

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE BETA TALASEMİ  
MİNÖRÜN AYIRICI TANISINDA ERİTROSİT  
İNDEKSLERİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. İKBAL YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. ALİ KESKİN**

**DENİZLİ – 2010**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE BETA TALASEMİ  
MİNÖRÜN AYIRICI TANISINDA ERİTROSİT  
İNDEKSLERİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**




**DR. İKBAL YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. ALİ KESKİN**


**DENİZLİ – 2010**

Prof. Dr. Ali Keskin danışmanlığında Dr. İkbal Yılmaz tarafından yapılan “Demir Eksikliği Anemisi ile Beta Talasemi Minörün Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Rolü” başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Ali Keskin   
ÜYE Doç. Dr. Arzu Yaman   
ÜYE Yard. Doç. Dr. N. İsmail Sarı 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

03.03.2010

Prof. Dr. Zehra AYREK 

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## **TEŐEKKÖR**

Tezimi hazırlamamda emeği geçen Prof. Dr. Ali Keskin baŐta olmak üzere Prof. Dr.Ali İhsan Bozkurt ve Dr. Hasan Koyuncu'ya teŐekkÖr ederim.

Asistanlığım süresince bana emeği geçen tÖm bÖlÖm hocalarıma, aileme, Dr.Demet, Dr.Derya, Dr.CÖneyt, Dr.Burcu, Dr.Sabriye, Dr.Őenay ve birlikte çalıŐtıđım tÖm arkadaşlarıma ayrıca teŐekkÖr ederim.

**Dr.İkbal Yılmaz**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>ANEMİLERE GENEL YAKLAŞIM</b> .....	2
<b>Anemi Tanımı</b> .....	2
<b>Anemi Prevalansı</b> .....	2
<b>Anemilerde Laboratuvar Bulguları</b> .....	2
<b>Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması</b> .....	4
<b>Mikrositer Anemiler</b> .....	4
<b>DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ</b> .....	5
<b>Demir Metabolizması</b> .....	5
<b>Demir Eksikliği Anemisi Tanımı</b> .....	6
<b>Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyolojisi</b> .....	6
<b>Demir Eksikliği Anemisi Etiyolojisi</b> .....	7
<b>Demir Eksikliği Anemisi Klinik Bulguları</b> .....	7
<b>Demir Eksikliği Anemisi Laboratuvar Bulguları</b> .....	7
<b>TALASEMİLERE GENEL YAKLAŞIM</b> .....	8
<b>Hemoglobinin Yapısı</b> .....	8
<b>Hemoglobinopatilere Genel Yaklaşım</b> .....	9
<b>Beta Talasemi Minör Tanımı</b> .....	10
<b>Beta Talasemi Minör Epidemiyolojisi</b> .....	10
<b>Beta Talasemi Minör Laboratuvar Bulguları</b> .....	11
<b>Beta Talasemi Minör Klinik Bulguları</b> .....	11
<b>MİKROSİTER ANEMİLERDE AYIRICI TANIL</b> .....	11
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	13
<b>BULGULAR</b> .....	17
<b>TARTIŞMA</b> .....	24
<b>SONUÇLAR</b> .....	33
<b>ÖZET</b> .....	35
<b>YABANCI DİL ÖZETİ</b> .....	37
<b>KAYNAKLAR</b> .....	39
<b>EKLER</b> .....	47

## TABLULAR ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>	
<b>Tablo - 1</b>	Hemogram referans değerleri	3
<b>Tablo - 2</b>	Periferik yayma bulguları ve değerlendirilmesi	4
<b>Tablo - 3</b>	Anemilerin morfolojik sınıflandırılması	5
<b>Tablo - 4</b>	Vücuttaki demir dağılımı	6
<b>Tablo - 5</b>	Demir eksikliği aşamalarında laboratuvar bulguları	8
<b>Tablo - 6</b>	Hemoglobinopatilerin sınıflandırılması	9
<b>Tablo - 7</b>	Yaygın görülen mikrositer anemilerin karşılaştırılması	12
<b>Tablo - 8</b>	Eritrosit indekslerinin hesaplanması	12
<b>Tablo - 9</b>	DEA ve BTM ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin pozitif – negatif kabul edilen değerleri	14
<b>Tablo - 10</b>	Referans testlere göre DEA ve BTM tanısı olan hastalarda eritrosit indekslerine göre DEA ve BTM tanısı için doğru pozitif, doğru negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif saptanan hastaların değerlendirilmesi	15
<b>Tablo - 11</b>	Eritrosit indekslerinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler	16
<b>Tablo - 12</b>	Hastaların hematolojik değerleri	17
<b>Tablo - 13</b>	Eritrosit indekslerinin referans değerlerine göre hasta sayıları	18
<b>Tablo - 14</b>	DEA ve BTM hastalarında eritrosit indekslerinin seçicilik (spesifite), duyarlılık (sensitivite), PPD, NPD, YI değerleri	19
<b>Tablo - 15</b>	DEA ve BTM+DETM hastalarında eritrosit indekslerinin seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD değerleri	20
<b>Tablo - 16</b>	BTM ve BTM+DETM hastalarında eritrosit indekslerinin seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri	21
<b>Tablo - 17</b>	DEA ve DETM hastalarının eritrosit indekslerinin, seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri	22
<b>Tablo - 18</b>	BTM ve DETM hastalarının eritrosit indekslerinin seçicilik, duyarlılık PPD, NPD, YI değerleri	23

## KISALTMALAR

<b>Hb</b>	Hemoglobin
<b>Hct</b>	Hematokrit
<b>RBC</b>	Red blood count (eritrosit sayısı)
<b>MCV</b>	Mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi)
<b>MCH</b>	Mean corpuscular hemoglobin (ortalama eritrosit hemoglobini)
<b>MCHC</b>	Mean corpuscular hemoglobin concentration (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)
<b>RDW</b>	Red cell distribution width (eritrosit dağılım genişliği)
<b>WHO</b>	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
<b>TDBK</b>	Total demir bağlama kapasitesi
<b>HbA<sub>2</sub></b>	İki alfa iki delta globulinden oluşan hemoglobin
<b>TTP</b>	Trombotik trombositopenik purpura
<b>HÜS</b>	Hemolitik üremik sendrom
<b>G6PD</b>	Glikoz altı fosfat dehidrogenaz
<b>DEA</b>	Demir eksikliği anemisi
<b>BTM</b>	Beta talasemi minör
<b>DETM</b>	Demir eksikliği olan beta talasemi minör
<b>DETM T.Ö.</b>	Demir eksikliği olan beta talasemi minör tedavi öncesi
<b>DETM T.S.</b>	Demir eksikliği olan beta talasemi minör tedavi sonrası
<b>O±SS</b>	Ortalama ± standart sapma
<b>MI</b>	Mentzer İndeks
<b>G&amp;K</b>	Green & King İndeks
<b>E&amp;F</b>	England & Fraser İndeks
<b>RDWI</b>	RDW İndeks
<b>RI</b>	Ricerca İndeks
<b>SI</b>	Srivastava İndeks
<b>S&amp;L</b>	Shine & Lal İndeks
<b>PPD</b>	Positif prediktif değer (pozitif anlamlılık değeri)
<b>NPD</b>	Negatif prediktif değer (negatif anlamlılık değeri)
<b>YI</b>	Youden's indeks
<b><math>\alpha</math></b>	Alfa globulin
<b><math>\beta</math></b>	Beta globulin
<b><math>\delta</math></b>	Delta globulin
<b><math>\gamma</math></b>	Gama globulin
<b><math>\beta^0</math></b>	Beta globulin sentezini tamamen bozan mutasyon
<b><math>\beta^+</math></b>	Beta globulin sentezini kısmen bozan mutasyon
<b>HbA</b>	İki alfa ve iki beta globulinden oluşan erişkin hemoglobin
<b>HbF</b>	İki alfa ve iki gama globulinden oluşan fetal hemoglobin
<b>HbH</b>	Alfa globulini olmayan 4 beta globulinden oluşan hemoglobin

## GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi vücuda giren demirin hemoglobin yapımı için yetersiz olması şeklinde tanımlanabilir. Hastalık, yurdumuzda ve dünyada en sık görülen anemi tipidir.

Beta talasemi, yaklaşık 200 gen mutasyonunun neden olduğu, kalıtımla geçen prenatal tanısı ve taraması olan bir kan hastalığıdır. Türkiye'nin de içinde bulunduğu tüm Akdeniz ülkelerinin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünyadaki taşıyıcılık oranı %5.1 olup ülkelere ve ülkeler içindeki farklı yerleşim birimlerine göre değişiklik göstermektedir. Denizli ilinde taşıyıcılık oranı %3 civarındadır. Beta talasemi tanısı, klinik bulgular ve laboratuvar verileri eşliğinde konulabilir.

Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör mikrositer anemilerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Beta talasemi minörü olan bireyler tamamen sağlıklıdır ve çoğu zaman yanlışlıkla demir eksikliği anemisi tanısı alırlar.

Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında ferritin, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve HbA<sub>2</sub> düzeyleri kullanılmaktadır. Ancak bu tetkiklerin her merkezde yapılması mümkün olmadığı için daha basit ve ucuz yöntemlerle ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Bu amaçla her merkezde yapılabilen ve kolaylıkla ulaşılabilen hemogram parametrelerinden hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), RBC (eritrosit sayısı), MCV (ortalama eritrosit hacmi), MCH (ortalama eritrosit hemoglobini), RDW (eritrosit dağılım genişliği) değerlerinin kullanılarak demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısının yapılıp, yapılamayacağının araştırılması planlandı.



## GENEL BİLGİLER

### ANEMİLERE GENEL YAKLAŞIM

#### Anemi Tanımı

Anemi, hemoglobin veya hematokrit değerinin yaş ve cinse göre normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır. Genel olarak anemi erişkin erkekte hemoglobin değerinin 13 gr/dl ve erişkin kadında hemoglobin değerinin 12 gr/dl altında olmasıdır (1).

#### Anemi Prevalansı

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı en son çalışmalara göre dünya nüfusunun %24.8'i anemiktir. Özellikle çocuklarda ve gebelerde bu oran sırasıyla %41.8'den %47.4'e kadar çıkmaktadır. Anemi bölgesel değişiklik göstermekte olup özellikle Afrika, Güney-Doğu Asya, Doğu Akdeniz ülkelerinde çocuk, gebe ve kadınlarda prevalansı %32.4 ile %67.6 arasında değişen oranlarda görülmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuran hastaların %30'dan fazlasının anemik olduğu, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3). Demir eksikliği anemisi, aneminin tüm dünyada da en sık nedenidir (4).

#### Anemide Laboratuvar Bulguları

Anemili hastalarda laboratuvar değerlendirmesinde öncelikle tam kan sayımı (hemogram) incelemesi ilk yaklaşım olmaktadır. Tam kan sayımından elde ettiğimiz lökosit sayısı, trombosit, retikülosit değerleri aneminin etiyolojisini ortaya koymamız açısından fikir vermektedir. Örneğin; anemi yanında trombosit ve lökosit düşüklüğü (pansitopeni) etiyolojide kemik iliğini infiltrate eden hastalıkları ya da kemik iliği hipoplazisini düşündürmektedir. Lökositozla beraber trombositoz varsa anemi nedeni olarak hemoliz ya da hemorajiyi; lökosit sayısında aşırı yükseklik lösemiye bağlı anemiyi düşündürmektedir. Retikülosit sayısında düşme varsa; kemik iliği infiltrasyonu, demir eksikliği, vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, folat eksikliği, kronik böbrek yetmezliği (eritropetin düzeyinde düşmeyle), myelodisplazi, myelofibrozis, kronik inflamatuvar hastalıklar ve malignite gibi nedenlere bağlı anemi olabilmektedir. Tam kan sayımından elde ettiğimiz ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit

hemoglobini (MCH), eritrosit dağılım genişliği (RDW) gibi eritrosit indeks değerleri anemi etiyolojisini ortaya koymamızda yardımcı olmaktadır. MCV değerine bakarak anemi morfolojik olarak sınıflandırılmaktadır (5). Eritrosit dağılım genişliği (RDW) değeri anizositozun göstergesi olup yüksekliği demir eksikliği anemisi için anlamlıdır (4). Bu eritrosit indeksleriyle RBC, Hb ve Hct referans değerleri tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo - 1:** Hemogram referans değerleri (6)

Hemogram Parametreleri	Erkek	Kadın
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4.6-6.0	4.0-5.4
Hb (g/dl)	14.0-18.0	12.0-16.0
Hct (%)	40.0-54.0	35.0-49.0
MCV (fl)	80.0-100.0	80.0-100.0
MCH (pg)	26.0-32.0	26.0-32.0
MCHC (%)	32.0-36.0	32.0-36.0
RDW (%)	11.5-14.5	11.5-14.5

Periferik kan yaymasında eritrosit ve diğer kan hücrelerinin değerlendirilmesi ve retikülosit sayımı sonucu elde edilen bulgularla aneminin etyolojisi ortaya konabilmektedir (7). Periferik yayma bulgularına eşlik eden hastalıklar tablo-2'de gösterilmiştir.

Tam kan sayımı ve periferik yaymanın incelenmesi aneminin etyolojisini belirlemede ileri tetkikleri planlamamıza yardımcı olmaktadır. Bunlardan sıklıkla kullanılanlar: Serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin B<sub>12</sub>, folat, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hemoglobin elektroforezi ve kemik iliği değerlendirmesidir (5,8).

**Tablo - 2:** Periferik yayma bulguları ve değerlendirilmesi (7)

Periferik yayma bulgusu	Eşlik eden hastalık
Akantositoz	Beta lipoproteinemi, karaciğer sirozu, pankreatit
Anizositoz	Demir eksikliği ve diğer spesifik olmayan hastalıklar
Göz Yaşı Hücresi	Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı TTP*, HÜS*, myelofibrozis
Dimorfik eritrositler	Vitamin B 12 eksikliği, demir eksikliği
Eliptositoz	Hereditör Eliptositoz
Heinz Body	G6PD* enzim eksikliği, talasemiler
Hipokromi	Demir eksikliği anemisi, talasemiler
Makrositoz	Karaciğer hastalığı, myelodisplastik sendrom, folat ve vitamin B <sub>12</sub> eksikliği
Mikrositoz	Demir eksikliği, talasemiler
Şistosit	TTP*, HÜS*
Target hücre	Demir eksikliği, karaciğer hastalığı, talasemiler

\*Kısaltmalar tablosunda belirtilmiştir.

### **Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması**

Ortalama eritrosit hacminin (MCV) normal değeri 80-100 fl arasında olup, sınırın altında olanlar mikrositik, üstünde olanlar makrositik olarak sınıflandırılmaktadır. Anemilerin morfolojik sınıflandırılması tablo-3'de verilmiştir (8).

### **Mikrositer Anemiler**

Eritrositlerin yapımında gerekli olan hemoglobin sentezi için, yeterli demir desteğine; hem ve globin moleküllerinin oluşumu için sağlam metabolik yollara ihtiyaç vardır. Demir, hem ve globin üçlüsünden herhangi birinin eksikliğinde, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve ortalama eritrosit hacminin (MCV) azalmasıyla birlikte hipokrom mikrositer anemi gelişmektedir (9).

**Tablo - 3:**Anemilerin morfolojik sınıflandırılması

Mikrositer Anemiler	Normositer Anemiler	Makrositer Anemiler
Demir eksikliği anemisi	Kronik hastalık anemisi	Vitamin B12 eksikliği
Talasemiler	Demir eksikliği anemisi (erken Dönem)	Folik asit eksikliği
Kronik hastalık anemisi	Hemolitik hastalıklar	Hipotiroidizm
Sideroblastik anemiler	Böbrek yetmezliği	Karaciğer hastalıkları
		Myelodisplastik sendrom
		İlaça ve toksinlere bağlı (metotreksat, alkol, azidovidine, hidroksiüre)

Mikrositer anemilerin büyük bir kısmını demir eksikliği ve talasemiler oluşturur. Diğer mikrositer anemi nedenleri kronik hastalık anemisi, sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi ve bakır eksikliğidir (10). Kronik hastalık anemisinde sıklıkla normokrom normositer anemi görülmekle beraber, daha az oranda da mikrositer anemi görülebilmektedir (11).

## **DEMİR EKSIKLİĞİ ANEMİSİ**

### **Demir Metabolizması**

Demir; kolaylıkla elektron alıp verme, ferröz ( $Fe^{2+}$ ) ve ferrik ( $Fe^{3+}$ ) formlara dönüşebilme özelliği olan bir elementtir. Bu özellik demiri, oksijen bağlayan molekül ve birçok enzim için uygun mineral yapar (12). Demirin en önemli fonksiyonlarından birisi dokulara oksijen taşıyan Hb yapısına girmektir (13). Protoporfirin yapısında yer alarak oksijen bağlayan molekül olan Hb'e dahil olur (14). Demir kas dokusunda oksijen bağlayan myoglobin yapısında yer alır. Bunun dışında sitokrom, süperoksidaz, katalaz ve sitokrom oksidaz gibi enzimlerin yapısında yer alır (15,16). İnsan vücudundaki demirin dağılımı tablo-4'de görülmektedir (17).

**Tablo - 4:** Vücuttaki demir dağılımı

Vücutta Demir İçeren Yapılar	Kadın	Erkek
Hemoglobin	1700 mg	2500 mg
Myoglobin ve Diğer Enzimler	300 mg	500 mg
Serum demir	3 mg	3 mg
Depo Demir	0-200 mg	500-1000 mg

Ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki tip depo demiri vardır. Depo demirinin 2/3'ü ferritin 1/3 ise hemosiderindir. Depo demirinin önemli bir kısmını oluşturan ferritin, suda çözünebilen bir protein olup "Apo ferritin" adı verilen protein bir kılıf ve bunun içerisinde  $Fe^{+3}$  depolanan kristaloid bir kaviteden oluşmaktadır. Ferritin karaciğer, dalak ve plasentada yüksek oranda, kalp eritrositler ve serumda düşük oranlarda bulunmaktadır. Hemosiderin ise suda çözünmeyen, demir/protein oranı ferritinden çok daha yüksek olan kompleks yapıli bir ferritin agregatıdır. Depo demirinin artması halinde hemosiderinin oranı artar (10).

Serumda demir transferrine bağlanarak taşınır. Transferrinin çoğu karaciğerde sentez edilir. Normal şartlarda transferrinin üçte biri demir ile bağlıdır ve ferrik durumdaki iki demir molekülünü taşıyabilmektedir. Transferrin, bağırsak mukoza hücrelerinden aldığı demiri eritroblast ve retikülositlere taşır (18,19). Transferrin reseptörü özellikle eritroid prekürsörlerde, hepatosit ve plasental hücrelerde olmak üzere birçok hücrede bulunan transferin bağlayabilen transmembran bir proteindir (20,21).

### **Demir Eksikliği Anemisi Tanımı**

Çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen demir eksikliği sonucu demir depolarının tükenmesiyle anemi ortaya çıkar. Anemi, demir eksikliğinin en son aşamasında görülmektedir.

### **Demir Eksikliği Epidemiyolojisi**

Demir eksikliği tüm dünyada aneminin en sık nedenidir (22). Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre gelişmiş ülkelerde 15-59 yaş arası kadınlarda %10.3 erkeklerde %5.9 iken gelişmekte olan ülkelerde 15-59 yaş arası bayanlarda %42.3, erkeklerde %30'dur (23).

## **Demir Eksikliği Etiyolojisi**

Yetersiz demir alımı sonucu büyüme çağındaki çocuklarda, gebelik ve emzirme döneminde artmış ihtiyaçlar nedeniyle ve yine düşük gelir gruplarında, vejetaryenlerde diyetle yeterli demir bulunmadığı için, demir eksikliği gelişebilir. Subtotal veya total gastrektomi, Billroth II gibi bağırsak pasajını hızlandıran operasyonlardan sonra, gluten enteropatisi ve diğer malabsorpsiyon sendromlarında, pikası olan kimselerde ise yetersiz demir emilimi nedeniyle demir eksikliği gelişir. Aşırı lifli fosfat ve fitatlardan zengin diyet, aşırı çay tüketimi de diyetle yeterli demir olsa bile, emilimini engelleyerek demir eksikliğine yol açabilir.

Erişkin yaşta görülen demir eksikliklerinin hemen hemen tamamı kan kaybına bağlıdır. Erişkin kadınlarda her ay menstruasyon ile ortalama 30 mg, bir gebelik boyunca ise menstruasyon olmamasına rağmen 600 mg civarında demir kaybı olur, yine emzirme sırasında, günde 1 mg demir kaybı söz konusudur. Erkeklerde ve menopoza sonrası kadınlarda demir eksikliği sıklıkla gastrointestinal sistemden kayıplara bağlıdır. Aspirin alma alışkanlığı, hiatal herni, peptik ülser, gastrit, divertikül ve polipler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal sistemin maligniteleri ve paraziter hastalıklar bu sistemden olan kan kayıplarının en sık nedenleridir (10).

## **Demir Eksikliğin Klinik Bulguları**

Sıklıkla görülen bulgular; solukluk (ciltte ve mukozada), egzersiz intoleransı, yorgunluk ve çarpıntıdır. Görülebilen diğer bir bulgu toprak, buz gibi anormal gıdalara yönelim (pika) olarak bilinmektedir. Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine, yetişkinlerde ise algılama güçlüğüne neden olabilmektedir. Buna ilave olarak görülebilen diğer semptom ve bulgular; hepatomegali, splenomegali, ağız kenarında ragatlar (cheliosis), tırnak bombeliğinin azalması (koilonişi), dilde papiller atrofi (glossitis), özofagusta mukozada kabarıklık (Patterson Kelly ya da Plummer Vinson sendromu) ve gastrik mukoza atrofisidir (9,10).

## **Demir Eksikliğinde Laboratuvar Bulguları**

Demir eksikliği anemisinde tam kan sayımında Hb değerinin düşüklüğü ile beraber MCV’de sıklıkla düşüklük (seyrek olarak normositer anemi yapabilir) gözlenir. Bunun yanında MCH ve MCHC değerlerinde ve eritrosit sayısında düşme, anizositozun göstergesi olan RDW’de yükseklik görülür.

Periferik yayma ile değerlendirdiğimizde eritrositlerde; hipokromi, mikrositoz ve anizositoz görülmektedir. Yine akut kanamalı vakalarda daha belirgin olmak üzere trombosit sayısında artma görülebilmektedir. Serum demirinde, transferin saturasyonunda ve ferritinde düşme; serum demir bağlama kapasitesinde ise artma görülmektedir. Özellikle ferritin için 10 ng/ml altına düşme demir eksikliği anemisi için oldukça sensitiftir. Ancak inflamatuvar hastalıklarda ferritin düzeyi yüksek bulunabilir. Ayrıca serbest eritrosit protoporfirinde DEA’de yükseklik tespit edilirken, kronik hastalık anemisinde düşüklük tesbit edilir. Solubl serum tranferrin reseptörü demir eksikliğinde artmıştır; kronik hastalık anemisinde ise azalmıştır (24,25). Ayrıca kemik iliği prusya mavisini ile demir açısından değerlendirildiğinde hemosiderin görülmez (9). Demir eksikliği aşamalarında laboratuvar bulguları tablo-5’de verilmiştir.

**Tablo - 5:** Demir eksikliği aşamalarında laboratuvar bulguları (17).

Demir Eksikliği Aşamaları	Erken	Orta	İleri
Hb	Normal	Hafif Düşük	Düşük
Serum demir (µgr/dl)	Normal	60-40	<40
TDBK(µgr/dl)	360-390	>390	>410
Demir saturasyonu	>40	40-10	<10
Ferritin(µgr/dl)	40-60	<20	<12
Serbest Eritrosit Protoporfirin	>30	>100	>200

## **TALASEMİLERE GENEL YAKLAŞIM**

### **Hemoglobinin Yapısı**

Hemoglobin iki çift özdeş olmayan polipeptid zinciri ve dört molekül hem’den oluşur. Bu tetrameri oluşturan polipeptid zincirleri özgül aminoasitlerden oluşur. Aminoasitlerin sıralanması birincil yapıyı, aminoasitlerin aralarında hidrojen

bağlarıyla heliksler biçiminde düzenlenmesi ikincil yapıyı oluşturur. Üçüncül yapı ise polipeptid zincirlerin katlanarak üç boyutlu bir forma ulaşmasıyla ortaya çıkar. Dört polipeptid zincirinin birleşerek oluşturduğu tek bir molekül ise dördüncül yapıyı oluşturur (26). Erişkin hemoglobininin yaklaşık %97'sini hemoglobin A ( $\alpha_2\beta_2$ ), geri kalanları ise minör erişkin hemoglobini HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) ve fetal hemoglobin olan HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) oluşturur (27). %3.4'e kadar HbA<sub>2</sub> değeri normal kabul edilir. HbF doğumdan sonra giderek azalır, bir yaşından sonra %2'yi geçmez (28).

### **Hemoglobinopatilere Genel Yaklaşım**

Hemoglobinin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları hemoglobinopatilere yol açar. Hemoglobinopatiler genellikle globin gen kümelerindeki herediter bozukluk sonucu ortaya çıkar. Ancak methemoglobinemilerde ve hematolojik malignansilerde gözleendiği şekilde edinsel hemoglobinopatiler de vardır. Hemoglobinopatilerde klinik bulgular çok değişkendir; hiçbir klinik bulgu olmayabileceği gibi, ağır multisistem hastalığı şeklinde bulgu verip, erken ya da intrauterin ölümlere kadar varan klinik bulgular gözlenebilmektedir. Hemoglobinopatiler tablo-6'da belirtildiği gibi 5 ana grupta sınıflandırılmaktadır (29).

**Tablo - 6:** Hemoglobinopatilerin sınıflandırılması

---

Yapısal hemoglobinopatiler
Talasemi sendromları
Talasemik Hb varyantları
Herediter Persistan HbF Sentezi
Edinsel Hemoglobinopatiler

---

Talasemiler, oldukça geniş genetik çeşitlilik gösteren otozomal resesif kalıtılan globin sentezinde bozuklukla seyreden sendromlardır. Sentezi bozulmuş olan globin zincirine göre adlandırılmaktadır. Klinikte önemli olan ve en sık görülen talasemiler  $\alpha$  ve  $\beta$  globin genleri ile ilgili alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) talasemilerdir. Alfa talasemi daha ziyade Uzak Doğu'da görülürken, beta talasemi Akdeniz ülkeleri, dolayısı ile Türkiye'de siktir (27,30).



Her bireyin genomunda, 16. kromozomların her birinde iki tane olmak üzere alfa globin geninin dört kopyası bulunur (7). Alfa talasemide en sık rastlanılan patoloji gen delesyonudur. Dört alfa geninden bir tanesi delesyona uğradığında sessiz talasemi, iki alfa geni delesyona uğradığında alfa talasemi taşıyıcılığı, alfa talasemi minör veya alfa talasemi trait olarak tanımlanmaktadır. Üç alfa geni delesyona uğradığında Hb H hastalığı, dört alfa geni de delesyona uğradıysa Hb Bart's (hidrops fetalis) hastalığı ortaya çıkar (27,31).

Beta globin geni 11 no'lu kromozomun üzerinde her bir homolog kromozom üzerinde birer tane olmak üzere iki tanedir. Beta globin genindeki hata sonucu hiç beta globin sentezlenmiyorsa ( $\beta^0$ ), sentez azalmışsa ( $\beta^+$ ) gen mutasyonu olarak belirtilmektedir. Eğer bir tane hatalı beta globin geni varsa beta talasemi minor (beta talasemi trait ya da beta talasemi taşıyıcılığı), iki gen de hatalı ise beta talasemi major hastalığı meydana gelmektedir (32). Talasemi major'da transfüzyon gerektirecek düzeyde ileri derecede hipokrom mikrositer anemi ve bebeklikten itibaren gelişme geriliği, kemik deformitesi, hepatosplenomegalinin eşlik ettiği ağır bir klinik tablo mevcuttur.

Talasemi minör klinik bulgu vermez ve laboratuvar incelemesinde hipokrom mikrositer anemi görülür. Talasemi intermedia ise klinik ve laboratuvar olarak her ikisinin arasında kalan hastalar olarak tanımlanmaktadır (33).

### **Beta Talasemi Minör Tanımı**

Beta talasemi minör (beta talasemi trait, beta talasemi taşıyıcılığı), otozomal resesif kalıtılmaktadır. Her iki beta globin geninden birinde  $\beta^0$  ya da  $\beta^+$  mutasyonu mevcuttur. Genel olarak bulgu vermeyen, laboratuvar tetkiklerinde hipokrom mikrositer anemi, HbA<sub>2</sub>'de yükseklik saptanan hafif bir beta talasemi formudur (33).

### **Beta Talasemi Minör Epidemiyolojisi**

1936'da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri ilk talasemik hasta vakalarının Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini görüp yunanca Akdeniz anlamına gelen "Thalas" sözcüğünden yola çıkarak, bu hastalığa thalasemia adını

vermişlerdir (34). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda hastalığın yalnızca Akdeniz ve çevresinde değil, Ortadoğu, Hindistan, Çin, Güneydoğu Asya gibi malarmanın sık olduğu ülkelerle, Avrupa ve Amerikada da sık olarak görüldüğü bildirilmiştir (35,36). Dünya popülasyonunun yaklaşık %3 kadarı 150 milyon beta talasemi geni taşıyıcısıdır. Bu genler özellikle İtalya ve Yunanistan'da yaşayanlarda daha siktir. Taşıyıcıların en yüksek prevalansı azalan sıklıkta olmak üzere şu sıradadır; Sardunya'da %11-34, Po nehrinin yakınındaki delta bölgesinde %20 ve Sicilya'da %10'dur. Yunanistan'da prevalans değişken olup güney ve orta Kıbrıs'ta olduğu gibi %5-15 arasında değişmektedir (37). Türkiye'de ilk beta talasemi taşıyıcılığı prevalansı çalışmasında oran %2.1 bulunmuştur (38). Daha sonra yapılan çalışmalarda bölgelere ve illere göre beta talasemi taşıyıcılığı yaklaşık olarak %0.5-%10.3 arasında değişen sıklıklarda bulunmuştur (39,40).

### **Talasemi Minörün Laboratuvar Bulguları**

Beta talasemi minörde hafif düzeyde (Hb 10-14gr/dl) hipokrom mikrositer anemi görülmektedir . Yüksek eritrosit sayısı (RBC  $>5 \times 10^6$ /ml ) ile MCV (ortalama eritrosit hacmi değeri 55-75 fl) ve MCH azalma en karakteristik bulgudur. Retikülosit sayısı nadiren yüksek bulunur. Periferik yaymada eritrositlerde mikrositoz, orta şiddette hipokrominin yanı sıra bazofil noktalar ve değişik oranda hedef hücreleri, anizositoz, poikilositoz, ovalositoz ve eliptositoz görülür (41,42). Hemogloblin elektroforezinde HbA<sub>2</sub> değeri %3.5 üzerinde bulunmaktadır (43).

### **Talasemi Minörün Klinik Bulguları**

Talasemi minörde normal şartlarda klinik bulgu görülmez (44). Fakat gebelik enfeksiyon gibi stres hallerinde anemi semptomları görülebilmektedir (45).

## **MİKROSİTER ANEMİLERDE AYIRICI TANI**

Mikrositer anemiler dünyadaki en yaygın anemilerdir. Mikrositer anemilerin en sık sebebi demir eksikliği anemidir. Demir eksikliği anemisi dışında mikrositer anemi yapan en sık neden talasemilerdir. Kronik hastalık anemisi de mikrositer anemi yapabilir ancak genelde normokrom normositer anemi görülmektedir (25,46).

Talasemiler Akdeniz ülkelerinde sıklıkla görülmektedir (47). Tam kan sayımına bakıldığında talasemilerde RDW genellikle normal iken demir eksikliğinde (>%16) yüksektir. RBC ise talasemilerde ( $>5 \times 10^6/\text{ml}$ ) demir eksikliği anemisine göre yüksektir (48). Mikrositer anemi yapan alfa talasemi minörde HbA<sub>2</sub> ve demir parametreleri normaldir. Ayırıcı tanısı genetik tetkikler, aile taraması ve diğer mikrositer anemi nedenlerinin dışlanmasına dayanmaktadır (34,21). Yaygın görülen mikrositer anemilerin karşılaştırılması tablo-7’de verilmiştir.

**Tablo - 7:** Yaygın görülen mikrositer anemilerin karşılaştırılması (48)

	Demir eksikliği anemisi	Beta Talasemi minör	Kronik hastalık anemisi
MCV	Azalmış	Azalmış	Normal ya da azalmış
RBC	Azalmış	Artmış	Azalmış
Serum demir	Azalmış	Normal	Azalmış
Ferritin	Azalmış	Normal	Normal ya da artmış
Transferin	Artmış	Normal	Normal
Kemik İliği Demiri	Yok	Normal	Normal
TDBK	Artmış	Normal	Azalmış
Hb A <sub>2</sub>	Normal-azalmış	Artmış	Normal

Demir eksikliği anemisi (DEA) ve BTM ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinden elde edilen Mentzer İndeks (MI), Green & King İndeks (G&K), England & Fraser İndeks (E&F), RDW İndeks (RDWI), Ricerca İndeks (RI) , Srivastava İndeks (SI), Shine & Lal İndeks (S&L) açısından 1970’den buyana yapılan bazı çalışmalarda %100’e varan seçicilik ve duyarlılıkta saptanmıştır (49-57). Eritrosit indekslerinin hesaplanması tablo-8’de gösterilmiştir.

**Tablo - 8:** Eritrosit indekslerinin hesaplanması

Mentzer İndeks (MI)	$\text{MCV}/\text{RBC}$
Green & King İndeks (G&K)	$\text{MCV}^2 \times \text{RDW} / 100 \times \text{Hb}$
England & Fraser İndeks (E&F)	$\text{MCV} - \text{RBC} - 5\text{Hb} - 3.4$
RDW İndeks (RDWI)	$\text{MCV} \times \text{RDW} / \text{RBC}$
Ricerca İndeks (RI)	$\text{RDW} / \text{RBC}$
Srivastava İndeks (SI)	$\text{MCH} / \text{RBC}$
Shine & Lal İndeks (S&L)	$\text{MCV}^2 \times \text{MCH} / 100$

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Haziran 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğinde demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör tanısı alan hastalar ile Denizli İl Sağlık Müdürlüğü Evlendirme Öncesi Talasemi Tarama Merkezi'nde beta talasemi minör tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur alındı. Talasemi minörlü hastalarda hemoglobin düzeyi 9 gr/dl altına düşmediği için bu düzeyin altındaki anemilerde talasemi minör ve demir eksikliği ayırımı çok fazla problem teşkil etmemektedir. Bu nedenle araştırmaya hemoglobin düzeyi bayanlar için 9-12 gr/dl, erkekler için 9-14 gr/dl arasında olan ve MCV değeri 80 fl altındaki hastalar dahil edildi. Ferritin düzeyi 10 ng/dl'nin altında olan ve demir replasmanı verildikten sonra MCV ve Hb değeri normale dönen hastalar demir eksikliği anemili (DEA) hasta grubuna dahil edildi. Ferritin düzeyi 10 ng/dl üzerinde, HbA<sub>2</sub> düzeyleri %3.5 ve üzeri olan hastalar beta talasemi minör (BTM) tanılı hasta grubuna dahil edildi. Ferritin düzeyi 10 ng/ml'den düşük HbA<sub>2</sub>'si yüksek hastalar da demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hasta grubuna dahil edildi. Demir eksikliği olan beta talasemi minörlü hastalara demir tedavisi verildi ve bunlardan tedavi sonrası kontrole gelen ve demir eksikliği düzelen hastaların hemogram ve ferritin değerleri kaydedildi.

Çalışmada kullanılan tüm hemogram değerleri standart olarak "Cell-dyn Sapphire" ve ferritin değerleri "Architect-cı 8200" cihazlarından elde edildi. HbA<sub>2</sub> ise Aglien T-1200 cihazı ile ve kromatografik olarak ölçüldü. Tüm hasta gruplarında sırasıyla Hemoglobin, RBC, MCV, RDW değerleri standart bir forma kaydedildi. Mevcut bu değerlerle hastaların Mentzer İndeks (MI), Green&King İndeks (G&K), England&Fraser İndeks (E&F), RDW İndeks (RDWI), Ricerca İndeks (RI), Srivastava İndeks (SI), Shine&Lal İndeks (S&L) değerleri tablo-8'deki formüller kullanılarak hesaplandı.

Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör tanısı için referans laboratuvar testlerimize (ferritin ve HbA<sub>2</sub>) göre tanı alan hastalarımızda hesapladığımız eritrosit

indeksi rakamlarıyla tablo-9'da belirtilen DEA ve BTM ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin pozitif – negatif kabul edilen değerlerine göre hastalar belirlenmiştir.

**Tablo - 9:** DEA ve BTM ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin pozitif – negatif kabul edilen referans değerleri

Eritrosit indeksleri	DEA		BTM	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
RBC( $10^6/ml$ )	<5	>5	>5	<5
RDW(%)	>14	<14	<14	>14
MI	>13	<13	<13	>13
S&L	>1530	<1530	<1530	>1530
E&F	>0	<0	<0	>0
G&K	>72	<72	<72	>72
RDWI	>220	<220	<220	>220
SI	>3.8	<3.8	<3.8	>3.8
RI	>4.4	<4.4	<4.4	>4.4

Referans testlere göre DEA ve BTM tanısı olan hastalarda eritrosit indekslerine göre DEA ve BTM tanısı için doğru pozitif, doğru negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif saptanan hastaların değerlendirmesi tablo-10'da açıklanmıştır.

**Tablo - 10:** Referans testlere göre DEA ve BTM tanısı olan hastalarda eritrosit indekslerine göre DEA ve BTM tanısı için doğru pozitif, doğru negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif saptanan hastaların değerlendirilmesi

Eritrosit indekslerinin değerlendirilmesi	DEA tanısında	BTM tanısında
Doğru pozitif	Referans testlerimize göre DEA tanısı olan ve eritrosit indeksi değerlerine göre DEA tanısı olan hastalar	Referans testlerimize göre BTM tanısı olan ve eritrosit indeksi değerlerine göre BTM tanısı olan hastalar
Doğru negatif	Referans testlerimize göre DEA tanısı olmayan ve eritrosit indeksi değerlerine göre DEA tanısı olmayan hastalar	Referans testlerimize göre BTM tanısı olmayan ve eritrosit indeksi değerlerine göre BTM tanısı olmayan hastalar
Yanlış pozitif	Referans testlerimize göre DEA tanısı olmayan ve eritrosit indeksi değerlerine göre DEA tanısı olan hastalar	Referans testlerimize göre BTM tanısı olmayan ve eritrosit indeksi değerlerine göre BTM tanısı olan hastalar
Yanlış negatif	Referans testlerimize göre DEA tanısı olan ve eritrosit indeksi değerlerine göre DEA tanısı olmayan hastalar	Referans testlerimize göre BTM tanısı olan ve eritrosit indeksi değerlerine göre BTM tanısı olmayan hastalar

Eritrosit indekslerinin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri, Youden's indeksi ve tablo-11'deki gibi hesaplandı.

**Tablo - 11:** Eritrosit indekslerinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler

Sensitivite (duyarlılık)	doğru pozitif/(doğru pozitif+yanlış negatif)
Spesifite (seçicilik)	doğru negatif/(doğru negatif+yanlış pozitif)
Pozitif prediktif değer	doğru pozitif/(doğru pozitif+yanlış pozitif)
Negatif prediktif değer	doğru negatif/(doğru negatif+yanlış negatif)
Youden's indeks	(sensivite+spesifite) -100

DEA ile DETM hasta grubu karşılaştırılırken DETM hastalarında BTM için aldığımız referans değerler göz önüne alınmıştır. Eritrosit indekslerinin demir eksikliği olan beta talasemi minörlü hastada beta talasemi minörü ayırt etme düzeyi araştırılmak istenmiştir. Beta talasemi minör (BTM) hasta grubu ile DETM hasta grubu karşılaştırılırken DETM hastalarında DEA için olan referans değerler alınmıştır.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Hb değerlendirilirken tanımlayıcı ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Eritrosit indekslerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif, negatif prediktif, youden indeks değerleri hesaplandı. Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hasta grubunda demir tedavisi ile demir eksikliği düzelen hastaların tedavi öncesi ve sonrası eritrosit indekslerinin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda ki-kare testi (Mc-Nemar) ile %95 güven aralığında  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Araştırmaya demir eksikliği anemisi tanılı; 17-85 yaş arası ortalama Hb değeri  $10.8 \pm 0.9$  gr/dl olan toplam 52 (42 kadın, 10 erkek) hasta, beta talasemi minör tanılı 17-75 yaş arası ortalama Hb değeri  $12.0 \pm 1.2$  gr/dl olan toplam 113 (63 kadın, 50 erkek) hasta ile demir eksikliği olan beta talasemi minör tanılı 17-45 yaş arası ortalama Hb değeri  $10.5 \pm 1.3$  gr/dl olan toplam 23 (23 kadın) hasta dahil edilmiştir. Ayrıca demir eksikliği olan beta talasemi minör tanılı hastalardan demir tedavisi sonrası kontrole gelen 9 hastanın tedavi öncesi ve sonrası eritrosit indeksleri karşılaştırılmıştır. Hastaların hematolojik değerleri tablo-12’de gösterilmiştir.

**Tablo - 12:** Hastaların hematolojik değerleri

	DEA	BTM	DETM	DETM T.Ö.	DETM T.S.
	O $\pm$ SS	O $\pm$ SS	O $\pm$ SS	O $\pm$ SS	O $\pm$ SS
	Aralık	Aralık	Aralık	Aralık	Aralık
Hb	$10.8 \pm 0.9$	$12.0 \pm 1.2$	$10.5 \pm 1.3$	$10.8 \pm 0.8$	$11.2 \pm 0.7$
(gr/dl)	(9.1-11.9)	(9.7-13.9)	(9.1-13.0)	(9.5-11.8)	(9.9-12.3)
Hct	$33.3 \pm 2.7$	$36.3 \pm 5.2$	$32.2 \pm 2.7$	$32.5 \pm 2.3$	$34.6 \pm 1.6$
(%)	(27.3-38.6)	(27.8-42.6)	(23.5-36.9)	(29.1-36.9)	(32.2-37.7)
RBC	$4.5 \pm 0.4$	$5.7 \pm 0.7$	$5.2 \pm 0.3$	$5.2 \pm 0.3$	$5.5 \pm 0.2$
( $10^6$ /ml)	(3.7-5.5)	(3.9-7.3)	(4.6-6.2)	(4.6-5.7)	(5.2-5.8)
MCV	$74.1 \pm 2.3$	$63.4 \pm 3.6$	$61.3 \pm 5.6$	$62.6 \pm 6.5$	$63.2 \pm 3.0$
(fl)	(63.3-88.5)	(55.0-76.1)	(49.5-75.1)	(54.0-75.1)	(58.6-68.2)
MCH	$24.1 \pm 2.3$	$21.0 \pm 1.6$	$20.7 \pm 3.6$	$20.7 \pm 2.4$	$24.1 \pm 2.3$
(pg)	(18.5-30.2)	(17.5-25.9)	(12.8-31.5)	(17.1-25.2)	(17.5-25.9)
RDW	$15.0 \pm 2.2$	$15.7 \pm 2.8$	$16.5 \pm 2.9$	$16.0 \pm 1.6$	$17.5 \pm 5.8$
(%)	(11.2-22.7)	(12.1-32.5)	(13.1-25.2)	(13.3-17.8)	(13.6-32.1)
Ferritin	$4.9 \pm 1.9$	$78.0 \pm 92.0$	$5.5 \pm 2.1$	$4.6 \pm 1.6$	$79.4 \pm 82.5$
(ng/ml)	(2.1-9.8)	(10.1-562.0)	(1.9-9.6)	(2.7-8.3)	(16.2-271.4)



Tüm hasta gruplarında eritrosit indekslerinin referanslara göre hasta sayıları tablo-13' de belirtilmiştir.

**Tablo - 13:** Eritrosit indekslerinin referans değerlerine göre hasta sayıları

Eritrosit indeksleri referans değerleri	DEA (n=52)	BTM (n=113)	DETM (n=23)	DETM T.Ö. (n=9)	DETM T.S. (n=9)
RBC>5	7(%13.5)	96(%84.9)	19(%82.6)	9(%100)	9(%100)
RBC<5	45(%86.5)	17(%15.1)	4(%17.4)	0(%0.0)	0(%0.0)
RDW>14	32(%61.5)	39(%34.6)	6(%26.4)	2(%22.2)	5(%55.6)
RDW<14	20(%38.5)	74(%65.4)	17(%73.9)	7(%77.8)	4(%44.4)
MI>13	49(%94.2)	13(%11.6)	2(%8.7)	9(%100)	8(%88.9)
MI<13	3(%5.8)	100(%88.4)	21(%91.3)	0(%0.0)	1(%11.1)
S&L>1530	16(%30.7)	0(%0.0)	0(%0.0)	0(%0.0)	0(%0.0)
S&L<1530	36(%69.3)	113(%100)	23(%100)	9(%100)	9(%100)
E&F>0	52(%100)	32(%28.4)	9(%29.1)	4(%44.4)	4(%44.4)
E&F<0	0(%0.0)	81(%71.6)	14(%60.9)	5(%55.6)	5(%55.6)
G&K>65	41(%78.8)	15(%25.5)	3(%13.3)	0(%0.0)	1(%11.1)
G&K<65	11(%21.2)	98(%74.5)	20(%86.7)	9(%100)	8(%88.9)
RDWI>220	38(%61.5)	13(%11.6)	4(%39.1)	0(%0.0)	1(%11.1)
RDWI<220	14(%38.5)	100(%88.4)	19(%60.9)	9(%100)	8(%88.9)
SI>3.8	50(%96.7)	59(%52.3)	9(%39.1)	5(%55.6)	3(%33.4)
SI<3.8	2(%3.3)	54(%47.7)	14(%60.9)	4(%44.4)	6(%66.6)
RI>4.4	1(%2.0)	3(%2.7)	1(%0.0)	0(%0.0)	1(%11.1)
RI<4.4	51(%98.0)	110(%97.3)	22(%100)	9(%100)	8(%88.9)

Demir eksikliği anemisi (DEA) hastaları ve BTM hastalarının, indeks değerlerinin (RBC, RDW, MI, S&L,G&K, E&F, RDWI, SI, RI), seçicilik (spesifite), duyarlılık (sensitivite), PPD, NPD, YI değerleri hesaplanarak, tablo-14 de belirtildi

**Tablo - 14:** DEA ve BTM hastalarında eritrosit indekslerinin seçicilik(spesifite), duyarlılık (sensitivite), PPD, NPD, YI değerleri

Eritrosit indeksleri	Seçicilik %	Duyarlılık %	PPV %	NPV %	YI
MI					
DEA	88.4	94.2	79.0	97.0	82.6
BTM	94.2	88.4	97.0	79.0	
E&F					
DEA	71.6	100	61.9	100	71.6
BTM	100	71.6	100	61.9	
RBC					
DEA	84.9	86.5	72.5	93.2	71.4
BTM	86.5	84.9	93.2	72.5	
RDWI					
DEA	88.4	73.0	92.6	87.7	61.4
BTM	73.0	88.4	87.7	92.6	
G&K					
DEA	74.5	78.8	73.2	89.9	53.3
BTM	78.8	74.5	89.9	73.2	
SI					
DEA	47.7	96.1	45.8	96.4	43.8
BTM	96.1	47.7	96.4	45.8	
S&L					
DEA	100	30.7	100	75.8	30.7
BTM	30.7	100	75.8	100	
RDW					
DEA	65.4	61.5	45.0	78.7	26.9
BTM	61.5	65.4	78.7	45.0	
RI					
DEA	97.3	0.0	25.0	68.3	-2.7
BTM	0.0	97.3	68.3	25.0	

Demir eksikliği anemisi (DEA) hasta grubu ile BTM+DETm hasta grupları arasında eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıdaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD, YI değerleri hesaplanarak, tablo-15’de belirtildi. Beta talasemi minör varlığı DEA+DETm hasta grubunda değerlendirilirken BTM için olan referans değerlerine göre seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri hesaplanmıştır.

**Tablo - 15:** DEA ve BTM+DETM hastalarında eritrosit indekslerinin seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri

Eritrosit indeksleri	Seçicilik %	Duyarlılık %	PPV %	NPV %	YI
MI					
DEA	88.9	94.2	98.3	76.5	83.1
BTM+DETM	94.2	88.9	76.5	98.3	
RBC					
DEA	84.5	86.5	68.1	94.2	71.0
BTM+DETM	86.5	84.5	94.2	68.1	
E&F					
DEA	69.8	100	69.4	100	69.8
BTM+DETM	100	69.8	100	69.4	
G&K					
DEA	86.7	78.8	69.4	91.4	65.5
BTM+DETM	78.8	86.7	91.4	69.4	
RDWI					
DEA	87.5	73.0	89.4	69.0	60.5
BTM+DETM	73.0	87.5	69.0	89.4	
SI					
DEA	50.0	96.1	42.3	97.1	46.1
BTM+DETM	96.1	50.0	97.1	42.3	
S&L					
DEA	100	30.7	100	79.0	30.7
BTM+DETM	30.7	100	79.0	100	
RDW					
DEA	66.9	61.5	41.5	81.9	28.4
BTM+DETM	61.5	66.9	81.9	41.5	
RI					
DEA	97.0	0.0	20.0	72.1	-3.0
BTM+DETM	0.0	97.0	72.1	20.0	

Beta talasemi minör (BTM) hasta grubu ile DEA+DETM hasta grupları arasında eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıdaki sensitivite, spesifite, PPD, NPD, YI değerleri hesaplanarak, tablo-16'da belirtildi. Demir eksikliği anemisi varlığı DEA+DETM hasta grubunda değerlendirilirken DEA için olan referans değerlerine göre seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri hesaplanmıştır.

**Tablo - 16:** BTM ve DEA+DETM hastalarında eritrosit indekslerinin seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri

Eritrosit indeksleri	Seçicilik %	Duyarlılık %	PPV %	NPV %	YI
G&K					
BTM	86.7	74.5	75.9	74.5	61.2
DEA+DETM	74.5	86.7	74.5	75.9	
MI					
BTM	68.0	88.4	78.6	79.6	56.4
DEA+DETM	88.4	68.0	79.6	78.6	
E&F					
BTM	81.3	71.6	85.2	65.5	52.9
DEA+DETM	71.6	81.3	65.5	85.2	
RBC					
BTM	65.3	84.9	78.6	74.2	50.2
DEA+DETM	84.9	65.3	74.2	78.6	
RDWI					
BTM	56.0	88.4	75.1	76.3	44.4
DEA+DETM	88.4	56.0	76.3	75.1	
SI					
BTM	78.6	47.7	77.1	50.0	26.3
DEA+DETM	47.7	78.6	50.0	77.1	
S&L					
BTM	21.3	100	65.6	100	21.3
DEA+DETM	100	21.3	100	65.6	
RDW					
BTM	50.6	65.4	66.6	49.3	15.4
DEA+DETM	65.4	50.6	49.3	66.6	
RI					
BTM	0.0	97.3	60.1	40.0	-2.7
DEA+DETM	97.3	0.0	40.0	60.1	

Demir eksikliği anemisi (DEA) hasta grubu ile DETM hasta grupları arasında eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıdaki sensitivite, spesifite, PPD, NPD, YI değerleri hesaplanarak, tablo-17’de belirtildi. Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hasta grubunda BTM varlığı açısından değerlendirilirken BTM için olan referans değerlere göre seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri hesaplanmıştır

**Tablo - 17:** DEA ve DETM hastalarının eritrosit indekslerinin, seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD, YI değerleri

Eritrosit indeksleri	Seçicilik %	Duyarlılık %	PPV %	NPV %	YI
MI					
DEA	91.3	94.2	96.0	87.5	85.5
DETM	94.2	91.3	87.5	96.0	
RBC					
DEA	82.6	86.5	91.8	73.0	78.3
DETM	86.5	82.6	73.0	91.8	
G&K					
DEA	86.9	78.8	93.1	64.5	65.7
DETM	78.8	86.9	64.5	93.1	
E&F					
DEA	60.8	100	85.2	100	60.8
DETM	100	60.8	100	85.2	
SI					
DEA	60.8	96.1	84.7	87.5	56.9
DETM	96.1	60.8	87.5	84.7	
RDWI					
DEA	82.6	73.0	90.4	57.5	55.6
DETM	73.0	82.6	57.5	90.4	
RDW					
DEA	73.9	61.5	84.2	45.9	35.4
DETM	61.5	73.9	45.9	84.2	
S&L					
DEA	100	30.7	100	38.9	30.7
DETM	30.7	100	38.9	100	
RI					
DEA	95.6	0.0	50.0	30.1	-4.4
DETM	0.0	95.6	30.1	50.0	

Beta talasemi minör (BTM) hasta grubu ile DETM hasta grupları arasında eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıdaki sensitivite, spesifite, PPD, NPD, YI değerleri hesaplanarak, tablo-18'de belirtildi. Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hasta grubunda DEA varlığı açısından değerlendirilirken DEA için olan referans değerlere göre seçicilik, duyarlılık, PPD, NPD hesaplanmıştır.

**Tablo - 18:** BTM ve DETM hastalarının eritrosit indekslerinin seçicilik, duyarlılık PPD, NPD, YI değerleri

Eritrosit indeksleri	Seçicilik %	Duyarlılık %	PPV %	NPV %	YI
E&F					
BTM	39.1	71.6	85.2	21.9	10.7
DETM	71.6	39.1	21.9	85.2	
RDWI					
BTM	17.3	88.4	84.0	23.5	5.7
DETM	88.4	17.3	23.5	84.0	
RBC					
BTM	17.3	84.9	83.4	19.0	2.2
DETM	84.9	17.3	19.0	83.4	
RI					
BTM	0.0	97.3	83.3	25.0	-2.7
DETM	97.3	0.0	25.0	83.3	
RDW					
BTM	26.0	65.4	81.3	13.3	-8.6
DETM	65.4	81.3	65.4	81.3	
MI					
BTM	0.0	88.4	83.3	13.3	-11.6
DETM	88.4	0.0	13.3	83.3	
G&K					
BTM	13.0	74.5	83.0	16.6	-12.5
DETM	74.5	13.0	16.6	83.0	
SI					
BTM	39.1	47.7	79.4	13.2	-13.2
DETM	47.7	39.1	13.2	79.4	
S&L					
BTM	0.0	100	83.0	0.0	-17.0
DETM	100	0.0	0.0	83.0	

Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hastaların tedavi öncesi ve sonrası eritrosit indeksleri açısından YI değerlerini bağımlı gruplarda ki-kare (Mc-Nemar) testi ile karşılaştırdığımızda  $p > 0.05$  olarak bulunmuştur; anlamlı farklılık saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Anemilerin en yaygın şekli mikrositer anemilerdir. Mikrositer anemilerin en sık sebebi ise demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği anemisi dışında mikrositer anemi yapan en sık neden talasemilerdir (25,48). Akdeniz ülkelerinde yaygın olarak görülen beta talasemi minör; ülkemizde ortalama %2.1 sıklıkta görülmektedir (38). Bu oran Akdeniz illerinde Türkiye ortalamasının üzerindedir (Muğla %8.9, Antalya %12, Antakya %7.6, Adana %5.5, Mersin %3.7 ve Denizli'de %3) (58). Beta talasemi minör hafif derecede anemi ve mikrositozla seyredir. Benzer şekilde mikrositoz yapan demir eksikliği anemisinin beta talasemi minörden ayırıcı tanısının yapılması gerekliliği ülkemizde klinik pratikte sık karşılaştığımız bir durumdur.

Beta talasemi minör ile demir eksikliği anemisinin ortak özellikleri hipokromi (MCH<26pg) ve mikrositoz (MCV<80) dur. Talasemi ile ilgili evlilik öncesi veya okul çağı taramaları gibi toplum taramalarında birinci adım elektronik kan sayım cihazları ile hipokromi ve/veya mikrositozu olan olguların belirlenmesidir. İkinci adım ise bu olguların demir eksikliği veya talasemi minör açısından ayırıcı tanılarının yapılmasıdır. Bu ayırımın en güvenilir ve kesin yöntemi serum ferritin ve HbA<sub>2</sub> düzeyinin ölçülmesidir. Ancak bu ölçümlerin her yerde yapılamaması ve maliyet yüksekliği nedeniyle, 1970'li yıllardan itibaren eritrosit parametreleri kullanılarak her yerde uygulanabilen daha basit matematiksel formüller geliştirilmiştir. Bu formüllerin geliştirilmesinde ilham kaynağı olan bulgular, demir eksikliği ile talasemi minör arasında eritrosit indeksleri açısından var olan 3 önemli farklılıktır. Bunlar talasemi minörde eritrosit sayısının daha fazla olması, anizositozun göstergesi olan RDW'nin daha düşük olması ve MCV'nin Hb düzeyi ile orantısız olarak aşırı düşük olmasıdır. Bu özelliklerden yola çıkılarak eritrosit sayısı, MCV, Hb ve RDW değerlerinden birisi, ikisi veya 3'nün yer aldığı matematiksel formüller geliştirilmiştir. Bu formülleri geliştiren yazarların her biri kendi formülünün ayırıcı tanıda yüksek oranda etkin olduğunu bildirmişlerdir (49-57). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu veriler doğrulanamamış ve daha düşük oranlar elde edilmiştir. Son yıllarda bu konu yeniden güncel hale gelmiş ve tüm formülleri aynı hasta grubuna uygulayarak hangi formülün daha etkin olduğunu araştıran yayınlarda farklı ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Talasemi minörde

hematolojik fenotip ile mutasyon tipi arasında ilişki olabileceği, değişik toplumlarda ve coğrafi bölgelerde belirli mutasyonların daha çok görülmesi nedeniyle eritrosit indekslerinde de farklılıklar olabileceği, çalışmalardaki farklılıkların da bundan kaynaklanabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Buradan yola çıkarak talasemi minör oranı yüksek olan bölgemizde daha önceden bildirilen 9 eritrosit indeksinin (MI, E&F, RBC, G&K, RDWI, RI, SI, RDW, S&L) demir eksikliği ve talasemi minör hastalarının ayırıcı tanısındaki rollerini araştırmak için bu çalışma planlandı.

Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin değerlendirildiği araştırmamızda üç hasta grubunu karşılaştırdık. Bunlardan biri demir eksikliğiyle beta talasemi minörün birlikte olduğu (DETM) hasta grubu olup, diğer ikisi demir eksikliği anemisi (DEA) ve beta talasemi minör (BTM) hasta gruplarıdır. Ayrıca demir eksikliği ve beta talasemi minörün birlikte olduğu hasta grubunda demir tedavisinden sonra elde edilen eritrosit indeksleri ile tedavi öncesi değerleri de karşılaştırdık. Daha önce bu konuda yapılan araştırmalardan hiçbirisinde demir eksikliği ile talasemi minör birlikteliği incelenmemiştir. Bu nedenle bu çalışmanın özgünlüğünü talasemi minörlü hastalarda gelişen demir eksikliğinin eritrosit indekslerini nasıl etkilediğinin araştırılması oluşturmaktadır.

Youden indeks hem seçicilik hem de duyarlılık içerdiği için bir tekniğin ya da formülün geçerliliğini ve doğruluğunu değerlendirmede en uygun ölçüm yöntemi olarak kabul edilmektedir. Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör hasta gruplarının eritrosit indekslerini karşılaştırdığımızda YI açısından en yüksek değerler sırasıyla MI (%82.6) > E&F (%71.6) > RBC (%71.4) > G&K (%61.4) > RDWI (%53.3) > SI (%43.8) > S&L (%30.7) > RDW (%26.9) > RI (%-2.7) olarak bulunmuştur. Youden indeks en yüksek olan MI ve E&F formüllerinin ortak özelliği eritrosit sayısı ve MCV değerlerini kullanmalarıdır. Bu durum demir eksikliği ve talasemi minör ayırımında en yararlı parametrelerin eritrosit sayısı ve MCV değerleri olduğunu göstermektedir. Sadece bu iki parametreye bakarak herhangi bir formül kullanılmadan yüksek olasılıkla doğru bir ayırım yapılabilecektir. Nitekim RBC'nin YI değeri %71.4 bulunmuştur.



Bugüne kadar yapılmış BTM ve DEA ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin değerlendirildiği diğer çalışmalardan farklı olarak araştırmamızda DETM olan hasta grubunda da eritrosit indeksleri değerlendirilmiştir. Beta talasemi minör (BTM) oranının yüksek olduğu toplumlarda demir eksikliği ile birliktelik pratikte sık karşılaşılan bir durumdur. Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hasta grubunu BTM hasta grubuyla karşılaştırdığımızda eritrosit indekslerinin YI değerleri E&F (%10.7) > RDWI (%5.7) > RBC (%2.2) > RI (%-2.7) > RDW (%-8.6) > MI (%-11.6) > G&K (%-12.5) > SI (%13.2) > S&L (%-17.0) olarak düşük bulunmuştur. Youden indeks değerlerinin oldukça düşük olmasının nedeni DETM hasta grubunda eritrosit indekslerinin referans değerlerinin altında ve üstünde olan hasta yüzde oranlarının tablo-13'de olduğu gibi BTM hasta grubuna benzer olmasından kaynaklanmaktadır. Sonuçta; DETM hasta grubunda demir eksikliği olmasına rağmen, eritrosit indeks değerlerinin BTM hastalarından farklı olmadığı görülmüştür.

Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hasta grubunu DEA grubuyla karşılaştırdığımızda BTM varlığını tespit etmede yüksek YI değerlerinin olduğu görülmektedir. Demir eksikliği anemisi (DEA) ve DETM hasta gruplarının eritrosit indekslerinin YI değerleri MI (%85.5) > RBC (%78.3) > G&K (%65.7) > E&F (%60.8) > SI (%56.9) > SI (%56.9) > RDWI (%55.6) > RDW (%35.4) > S&L (%30.7) > RI (%-4.4) olarak bulunmuştur. Bunun nedeni de DETM hasta grubunda eritrosit indekslerinin referans değerlerinin altında ve üstünde olan hasta yüzde oranlarının tablo-13'de olduğu gibi DEA hasta grubundan farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu YI değerleri DEA ve BTM hastaları arasında bulduğumuz YI değerlerine yakın çıkmıştır.

Sonuçta; DETM hasta grubunda DEA olmasına rağmen, DEA hastalarından farklı eritrosit indeks değerlerinin olduğu görülmüştür. Tüm bu sonuçlara bakıldığında DEA ve BTM için ayırıcı tanıda yüksek olan eritrosit indekslerinin her iki hastalığı birlikte taşıyan DETM hastalarında da BTM varlığını tespit etmede yüksek, ancak DEA varlığını tespit etmede düşük YI değerlerine sahip olduğu görülmektedir.

Beta talasemi minör hasta grubuyla, (DETM+DEA) hasta grubu arasında eritrosit indeksleri değerlendirilerek yalnız BTM tanılı hastaların DETM veya DEA'li hastalardan ayırt edilemeyeceğine bakılmıştır. DEA için olan eritrosit indeksi referans değerlerine göre (DETM+DEA) hasta grubunda spesifite, sensitivite hesaplanmıştır. Beta talasemi minör (BTM) hasta grubu ve (DETM+DEA) hasta grubunun eritrosit indeksi YI değerleri G&K (%61.2) > MI (%56.4) > E&F (%52.9) > RBC (%50.2) > RDWI (%44.4) > SI (%26.3) > S&L (%21.3) > RDW (%15.4) > RI (%-2.7) olarak bulunmuştur. Bunlara göre de eritrosit indeksleriyle, yalnız DEA hastalarını (DETM+BTM) hastalarından ayırt etmemizin, yalnız BTM hastalarını (DETM+DEA) hastalarından ayırt etmemizden daha doğru sonuç vereceği görülmektedir. Buna göre DEA hasta grubu ile (BTM+DETM) hasta grubu arasındaki YI'lerin hesaplanması daha doğrudur. Eritrosit indekslerinin DEA hasta grubu ile (BTM+DETM) hasta grubu arasındaki YI değerleri MI (%83.1) > RBC (%71.0) > E&F (%69.8) > G&K (%65.5) > RDWI (%60.5) > SI (%46.1) > S&L (%30.7) > RDW (%28.4) > RI (%-3.0) olarak bulunmuştur.

Beta talasemi minör hastalarında MCV'nin ortalaması 63.4 fl, RBC'nin ortalaması  $5.7 \times 10^6$ /ml; DEA hastalarında MCV ortalama 74.1 fl, RBC ortalama  $4.5 \times 10^6$ /ml DETM hastalarında MCV ortalama 61.3 fl, RBC ortalama  $5.2 \times 10^6$ /ml olarak bulunmuştur. Bu rakamlardan da anlaşılacağı gibi MCV/RBC olarak hesaplanan MI'nin DEA ve BTM ayırıcı tanısında en yüksek ayırt edici indeks olarak çıkması DEA'ne göre BTM'de mikrositozun daha belirgin olması ve RBC değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hastalarında mikrositozun DEA hastalarına göre daha belirgin olması ve RBC'nin DEA gelişmesine rağmen yüksek değerlerini devam ettiriyor olması nedeniyle yalnız DEA hasta grubuyla karşılaştırıldığında en yüksek YI değerine sahip indeksin yine MI olduğu görülmektedir. Benzer şekilde RBC indeksinin de (BTM'de  $>5 \times 10^6$ /ml olması) DEA ile BTM arasında ve DEA ile DETM arasında ayırıcı tanıda yüksek YI değerine sahip olduğu görülmüştür.

Demir eksikliği anemisi ile BTM arasında ve DEA ile DETM arasında yüksek YI değerine sahip olan bir diğer indeks de E&F'dir. England & Fraser indeksi (MCV- RBC-5Hb -3.4) formülü ile hesaplanmakta olup içersinde MCV, RBC ve Hb

değerleri bulunmaktadır. Beta talasemi minör'de Hb ortalama değeri 12.0 gr/dl, DEA 10.8 gr/dl ve DETM'de 10.5 gr/dl'dir. Beta talasemi minör hasta grubunda DEA'ne göre Hb'nin daha yüksek, MCV'nin daha düşük olması ve RBC'nin daha yüksek olması her iki hasta grubu arasında E&F indeksinin farklı çıkmasına neden olmuştur. Demir eksikliği olan beta talasemi minör ve DEA hasta gruplarının E&F değerlerinin farklı çıkmasının nedeni de DETM de Hb değeri biraz daha düşük olmakla birlikte, BTM hastalarındaki bulgularla benzer şekilde MCV'nin daha düşük olması ve RBC'nin daha yüksek olmasıdır. Tüm bu sonuçlar mikrositozun ve RBC yüksekliğinin BTM'de Hb düşüklüğünden daha ön planda olmasından kaynaklanmaktadır (46). Demir eksikliğinin başlangıç dönemlerinde anemi olmasına karşın ölçülebilir mikrositoz saptanamadığı ancak demir eksikliğinin ilerleyen dönemlerinde mikrositozun geliştiği bilinmektedir (17,47). Bu da DEA bulgusu olarak mikrositozun BTM'de olduğu kadar belirgin gelişmediğini göstermektedir.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) anizositozun bir göstergesidir. Demir eksikliğinde bir taraftan sürekli eritrosit üretimi devam ederken bir taraftan da progressif olarak demir depoları azalmaktadır. Bu nedenle başlangıçta eritrositler normal boyutta iken giderek boyutu küçülmekte sonradan üretilenler daha mikrositik olmaktadır. Eritrositlerin ömrü 4 ay gibi uzun bir süreyi kapsadığı için, herhangi bir anda kanda boyutları giderek küçülen her boydan hücreler bir arada bulunabilmektedir. Ayrıca demir eksikliği poikilositoza da neden olmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği anemisinde RDW'nin normalden yüksek çıkması beklenen bir durumdur. Yapılan birçok çalışmada da demir eksikliğinde RDW'nin yüksek olduğu gösterilmiştir.(59-62) Bunun tersine BTM de doğuştan gelen defekt nedeniyle eritrosit üretiminde hiçbir dalgalanma olmadan sürekli olarak aynı boyutta hipokrom mikrositik eritrositler üretilmektedir. Bunun sonucu olarak BTM de teorik olarak RDW'nin normal olması beklenir (21,46,47). Bu nedenle RDW' nin DEA ile BTM' nin ayırıcı tanısındaki yeri bir çok araştırmada değerlendirilmiştir (63-68). Ancak beklenenin tersine yapılan bu araştırmaların çoğunda RDW'nin etkinliği düşük bulunmuş, YI değerleri %4-60 arasında değişmiştir. Araştırmamızda da BTM hastalarında RDW'nin yüksek olması nedeniyle RDW'nin YI değeri %26.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca G&K, RDWI, RI formüllerinde MCV, RBC, Hb parametreleri olmasına rağmen ilaveten RDW parametresi de kullanıldığı için benzer parametreleri

içeren MI, E&F, RBC indekslerinden nispeten düşük YI değerlerine sahip bulunmuştur. Eritrositoz, target hücre varlığı ve yüksek retikülosit sayısı gibi talassemi minörlü hastalarda da görülebilen diğer birçok faktörlerin varlığı RDW yüksekliğine yol açabilir. Bu durum talassemi minörlü bazı hastalarda RDW yüksekliğini izah edebilir.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde tek bir parametre olarak RDW'nin demir eksikliği ve beta talassemi minör ayırıcı tanısında yeterli etkinliğe sahip olmadığını söyleyebiliriz.

Shine & Lal indeksinin DEA ile BTM hastaları arasında ve DEA ile DETM hastaları arasında BTM'ü ayırt etme duyarlılığı %100 olmasına karşın özgüllüğü ve YI değeri %30.7 olarak düşük bulunmuştur. Bu da bize S&L indeksinin yüksek sensitivitesi nedeni ile yalnız BTM ve DETM tanılı hastalarda BTM varlığını kesin saptadığını; buna karşın düşük seçiciliği ile testin pozitif saptadığı hastalar içinde DEA hastalarının da olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak S&L indeksinin DEA ve BTM ayırıcı tanısı açısından etkinliği bu nedenle azalmış olmaktadır.

Demir eksikliği olan beta talassemi minör (DETM) hastalarında demir replasmanı ile demir eksikliği düzelen hastalarda tedavi öncesi ve sonrası eritrosit indeksleri YI değerlerini bağımlı gruplarda ki-kare (Mc-Nemar) testi ile karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da DETM'li hastalarda demir eksikliği olup olmamasının eritrosit indekslerinin değerlerini değiştirmedini göstermektedir.

Demir ve arkadaşlarının 2-16 yaşları arasında DEA tanılı 26 hasta ve BTM tanılı 37 hasta arasında eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıdaki etkinliklerini araştırdıkları çalışmada YI değerleri sırasıyla RBC (%82) > RDWI (%80) > G&K (%67) > E&F (%67) > MI (%48) > SI(%37) > RDW (%30) > S&L (%0) olarak bulunmuştur (63). Araştırmamızda DEA ve BTM hasta gruplarının eritrosit indeksi YI değerleri MI (%82.6) > E&F (%71.6) > RBC (%71.4) > G&K (%61.4) > RDWI (53.3) > SI (%43.8) > S&L (%30.7) > RDW (%26.9) > RI (%-2.7) olarak bulunmuştur. Her iki araştırmada da RBC, E&F, G&K, RDWI'nin YI değerlerinin

%60'ın üzerinde olduğu, SI, RDW, S&L, RI indekslerinin ise daha düşük YI değerlerine sahip olduğu görülmektedir. İki araştırma karşılaştırıldığında en önemli farkın MI' nin YI değeri araştırmamızda %82.6 ile en yüksek indekse sahipken; Demir ve arkadaşlarının araştırmasında %48 olmasıdır. Bunun nedenleri çalışma gruplarındaki yaş farkı, hasta sayısındaki ve Hb alt sınırındaki farklılıklar olabilir. Demir ve arkadaşlarının araştırmasında çocuk yaş grubu alınmış, hasta sayısı ve hb alt sınırı daha düşük tutulmuştur. Araştırmamızda Hb alt sınırı 9 gr/dl olarak belirlenmiştir. Bu alt sınırı her iki hasta grubu için koymamızdaki amaç talasemi minörde Hb değerinin genellikle 9 gr üzerinde olmasıdır.

Beyan ve arkadaşlarının DEA tanılı 17-57 yaş arası 45 hasta ve 14-74 yaş arası BTM tanılı 66 hasta grupları arasında eritrosit indekslerinin karşılaştırıldığı araştırmada YI değerleri sırasıyla RBC (%73.7) > G&K (%65.5) > MI (%64.6) > RDWI (%63.4) > E&F (%57.6) > SI (%50.2) > S&L (%11.1) > RDW (%2.6) > RI (%-0.2) ) saptanmıştır (64). Görüldüğü gibi BTM ve DEA'nin ayırıcı tanısında en yüksek YI değerine sahip indeks RBC (%73.7) sayısıdır ve bizim elde ettiğimiz sonuca (%71.4) yakın bir değerdir. Araştırmamızda en yüksek YI değerine sahip olan MI'nın değeri ise daha düşük (%60.4) bulunmuştur.

Okan ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada DEA tanılı Hb değeri 8.5 gr/dl altında olan 100 ve 8.5-11.0 gr/dl arasında olan 100 hasta; BTM tanılı 100 hasta grubuyla karşılaştırılmıştır. Hb değeri 8.5-11 gr arasında olan DEA tanılı ve BTM tanılı olan hastaların YI değerleri sırasıyla S&L (%91) > G&K (%79) > E&F (%75) > RBC (%61) > MI (%61) > RDWI (%60) > MI (%53) > SI (%53) > RI (%12) > RDW (%4) olarak bulunmuştur. Bu araştırmada diğer araştırmalardan farklı olarak S&L indeksinin YI değeri en yüksek olarak bulunmuştur (65). Bu çalışma ile araştırmamız arasındaki en önemli farklılık her iki hasta grubu için Hb üst sınırının erkek için 14 gr/dl kadın için 12 gr/dl olarak belirlenmiş olmasıdır. Bu şekilde Hb değeri 11 gr/dl'den yüksek BTM ve DEA tanılı hastalar arasında eritrosit indekslerinin değerlendirilmesi yapıldığı için sonuçlar farklı çıkmış olabilir.

Ntaios ve arkadaşlarının DEA ve BTM üzerine yaptıkları bir araştırmada eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıdaki YI değerleri G&K (%70.8) > E&F (%63.2) >

RBC (%62.6) > MI (% 58.0) > RDWI (%56.3) > RDW (%-7.3) olarak bulunmuştur (66). Bu araştırmada G&K (%70.8) en yüksek indeks değeri olarak bulunmuştur. Araştırmamızda da G&K YI değeri %65.5 olup yüksek değerde bulunmuştur. Her iki araştırmada da G&K, RBC, E&F'nin YI değerleri %60 üzerinde yüksek bulunmuştur. Ancak araştırmamızla en önemli fark MI'yi YI değerini %58.0 olarak bulmuş olmalarıdır. Ntaios ve arkadaşlarının araştırmalarında DEA ve BTM hasta grubunda Hb için alt sınır belirlemeyip Hb değeri 5.3 ve 6.6 gr/dl olan hastaları da araştırmaya dahil etmiş olmaları bu farklılığın nedeni olabilir.

Alfadhli ve arkadaşlarının DEA tanılı 56 hasta ve BTM tanılı 47 hastada eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıdaki rolünün değerlendirildiği bir diğer araştırmada YI değerleri E&F (%98.7) > RBC (%78.7) > MI (%60.1) > SI (%54.9) > RDWI (%51.6) > G&K (%47.2) > RDWI (%49.8) > RDW (%10.5) olarak bulunmuştur (67). Her iki araştırma karşılaştırıldığında E&F, RBC ve MI en yüksek YI değerine sahip indeksler olduğu görülmektedir.

Rahim ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada; 10 yaşından küçük hastalarda S&L (%89) > RBC (%82) > MI (%79) > SI (%73) > RDWI (%69) > G&K (%68) > E&F (%63) > RDW (%38) indekslerinin YI değerlerinin en yüksek tanılabilir değere sahip olduğu görülmüştür (68). Aynı araştırmada 10 yaşından büyük demir eksikliği tanılı 56 beta talasemi minörlü 94 hasta üzerinde eritrosit indeksleri karşılaştırıldığında RDWI (%86) > RBC (%78) > E&F (%76) > MI (%75) > SI (%68) > RDW (%62) > G&K (%45) > S&L (%22) değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Araştırmamızda MI (%82.7) > E&F (%71.7) > RBC (%71.5) > G&K (%65.4) > RDWI (%53.3) değerleri elde edilmiştir.

Araştırmamızda MI'nin YI değeri %82.6 olarak en yüksek ayırt edici eritrosit indeks bulunmuş olmasına rağmen %100 ayırt edici bir indeks değildir. Daha önce yapılmış araştırmalara baktığımızda MI'nin YI değerinin genel olarak yüksek olduğu ve %48 ve %75 arasında değiştiği görülmektedir (63-68).

Araştırmamızda %71.7 YI değerine sahip E&F indeksi etkinlikte 2. sırayı almıştır. Daha önce yapılmış araştırmalara baktığımızda E&F'nin YI değerinin

%57.6 ve %75 arasında değiştiği görülmektedir (63-68). E&F indeksinin araştırmamız dhil incelediğimiz araştırmalarda genel olarak yüksek olduğu görülmektedir.

Araştırmamızda RBC çnc yüksek YI değerine sahip (%71.5) eritrosit indeksi olarak bulunmuştur. Daha önce yapılmış diğer araştırmalara baktığımızda RBC'nin YI değerinin %63.2 ve %82 arasında değiştiği görülmektedir (63-68). Araştırmamızda en yüksek indeks değer MI olarak görülse de tüm çalışmalarda ortak benzer yüksek değere sahip olan RBC indeksidir.

Diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde DEA ve BTM' ayırt etmede en yüksek YI değerlerine sahip indekslerin RBC, MI, E&F olduğu bulunmuştur. Ancak bu indekslerin hiçbiri %100 seçicilik ve duyarlılıkta değildir. Sadece bu indekslere dayanarak kesin teşhis koymanın yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açacağı aşıkardır. Günlük pratikte karşılaşılan problemlerden bir diğeri de bu kadar formülün akılda tutulup poliklinik şartlarında hesaplama yapılmasında yaşanacak zorluk nedeniyle bu formüllerin kullanılmasındaki kısıtlılıktır. En pratik yaklaşım, indekslere dayanarak DEA dşnlen hastalarda ileri tetkik imkanı olmayan merkezlerde demir tedavisi verilip, düzelmeyen hastaları bir üst merkeze göndermek, ileri tetkik imkanı olan merkezler de ise serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerine bakarak teşhisi doğrulamak olacaktır. Yine bu indekslerle BTM dşnlen hastalarda tanıyı doğrulamak için hemoglobin elektroforezi yapılması, beraberinde demir eksikliği olma ihtimalini ekarte etmek için de ferritin düzeyine bakılması hataları minimuma indirecektir

## SONUÇLAR

1. Demir eksikliği anemisi (DEA) ve BTM hasta gruplarının doğru teşhisinde eritrosit indekslerinin YI değerleri sırasıyla MI (%82.6) > E&F (%71.6) > RBC (%71.4) > G&K (%61.4) > RDWI(53.3) > SI (%43.8) > S&L (%30.7) > RDW (%26.9) > RI (%-2.7) olarak bulundu.

2. Demir eksikliği anemisi (DEA) ve BTM ayırıcı tanısında RBC, MI ve E&F indeksleri en yüksek YI değerlerine sahip olarak bulundu. Ancak eritrosit indekslerinden hiçbirinin %100 seçicilik ve duyarlılığa sahip olmadığı görüldü.

3. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) hem DEA hem de BTM hastalarında yüksek bulundu. Buna bağlı olarak da DEA ve BTM ayırıcı tanısında RDW indeksinin YI değeri düşük bulundu.

4. Eritrosit indekslerinin DETM hastalarında BTM hastalarından farklı sonuç vermediği (düşük YI'leri olduğu), DEA hastalarından ise farklı sonuç verdiği (yüksek YI'leri olduğu) bulundu. İndekslerin DETM hastalarında BTM varlığını ayırt edebildiği ancak DEA varlığını ayırt edemediği görüldü.

5. Demir eksikliği olan beta talasemi minör (DETM) hastalarında demir replasmanı ile demir eksikliği düzelen hastalarda tedavi öncesi ve sonrası eritrosit indeksleri arasında farklılık saptanmadı.

6. Eritrosit indeksleriyle BTM tanısı alan hastalarda DEA varsa ayırt edilememektedir. Bu nedenle eritrosit indekslerinin ayırıcı tanıda değerlendirilmesinde DEA hasta grubu ile (BTM+DETM) hasta grubu arasındaki YI'lerin hesaplanması daha doğrudur. Bu gruplar arası YI değerleri de MI (%83.1) > RBC (%71.0) > E&F (%69.8) > G&K (%65.5) > RDWI (%60.5) > SI (%46.1) > S&L (%30.7) > RDW (%28.4) > RI (%-3.0) olarak bulundu.

7. Tüm bu sonuçlara göre eritrosit indeksleri ile kesin ayırıcı tanı yapılamamaktadır. Ancak klinik pratik yaklaşım; tetkik imkânı olmayan merkezlerde eritrosit



indekslerine (RBC, MI ve E&F) göre DEA düşünölen hastalara demir tedavisi verilip, düzelmeyen hastaları bir üst merkeze göndermek, ileri tetkik imkânı olan merkezler de ise serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerine bakarak teşhisi doğrulamak olmalıdır.

8. İlave olarak eritrosit indeksleriyle BTM düşünölen hastalarda tanıyı kesinleştirmek için hemoglobin elektroforezi yapılması, beraberinde demir eksikliği olma ihtimalini ekarte etmek için de mutlaka ferritin düzeyine bakılması hataları minimuma indirecektir.

## ÖZET

### Demir Eksikliği Anemisi ile Beta Talasemi Minörün Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Rolü

**Dr.İkbal Yılmaz**

**AMAÇ:** Demir eksikliği anemisi (DEA) ve beta talasemi minör (BTM) mikrositer anemilerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu çalışmada; her merkezde yapılabilen ve kolaylıkla ulaşılabilen hemogram parametrelerinden elde edilen eritrosit indekslerinin (MI, E&F, RBC, G&K, RDWI, RDW, SI, S&L, RI ) DEA ile BTM'ün ayırıcı tanısındaki rolü araştırıldı.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışmaya DEA tanılı 52; BTM tanılı 113 hasta ve DETM tanılı 23 hasta olmak üzere toplam 188 hasta dahil edildi. Demir eksikliği anemisi (DEA) ve BTM hastalarının ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin seçiciliği, duyarlılığı, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri, Youden indeksi hesaplandı.

**BULGULAR:** Demir eksikliği anemisi (DEA) ile BTM'ün ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin YI değerleri MI (%82.6) > E&F (%71.6) > RBC (%71.4) > G&K (%61.4) > RDWI (%53.3) > SI (%43.8) > S&L (%30.7) > RDW (%26.9) > RI (%-2.7) olarak bulundu. Demir eksikliği olan beta talasemi (DETM) hastalarında eritrosit indeksleri DEA'ni tespit edemezken BTM'ü tespit edebilmektedir. Demir eksikliği olan beta talasemi (DETM) hastalarının eritrosit indekslerinde demir replasmanı öncesi ve sonrası farklılık saptanmadı. DEA hasta grubu ile (BTM+DETM) hasta grubunun ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin Youden indeks değerleri'de MI (%83.1) > RBC (%71.0) > E&F (%69.8) > G&K (%65.5) > RDWI (%60.5) > SI (%46.1) > S&L (%30.7) > RDW (%28.4) > RI (%-3.0) olarak bulundu.

**SONUÇ:** Eritrosit indekslerinden hiçbiri %100 seçicilik ve duyarlılıkta bulunmamıştır. Beta talasemi minör (BTM) ve DEA'nin ayırıcı tanısında MI, RBC, E&F indeksleri en yüksek YI değerlerine sahiptir. Eritrosit indeksleriyle demir

eksikliği veya talassemi minör düşünölen hastalarda kesin teşhis için serum demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ölçölmesi ve Hb elektroforezi yapılması gerekmektedir.

## SUMMARY

### The Role of Erythrocyte Indices In Differential Diagnosis of Iron Deficiency Anemia from Beta Thalassemia Minor

İkbal Yılmaz, MD

**OBJECTIVE:** Iron deficiency anemia (IDA) and beta thalassemia minor (BTM) are the most common forms of microcytic anemia. In this study, the role of different erythrocyte indices and formulas (MI, E&F, RBC, G&K, RDWI, RDW, SI, S&L, RI) which can be done and accessed easily in any center, in the differentiation of the BTM from IDA were evaluated.

**METHOD:** The study included 52 patients diagnosed with IDA, 113 patients diagnosed with BTM and 23 patients diagnosed with BTID (beta thalassemia minor with iron deficiency), a total of 118 patients. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and Youden's index of each discrimination index in differentiation between BTM and IDA were calculated.

**RESULTS:** Youden's indices are found as MI (%82.6) > E&F (%71.6) > RBC (%71.4) > G&K (%61.4) > RDWI (%53.3) > SI (%43.8) > S&L (%30.7) > RDW (%26.9) > RI (%-2.7), to differentiate between IDA and BTM. Beta thalassemia minor with iron deficiency (BTID) patients' erythrocyte indices could determine BTM but not IDA. Beta thalassemia minor with iron deficiency (BTID) patients' erythrocyte indices values did not change before or after iron replacement. Youden's indices values of erythrocyte indices in differential diagnosis of IDA patient group and BTM+BTID patient group are MI (%83.1) > RBC(%71.0) > E&F (%69.8) > G&K (%65.5) > RDWI (%60.5) > SI (%46.1) > S&L (%30.7) > RDW (%28.4) > RI (%-3.0).

**CONCLUSION:** None of the erythrocyte indices show 100% specificity or sensitivity. On differential diagnosis of BTM and IDA, MI, RBC, E&F indices show the highest YI values. Diagnosis should be verified with serum iron, capacity of iron

binding and ferritin levels and hemoglobin electrophoresis for patients who are thought to have BTM or iron deficiency anemia according to erythrocyte indices.

## KAYNAKLAR

1. Kern WF. Introduction to Anemia. In: Kern WF, editor. PDQ Hematology. Canada: Hamilton, 2002: 35-49.
2. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization: 2008 Report No: ISBN 978 92 4 159665 7. Available from: URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf). 12 Kasım 2009 tarihinde ulaşılmıştır.
3. Djulbegovic B. Red blood cell problems. In: Djulbegovic B, editors. Reasoning and Decision Making in Hematology. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1992: 13.
4. Beutler E. Disorders of Iron Metabolism. In: Lichtman MA, Williams WJ, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Williams JP, editors. Williams Hematology. New York: McGraw-Hill, 2006: 511-553.
5. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Eritropoiesis and General Aspects of Anemia. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE, editors. Essential Hematology. Oxford: Blackwell publishing, 2006: 12-28.
6. Munker R, Hiller E, Paquette R. Anemias: General Consideration Mycroctic Anemias and Megaloblastik Anemias. In: Munker R, Hiller E, Paquette R, editors. Modern hematology: biology and clinical management. Totowa, NJ: Humana Press, 2007: 61-76.
7. Fritsma GA. An Overview of clinical labaratuary hematology In: Bernadette FR, Fritsma GA, Doig K. Hematology Clinical Principles and Applications. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 1-7.

8. Gwen O, Dario MT. In: Anemia. Dario MT, Geoffrey CL, Jerome VR, Ralph MS, Mahendr SK editörs. Kochar's Clinical Medicine for Students. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 26-30.
9. Duffy TP. Hipokrom Mikrositer Anemiler. Editör: Ünal S. Cecil Textbook of Medicine Türkçesi. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2002: 1003-1006.
10. Haznedar R. Hipokrom mikrositer anemiler. Editörler: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1791-1795.
11. Robert IH, Samuel EL, Thomas PS. Hematologic Aspects of Sistemik Disease In: Robert IH, Samuel EL, Thomas PS editörs. Blood: principles and practice of hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1977-2010.
12. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. Chem Biol Interact. 1994; 91: 40-133.
13. Dinçol G. Hipokrom Anemiler. Editor: Büyüköztürk K. İç Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1992: 432-438.
14. Uzel C, Conrad ME. Absorbtion of Hem iron. Sem Hemat 1998; 35: 27-34.
15. Massey AC. Microcytic anemia. Haematology Clinics of North America. 1992; 76: 549-565.
16. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editörs. Hematology: Basic Principles and Practice. Philedelphia: Churchill Livingstone, 2005: 397-428.

17. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR. Iron deficiency anemia. In: Robert SH, Kenneth AA, Henry MR, editors. Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management. New York: McGraw-Hill Companies, 2005: 53-64.
18. Sayınalp N. Demir Eksikliği Anemisi. İlaç ve Tedavi Dergisi 1995; 8: 3-6
19. Worwood, M. Overview of iron metabolism at a molecular level. J Intern Med 1989; 226: 381–389.
20. Kawabata H, Nakamaki, T, Ikonomi, P, Smith, RD. Expression of transferrin receptor 2 in normal and neoplastic hematopoietic cells. Blood 2001; 98: 2714–2721.
21. Adamson JV. Iron Deficiency and Other Hypoproliferatif Anemias. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill 2005: 593-600.
22. Hairbanks VF. Iron-deficiency anemia. In: Mazza JJ, editor. Manual of Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 17-38.
23. WHO Global Database on Iron Deficiency and Anaemia, Micronutrient Deficiency Information System. Geneva, World Health Organization 2001. Report No: WHO/NHD/01.3.
24. Fairbank VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Colter BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams Hematology. New York: McGraw-Hill, 2001: 447-470.
25. Turgeon ML. Hypochromic Anemias and Disorders of Iron Metabolism. In: Turgeon ML, editor. Clinical Hematology: Theory and Procedures. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 131-144.



26. Berkarda B. Kan Hastalıklarında Genel Tanı. Editör: Berkarda B. Kan Hastalıkları. İstanbul: İ.Ü. Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, 2003: 29-52.
27. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassemyias. In: Gibbons R, Higgs DR, Old JM, Oliveri NF, Thein SL, Wood WG, editors. The Thalassemyia Syndromes. Oxford: Blacwell Science Ltd, 2001: 65-237.
28. Nathan DG, Orkin SH. The thalassemyias. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: Saunders, 2003: 842-921.
29. Gümrük F. Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Editörler: İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş kitabevi; 2003: 1843-1854.
30. Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E. A Syllabus of Thalassemyia Mutations (1997). Welcome to the Globin Gene Server. Available from: URL: <http://globin.cse.psu.edu/html/huisman/thals/contents.html>. 13 Kasım 2009 tarihinde ulaşılmıştır.
31. Oner C, Gurgey A, Oner R, Balkan H, Gumruk F, Baysal E, et al. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin 1997; 21: 41-51.
32. Thein SL, Rochette J. Disorders of hemoglobin structure and synthesis. In: Jameson LJ, editör. Principles of moleculer medicine. Totova NJ: Humana Pres, 1998: 179-190.
33. Forget BG, Cohen AR, Thalassemyia Syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology: Basic Principles and Practice. Philedelphia: Churchill Livingstone, 2005: 557-589.
34. Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. Editör: Günçağ D. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2003: 137-147.

35. Kazazian HH. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Semin Hematol* 1990; 27: 209–228.
36. Pignatti CP, Galanello R. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In: Green JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT, editörs. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 1102-1133.
37. Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *STED* 2004; 13: 58-59.
38. Çavdar AO, Arcasoy A. The incidence of  $\beta$ -thalassemia and abnormal hemoglobins in Turkey. *Acta Hematol* 1971; 45: 312-318.
39. Cin Ş. Çocuk Hast. Ders Kitabı. Ankara: Antıp AŞ, 1997: 325-344
40. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* 2.Cilt, 1983: 368-369
41. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Thalassemia. In: Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. *Hematology Clinical Practice: a guide to diagnosis and management*. McGraw-Hill, 2008: 65-80.
42. Blood CA, McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. McGraw-Hill Companies, 2006: 481-535.
43. Firth HV, Hurst JA, Judith G. Hemoglobinopaties. In: Firth HV, Hurst JA, Judith G, editörs. *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics*. Oxford: Oxford University Press, 2005: 334-338.
44. Cooley JR, Kitay DZ. Heterozygous beta-thalassemia in pregnancy. *J Reprod Med* 1984; 29:141-142.

45. Pootrakul P, Wasi P, Na-Nakorn S. Haematological data in 312 cases of beta thalassaemia trait in Thailand. *Br J Haematol* 1973; 24: 703-712.
46. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Hypochromic anemias and Iron Overload. *Moss Essential Haematology*. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE, editörs. Blackwell Publishing, 2006: 28-43.
47. Goroll AH, Mulley AG. Screening for Anemia. *Primary Care Medicine: Office Evaluation and Management of the Adult Patient*. In: Goroll AH, Mulley AG, editörs. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 623-681
48. Steensma PD, Rajiv KP. Hematology Part 11. In: Ghosh AK, editor. *Mayo Clinic Internal Medicine Review*. Mayo Clinic Scientific Press, 2008: 409-411.
49. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* 1973; 1: 882.
50. Green R, King R. A new red blood cell discriminant incorporating volume dispersion for differentiating iron deficiency anemia from thalassaemia minor. *Blood Cells* 1989; 5: 481-495
51. Jayabose S, Giavanelli J, Levendoglu-Tugal O, Sandoval C, Özkaynak F, Visintainer P. Differentiating iron deficiency anemia from Thalassaemia minor by using an RDW-based index. *JPediatr Hematol* 1999; 21: 314.
52. England JM, Fraser PM Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood count. *Lancet* 1973; 1: 449-452
53. Marti HR, Fischer S, Killer D, Bürgi W. Can automated haematology analysers discriminate thalassaemia from iron deficiency? *Acta Haematol* 1987; 78: 180-183

54. Bessman JD, Feinstein DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor. *Blood* 1979; 53: 288–293
55. England JM, Fraser P. Discrimination between iron deficiency and heterozygous-thalassaemia syndromes in differential diagnosis of microcytosis. *Lancet* 1979; 1: 145–148.
56. Klee GG, Fairbanks VF, Pierre RV, Virgh D, O’Sullivan MB. Routine erythrocyte measurements in diagnosis of iron deficiency anemia and thalassemia minor. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 870–877.
57. Shine I, Lal S. A strategy to detect beta-thalassemia minor. *Lancet* 1977; 1: 4-692.
58. Arcasoy A. Türkiye’de Talassemia Taşıyıcı Sıklığı ve Anormal Hemogloblinler. Ankara Talasemi Derneği, 1994.
59. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved Classification of Anemia by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*.1983; 80: 322-326.
60. Keskin A, Polat A, Türk T, Sermez Y. Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliği (RDW)’nin değeri. *Haseki Tıp Bülteni* 2000; 38: 119-121.
61. Gülez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir Eksikliği Anemisinde Eritrosit Parametrelerinin Karşılaştırılması. *Klinik Bilimler&Doktor* 1998; 4: 875-877.
62. Akgüneş E, Hasbal C, Dedeoğlu R, Yavaş B, Yolar L, Hatipoğlu S. Çocuklarda demir eksikliği tarama testi olarak eritrosit indekslerinden RDW ve MCV’nin irdelenmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2005; 3: 6-9

63. Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Int* 2002; 44: 612–616.
64. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron deficiency anemia and beta thalassemia trait. *Eur J Haematol* 2007; 79: 524-526.
65. Okan V, Cıgıloğlu A, Çiftci S, Yılmaz M, Pehlivan M. Red Cell Indices and Functions Differentiating Patients with the  $\beta$  Thalassaemia Trait from those with Iron Deficiency Anaemia *The Journal of International Medical Research* 2009; 37: 25–30.
66. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Saouli Z, Girtovitis F, Tsapanidou M, Kaiafa G et al. Discrimination indices as screening tests for  $\beta$ -thalassemic trait. *Ann Hematol* 2007; 86: 487-491
67. Alfadhli SM, Al-Awadhi AM, AlKhaldi D. Validity assessment of nine discriminant functions used for the differentiation between iron deficiency anemia and thalassemia minor. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 93-97.
68. Rahim F, Keikhaei B. Better differential diagnosis of iron deficiency anemia from beta-thalassemia trait. *Turk J Hematol* 2009; 26: 45-138.

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran ve demir eksikliği anemisi, talasemi minör tanısı konan hastalar ile Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Şube Müdürlüğü'ne bağlı Hemoglobinopati Merkezi'nde beta talasemi minör tanısı konan hastaların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması yapılacaktır. Bu araştırmaya katılan hastalara adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, kan sayımı değerlerini ( hemoglobin (Hb) MCV,RBC,MCH,RDW ,ferritin ile HbA<sub>2</sub> ) içeren standart bir takip formu doldurulacaktır.

Yukarıda adı geçen tetkikler (hemoglobin (Hb) MCV, RBC, MCH, RDW, ferritin ile HbA<sub>2</sub> tetkikleri ) bu çalışmaya katılmanız da yapılacak olan tetkiklerdir. Çalışma nedeni ile size ek bir test yapılmayacaktır. Yapılan tetkikler size ek maddi yük getirmeyecektir. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğiniz takdirde yapılması gereken tetkik ve tedaviler yine yapılacaktır.

Kişisel bilgileriniz ve laboratuvar değerleriniz Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Denizli İl Sağlık Müdürlüğü tarafından saklı tutulacaktır.

Araştırma hakkında yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya katılmayı, takip formunun doldurulmasını ve verilerimin çalışmada kullanılmasını kabul ediyorum.

Araştırma Yapan Kişi:  
Dr. İkbal Yılmaz  
Pamukkale Üniversitesi  
İç Hastalıkları AD

Araştırmaya Katılan Gönüllü Kişi  
Ad Soyad:

İmza:

İmza :

EK-2

**Demir Eksikliği Anemisi İle Beta Talasemi Minör Ayırıcı Tanısında  
Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Adı - Soyadı:

Cinsiyet : Yaş :

Dosya no:

Telofon no:

Demir Eksikliği Anemisi:

Beta Talasemi Minör:

HB	
HTC	
RBC	
MCV	
MCH	
MCHC	
RDW	
Ferritin	
HBA2	

Mentzer İndeks (MI)	
Green & King İndeks (G&K)	
England & Fraser İndeks (E&F)	
RDW İndeks (RDWI)	
Ricerca İndeks (RI)	
Srivastava İndeks (SI)	
Shine & Lal İndeks (S&L)	