure, S., Custer, E., Bessman, D.: Improved detection of early iron deficiency in nonanemic subjects. *JAMA*, 253 (7): 1021-1023, 1985.
- 80- McGonigle, R.J.S., et al.: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney International*, 25: 437-444, 1984.

- 81- McKenzie, R.A., Yablonski, M.J., Gillespie, G.Y., Theil, E.C.: Cross-links between intramolecular pairs of ferritin subunits: effects on both H and L subunits and on immunoreactivity of sheep spleen ferritin. *Arch.Biochem.Biophys.*, 272(1): 88-96, 1989.
- 82- Means, R.T., Krantz, S.B., Sawyer, S.T., Gilbert, H.S.: Erythropoietin receptors in polycythemia vera. *J.Clin. Invest.*, 84(4): 1340-1344, 1989.
- 83- Metin, F.: 6 ay - 13 yaş grubu sağlıklı çocuklarda demir eksikliği görülme sıklığı. S.S.K. Göztepe Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 1990.
- 84- Miller, B., et al.: Erythropoietin stimulates a rise in intercellular free calcium. *J. Clin. Invest.* 82:309-315, 1988.
- 85- Moore, M.A.: Haemopoietic growth factor interactions: in vitro and in vivo preclinical evaluation. *Cancer Surv.*, 9 (1): 7-80, 1990.
- 86- Morgan, E.H., Baker, E.: Iron uptake and metabolism by hepatocytes. *Federation Proc.* 45: 2810-2816, 1986.
- 87- Nielsen, O.J., Egfjord, M., Hirth, P.: Erythropoietin metabolism in the isolated perfused rat liver. *Contrib. Nephrol.* 76: 90-97, 1989.
- 88- Ogawa, M., et al.: Circulating erythropoietic precursors assessed in culture: Characterization in normal men and patients with hemoglobinopathies. *Blood* 50: 1081, 1977.
- 89- Pac, A., Karakelleoğlu, C., Kürkçüoğlu, M.: Demir eksikliği olan ilkökul çocuklarında demir tedavisinin okul başarısına ve zihinsel fonksiyonlar üzerine etkisi. 2. Çinko Simpozyumu ve XX. Ulusal Hematoloji Kongresi Özet Kitabı, 69, 1988.

- 90- Pilon, V.A., Howanitz, P.J., Howanitz, J.H., Domres, N.: Day-to-day variation in serum ferritin concentration in healthy subjects. *Clin. Chem*, 27 (1): 78-82, 1981.
- 91- Ringeling, P.L., et al.: Analysis of iron-containing compounds in different compartments of the rat liver after iron loading. *Biol.Met.*, 3(3-4): 176-182, 1990.
- 92- Ritchey, A.K.: Iron deficiency in children. *Postgraduate Medicine*, 82:2, 1987.
- 93- Rowland, T.W.: Iron deficiency in the young athlete. *pediatr. Clin. North. Am.* 37 (5): 1153-1163, 1990.
- 94- Rowland, T.W.; Stagg, L., Kelleher, J.F.: Iron deficiency in adolescent girls. Are athletes at increased risk? *J. Adolesc. Health.*, 12 (1): 22-25, 1991.
- 95- Sach, L.: The molecular control of blood cell development. *Science*, 238: 1374, 1987.
- 96- Sanchez, C.A., et al.: Initial response to treatment with erythropoietin in anemia caused by chronic renal insufficiency. *Sangre. Barc.*, 35(1): 82-84, 1990.
- 97- Schiller, G.J., Berkman, S.A.: Hematologic aspects of renal insufficiency. *Blood Rev.*, 3 (3): 141-146, 1989.
- 98- Schwenk, M.H., Halstenson, C.E.: Recombinant human erythropoietin. *DICP*, 23 (7-8): 528-536, 1989.
- 99- Setchenska, M.S.: Adenylate cyclase system of differentiating erythroid cells. *Acta. Physiol. Pharmacol. Bulg.*, 16 (2): 3-10, 1990.

- 100- Shukla, A., Agarwal, K.N., Shukla, G.S.: Effect of latent iron deficiency on metal levels of rat brain regions. *Biological Trace Element Research*, 22:2, 141-152, 1989.
- 101- Smith, A.G., et al.: Characterization and accumulation of ferritin in hepatocyte nuclei of mice with iron overload. *Hepatology*, 12 (6): 1399-1405, 1990.
- 102- Stephen, T.K., et al.: Quantitation of erythropoietin producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: Correlation with hematocrit, renal erythropoietin m RNA and serum erythropoietin concentration. *Blood*, 74(2): 645-651, 1989.
- 103- Şenocak, M.: İstatistik Paket Programı, 1990.
- 104- Şenocak, M.: Temel Biyoistatistik. Çağlayan Basımevi, İstanbul, 1990.
- 105- Şimşek, G.: Tam sağlıklı erişkinlerde eritrositer parametreler, demir ve eritropoietin ilişkisinin araştırılması. *Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi*, 1988.
- 106- Theil, E.C.: The ferritin family of iron storage proteins. *Adv. Enzymol. relat. Aread. Mol. Biol.*, 63: 421-449, 1990.
- 107- Thompson, W.G., et al.: Red cell distribution width, mean corpuscular volume and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency. *Arch. Intern. Med.*, 148: 2128-2130, 1988.
- 108- Valteri, M. et al.: Erythropoietin alone induces erythroid burst formation by human embriyonic but not adult BFU-E in unicellular serum free culture. *Blood*, 74(1): 460-470, 1989.

- 109- Vlasses, P.H., et al.: Hematologic response to single doses of human recombinant erythropoietin in healthy men. *Int. Soc.Hematol.*, Milan, 1988 (45 no'lu kaynaktan alınmıştır).
- 110- Wheby, M.S., Spyker, D.A.: Hemoglobin iron absorption kinetics in the iron deficient dog. *Am.J.Clin.Nutr.*, 34 (9): 1686-1689, 1981.
- 111- Willis, W.T., Dallman, P.R.: Impaired control of respiration in iron-deficient muscle mitochondria. *Am.J.Physiol.*, 257 (61+1): 1080-1085, 1989.
- 112- Worwood, M.: Ferritin. *Blood Rew.*, 4 (4): 259-269, 1990.
- 113- Worwood, M.: Serum ferritin. In: *Iron*. Edited by Cook, J.D., Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London and Melbourne, 59-89, 1980.
- 114- Yenigün, M., Demirel, E., Tanzer, Z., Sayran, G., Özbatur, T.: Gelişme Çağı liseli kızlarda hematolojik değişimlerin, sosyal, ekonomik ve kültürel etkilerle ilişkisi Fatih kız Lisesi hematolojik tarama sonuçları. *Haseki Tıp Bülteni*, 169-180, 1989.
- 115- Yiğit, G., Barutçu, B., Sarı, H.: Nefrektomize, splenektomize, nefrektomize ve splenektomize deney sıçanlarında normoksik ve hipoksik koşullarda plazma Ep düzeylerinin karşılaştırılması. *İ.Ü. İst. Tıp Fak. 6. Kurultayı, IX. Ulusal Fizyolojik Bilimler Kongresi Özetleri*, 92, 1981.
- 116- Yiğit, R., Fisher, J.W.: Activation of erythroid colony forming cells (CFU-E) by cyclic AMP in cultures. *Med.Bull.*, Istanbul, 16: 57-64, 1983.
- 117- Yiğit, R.: Androjenlerin eritroid koloni (CFU-E) oluşumuna in vitro etkileri. *Hematoloji*, VIII, 51-57, 1985.

- 118- Yiğit, R., Fisher, J.W.: Differential effects of testosterone and 5β -DHT on erythroid colony forming cells (CFU-E) in mouse bone marrow and fetal mouse liver cultures. *Molecular physiology*, 4: 303-311, 1983.
- 119- Yiğit, R.: The effects of testosterone on the kidney and liver tissue culture erythropoietin. Abstracts of the 9th National Congress of physiological Sciences, Istanbul 91, 1981.
- 120- Zeben, D., et al.: Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *Eur.J. Haematol*, 44: 105-108, 1990.



Ö Z G E Ç M İ Ş

1958 yılında Malatya'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malatya'da tamamladım (1976). Aynı yıl İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne girdim. 1980 yılında mezun oldum. 1982 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği Merkezinde Biyolog olarak göreve başladım. 1987 yılında Fizyoloji Anabilim Dalına geçtim. 1988 yılında Yüksek Lisans eğitimimi bitirdim. Halen bu bölümde görevime devam etmekteyim. Evliyim ve bir erkek çocuğum var.