

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

**PEDİATRİK YAŞ GRUBU ÇEŞİTLİ ANEMİK HASTALIKLARIN
AYIRICI TANISINDA SERUM SOLUBL TRANSFERRİN
RESEPTÖRÜ'NÜN DİĞER HEMATOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. MEHTAP ŞANLILAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. BAHATTİN TUNÇ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 834
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

2006 – ISPARTA

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet R. Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Duran Canatan, Prof. Dr. Tansu Sipahi, Prof. Dr. Selmin Karademir, Doç. Dr. Faruk Öktem, Doç. Dr. Bumin N. Dündar, Yrd. Doç. Dr. Hasan Çetin, Yrd. Doç. Dr. Şeref Olgar, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Akçam, Yrd. Doç. Dr. Nihal Olgaç Dündar'a bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Bahattin Tunç'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için minik tez hastalarım ve ailelerine, aldığım kan örneklerini titizlikle çalışan Yard. Doç. Dr. Recep Sütçü ve Dr. Özlem Öztürk, tezimin istatistik çalışmasında büyük emeği geçen Prof. Dr. Nesimi Kışioğlu ve Dr. Ertan Uzun'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline, eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehtap Şanlılar

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLOLAR DİZİNİ	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demir Eksikliği Anemisi	3
2.1.1. Vücut Demir Dağılımı	3
2.1.2. Demir Absorpsiyonu	8
2.1.3. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri	12
2.1.4. Demir Eksikliğinin Evreleri	13
2.1.5. Klinik Bulgular	14
2.1.6. Laboratuar Bulguları	15
2.1.7. Transferrin Reseptörü ve Serum Solubl Transferrin Reseptörü	17
2.1.8. Ayırıcı Tanı	17
2.1.9. Tedavi	18
2.1.10. Tedaviye Yanıt	19
2.1.11. Korunma	20
2.2. Kronik Hastalık Anemisi	20
2.2.1. Tanı	21
2.2.2. Laboratuar Bulguları	21
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi	23
2.3.1. Eritropoetin	23
2.3.2. Sitokinler	24
2.4. Çocukluk Çağı Lösemileri ve Anemi	24
2.4.1. Epidemiyoloji	24
2.4.2. Sınıflandırma	27
2.4.3. Tanı	28
2.4.4. Klinik	29
2.4.5. Laboratuar Bulguları	30
2.4.6. TNF- α 'nın Hematolojik Malignitelerdeki Rolü	30
2.4.7. sTfR'nün Hematolojik Malignitelerdeki Rolü	32
2.4.8. Epo'nin Hematolojik Malignitelerdeki Rolü	32
2.4.9. Prognostik Faktörler	32
2.5. Aplastik Anemi	34
2.5.1. Fankoni Aplastik Anemisi	34
2.5.2. Kazanılmış Aplastik Anemi	35
2.5.3. Klinik	35
2.5.4. Tanı	35
2.5.5. Tedavi	36
2.6. Talasemi	36
2.6.1. Beta-Talasemiye Neden Olan Mutasyonların Sınıflandırılması	39
2.6.2. Beta Talasemide Fizyopatoloji	39
2.6.3. Talasemilerin Sınıflandırılması	40
2.6.4. Alfa Talasemide Klinik Bulgular	40

2.6.5. Beta Talasemise Klinik Bulgular	41
2.6.5.1. Beta Talasemi Majör (Cooley Anemisi)	41
2.6.5.2. Beta Talasemi İntermedia	44
2.6.5.3. Beta Talasemi Minör (Heterozigot Talasemi).....	44
2.6.6. Talasemi Majörün Laboratuar Bulguları.....	44
3. MATERYAL VE METOD	47
3.1. Çalışma Grubu	47
3.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı	48
3.3. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	86
6. ÖZET	99
7. SUMMARY	100
8. KAYNAKLAR	102

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Demir emilimi

Şekil 2 : Globin genlerinin ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri

Grafik 1: Araştırma gruplarının ortalama hemoglobin değerleri

Grafik 2: Araştırma gruplarının ortalama serum solubl transferrin reseptörü değerleri

Grafik 3: Araştırma gruplarının ortalama eritrosit sedimentasyon hızı değerleri

Grafik 4: DEA grubunda Hb – sTfR arasındaki korelasyon

Grafik 5: DEA grubunda Hb – Epo arasındaki korelasyon

Grafik 6: DEA grubunda MCV – Ferritin arasındaki korelasyon

Grafik 7: DEA grubunda MCV – sTfR arasındaki korelasyon

Grafik 8: DEA grubunda sTfR – Epo arasındaki korelasyon

Grafik 9: ALL grubunda Hb – sTfR arasındaki korelasyon

Grafik 10: ALL grubunda Hb – Epo arasındaki korelasyon

Grafik 11: ALL grubunda sTfR – Epo arasındaki korelasyon

Grafik 12: AML grubunda Hb – ESH arasındaki korelasyon

Grafik 13: AML grubunda sTfR – TNF arasındaki korelasyon

Grafik 14: AA grubunda MCV – Ferritin arasındaki korelasyon

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1** : Vücut demir dağılımı
- Tablo 2** : Günlük demir ihtiyacı
- Tablo 3** : Demir eksikliği anemisinin dönemleri
- Tablo 4** : Yaşa ve cinse göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri
- Tablo 5** : DEA tanısında yaşa göre serum ferritin, TSY, FEP değerleri
- Tablo 6** : Oral demir tedavisine yanıtın alınmadığı durumlar
- Tablo 7** : Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde profilaktik demir dozları
- Tablo 8** : Lösemilerin sınıflandırılması
- Tablo 9** : Akut lösemilerin FAB sınıflandırması
- Tablo 10** : Alfa ve beta talasemilerin sınıflandırılması
- Tablo 11** : Alfa ve beta talasemilerin klinik sınıflandırılması
- Tablo 12** : Çalışmaya katılan tüm çocukların cinsiyet ve yaş ortalamaları
- Tablo 13** : Tüm grupların bazı tanımlayıcı özellikleri
- Tablo 14** : DEA ve kontrol grubunun ilk 6 Ay beslenme ve 4 Ay- 1 yaş arası profilaktik demir alımı özellikleri
- Tablo 15** : DEA grubunun pika ve bazı fizik muayene özellikleri
- Tablo 16** : Talasemi majör grubunun bazı fizik muayene özellikleri
- Tablo 17** : Tüm grupların ortalama hemoglobin değerleri
- Tablo 18** : Tüm grupların ortalama MCV değerleri
- Tablo 19** : Tüm grupların ortalama RDW değerleri
- Tablo 20** : Hasta gruplarının ortalama serum demir düzeyleri
- Tablo 21** : Tüm grupların ortalama serum demir bağlama kapasitesi düzeyleri
- Tablo 22** : Tüm grupların ortalama transferrin saturasyon yüzdesi düzeyleri
- Tablo 23** : Tüm grupların ortalama serum ferritin düzeyleri
- Tablo 24** : Tüm grupların serum solubl transferrin reseptörü düzeyleri
- Tablo 25** : Tüm grupların ortalama serum eritropoetin düzeyleri
- Tablo 26** : Tüm grupların ortalama serum tümör nekroz faktör alfa düzeyleri
- Tablo 27** : Tüm grupların ortalama eritrosit sedimentasyon hızı düzeyleri
- Tablo 28** : Tüm grupların ortalama serum c-reaktif protein düzeyleri
- Tablo 29** : DEA grubunun tedavi öncesi ve sonrası bazı serum parametreleri
- Tablo 30** : Tüm grupların hematolojik parametreleri

- Tablo 31** : Tüm grupların bazı serum parametreleri
- Tablo 32** : DEA'li her hastanın yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri
- Tablo 33** : DEA'li her hastanın tedavi öncesi ve sonrası bazı serum değerleri
- Tablo 34** : DEA'li her hastanın tedavi öncesi ve sonrası LDH, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, total protein, albumin, folik asit, vitamin B₁₂ değerleri
- Tablo 35** : Talasemi majörlü hastaların yaş, cinsiyet ve transfüzyon öncesi hematolojik parametreleri
- Tablo 36** : KBY'li hastaların yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri
- Tablo 37** : KBY'li Hastaların Bazı Serum Parametreleri
- Tablo 38** : KHA'li hastaların yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri
- Tablo 39** : KHA'li hastaların bazı serum parametreleri
- Tablo 40** : ALL'li hastaların yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri
- Tablo 41** : ALL'li hastaların bazı serum parametreleri
- Tablo 42** : AML'li hastaların yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri
- Tablo 43** : AML'li hastaların bazı serum parametreleri
- Tablo 44** : AA'li hastaların yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri
- Tablo 45** : AA'li hastaların bazı serum parametreleri
- Tablo 46** : Kontrol Grubunun yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri
- Tablo 47** : Kontrol grubunun bazı serum parametreleri

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
%	: Yüzde olarak oran
A	: Adenin bazı
AA	: Aplastik anemi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALA	: Amino levülinik asit
ApoTf	: Apotransferrin
Ark.	: Arkadaşları
C	: Sitozin bazı
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CRP	: C- Reaktif protein
Cu ⁺	: Bakır
DDA	: Düşük doğum ağırlıklı
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DFO	: Desferroksamin
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DMT	: Divalent metal transporter
EA	: Enfeksiyon Anemisi
EDTA	: Etilen-diamin-tetra-asetik asit
Epo	: Eritropoetin
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FAB	: French-American-British
FEP	: Serbest eritrosit protoporfirin
Fe ⁺²	: Ferröz demir
Fe ⁺³	: Ferrik demir
fl	: Fentolitre
Frameshift	: Kodon kayması tipi mutasyon
g	: Gram
G	: Guanin bazı
GIS	: Gastrointestinal sistem

Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
IL-1	: Interleukin-1
IRE	: Iron responsive elements
IRE-BP	: Iron responsive elements binding protein
IRP	: Iron responsive protein
IVH	: İntraventriküler hemoraji
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KD	: Kilodalton
Kg	: Kilogram
KHA	: Kronik hastalık anemisi
Kİ	: Kemik iliği
LCR	: Locus kontrol region
L	: Litre
M	: Mobilferrin
MAO	: Monoamin oksidaz
MCV	: Ortalama eritrosit volümü
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
Mg	: Miligram
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
µg	: Mikrogram
NBT	: Nitro blue tetrazolium testi
q	: Kromozomun uzun kolu
Pb	: Kurşun
PLT	: Trombosit sayısı
RBC	: Red Blood Cell (Kırmızı kan hücresi)
RDW	: Kırmızı küre dağılım aralığı
RES	: Retikuloendotelial sistem
RNA	: Ribozomal ribonükleik asit
mRNA	: Mesanger ribonükleik asit

SDBK	: Serum demir bağlama kapasitesi
SSS	: Santral sinir sistemi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal bilimler için
istatistik	paketi
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin reseptörü
sTfR	: Serum solubl transferrin reseptörü
sTfR-F indeksi	: sTfR/log ferritin
T	: Timin bazı
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TSY	: Transferrin saturasyon yüzdesi
U	: Urasil bazı
WBC	: Beyaz küre sayısı
WHO	: Dünya sağlık örgütü
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demir eksikliği, tüm dünyada en sık görülen nutrisyonel eksiklik olup, dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde % 36 ve gelişmiş ülkelerde % 8 oranında görülmektedir (1,2).

Çocuklarda demir eksikliğine en sık yol açan üç neden; hızlı büyüme nedeni ile demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı ve kan kaybıdır.

Dünyada ve ülkemizde en sık süt çocukluğu döneminde; özellikle 6-24 aylar arasında, ikinci ve üçüncü sıklıkta ise okul çağı ve pre-adelosan dönemde görülmektedir (3-7).

Son yıllarda süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliğinin mental, motor gelişme ve büyüme üzerine olumsuz etkilerinin gösterilmesi, DEA'nin erken tanı ve tedavisinin ve demir eksikliğinden korunmanın önemini ortaya koymuştur (8, 9).

Demir eksikliği; nutrisyonel demir eksikliği ve metabolik demir eksikliği olarak iki gruba ayrılır. Diyetin demirden fakir olması sonucu nutrisyonel eksiklik, DEA'nin en sık nedenidir. Nutrisyonel demir eksikliği; demir metabolizmasında intrinsek bozukluğun olmadığı, demir depolarının azaldığı, hemoglobin sentezinin azalmasına bağlı DEA'nin geliştiği, diyetle yetersiz demir alımı veya aşırı kan kaybı gibi nedenlerle oluşan, demir tedavisine cevap veren gruptur.

Metabolik demir eksikliği ise demir depolarının yeterli olduğu ancak kemik iliğinde demir kullanımının yetersizliği ile karakterize, kronik enflamasyon, eritropoetinin stimüle ettiği eritropoesis, kurşun zehirlenmesi gibi nedenlerle oluşan ve demir tedavisine cevap vermeyen rölatif veya fonksiyonel demir eksikliği grubudur (10).

Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Büyüme çağındaki çocuklarda gelişen demir eksikliği, merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasını ve psikomotor gelişimi geciktirir. Neonatal ve infantların nörolojik gelişiminde kalıcı hasara yol açması nedeni ile demir eksikliğinin pre-anemik periodda tanınması ve önlenmesi gerekmektedir (8, 9). Ancak çoğunlukla tanısı

problemlerin başladığı anemik dönemde konulmaktadır. Anemi, demir desteği ile düzelir ancak kognitif performansta gözlenen değişimler tamamen düzelmez (8-10).

Hastaların büyük çoğunluğunda, hipokrom mikrositik anemi ve vücut demir depolarının tükenmişliğini gösteren biyokimyasal kanıtlar son derece aşikar ve tanı koydurucudur. Klasik biyokimyasal belirleyici parametreler; serum demir, transferrin, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleridir (11-14).

Sıklığına rağmen DEA'ni, hipokrom mikrositik anemi yapan diğer nedenlerden; kronik enflamasyon, akut enfeksiyon, kollajen doku hastalıkları, KBY, malignensi, talasemi major gibi; ayırt etmek güçtür. Fonksiyonel demir eksikliği tanısının akut ve kronik enflamatuvar durumlarda konulması, demir metabolizmasının akut faz reaksiyonundan etkilenmesi nedeniyle zordur (15, 16). Böyle komplike vakalarda kemik iliği aspirasyonu yapmak ve demir boyaları kullanarak organizmanın demir durumunu değerlendirmek gerekebilir. Ancak bu işlem kesin tanı metodu olmakla birlikte invaziv, zaman alıcı ve pahalı olup, pediatrik hastalara uygulama güçlüğü ve değerlendirmenin subjektif kriterlere dayandırılmasından dolayı pek tercih edilmemektedir (11, 15-20). Demir tedavisine cevabın değerlendirilmesi yani tedaviden tanıya gitmek ise komplike klinik durumlarda oldukça güçtür. Gereksiz demir tedavisi, KHA'nde altta yatan hastalığı kötüleştirebilir (21).

DEA'nde eritroid proliferasyon hızının göstergesi olarak serum solübl transferrin reseptörü (sTfR) düzeyi artar (12-21). sTfR, akut faz reaktanlarını arttıran olaylardan etkilenmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar, akut veya kronik enflamasyon olsa da beraberinde demir eksikliği varsa, sTfR düzeyinin arttığını göstermiştir (10, 16-19).

Erişkinlerde fonksiyonel demir durumu ve eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesinde sTfR güvenilir bir parametre (22-25) iken çocuklarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışmaya rastladık. DEA, KBY, KHA, aplastik anemi (AA), talasemi majör ve akut lösemi (ALL, AML) gibi değişik nedenlerle anemili çocuk hastalarda, kemik iliği incelemesi yapmaksızın; sTfR, eritropoetin (Epo), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile rutin biyokimyasal ve hematolojik parametreleri kullanarak, kemik iliği eritropoetik aktivitesini ve demir eksikliği varlığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demir Eksikliği Anemisi

Çocuklarda en sık görülen anemi sebebi DEA olup, aynı zamanda tüm dünyada en sık görülen hastalıktır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebe kadınlar ve düşük sosyoekonomik koşulda yaşayanlar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. DEA'nin toplum sağlığı problemi olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen insidansında önemli bir düşüş olmamıştır. Dünyada 500 milyon kişide DEA bulunduğu tahmin edilmektedir ve bu önemli sağlık sorununun insidansı toplumdan topluma değişiklik göstermektedir (26). Sadece ABD'de 1-2 yaş arası çocukların 700 bininde demir eksikliği, 240 bininde DEA mevcuttur (27, 28). WHO'nun verilerine göre, gelişmekte olan ülkelerde % 36 ve gelişmiş ülkelerde % 8 oranında görülmektedir (1, 2).

Çocukluk yaş grubunda DEA en sık yaşamın ilk iki yılında özellikle 6-24 aylar arasında daha sık görülür (3-5). Yapılan araştırmalarda 6-36 aylık çocuklarda %17-44 arasında DEA saptanırken, insidansın 10-15 aylık süt çocuklarında en yüksek orana ulaştığı görülmüştür. Düzenli diyet, büyüme hızında ve demir gereksiniminde azalma nedeniyle 18 aydan sonra DEA riski azalmaktadır (4, 19, 28).

Ülkemizde demir eksikliği ve anemisi diğer ülkelere göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Çetin ve arkadaşlarının (29) İstanbul'da çocuk ve adolesanlarda yaptıkları çalışmada DEA'nin sıklığı % 40 bulunurken, Gürel ve arkadaşları (30) Erzurum bölgesinde 10-13 yaşları arasındaki çocuklarda DEA sıklığını % 15,2, biyokimyasal demir eksikliği de eklenirse bu oranın % 39'a çıktığını bulmuşlardır. Evliyaoğlu ve arkadaşları (31) Adana'da yaptıkları çalışmada 9 aylık süt çocuklarında DEA'ni % 62,5, demir eksikliğini ise % 78 bulmuşlardır. DEA prevalansı % 16 olup süt çocukluğu dönemindeki anemilerin % 48-75'ini oluşturmaktadır (6, 7).

2.1.1. Vücut Demir Dağılımı

Demir, yaşam için gereklidir. Dokulara oksijen transportu, elektron transferi, DNA sentezi ve pek çok yaşamsal önemi olan enzimin yapı ve

fonksiyonunda görev yapan temel bir elementtir. Kolaylıkla ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) şeklinde değişebilen redoks kimyası ile insan varlığı demire bağlıdır (32). Erişkin insanlarda ortalama 4-5 gr demir bulunur (33). Demirin 2/3'si eritrositlerin yapısında Hb içindedir. Aynı zamanda toksik olan ferrik iyonlarının vücuda girişı sıkı kontrol altındadır. Spesifik ekskresyon mekanizması yoktur (34).

Vücutta demir içeren bileşikler iki ana grupta toplanırlar:

1. Metabolik veya enzimatik fonksiyonu olanlar
2. Demir taşınmasında ve depolanmasında görevli olanlar

Demirin bu bileşiklerdeki dağılımı incelendiğinde, ortalama olarak Hb'de % 70, ferritin ve hemosiderinde % 25, miyoglobinde % 4, transferrin, sitokrom, katalaz ve diğer enzimlerde % 1'den daha düşük oranda bulunduğu görölür (32, 35) (Tablo1).

Tablo 1 : Vücut demir dağılımı (Kaynak 32)

Bölge	Demir içeriği (mg)	Total vücut demiri(%)
Hemoglobin (Hb)	2000	70
Depo (ferritin, hemosiderin)	1000	25
Myoglobin	130	4
Labil demir havuzu	80	2.2
Diğer dokular	8	0,2
Transport demiri	3	0,01

Labil demir havuzu; hem ve depo demir yapısına girmeden önce plazmadan ayrılarak interstisyel ve intersellüler alana giren demir miktarını gösterir (32).

Doku demir kompartmanı; dokularda bulunan sitokrom oksidaz, homogentisik oksidaz, peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin fonksiyonlarında görev alır. Sitokrom c redüktaz, süksinat dehidrogenaz, NADH dehidrogenaz, açil koenzim A dehidrogenaz ve ksantin oksidaz da demir flavoproteinleridir. Hücre içi oksidasyon için gerekli oksijeni sağlarlar. Krebs siklusu enzim ve kofaktörlerinin yarısı demir içerir veya fonksiyonları için demir gereklidir (32, 35).

Metabolik veya enzimatik fonksiyonu olan demir bileşiklerinin hemen tamamı hem proteinleridir ve hepsi oksidasyon metabolizmasında rol oynar. Hb, bu grubun en önemli bileşimidir. Görevi kan dolaşımı aracılığı ile hücrelere oksijen taşımaktır. Hb; dört globin zincirinden oluşan bir tetramerdir ve bu zincirlerin her biri 1 demir atomu içeren hem grubu ile ilişkedir. Hb'in molekül ağırlığı 66 bin daltondur ve eritrosit kuru ağırlığının % 95'ini oluşturur (35).

Miyoglobin kasın kırmızı pigmenti olup, kas kontraksiyonu için gerekli oksijeni depolar. Yapısal olarak Hb'e benzer ancak Hb'den farklı olarak monomerik yapıdadır. Bütün iskelet kaslarında ve kalp kasında bulunur. Hipoksi gibi hücre hasarına neden olan durumlarda oksijen rezervuarı olarak görev yapar (32).

İkinci grubun en önemli bölümünü depo bileşikleri (ferritin, hemosiderin) oluşturur. Depo demirinin 1/3'i karaciğerde, 1/3'i kemik iliğinde, kalanı ise dalak ve iskelet kasında bulunur. Vücut demir depoları belirgin farklılıklar gösterir (35, 36).

DEA'nde sıfıra yaklaşabildiği gibi, demir yüklenmesinde kırk misli artabilir. Depo demiri ferrik tuz-protein kompleksleri içerisinde yer alır. Suda eriyen bir bileşik olan ferritinin protein kısmı olan apoferritin dokularda homojen bir dağılım gösterir (20, 32, 37). Vücuda alınan demirin güvenli bir şekilde dağılımını sağlar (26).

Ferritinin molekül ağırlığı 480 KD'dur. Vücuttaki major demir depo proteindir. 24 apoferritin subünitinin bir araya gelmesi ile oluşan halosiferik yapıdadır. Ferritin, ferrik hidroksifosfat formundaki 4500 demir atomunu bağlayarak % 25 oranında demir ile doyabilir ve molekül ağırlığı 900 bin KD'a ulaşabilir. Ferritin sferine demirin giriş ve çıkışı 6 kanallı kontrolü altındadır. Demir mevcudiyetinde apoferritin sentezi artarken, demir yokluğunda bu sentez azalır (26).

Ferritinin H ve L olmak üzere iki immünolojik subüniti vardır. H subünit geni 11. kromozomda, L subünit geni 19. kromozomda bulunur. Dokulara göre bu subünitler farklı oranda bulunmaktadır. Dalak, karaciğer ve plasentada L subünitinden; kalp ve eritrositlerde H subünitinden zengin ferritin bulunur (26, 38, 39). Ferritin sentezinin regülasyonu, ferritin mRNA'sı ve aynı zamanda demir metabolizmasında görevli diğer proteinlerin de yapısında bulunan "Iron Responsive Elements" (IRE) adı verilen bir molekül tarafından regüle edilmektedir. Ferritin

sentezinde görevli bir diğere protein de “Iron responsive protein” (IRP)’dir (32). Son araştırmalarda IRP’in; IRP-1 ve IRP-2 olmak üzere 2 subüniti bulunmuştur. IRE ve IRP, demir homeostazisinde santral role sahiptir. Demir eksikliğinde, IRP’ler ferritinin 5’ untranslated (UTR) bölgesinde bulunan IRE’lere bağlanarak ferritin sentezini önler. Demir fazlalığında ferritin sentezi artar. TfR konsantrasyonu azalır. Ferritin, TfR ve hem biyosentetik enzimlerini kodlayan genler arasında sıkı bir koordinasyon bulunmaktadır. Ferritin en fazla bulunduğu yer; Hb sentezinin yapıldığı eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir (26, 33).

Demiri depolayan ve intrasellüler olarak detoksifiye eden ferritin bir kısmı plazmada bulunur. Yaklaşık her mikrogram plazma ferritini; 8 mg depo demiri içerir ve yaş, cinsiyete göre düzeyi değişir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi sellüler ferritin miktarı ile orantılıdır. Ancak inflamatuvar hastalıklarda akut faz reaktanı olarak artması, organizmanın demir durumunu göstermede değerini azaltmaktadır (32). Serum ferritin seviyesi vücut demir deposunun en iyi göstergesidir. 6 ay -14 yaş arası ortalama ferritin değeri 30 ng/mL’dir. Erişkin erkeklerde 60-140 ng/mL, kadınlarda ise 35 ng/mL’dir (17). DEA’nde serum ferritin değeri 12 ng/mL’nin altındadır. Enfeksiyonlarda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, hemolitik anemilerde, romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda ve malign hastalıklarda serum ferritin düzeyi yükselmektedir (35, 40, 41).

Ferritine nazaran hemosiderin daha heterojen bir maddedir. Suda erimez ve başlıca makrofajlarda lokalize, amorf yapıda protein-demir kompleksidir. Hemosiderindeki demir/protein oranı, ferritinden yüksektir (26). Hemosiderin içindeki demirin kullanılabilirliği, ferritinden çok daha azdır (32). Normalde depolanan demirin çoğu ferritin şeklindedir. Vücutta aşırı demir yüklendiği zaman ise hemosiderin şeklinde depolanan demir ferritinden fazladır (35). Prusya mavisi ile boyanırsa ışık mikroskopunda görülür (26, 39).

Transport Kompartmanı

Vücut demirinin yaklaşık % 0,1'i sirkülasyonda bulunur ve tamamına yakını transferrin (Tf)'e bağlanır. Bunun organizma için yararları (32);

1. Fizyolojik durumlarda çözünebilir demir sağlar.
2. Demire bağlı serbest radikal toksisitesini önler.
3. Demirin hücre içine transportunu kolaylaştırır.

Tf, başlıca demir transport proteini. 4 mg demir içerir. Beta 1 globulin olan Tf karaciğerde yapılır ve iki demir atomu bağlama kapasitesindedir. Molekül ağırlığı 95 bin daltondur. Tf geni 3. kromozomda lokalizedir. Jel elektroforezi ile 21 farklı genetik varyant belirlenmiş olup aralarında en yaygını transferrin C'dir. Serumda 200 mg/dl düzeyinde bulunur. Günde 30 mg demirin plazma ile demire ihtiyacı olan hücrelerin TfR'ne transportundan sorumludur. Plazma ile ekstrasvasküler alanda bulunan tek zincirli glikoproteindir. Depo demiri, Tf sentezinin regülasyonunu sağlar. Plazma Tf konsantrasyonu demir eksikliğinde artarken, vücutta demir birikiminde azalır (21, 26, 32, 36, 39). Gebelikte ve gebelik önleyici ilaçların kullanımında Tf düzeyi yükselirken; malnütrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybı yapan bağırsak bozukluklarında ve hemolizde Tf azalır (35). Tf ile ilgili olarak daha yaygın kullanılan ölçüm; serum demirinin serum demir bağlama kapasitesine (SDBK) oranının 100 ile çarpımı olan transferrin saturasyon yüzdesi (TSY)'dir. Tf'nin ortalama 1/3'ü satüredir. Serum demirinin sabahları yüksek, akşamları düşük olarak saptanması, SDBK'nde böyle bir değişikliğin olmaması nedeni ile TSY de diüurnal varyasyon gösterir. Tf'in demire afinitesi diğer bütün demir bağlayan ajanlardan daha yüksektir. Tf, demirin sadece plazmada taşınmasında değil, eritrositlere taşınmasında da rol oynar (35, 37, 40).

TfR; hücre içine demir alımını düzenleyen, çoğunluğu eritroblast kaynaklı, kemik iliğinden Hb sentezi için demir sağlayan membranöz proteindir (22). Demir ihtiyacı olduğunda hücre yüzeyinde TfR'leri eksprese olmaktadır. Bu yapıya sTfR adı verilmektedir. DEA'nde sTfR sayısı artar (17, 22, 26).

2.1.2. Demir Absorbsiyonu

Gıda ile alınan demir başlıca iki şekilde bulunur:

1. Hem'e bağlı demir (+2 değerlikli): Hayvansal kaynaklı yiyecekler, Hb ve myoglobinde bulunur.

2. İnorganik demir : Mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunmaktadır. Sindirim sırasında ferrik kompleksler kısmen parçalanır ve demirin daha iyi absorbe olduğu ferröz forma çevrilir (32, 35, 37).

Hem proteinlerdeki demirin emilimi ise farklı bir mekanizma ile olur. Hem, bağırsak lümeninde globin kısmından ayrılır ve değişmeden emilir. Mukoza hücresi içinde hemi parçalayan enzim iyonik demiri serbestleştirir (37).

Demir gastrointestinal traktusun her bölümünden emilebilmekle birlikte, emilimin en önemli bölümü duodenumda gerçekleşir. Bağırsakların distal kısmına doğru emilim giderek azalır (32, 33, 43, 44).

Genelde gıdalarla günlük 20-25 mg demir alınmasına rağmen, barsaklarda ancak % 10'u emilebilmektedir. Diyetteki demir miktarı, biyoyararlanımı ve organizmanın günlük demir gereksinimi demir absorpsiyonunu etkileyen 3 ana faktördür (26) (Tablo 2).

Tablo 2 : Günlük demir ihtiyacı (Kaynak 12)

	mg/gün
Erkek	1 mg
Adelosan	2-3 mg
Kadın	2-3 mg
Gebelik	3-4 mg
Infant ve çocuk	1 mg

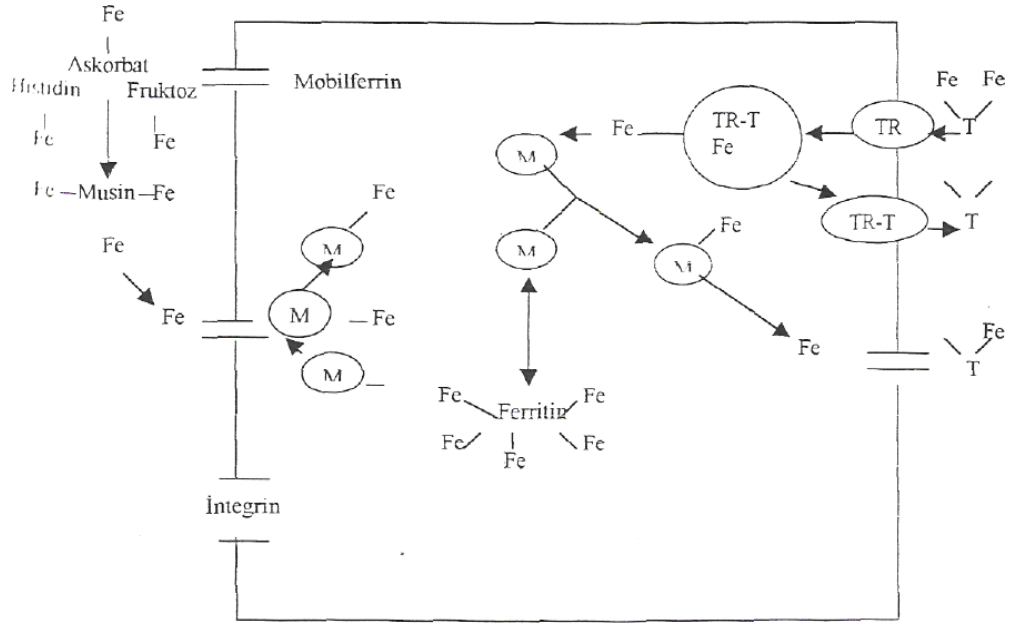
Aktif transportla emilen demirin bir bölümü mukoza hücresinden plazmaya birkaç saat içinde geçer ve labil form olarak tanımlanır. Kalanı ise mukozal ferritine bağlanır ve stabil form olarak intrasellüler demir haline geçer. Mukozal ferritin demirinin çoğu mukoza hücrelerinin 2-3 günlük yaşam süresi sonunda hücrelerle birlikte bağırsağa atılır. Demirin labil ve stabil formları düzenleyici bir mekanizma

oluşturur. Depo demirinin azaldığı ya da anemi, hipoksi ve eritropoezin arttığı durumlarda labil form ağır basar, demir hızla plazmaya taşınır ve demir emilimi artar. İhtiyaç halinde demir emilimi 20 katına çıkabilmektedir (35).

Demir depoları arttığı ya da eritropoez azaldığı zaman ise emilen demir daha büyük oranda ferritine bağlanarak stabil forma dönüşür, villöz kriptlerden hücrelerin lümenine dökülmesi ile vücuttan atılır, sonuçta demir absorpsiyonu azalır (35, 37, 40).

Demir absorpsiyonu, 2 molekül mono veya diferrik Tf'in enerji ve ısıya bağımlı olarak, TfR'ne bağlanması ile başlamaktadır. Transferrin-demir (Tf-Fe) molekülünün hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasından sonra TfR/Tf-Fe kompleksi hücre içine alınır. Asidik ortamda (pH 5,5 altında), demir Tf'den ayrıldıktan sonra ya hücre tarafından kullanılır veya ferritin şeklinde depo edilir. Endozomal asidifikasyon sonucu demirsiz kalan apotransferrin (ApoTf)'in TfR'e afinitesi yüksektir (40). ApoTf / TfR kompleksi endozom ile birlikte tekrar hücre yüzeyine transfer edilir. Hücre yüzeyinde nötral pH ile temas sonucu ApoTf, TfR'ne olan afinitesini kaybeder ve membrandan ayrılır ve böylece reseptör yüzeyi tekrar kullanım için hazır olur (37, 40, 43, 44).

İntestinal mukoza hücrelerinde demir absorpsiyonunu sağlayan mobilferrin, musin, integrin gibi proteinler bulunmaktadır (37, 40, 43) (Şekil 1). Bir makromolekül olan musin, birçok demir molekülünü bağlayabilmektedir. Musin-demir bağlanması demirin solübl olduğu asit PH'da olmaktadır. Nötral pH'da ise demir askorbat, fruktoz ve histidin ile şelasyon yapar. İntestinal demir absorpsiyonunda gastrik hidroklorik asit, intestinal musin ve diğer metal katyonların varlığı ve bu katyonlarla demir arasında rekabet rol oynamaktadır. İntestinal musin, inorganik demiri intestinal absorptif hücreler için absorpsiyona uygun hale getirmektedir (37, 40).



Şekil 1: Demir emilimi (Kaynak 40)

(Fe: Demir, M: Mobilferrin, T: Transferrin, TR: Transferrin reseptörü)

Mobilferrin; 56 KD ağırlığında demire yüksek afinitesi olan ancak yarışmalı olarak diğer metalleri (Ca, Cu, Zn, Pb) bağlayabilen bir proteindir. Her bir molekül mobilferrin, bir molekül demir bağlar ve bu bağlanma asit pH'da artar (35, 37).

Mobilferrin, absorptif hücrelere demir taşıyıcı protein görevi görür (40).

Eğer demir fazla ise hücreyi oksidatif zedelenmeden korumak için ferritin sentezi stimüle olur ve demir ferritin şeklinde depo edilir. TfR ise absorptif hücrelerin bazolateral membranında yer almaktadır ve demirin plazmadan intestinal hücrelere ve diğer organlara girişini sağlar (37, 40, 43, 45).

Demir emilimini etkileyen faktörler lümen içi ve lümen dışı olarak sınıflandırılabilir (40).

Lümen İçi Faktörler

1- Demir miktarı: Bağırsaktaki demir miktarının artması emilimin artmasına neden olur. Demirden zengin diyetle beslenmeden sonra birkaç gün içinde intestinal yüzeydeki enterositler, demir absorpsiyonuna dirençli hale gelirler ki buna mukozal blok denir (32, 33).

2- Demirin şekli: Ferröz demir, ferrik demirden daha iyi emilir. Hem demiri de yüksek oranda emilir ve emilim oranı, iyonik demiri etkileyen demir depoları,

demir ihtiyacı ya da askorbik asit, fitat gibi faktörlerle değişmez.

3- Gıdalarla ilişki: Besinlerdeki demirin emilim oranı % 1-22 arasında değişir.

Hayvansal gıdalardaki demir absorpsiyonu üst, bitkisel gıdalardaki alt sınırdadır. Balık ve hayvan eti, muhtemelen içerdikleri lizin, sistin ve histidin aminoasitleri nedeni ile bitkisel kaynaklı demir emilimini artırır. Askorbik asit ve diğer indirgeyici ajanlar ve laktoz, fruktoz gibi basit şekerler, emilimi artırır.

4- Gastrointestinal traktusun rolü: Gastrik sıvısının asiditesi demirin solübl hale gelmesi ve redüksiyonunda rol oynar. Safra demir emilimini kolaylaştırır (32).

Lümen Dışı Faktörler

1 - Demir depoları: Demir depoları arttığında absorpsiyon kısmen azalır, ancak depolar azaldığında demir absorpsiyonu 2 ya da 3 kat artar (32, 33). Gebelik, laktasyon, büyüme dönemleri ve demir eksikliğinde demir absorpsiyonu artar (26).

2- Eritropoetik aktivite: Kemik iliğinde eritropoetik aktivitenin artması (örneğin hemoraji, hemoliz, yüksek irtifa) durumunda demir depoları azalmış olmasa bile emilimde artış görülür (32, 33).

3- Büyüme: Süt çocukluğunda yüksek olan demir emilimi yaş ilerledikçe hızla erişkin düzeyine düşer. Demir emilim oranı yaşa direkt bağlı olmadan tartı artışı ile ilişkilidir. Doğumda miadındaki bebekte total vücut demiri yaklaşık 75 mg/kg'dır (37, 40). Total vücut demiri ile fetus ve yenidoğanın vücut ağırlığı arasında direkt ilişki vardır. Gebeliğin ilk iki trimesterinde fetusa demir transferi önemsenmeyecek seviyededir. 3. trimesterde 4 mg/gün'e çıkar. Doğumda vücuttaki demir miktarı total kan hacmi ve Hb konsantrasyonuna bağlıdır. Kan hacmi; doğum ağırlığı, umbilikal kordonun bağlanma zamanı ve fetomaternal kanama ile ilgilidir. Doğumdan hemen sonra intrauterin hayattaki % 45'lik arteriyal oksijen saturasyonu % 95'e yükselir ve eritropoetik aktivite baskılanır. Yenidoğan eritrositlerinin ömrünün 60-90 gün gibi daha kısa oluşu ve hızlı büyüme nedeniyle kan hacminin artıp, eritrosit kütlelerinin dilüe olması nedeniyle Hb konsantrasyonunda önemli bir düşüş olur. Bu değerler prematürelde 7. haftada, miadında doğanda 2-3 ayda minimum değerlere iner. Bu faza süt çocuğunun fizyolojik anemisi denir. En düşük değere

indikten sonra eritropoetik aktivite tekrar artar. İlk yaş sonunda doğum ağırlığı 3 katına çıkarken, vücuttaki demir 2 katına çıkar. Doğumdaki demir depoları 5 aylığa kadar demir ihtiyacını karşılar. Diyetle yeterli demir verilmezse 6 aylıktan itibaren demir eksikliği (en fazla 9-15 ay arasında ortalama 1 yaşında) gelişir. Prematüre, ikiz veya düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde bu sorun daha büyüktür. Çünkü hem demir depoları az, hem de büyüme hızları fazladır. Bu bebeklerde demir ilavesi yapılmazsa, demir depoları 2-3 aylıkken tükenip 4-5. aylarda DEA gelişir (37, 40).

2.1.3. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

1. Diyetle yetersiz demir alımı: Diyetle alınan demirin ortalama % 10 emildiği göz önüne alınarak, hayatın ilk yılında günlük demir ihtiyacının miad doğanlar için 1mg/kg/gün (maksimum 15mg/gün), prematüre ve DDA bebekler için ise 2mg/kg/gün (maksimum 15mg/gün) olması hesaplanmaktadır. 1 yaşından sonra 10mg/gün, adolesan çağda ise büyümenin hızlanması ve kızlarda menstruel kayıp nedeni ile 15-20 mg/gün demir ihtiyacı vardır (2, 4, 35, 37, 40, 46). Anne sütü ve inek sütü 0,5-1,5 mg/lt demir içerir. Demir ilave edilmemiş süt bu açıdan yetersizdir. Anne sütünün inek sütüne üstünlüğü, fazla demir içerdiğinden değil, inek sütündeki demir %10 emilirken, anne sütünde bu oranın % 50'nin üstüne çıkmasıdır (37).

2. Hızlı büyüme: Büyüme, süt çocukluğu ve pubertede hızlanır. Buna paralel olarak bu yaşlarda DEA insidansı artar. Vücut ağırlığında 1 kg'lık artış, vücut demirinde 35-45 mg'lık bir artış gerektirir. Hızlı büyüme kan hacminin artmasına ve Hb kitlesinin dilüsyonuna neden olur. Prematüre ve DDA bebeklerde demir depoları yetersiz olduğu için kolayca demir eksikliği gelişebilir (2, 4, 35, 37, 40, 46).

Amerika Pediatri Akademisi Komitesi, term yenidoğanların 9-12. ayda, prematürelerin 6. ayda demir eksikliği açısından taramasını önermektedir (47).

Süt çocuğunun demir ihtiyacı, uygun beslenme ile sağlanamazsa hızla DEA gelişir. Süt çocuklarının 6 aydan daha uzun süre tek başına anne sütü ile beslenmesi, sadece inek sütü veya demir içermeyen formula mama alması gibi yanlış beslenme alışkanlıkları demir eksikliğini kolaylaştıran en önemli faktörlerdir. Demir eksikliğinin gelişmesinde, inek sütünün demir içeriğinin düşük olması yanında, demir emiliminin düşük ve intestinal kan kaybına neden olması önemlidir (2, 4, 40).

3. Kan kaybı: Kan kaybı; prenatal (ikizden ikize, fetomaternal, intra- veya transplasental), natal (ablasyo plasenta, plasenta previa) ya da postnatal (göbek, GIS) olabilir. DEA olan süt çocukları ve daha ileri yaşlardaki çocuklarda sıklıkla gaitada gizli kan bulunabilir (45). ABD'de yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklarda %7, DEA olan çocuklarda ise % 50 oranında gaitada gizli kan saptanmıştır (40, 43, 44). Anemik çocuklardaki bu yüksek orandan demir eksikliğinin mukoza tabakasına etkisi ile demir içeren enzimlerin eksikliği ve oluşan eksüdatif enteropati sorumlu tutulmaktadır (37, 40, 44). Demir tedavisi ile kısa sürede düzelme görülür. Kan kaybı, inek sütüne aşırı duyarlılık ve fazla miktarda inek sütü tüketimine bağlı gelişen intestinal inflamasyon sonucu da gelişebilir. Oyun çocukluğu (1-3 yaş) döneminde ana problem günde 500 ml'den fazla süt tüketimidir. "Milkakolik sendrom" da denilen bu durum; sütün çocuğun açlığını kolayca bastırması nedeni ile şişenin sonuna kadar içilmesi ile karakterizedir (45).

İnek sütüne karşı hipersensitiviteye; inek sütündeki ısıya duyarlı bir protein olan beta laktoglobulin sebep olur ve ısı ile denatüre edilerek etkisiz hale getirilebilir (20, 41, 48). Kronik kan kaybı parazitoz, polip, peptik ülser, meckel divertikülü, hiatus hernisi, özofagus varisi, gastroözofageal reflü, intestinal duplikasyon, hemorajik telenjiektazi, malabsorpsiyon sendromu, giardiazis, postenfeksiyöz enterit, kronik diare ve enflamatuar barsak hastalıklarından da kaynaklanabilir (49).

2.1.4. Demir Eksikliğinin Evreleri

DEA'nin gelişimi, birbirini izleyen 3 dönemde incelenebilir:

Birinci dönem: Sadece ferritin azalır. Prelatent demir eksikliği dönemidir.

İkinci dönem: Serum demiri azalır, SDBK artar, TSY düşer. Latent demir eksikliği dönemidir. Birinci ve ikinci döneme biyokimyasal demir eksikliği de denir.

Üçüncü dönem: Yukarıdakilere ilave olarak Hb değerlerinde düşme, eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi saptanır. Belirgin demir eksikliği dönemidir (Tablo 3).

DEA vücuttaki demir depolarının ciddi olarak azaldığı durumlarda ortaya çıkan hematolojik ve klinik bir tablodur (2, 11, 49, 50).

Tablo 3 : Demir eksikliği anemisinin dönemleri (Kaynak 18)

	I. Dönem	II. Dönem	III. Dönem
Ferritin	Azalmıştır	Azalmıştır	Azalmıştır
Demir	Normal	Azalmıştır	Azalmıştır
sTfR	Normal	Artmıştır	Artmıştır
SDBK	Normal	Artmıştır	Artmıştır
TSY	Normal	Azalmıştır	Azalmıştır
MCV	Normal	Normal	Azalmıştır
RDW	Normal	Normal	Artmıştır
Hb	Normal	Normal	Azalmıştır
Htc	Normal	Normal	Azalmıştır

2.1.5. Klinik Bulgular

DEA semptomları, aneminin oluşum hızıyla ilişkilidir. Kronik, yavaş kan kaybı durumlarında devreye giren adaptasyon mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük Hb düzeylerini (< 7,0 g/dl) bile son derece az semptom vererek tolere edebilir. Hb düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değerlerin altında ise deri ve mukozaların solukluğu belirgindir (3, 26).

DEA, klinik olarak asemptomatik veya semptomatik olabilir. Sadece depoların azaldığı hafif vakalarda herhangi bir klinik yakınma veya bulgu yoktur. Genellikle semptom olmadan rutin laboratuvar incelemesi sonrasında tanı konulur (2, 4, 46).

Hastalığın erken fazında irritabilite, huzursuzluk, anoreksi, halsizlik gibi özgül olmayan belirtiler bulunur. Solukluk özellikle konjunktivada, mukoz membranlarda, avuç içi ve ayak tabanında daha belirgindir. Ağır anemide sıklıkla kalpte üfürüm (yumuşak, apikal ve sistolik), taşikardi, kardiyomegali, dispne, tırnaklarda kolay kırılma, beyaz çizgilenme, anguler stomatit, tat alma bozukluğu, yutma güçlüğü, özafageal webler, poliüri, polidipsi, aşırı uyuma, dikkat yeteneğinde azalma, letarji, baş ağrısı, kulakta çınlama, davranış bozuklukları görülebilir (40). Kronik DEA'nde mavi sklera, epitel, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak olguların

%30'unda, hepatosplenomegali % 10-15'inde görülebilir. Kronik vakalarda hemolitik anemiler gibi diploe mesafesinde genişleme olabilir. Tedavi ile bu bulgular geriler (40).

SSS bulgularını bazı araştırmacılar MAO enzimidaki azalmaya bağlamaktadır (37, 43, 52). Demir eksikliğinin infantların mental ve motor gelişimini duraklattığına ilişkin pek çok gözlem vardır. Demir eksikliği, MAO aktivitesinin azalmasına neden olarak dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin üretilmesini veya katabolizmasını etkilemektedir (52). Bu durum çocukların entellektüel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır (8, 9, 42, 51). Katılma nöbeti ile DEA arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. Katılma nöbetli çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir. Demir eksikliği bulunan çocuklarda çinko eksikliği de bulunabileceği için bu çocuklarda çinko düzeyleri de araştırılmalıdır (53, 54).

Toprak, kil, buz, duvar sıvaları gibi alışılmamış maddelerin yenmesi olarak tanımlanan pika, DEA'nde sık görülür. İnsidansı % 50'nin üzerindedir (26, 35, 40).

DEA'de enfeksiyonlara eğilim artar. Hücre sel immünite ve NBT testi bozular. T lenfositlerin sayı ve fonksiyonu, nötrofillerin hücre içi bakteri öldürme fonksiyonu, PPD cevabı, blastik formasyon ve kemotaksiste azalma gösterilmiştir. Demir ted. ile Hb'de önemli değişiklik olmadan 4-7 günde immünite düzelir (2, 40, 43-45).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliğinde ilk bulgu serum ferritin düzeyinin 12 ng/ml'nin altında oluşudur. İkinci aşamada serum demiri azalırken (<30 µg/dl), SDBK artar (>350 µg/dl) ve TSY düşer (<% 15). TSY % 10-15 düzeylerine indiğinde Hb sentezi için demir olmadığından, serbest eritrosit protoporfirini (FEP) olarak adlandırılan hem prekürsörleri artış gösterir (3). DEA oluştuğunda, eritrositlerin normalden daha küçük (mikrositer) ve içlerindeki Hb'nin azalmış (hipokrom) olduğu dikkati çeker. Bu morfolojik değişikliği en iyi ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC); yaşa göre normal değerlerinin altına düşerek yansıtır. MCV, aneminin mikrositik,

makrositik ve normositik olup olmadığını belirler. DEA’de MCV < 80 fl olmakla birlikte yaş ve cinsiyete göre değerlendirilir. MCV’nin alt sınırı (fl) = 70 + yaş (yıl) şeklinde hesaplanabilir (55) (Tablo 4). MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden Hb miktarını gösterir. Normal değeri 29 ± 2 pikogramdır. DEA’de MCH düşer. RDW, eritrosit dağılım genişliği, anizositozun göstergesidir. Normal değeri 13,4 ± 1,2’dir. DEA’nde artmıştır (> 15 fl) ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda büyük önem taşır. Talasemi minör, enfeksiyon ve enflamasyon durumunda RDW normaldir. DEA’de RBC genellikle 5 milyonun altındadır. MCHC, 100 ml eritrosite düşen Hb miktarını gram cinsinden gösterir. DEA’de en son MCHC etkilenir ve % 30’un altına iner. Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür. Bu bulgular Hb 10 gr/dl’nin altına düştüğü zaman belirgin olur. Retikülosit sayısı normal veya hafif artmıştır. Ciddi DEA’nde % 3-4’e kadar artabilir (3). Lökosit sayısı normal olmakla birlikte % 20’sinde hafif bir lökopeni görülebilir. Trombositoz veya trombositopeni; genellikle trombositoz vardır (2, 32, 33).

Tablo 4 : Yaşa ve cinse göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri (Kaynak: 55)

Yaş (yıl)	Hb (g/dl)		Htc (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
0.5 – 1.9	12,5	11	37	33	77	70
2 – 6	12,5	11,5	37	34	81	75
6 – 12	13,5	11,5	40	35	86	77
12–18 K	14	12	41	36	90	78
12-18 E	14,5	13	43	37	88	78

Tablo 5 : DEA tanısında yaşa göre serum ferritin, TSY, FEP değerleri (Kaynak: 32)

Yaş (Yıl)	Serum Ferritin (ng/ml)	Transferrin Satürasyonu (%)	Eritrosit Protoporfirini (µg/dl RBC)
0.5-4	< 10	< 12	> 80
5-10	< 10	< 14	> 70
11-14	< 10	< 16	> 70
≥ 15	< 12	< 16	> 70

2.1.7. Transferrin Reseptörü ve Serum Solubl Transferrin Reseptörü

TfR, hücre içine demir alımını düzenleyen, çoğunluğu eritroblast kaynaklı, kemik iliğinden Hb sentezi için demir sağlayan, her biri 95 KD iki eş subünitten oluşan, transmembran glukoproteindir. Vücuttaki demirin % 80'inden daha fazlası eritropoezis için kullanıldığından, vücuttaki total TfR'nün % 75-80'i kemik iliği eritroid serisinde bulunmaktadır (18-20, 22, 41, 48). Hücre yüzeyindeki TfR sayısı demir ihtiyacını belirler. Demir ihtiyacı olduğunda, mRNA translasyonunda azalma ve TfR artışı ile sonuçlanır (37, 40, 56-58). TfR ekspresyonu, sitoplazmada IRP'ler tarafından düzenlenir (22, 26). Plazma transferrini ile bağlanan TfR kompleksinin hücre yüzeyinden hücre içine hareket etmek sureti ile demir iyonları hücre içine alınır. Tf-TfR kompleksi, hücre yüzeyine geri döner ve ayrılır. Tf, yeniden demir atomu bağlamak üzere dolaşımda serbest kalır. Hücre yüzeyinde transferrin reseptörleri eksprese olmaktadır. Bu yapıya solubl transferrin reseptörü (sTfR) adı verilmektedir (8, 26). Eritroid proliferasyonunun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Demir eksikliği anemisinde sTfR sayısı artar (17, 22, 26, 39). Pre-anemik dönemde subklinik demir eksikliğinin tanımlanmasında ve eritroblastlar tarafından güçlü bir şekilde eksprese edildiğinden eritropoetik fonksiyonun tespitinde kullanılmaktadır. Eritropoezisin arttığı; hemolitik anemi, talasemi, polistemia vera ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da sTfR yükselir (17, 21, 22, 26). Düşük sTfR'nin değeri; aneminin derecesi ile kemik iliği eritropoetik aktivite düşüklüğünün indikatörü olmasından dolayıdır (59). DEA'nde sTfR düzeyinin artması (18, 43, 57) özellikle serum ferritin düzeyi ile gösterilebilen vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir (43, 56). Biyokimyasal demir eksikliği döneminde sTfR düzeyleri normalin 1,3 katına kadar artabilmekte iken, derin anemide bu artış 1,3-5,8 kat olabilmektedir. DEA'nde oral demir tedavisine yanıt olarak TfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır (18, 43, 57).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Komplike olmamış DEA'nde; Hb, MCV, ferritin ve serum demiri azalır, SDBK artar. Özellikle hafif vakalarda demir tedavisine başlandıktan 1-2 hafta sonra retikülositoz görülmesi tanıyı kesinleştiren bir bulgudur (3). Ancak hastalar hep böyle tipik olmayabilir. Eğer hastada, KHA ile birlikte demir eksikliği mevcutsa,

demir eksikliği tanısında kullanılan parametrelerle tanı koymak güçleşir. Böyle komplike vakalarda kemik iliği aspirasyonu yapmak ve demir boyaları kullanarak organizmanın demir durumunu değerlendirmek gerekebilir. Ancak bu işlem kesin tanı metodu olmakla birlikte invaziv, zaman alıcı, pahalı ve değerlendirme subjektif kriterlere dayalıdır (17, 26, 60). sTfR akut faz reaktanı olmadığı için DEA'nin KHA'ndan ayrımında, kemik iliği aspirasyonu yapılmaksızın eritropoesisin tahmininde kullanılan serum markerıdır (18, 22, 39, 43).

DEA'nin ayırıcı tanısında ilk düşünülmesi gereken hastalıklardan biri de beta talasemi taşıyıcılığıdır. RDW'nin normal olması, Hb elektroforezinde HbA₂ yüksekliği ve RBC artışı ile DEA'nden ayırt edilebilir.

2.1.9. Tedavi

DEA tedavisinde amaç; demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması olmalıdır. DEA tedavisinde demir, oral veya parenteral verilebilir. Tedavide ekonomik ve yan etkileri az olması nedeniyle oral tedavi tercih edilir. Oral demir tedavisinde demir sülfat, glukonat, fumarat gibi ferröz demir tuzları kullanılır. +2 değerli demir tuzları, +3 değerlilere oranla daha iyi emilir.

Ferrik demir tuzları, absorpsiyonu az ve inefektif olduğu için tercih edilmemektedir (2, 26, 35, 40). Oral demir preparatlarının elementer demir olarak, 4-6 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, aç karna, 6-12 hafta verilmesi yeterli olmaktadır (35, 40, 46)

Efektif demir tedavisi sonucu Hb yükselme hızı yaklaşık 0,1-0,2 g/dl/gün, 3-4 haftada yaklaşık 2 g/dl olmaktadır (26).

Parenteral tedavinin tercih edildiği durumlar; oral tedaviyi tolere edemeyenler, aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlar, GIS emilim bozukluğu, oral alımdan fazla gastrointestinal demir kaybı ve akut diyare durumlarıdır (26, 35, 40) (Tablo 6).

Tablo 6 : Oral demir tedavisine yanıtın alınmadığı durumlar (Kaynak: 26)

- Tedaviye uyumsuzluk
- Demir replasmanına rağmen kan kaybının devam ediyor olması
- Altta yatan kronik hastalık anemisi, enflamatuvar hastalık, malignite
- Malabsorbsiyon
- Diğer hematitik madde (folik asit) eksiklikleri
- Yanlış tanı

Eritropoetin tedavisi alan KBY'li hemodiyaliz hastalarında gelişen fonksiyonel demir eksikliği tedavisinde parenteral demir verilmesi daha anlamlıdır. Parenteral demir preparatları ile Hb değerinde yükselme, oral tedaviden hızlı değildir (26).

Parenteral tedavide en çok demir dekstran tercih edilmektedir (IV veya IM). Parenteral demir gereksinimi şu formülle hesaplanır (26, 32, 35, 40):

$$\frac{\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}}{100} \times \text{kan volümü (ml)} \times 3,4 \times 1,5$$

Parenteral demir tedavisinde anafilaktik reaksiyon (% 0,5-1) gelişebilir. Ateş, bulantı, kusma, flushing, titreme, ürtiker, lenfadenopati, atralji, lokal reaksiyon sık görülen yan etkilerdir. IV demir preparatları, resüsitasyon malzemelerinin hazır olduğu sağlık kuruluşlarında, yakın monitörizasyonla verilmelidir (26, 32, 40).

Komplikasyonsuz DEA'nde kan transfüzyonunun yeri yoktur. Ancak ani kan kayıpları, Hb seviyesinin hızla yükseltilmesi gereken dekompanze kalp yetmezliği, angina, ciddi pulmoner hastalık ve serebral iskemide gerekebilir (2, 26, 40).

2.1.10. Tedaviye Yanıt

Tedaviye başlanması ile hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur ve kilo alımı başlar (32). Ağır DEA'nde oral demir tedavisine retikülosit cevabı 3-5. günlerde başlar. 7-8. günlerde maksimuma ulaşır.

Orta ve hafif anemilerde retikülosit cevabı izlenmeyebilir. Hb 0,25–0,4 mg/dl/gün, Hct ise günde % 1 artar (2, 35, 40, 46). Oral demir tedavisine yanıt, özellikle nörolojik işlevlerde olmak üzere hızlı subjektif düzelmeyi (24-48 saat), retikülositozu (48-72 saat), Hb artışını (4-30 gün) ve demir depolarının dolmasını (1-3 ay) içerir (37). Mikrositöz, 3-4 ay civarında düzelir. Demir depolarını doldurmak için tedaviye 3-4 ay devam edilmelidir (32). Epitelyal bozukluklar daha uzun sürede iyileşir (26).

2.1.11. Korunma

Gelişmekte olan ülkelerde demir destek programları, uyumsuzluk nedeniyle geniş çapta etkisizdir. Bu nedenle hayatın ilk yılında, inek sütü demir içeriği zayıf olduğundan, anne sütü veya formüla sülle beslenme önerilmektedir (26). Anne sütündeki demir miktarı fazla olmamakla birlikte biyoyararlanımı yüksek olduğu için anne sütüyle beslenmenin önemi vurgulanmalıdır (2). Anne sütü yoksa litresinde 6-12 mg demir içeren formül mamalar tercih edilmeli, inek sütü önerilmemeli ya da mecbur kalınırsa günde 500 ml'den fazla verilmemelidir (32). Diyetle kırmızı et, balık ve demir emilimini kolaylaştıran C vitamini içeren besinler tavsiye edilirken, demir emilimini bozan çay, fitat ve fosfat verilmemelidir (26, 35).

Çocuklarda DEA'ni önlemek için; term bebeklere 4. ayda 1 mg/kg/gün, prematürelere 2. ayda 2 mg/kg/gün demir verilmesi önerilmektedir. Bu önerilerle süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliği prevelansının azalacağı ileri sürülmektedir (2, 35). DDA bebeklerin profilaktik demir dozları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7 : Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde profilaktik demir dozları (Kaynak: 2)

Demir Dozu (Ferröz sülfat) (mg/kg/gün)	Doğum Ağırlığı (g)
4	< 1000
3	1000-1500
2	1500-2000

2.2. Kronik Hastalık Anemisi

KHA; kronik enfeksiyöz hastalık veya inflamatuvar olay sırasında oluşan, kanama ve hemolize bağlı olmayan, normal demir depoları varken serum demir

düşüklüğü ile seyreden anemi türüdür (61). Bundan dolayı KHA'ne 'yetersiz üretim anemisi' de denilir (39, 61, 62). KHA patogeneğinde öne sürülen mekanizmalar:

- 1- Kısalmış eritrosit yaşam süresi (37, 40, 43, 63)
- 2- Kemik iliğinin artmış ihtiyacı karşılamaması
 - inefektif eritropoez (63)
 - inhibitör (63)
 - 'stem cell' defekti (40)
- 3- Relatif eritropoetin eksikliği (28, 40, 43)
- 4- RES'den demir çıkışında bozukluk (40, 43, 63)
- 5- Kİ'nin eritropoetin kaynağında bozukluk (10, 16, 61, 62).

KHA genellikle hastalığın remisyona girmesi ile düzelir. Ancak hastalığın alevlenmelerinde de tekrarlar. Kronik sistemik hastalıkla ilişkili enfeksiyon, enflamasyon ve doku yıkımının bir sonucudur. Kronik pyojenik enfeksiyonlar; tüberküloz, bronşektazi, osteomyelit, akciğer absesi, kronik enflamatuar prosesler, malignensiler, hepatit, crohn hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, ülseratif kolit ve KBY'nin komplikasyonu olarak anemi ortaya çıkabilir.

Bir veya iki aydan daha uzun süren enfeksiyon, enflamatuar, travmatik veya neoplastik hastalıklara sıklıkla hafif veya orta derecede anemi eşlik edebilir. Bu tip hastalıklar sık görüldüğü için, KHA de sıktır (39, 40). Çocuklarda ortalama 5 gün süren akut enfeksiyon sırasında Hb'de 1,8 gr/dl'lik bir düşüş olmaktadır (63).

2.2.1. Tanı

KHA ve KBY'li hastalarda anemi hastalığın tek bulgusu değildir. Anemiye özgün semptomlar ve kronik hastalık bulguları vardır. Özgül bulguları olmayan KHA'nde ESH artışı ve lökositoz gibi bulguların tanıya yardımı azdır (37, 39-44).

2.2.2. Laboratuvar Bulguları

Hb 9-10 g/dl düzeyindedir ve nadiren 9 g/dl'nin altına düşer. Hb düzeyi 8 g/dl'nin altında ise hastada KHA dışında ilave bir neden vardır. RBC morfolojisi % 70 olguda normokrom normositer, % 30 olguda hipokrom mikrositerdir. Serum

ferritin düzeyi normal veya akut faz reaktanı olması nedeniyle artmıştır. Serum demiri düşer. SDBK normal veya düşük bulunur. SDBK'nin demir eksikliğinde olduğu gibi artmaması iki klinik durumun ayrımında değerlidir. TSY, hem DEA hem de KHA'nde düşük bulunabilir. İki durumu birbirinden ayırmada SDBK yararlıdır. SDBK 400 µg/dl'nin üstünde olması DEA'ni kuvvetle destekler. Enflamasyon anemisinde ise 200 µg/dl'nin altında bir değer bulunması karakteristiktir. Fakat sıklıkla laboratuvar değerleri 200–400 µg/dl arasında olmakta ve tanısal zorluklar ortaya çıkmaktadır (39, 64, 70). Kİ demir boyasında hemosiderin pozitifdir. KHA'nde anemiye karşın Epo düzeyi düşüktür (3, 16, 61). KHA'de en önemli anemi mekanizması azalmış eritrosit yapımı olduğu için retikülosit miktarı normal veya hafif azalmış bulunur (37, 39, 64, 70). KHA'nde genellikle RDW artmıştır (37, 39, 40). Lökositöz sıktır. Primer hastalığın tedavisi ile normale döner. Eritroid kemik iliğinde baskılanma, artmış TNF'nin primer sonucudur. Bu hastalarda TNF ve IL-1 üretimi artmıştır (28, 61). CRP enflamasyonun ilk 6-10. saati içerisinde yükselmeye başlar; fibrinojen ve haptogloblin gibi diğer parametrelerle kıyaslandığında CRP daha yüksek seviyelere yükselir ancak yarı ömrü daha kısadır (28, 40, 43, 63, 64). Enflamasyonun derecesi ile orantılı olarak artan CRP'nin mevcut üstünlüğüne rağmen en çok ESH'na güvenilmektedir (63). ESH; sialik asid ile eritrositlerin birbirini iten negatif yüklerinin varlığı ilkesine dayalıdır. Enflamasyonda artan plazma proteinleri eritrositleri kaplayarak elektronegatif yüklerini azaltır ve rulo formasyonu oluşturur. Daha fazla rulo formasyonu daha yüksek ESH'na neden olur. Abshire ve Reeves; ortalama 1,5 gün, 5 günden daha az süren şiddetli enflamasyona sahip hastalarda ESH 30 mm/h'ten daha yüksek saptamışlardır (63).

sTfR; demir eksikliği yoksa normaldir. Enflamatuvar hastalığın demir eksikliği ile birlikte olduğu hastaların ayrımında TfR/ferritin oranı faydalıdır. Demir eksikliği varsa TfR/ferritin oranı artar. Primer hastalığa bağlı enflamasyonda demir tedavisine yanıt alınmazken, demir eksikliği varsa geriler. Sistemik hastalık kontrol altına alındığında anemi kendiliğinden düzelir. Transfüzyon nadiren gereklidir (63, 65).

2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi

Böbreklerden yetersiz Epo üretimi sonucudur ve GFR 35 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşünce belirginleşir. Demir eksikliği, folik asit, vitamin B12 eksikliği, hipersplenizm, aliminyumun indüklediği mikrositoz, dolaşımdaki eritropoezis inhibitörleri ile azalmış eritrosit yaşam süresi KBY'li hastalarda anemi gelişimine katkıda bulunur. KBY'li hastalar geçmişte tekrarlanan eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyarlarken günümüzde rHuEPO tedavisi ile transfüzyon ihtiyaçları dramatik olarak azalmıştır. Hb konsantrasyonu 10 g/dl'nin altına inince, 50-150 mg/kg/doz SC, haftada 1-3 kez başlanmaktadır. Hb konsantrasyonunu 11-12 g/dl arasında tutacak şekilde devam edilir. rHuEPO tedavisi alan hastalara oral veya IV demir desteği sağlanmalıdır. rHuEPO tedavisine dirençli hastalar; demir eksikliği, gizli kan kaybı, kronik enfeksiyon, enflamatuvar durum, vitamin B12, folat eksikliği, sekonder hiperparatroidi ile ilişkili kemik iliği fibrozisi açısından araştırılmalıdır.

2.3.1. Eritropoetin

Eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi glikoprotein yapısında bir hormon olan Epo, böbrek peritübüler kapillerinde örtücü hücreler tarafından salınır. Eritropoetin % 90-95'i böbrekte, çok az miktarı hepatositler tarafından yapılır. Dolaşımda Epo 6-9 saatlik yarı ömre sahiptir. Epo ilik eritroid prekürsörleri düzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterir. Epo, kemik iliği hemopoetik kök hücrelerinden proeritroblastların üretimini stimüle eder. Hızlı üretimi, düşük oksijen basıncına maruz kalındığı sürece yada yeteri kadar eritrosit yapıp, dokulara yeterli miktarda oksijen taşınmaya kadar devam eder. Bu değere ulaşıldığında Epo yapım hızı, gerekli sayıda fakat fazla olmamak üzere, eritrosit üretimini sürdürecektir. Epo, aneminin derecesi ile orantılı olarak artar. Eritropoesis, hipoksik böbreklerden salınan Epo ile uyarılır. Epo, eritroblastlardan sTfR salınımını stimüle eder. Eritrosit seri prekürsör kitlesi ve serum Epo konsantrasyonu arasında ters ilişkili vardır (13). Eritroid proliferasyonunun derecesi; sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Diyaliz hastalarında sTfR, ferritin veya transferrin saturasyonuna göre fonksiyonel demir eksikliği ve eritropoetine bozulmuş cevabın daha sensitif indikatörüdür. sTfR yüksek hastalara uygulanan demir tedavisi, rHuEPO tedavisinin etkinliğini anlamlı derecede güçlendirir (13, 68).

KHA'nde aneminin derecesi ile orantılı Epo düzeyleri düşüktür. Enflamasyonun kontrolü demir metabolizmasındaki bozukluğu ve anemiye düzeltir (39). Kanser ve son dönem KBY hastalarında rHuEPO ve demir tedavisi ile Hb yükselir (64).

2.3.2. Sitokinler

Hematopoetik ve immün sistem hücrelerinin büyümesi, gelişmesi, farklılaşması ve aktivasyonunu düzenleyen peptid yapısındaki mediatörlere sitokin adı verilir. Bu hormon benzeri polipeptidler lenfositlerden salgılandığı zaman lenfokin, monosit ve makrofajlardan salgılandığında monokin adını alırlar. Antijenlerle aktive edilen T ve B hücreleri sitokin salgırlar. IL-6 özellikle aktive B hücresinin plazma hücresine farklılaşmasında etkilidir. Sitokinler hematopoezi kontrol eder. Kİ'nde 'stem cell' gelişiminde stromal hücre salgıları (GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-6, IL-7) rol oynar.

Enflamasyonda artan TNF'nin eritropoezisi suprese ederek anemiye yol açtığı gösterilmiştir (39, 61). IL-1 ve TNF, Epo üretimini inhibe ederek enflamasyon anemisine neden olabilmektedir (39, 56). KHA'de protein sentezinde azalma transferrin, albumin ve Epo'de azalmaya yol açar (48).

2.4. Çocukluk Çağı Lösemileri ve Anemi

Lösemik blastlar, İlk kez 1845'te Bennet, daha sonra Virchow tarafından beyaz küre anlamına gelen "leukhemia" şeklinde tanımlanmıştır (71).

2.4.1. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı maligniteleri, ABD'de 15 yaş altındaki çocuklarda kazalardan sonra en sık ölüm nedenidir ve 15 yaş altı tüm malignensilerin % 41'idir.

Ülkemizde çocukluk çağında lösemi insidansı 100 binde 1,5; tüm yeni tanı malignensi vakalarının %25-30'udur. SSS tümörleri, artmakta olan bir insidans ile, akut lösemilerden sonra en sık görülen ikinci malignitedir (72, 73).

Akut lösemi, lenfopoetik (Akut Lenfoblastik Lösemi-ALL) ya da hematopoetik (Akut Myeloblastik Lösemi-AML) kök hücrelerden kaynaklanan malign hastalıklar grubudur. Kemik iliğinde blastlar çoğalırken, normal eritrosit,

lökosit ve trombositlerin yapımı azalır; periferik kanda blastlar ortaya çıkar, pansitopeni gelişir.

Akut lösemilerin 2/3'ü ALL (%77), geri kalanı akut non-lenfositik lösemi (AML %11, KML %2-3, juvenil KML %1-2, sınıflandırılmayan %7-9)'dir (72). Beyaz ırkta; 2-6 yaş arası pik yapar. Yaşla birlikte erkeklerde daha sık görülür (75).

Lösemi vakalarının dağılımına etki eden bazı epidemiyolojik faktörlerden bazıları;

Coğrafik dağılım ve ırk: Dünyada ALL vakalarına Kuzey Amerikalı ve Avrupalı beyazlarda Asya toplumlarına göre daha sık rastlanılmaktadır (73, 75).

Yaş ve cinsiyet: Ülkelerin çoğunda görülen lösemi hızı 5 yaş altı çocuklarda en fazla olup, yaşla birlikte azalmakta ve erkeklerde benzer yaş grubundaki kızlarla karşılaştırıldığında 1,1-1,4 kat daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ALL en sık 1-4 yaş arası çocuklarda görülmektedir. SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) programının sonuçlarında çocukluk çağı ALL insidansı 1971'den 1993'e kadar % 20 artmış ve bu bulgu çevresel bazı 'karsinojenik' maddelere maruziyette artışa bağlanmıştır. 15 yaş altında ALL sıklığı erkek çocuklarda kızlarla karşılaştırıldığında % 20 daha sık görülmektedir. 15-19 yaş grubunda ise erkeklerde kızlara göre 2 kat daha sık görülmektedir. AML en sık ilk 2 yaşta görülürken, daha sonra bu sıklık azalır ve 9 yaş civarında en az görüldüğü yaş dönemine ulaşır. Adölesanda tekrar yavaş bir artış gösterir. AML tüm yaş gruplarında kız ve erkek çocuklarda benzer dağılım gösterir (73).

Risk faktörleri: Prenatal dönemde iyonize radyasyona maruz kalma ve bazı genetik sendromlar sayılmazsa, çocukluk çağı ALL'lerinin nedeni ve risk faktörleri konusunda çok az veri mevcuttur. Genel bir bakışta ALL'nin gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda, gelişmekte olan ülkelerin çocuklarına göre daha sık görüldüğü söylenebilir. ABD gibi gelişmiş ülkelerdeki çocukların enfeksiyon ajanlarıyla geç karşılaşmasının ALL patogenezinde yeri olabileceğini savunan hipotezler vardır. Ancak kesin olarak belli bir enfeksiyöz ajanla lösemi arasında ilişki bildirilmemiştir. Enfeksiyonlar sırasında B hücre farklılaşmasının stimüle edilmesi nedeniyle B hücre orijinli lösemi ve maligniteler, sık enfeksiyon geçiren çocuklarda daha az sıklıkla görülmektedir (73). Az sayıda RNA virüsü; retroviruslar, direk

onkojenik potansiyelde v-onc genleri taşır. c-onc veya protoonkogenler, onkogenik virus genleri olup insan kanser hücresinde gösterilmiş ekspresyon artışı sonucu malign transformasyon gelişmektedir. İnsan T hücre lenfotropik virusu (HTLV-1); erişkin T-hücreli lösemide direk izole edilen retrovirustur (75). B hücreli ALL ile Epstein-Barr viral enfeksiyonu arasında ise kanıta dayalı ilişki mevcuttur (72).

Prenatal dönemde tanısız amaçlı iyonize radyasyona maruz kalmak ALL ve AML sıklığında 1,5 kat artışa neden olmaktadır. Postnatal dönemde tinea capitis ya da timusa yönelik tedavi amaçlı verilen iyonize radyasyonun da ALL sıklığını arttırdığı bilinmektedir (73). Olası çevresel faktörlerden iyonize radyasyon, üzerinde en kapsamlı çalışılan konudur. II. dünya savaşında atom bombası patlaması sonucu 1000 m içinde hayatta kalanlarda lösemi insidansının arttığı, en çok 15 yaşından küçük maruz kalanlarda ALL gelişimi dökümanente edilmiş. Malignite gelişiminde radyasyon dozu ve kalıtsal yatkınlık rol oynamaktadır (75).

Çeşitli immün yetmezlik ve kromozomal anomali durumlarında lösemi ve lenfoma riski artmaktadır (75). Wiskott-Aldrich, X-linked agammaglobulinemi, ciddi kombine immün yetmezlik, down sendromu, nörofibrinomatosis, schwachman, bloom sendromu, ataksi telenjektazi ve klinefelter sendromunda artmış ALL ve AML sıklığı bildirilmektedir. Down sendromlu çocuklarda lösemi sıklığı normal popülasyona göre 10-30 kat artar. Pediatrik lösemi vakalarının yaklaşık % 2'sini down sendromlu çocuklar oluşturur. Bu vakaların büyük bir kısmı ALL olmakla birlikte, AML down sendromunda genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. AML vakalarının nadir bir tipi olan AML-M7 bu grup hastalarda 500 kat daha sık rastlanır. Monozomi 7, Kostmann granülositopenisi ve Fankoni AA'nde de AML daha sıktır (72, 73, 75).

İdentik ikizlerde, ikinci ikizde lösemi gelişimi genel popülasyondan yüksektir (72).

Daha önce alınan başka kemoterapötikler, özellikle de alkilleyici ajanlar ve epipodofilotoksinler AML sıklığında artışa neden olmaktadır (73, 75).

Gebelikte alkol tüketimi AML sıklığında 1,5-2 kat artışa neden olmaktadır ve bu ilişki özellikle 3 yaşın altında tanı alan vakalarda belirgindir. Parental benzen ve pestisid maruziyeti ile annenin kullandığı kimyasal saç boyalarının da lösemi için bir risk faktörü olduğu bazı yayınlarda rapor edilmiştir (73).

2.4.2. Sınıflandırma

Lösemiler önce akut ve kronik, daha sonra lenfoid ve myeloid olarak sınıflandırılmıştır. Henüz etkin tedavileri yokken, hastaların rölatif sağ kalım sürelerini ifade etmekteydi. Tedavideki ilerlemelerle birlikte akut ve kronik kavramları yeni anlamlar kazanmıştır. Günümüzde akut lösemi, blast hücrelerinin hızlı proliferasyonu olduğu; kronik lösemi ise nispeten daha diferansiye olup, daha yavaş proliferasyon gösteren hücrelerden oluşan lösemiler için kullanılmaktadır. Erişkinden farklı olarak çocukluk çağı lösemilerinin çoğu akut lösemidir (73) (Tablo 8).

Tablo 8 : Lösemilerin sınıflandırılması (Kaynak : 73)

1- Akut lösemiler.....%90
ALL %85
AML.....%15
AUL.....%5
2- Kronik lösemiler.....%10
KML: adult
juvenil
KLL: çocuklarda çok nadir
3- Konjenital lösemi

Morfolojik özelliklerine göre FAB sınıflandırma sistemi ALL'yi L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 alt gruba ayırır. L1 blast hücreleri (vakaların %82'si), L2 blastlarından (%15'i) farklı olarak daha az ve belirsiz çekirdekçiğe, daha yüksek çekirdek sitoplazma oranına sahiptir. L1 blastların çekirdeği daha düzenli olup, hücrenin kendisi büyüklük olarak L2 blast ile karşılaştırıldığında daha küçüktür. L3 subtipi (%3'ü) blast hücreleri, orta boy ve daha büyük hücrelerden oluşmaktadır. Hücrelerin çekirdeği düzgün olup çekirdekçikler belirgindir. L3 tipi blastların karakteristik özelliği geniş mavi renkli sitoplazması ve sitoplazmanın içindeki vakuolleridir. L3 subtipi, immünofenotipik olarak B-hücreli ALL'ye karşılık gelir. Burkitt lenfoma ile kemosenitivite ve biyolojik davranış bakımından benzerlikler gösterir (72, 73, 75).

Tablo 9 : Akut lösemilerin FAB sınıflandırması (Kaynak 73)

1-Morfolojik sınıflandırma

ALL: L1, L2, L3

AML: M0- Minimal diferansiyasyon gösteren myeloblastik lösemi

M1- Matürasyon göstermeyen akut myeloblastik lösemi

M2- Matürasyon gösteren akut myeloblastik lösemi

M3- Akut promyelositik lösemi

M4- Myelomonositer lösemi

M5- Monositer lösemi

M6- Eritrolösemi

M7- Megakaryoblastik lösemi

2-İmmünolojik sınıflandırma: B, T, pre B, Null

3-İmmünfenotipik sınıflandırma

B lineage ALL'lerde CD19, HLA-DR, CD10 (CALLA) eksprese olur ve vakaların % 80-85'ini oluşturur. CALLA ekspresyonu B hücreli ALL vakalarının % 80'inde görülür. CALLA negatif B hücreli ALL daha kötü prognoza sahiptir.

B lineage ALL'nin başlıca 4 alttipi; erken pre-B (hücre yüzeyinde veya sitoplazmada immünoglobulin (Ig) bulunmaz, çocuklarda tüm ALL'lerin %65'ini oluşturur; CD10, CD19, CD20, HLA-DR eksprese olur), pre-B (sitoplazmik Ig bulunur, tüm vakaların %18-20'si), transizyonel pre-B ve B hücreli ALL (hücre yüzeyinde Ig bulunur, nadir; tüm vakaların %1'i). ALL vakalarının üçte ikisi erken pre-B fenotipi gösterip, en iyi prognoza sahiptir. Yüzeysel Ig ekspresyonu gösteren B hücreli ALL'ler morfolojik olarak FAB L3 morfolojisine sahiptir (72, 73, 75).

T lineage ALL, T hücre ilişkili antijenler; CD2, CD7, CD5 ya da CD3 ekspresyonu ile karakterize olup, daha çok erkek cinsiyet, ileri yaş, lökositoz, mediastinal ve SSS tutulumu ile ilişkilidir. Yeni tanı ALL vakalarının %13-15'i T hücre fenotipindedir.

Mix lineage lösemi (% 5-25): Hem lenfoid hem de myeloid marker bulunur (73, 75).

2.4.3. Tanı

Akut lösemili hastaların %20 kadarında tanı anında dolaşımda blast olmadığından lösemi tanısı konulurken kemik iliğinin dikkatli incelemesinin yapılması şarttır. Ayrıca periferik kandaki lösemik hücrelerin morfolojisi, kemik

iliğindekiilerden farklılık gösterebilir. Kemik iliği örnekleri genellikle aspirasyon ile elde edilir. Bazı özel vakalarda biyopsi örneklerinin de incelenmesi gerekebilir. Aspirasyon materyali morfolojik değerlendirmeye olanak sağlarken, biyopsi ile kemik iliğinin selülaritesi hakkında bilgi edinilebileceği gibi, aşırı hipersellüler ya da hiposellüler iliklerde aspirasyon ile örnek alınmadığında biyopsi gerekebilir.

2.4.4. Klinik

Çocukluk çağı ALL prognozu son 4 dekatta dramatik olarak iyileşmiş ve kür oranları % 80'lere ulaşmıştır. Değişik çalışmalar lösemnin klonal orijinli olduğunu desteklemektedir. Lösemik hücrelerin aralıksız olarak çoğalması sonucu normal hematopoez baskılanmakta ve lösemnin klinikteki bulguları olan anemi, trombositopeniye bağlı kanama, enfeksiyonlar görülmektedir. Ayrıca lösemik hücrelerin herhangi bir organı infiltre edebileceği göz önüne alındığında hastalarda organomegali ve organ fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilmektedir. Başlangıç bulguları kemik iliği yetmezliği derecesine ve ekstramedüller yayılımın genişliğine göre değişmektedir. Hastaların % 50–60'ında görülebilen en sık bulgu ateş olup, vakaların en az 2/3'ünde lösemiye bağlıdır ve indüksiyon tedavisi başlangıcından sonraki ilk 72 saatte ortadan kalkmaktadır. Anemiye bağlı halsizlik ve yorgunluk mevcuttur. Hastaların 1/3'ü özellikle de küçük çocuklarda kemik tutulumu ile ilgili olarak kemik ağrısı, artraljiye bağlı olarak topallama ya da yürümeyi reddetme olabilir. Periost, kemik ya da eklemde lösemik hücrelerce infiltrasyonu sonucu kemik iliği kavitesi genişlemiştir. Hastaların bir kısmı ciddi kemik ağrısı, hassasiyet, ateş ve serum LDH düzeyinin yüksekliği ile gelebilir. Mukozal kanamalar sıktır. Baş ağrısı, kusma, oligüri ve anüri daha az görülür. Fizik muayenede peteşi ve ekimozlar, kemik hassasiyeti ve tanı anında hastaların yarısından fazlasında ekstramedüller tutulumla bağlı hepatosplenomegali ve lenfadenopati görülür. Ayrıca oküler tutulum, çeşitli göz bulguları, retinal hemoraji, fotofobi, gözde ağrı ve görme bulanıklığı gelişebilmektedir. Testiküler tutulum skrotumda ağrısız büyüme ya da hidrosel şeklindedir ve tanı anında % 2 hastada bildirilmektedir. T hücreli ALL ya da hiperlökositoz ile testiküler tutulum birlikteliği mevcuttur. SSS lösemisine bağlı baş ağrısı, kusma, kranial sinir paralizisi görülebilmektedir. Tanı anında hastaların % 15–

20'sinde SSS tutulumu vardır. Epidural spinal kord kompresyonu sonucu paraparazi ve parapleji gelişimini önlemek için acil tedavi gereklidir (72, 73, 75).

2.4.5. Laboratuvar Bulguları

Hastaların % 75'inden fazlasında anemi vardır ve genellikle normokrom, normositik olup, retikülosit sayısı normaldir. Beyaz küre sayısı (0 ile $1500 \times 10^9/L$) değişmektedir. Hastaların % 10–15'inde hiperlökositoz ($> 100 \times 10^9/L$) vardır. Granülositopeni ($< 0,5 \times 10^9/L$) % 40'ında mevcuttur. Genellikle tanı anında trombositopeni mevcuttur ve ciddi kanama $20 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmedikçe nadirdir.

Lösemik hücre yıkımı olan hastalarda serum ürik asit düzeyleri, pürin katabolizmasındaki artışa bağlı olarak yükselmiştir. Lösemik hücre yükü ve prognozla korelasyon gösteren parametre LDH düzeyidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu % 10–20 hastada olup hafiftir. Masif renal tutulumu olan hastalarda kreatinin, üre, nitrojen, ürik asit ve fosfor seviyeleri yükselmektedir. Hiperkalsemi % 0,5 hastada tanı anında mevcuttur. Serum Ig düzeyleri 1/3 hastada düşüktür. Normal lenfositlerin sayıca ve fonksiyonca azalmalarından ileri gelmektedir (72, 73, 75).

2.4.6. TNF- α 'nın Hematolojik Malignitelerdeki Rolü

Son yıllarda kanser etyolojisi ve tedavisine yönelik çalışmalar özellikle sitokin adı verilen ve immünolojik fonksiyonları düzenleyen proteinler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar arasında TNF- α 'nın özel bir yeri vardır. Çünkü adından da anlaşılacağı gibi başlangıçta çeşitli tümör hücrelerinin nekrozuna yol açma özelliği temelinde tanımlanmıştır. İlk olarak 1975'de Carswell, BCG ile enfekte edilmiş ve endotoksin enjekte edilen farelerin serumlarında, duyarlı fare sarkomlarının hemorajik nekrozuna ve bazı sarkomların da tamamen gerilemesine yol açan bir faktör saptamış ve buna TNF ismini vermiştir (76). Aggarwal ise, 157 aminoasitten oluşan, 17 bin dalton molekül ağırlığında bir polipeptid olduğunu göstermiştir (77).

Kronik hastalıklardaki kaşeksiye benzer bir tablo oluşumuna yol açan kaşektin ile özdeş olduğu saptanmıştır. Makrofaj ürünü olan TNF/Kaşektin'e TNF-Alfa, lenfosit ürünü olan lenfotoksine ise TNF-Beta ismi verilmiştir. Septisemi sırasında ortaya çıkan endotoksemik şokun temel mediatörü olduğu ve anti TNF- α antikolları ile şokun önlenildiği gösterilmiştir. TNF- α geni, insanlarda 6.

kromozomda ve HLA genleri ile çok yakın yerleşimlidir (78). Normal insan dokularında yüksek düzeyde TNF- α genlerinin saptanması, TNF- α 'nın normal hücrel büyüme ve fonksiyonları ayarlıyor olabileceğini düşündürmüştür. TNF- α 'nın hematopoezin kontrolü de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik özellikleri olduğu kanıtlanmıştır. Çocukluk çağı ve erişkinlerdeki çeşitli hematolojik malignitelerde serum TNF- α düzeyleri, sağlıklı bireylerdekine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. AML blastlarının TNF- α salgıladığı gösterilerek, TNF- α 'nın lösemi gelişimini sağlayıcı ya da aksine, lösemi gelişimine karşı bireyin savunmasında rolü olabileceği düşünülmektedir (79-83).

TNF- α 'nın hücrel kaynağı; aktifleşmiş makrofajlar ve en güçlü uyarıcı ise bakteriyel lipopolisakkarittir. Ancak TNF- α 'nın makrofajlar dışında T ve B lenfositlerden, AML blastlarından da salgılandığı gösterilmiştir (82-84).

TNF- α , bağlandığı hücre tipine ve ortamda bulunan diğer protein faktörlere bağlı olarak, hem malign değişime uğramış, hem de normal hücreler üzerinde çok çeşitli ve karmaşık biyolojik etkiler gösteren bir sitokindir (80). TNF- α , in vivo IL-1, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) oluşumunu artırır. İn vitro mononükleer hücrelerden IL-1 ve hipotalamik hücrelerden prostaglandin E2 (PGE2) yapımını artırarak endojen pirojen etki gösterirken, vasküler endotelial hücrelerden platelet-derived büyüme faktörü (PDGF) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılanmasını artırır. AML blastlarında GM-CSF ve IL-3 reseptör ekspresyonunu ve bu faktörlerin AML blastlarına etkilerini artırır. Bazı sitokin ve büyüme faktörleri de TNF- α oluşumunu artırır. GM-CSF ve IL-2'nin normal erişkin periferik kan mononükleer hücrelerinden TNF- α salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir (85).

TNF- α 'nın biyolojik etkileri; metabolik, antitümör, immünite ve inflamasyonda rol oynayan hücrelerin fonksiyon, büyüme ve farklılaşmasına ve hematopoezin kontrolündeki etkileri olmak üzere dört ana başlık altında toplanabilir (76, 86-88). Saarinen ve grubu, çocukluk çağı akut lösemilerinde serum TNF- α düzeyinin tanı sırasında yüksek, tam remisyonda ise normal sınırlarda olduğunu bulmuştur (74).

2.4.7. sTfR'nün Hematolojik Malignitelerdeki Rolü

Serum ferritini demir deposunu, sTfR'ü ise fonksiyonel demir kompartmanını yansıtır. Kemoterapinin indüklediği kemik iliği depresyonu, sTfR konsantrasyonunu azaltır. Malignitede kemik iliği eritropoetik aktivitesi azalır. TfR'nün sellüler ekspresyonu azalır. Demir mobilizasyonu süprese olur. Transferrin reseptörlerinin % 80'i kemik iliğinde lokalizedir. Aralarındaki sabit ilişki nedeniyle sTfR'ü; kemik iliği eritropoetik aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır (12, 59).

2.4.8. Epo'nin Hematolojik Malignitelerdeki Rolü

Kanserli çocuklarda anemi, total kemik iliği eritropoetik aktivitesinde azalma ile ilişkilidir ve anemik kanserli erişkinlerin tersine, Epo üretiminde defekt yoktur. Kemik iliği eritropoetik aktivitesi, eritroid prekürsörlerin proliferasyon ve diferansiyasyonuna bağlıdır. Kemik iliği rezervi yeterli ise, aneminin derecesi ile orantılı olarak Epo üretimi ve eritropoesis artar (89).

Aplastik anemiye ikincil eritroid hipoplasisine benzer şekilde, lösemili çocuklarda anemiye cevaben en yüksek Epo düzeyleri gözlenmiştir (90). Lösemili hastalarda eritroid proliferasyonun yokluğu, KI'nin masif blastik infiltrasyonu ile açıklanır.

Çeşitli sitokinlerin artan üretimi; IL-1, TNF- α , IFN-g ve TGF-b; eritropoetik progenitörlerin büyümesini, Epo'nin eritropoetik hücrelere trofik etkisini, hipoksi-bağımlı Epo üretimini ve eritropoesisi inhibe eder (61, 80)

Kemoterapinin direk myelotoksik etkisi de anemiye neden olmaktadır. Anemik kanserli çocuklarda rHuEPO tedavisinin etkinliği sınırlıdır. Kemoterapi, vitamin B12 ve demir replasman tedavisinden sonra Epo seviyesi dramatik olarak değişir (59, 91).

2.4.9. Prognostik Faktörler

ALL'de tedavi sonuçlarını, uygulanan tedavi kadar blastik hücrenin biyolojisi ve hastanın cevabı da etkilemektedir. National Cancer Institute (NCI)'a göre en önemli risk belirleyici klinik özellikler; hastaların tanı tarihindeki yaş ve beyaz küre düzeyleridir. Tanı anında hastaların yaşının 1 ile 9 arasında ve lökosit

sayısının $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olması relaps için düşük risk kriteridir. Hastaların 2/3'ü düşük riskli ALL grubunda olup, 4 yıllık hastaliksız yaşam oranı % 80 iken, geri kalan 1/3'ü yüksek riskli gruptadır. Bu gruptaki 4 yıllık yaşam süresinin % 64'lerde olduğu bildirilmektedir. Blastik hücrenin immüfenotipinin de prognostik önemi vardır. T hücreli ALL'de hastaliksız yaşam oranı düşüktür ve prognozu daha kötüdür.

Spesifik genetik anomaliye bağlı olarak lösemik hücrelerin ilaç sensitivite ve rezistansı değişebilmektedir ve buna bağlı olarak da prognoz belirlenebilmektedir. Hiperdiploidi, t(1;19), t(12;21) iyi prognozlu iken hipodiploidi, t(9;22), t(4;11), BCR-ABL füzyonu kötü prognoz göstergeleridir. Bazı genetik subtiplerde yaş, prognoza direk etkilidir. Philadelphia kromozom (Ph +) pozitif ALL genellikle adolesanlarda kötü prognoz göstergesi iken, 1-9 yaşları arasında prognoz iyidir. MLL füzyon proteini olan ALL'li infantların prognozu daha büyüklerle karşılaştırıldığında kötüdür. ALL'de prognoz üzerine etkili özelliklerden biri de, lösemik hücrelerin ilaç duyarlılığıdır. Tedaviye erken yanıt prognozun en belirleyici özelliği olup BFM çalışmalarında prednisone tedavisi ardından (1 hafta) periferde blast sayısı 1000 blast/ μ l altına düşmüşse hastaliksız yaşam oranları % 61 olarak bildirilmektedir. Tanı anında SSS tutulumunun olması kötü prognostik faktördür. Kötü prognozla ilişkilendirilmiş olan diğer kriterler içinde erkek cinsiyet, malnütrisyon, metotreksat ya da merkaptopürinin kırmızı hücrelerde aktif metabolitlerinin düşük olması ve ilaç rezistans ilişkili proteinlerin lösemik lenfoblastlardaki ekspresyonudur (72, 73, 75).

2.4.10. Tedavi

ALL tedavisi genel olarak dört başlıkta toplanmaktadır;

1. Remisyon indüksiyon (blastların hızla ortadan kaldırılması),
2. Konsolidasyon (rezidüel lösemiye ve SSS lösemisini eradike etmek),
3. İntensifikasyon (rezistan, rezidüel blastların ortadan kalkması),
4. Remisyonun idamesi (2.5 yıl kadar devam eder) (73, 75).

2.5. Aplastik Anemi

Pansitopeni kanın tüm şekilli elemanlarının; eritrosit, lökosit, trombosit sayısında azalmadır. Kİ'nde yapım yetersizliği, hipersplenizmde olduğu gibi sekestrasyon ya da periferik yıkımda artma nedeniyle kan elemanları tek tek ya da birlikte azalabilir. Hastalar peteşi, purpura, solukluk, dispne, ateşle başvururlar (92).

2.5.1. Fankoni Aplastik Anemisi

Yapısal pansitopenilerin en iyi bilinenidir. 1927'de Prof. Fanconi tarafından tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçişli konjenital aplastik anemidir. Klinik olarak ciddi pansitopeni, kemik iliği hipoplazisi ve fiziksel anomalilerle karakterizedir (92).

Seyrek görülen genetik hastalıklarla birliktelik gösterebilir. AA'li çocuklarda kemik iliği yetersizliğine ait genetik predispozisyon; (otozomal resesif fanconi, diskeratosis konjenita, X-link veya otosomal dominant diskeratosis konjenita) araştırılmalıdır. Shwachman-Diamond sendromu, amegakaryositik trombositopeni, retiküler disgenezis; tek seride sitopeni ile başlayıp pansitopeniye ilerleyen ciddi genetik hastalıklardır. Down, Dubowitz ve Seckel sendromu; pansitopeni ve AA ile ilişkili kalıtsal familyal kemik iliği bozukluğu yapan genetik sendromlardır. Kromozomal kırılmalık ve defektif tamir mekanizması nedeniyle malignite ve organ disfonksiyonu ile karşımıza çıkabilen pansitopeni; primer hastalık seyrinde bir bulgu veya nadiren hastalığın seyrinde acil bir komplikasyonu da olabilir.

Fankoni aplastik anemisi, sıklıkla yaşamın ilk on yılının son yarısında ortaya çıkar ve yıllar süren bir dönemde gelişir. Fankoni anemisinde DNA hasarının tamir mekanizması anormaldir. Bu bulgu tanıyı kolaylaştırır, ancak aynı zamanda malignite gelişimine de katkıda bulunur. Olguların %10'unda lösemik transformasyon gelişir. Spontan kromozom kırıkları, lenfoid, hematopoetik ve fibroblast hücrelerde gösterilen sitogenetik anormallikler, defektif DNA tamiri, hematopoetik hücrelerin oksidan strese artmış eğilimi, hücre ömrünün kısalması, mikrosefali, başparmak yokluğu gibi iskelet anomalileri, cafe-au-lait lekeleri, kutanöz hiperpigmentasyon, kısa boy, kromozom kırıkları, yüksek MCV ve Hb F, atnalı böbrek veya böbrek yokluğu, otozomal resesif taşıyıcılık gibi özgün bazı klinik bulguları bulunmaktadır (92, 93). Nadir görülmekle birlikte yapısal pansitopenilerin

gerçek sıklığı bilinmemektedir. En sık görüleni fankoni anemisidir. Sıklığı 1/100 - 1/300'dür. 1000 olgudan yalnız 45'i amegakaryositik trombositopenidir (93).

2.5.2. Kazanılmış Aplastik Anemi

Eritrosit, trombosit, monosit ve granülosit öncülü pluripotent ana hücrelerin parçalanması veya disfonksiyonu, üçte birinde çevresel ajan ve toksinlerin ana hücre hasarı yaptığı bilinmektedir. Kalanında T lenfosit aracılı otoimmünite sorumludur. Birçok ilaç, enfeksiyon ve çevresel faktör AA geliştirir. Bu ajanlar kemik iliğine direk toksiktir. Doz bağımlı kemik iliği hipoplazisi yaparlar. İyonizan radyasyon, çeşitli kimyasal ve antineoplastik ajanlar kemik iliğini baskılar. Diğer bir grup ilaç ise küçük bir hasta popülasyonunda idiosenkrazik reaksiyon yolu ile kemik iliği hipoplazisi geliştirir. Çeşitli antibiyotikler, antienflamatuar ajanlar ve antikonvülzanlar gibi. Kloramfenikol, aplastik anemi ile en sık ilişkili ilaçtır. Kloramfenikol alımını takiben yaklaşık 20,000-50,000 hastadan yalnızca 1'inde AA gelişir. Ancak ilaç ilişkili AA'li olguların yarısından kloramfenikol sorumludur. Viral hepatitler de ciddi AA geliştirir. AA'li olguların yarısında neden bulunamaz ve idiopatik AA'dir (92).

2.5.3. Klinik

Aplastik aneminin semptom ve bulguları, pansitopeninin derecesine bağlıdır. Trombositopeni sonucu gelişen peteşi ve ekümoz, en sık başlangıç bulgularıdır. Anemi ve nötropeniyi, solukluk ve bakteriyel enfeksiyonlar izler. Dalak, karaciğer ve lenf nodlarında büyüme izlenmez (92).

2.5.4. Tanı

Kİ aspirasyonu ve biyopsisi ile tanı konur. Hematopoetik elemanların kaybına bağlı Kİ hiposellülerdir. Tanı sırasında değişik derecelerde pansitopeni saptanır. Megakaryositler azalmış, yağ oranı artmıştır. Eritroid, granülositik ve megakaryositik progenitör hücreler azalmıştır. Üç periferel kan hücre anormalliğinden, nötrofil sayısı 950/µl, trombosit sayısı 20.000/µl, düzeltilmiş retikülosit sayısı % 1'den az olması, en az ikisinin bir arada bulunması durumunda ciddi hastalıktan bahsedilir (92).

Fankoni anemisi ve diskeratosis konjenitanın birlikteliği % 10'dur ve pansitopeni ile karakteristik iskelet ve cilt anormallikleri bulunur. Genetik veya familyal defekte sitogenetik çalışma ile kromozom kırıkları saptanır. Konjenital pansitopenili bireylerin %20'sinde herhangi bir fiziksel anormallik bulunmadığından, sitogenetik çalışma önemlidir. Konjenital pansitopeni ile ilişkili major komplikasyon; Kİ yetersizliği, malignite ve organ disfonksiyonu gelişimidir. Enfeksiyon ve kanama hayatı tehdit edicidir (93). Kemik iliği aplazisinde, düşük Hb düzeyleriyle orantısız olarak Epo anormal yüksektir (90, 94).

2.5.5. Tedavi

Anemi ve trombositopeni, eritrosit ve trombosit transfüzyonu gerektirebilir ancak gelecekte Kİ transplantasyonu (KİT)'nu tehlikeye sokacak isoimmünizasyonu engellemek için gereksiz transfüzyondan kaçınmak gereklidir. GM-CSF ve G-CSF; nötrofil sayısını artırır. Bu tedavilerle lösemi gelişimi riskinde artış görülmemiştir.

Steroid ve androjenlerin (özellikle oxymetholone veya nandrolone) tek başına veya kombine kullanımı geleneksel tedavi şeklidir. Androjenik tedavi eritrosit yapımını artırır ve transfüzyon gereksinimini azaltabilir. Granülositler üzerine ve özellikle trombosit sayısı üzerine etkisi daha az çarpıcıdır. Ciddi AA'de androjenler etkisizdir. Orta derecede hastalık varlığında hematopoetik düzelme sağlar (92). % 50-75 hasta fayda görürken, androjenlere bağlı obstrüktif KC hastalığı, hepatik tümör gelişimi ve maskülinizasyon gibi komplikasyonlar ve relaps nedeniyle tedavi palyatiftir. 2 yaş civarı tedavi başlanır. Ömür boyu devam edilir. Ağır AA'li çocuklarda tek küratif tedavi şekli KİT'dur. Eğer elde edilebilirse, HLA uyumlu kardeşten yapılacak KİT ile tedavi tercih edilmektedir. Transfüzyon yapılmamış AA'li gençlerde KİT ile sağ kalım % 85-95'tir. Graft-versus-host hastalığı KİT'nun komplikasyonudur. AA'nin transplantasyonsuz tedavisi yüz güldürücü değildir. Konjenital pansitopenili hastaların malignite gelişimine artmış yatkınlığı, transplant hastalara uygulanan alkilleyici ajanlarca arttığından düşük doz uygulanmaktadır.

2.6. Talasemi

Talasemi, Hb molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması ile karakterize, otozomal resesif

geçiş gösteren bir grup hastalıktır. Türkiyede en çok görülen tipi beta talasemidir. Hastalık ilk kez 1925’de Cooley tarafından tanımlanmıştır. Akdeniz anemisi olarak da bilinmektedir (95, 96, 97).

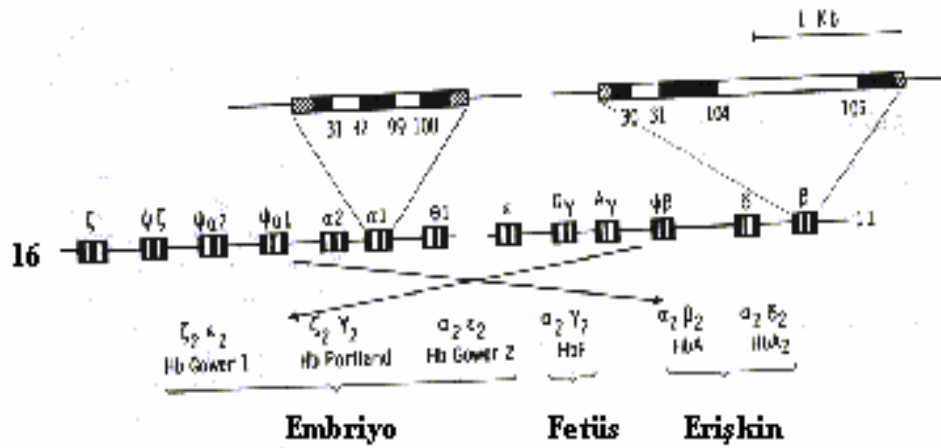
WHO’ne göre, dünyada talasemi ve anormal Hb sıklığı % 5,1’dir. Yaklaşık 266 milyon taşıyıcı vardır. Dünyanın her bölgesinde, özellikle malarya epidemisinin görüldüğü bölgeler ve Akdeniz ülkelerinde sıktır (98).

Çavdar ve Arcasoy tarafından sağlıklı Türk toplumunda beta talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1 bulunmuştur. Son beş yıla kadar yapılan diğer çalışmalarda bölgelere göre % 0,6-13 arasında değişmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi son beş yılda Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezin yaptığı tarama sonuçlarını toplamıştır. Son beş yıl içinde 16 merkezde 377,339 sağlıklı kişi taranmış olup, ortalama talasemi taşıyıcılığı % 4,3 bulunmuştur (98).

Her Hb molekülü birbirinin aynı olan iki globin zincirini içerir. Globin zincirleri değişik hemoglobinlerde farklıdır ve bu farklılıklar alfa, beta, epsilon, gamma, zeta olarak ifade edilir. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılıdır. Gower 1 hb; 2 zeta ve 2 epsilon zinciri içerir. Daha sonra portland hb (zeta 2 gamma 2) ortaya çıkar. 37. gebelik gününde embriyonun Hb yapısı Gower 1 (%42), Gower 2 (% 24), Hb F (% 34)’den oluşur. 30 mm’lik bir embriyoda Hb F % 50, Hb portland % 20 oranındadır. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar Hb F (alfa 2 gamma 2) hakimdir. 6 aylık fetusta total Hb’in % 90-95’i Hb F’dir. Bundan sonra bu oran giderek azalarak doğumda ortalama % 70’e iner. Doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde Hb ve eritrosit yapım hızı süratle düşer. Doğumda % 55-85 oranlarında olan Hb F doğumdan sonra hızla düşmeye başlar. Yapım hızının düşük ve eritrositlerin yaşam süresinin nisbeten kısa oluşu sonucu, yaklaşık 2. ayda Hb değerleri en düşük düzeye ulaşır (ort 11 g/dl). Bundan sonra yapım hızı artarak 3. ayda maksimal değerlere yükselir (99). Normal erişkinde % 96 HbA, % 2,5-3,5 Hb A₂ ve % 1’in altında HbF bulunur (96). HbA, 2 α ve 2 β polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer ($\alpha_2 \beta_2$) yapısında olup ve α zinciri 141, β zinciri 146 aa içerir. Hem grupları, merkezlerindeki demir ile beta zincirinde 92. pozisyonda ve alfa zincirindeki 87. pozisyondaki proksimal histidinin imidazol grubuna bağlanır.

Erişkin insanda normalde az miktarda bulunan HbA₂ ve HbF'dir. HbA₂'de 2 alfa, 2 delta zinciri ($\alpha_2 \delta_2$) ve HbF'de 2 alfa, 2 gama zinciri ($\alpha_2 \gamma_2$) bulunur. Gama ve δ zincirleri β zinciri ile ilişkili olup β benzeri globinler olarak tanımlanırlar. Fetal Hb (HbF) ise erişkin kırmızı kürelerde az miktarda (% 0.3 - 1.2) olup, intrauterin hayatta özellikle son iki trimestirda dominant Hb'dir (100, 101).

Fetal yaşam boyunca geçici olarak bulunan embriyonik hemoglobinler; Gower-I, Gower-II ve Portland hemoglobindir (96). Globin zincirini kodlayan genler 2 küçük küme şeklindedir. Alfa- benzeri genler 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3), β benzeri genler 11. kromozomda bant 11p15.5'de bulunur. İnsan globin genleri ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri Şekil 2'de görülmektedir (96, 102).



Şekil 2: Globin genlerinin ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri (Kaynak: 96, 102)

HbA₂ ve HbF, erişkin Hb'nin çok az bir kısmını oluşturduğu için, delta ve gama talasemiler klinik olarak genellikle belirti vermezler. Erişkin total Hb'nin % 96'sını oluşturan HbA yapısındaki alfa ve beta globin zinciri ile ilgili talasemiler ise klinik olarak önemi olan talasemilerdir (97) (Tablo 10).

Tablo 10 : Alfa ve beta talasemilerin sınıflandırılması (Kaynak: 97)

Alfa Talasemiler	Beta Talasemiler
Sessiz Taşıyıcılık ($\alpha-/\alpha\alpha$)	Beta Talasemi Major
Ağır Alfa Talasemi Taşıyıcılık ($\alpha-/\alpha-$) veya ($-/\alpha\alpha$)	Beta Talasemi İntermedia
HbH Hastalığı ($-/\alpha-$)	Beta Talasemi Minör
Hidrops Fötalis ($-/-$)	

Beta talasemide, beta globin zincirinin yetersiz oluşumu sonucu alfa globin zincirinde rölâtif bir artma görülür. Artmış alfa zincirleri dimer şeklinde hücre içinde birikir. Alfa talasemilerde ise, alfa zincir sentezinin yapılamaması sonucu hücre içinde HbH (beta 4) veya Hb barts (gama 4) birikir (96).

2.6.1. Beta-Talasemiye Neden Olan Mutasyonların Sınıflandırılması

Bugüne kadar β globin geninde 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (103, 104). Bir β -globin geninde mutasyon olan olgular klinik olarak normaldir. Anormal iki β -globin allelinin olduğu olgular ise homozigot olarak tanımlanırlar (95). B-talasemide popülasyon çalışmalarında yaklaşık 25 mutasyonun sık olduğu gösterilmiştir. Mutasyonlar genellikle nokta mutasyon veya küçük delesyon tipindedir. Spesifik mutasyonların tespiti için klonlama veya sekans analizi gerekir.

β -globin geninde oluşan delesyonel veya nondelesyonel mutasyonlar transkripsiyon, processing veya translasyonu etkileyerek β -globin sentezini bozar (95, 102).

2.6.2. Beta Talasemide Fizyopatoloji

Beta talasemide, β -globin zincir yapımı bozuktur. Fakat α -globin zincir sentezi normal olarak devam etmektedir. β -globin zinciri ile birleşemeyip açığa kalan fazla miktardaki α -globin zincirleri Hb tetramerlerini oluşturamazlar ve kırmızı küre prekürsörleri içinde ışık ve elektron mikroskopunda görülebilen büyük inklüzyon cisimleri (Heinz cisimciği) olarak çökerler. Bu inklüzyonlar denatüre Hb'den oluşan gerçek Heinz cisimciğinden farklı olarak sadece α -zinciri içerirler. Bir kısmı hem ile bağlanarak hemikrom oluşumuna yol açar. Inklüzyon cisimleri β -talasemide kırmızı küre prekürsörlerinde oluşarak hücrelerin intramedüller yıkımına ve tüm β -talasemilerde görülen inefektif eritropoeze neden olur. Ağır vakalarda gelişmekte olan eritroblastların büyük çoğunluğu Kİ içinde yok olurlar. Alfa talasemide ise β -globin zinciri daha stabil olduğundan inklüzyon cisimcikleri matürasyonun daha ileri döneminde ortaya çıkarlar. İnefektif hematopoezden çok periferik eritrosit yıkımı bulgularıyla kendini gösterirler (96, 104, 105).

Beta talasemide anemi 3 mekanizma ile gerçekleşir. Birinci ve en önemli mekanizma eritrosit öncüllerinin Kİ'nde yıkımı ile oluşan inefektif eritropoezdür.

İkincisi α -zincir inklüzyonları içeren eritrositlerin periferde yıkımı ile ortaya çıkan hemoliz, üçüncüsü eritrositlerin hipokrom mikrositer olmasına neden olan hemoglobin sentezindeki azalmadır.

β -talasemide primer defekt β -globin zincirinde olduğundan HbF ve HbA₂ sentezi etkilenmez. Fetal hemoglobin yapımı intrauterin hayatta normal olduğundan β - γ -zincir değişiminin olduğu, HbF'in yerini HbA'nın aldığı dönemde, klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Hemen tüm olgularda fetal hemoglobin sentezi yeni doğan döneminden sonra da az miktarda devam eder. Heterozigotlarda hem HbA'nın azalmasına rölatif olarak, hem de δ zincirinin artmasına bağlı olarak HbA₂ artmıştır.

2.6.3. Talasemilerin Sınıflandırılması

Talasemi sendromlarındaki ana neden bir veya birkaç globin zincirinin sentezinin yokluğu veya az sentezlenmesidir. Alfa talasemilerde, α -globin zinciri yapımı, beta talasemilerde β -globin zincir yapımında defekt vardır (Tablo 11) (96).

Tablo 11 : Alfa ve beta talasemilerin klinik sınıflandırılması (Kaynak 96)

Talasemi tipi	Bulgular
Sessiz taşıyıcı	Hematolojik olarak normal
Talasemi taşıyıcısı	Hafif anemi, mikrositoz ve hipokromi
Hb H hastalığı	Orta şiddette hemolitik anemi, sarılık ve splenomegali
Hidrops fetalis	Ağır anemi nedeni ile intrauterin ölüm
Beta talasemi majör (Cooley anemisi)	Derin anemi, büyüme geriliği, HSM, kemik iliği genişlemesi ve kemik deformiteleri ile transfüzyon bağımlı
Talasemi intermedia	Düzenli transfüzyon ihtiyacı yok

2.6.4. Alfa Talasemide Klinik Bulgular

Alfa talasemiler dört tip olarak sınıflandırılır (96).

1. Alfa-2 talasemi; en hafif formudur ve bir gen düşmesi vardır. Hematolojik bulgu vermez. Taşıyıcıdır.

2. Alfa-1 talasemi; iki gen delesyonu vardır. Hipokromi ve mikrositoz görülür. Hafif bir formdur. HbA₂ düzeyinin normal ya da düşük olması ile beta talasemi minörden ayrılır.

3. Hb H hastalığı; üç gen delesyonu sonucu oluşur. Hafif bir anemi vardır. Klinikte splenomegali ile dikkat çekebilir. Enfeksiyonlarda anemide derinleşme ve sarılık gözlelenebilir. Seyrek aralıklarla transfüzyon gerektirir.

4. Hb Bart's; alfa geninin hiç bulunmaması söz konusudur. İU dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal Hb sentezi de yoktur. Fetus hemoglobininin çoğunu Hb Bart's (gama 4) oluşturur. Az bir oranda da Hb Portland saptanır. Hb Barts'ın oksijene afinitesi fazla olduğundan, dokularda çok belirgin hipoksi vardır. Bu nedenle hidrops fetalis tablosunda ölü doğarlar veya kısa bir süre sonra ölürlür.

2.6.5. Beta Talasemise Klinik Bulgular

Beta talasemiler üç tip olarak sınıflandırılır (96, 103).

1. Talasemi Major (Homozigot Beta Talasemi): Ağır seyirli β -talasemi formudur.

2. Talasemi İntermedia: Hafif seyirli, geç başlangıçlı ve transfüzyon ihtiyacı azdır.

3. Talasemi Minör (Talasemi Taşıyıcılığı): Heterozigot, talasemi minör (trait)'dir.

2.6.5.1. Beta Talasemi Majör (Cooley Anemisi)

İki ağır talasemi geni aynı kişide (β^+/β^+), (β^+/β^0), (β^0/β^0) bulunduğu zaman ortaya çıkan durumdur. Beta zincir sentezi hiç yoksa β^0 , beta zinciri azda olsa sentezleniyorsa β^+ olarak adlandırılmaktadır (95, 96).

Beta talasemi majörde yenidoğan döneminde % 70-90 HbF olduğu için bebekler normaldir. Genellikle üç aydan sonra gama geni yapımının durduğu, beta gen yapımının aktifleşmesi gereken dönemde anemi belirir (96, 97).

Yaşamın ilk aylarında, yaklaşık 6. hafta civarında eritrositlerde morfolojik değişiklikler ile birlikte hafif bir anemi ortaya çıkar ve progressif olarak derinleşir. İnfantlarda büyüme geriliği, beslenme güçlükleri yanı sıra ateş atakları ve diyare gibi gastrointestinal bulgular da görülür. Olgular çoğunlukla 1 yaş civarında transfüzyona bağımlı hale gelirler (106). Hastalığın gidişi olgunun yeterli tranfüzyon alıp

almadığına bağlıdır. Normal hemoglobin düzeyleri sağlanamayan, düzensiz transfüzyon alanlarda Cooley'in tanımladığı ağır klinik tablo ortaya çıkar (106).

Talasemi Majörün Hematolojik Komplikasyonları

1. Hiperbilirubinemi ve safra taşları; şiddetli hemoliz sonucu oluşur (102).

2. Hepatosplenomegali ve hipersplenizm; eritrositlerin artmış yıkımına ve eritroid hiperplaziye bağlı olarak ekstramedüller hematopoez nedeniyle karaciğer ve dalakta retikülo-endotelial hiperplazi gelişir. İleri boyutlara ulaşan dalaktaki hiperplazi eritrositler dışında diğer kan elemanlarını da yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya hipersplenizm denir.

3. Enfeksiyonlarda artış ve kanamalar; hipersplenizme bağlı gelişen nötropeni ve trombositopeni sonucudur (95, 96, 102, 105).

4. Koagülasyon defektleri; özellikle splenektomili olgularda tromboembolik olaylar daha sık görülür (104, 107).

5. Kan transfüzyonlarına karşı immün ve allerjik reaksiyonlar

Talasemi Majörün Kardiyak Komplikasyonları

Myokardial fibrozis ve konjestif kalp yetmezliği; talasemi major olgularında en sık rastlanan ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Kardiyak dilatasyon veya hipertrofinin derecesi aneminin şiddeti ile direkt ilişkilidir. Bu durum düzenli kan transfüzyonları ve uygun tedavilerle kısmen geciktirilebilir. Kronik aneminin myokardial nekroz ve yağlı dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir. Sık transfüzyonlar, artmış hemoliz ve intestinal sistemden demir emiliminin artmasına bağlı olarak vücutta aşırı bir demir birikmesine neden olmaktadır (108). Demir başta miyokard olmak üzere, karaciğer, dalak, pankreas, gonadlar, tiroid, böbrekler ve lenf bezleri gibi organlarda depolanarak hemokromatozis denen tabloya yol açmaktadır. Miyokardial fibroz ve nekroz ile sonuçlanan bu patolojik tablo aritmilere de yol açmaktadır. Rekürren perikardit ve tamponad tablosuna da rastlanılmaktadır (96).

Talasemi Majörün Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

1. Siroz; hemakromatozisin sonucu olarak meydana gelir (96).
2. Transfüzyon hepatitleri; transfüzyonlarla bulaşan viral enfeksiyonlardır. Hepatit B, Hepatit C, HIV, CMV enfeksiyonları için transfüzyon kanları taranmalıdır. Tüm hastalar Hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır (96, 102).
3. Hafif derecede malabsorbsiyon tablosu

Talasemi Majörün Renal Komplikasyonları; interstisyel nefrit, hipernatremi, hipokloremik alkalozdur (97).

Talasemi Majörün Endokrinolojik Komplikasyonları

1. Hipotiroidizm
2. Hipoparatiroidizm
3. Seksüel olgunlaşmada gecikme
4. Büyüme geriliği
5. Diabetes mellitus
6. Osteoporoz

Düzenli transfüzyon alan olgularda büyüme ve gelişme normalken, bu olgular yeterli şelasyon tedavisi almamışsa 10 yaş civarında transfüzyona bağlı demir yüklenmesi bulguları ortaya çıkar. Genellikle ilk bulgu pubertal geriliktir. KC'de sentezlenen ve hepatik hemosiderosise bağlı olarak sentezi azalan somatomedin eksikliği ile büyüme geriliği ortaya çıkar. Yıllar içinde diabet, hipogonadotropik hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, adrenal yetmezlik, hipogonadizme bağlı puberte gecikmesi ve osteoporoz da siktir (109-112).

Talasemi Majörün İskelet Sistemi Komplikasyonları

Kİ'nin genişlemesi sonucu kafatası ve uzun kemiklerde incelme ve spontan kırıklar görülebilir. Maksiller kemikteki deformiteler, dental problem, maloklüzyona yol açabilir. Kemik ağrıları, kemik deformiteleri ve skolyoz siktir (106).

Talasemi Majörün Dermatolojik Komplikasyonları

1. Hiperpigmentasyon
2. Bacakta ülserler (95, 102, 105, 106).

Talasemi Majörün Diğer Komplikasyonları

1. Nöromyopati
2. Psikolojik sorunlar

2.6.5.2. Beta Talasemi İntermedia

Talasemi intermedia; asemptomatik talasemi taşıyıcısından ağır, transfüzyon bağımlı talasemi majörden hafif seyreden bir formdur. Tamamen klinik bir tanım olan talasemi intermedia, geniş bir spektrum şeklindedir. Spektrumun şiddetli kısmında anemi, talasemi majörden daha geç ortaya çıksa da transfüzyonsuz Hb değerleri 6 gr/dl üstünde seyreder. Büyüme geridir ve belirgin iskelet deformiteleri vardır. Transfüzyon almayan veya seyrek transfüzyon gereksinimi olan olgularda bile artmış demir absorpsiyonu ve demir birikimine bağlı bulgulara yol açar. Spektrumun diğer ucunda ise olgular tamamen asemptomatiktir (95, 102-105).

2.6.5.3. Beta Talasemi Minör (Heterozigot Talasemi)

İki beta talasemi geninden sadece bir beta talasemi geni taşıyanlara; heterozigot beta talasemi, beta talasemi taşıyıcısı veya beta talasemi minör denir (96). Sıklıkla klinik bulgu yoktur. Genellikle hematolojik inceleme sırasında tanınırlar (105).

2.6.6. Talasemi Majörün Laboratuvar Bulguları

Hb değeri 2-3 gr/dl veya daha düşüktür. Kırmızı kürelerde belirgin anizositoz, poikilositoz, mikrositoz, hipokromi, target hücre oluşumu ve bazofilik noktalanma mevcuttur. Splenektomi yapılmamış olgularda büyük poikilositler daha belirginken, splenektomili olgularda büyük, yassı makrositler ve küçük deforme mikrositler görülür. Retikülosit sayısı hafif artmıştır. Periferik yaymada splenektomiden sonra çok yüksek miktarda görülebilen çekirdekli eritrositlere rastlanır. Sekonder hipersplenizm yok ise trombosit ve lökosit sayısı hafifçe

artmıştır. Özellikle splenektomili olgularda periferik kan metil viyole ile boyanırsa, bazofilik noktalanma ve inklüzyon cisimleri rahatlıkla görülebilir. Inklüzyonlar kemik iliğinde tüm kırmızı küre öncül hücrelerinde saptanabilir. KI'nde eritroid hiperplazi, eritroblastlarda bazofilik noktalanma ve artmış demir depolanması mevcuttur. HbF miktarı % 10-90 arasında değişir. β^0 -talasemide hiç HbA oluşmaz. Homozigot β talasemide HbA2 seviyesi düşük, normal veya artmış olabilir (95, 102, 105).

Beta-talasemi major, ciddi anemi ve eritroid ekspansiyonun öncülük ettiği inefektif eritropoezis ile karakterizedir. Eritroid proliferasyonunun derecesi; sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Epo, eritroblastlardan sTfR ekspresyonunu stimüle eder. İnefektif eritropoezis ve artan sayıda kemik iliği immatür kırmızı hücre sayısı yüksek eritroid aktiviteli proliferatif anemi olan beta talasemide görülür. Serum Epo ve sTfR düzeyleri β -thalasemia majörlü hastalarda anlamlı olarak yüksektir. Serum Epo, sTfR ve retikülosit indexi; talasemililerde eritroid seri supresyonun ve pre-tx Hb düzeyinin doğru ve güvenilir göstergeleridir. sTfR içlerinde en duyarlı olanıdır (13, 113).

Talasemi minör'de Hb düzeyi genellikle 9-11 g/dl civarındadır. MCV düşük, RBC sayısı genellikle 5 milyon/mm³ üzerinde, RDW normal veya hafif artmıştır (114). Mentzer indeksi MCV'nin RBC'ye bölünmesi ile elde edilir. DEA ve talasemi taşıyıcılığında önemli bir indekstir. Oran 13'ün altında ise beta talasemi taşıyıcılığı, 13'ün üzerinde ise DEA lehinedir. Beta talasemi taşıyıcılığı kesin tanısı Hb elektroforezi ile konulur. HbA2 > 3,5'dir. HbF ise % 50 olguda yüksek bulunur. Genellikle % 1-3 olan HbF değeri nadiren % 5'e kadar yükselir (105).

2.6.7. Tedavi

Beta talasemili hastalarda önerilen güncel tedavi şekli WHO'nun önerdiği şekilde hipertransfüzyon tedavisidir. Hipertransfüzyon tedavisinde Hb düzeyini hiçbir zaman 10 g/dl altına indirmeden ortalama 12 g/dl civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrosit verilmesi önerilmektedir. Amaç hipoksiyi azaltmak, anemiyi düzeltmek, gastrointestinal sistemden artmış olan demir absorpsiyonunu ve inefektif eritropoezi baskılamak ve buna bağlı gelişen kemik ve kalpteki yan etkileri önlemektir. Uygun transfüzyon ile Hb düzeyi 9,5-13 gr/dl'de tutulabilirse büyüme geriliği ve iskelet komplikasyonları görülmez. Transfüzyonlar

genellikle 3-4 haftalık aralıklarla yapılır. Transfüzyon reaksiyonlarını azaltmak amacıyla yıkanmış, filtre edilmiş eritrosit süspansiyonları kullanılır. Transfüzyonlara bağlı alloantikör gelişimini önlemek için transfüzyonlara başlamadan önce majör ve minör kan gruplarının (ABO, Rh, Kell, Duffy) ve Rh subgruplarının incelenmesi ve uygun gruptan kan verilmesi önerilmektedir. Lökosit filtreleri transfüzyonla verilen lökositlere bağlı ateş ve allerjik reaksiyonların önlenmesini sağlar. Eritrosit süspansiyonundaki lökositlerin % 99,99'unu tutabilmektedir (95, 96, 102, 114).

Transfüzyonlara bağlı gelişen hemosiderozisi önlemek için cilt altına pompa aracılığı ile 8-12 saat süre ile haftada 5 gün demir şelatörü desferroksaminin kullanılması yanında, düşük dozda C vitamini verilmesi demir atılımını arttırmak için önerilmektedir. Talasemi majör tanılı çocuklarda transfüzyonla verilen demir kalıcı doku hasarı geliştirmeden şelasyon tedavisine başlanmalıdır. Ancak erken başlanan şelasyonun, geç başlanması kadar önemli yan etkileri vardır. Pratik olarak hasta 3 yaşına gelip, ferritin düzeyi 1000 µg/l'ye yükselince şelasyon tedavisi başlanır. Doku demiri 3,5 mg/g kuru doku ağırlığı, şelasyona başlamak için önerilen düzeydir (96).

Talasemik olgularda extramedüller hematopoez veya alloimmünizasyona bağlı splenomegali ortaya çıkar. Transfüzyonun erken ve düzenli yapıldığı olgularda hipersplenizmin gelişmediğini, Hb'i düşük seyreden olgularda ise transfüzyon ihtiyacında artışa neden olan splenomegali ortaya çıktığı bildirilmiştir. Pratik olarak yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacı > 200-250 ml/kg/yıl olan olgulara splenektomi önerilir. Splenektomili çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir. Bu işlem genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır. Splenektomiden 3-6 hafta önce pnömokok, haemophilus influenzae, meningokok aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası oral penisilin profilaksisi önerilmektedir (115-117). Allojenik kemik iliği transplantasyonu talasemik olgularda tek küratif tedavidir. Son yıllarda başarı % 94' e kadar yükselmiştir (118).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 16.04.2004 tarih ve 1419 sayılı kararıyla onay alınmış ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak çalışılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anne veya babaları, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınarak yapılmıştır.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma 30 Nisan 2004 ile 30 Ekim 2005 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Pediatrik hematoloji, nefroloji ve genel pediatri bölümlerinde takip ve tedavi edilen 6 ay – 16 yaş arası toplam 90 çocuk çalışmaya katıldı. Çalışmaya 24 demir eksikliği anemisi, 20 talasemi majör, 9 kronik hastalık anemisi, 10 kronik böbrek yetmezliği, 9 akut lenfoblastik lösemi, 3 akut myeloblastik lösemi, 5 aplastik anemili toplam 80 anemik çocuk hasta ile aynı yaş grubundaki 10 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu katıldı.

Hastaların özgeçmişinde perinatal asfiksi, tedavi edilmeyi gerektiren neonatal hiperbilirubinemi, santral sinir sistemi enfeksiyonu, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve malnütrisyon yoktu. Kontrol grubu sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

DEA tanısı için kriter olarak; NHANES II'de (Second National Health and Nutrition Examination Survey) belirlenen yaşa göre;

1. Hb düzeyleri ≤ 10 g/dl,
2. Ferritin ≤ 10 ng/ml,
3. Transferrin saturasyonu $\leq \%10$,
4. Periferik yaymada eritrosit morfolojisi hipokrom mikrositer olanlar kabul edildi.

3.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Çalışmaya katılan tüm çocuklardan tam kan sayımı için sabah aç karnına brakial venden EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı. Serum demir, SDBK, serum ferritin düzeyi, CRP, sTfR, TNF- α , Epo, vitamin B₁₂, folik asit ölçümleri ile biyokimya parametreleri (BUN, Cr, AST, ALT, LDH, total ve direk bilirubin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, total protein, albumin) için düz polistren tüpe 4 ml venöz kan örneği alındı. ESH için de sitratlı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı.

DEA olan hastalara +2 değerli demir ferroglinis sülfat (Ferrosanol damla veya ferrosanol şurup) 4-6 mg/kg/gün dozunda, 12 hafta süreyle 3 bölünmüş dozda oral olarak verildi. Ebeveyne ilacı aç karna, meyve suyu ile birlikte vermeleri önerildi. DEA grubuna uygulanan tedavinin sonunda tam kan sayımı, serum demir, SDBK, ferritin, sTfR, TNF- α , Epo, ESH değerleri için venöz kan örnekleri tekrar alındı.

Kan örneklerinden hemogram, serum demir, SDBK, ferritin, ESH, CRP, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, total ve direk bilirubin, albumin, folik asit, vitamin B₁₂ değerleri aynı gün çalışıldı. sTfR, Epo, TNF- α için düz tüpe alınan kanlar 1500 devirde santrifüj edilerek ayrılan serumları -80° C'de çalışmanın yapıldığı güne kadar saklandı.

1. Tam kan sayımı; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında ADVIA 120 otomatik kan sayımı cihazı ile, ESH Westergren yöntemiyle çalışıldı.

2. Serum demir, SDBK, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, total protein, albumin, total ve direk bilirubin ölçümleri; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Abbot Aeroset marka cihazla kinetik ölçüme dayalı ticari kitle çalışıldı.

3. Ferritin, folik asit, B₁₂ tayini; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında kemilüminesans esasına göre çalışan Immulyte 2000 cihazı ile çalışıldı.

4. CRP ölçümü; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Laboratuvarında, Dade Behring kiti kullanılarak

(ProsPec, Dade Behring, USA) nefelometrik yöntemle ölçüldü. Kitin normal CRP değeri $\leq 3,2$ mg/L idi.

5. sTfR düzeylerinin ölçümü; serumlar çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma kitleri (Biovendor Laboratory Medicine, Inc.) temin edildiğinde serum sTfR düzeyleri "Sandwich" Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) metodu kullanılarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü. (96 kuyucuklu plağın her kuyusuna 100 μ l sTfR çözücüsünden eklendi. Daha sonra her kuyuya standart, örnek veya kontrol serumun birinden 20 μ l eklendi. Çalışmanın bu kısmının 15 dakika içinde bitirilmesi gerekmektedir. Plak bir saat oda ısısında karanlıkta ağzı kapatılarak enkübe edildi. Dört kez yıkama işlemi arkasından bu kez kuyucuklara 100 μ l konjugat konularak yine bir saat enkübe edildi. Süre sonunda yine dört kez yıkama işlemi takip ederek bu kez substrat solüsyonu eklenerek 30 dakika bekletildi. Son olarak 100 μ l stop solüsyonu eklenerek 30 dakika içinde 450 nm'de okundu). Normal değerleri $8,7 - 28,1$ nmol/l olarak belirlenmiştir. sTfR monomerleri $85,000$ dalton olduğu için; 1 nmol/l = $1,0 \times 10^{-6}$ μ mol/ml = $0,085$ μ g/ml şeklinde hesaplanabilir (119). Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı 10 çocukta serum sTfR düzeyleri ölçüldü ve ortalama değeri $17,36 \pm 5,22$ μ /ml ($13,32-31,74$) bulundu.

6. TNF- α düzeylerinin ölçümü; serumlar çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Serum TNF- α düzeyleri, Endogen Human TNF- α ELISA kiti (Biosource International, Inc.) ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü. (Kontrol ve hasta serum örnekleri çalışmaya başlanmadan hemen önce derin dondurucudan çıkarılarak erimeye bırakıldı. Daha sonra solid faz Anti-TNF- α antikorları ile kaplanmış olan 96 kuyucuk içeren mikrotitrasyon plağının her bir kuyucuğuna 200 'er μ l standart, kontrol ve hasta serumları konuldu. Her kontrol ve hasta serumu iki kez çalışıldı. Bunun üzerine 50 'şer μ l inkübasyon tamponu eklenerek oda sıcaklığında horizontal karıştırıcıda 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her bir kuyucuk yıkama sıvısı ile 4 kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 'er μ l TNF- α konjugattan konuldu ve 2 saat enkübe edildi. İnkübasyon sonunda yıkama işlemi tekrarlandı. Tüm kuyucuklara 100 'er μ l substrat solüsyonundan konularak 30 dakika oda ısısında karanlıkta enkübe edildi. Stop

solüsyonundan her kuyucuğa 100'er µl eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Spektrofotometre 450 nm'ye ayarlanmış halde her kuyucuğun optik dansitesi ölçüldü. 0, 15, 50, 150, 500 ve 1500 pg/ml konsantrasyonlardaki standartların optik dansiteleri ile elde edilen standart eğri kullanılarak kontrol ve hasta serum örneklerinin TNF-α konsantrasyonları pg/ml cinsinden saptandı). Ölçülebilir en düşük düzey 1,7 pg/ml idi. Kontrol grubu olarak alınan 10 çocukta serum TNF-α düzeyleri ölçüldü ve ortalama değer $17,77 \pm 16,84$ pg/ml (1,35 – 63,23) bulundu.

7. Epo düzeylerinin ölçümü; serumlar çalışma gününe kadar – 80 °C'de saklandı. Çalışma kitleri (Biomerica, Inc.) temin edildiğinde serum Epo düzeyleri ELISA metodu kullanılarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü. Normal değeri 4,3 – 32,9 mU/mL olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı 10 çocukta serum TNF-α düzeyleri ölçüldü ve ortalama değer $5,89 \pm 3,99$ mU/mL (2,2 – 15,0) bulundu.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 9.0 paket programı kullanıldı. Analizde tanımlayıcı istatistik, Mann-Whitney U testi, ki-kare testi, Wilcoxon testi, independent t test, dependent t testi ve spearman korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm çocukların % 58,8'i kız (53), % 41,2'si erkek (37) olup, yaş ortalaması $7,3 \pm 5,0$ yıldır. Hasta çocukların % 60'ı kız (48), % 40'ı erkek (32) olup, yaş ortalaması $7,7 \pm 5,3$ yıldır. Kontrol grubundaki çocukların % 50'si kız (5), % 50'si erkek (5) olup, yaş ortalaması $3,6 \pm 3,0$ yıldır.

DEA'li 24 çocuk hastanın % 50'si kız (12), % 50'si erkek (12) olup, yaş ortalaması $4,9 \pm 4,1$ yıldır. DEA'li çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur.

Talasemi majörlü 20 çocuk hastanın % 60'ı kız (12), %40'ı erkek (8) olup, yaş ortalaması $9,8 \pm 4,9$ yıldır. Talasemi majörlü çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalaması bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardır ($p = 0,001$).

KHA'li 9 çocuk hastanın % 77,7'si kız (7), % 22,3'ü erkek (2) olup, yaş ortalaması $5,4 \pm 4,0$ yıldır. KHA'li çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur.

KBY'li 10 çocuk hastanın % 70'i kız (7), % 30'u erkek (3) olup, yaş ortalaması $12,4 \pm 4,5$ yıldır. KBY'li çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p = 0,002$).

ALL'li 9 çocuk hastanın % 66,6'sı kız (6), % 33,4'ü erkek (3) olup, yaş ortalaması $9,4 \pm 4,2$ yıldır. ALL'li çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardır ($p = 0,005$).

AML'li 3 çocuk hastanın % 66,6'sı kız (2), % 33,4'ü erkek (1) olup, yaş ortalaması $8,3 \pm 3,5$ yıldır. AML'li çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardır ($p = 0,042$).

AA'li 5 çocuk hastanın % 40'ı kız (2), %60'ı erkek (3) olup, yaş ortalaması $9,2 \pm 4,6$ yıldır. AA'li çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalaması bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardır ($p = 0,01$), (Tablo 12).

Tablo 12 : Çalışmaya katılan tüm çocukların cinsiyet ve yaş ortalamaları

Gruplar	Sayı	Yaş ortalaması (yıl)	*P değeri
DEA	24		
Erkek	12	4.9 ± 4.1	0.894
Kız	12		
KBY	10		
Erkek	3	12.4 ± 4.5	0.002
Kız	7		
KHA	9		
Erkek	2	5.4 ± 4.0	0.682
Kız	7		
ALL	9		
Erkek	3	9.4 ± 4.2	0.005
Kız	6		
AML	3		
Erkek	1	8.3 ± 3.5	0.042
Kız	2		
AA	5		
Erkek	3	9.2 ± 4.6	0.01
Kız	2		
Talasemi	20		
Erkek	8	9.8 ± 4.9	0.001
Kız	12		
Kontrol	10		
Erkek	2	3.6 ± 3.0	
Kız	7		
Toplam	90		
Erkek	37	7.3 ± 5.0	
Kız	53		

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA’li çocuklar ile kontrol grubu kilo, boy, baş çevresi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok iken, KBY’li çocuklar kontrol grubu ile boy, baş çevresi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (sırasıyla p = 0,049, p = 0,04). KBY’li çocuklar ile kontrol grubu kilo bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu.

Talasemi majörlü çocuklar kontrol grubu ile kilo ve baş çevresi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok iken, boy bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı (p= 0,018).

KHA’li çocuklar ile kontrol grubu kilo, boy, baş çevresi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

ALL’li çocuklar ile kontrol grubu kilo ve boy bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark (sırasıyla p= 0.034, p=

0.018) bulunurken, baş çevresi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

AML'li çocuklar ile kontrol grubu ve AA'li çocuklar ile kontrol grubu; kilo, boy, baş çevresi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu.

Çalışmaya katılan tüm çocuklar ile kontrol grubu arasında cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Grupların cinsiyet, kilo, boy, baş çevresi gibi tanımlayıcı özellikleri Tablo 13'de görülmektedir.

Tablo 13 : Tüm Grupların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri

Özellikler	DEA		KBY		Talasemi		KHA		ALL		AML		AA		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet																
Erkek	12	50.0	3	70.0	8	60.0	2	77.8	3	66.7	1	66.7	3	40.0	2	77.8
Kız	12	50.0	7	30.0	12	40.0	7	22.2	6	33.3	2	33.3	2	60.0	7	22.2
Vücut Ağırlığı (kg)	17.7 ± 12.0		35.6 ± 16.0		33.1 ± 15.5		16.9 ± 12.0		31.5 ± 12.1		27.0 ± 14.2		27.3 ± 13.5		16.9 ± 12.0	
Boy (cm)	100.2 ± 30.0		134.9 ± 32.0		134.0 ± 31.1		100.4 ± 32.0		137.0 ± 20.0		127.0 ± 17.1		123 ± 16.5		100.0 ± 32.0	
Baş Çevresi (cm)	47.0 ± 3.4		48.0 ± 3.0		49.0 ± 2.0		47.0 ± 2.0		48.0 ± 1.8		46.6 ± 3.0		50.0 ± 1.5		47.0 ± 2.0	

DEA'li 24 çocuğun 4'ü ilk 6 ay sadece anne sütü, 20'si inek sütü ve formüla mama almıştı. Kontrol grubu 9 çocuk ise ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmişti.

DEA grubunun hiçbiri, kontrol grubunun ise tamamı 4 ay – 1 yaş arasında profilaktik demir tedavisi almıştı. DEA ile kontrol grubu anne sütü, inek sütü, formüla mama ve profilaktik demir alma durumlarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (sırasıyla p= 0,000, p= 0,000, p= 0,000), (Tablo 14).

Tablo 14: DEA ve Kontrol Grubunun İlk 6 Ay Beslenme ve 4 Ay- 1 Yaş Arası Profilaktik Demir Alımı Özellikleri

Özellikler		DEA		Kontrol	
		Sayı: 24	%*	Sayı: 10	%*
İlk 6 ay sadece anne sütü alımı	Var	4	16.7	10	100.0
	Yok	20	83.3	-	-
	Mann-Whitney U testi, p= 0.000				
4 ay-1 yaş arası profilaktik demir alımı	Var	-	-	10	100.0
	Yok	24	100.0	-	-
	Mann-Whitney U testi, p= 0.000				
İlk 6 ay beslenme şekli	Tek başına anne sütü	4	16.7	10	100.0
	İnek sütü veya mama	20	83.3	-	-
	Mann-Whitney U testi, p= 0.000				

* kolon yüzdesi

DEA grubunun % 16,7'sinde (4) pika, % 83,3'ünde (20) fizik muayenede solukluk mevcuttu. Kontrol grubun muayene bulguları normaldi (Tablo 15).

Tablo 15: DEA grubunun pika ve bazı fizik muayene özellikleri

Özellikler		DEA	
		Sayı: 24	%*
Pika	Var	4	16,7
	Yok	20	83,3
Solukluk	Var	20	83,3
	Yok	4	16,7
Konjonktiva	Normal	4	16,7
	Soluk	20	83,3

* kolon yüzdesi

Talasemi majörlü çocuklarda değişik büyüklükte hepatomegali tespit edilirken % 70'inde (14) splenomegali vardı. % 30'u (6) splenektomiliydi (Tablo 16).

Tablo 16 : Talasemi majör grubunun bazı fizik muayene özellikleri

Özellikler		Talasemi Majör	
		Sayı (n= 20)	%*
Konjonktiva	Normal	–	–
	Soluk	20	100.0
Hepatomegali	< 2cm	2	10.0
	2-3 cm	4	20.0
	> 3 cm	14	70.0
Splenomegali	< 2cm	2	10.0
	2-3 cm	4	20.0
	> 3 cm	8	40.0
	Splenektomi	6	30.0

* kolon yüzdesi

DEA’li çocukların tedavi öncesi Hb değeri $8,18 \pm 1,39$ g/dl iken kontrol grubu Hb değeri $13,08 \pm 1,09$ g/dl’di. DEA ile kontrol grubu Hb değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA olan çocukların Hb değeri $8,47 \pm 1,49$ g/dl iken kontrol grubunun Hb değeri $13,08 \pm 1,09$ g/dl idi. KHA ile kontrol grubu Hb değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

Talasemi majörlü çocukların Hb değeri $7,47 \pm 1,49$ g/dl iken kontrol grubun Hb değeri $13,08 \pm 1,09$ g/dl idi. Talasemi majör ile kontrol grubu Hb değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

ALL’li çocukların Hb değeri $9,65 \pm 2,14$ g/dl iken kontrol grubun Hb değeri $13,08 \pm 1,09$ g/dl idi. ALL ile kontrol grubu Hb değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

AML’li çocukların Hb değeri $6,86 \pm 2,9$ g/dl iken kontrol grubun Hb değeri $13,08 \pm 1,09$ g/dl idi. AML ile kontrol grubu Hb değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,011$).

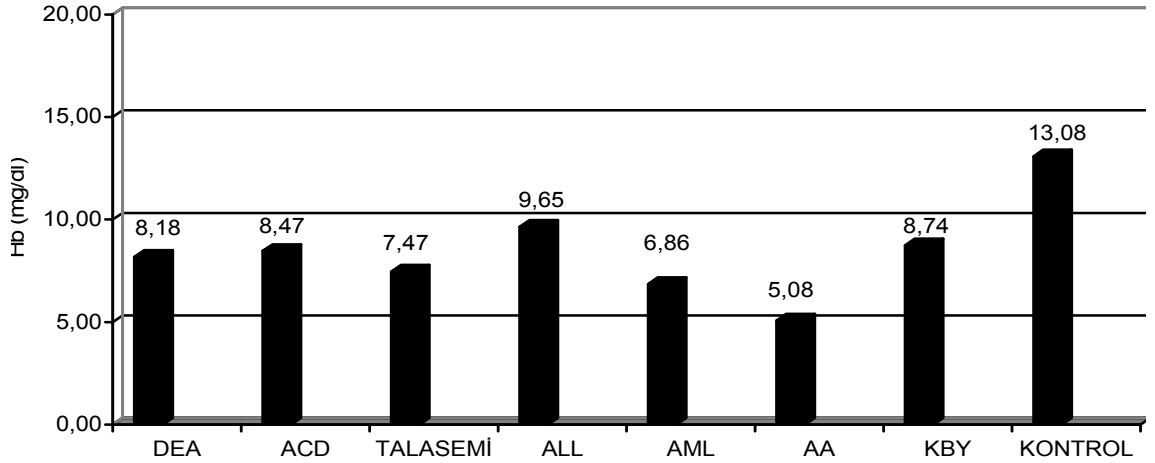
AA’li çocukların Hb değeri $5,08 \pm 1,05$ g/dl iken kontrol grubun Hb değeri $13,08 \pm 1,09$ g/dl idi. AA ile kontrol grubu Hb değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında fark vardı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$).

KBY'li çocukların Hb değeri $8,74 \pm 1,62$ g/dl iken kontrol grubun Hb değeri $13,08 \pm 1,09$ g/dl'di. KBY ile kontrol grubu Hb değeri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$), (Tablo 17), (Grafik 1).

Tablo 17 : Tüm Grupların Ortalama Hemoglobin Değerleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Hemoglobin (g/dl)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	$13,08 \pm 1,09$	
DEA	24	$8,18 \pm 1,39$	P=0.000
KHA	9	$8,47 \pm 1,49$	P=0.000
Talasemi	20	$7,47 \pm 1,49$	P=0.000
ALL	9	$9,65 \pm 2,14$	P=0.000
AML	3	$6,86 \pm 2,9$	P=0.011
AA	5	$5,08 \pm 1,05$	P=0.002
KBY	10	$8,74 \pm 1,62$	P=0.000

*Kontrol grubu ile hasta grupları karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).



Grafik 1: Araştırma Gruplarının Ortalama Hemoglobin Değerleri

DEA'li çocukların tedavi öncesi MCV değeri $62,90 \pm 10,19$ fl iken kontrol grubunun MCV değeri $78,94 \pm 3,55$ fl idi. DEA ile kontrol grubu MCV değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA'li çocukların MCV değeri $73,73 \pm 9,11$ fl iken kontrol grubunun MCV değeri $78,94 \pm 3,55$ fl idi. Talasemi majörlü çocukların MCV değeri $79,37 \pm 5,95$ fl iken kontrol grubunun MCV değeri $78,94 \pm 3,55$ fl idi. ALL'li çocukların MCV değeri $85,84 \pm 9,93$ fl iken kontrol grubunun MCV değeri $78,94 \pm 3,55$ fl idi.

KHA ile kontrol grubu, talasemi majör ile kontrol grubu, ALL ile kontrol grubu MCV değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu.

AML'li çocukların MCV değeri $90,4 \pm 11,29$ fl iken kontrol grubunun MCV değeri $78,94 \pm 3,55$ fl idi. AML ile kontrol grubu MCV değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,042$).

AA'li çocukların MCV değeri $91,8 \pm 8,34$ fl iken kontrol grubunun MCV değeri $78,94 \pm 3,55$ fl idi. AA'li grup ile kontrol grubu MCV değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,003$).

KBY'li çocukların MCV değeri $82,35 \pm 8,02$ fl iken kontrol grubunun MCV değeri $78,94 \pm 3,55$ fl idi. KBY ile kontrol grubu MCV değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,031$), (Tablo 18).

Tablo 18 : Tüm Grupların Ortalama MCV Değerleri

Gruplar	Hasta Sayısı	MCV (fl)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	$78,94 \pm 3,55$	
DEA	24	$62,90 \pm 10,19$	P=0.000
KHA	9	$73,73 \pm 9,11$	P=0.178
Talasemi	20	$79,37 \pm 5,95$	P=0.692
ALL	9	$85,84 \pm 9,93$	P=0.066
AML	3	$90,4 \pm 11,29$	P=0.042
AA	5	$91,8 \pm 8,34$	P=0.003
KBY	10	$82,35 \pm 8,02$	P=0.031

*Kontrol grubu ile hasta grupları karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA'li çocukların tedavi öncesi RDW değeri $\% 18,67 \pm 2,46$ iken kontrol grubunun RDW değeri $\% 14,39 \pm 1,83$ 'dü. DEA ile kontrol grubu RDW değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA'li çocukların RDW değeri $\% 17,5 \pm 3,65$ iken kontrol grubunun RDW değeri $\% 14,39 \pm 1,83$ 'dü. KHA ile kontrol grubu RDW değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,03$).

Talasemi majörlü çocukların RDW değeri $\% 17,99 \pm 5,11$ iken kontrol grubunun RDW değeri $\% 14,39 \pm 1,83$ 'dü. Talasemi majör ile kontrol grubu RDW değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı ($p=0,022$).

ALL’li çocukların RDW değeri % $19,32 \pm 4,55$ iken kontrol grubunun RDW değeri % $14,39 \pm 1,83$ ’dü. ALL ile kontrol grubu RDW değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,004$).

AML’li çocukların RDW değeri % $17,5 \pm 1,0$ iken kontrol grubunun RDW değeri % $14,39 \pm 1,83$ ’dü. AML’li grup ile kontrol grubu RDW değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,042$).

AA’li çocukların RDW değeri % $15,16 \pm 1,29$ iken kontrol grubunun RDW değeri % $14,39 \pm 1,83$ ’dü. KBY’li çocukların RDW değeri % $14,77 \pm 1,91$ iken kontrol grubunun RDW değeri % $14,39 \pm 1,83$ ’dü. AA’li grup ile kontrol grubu, KBY’li grup ile kontrol grubu RDW değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 19).

Tablo 19 : Tüm Grupların Ortalama RDW Değerleri

Gruplar	Hasta Sayısı	RDW (%)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	$14,39 \pm 1,83$	
DEA	24	$18,67 \pm 2,46$	P=0,000
KHA	9	$17,5 \pm 3,65$	P=0,030
Talasemi	20	$17,99 \pm 5,11$	P=0,022
ALL	9	$19,32 \pm 4,55$	P=0,004
AML	3	$17,5 \pm 1,0$	P=0,042
AA	5	$15,16 \pm 1,29$	P=0,297
KBY	10	$14,77 \pm 1,91$	P=0,850

*Kontrol grubu ile hasta grupları karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA’li çocukların tedavi öncesi demir düzeyi $14,5 \pm 9,58$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun $79,8 \pm 24,76$ $\mu\text{g/dl}$ idi. DEA ile kontrol grubu demir düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA’li çocukların demir düzeyi $44,55 \pm 61,4$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun $79,8 \pm 24,76$ $\mu\text{g/dl}$ idi. KHA’li grup ile kontrol grubu serum demir düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,014$).

Talasemi majörlü çocukların demir düzeyi $192,9 \pm 47,9$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun $79,8 \pm 24,76$ $\mu\text{g/dl}$ idi. Talasemi major ile kontrol grubu demir düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

AML’li çocukların serum demir düzeyi $118,66 \pm 12,05$ µg/dl iken kontrol grubunun serum demir düzeyi $79,8 \pm 24,76$ µg/dl idi. AML ile kontrol grubu demir düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (p=0,028).

AA’li çocukların serum demir düzeyi $152,0 \pm 9,49$ µg/dl iken kontrol grubunun $79,8 \pm 24,76$ µg/dl idi. AA ile kontrol grubu serum demir düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,002).

ALL’li çocukların serum demir düzeyi $83,44 \pm 51,37$ µg/dl iken kontrol grubunun $79,8 \pm 24,76$ µg/dl idi. KBY olan çocukların serum demir düzeyi $60,8 \pm 36,9$ µg/dl iken kontrol grubunun serum demir düzeyi $79,8 \pm 24,76$ µg/dl idi. ALL grubu ile kontrol grubu ve KBY grubu ile kontrol grubu serum demir düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu (Tablo 20).

Tablo 20 : Hasta Gruplarının Serum Demir Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Serum Demir (µg/dl)	
		ortalama ± SD	*P değeri
Kontrol	10	79.8 ± 24.76	
DEA	24	14.5 ± 9.58	P=0.000
KHA	9	44.55 ± 61.40	P=0.014
Talasemi majör	20	192.9 ± 47.9	P=0.000
ALL	9	83.44 ± 51.37	P=0.683
AML	3	118.66 ± 12.05	P=0.028
AA	5	152 ± 9.49	P=0.002
KBY	10	60.8 ± 36.9	P=0.14

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA’li çocukların tedavi öncesi SDBK düzeyi $352,75 \pm 84,95$ µg/dl iken kontrol grubunun SDBK düzeyi $287,2 \pm 67,37$ µg/dl idi. DEA ile kontrol grubun SDBK düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (p=0,027).

Talasemi majörlü çocukların SDBK düzeyi $84,65 \pm 65,03$ µg/dl iken kontrol grubunun SDBK düzeyi $287,2 \pm 67,37$ µg/dl idi. Talasemi majör ile kontrol grubun SDBK düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (p=0,000).

AA'li çocukların SDBK düzeyi $147,0 \pm 4,89$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun SDBK düzeyi $287,2 \pm 67,37$ $\mu\text{g/dl}$ idi. AA ile kontrol grubun SDBK düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

KBY'li çocukların SDBK düzeyi $152,0 \pm 89,7$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun SDBK düzeyi $287,2 \pm 67,37$ $\mu\text{g/dl}$ idi. KBY ile kontrol grubun SDBK düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

KHA olan çocukların SDBK düzeyi $261,44 \pm 78,29$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun SDBK düzeyi $287,2 \pm 67,37$ $\mu\text{g/dl}$ idi. ALL'li çocukların SDBK düzeyi $225,88 \pm 60,78$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun SDBK düzeyi $287,2 \pm 67,37$ $\mu\text{g/dl}$ idi. AML'li çocukların SDBK düzeyi $246,0 \pm 15,39$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunun SDBK düzeyi $287,2 \pm 67,37$ $\mu\text{g/dl}$ idi. KHA grubu ile kontrol grubu, ALL grubu ile kontrol grubu ve AML grubu ile kontrol grubu SDBK düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 21).

Tablo 21 : Tüm Grupların Ortalama Serum Demir Bağlama Kapasitesi Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	SDBK ($\mu\text{g/dl}$)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	287.2 ± 67.37	
DEA	24	352.75 ± 84.95	P=0.027
KHA	9	261.44 ± 78.29	P=0.414
Talasemi majör	20	84.65 ± 65.03	P=0.000
ALL	9	225.88 ± 60.78	P=0.06
AML	3	246.0 ± 15.39	P=0.235
AA	5	147.0 ± 4.89	P=0.002
KBY	10	152.0 ± 89.7	P=0.002

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA'li çocukların tedavi öncesi TSY düzeyi $\% 3,54 \pm 2,12$ iken kontrol grubunun TSY düzeyi $\% 27,4 \pm 8,3$ 'dü. DEA ile kontrol grubun TSY düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA'li çocukların TSY düzeyi $\% 25,61 \pm 46,9$ iken kontrol grubunun TSY düzeyi $\% 27,4 \pm 8,3$ 'dü. KHA ile kontrol grubun TSY düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,045$).

Talasemi majörlü çocukların TSY düzeyi % $178,15 \pm 100,67$ iken kontrol grubunun TSY düzeyi % $27,4 \pm 8,3$ 'dü. Talasemi majör ile kontrol grubun TSY düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,003$).

AML'li çocukların TSY düzeyi % $48,0 \pm 2,0$ iken kontrol grubunun TSY düzeyi % $27,4 \pm 8,3$ 'dü. AML ile kontrol grubun TSY düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,011$).

AA'li çocukların TSY düzeyi % $103,2 \pm 6,22$ iken kontrol grubunun TSY düzeyi % $27,4 \pm 8,3$ 'dü. AA ile kontrol grubu TSY düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

ALL'li çocukların TSY düzeyi % $35,66 \pm 15,97$ iken kontrol grubunun TSY düzeyi % $27,4 \pm 8,3$ 'du. KBY olan çocukların TSY düzeyi % $50,2 \pm 56,6$ iken kontrol grubunun TSY düzeyi $27,4 \pm 8,3$ 'du. ALL grubu ile kontrol grubu ve KBY grubu ile kontrol grubu TSY bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 22).

Tablo 22 : Tüm Grupların Ortalama Transferrin Satürasyon Yüzdesi Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Transferrin Satürasyon Yüzdesi	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	$27,4 \pm 8,30$	
DEA	24	$3,54 \pm 2,12$	P=0.000
KHA	9	$25,61 \pm 46,9$	P=0.045
Talasemi majör	20	$178,15 \pm 100,67$	P=0.003
ALL	9	$35,66 \pm 15,97$	P=0.252
AML	3	$48,0 \pm 2,0$	P=0.011
AA	5	$103,2 \pm 6,22$	P=0.002
KBY	10	$50,2 \pm 56,6$	P=0.648

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA'li çocukların tedavi öncesi serum ferritin düzeyi $5,58 \pm 5,65$ ng/ml iken kontrol grubunun serum ferritin düzeyi $32,0 \pm 10,0$ ng/ml'di. DEA ile kontrol grubun serum ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

Talasemi majörlü çocukların ferritin düzeyi $1783,0 \pm 1309,0$ ng/ml iken kontrol grubunun ferritin düzeyi $32,0 \pm 10,0$ ng/ml'di. Talasemi majör ile kontrol grubun ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

ALL’li çocukların ferritin düzeyi $371,71 \pm 299,69$ ng/ml iken kontrol grubunun ferritin düzeyi $32,0 \pm 10,0$ ng/ml’di. ALL ile kontrol grubun ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

AML’li çocukların ferritin düzeyi $736,86 \pm 293,06$ ng/ml iken kontrol grubunun ferritin düzeyi $32,0 \pm 10,0$ ng/ml’di. AML ile kontrol grubun serum ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,011$).

AA’li çocukların ferritin düzeyi $1159,0 \pm 1964,0$ ng/ml iken kontrol grubunun ferritin düzeyi $32,0 \pm 10,0$ ng/ml’di. AA ile kontrol grubun serum ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

KBY’li çocukların ferritin düzeyi $317,0 \pm 299,0$ ng/ml iken kontrol grubunun ferritin düzeyi $32,0 \pm 10,0$ ng/ml’ydi. KBY ile kontrol grubun ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA’li çocukların ferritin düzeyi $134,3 \pm 133,43$ ng/ml iken kontrol grubunun ferritin düzeyi $32,0 \pm 10,0$ ng/ml’di. KHA ile kontrol grubun serum ferritin düzeyi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 23).

Tablo 23 : Tüm Grupların Ortalama Serum Ferritin Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Ferritin (ng/ml)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	$32,0 \pm 10,0$	
DEA	24	$5,58 \pm 5,65$	P=0.000
KHA	9	$134,3 \pm 133,43$	P=0.072
Talasemi majör	20	$1783,0 \pm 1309,0$	P=0.000
ALL	9	$371,71 \pm 299,69$	P=0.000
AML	3	$736,86 \pm 293,06$	P=0.011
AA	5	$1159,0 \pm 1964,0$	P=0.002
KBY	10	$317,0 \pm 299,0$	P=0.000

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA’li çocukların tedavi öncesi sTfR düzeyi $87,26 \pm 114,22$ $\mu\text{g/ml}$ iken kontrol grubunun sTfR düzeyi $17,36 \pm 5,22$ $\mu\text{g/ml}$ ’di. DEA ile kontrol grubunun sTfR düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA’li çocukların sTfR düzeyi $26,49 \pm 12,93$ $\mu\text{g/ml}$ iken kontrol grubunun sTfR düzeyi $17,36 \pm 5,22$ $\mu\text{g/ml}$ ’di. KHA ile kontrol grubu sTfR düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,018$).

Talasemi majörlü çocukların sTfR düzeyi $96,67 \pm 91,1$ $\mu\text{g/ml}$ iken kontrol grubunun sTfR düzeyi $17,36 \pm 5,22$ $\mu\text{g/ml}$ ’ydi. Talasemi majör ile kontrol grubu sTfR düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

AML’li çocukların sTfR düzeyi $10,56 \pm 1,96$ $\mu\text{g/ml}$ iken kontrol grubunun sTfR düzeyi $17,36 \pm 5,22$ $\mu\text{g/ml}$ ’ydi. AML ile kontrol grubu sTfR düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,011$).

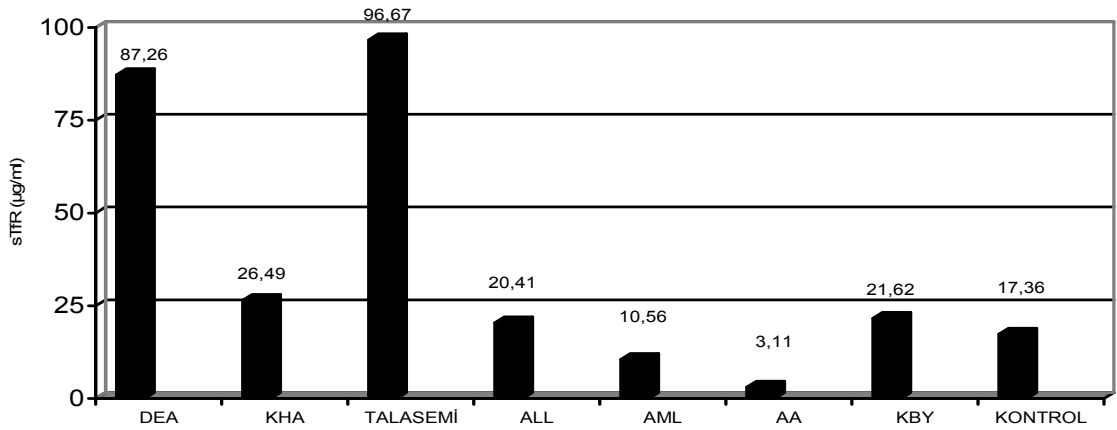
AA’li çocukların sTfR düzeyi $3,11 \pm 4,06$ $\mu\text{g/ml}$ iken kontrol grubunun sTfR düzeyi $17,36 \pm 5,22$ $\mu\text{g/ml}$ ’ydi. AA ile kontrol grubu sTfR düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

ALL’li çocukların sTfR düzeyi $20,41 \pm 8,75$ $\mu\text{g/ml}$ iken kontrol grubunun sTfR düzeyi $17,36 \pm 5,22$ $\mu\text{g/ml}$ ’di. KBY olan çocukların sTfR düzeyi $21,62 \pm 16,14$ $\mu\text{g/ml}$ iken kontrol grubunun sTfR düzeyi $17,36 \pm 5,22$ $\mu\text{g/ml}$ ’di. ALL grubu ile kontrol grubu ve KBY grubu ile kontrol grubu serum sTfR düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu (Tablo 24) (Grafik 2).

Tablo 24 : Tüm Grupların Serum Solubl Transferrin Reseptörü Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	sTfR ($\mu\text{g/ml}$)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	$17,36 \pm 5,22$	
DEA	24	$87,26 \pm 114,22$	P=0.000
KHA	9	$26,49 \pm 12,93$	P=0.018
Talasemi majör	20	$96,67 \pm 91,10$	P=0.000
ALL	9	$20,41 \pm 8,75$	P=0.462
AML	3	$10,56 \pm 1,96$	P=0.011
AA	5	$3,11 \pm 4,06$	P=0.002
KBY	10	$21,62 \pm 16,14$	P=0.705

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).



Grafik 2: Araştırma Gruplarının Serum Solubl Transferrin Reseptörü Değerleri

DEA’li çocukların tedavi öncesi serum Epo düzeyi $122,02 \pm 160,73$ mU/ml iken kontrol grubunun Epo düzeyi $5,89 \pm 3,99$ mU/ml’ydi. DEA ile kontrol grubun Epo düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

Talasemi majörlü çocukların Epo düzeyi $193,4 \pm 188,7$ mU/ml iken kontrol grubunun Epo düzeyi $5,89 \pm 3,99$ mU/ml’di. Talasemi majör ile kontrol grubun Epo düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

ALL’li çocukların Epo düzeyi $162,84 \pm 220,47$ mU/ml iken kontrol grubunun Epo düzeyi $5,89 \pm 3,99$ mU/ml’ydi. ALL ile kontrol grubun Epo düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,001$).

AML’li çocukların Epo düzeyi $361,20 \pm 278,88$ mU/ml iken kontrol grubunun Epo düzeyi $5,89 \pm 3,99$ mU/ml’di. AML grubu ile kontrol grubun Epo düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,011$).

AA’li çocukların Epo düzeyi $522,22 \pm 0,00$ mU/ml iken kontrol grubunun Epo düzeyi $5,89 \pm 3,99$ mU/ml’ydi. AA ile kontrol grubu Epo düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

KBY’li çocukların Epo düzeyi $15,21 \pm 19,67$ mU/ml iken kontrol grubunun Epo düzeyi $5,89 \pm 3,99$ mU/ml’ydi. KHA’li çocukların Epo düzeyi $15,73 \pm 14,42$ mU/ml iken kontrol grubunun Epo düzeyi $5,89 \pm 3,99$ mU/ml’ydi. KBY ile kontrol grubu ve KHA ile kontrol grubu Epo düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 25).

Tablo 25 : Tüm Grupların Ortalama Serum Eritropoetin Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Eritropoetin (mU/ml)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	5.89 \pm 3.99	
DEA	24	122.02 \pm 160.73	P=0.000
KHA	9	15.73 \pm 14.42	P= 0.22
Talasemi majör	20	193.4 \pm 188.7	P=0.000
ALL	9	162.84 \pm 220.47	P=0.001
AML	3	361.20 \pm 278.88	P=0.011
AA	5	522.22 \pm 0.00	P=0.002
KBY	10	15.21 \pm 19.67	P=0.198

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

Talasemi majörlü çocukların TNF- α düzeyi 7,71 \pm 6,44 pg/ml iken kontrol grubunun TNF- α düzeyi 17,77 \pm 16,84 pg/ml'ydi. Talasemi majör ile kontrol grubun TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,011).

AA'li çocukların TNF- α düzeyi 0,99 \pm 6,1 pg/ml iken kontrol grubunun TNF- α düzeyi 17,77 \pm 16,84 pg/ml'ydi. AA ile kontrol grubun TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,002).

KBY'li çocukların TNF- α düzeyi 65,71 \pm 58,63 pg/ml iken kontrol grubunun TNF- α düzeyi 17,77 \pm 16,84 pg/ml'ydi. KBY ile kontrol grubun TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,001).

DEA olan çocukların tedavi öncesi TNF- α düzeyi 15,77 \pm 13,85 pg/ml iken kontrol grubunun TNF- α düzeyi 17,77 \pm 16,84 pg/ml'di. KHA'li çocukların TNF- α düzeyi 32,6 \pm 43,38 pg/ml iken kontrol grubunun TNF- α düzeyi 17,77 \pm 16,84 pg/ml'ydi. ALL'li çocukların TNF- α düzeyi 13,19 \pm 25,75 pg/ml iken kontrol grubunun TNF- α düzeyi 17,77 \pm 16,84 pg/ml'ydi. AML'li çocukların TNF- α düzeyi 20,76 \pm 31,05 pg/ml iken kontrol grubunun TNF- α düzeyi 17,77 \pm 16,84 pg/ml'ydi. DEA ile kontrol grubu, KHA ile kontrol grubu, ALL ile kontrol grubu ve AML ile kontrol grubu serum TNF- α düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 26).

Tablo 26 : Tüm Grupların Ortalama Serum Tümör Nekroz Faktör Alfa Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Tümör Nekroz Faktör Alfa (pg/ml)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	17.77 \pm 16.84	
DEA	24	15.77 \pm 13.85	P=0.821
KHA	9	32.60 \pm 43.38	P=0.806
Talasemi majör	20	7.71 \pm 6.44	P=0.011
ALL	9	13.19 \pm 25.75	P=0.06
AML	3	20.76 \pm 31.05	P=0.397
AA	5	0.99 \pm 6.10	P=0.002
KBY	10	65.71 \pm 58.63	P=0.001

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA’li çocukların tedavi öncesi ESH düzeyi 19,58 \pm 10,46 mm/h iken kontrol grubunun ESH düzeyi 9,6 \pm 5,64 mm/h’di. DEA ile kontrol grubun ESH düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p= 0,016).

KHA’li çocukların ESH düzeyleri 49,44 \pm 29,03 mm/h iken kontrol grubunun ESH düzeyi 9,6 \pm 5,64 mm/h’di. KHA ile kontrol grubu ESH düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p= 0,001).

Talasemi majörlü çocukların ESH düzeyi 32,75 \pm 22,04 mm/h iken kontrol grubunun ESH düzeyi 9,6 \pm 5,64 mm/h’di. Talasemi majör ile kontrol grubu ESH düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (p= 0,000).

AML’li çocukların ESH düzeyi 55,0 \pm 30,41 iken kontrol grubunun ESH düzeyi 9,6 \pm 5,64 mm/h’di. AML ile kontrol grubu ESH düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p= 0,011).

AA’li çocukların ESH düzeyleri 36,0 \pm 3,8 mm/h iken kontrol grubunun ESH düzeyi 9,6 \pm 5,64 mm/h’di. AA ile kontrol grubu ESH düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p= 0,002).

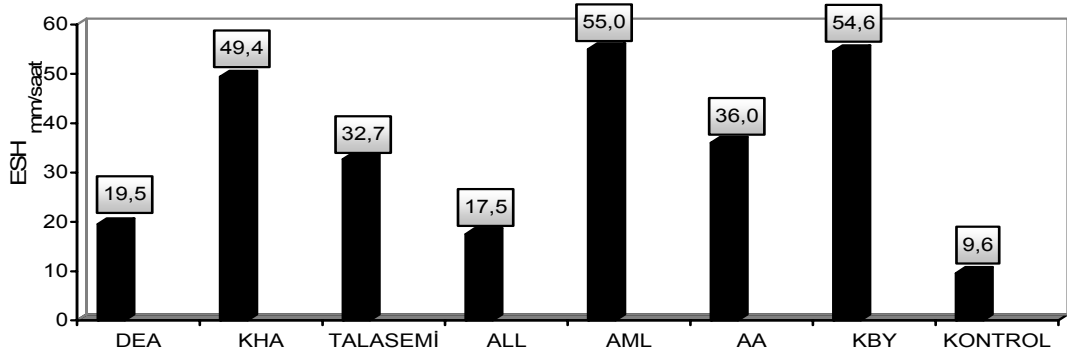
KBY’li çocukların ESH düzeyleri 54,6 \pm 24,8 mm/h iken kontrol grubunun ESH düzeyi 9,6 \pm 5,64 mm/h’di. KBY ile kontrol grubu ESH düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p= 0,000).

ALL’li çocukların ESH düzeyleri $17,55 \pm 15,86$ mm/h iken kontrol grubunun ESH düzeyi $9,6 \pm 5,64$ mm/h’di. ALL ile kontrol grubu ESH düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 27) (Grafik 3).

Tablo 27 : Tüm Grupların Ortalama Eritrosit Sedimentasyon Hızı Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	ESH (mm/h)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	9.60 ± 5.64	
DEA	24	19.58 ± 10.46	P=0.016
KHA	9	49.44 ± 29.03	P=0.001
Talasemi majör	20	32.75 ± 22.04	P=0.000
ALL	9	17.55 ± 15.86	P=0.307
AML	3	55.00 ± 30.41	P=0.011
AA	5	36.0 ± 3.8	P=0.002
KBY	10	54.6 ± 24.8	P=0.000

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).



Grafik 3 : Araştırma Gruplarının Ortalama ESH Değerleri

AML’li çocukların serum CRP düzeyleri $12,67 \pm 14,94$ mg/dl iken kontrol grubunun CRP düzeyi $3,12 \pm 0,0$ mg/dl’ydi. AML ile kontrol grubun CRP düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,003$).

KHA’li çocukların CRP düzeyleri $63,95 \pm 67,88$ mg/dl iken kontrol grubunun CRP düzeyi $3,12 \pm 0,0$ mg/dl’di. KHA ile kontrol grubu CRP düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,007$).

DEA’li çocukların tedavi öncesi CRP düzeyleri $3,12 \pm 0,0$ mg/dl iken kontrol grubunun CRP düzeyi $3,12 \pm 0,0$ mg/dl’di. Talasemi majörlü çocukların CRP düzeyleri $3,3 \pm 1,22$ mg/dl iken kontrol grubunun CRP düzeyi $3,12 \pm 0,0$ mg/dl’di. ALL’li çocukların CRP düzeyleri 4.52 ± 4.49 mg/dl iken kontrol grubunun CRP düzeyi $3,12 \pm 0,0$ mg/dl’di. AA’li çocukların CRP düzeyleri $3,12 \pm 0,0$ mg/dl iken kontrol grubunun CRP düzeyi $3,12 \pm 0,0$ mg/dl’di. KBY olan çocukların CRP düzeyleri $6,31 \pm 10,43$ mg/dl iken kontrol grubunun serum CRP düzeyi $3,12 \pm 0,0$ mg/dl’di. DEA grubu ile kontrol grubu, talasemi majör grubu ile kontrol grubu, ALL grubu ile kontrol grubu, AA grubu ile kontrol grubu, KBY grubu ile kontrol grubu CRP düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu.

Tablo 28 : Tüm Grupların Ortalama Serum C-Reaktif Protein Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	CRP (mg/dl)	
		ortalama \pm SD	*P değeri
Kontrol	10	3.12 ± 0.0	
DEA	24	3.12 ± 0.0	P=0,622
KHA	9	63.95 ± 67.88	P=0,007
Talasemi majör	20	3.3 ± 1.22	P=0,221
ALL	9	4.52 ± 4.49	P=0,206
AML	3	12.67 ± 14.94	P=0,003
AA	5	3.12 ± 0.0	P=0,480
KBY	10	6.31 ± 10.43	p=0,503

* Hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Mann-Whitney U testi).

DEA’li çocukların tedavi öncesi ortalama Hb değeri $8,18 \pm 1,39$ g/dl iken tedavi sonrası $12,47 \pm 1,17$ g/dl’ydi. DEA’li çocuklar tedavi öncesi ile tedavi sonrası Hb değerleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark vardı (p= 0,000).

DEA’li çocukların tedavi öncesi Htc değeri $\% 27,46 \pm 4,73$ iken tedavi sonrası $\% 37,5 \pm 3,65$ idi. DEA’li çocuklar tedavi öncesi ile tedavi sonrası Htc değerleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı (p= 0,000).

DEA’li çocukların tedavi öncesi MCV değeri $62,9 \pm 10,19$ fl iken tedavi sonrası $75,65 \pm 5,97$ fl idi. DEA’li çocuklar tedavi öncesi ile tedavi sonrası MCV

değerleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı (p= 0,000).

DEA'li çocukların tedavi öncesi MCH değeri $19,74 \pm 3,99$ pg iken tedavi sonrası $25,59 \pm 2,71$ pg'dı. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası MCH değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı (p= 0,000).

DEA'li çocukların tedavi öncesi MCHC değeri $31,0 \pm 1,73$ g/dl iken tedavi sonrası $33,75 \pm 1,6$ g/dl'ydı. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası MCHC değerleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark vardı (p= 0,000).

DEA'li çocukların tedavi öncesi RDW değeri $\% 18,67 \pm 2,46$ iken tedavi sonrası $\% 14,97 \pm 2,42$ 'ydi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası RDW değerleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı (p= 0,000).

DEA'li çocukların tedavi öncesi retikülosit değeri $1,99 \pm 0,74$ iken tedavi sonrası $1,22 \pm 0,54$ idi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası retikülosit değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p= 0,001).

DEA'li çocukların tedavi öncesi RBC değeri $4,33 \pm 0,9 \times 10^4/\mu\text{l}$ iken tedavi sonrası $4,90 \pm 0,64 \times 10^4/\mu\text{l}$ idi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası RBC değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı (p= 0,005).

DEA'li çocukların tedavi öncesi trombosit değeri $438,4 \pm 112,7$ μL iken tedavi sonrası $351,0 \pm 101,5$ μL idi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası trombosit değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark vardı (p= 0,003).

DEA'li çocukların tedavi öncesi serum demir değeri $14,5 \pm 9,58$ $\mu\text{g/dl}$ iken tedavi sonrası $73,08 \pm 32,64$ $\mu\text{g/dl}$ idi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası demir değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (p= 0,000).

DEA'li çocukların tedavi öncesi SDBK değeri $352,75 \pm 84,95$ iken tedavi sonrası $273,2 \pm 67,1$ idi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası SDBK değerleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardı (p= 0,001).

DEA'li çocukların tedavi öncesi TSY değeri $\% 3,54 \pm 2,12$ iken tedavi sonrası $\% 28,4 \pm 20,5$ 'di. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası TSY değeri

bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

DEA'li çocukların tedavi öncesi ferritin değeri $5,58 \pm 5,65$ ng/ml iken tedavi sonrası $23,88 \pm 12,66$ ng/ml idi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası ferritin değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark vardı ($p=0,000$).

DEA'li çocukların tedavi öncesi ESH değeri $19,58 \pm 10,46$ mm/h iken tedavi sonrası $7,41 \pm 4,36$ mm/h idi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası ESH değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

DEA'li çocukların tedavi öncesi sTfR değeri $87,26 \pm 114,22$ $\mu\text{g/ml}$ iken tedavi sonrası $14,41 \pm 5,24$ $\mu\text{g/ml}$ 'ydi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası sTfR değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark vardı ($p=0,000$).

DEA'li çocukların tedavi öncesi Epo değeri $122,02 \pm 160,73$ mU/ml iken tedavi sonrası $7,43 \pm 6,05$ mU/ml'ydi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası Epo değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark vardı ($p=0,000$).

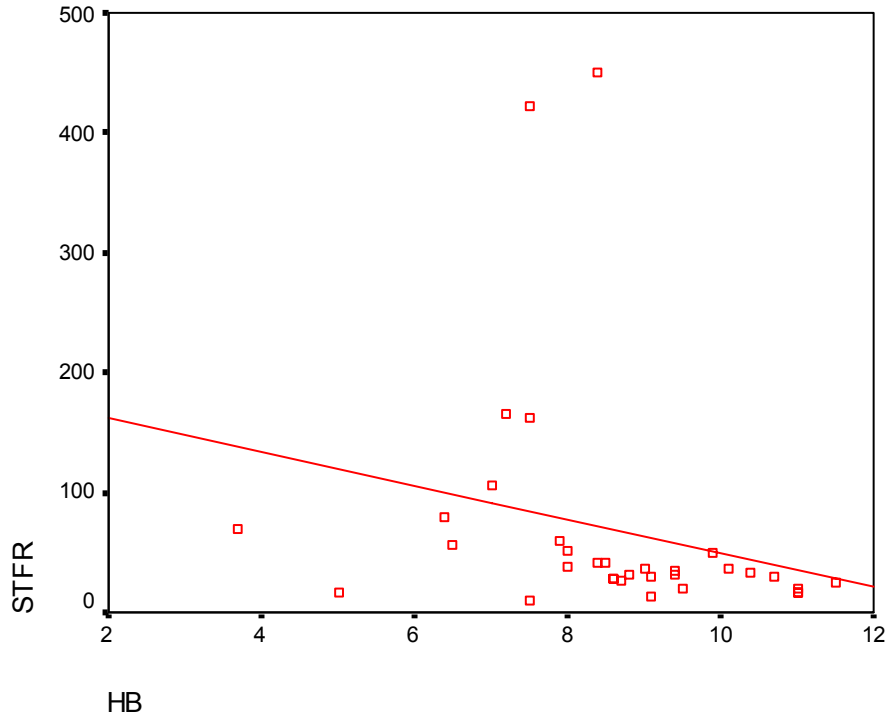
DEA'li çocukların tedavi öncesi TNF- α değeri $15,77 \pm 13,85$ pg/ml iken tedavi sonrası $10,89 \pm 12,02$ pg/ml'ydi. DEA'li çocuklar tedavi öncesi ile sonrası TNF- α değeri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu (Tablo 29).

Tablo 29 : DEA Grubunun Tedavi Öncesi Ve Sonrası Bazı Serum Parametreleri

Parametreler	DEA (tedavi öncesi)	DEA (tedavi sonrası)	*P değeri
Hemoglobin (g/dl)	8.18 ± 1.39	12.47 ± 1.17	0.000
Hematokrit (%)	27.46 ± 4.73	37.50 ± 3.65	0.000
MCV (fl)	62.9 ± 10.19	75.65 ± 5.97	0.000
MCH (pg)	19.74 ± 3.99	25.59 ± 2.71	0.000
MCHC (g/dl)	31.0 ± 1.73	33.75 ± 1.60	0.000
RDW (%)	18.67 ± 2.46	14.97 ± 2.42	0.000
Retikülosit	1.99 ± 0.74	1.22 ± 0.54	0.001
RBC (x10 ⁴ /µl)	4.33 ± 0.90	4.90 ± 0.64	0.005
Trombosit (µL)	438.4 ± 112.7	351.0 ± 101.5	0.003
Serum Demir (µg/dl)	14.5 ± 9.58	73.08 ± 32.64	0.000
SDBK (µg/dl)	352.75± 84.95	273.2± 67.11	0.001
TSY (%)	3.54 ± 2.12	28.41 ± 20.5	0.000
Ferritin (ng/ml)	5.58 ± 5.65	23.88 ± 12.66	0.000
ESH (mm/h)	19.58 ± 10.46	7.41 ± 4.36	0.000
sTfR (µg/ml)	87.26 ± 114.22	14.41 ± 5.24	0.000
Epo (mU/ml)	122.02 ± 160.73	7.43 ± 6.05	0.000
TNF-α (pg/ml)	15.77±13.85	10.89 ± 12.02	0.086

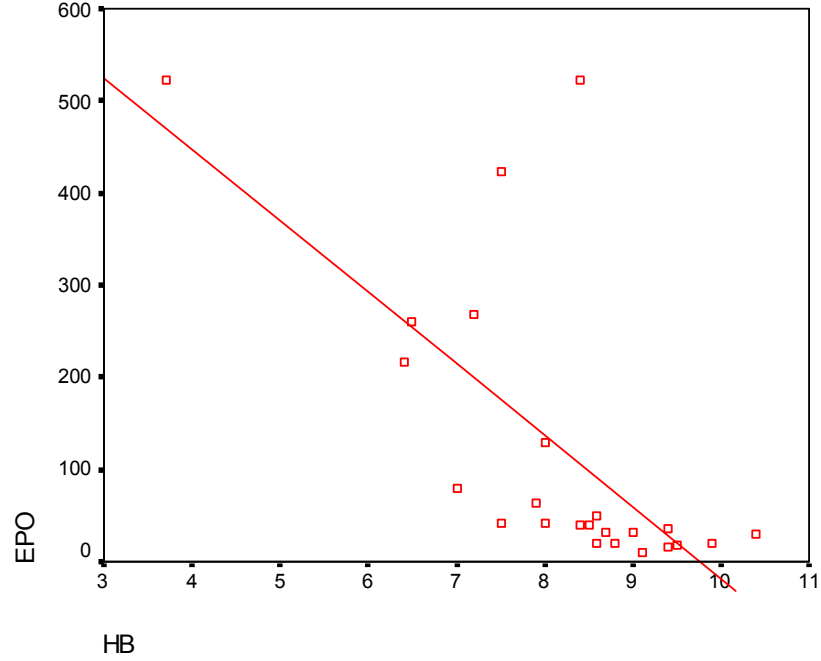
*DEA grubunun tedavi öncesi ile tedavi sonrası kan parametreleri karşılaştırıldı (Wilcoxon testi).

DEA'li çocuklarda tedavi öncesi Hb ile sTfR arasında negatif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = - 0.725$, $p=0.000$), (Grafik 4).



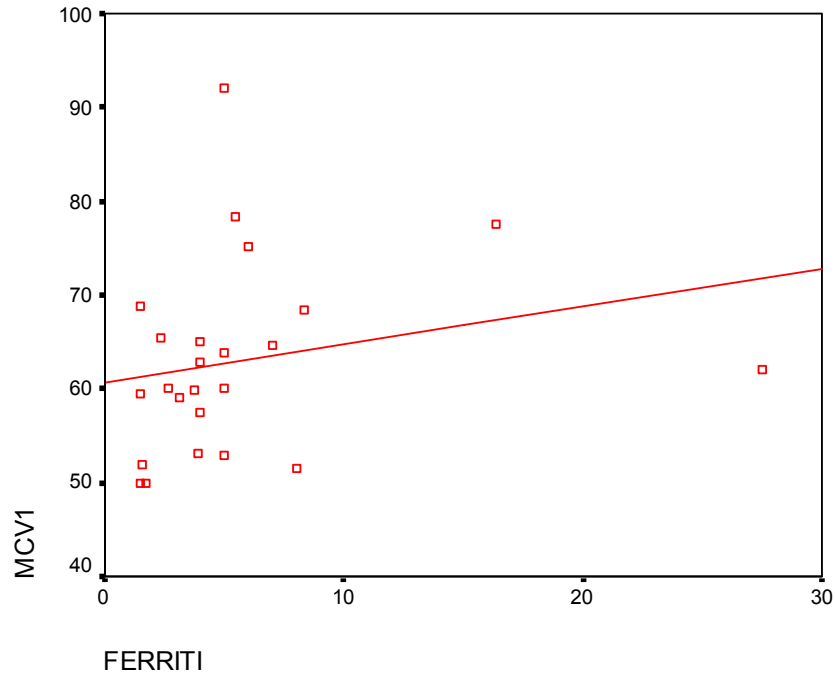
Grafik 4: DEA grubunda Hb – sTfR arasındaki korelasyon (spearman analizi)

DEA’li çocuklarda tedavi öncesi Hb ile Epo arasında negatif yönde, çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = - 0.848$, $p=0.000$), (Grafik 5).



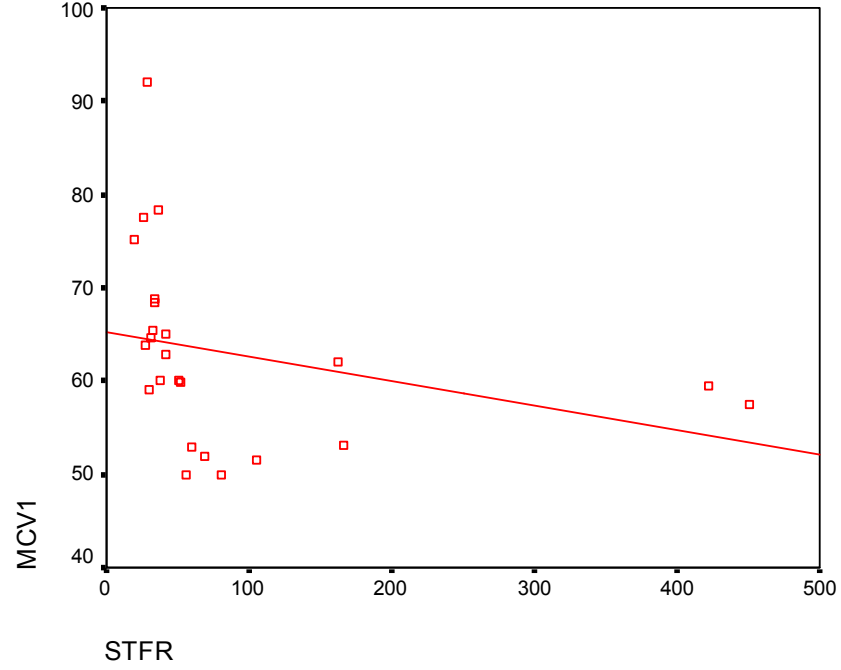
Grafik 5: DEA grubunda Hb – Epo arasındaki korelasyon (spearman analizi)

DEA’li çocuklarda tedavi öncesi MCV ile ferritin arasında, pozitif yönde, orta kuvvette ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = 0.446$, $p=0.029$), (Grafik 6).



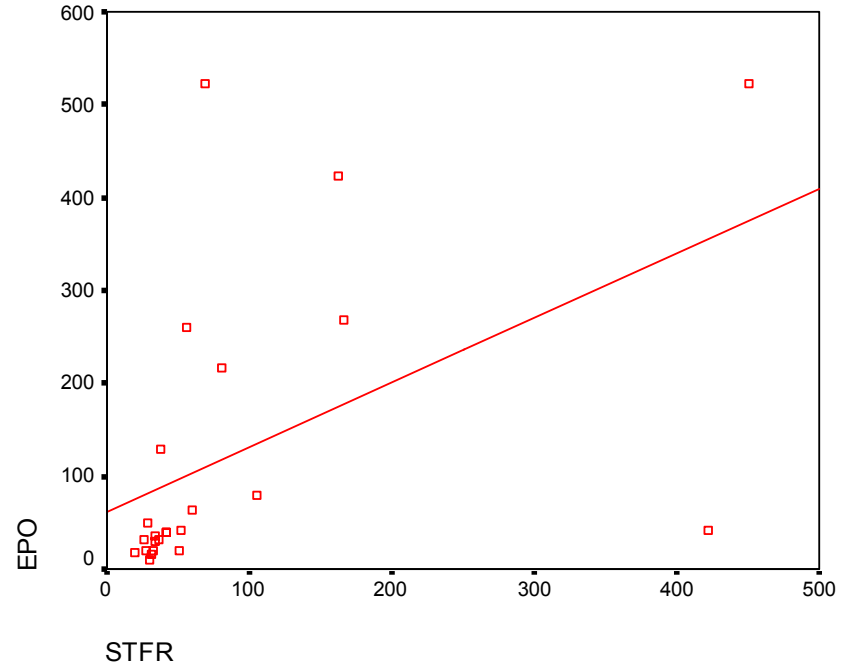
Grafik 6 : DEA grubunda MCV – Ferritin korelasyonu (spearman analizi)

DEA’li çocuklarda tedavi öncesi MCV ile sTfR arasında, negatif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = - 0.734$, $p=0.000$), (Grafik 7).



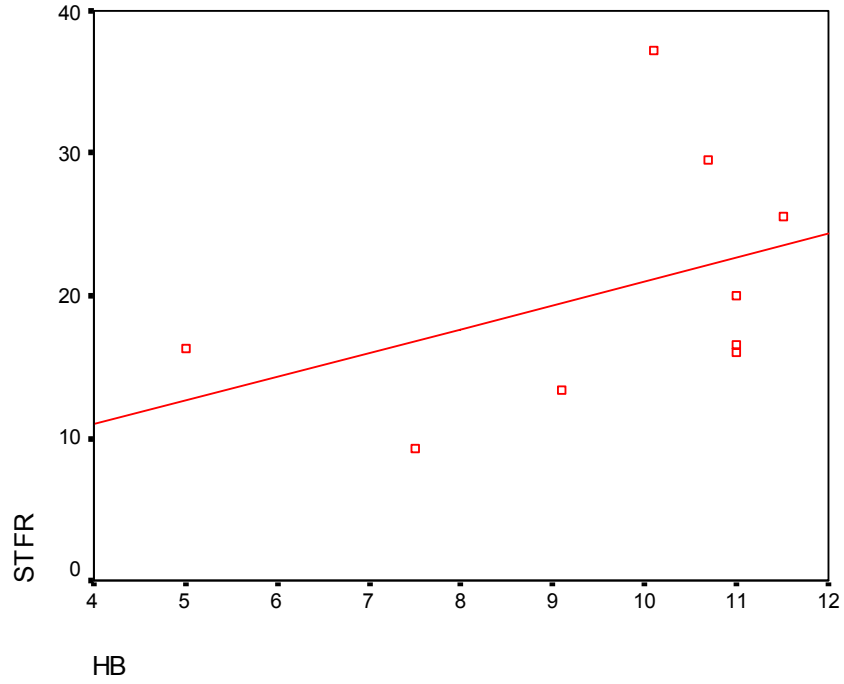
Grafik 7 : DEA grubunda MCV – sTfR korelasyonu (spearman analizi)

DEA’li çocuklarda tedavi öncesi sTfR ile Epo arasında, pozitif yönde, çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = 0.773$, $p=0.000$), (Grafik 8).



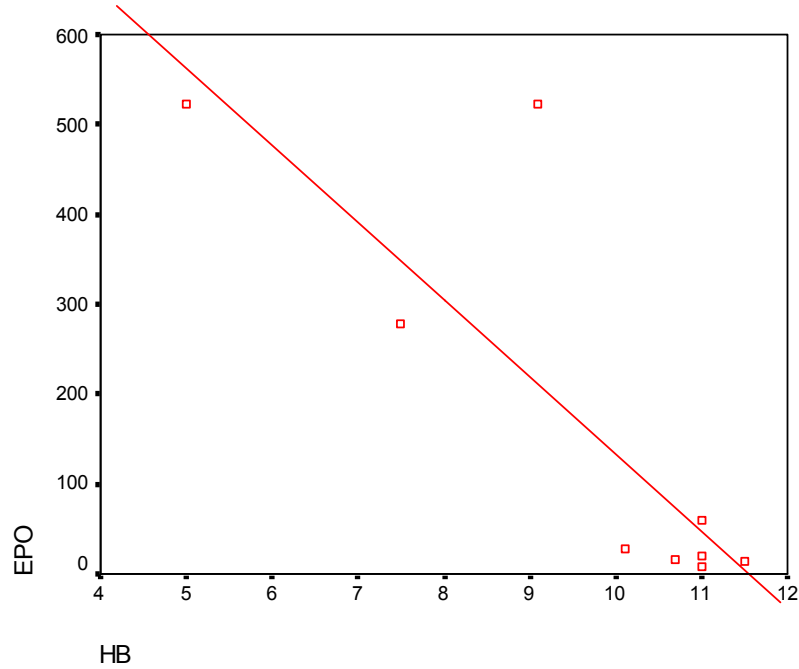
Grafik 8 : DEA grubunda sTfR – Epo arasındaki korelasyon (spearman analizi)

ALL'li çocuklarda Hb ile sTfR arasında pozitif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = 0.648$, $p < 0.05$), (Grafik 9).



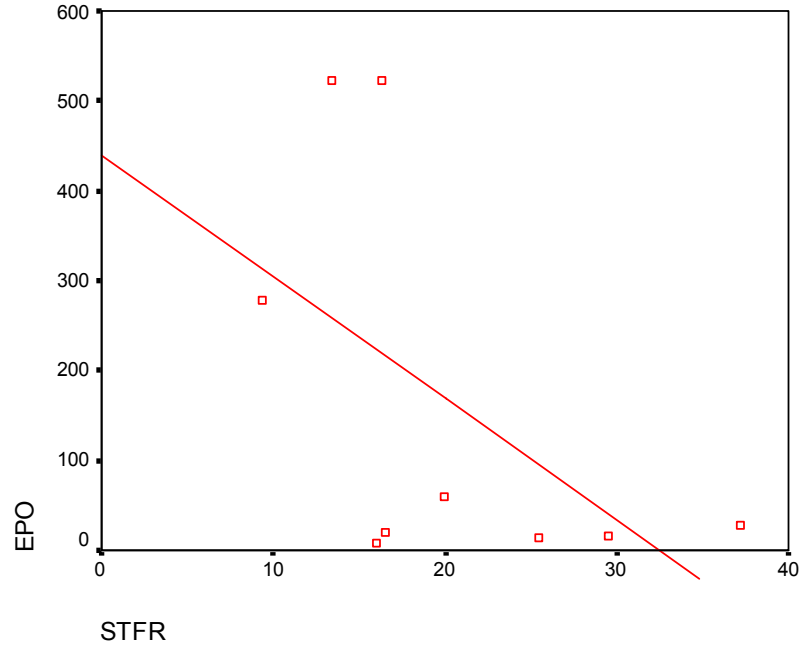
Grafik 9 : ALL grubunda Hb – sTfR arasındaki korelasyon (spearman analizi)

ALL'li çocuklarda Hb ile Epo arasında negatif yönde, çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = -0.864$, $p < 0.05$), (Grafik 10).



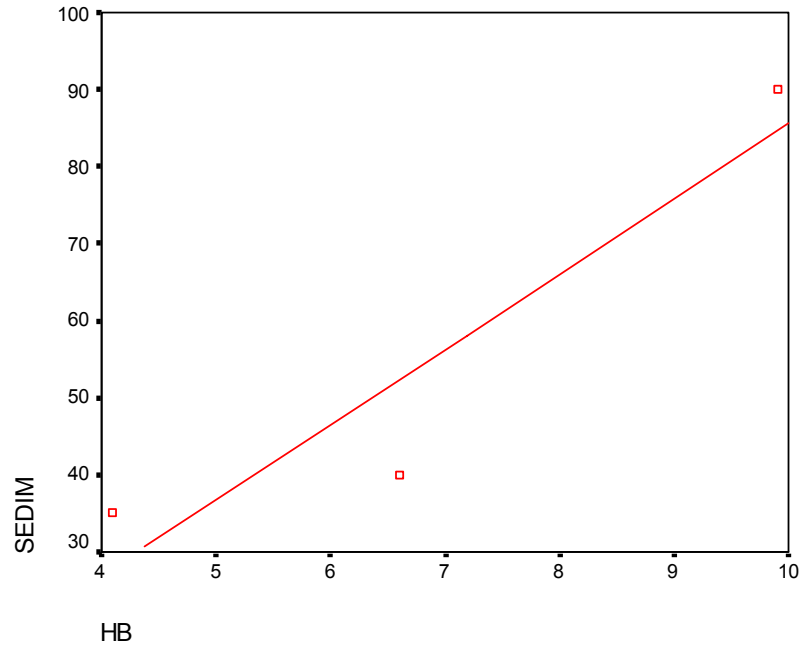
Grafik 10 : ALL grubunda Hb – Epo arasındaki korelasyon (spearman analizi)

ALL'li çocuklarda sTfR ile Epo arasında, negatif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r = -0.605$, $p < 0,05$), (Grafik 11).



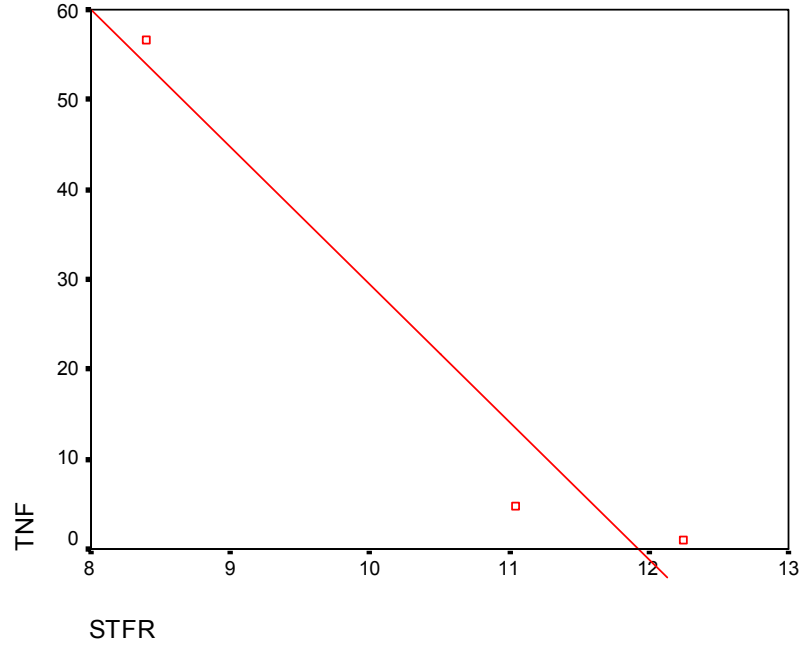
Grafik 11 : ALL grubunda sTfR–Epo arasındaki korelasyon (spearman analizi)

AML'li çocuklarda Hb ile ESH pozitif yönde, çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r= 1.000$, $p=0.000$), (Grafik 12).



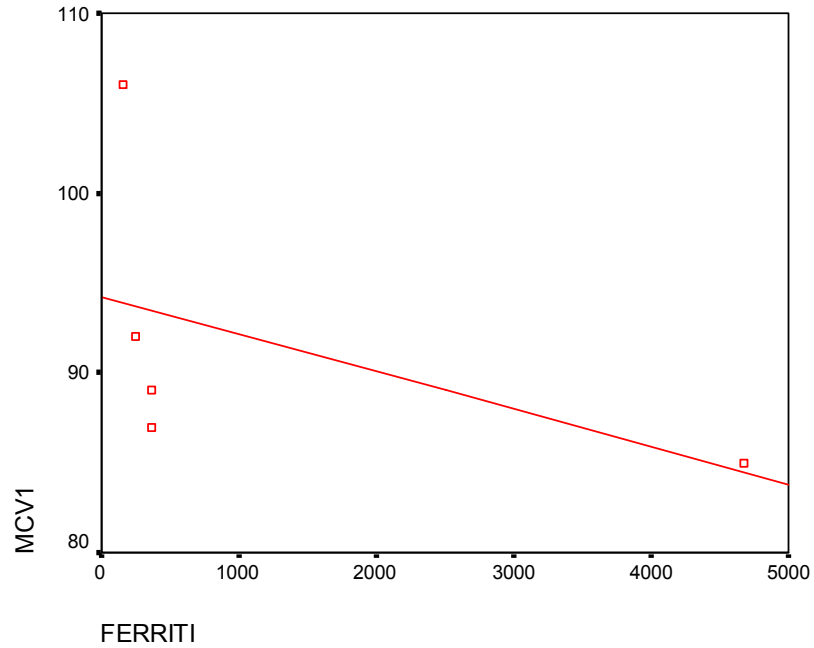
Grafik 12 : AML grubunda Hb–ESH arasındaki korelasyon (spearman analizi)

AML’li çocuklarda sTfR ile TNF- α arasında negatif yönde, çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r=-1,000$, $p=0,000$), (Grafik 13).



Grafik 13 : AML grubunda sTfR–TNF arasında korelasyon (spearman analizi)

AA’li çocuklarda MCV ile ferritin arasında negatif yönde, çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r=-1,000$, $p=0,000$), (Grafik 14).



Grafik 14 : AA grubunda MCV–Ferritin korelasyonu (spearman analizi)

Tablo 30 : Tüm Grupların Hematolojik Parametreleri

Parametre	DEA (TÖ)	DEA (TS)	KHA	Talasemi Majör	ALL	AML	AA	KBY	Kontrol
RBC x10 ⁴ /µl Min-max	4.33±0.9 2.48– 6.2	4.90± 0.64 3.73– 6.54	3.67±0.8 2.38–4.8	1.22±0.54 0.50– 2.36	3.51±0.8 1.95-4.5	2.67±1.3 1.16-3.5	1.83±0.4 1.02-2.2	3.2±0.94 1.9–5.18	4.3± 0.63 3.41-5.5
Hb (g/dl) Min-max	8.18 ± 1.39 3.7-10.4	12.47±1.17 10.3 –15.0	8.47±1.4 5.6– 10.0	7.47±1.49 4.4 –10.5	9.6±2.14 5 – 11.5	6.86±2.9 4.1 – 9.9	5.08±1.0 3.8-6.60	8.74±1.6 5.6 -10.6	13.0± 1.0 12-15.0
Htc (%) Min-max	27.4±4.7 13– 37.0	37.50±3.65 30.0 – 45.0	26.8±4.8 18.8-34	22.38±4.85 12.8–30.0	28.9±7.1 14-36.7	20.1±8.2 12-28.5	15.0±3.5 10.9-19	26.8±4.6 20.9-35	38.1±2.6 35- 44
MCV (fl) Min-max	62.9±10 50.0 – 92	75.65±5.97 62.0 – 82.7	73.7±9.1 58.7-87	79.37±5.95 70.0– 87.2	85.8±9.9 68.2- 98	90.4±11 81.2-103	91.8± 8.3 85.0–106	82.3±8.0 62–93.0	78.9±3.5 73-85.1
MCH (pg) Min-max	19.74± 4 14.6 – 30	25.59±2.71 20.40–30.0	23.7±3.5 17.8-27	26.71±2.17 23.6–30.4	29.6±3.3 23.4-34	28.0±0.5 27.5-28	30.5±3.9 28-37.5	28.6±3.1 21.3-33	26.7±2.8 21.8-31
MCHC (g/dl) Min-max	31±1.73 28 –33.6	33.75±1.60 30.8–36.50	32.0± 1.3 29.8-33	33.3±1.54 30.0–35.70	34.5±0.7 33.5- 36	34.2±0.3 34-34.6	33.1±1.7 31.0–35	34.6±1.6 32.7 – 38	33.8±2.0 30-36.4
RDW (%) Min-max	18.6±2.4 13.4 –24	14.97±2.42 11.7 – 21.0	17.5±3.6 12.4 -24	17.99±5.11 13.5–30.0	19.3±4.5 15-28.2	17.5±1.0 16.5-18	15.1±1.2 13.9– 16	14.7±1.9 12-17.4	14.4±1.8 12.4-18
Retikülosit Min-max	1.90±0.7 0.80–3.0	1.20 ± 0.50 0.50– 2.30	1.84± 0.7 1.0 – 3.0	2.10±0.70 1.0– 4.20	3.10±2.0 1.0-7.0	2.60±2.8 1.0-6.0	0.5±0.10 0.4-0.70	1.9± 0.50 1.0 - 3.0	1.21±0.5 0.5-1.95
Trombosit (µL)	438±113 178.0– 688.0	351.0±101 200.0– 616.0	397±248 60.0-742	467.5±273 144 – 1068	187.6±1318 -409	22.3±6.4 15-27	55.4±30 26.0–102	235±90.0 108.0–451	360.3±62 240-407

*TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tablo 31 : Tüm Grupların Bazı Serum Parametreleri

Parametre	DEA (TÖ)	DEA (TS)	KHA	Talasemi Majör	ALL	AML	AA	KBY	Kontrol
ESH (mm/h)	19.5± 10	7.41± 4.36	49.4±29	32.7±22	17.5±15	55.0±30.4	36.0±3.8	54.6±24	9.6± 5.6
Demir (µg/dl)	14.5±9.5	73.0±32.6	44.5±61	192.9±47.9	83.4±51	118.6±12.0	152±9.4	60.8±36	79.8±24
SDBK	352.7±84	273.2± 67.1	261.4±78	84.6±65	225.8±60	246.0±15.3	147±4.8	152± 89	287.2±67
TSY (%)	3.5± 2.1	28.4±20.5	25.6±46	178.1±100	35.6±15	48.0±2.0	103.2±6	50.2±56	27.4±8.3
Ferritin (ng/ml)	5.5±5.6	23.8±12.6	134±133	1783± 1309	371±299	736.8±293	1159± 1964	317± 299	32±10
sTfR (µg/ml)	87± 114	14.41± 5.24	26.4± 13	96.67± 91.1	20.4±8.7	10.56± 1.96	3.11±4.0	21,6±16	17.36±5
Epo (mU/ml)	122± 160	7.43± 6.05	15.7±14	193±188	162.8±22	361.2± 278	522.2±0	15.2±19	5.89±3.9
TNF-α (pg/ml)	15.7±13	10.89±12.0	32.60±43	7.7 ± 6.44	13.2± 25	20.76± 31.0	0.99± 6.1	65.7±58	17.7±16
CRP (mg/dl)	3.12 ± 0	3.12 ± 0	63.9±67	3.12 ± 0,0	4.52± 4.4	12.67± 14.9	3.12±0.0	6.3±10.4	3.12±0.0

*TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tablo 32 : DEA 'li Her Hastanın Yaş, Cinsiyet ve Hematolojik Parametreleri

Hasta No	Yaş yıl	Cins	Hb (g/dl)		Hct (%)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)		RDW (%)		RBC (µL)	
			TÖ*	TS	TÖ*	TS	TÖ*	TS	TÖ*	TS	TÖ*	TS	TÖ*	TS	TÖ*	TS
1	6 ay	E	6.5	12.5	22.8	40.0	50.0	78.0	14.6	25.0	28.7	32.0	22.0	17.0	4.49	5.00
2	12	K	9.4	14.0	30.2	44.0	68.9	78.0	21.6	27.0	31.3	34.0	16.1	12.9	4.38	5.50
3	18 ay	K	7.9	12.1	28.3	38.0	53.0	74.0	15.0	24.0	28.0	32.0	18.0	14.0	4.29	5.00
4	22 ay	K	8.0	12.0	26.0	35.0	60.0	75.0	18.6	25.0	30.9	35.2	19.3	14.0	4.30	4.60
5	12	E	9.1	12.0	33.3	35.7	59.0	62.7	18.7	20.4	31.7	32.5	19.2	21.0	4.63	5.69
6	20 ay	K	8.8	10.6	28.0	30.0	65.4	74.0	20.5	25.3	31.4	34.3	18.0	19.1	4.10	4.28
7	5	E	9.4	13.0	29.7	37.4	64.7	74.0	20.6	28.1	31.7	34.8	15.6	14.0	4.58	4.66
8	24 ay	K	6.4	13.6	26.5	40.5	50.0	62.2	14.7	20.8	29.1	33.7	20.5	14.6	4.24	5.02
9	18 ay	E	8.6	12.0	26.9	38.0	63.8	76.0	20.5	25.0	32.2	34.0	17.4	12.0	4.21	4.60
10	8 ay	E	8.4	12.0	26.0	35.0	62.9	75.0	20.4	26.2	32.5	34.0	18.0	14.2	4.13	4.62
11	12	K	8.6	13.0	26.4	40.0	65.4	79.0	20.0	25.7	32.1	37.0	19.7	17.4	4.21	5.00
12	23 ay	K	9.9	13.6	37.0	41.0	60.0	62.2	19.0	20.7	31.7	33.8	15.0	14.0	5.19	5.54
13	36 ay	K	3.7	10.7	13.0	34.0	52.0	72.0	17.0	23.0	28.7	31.0	24.0	15.0	2.48	4.77
14	7 ay	E	9.5	10.4	28.8	30.0	75.2	77.0	24.9	27.6	33.0	36.5	14.8	14.0	3.80	4.00
15	23 ay	E	7.0	12.0	23.8	40.3	51.6	76.0	15.3	26.0	32.8	34.0	21.6	14.0	2.50	4.6
16	21 ay	K	8.5	12.0	27.0	36.0	65.0	78.0	21.0	24.1	32.0	34.0	21.1	12.4	4.28	4.92
17	10	E	8.0	13.5	27.7	37.9	59.9	82.0	17.3	30.0	28.9	36.0	16.8	13.8	4.63	4.67
18	7 ay	K	8.4	12.0	27.5	35.0	57.4	75.0	17.4	26.0	30.4	34.0	18.4	14.0	4.62	4.80
19	4	K	9.0	12.0	34.0	37.5	78.0	82.0	26.0	29.6	33.6	35.0	13.4	12.0	4.43	4.50
20	6 ay	E	8.7	13.1	26.5	40.0	77.3	78.9	25.0	28.0	32.1	33.0	19.1	14.0	3.47	4.40
21	10	K	7.5	14.0	26.7	38.2	59.5	82.0	16.9	30.0	38.5	36.7	17.3	14.0	4.41	4.67
22	12	E	7.2	14.2	25.3	39.5	53.1	82.6	15.2	29.7	28.6	36.0	20.8	12.0	4.70	4.80
23	25	E	10.4	12.2	34.3	36.5	68.5	80.0	20.8	26.4	30.3	32.8	17.5	15.1	4.58	5.01
24	7	E	7.5	12.1	23.0	37.0	62.0	74.0	21.8	24.0	32.0	34.2	19.0	14.1	4.45	5.00

*TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tablo 33 : DEA’li Her Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası Bazı Serum Değerleri

Hasta Sıra No	Serum Demiri (µg/dl)		SDBK (µg/dl)		TSY (%)		Ferritin (ng/ml)		Trombosit (µL)	
	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
1	10	35	357	220	2	15	1.7	38	469000	426000
2	16	91	367	217	4	42	1.5	52	672000	460000
3	8	47	388	248	2	18	4.9	39	488000	208000
4	22	88	391	264	5	32	5.0	18	472000	450000
5	17	42	363	327	4	12	3.1	16	530000	350000
6	23	67	402	288	5	23	2.3	10	418000	400000
7	11	99	383	284	2	34	2.6	15	238000	306000
8	6	103	387	300	1	34	1.5	10	703000	390000
9	9	58	298	140	4	42	5	30	871000	443000
10	6	87	259	264	2	32	4	18	180000	250000
11	26	35	553	221	8	14	5	38	460000	420000
12	10	100	320	300	8	34	2.6	10	429000	380000
13	16	49	462	392	3	12	1.5	10.6	208000	275000
14	16	33	338	272	4	12	6	22	470000	370000
15	14	87	398	264	3	33	8	20	432000	380000
16	6	60	260	292	2	20	4	32	565000	491000
17	7	110	391	350	1	30	3.7	14.4	179000	282000
18	24	87	417	264	5	32	3.9	18.6	435000	409000
19	8	36	332	260	2	13	5.4	15	508000	432000
20	14	35	325	221	4	15	10	38	561000	423000
21	7	110	354	350	1	31	1.5	14.4	449000	426000
22	10	40	317	200	3	20	3.8	33	548000	359000
23	33	87	369	429	8	20	8.3	31	658000	504000
24	9	48	335	249	2	19	2.7	44	660000	438000

DEA ve kontrol grubunun serum elektrolitleri, total protein ve albumin, folik asit, B12 düzeyleri normal sınırlarda tespit edildi (Tablo 34).

Tablo 34 : DEA’li Her Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası LDH, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, total protein, albumin, folik asit, Vitamin B₁₂ değerleri

Normal Değerler; Vitamin B12: 193-982 pg/ml, Folik asit: 3-17 ng/ml

Hasta Sıra No	LDH	Kalsiyum (mg/dl)		Fosfor (mg/dl)		Alkale Fosfataz (U/L)		Mg (MEq/L)		T.Protein (g/dl)		Albumin (g/dl)		Folik asit (ng/ml)		B12 (pg/ml)	
		TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
1	290	10.6	10.3	4.5	4.5	227	262	1.5	1.6	6.5	6.5	4.9	4.8	5.6	6.2	196	252
2	181	9.6	9.6	4.5	4.3	362	362	1.8	1.8	6.07	6.4	4.6	4.6	6.0	7.0	225	240
3	327	10.6	9.7	4.1	4.5	384	371	1.9	1.7	7.07	6.65	4.8	4.5	6.2	10	346	425
4	252	9.7	9.5	4.5	4.4	187	250	2.0	1.9	7.21	7.24	4.7	5.1	8.0	15.0	745	746
5	152	9.7	9.6	4.5	4.3	271	280	1.6	2.0	7.24	7.0	4.6	4.9	7.0	13.1	425	430
6	300	9.7	9.8	4.4	4.1	279	280	1.8	2.0	7.36	7.40	4.6	5.2	13	15	630	720
7	253	9.0	10.1	4.2	4.3	120	188	1.6	1.7	6.40	6.50	3.5	4.3	15	16	196	320
8	282	10.6	9.7	4.3	4.1	155	169	1.9	2.1	6.39	6.77	4.7	4.6	13	13	459	460
9	393	10.7	10.1	4.5	4.5	195	220	1.8	2.0	6.81	6.81	5.0	5.1	17	13	420	436
10	374	9.60	9.3	4.2	4.1	260	270	1.8	2.1	6.20	6.62	4.7	4.6	12	10	225	320
11	331	10.2	10.4	4.5	4.1	208	235	1.7	2.0	6.26	6.82	4.6	5.2	13	15	450	460
12	282	10.2	10.1	4.3	4.0	328	236	2.0	2.1	7.17	7.0	5.3	5.4	17	15	420	430
13	396	9.70	10.1	4.2	4.5	299	300	1.6	1.8	6.80	7.46	4.7	4.7	16	13	430	450
14	297	10.3	10.6	4.1	4.3	208	169	1.5	2.0	7.86	7.60	4.6	5.3	15	17	277	350
15	162	10.4	10.4	4.2	4.3	260	305	1.6	1.7	9.47	9.47	5.0	5.0	12	9	459	460
16	216	11.0	9.9	4.4	4.4	414	227	1.9	2.1	7.81	7.81	4.9	4.9	14.	15.3	460	470
17	178	9.60	9.8	4.0	4.0	260	296	1.6	1.8	7.34	7.44	3.8	5.2	13	13.1	546	570
18	179	10.5	9.1	4.1	4.5	260	179	1.8	2.0	7.25	6.22	5.0	4.1	13.6	15	656	650
19	427	10.0	10.6	4.0	4.5	170	224	2.0	2.1	7.93	7.93	3.9	3.9	15.1	15.5	460	470
20	590	11.3	10.1	4.0	4.5	320	338	2.1	2.1	8.0	7.93	4.9	4.8	13.1	13.6	430	420
21	129	9.4	10.3	4.3	4.5	286	293	2.0	2.0	6.5	6.6	5.2	5.0	15.5	16.0	630	650
22	377	8.5	9.2	3.9	4.0	188	240	2.5	2.3	7.81	7.81	4.5	4.8	9.0	8.6	199	247
23	427	10.4	9.8	4.0	4.5	235	260	1.6	1.8	6.5	6.2	4.9	4.4	8.56	9.60	456	560
24	622	10.0	9.8	4.0	3.7	260	230	1.9	1.8	6.07	6.5	4.9	3.9	13.6	15.5	486	470

*TÖ: Transfüzyon Öncesi, TS: Transfüzyon Sonrası

Tablo 35 : Talasemi Majörlü Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Transfüzyon Öncesi Hematolojik Parametreleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	RBC (x10 ⁴ /µl)
1	9 yaş	K	7.2	20.2	85.2	30.4	35.7	15.6	2.37
2	14 yaş	E	10.5	30	70	24	30	22	4.5
3	14.5yaş	E	7.7	24.6	76	23.6	31.2	30	3.25
4	13.5yaş	K	7.9	23.4	82.5	27.8	33.6	13.5	2.84
5	14 yaş	E	7.3	23.4	82.6	25.9	31.3	21.7	2.83
6	14 yaş	K	8.5	25.5	85.8	28.7	33.5	13.6	2.97
7	13.5yaş	K	7.9	23.5	86.6	29	33.5	15.1	2.72
8	15 ay	K	5.9	16.9	78.8	27	35	15.3	2.15
9	13 yaş	E	8.4	29.1	87.2	29.1	33.2	13.5	2.88
10	3 yaş	K	8.2	25.2	79.6	26	32.7	15.5	3.16
11	12.5yaş	K	8.8	27.8	85.6	27.3	31.8	14.9	3.24
12	13 yaş	E	9.4	28.6	84.8	27.9	32.9	15.1	3.37
13	4.5 yaş	K	6.9	21	76.5	25.8	32.6	14.2	2.69
14	14 yaş	K	7.5	21.5	74	24	32	14	3.1
15	4.5 yaş	E	4.4	12.8	71.7	24.5	35	20.3	1.78
16	13 yaş	E	6.3	17.6	70	25	35	20	2.5
17	12.5yaş	K	8.4	23.8	82.6	29.4	35.5	16.5	2.88
18	5.5 yaş	K	5	14.9	73.2	24.7	33.7	27.2	2.00
19	6 ay	K	5.5	16	72	24.6	34.3	27	2.22
20	7 ay	E	7.8	21.9	82.7	29.6	34	14.9	2.64

Tablo 36 : KBY'li hastaların yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	RBC (µL)
1	8 yaş	K	10.1	26.6	79	30	37.9	15.8	3.35
2	14 yaş	K	7.8	22	83.6	28.7	34.3	13.4	2.70
3	16 yaş	K	9.5	35.2	82	27	32.7	13.7	4.27
4	14 ay	K	8.5	23.2	82.3	30.1	36.5	13.8	2.82
5	15 yaş	K	10.6	30.5	86	29.9	34.7	16.1	3.53
6	13 yaş	K	10	32.6	62	21.3	33.8	17.4	5.18
7	12.5yaş	K	6.8	20.9	84.6	27.7	32.7	17	2.47
8	13 yaş	E	8.5	24.5	86	30	34	12.5	2.82
9	15 yaş	E	10	28	93	33.4	35	12	3.00
10	15 yaş	K	5.6	25	85	28	35	16	1.91

Tablo 37 : KBY’li Hastaların Bazı Serum Parametreleri

Hasta No	CRP mg/dl	sTfR (µg/ml)	ESH mm/h	Demir (µg/dl)	SDBK (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	TSY (%)	Epo (mU/ml)	TNF-α (pg/ml)
1	3,12	12,49	74	40	205	824,0	19,0	7,43	52,79
2	36,0	13,87	65	35	183	41,0	19,0	0,04	47,71
3	3,12	13,48	23	45	221	133,0	20,0	21,71	31,36
4	3,12	63,41	59	123	60	873,25	200,0	66,25	94,87
5	3,12	33,78	16	30	329	407,62	9,0	7,01	41,86
6	3,12	20,00	30	44	94	221,9	46,0	8,0	50,0
7	3,12	19,83	97	17	109	47,5	15,0	6,25	31,08
8	3,12	10,01	61	86	132	202,6	65,0	0,01	47,5
9	3,12	16,25	66	71	170	264,0	41,0	10,6	35,64
10	3,12	13,17	55	117	17	159,0	68,0	24,83	224,3

Tablo 38 : KHA’li hastaların yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri

No	Yaş ve Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RBC (µL)	RDW (%)	MCV (fl)	PLT (µL)
1	16 ay,K	5,6	18,8	19,20	29,80	2,91	19,20	64,60	409
2	36 ay,E	8,80	25,90	25,80	33,30	3,34	12,40	77,00	260
3	11 ay,K	10,00	34,00	24,50	33,10	4,59	20,00	76,00	369
4	24 ay,K	9,60	30,90	21,80	31,20	4,41	24,30	69,00	695
5	16yaş,K	9,70	29,90	25,90	32,50	3,74	16,30	79,80	242
6	5 yaş,K	9,40	28,00	23,80	33,60	3,95	15,30	70,00	742
7	17 ay,E	6,60	20,90	27,90	31,70	2,38	14,60	87,00	60
8	7.5 ay,K	8,10	24,80	27,40	32,70	2,97	15,40	83,50	145
9	11.5yaş,K	8,50	28,20	17,80	30,40	4,81	20,00	58,70	651

1, 2, 3, 4 numaralı hastalar kronik enfeksiyon anemisi; 5, 6, 7, 8 ve 9 numaralı hastalar kollajen vasküler hastalık tanılı hastalardır.

Tablo 39 : KHA’li Hastaların Bazı Serum Parametreleri

Hasta No	CRP mg/dl	sTfR (µg/ml)	ESH mm/h	Demir (µg/dl)	SDBK (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	TSY (%)	Epo (mU/ml)	TNF (pg/ml)
1	197	19,56	40	2,0	254	94,37	0,7	29,82	25,67
2	40	10,0	30	8,0	325	91,82	2,0	0,03	95,82
3	98	21,06	30	22,0	349	238,0	6,0	11,03	22,03
4	26	31,81	24	18,0	308	67,5	5,8	40,95	118,12
5	3,12	21,18	75	53,0	352	6,88	15,0	7,75	0,99
6	72,6	31,39	95	24,0	214	306,71	11,0	3,10	4,60
7	3,12	20,17	60	196,0	134	362,0	146,0	3,00	16,6
8	3,12	27,36	11	73,0	171	7,0	42,0	17,0	3,95
9	133	55,96	80	5,0	246	35,25	2,0	28,95	5,70

Tablo 40 : ALL'li Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Hematolojik Parametreleri

No	Yaş ve Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RBC (µL)	RDW (%)	MCV (fl)	PLT (µL)
1	2,5 K	9,10	26,40	23,40	34,30	3,87	28,20	68,20	45,0
2	13 E	10,10	30,50	32,40	34,10	3,22	17,30	94,80	73,0
3	10 K	10,70	31,60	30,70	33,80	3,48	17,70	90,00	300,0
4	11 E	11,00	33,00	30,40	33,50	4,50	17,70	90,00	175,0
5	14 E	11,00	34,00	31,80	35,90	4,00	17,60	88,40	250,0
6	9 K	11,00	33,00	33,90	34,40	3,70	16,40	98,60	409,0
7	14,5 K	5,00	14,10	25,60	35,30	1,95	26,10	72,60	18,0
8	5 K	11,50	36,70	28,00	34,00	4,47	15,00	82,00	278,0
9	6 K	7,50	21,40	31,00	35,20	2,43	17,90	88,00	141,0

Tablo 41 : ALL'li Hastaların Bazı Serum Parametreleri

Hasta No	CRP mg/dl	sTfR (µg/ml)	ESH mm/h	Demir (µg/dl)	SDBK (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	TSY (%)	Epo (mU/ml)	TNF (pg/ml)
1	16,5	13,42	53,0	59,0	247,0	38,82	24,0	522,22	24,93
2	3,12	37,20	16,0	51,0	138,0	406,0	36,0	28,68	2,13
3	3,12	29,49	12,0	39,0	237,0	812,0	16,0	15,10	7,67
4	3,12	15,98	7,0	185,0	324,0	116,0	57,0	7,45	0,97
5	3,12	16,50	3,0	81,0	158,0	98,0	51,0	18,88	1,01
6	3,12	19,97	19,0	57,0	254,0	501,9	22,0	59,50	2,39
7	3,12	16,30	10,0	130,0	264,0	109,3	49,0	522,22	78,62
8	3,12	25,50	32,0	120,0	250,0	792,0	48,0	14,24	1,00
9	3,12	9,33	6,0	29,0	161,0	471,4	18,0	277,34	0,01

Tablo 42 : AML'li Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Hematolojik Parametreleri

Hasta No	Yaş ve Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RBC (µL)	RDW (%)	MCV (fl)	PLT (µL)
1	5 K	6,6	19,8	27,5	34,00	3,47	16,5	81,2	27,0
2	12 E	9,9	28,5	28,5	34,60	3,38	18,5	87,0	25,0
3	8 K	4,1	12,0	28,0	34,00	1,16	17,5	103,0	15,0

Tablo 43 : AML'li Hastaların Bazı Serum Parametreleri

Hasta No	CRP mg/dl	sTfR (µg/ml)	ESH mm/h	Demir (µg/dl)	SDBK (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	TSY (%)	Epo (mU/ml)	TNF (pg/ml)
1	29,9	8,4	40	130,0	259,0	877,4	50,0	522,22	56,56
2	5,0	12,25	90	106,0	229,0	933,2	46,0	39,18	1,00
3	3,12	11,04	35	120,0	250,0	400,0	48,0	522,22	4,73

Tablo 44 : AA'li Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Hematolojik Parametreleri

No	Yaş ve Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RBC (µL)	RDW (%)	MCV (fl)	PLT (µL)
1	16 K	6,6	19,3	29,4	34,2	2,25	13,9	85,0	102,0
2	7,5 K	5,5	17,0	29,0	32,0	2,00	14,0	87,0	43,0
3	6 E	5,0	16,0	28,0	31,0	1,80	15,0	89,0	68,0
4	12 E	4,5	12,0	29,0	33,0	2,10	16,0	92,0	38,0
5	5 E	3,8	10,9	37,5	35,3	1,02	16,9	106,0	26,0

Tablo 45 : AA'li Hastaların Bazı Serum Parametreleri

Hasta No	CRP mg/dl	sTfR (µg/ml)	ESH mm/h	Demir (µg/dl)	SDBK (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	TSY (%)	Epo (mU/ml)	TNF (pg/ml)
1	3,12	4,24	40	146,0	152,0	4669,0	96,0	522,22	1,04
2	3,12	0,51	35	148,0	149,0	367,0	99,0	522,22	0,99
3	3,12	0,35	37	154,0	144,0	358,0	106,0	522,22	1,04
4	3,12	0,68	38	168,0	150,0	250,0	112,0	522,22	0,89
5	3,12	9,78	30	145,0	140,0	151,0	103,0	522,22	1,01

Tablo 46 : Kontrol Grubunun yaş, cinsiyet ve hematolojik parametreleri

No	Yaş/yıl ve Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RBC (µL)	RDW (%)	MCV (fl)	PLT (µL)
1	4 K	15,0	44,00	27,00	34,00	5,50	12,90	78,00	288,0
2	2 K	12,0	36,00	24,00	32,00	4,76	12,40	78,00	240,0
3	13,5 K	14,4	39,60	31,00	36,40	4,65	12,60	85,10	286,0
4	2 K	12,0	35,00	26,00	34,30	4,62	14,20	76,00	398
5	4 E	14,0	38,70	30,00	36,20	4,67	13,80	82,70	400
6	2,5 E	12,0	36,00	26,00	30,30	4,50	15,00	80,00	400
7	6 ay E	13,3	40,00	25,60	33,00	3,41	17,00	77,60	386
8	6 ay E	12,1	37,00	21,80	32,20	3,45	18,00	73,00	407
9	2,5 K	13,0	37,00	26,00	34,30	4,30	14,20	77,00	398
10	5 E	13,0	38,70	30,00	36,20	4,00	13,80	82,00	400

Tablo 47 : Kontrol Grubunun Bazı Serum Parametreleri

No	sTfR (µg/ml)	ESH mm/h	Demir (µg/dl)	SDBK (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	TSY (%)	Epo (mU/ml)	TNF (pg/ml)
1	15,96	7,0	90,0	218,0	52,0	41,0	2,20	1,35
2	15,33	18,0	60,0	260,0	32,0	20,0	5,00	11,6
3	16,33	2,0	83,0	267,0	35,0	31,0	2,59	23,3
4	17,57	15,0	87,0	264,0	20,0	33,0	4,23	11,4
5	14,61	8,0	110,0	350,0	20,0	31,0	9,07	13,6
6	13,32	10,0	87,0	429,0	31,0	20,0	15,00	15,5
7	16,65	1,0	35,0	221,0	38,0	15,0	4,16	12,4
8	31,74	11,0	48,0	249,0	40,0	19,0	3,40	63,2
9	17,57	16,0	88,0	264,0	22,0	33,0	4,23	11,4
10	14,61	8,0	110,0	350,0	30,0	31,0	9,07	13,6

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sıklığına rağmen DEA'ni, hipokrom mikrositik anemi yapan diğer nedenlerden; kronik enflamasyon, akut enfeksiyon, kollajen doku hastalıkları, KBY, malignensi, talasemi major gibi; ayırt etmek güçtür. Ortak kullanılan hemogram ve serum demir parametreleri bu ayrımı yapamamaktadır (14).

Eritroid hücrelerin diğer bütün hücrelerden daha fazla transferrin reseptörüne sahip olması ve sTfR'nün dolaşıma bu hücreler tarafından salınmasından dolayı, serum sTfR düzeyi, total eritroid ilik kitlesini gösterir. İmmünoassey ile ölçüldüğünde normal değerler 4-9 µg/L'dir. Bu laboratuvar testi giderek daha kullanılır hale gelmektedir. Kronik hastalıkların ayırıcı tanısında önem taşımakta, demir eksikliğinde, hemolitik anemi ve talasemilerde artmış bulunabilmektedir.

sTfR erişkin hastalarda fonksiyonel demir durumu ve eritropoetik aktiviteyi belirlemede güvenilir bir parametredir ancak çocuklarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur (57).

DEA tanısında kullanılan klasik parametreler içinde en değerli kabul edilen ferritin, akut faz reaktanı olarak yükseldiği için özellikle hem DEA hem de enflamatuvar durumların birlikte olduğu vakalarda tanıda güçlük yaşanmaktadır. Ayırıcı tanıda enflamatuvar olaylardan bağımsız bir parametre olan sTfR'nin klinik önemini değerlendirdiğimiz bu çalışmada; DEA ve demir eksikliği ile beraber olan KHA'li çocuklarda sTfR düzeyini, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk.

Hasta gruplarımızın Hb değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. KHA'nde Hb değeri literatürde belirtildiği gibi 6-9 g/dl arasındaydı (39).

DEA'li çocukların üç aylık demir tedavisi sonrası Hb düzeyi ($12,47 \pm 1,17$ g/dl), tedavi öncesi Hb düzeyinden ($8,18 \pm 1,39$ g/dl) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,000$). Gruplar arasında en düşük Hb değerini AA grubunda ölçtük.

Vücutta demir yetersiz olduğunda demir önce kemik iliğinde azalır ve RDW artar. Sonra demir transportu azalır ve bu durum serum demir düzeyinin azalmasıyla kendini gösterir. Sonra da eritropoez etkilenecek MCV'nin düştüğü hipokrom mikrositer anemi gelişir (44). Gülez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hemogram parametreleri içerisinde RDW ve MCV'nin demir eksikliği tanısı için

sensitif olduğu bildirilmiştir (66). Çalışmamızda DEA'li çocukların MCV'si ($62,90 \pm 10,19$); gruplar arasında en düşük değere sahipti. KHA'de MCV değeri ($73,73 \pm 9,11$ fl) kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmadı ancak KHA grubunun ortalama MCV değerinin < 76 fl olması mikrositozu göstermesi nedeni ile önemlidir. Literatüre göre KHA'nde hastaların 1/3'ünde hipokromi ve mikrositer morfoloji bulunabilmektedir (39). Çalışmamıza katılan KHA'li 9 çocuk hastanın % 44,4 (4)'ünün MCV değeri < 76 fl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p=0,003$).

KHA grubundaki MCV düşüklüğünü beraberinde DEA varlığı ile açıklayabiliriz.

Bu da gösteriyor ki kronik enflamatuvar hastalıklarda MCV düşük olmakla birlikte beraberinde DEA varsa MCV daha da düşük bulunmaktadır. Punnonen ve arkadaşlarının çalışmasında da MCV'nin demir eksikliğini göstermede iyi bir parametre olduğu belirtilmiştir (48).

AML, AA ve KBY grubunun MCV değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin normal sınırlar içinde bulunması; AML, AA ve KBY gruplarında demir eksikliğinin olmadığını düşündürdü.

Demir eksikliğini değerlendirmede MCV ucuz, bakılması kolay, güvenilir bir parametredir. Eğer sTfR düzeyleri; MCV, ferritin ve Epo düzeyleri ile birlikte değerlendirilirse tanı değeri yükselmektedir. Serum demir parametreleri ile sTfR ve diğer testlerin yapılması mümkün olmuyorsa MCV en değerli parametredir. Bizim çalışmamıza göre alt sınırı $62,9 \pm 10,19$ fl idi. DEA'li çocuklarda tedavi öncesi MCV ile ferritin arasında pozitif yönde; MCV ile sTfR ve Hb ile sTfR arasında negatif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Anemi incelemesinde periferik kan yaymasında saptanan anizositoz ve poikilositoz DEA tanısı için değerlidir. Anizositozun otomatik kan sayıcılarındaki göstergesi olan RDW, anemilerin sınıflandırılmasında çok sık kullanılan yeni parametrelerden biridir. Eritrositlerde büyüklük farkı daha fazla olarak DEA'nde saptanır ancak KHA'nde RDW genellikle artmıştır (39). Nitekim çalışmamızda RDW; DEA grubunda % 18,67; KHA'de % 17,5; talasemi majörde % 17,99;

ALL'de % 19,32; AML'de % 17,5; AA'de % 15,16; KBY'de % 14,77 iken kontrol grubunda % 14,39 olarak ölçüldü. Gruplarımızın RDW yüksekliği sırasıyla; ALL, DEA, talasemi majör, KHA, AML, AA, KBY şeklindeydi. AA ve KBY grubunun RDW değeri kontrol grubundan yüksekti ancak AA'li grup ile kontrol grubu ve KBY'li grup ile kontrol grubu RDW değerleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

DEA olan çocukların tedavi öncesi RDW değeri % 18,67 olup; üç aylık demir tedavisi sonrası RDW değerinden (% 14,97) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,000$).

Serum demiri basit, ucuz yöntem olması ve çabuk sonuç alınması nedeniyle izole DEA olgularında tanı için yeterli olmaktadır. Serum demir düzeyi diüurnal ritim, tokluk, tetkik için alınan tüpün demineralize edilmemesi gibi faktörlerden çok etkilenir. Çalışmamızda DEA grubunun tedavi öncesi demir düzeyi $14,5 \pm 9,58$ $\mu\text{g}/\text{dl}$; KHA grubunun $44,55 \pm 61,40$ $\mu\text{g}/\text{dl}$; kontrol grubunun $79,8 \pm 24,76$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ idi. DEA ve KHA grubunun demir düzeyleri; kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000$, $p=0,014$) ve literatürle uyumluydu (39).

Talasemi majör ($192,9 \pm 47,9$ $\mu\text{g}/\text{dl}$), AML ($118,66 \pm 12,05$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) ve AA ($152 \pm 9,49$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) gruplarının serum demir düzeyleri; kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,028$, $p=0,002$). ALL ($83,44 \pm 51,37$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) ve KBY ($60,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) gruplarının serum demir düzeyleri ile kontrol grubunun demir düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında en düşük demir düzeyini DEA grubunda; en yüksek demir düzeyini ise talasemi majör, AA ve AML gruplarında saptadık. DEA'li çocuklarda üç aylık demir tedavisi sonrası demir düzeyi $73,08 \pm 32,64$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ olup; tedavi öncesi serum demir düzeyinden ($14,5 \pm 9,58$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,000$).

Çalışmamızda DEA grubunda SDBK $352,75 \pm 84,95$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ olup; kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,027$). Talasemi majör ($84,65 \pm 65,03$ $\mu\text{g}/\text{dl}$), AA ($147,0 \pm 4,89$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) ve KBY ($152,0 \pm 89,7$ $\mu\text{g}/\text{dl}$) gruplarının SDBK düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,002$).

KHA, ALL ve AML grupları ile kontrol grubu SDBK düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde belirtildiği gibi (39) çalışmamızda da; DEA grubunda SDBK yüksek; KHA'nde normal olup, demir eksikliğindeki gibi artmaması, iki klinik durumun ayrımında değerlidir.

Transferrin saturasyon yüzdesi, demir ve demir bağlama kapasitesi kullanılarak hesaplandığı için duyarlılığının DEA tanısında daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu değer % 16'nın altında olması DEA tanısını desteklemektedir.

TSY, hem DEA hem de KHA'nde düşük bulunabilir (39). Buna göre çalışmamızda;

DEA'li çocuklarda TSY düzeyi % 3,54 olup; kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.000$). KHA'nde TSY düzeyi % 25,6 olup, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı olarak düşüktü ($p=0.045$) ve literatür ışığında değerlendirdiğimizde; KHA ile birlikte demir eksikliği varlığını düşündük.

DEA'li çocukların tedavi öncesi TSY düzeyi ($\% 3,54 \pm 2,12$); tedavi sonrasında ($\% 28,4 \pm 20,5$) anlamlı olarak düşüktü ($p= 0,000$). ALL grubunda TSY düzeyi % 35, KBY grubunda % 50 olup; kontrol grubu ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Talasemi majör grubunda TSY düzeyi % 178, AML grubunda TSY düzeyi % 48, AA grubunda TSY düzeyi % 103 olup, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p= 0.003$, $p=0.011$, $p=0.002$). Gruplar arasında en yüksek serum demir düzeyleri talasemi majör, AML ve AA gruplarında bulundu. Böbrek hastalıkları, hemolitik anemiler, kronik hastalıklar ve malign hastalıklarda serum ferritini yükselmektedir (35, 40, 41). Çalışmamızda da literatürleri destekleyici olarak talasemi majör grubunda serum ferritin düzeyi 1783 ± 1309 ng/ml; ALL grubunda $371,7 \pm 299,69$ ng/ml; AML grubunda $736,86 \pm 293,06$ ng/ml; AA grubunda 1159 ± 1964 ng/ml ve KBY grubunda 317 ± 299 ng/ml olup; kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.011$, $p=0.002$, $p=0.000$).

DEA tanısında kullanılan klasik parametreler içinde en değerli kabul edilen ferritin, akut faz reaktanı olarak da yükseldiği için özellikle hem DEA hem de KHA'nin birlikte olduğu vakalarda tanıda güçlük yaşanmaktadır. Enfeksiyon ve

enflamasyon durumlarında arttığı için birlikte bulunan demir eksikliği tanısında ferritin değerlendirilmesi sorun olmaktadır. KHA'nde ferritin düşük bulunduğunda DEA olasılığını akla getirmektedir. Ancak ferritin alt sınırının ne kabul edileceği konusu halen tartışmalıdır. Çalışmamızda ortalama 10 µg/l altındaki serum ferritin değerlerini DEA olarak değerlendirdik. DEA grubunda tedavi öncesi serum ferritini ($5,58 \pm 5,65$ ng/ml) ile tedavi sonrası serum ferritini ($23,88 \pm 12,66$ ng/ml) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,000$).

KHA grubunun serum ferritin düzeyi ($134,3 \pm 133,43$ ng/ml) kontrol grubundan yüksekti ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında en düşük ferritin düzeyini DEA, en yüksek ferritin düzeyini talasemik hasta grubunda saptadık. Talasemik hastalarımızda demir eksikliğinin olmadığını, dahası hastalarımızın düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi uygulamadıklarını düşündük.

Punnonen ve arkadaşları serum ferritin değerinin, KHA ile DEA'ni ayırmada kullanılabileceğini, ancak KHA ile demir eksikliğinin birlikte olduğu kombine olgularda serum ferritininin ayırt edici olmadığını belirlemişler. Böyle komplike olgularda sTfR değeri, DEA'nde olduğu gibi yüksektir. Artmış sTfR değeri, DEA için karakteristiktir (48).

Dimitriou ve arkadaşlarının 8 grup çocuk hastayı dahil edilerek yaptıkları çalışmada; 1-16 yaş arası 49 sağlıklı çocuğun yaş ortalamasını $5,0 \pm 3,6$ yıl; sTfR değerini 20,0-27,0 (ortalama 23,5 nmol/l); eritropoetik aktivitenin yüksekliğini yansıtan preterm yenidoğanlarda sTfR'yi yüksek (27,1 nmol/l); defektif eritropoezisi yansıtan hematolojik malignitelerde ise ferritin değerini yüksek, sTfR değerini sağlıklı çocuklarla benzer bulmuşlar (57).

Amar Das Gupta ve Alpana Abbi yaptıkları çalışmada 130 KHA, 25 DEA (TSY < % 10, serum demiri düşük, SDBK % 56'sında > 427 µg/dl, % 44'ünde normal aralıkta) ve 40 sağlıklı erişkinde sTfR düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında fark bulamazken; sTfR düzeyini kontrol grupta $2,18 \pm 0,8$ µg/ml (1,3 – 3,0 µg/ml), DEA grubunda 7,9 µg/ml (4,4 – 14,4 µg/ml), KHA grubunda 4,0 µg/ml (0,9 – 11,04 µg/ml) bulmuşlar.

Biz çalışmamızda DEA grubunun tedavi öncesi serum sTfR düzeyini $87,26 \pm 114,22 \mu\text{g/ml}$ ($19,63-450 \mu\text{g/ml}$), KHA grubunda $26,49 \pm 12,93 \mu\text{g/ml}$ ($10 - 55,96 \mu\text{g/ml}$); kontrol grubunda $17,36 \pm 5,22 \mu\text{g/ml}$ ($13,32 - 31,74 \mu\text{g/ml}$) bulduk. DEA ile kontrol grubu ve KHA ile kontrol grubu serum sTfR düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; DEA ve KHA'li çocuklarda sTfR değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.018$, $p=0.000$).

Amar Das Gupta ve Alpana Abbi; demir eksikliğinin erken bulgusu olarak sTfR düzeyinin arttığını; demir eksikliğinin KHA ile birlikte olduğu durumlarda ise; demir ve SDBK normalden sTfR yüksekliğinin, KHA'nin subklinik veya latent demir eksikliği ile birlikteliğini göstermesi açısından son derece değerli ve ayırt edici parametre olduğunu göstermişler.

Ritchie ve arkadaşları; $\text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$, $\text{MCV} < 70 \text{ fl}$, $\text{RDW} > \% 14,5$; DEA tanısını koymada altın standart bulgular olmakla birlikte, sTfR'nün MCV'den daha iyi bir parametre olduğunu belirtmişler (120).

Çalışmamıza katılan $\% 44,4$ (4)'ü kronik enfeksiyon anemili, $\% 55,5$ (5)'i kollajen vasküler hastalık tanısı almış KHA'li toplam 9 çocuk hastanın özelliklerini incelediğimizde; $\% 44,4$ (4)'ünde MCV değeri: $< 76 \text{ fl}$, TSY: $< \% 10$, serum demiri: $< 30 \mu\text{g/dl}$, RDW: $> \% 15$ olup, DEA grubuna benzer özelliklerdeydi ancak hiçbirinin ferritini düşük ($< 10 \text{ ng/ml}$) veya SDBK yüksek (> 350) değildi. Bunlar DEA ile birliktelik gösteren KHA'li çocuklardı ve ferritin değerleri yüksekti. Çalışmamızda KHA grubunun MCV düşüklüğünü beraberinde DEA varlığı ile açıklayabiliriz. Bu da gösteriyor ki, kronik enflamatuar hastalıklarda MCV düşük olmakla birlikte beraberinde DEA varsa MCV daha da düşük bulunmaktadır ($p=0,003$). Çalışmamızda özellikle serum demiri, ferritin, TSY ve MCV'si düşük; SDBK ve RDW'si yüksek DEA grubumuzda sTfR düzeyini daha yüksek bulduk. DEA'li çocuklarda tedavi öncesi Hb ile sTfR arasında, negatif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = - 0.725$, $p=0.000$) vardı. Bu da gösteriyor ki DEA grubunda anemi derinleştikçe sTfR artmaktadır.

DEA'de sTfR düzeyini 6 kat yüksek bulan Baillie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya (121) benzer olarak DEA grubumuzda sTfR düzeyini kontrole göre 5 kat yüksek bulduk.

Çalışmamızda DEA, KHA ve talasemi majör grubunun serum sTfR düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.018$, $p=0.000$) yüksekti. Kemik iliği eritropoetik aktivitesinin sTfR ile değerlendirilmesi, kronik transfüzyon alan hastalarda değerli bir yöntemdir. Talasemi majör grubunda aşırı transfüzyonla ilişkili demir yüklenmesinden kaçınmak için pratikte tavsiye edilen pre-transfüzyon Hb düzeyleri 9–11 g/dl'dir. Böylece demir emilimi azalır. Eritroid ilik süpresyonu gerçekleşir. Düzenli aralıklarla kan transfüzyonu alan hastalarda, sporadik transfüzyon alan hastalara göre ilik süpresyonu daha iyi olacağı için sTfR bireysel transfüzyon rejimini belirlemede faydalıdır (122).

Dimitriou ve arkadaşlarının neonatal period, talasemi taşıyıcılığı, enfeksiyon ve malignensilerde eritropoetik aktivite ve demir statusunu değerlendirmede kullandıkları sTfR; talasemi taşıyıcılarında kemik iliği eritroid seri hiperplazisi ve hiperaktivitesinin göstergesi olarak anlamlı yüksek bulunmuş ancak talasemi majör grubu bu çalışmaya dahil edilmemiş (57).

Multi transfüzyon alan talasemi majörlü hastaların pre-transfüzyon Hb değeri ile eritropoetik aktiviteyi belirlemede sTfR ve Epo düzeylerine bakan El-nawawy ve arkadaşları; irregüler transfüzyon alan talasemi majör grubunda ($n=40$) pre-transfüzyon Hb değerini 8 g/dl, sTfR düzeyini $19,04 \pm 9,25$ $\mu\text{g/ml}$, Epo düzeyini $80,26 \pm 76,88$ mU/ml, serum ferritin değerini $637,43 \pm 338,77$ ng/ml bulmuşlar. Regüler transfüzyon (3-4 haftada bir) alan talasemi major grubunun ($n=40$) pre-transfüzyon Hb değerini 9,3 g/dl, sTfR düzeyini $13,89 \pm 7,06$ $\mu\text{g/ml}$, Epo düzeyini $35,22 \pm 29,63$ mU/ml, serum ferritin değerini $591,91 \pm 397,68$ ng/ml bulmuşlar. Kontrol grubunun ($n=20$) Hb değerini 12,5 g/dl, sTfR düzeyini $7,03 \pm 1,56$ $\mu\text{g/ml}$, Epo değerini $22,57 \pm 9,95$ mU/ml, serum ferritin değerini $26,03 \pm 23,25$ ng/ml bulmuşlar. Irregüler transfüzyon alan talasemi majörlü hastaların pre-transfüzyon Hb değerini; regüler transfüzyon alan talasemi majör grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük ve yine regüler transfüzyon alan talasemi majörlü hastaların pre-transfüzyon Hb değerini kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlar. Irregüler transfüzyon alan talasemi majörlü hastaların serum sTfR, Epo, ferritin düzeylerini regüler transfüzyon alan talasemi majör grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve yine regüler transfüzyon alan talasemi majörlü hastaların serum sTfR, Epo, ferritin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar (113).

Çalışmamızda talasemi majörlü 20 çocuk hastamızın pre-transfüzyon Hb değerini $7,47 \pm 1,49$ g/dl, sTfR düzeyini $96,67 \pm 91,1$ µg/ml, Epo düzeyini $193,4 \pm 188,7$ mU/ml, ferritin düzeyi 1783 ± 1309 ng/ml; kontrol grubunun Hb değerini $13,08 \pm 1,09$ g/dl, sTfR düzeyini $17,36 \pm 5,22$ µg/ml, Epo düzeyini $5,89 \pm 3,99$ mU/ml, ferritin değerini $32,0 \pm 10,0$ ng/ml bulduk. Talasemi majör grubumuzun pre-transfüzyon Hb değerini kontrol grubundan anlamlı düşük ($p=0,000$); sTfR, Epo ve ferritin düzeylerini ise kontrol grubundan anlamlı yüksek ($p=0,000$) bulduk.

Demir eksikliği yokluğunda sTfR artışı eritropoetik aktivite yüksekliğini göstermesi yönünden değerlidir. Talasemik hastalarımızda ölçtüğümüz yüksek serum ferritin düzeylerini literatür ışığında değerlendirdiğimizde; talasemi majörlü hastalarımızın düzenli transfüzyon ve şelasyon rejimini uyguladıklarının göstergesi olarak serum sTfR, Epo ve ferritin takibinin yapılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

Matsuda ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, değişik nedenlerle anemili hastalarda kemik iliği aspirasyonu yapılmaksızın eritropoezisin tahmininde en kullanışlı serum markırı olarak serum sTfR düzeyleri çalışılmış. DEA ile KHA; aplastik anemi ile myelodisplastik sendromun ayırımında, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda demir eksikliğinin belirlenmesinde, hemolitik anemilerde eritropoezisin kompanzatuvar artışını göstermede serum sTfR düzeyleri kontrole göre anlamlı farklı ($p < 0,0001$) bulunmuş (22). Biz de, Matsuda ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında olduğu gibi kompanzatuvar olarak artan eritropoezisin göstergesi olarak en yüksek serum sTfR düzeyini talasemi majör grubumuzda, en düşük serum sTfR düzeyini ise pansitopeninin eşlik ettiği AA grubumuzda saptadık. AA ve AML’li çocukların serum sTfR düzeylerini kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.011$) bulduk. ALL grubu ile kontrol grubu; KBY grubu ile kontrol grubu ve demir tedavisi sonrası DEA grubu ile kontrol grubunu serum sTfR düzeyi bakımından karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. KBY hastalarında eritropoetin tedavisine cevabın azalmasında fonksiyonel demir eksikliği sorumlu ve sTfR monitörizasyonu kemik iliği incelemesi yapılmaksızın fonksiyonel demir eksikliğinin tanısını koymada faydalıdır (68).

Pettersson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; KHA, DEA ve her ikisinin birlikte olduğu olgular incelenmiş ve ayırıcı tanıda sTfR'nün ferritine üstünlüğünü gösterememekle birlikte değerler arasında anlamlı farklılıklar saptamışlar. sTfR düzeyleri açısından demir eksikliği olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptamasalar ($p=0,78$) da, düşük demir skoruna sahip olguların sTfR düzeylerini daha yüksek bulmuşlar (36)

Amar Das Gupta ve Alpana Abbi; KHA grubunu sTfR düzeyine göre 2 alt gruba ayırarak incelemiş. 130 KHA'li olgunun 70'inde sTfR düzeyi normal aralıkta ($0,9 - 3,0 \mu\text{g/ml}$; ortalama 2,3); geri kalan 60 olguda sTfR düzeyi normalin üstünde ($3,2 - 11,04 \mu\text{g/ml}$; ortalama 6,9) bulunmuş. KHA grubu içinde DEA grubuna benzer özelliklerde (MCV düşük, RDW yüksek ve TSY düşük) olan bu alt grubu; sTfR'nün normalin üstünde olması ile ayırt etmişler (16).

Çalışmamızda KHA grubunun sTfR düzeyini, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0.018$). KHA grubumuzun % 44,4 (4)'ü DEA grubuna benzer özelliklerde (TSY < % 10, serum demiri < $30 \mu\text{g/dl}$, MCV < 76 fl , RDW > % 15) idi ancak hiçbirinde serum ferritini düşük (< 10 ng/ml) ve SDBK yüksek (> 350) değildi. Bu 4 çocukta sTfR düzeyleri sırasıyla 19,56; 21,06; 31,81; 55,96 $\mu\text{g/ml}$ olup kontrol grubunun sTfR düzeyinden anlamlı yüksekti ($p=0,016$). DEA grubuna benzer özellikteki bu 4 çocuğun serum Epo düzeyleri ise sırasıyla 29,82; 11,03; 40,95; 28,95 mU/ml olup; kontrol grubunun serum Epo düzeyinden anlamlı yüksekti ($p=0,007$). Çalışmamızda; Amar Das Gupta ve Alpana Abbi'nin öngördüğü 'serum Epo düzeyi saf DEA'nde yüksek, saf KHA'nde düşük olmalı' tezinden yola çıkarak yüksek serum sTfR ve Epo değerlerine bakarak DEA grubuna benzer özelliklerde olan KHA'li 4 çocuk hastayı ayırt ettik.

Kemoterapinin indüklediği kemik iliği depresyonu sTfR konsantrasyonunu azaltır. Malignitede kemik iliği eritropoetik aktivitesi azalır, TfR'nün sellüler ekspresyonu azalır, demir mobilizasyonu süprese olur (61, 123).

Çalışmamızda en düşük serum sTfR düzeyini pansitopeninin eşlik ettiği AA grubumuzda saptadık. AA ve AML'li çocukların serum sTfR düzeylerini kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,011$) bulduk. Bulgularımız literatürleri destekleyiciydi. ALL grubu ile kontrol grubu sTfR

düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ancak ALL grubunda Hb ile sTfR arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon vardı ($r = 0.648$, $p < 0.05$).

Anemik kanserli çocuklarda kronik enflamasyon eritropoesisi inhibe eder.

Kim ve arkadaşları; lösemi ve solid tümörlü hastalarda yaptıkları çalışmada Hb ve Epo ile sTfR ve Epo arasında negatif yönde korelasyon bulmuşlar. Lösemide anemik episodların %53'ünde sTfR baskılanmış (124).

Kemik iliği rezervi yeterli ise, aneminin derecesi ile orantılı olarak Epo üretimi ve eritropoesis artar. Hematolojik malignitelerdeki Epo seviyeleri, aneminin derecesi ile orantılıdır (89, 90). Anemik kanserli erişkinlerin tersine, çocuklarda hematolojik malignitelerde Epo üretiminde defekt yoktur (59).

Serum Epo konsantrasyonu, Hb düşüklüğü ve hipoksiye cevaben artan renal üretim hızıyla ilişkilidir. Epo, düşük eritroid aktivitenin olduğu hastalarda anlamlı olarak yüksektir (5 - 30 mU/mL). Kemik iliği aplazisinde, düşük Hb düzeyleriyle orantısız olarak Epo yüksek bulunur. Aplastik anemide Epo anormal yüksektir. Kemoterapi, vitamin B12 ve demir replasman tedavisinden sonra Epo düzeyleri dramatik olarak değişir (90, 91, 125, 126).

Çalışmamızda ALL, AML, AA gruplarında Epo düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.011$, $p=0.002$). Gruplarımız arasında serum Epo düzeyini en yüksek AA grubunda saptadık. Literatürlerde bahsedildiği gibi hematolojik maligniteli çocuklarda Epo üretiminde defektin olmadığını ve anemi derinleştikçe Epo üretiminin arttığını gördük. ALL'li çocuklarda Hb ile Epo arasında negatif yönde çok kuvvetli ($r = -0.864$, $p<0.05$); Hb ile sTfR arasında pozitif yönde, kuvvetli ($r = 0.648$, $p<0.05$); sTfR ile Epo arasında negatif yönde, kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı ($r = -0.605$, $p<0.05$) korelasyonlar saptadık.

Biz çalışmamızda DEA, talasemi majör, ALL, AML ve AA gruplarımızda serum Epo düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.011$, $p=0.002$). DEA'li çocuklarda Hb ile Epo arasında negatif yönde ve sTfR ile Epo arasında pozitif yönde çok kuvvetli korelasyon saptadık (sırasıyla $r = -0.848$, $p=0.000$; $r = 0.773$, $p=0.000$).

Serum Epo düzeyleri bakımından karşılaştırdığımız KBY grubu ile kontrol grubu ve KHA grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Sonuçlarımız Amar Das Gupta ve Alpana Abbi'yi desteklemektedir.

KHA'de hasarlanmış hücrelerce üretilen sitokinlere bağlı Epo üretiminde azalma ve eritroid kemik iliğinde baskılanma, artmış TNF- α 'nın primer sonucudur. Bu hastalarda TNF- α ve IL-1 üretimi artmıştır (61). Bizim çalışmamızda KHA ile kontrol grubunun serum TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Kanserde anemi patogenezi açık değil. Dolaşımdaki eritrositlerin kısalan ömrü ve çeşitli sitokinlerin etkisi olabilir (61, 123). Çalışmamızda başvurduğumuz sitokin olan TNF- α düzeylerini karşılaştırdığımız ALL grubu ile kontrol grubu ve AML grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ancak AML grubunda sTfR ile TNF- α arasında negatif yönde, çok kuvvetli korelasyon vardı ($r=-1.000$, $p=0.000$).

Saarinen ve grubu; çocukluk çağı akut lösemilerinde serum TNF- α düzeylerini tanı sırasında yüksek, tam remisyonda ise normal sınırlarda bulmuşlardır (74). Literatüre benzer olarak yeni tanı almış indüksiyon tedavisi uyguladığımız 3 akut lösemili hastamızda serum TNF- α düzeylerini (sırasıyla 24,93; 78,62; 56,56 pg/ml); kontrol grup ve idame tedavisi alan akut lösemili hastalarımızdan oldukça yüksek bulduk.

Talasemi majör grubunun serum TNF- α düzeyi ($7,71 \pm 6,44$ pg/ml) ile AA grubunun serum TNF- α düzeyi ($0,99 \pm 6,10$ pg/ml); kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,002$). KBY grubunun TNF- α düzeyi $65,71 \pm 58,63$ pg/ml olup kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). Enflamasyonda artan TNF- α , primitif eritroid prekürsörlerin proliferasyonunu inhibe etmek yoluyla eritropoezisi suprese ederek anemiye yol açmaktadır (75).

TNF- α düzeyleri bakımından karşılaştırdığımız DEA grubu ile kontrol grubu ve KHA grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulamadık. Enflamasyonda artan TNF- α düzeyini gruplar arasında en yüksek KBY grubunda tespit ettik ($p=0,001$).

Enflamasyonun derecesi ile orantılı olarak artan CRP'nin mevcut üstünlüğüne rağmen, en çok ESH'na güvenilmektedir. Aneminin ağırlığı ile ilişkili olarak ESH artar (127). Kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek ESH düzeylerini sırasıyla AML, KBY, KHA, talasemi majör ve DEA gruplarında bulduk ($p= 0.016$, $p= 0.001$, $p= 0.000$, $p= 0.011$, $p= 0.002$, $p= 0.000$). En yüksek ESH düzeyini saptadığımız AML grubunda Hb ile ESH arasında pozitif yönde, çok kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($r= 1.000$, $p=0.000$). ALL grubunun ESH düzeyi $17,55 \pm 15,86$ mm/h olup kontrol grubundan yüksekti ancak istatistiksel fark yoktu. DEA'li çocukların tedavi öncesi ESH değeri $19,58 \pm 10,46$ mm/h olup, 3 aylık demir tedavisi sonrası ESH değeri $7,41 \pm 4,36$ mm/h'e geriledi ($p= 0.000$).

Ritchie ve arkadaşları, DEA'li çocuklarda CRP yüksekliğini akut enfeksiyon ile ilişkili bulurken, DEA kriterlerine uymayan ve sTfR düzeyi normal olgularda CRP yüksek ise DEA tanısından uzaklaşmışlardır (120). Çalışmamızda en yüksek CRP düzeyini literatürle uyumlu olarak KHA grubumuzda saptadık. AML ve KHA gruplarımızda CRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p= 0.003$, $p=0.007$). DEA olan çocuklarda CRP yüksekliği akut enfeksiyon ile ilişkili olup, çalışmamızda DEA grubunda CRP yüksekliği yoktu. CRP düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımız DEA, talasemi majör, ALL, AA ve KBY gruplarımızda anlamlı fark bulamadık.

DEA olan çocuklarda tedavi öncesi Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, TSY, ferritin değerleri; üç aylık demir tedavisi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük; tedavi öncesi SDBK, PLT, ESH, RDW ve retikülosit yüzdesi ise tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Demir tedavisi ile Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, TSY, ferritin değerleri yükselirken; SDBK, PLT, ESH, RDW ve retikülosit değerlerinin düşmesi istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p < 0,005$).

Sonuç olarak sTfR; enflamatuar durumlarda ferritin gibi akut faz reaksiyonundan etkilenmediği için KHA ile demir eksikliği birlikteliğinde doğrulayıcı demir eksikliği markeri olarak yükselir. Rutin kullanımı farklı teknik ve referans aralığı gerekliliği ve pahalı olmasından dolayı sınırlı ancak enflamatuar durumlarda demir durumunu gösterdiği için değerlidir.

sTfR saf demir eksikliği haricinde eritropoezisin arttığı hemolitik anemiler, inefektif eritropoezisin bulunduğu talasemilerde de artar. Tersine yoğun kanser tedavisi, KBY, ciddi AA, hipertransfüzyon gibi kemik iliği hipoplazisi durumlarında ise azalır. KI aspirasyonu yapılmaksızın eritropoezisin tahmininde kullanılır. Çocuklarda fonksiyonel demir durumu ve eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesinde MCV, ferritin ve Epo düzeyleri ile birlikte sTfR'nin rutin tanı materyalleri olarak kullanıma gireceği inancındayız.

6. ÖZET

Pediyatrik Yaş Grubu Çeşitli Anemik Hastalıkların Ayırıcı Tanısında Serum Solubl Transferrin Reseptörü (sTfR)'nün, Diğer Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Çocuklarda en sık görülen anemi DEA olup, aynı zamanda tüm dünyada en sık görülen hastalıktır. Demir eksikliğinin mental, motor gelişme ve büyüme üzerine olumsuz etkilerinin gösterilmesi, DEA'nin erken tanı ve tedavisinin ve demir eksikliğinden korunmanın önemini ortaya koymuştur. Sıklığına rağmen DEA'ni, hipokrom mikrositik anemi yapan diğer nedenlerden; KHA, KBY, malignensi, talasemi major gibi; ayırt etmek güçtür. Erişkinlerde fonksiyonel demir durumu ve eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesinde sTfR güvenilir bir parametre iken çocuklarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışmaya rastladık.

Bu çalışmada; DEA, KBY, KHA, AA, talasemi majör, ALL ve AML gibi değişik nedenlerle anemili çocuk hastalarda; kemik iliği incelemesi yapmaksızın kemik iliği eritropoetik aktivitesini ve demir eksikliği varlığını belirlemede sTfR'nin önemi ve klinikte kullanılan parametrelerin güvenilirlikleri değerlendirildi. sTfR, DEA'nin enflamatuvar durumlardan ayırt edilmesinde kullanılır. Saf demir eksikliği haricinde eritropoezisin arttığı hemolitik anemiler, inefektif eritropoezisin bulunduğu talasemiler, megaloblastik durumlarda sTfR artar. Tersine yoğun kanser tedavisi, KBY, AA, hipertransfüzyon gibi kemik iliği hipoplazisi durumlarında ise azalır. sTfR eritropoezisin tahmininde ve DEA'nin akut veya kronik hastalık anemisinden ayırıcı tanısında kullanılan serum markıdır. sTfR düzeyi ile birlikte MCV, ferritin ve Epo düzeyleri birlikte değerlendirilirse tanı değeri yükselmektedir. sTfR çocuklarda fonksiyonel demir durumu ve kemik iliği aspirasyonu yapılmaksızın eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesinde güvenilir bir parametredir.

Anahtar sözcükler: Demir eksikliği anemisi, eritropoezis, kronik hastalık anemisi, sTfR

7. SUMMARY

Diagnostic Significance Of Serum Soluble Transferrin Receptor In Various Pediatric Anemic Diseases And Relationship Other Haematologic And Biochemistrycal Parameters

Iron deficiency anemia (IDA), which is the most common cause of anemia in childhood, also is the most common disease in the world. Having been shown that iron deficiency occurring in infancy has serious negative effects on development of neural and motor system, the importance of early diagnosis and treatment of IDA has become more clear. In spite of its wide occurrence, IDA can be difficult to distinguish from other causes of microcytic hypochromic anemia, notably the anemia of chronic inflammation, infection, or malignancy. The commonly used laboratory parameters often do not discriminate between the various causes. Serum soluble transferrin receptor (sTfR) is a marker which is used to analyse erythropoiesis without an invasive procedure. sTfR is a reliable parameter in evaluation of functional iron capacity and erythropoietic activity in adults but there has been few studies to show the importance of sTfR in anemia. In this study, the importance of sTfR in addition to hematological and biochemical parameters, and also the reliability of clinically used parameters were assessed to evaluate erythropoietic activity and existence of iron deficiency in children with various causes of anemia, such as iron deficiency anemia, chronic renal failure, anemia of chronic infection, aplastic anemia, thalassaemia major, acute leukemia, without bone marrow evaluation.

sTfR, unlike ferritin, is not an acute phase reactant. It is used to distinguish between iron deficiency anemia and anemia due to chronic inflammation, to diagnose subclinical iron deficiency in pre-anemic stage, and also is used to find out iron deficiency in chronically active diseases. sTfR value is raised in conditions such as hemolytic anemia which has high degree of erythropoietic activity, thalassaemias with ineffective erythropoiesis and in megaloblastic diseases. As opposite, it is lowered in chronic renal failure, intense cancer treatment, aplastic anemia, hypertransfusion which cause bone marrow hypoplasia. In addition to sTfR value, evaluating MCV, ferritin and Epo levels add a significant value for diagnosis.

According to our study, sTfR is a reliable parameter in evaluation of functional iron capacity and erythropoietic activity in children as well as adults. Our findings support the current literature. Being a non-invasive and easily applicable diagnosis tool, we believe that sTfR will be routinely used in differential diagnosis of certain types of anemia of childhood in the near future. We also think that more wide-ranging clinical studies have to be planned to show the effect of sTfR on the cellular iron needs.

Keywords: Iron deficiency anemia, erythropoiesis, anemia of chronic disease, sTfR

8. KAYNAKLAR

1. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon HSD. World health organization hemoglobin cutt-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *The Journal of nutrition*. 1999;129(9):1669-1674.
2. Oski AF, Brugnara C, Nathan GD. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Nathan and Oski's ed. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. W.B Saunders Company, Philadelphia. 2003; 409-419.
3. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. Anemiler In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*. Cilt 2. 16.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002:1042-64.
4. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *British Journal of Haematology*. 1999; 106: 270-280.
5. Özsoylu Ş. Erythroblastopenic Crisis in Iron Deficiency Anemia. *Acta Haemat*. 1989; 81:221.
6. Ünüvar E, Oğuz F, Şahin K, Sıdal M. Üç değerlikli ferrik demirin iki farklı dozda kullanımının çocukluk çağı demir eksikliği anemisindeki etkinliği. *Türk pediatri Arşivi*. 1999;34:187-190.
7. Ulukol B, Tezcan S, Akar N, Gökce H, Cin S. Evaluation of Erythropoiesis by Serum Transferrin Receptor and Ferritin in infants aged 0-6 months. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2004;21; 293-305.
8. Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Healthy Full-Term Infants Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron-Deficiency Anemia in *Pediatrics*. 2003;112:846-854.
9. Yalcin SS, Yurdakok K, Acikgoz D, Ozmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int*. 2000;42(6):625-30.
10. Labbe RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-a-vis zinc protoporphyrin. *Clinical Biochemistry*. 2004.
11. Thomas C, Thomas L. Biochemical and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-76.
12. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993;81:1067-76.
13. Cazzola M, Guarnone R, Cerani P, Centenara E, Rovati A, Beguin Y. Red blood cell precursor mass as an independent determinant of serum erythropoietin level. *Blood* 1998; 91:2139-45.
14. Holmberg L. Soluble transferrin receptor in the diagnosis of anaemia and iron deficiency in childhood. *Acta Paediatr*. 2000;89(10):1152-3.
15. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clinical Chemistry* 1997;43:9:1641-1646.
16. Das Gupta A, Abbi A. High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency. *Am J Hematol*. 2003 Mar; 72(3):158-61.
17. Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato I, Nishisato T: Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patients with anemias and polycythemia. *Jpn J Med*. 1988;27:64-70.

18. Ahluwalia N; Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nut Rev.* 1998;1:133-141.
19. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1258-1264.
20. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM: Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin several populations. *Clin Chem.* 1998;44:45-51.
21. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood.* 1990;75:102-7.
22. Akira Matsuda, Bessho M., Mori S., Takeuchi T., Abe T., Yawata Y., Mori H., Mitsuhiro O., Nakamura Y., Furusawa S., Maeda T., Haginosita S., Hirasawa Y., Kinugasa E., Akizawa T., Kawakami T., Nagata A., Hirashima K. Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases. The first multi-institutional joint study in Japan. *Haematologia.* 2002;32:225-238.
23. Fleming DJ, Jacques P, Tucker K, Massaro J, Wilson P. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores. *Am J Clin Nutr* 2001;73:638-46.
24. Chua E, Clague JE, Sharma AK, Horan MA and Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease in the elderly. *Q J Med* 1999; 92: 587-594.
25. Joosten E, Loon RV, Bilen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans W. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anaemia. *American Journal of Hematology* 2002: 69; 1-6.
26. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *British Journal of Haematology.* 1999; 105: 19-26.
27. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA.* 1997;277:973-6.
28. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical Chemistry* 2003; 49(10); 1573-78.
29. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1997.
30. Gökçay G, Kılıç A: Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2000;43:3-13.
31. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formül mama ile beslenenlerde demir durumu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi.* 1996;5:249-259.
32. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2004;16(3):327-45.
33. Hagar W, Theil EC, EP Vichinsky. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin N Am.* 2002;49:893-909.
34. Finch CA & Huebers HA. Iron metabolism. *Clinical Physiology and Biochemistry* 1986;4:5-10.
35. Yıldız İ, Yüksel L: Kan hastalıkları. Onat T (Editörler). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2'de. İstanbul; Eksen Yayınları. 1996;611-516.
36. Pettersson T, Kivivuo SM, Siimes MA: Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases. *Brit J Rheum.* 1994;33:740-744.

37. Behrman R: Diseases of the blood, in Kliegman R, Nelson W, Vaughan V(Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics 14 th ed. Philadelphia: VV.B.Saunders Co. 2004;1614-1616.
38. Boyd D, Vecoli C, Belcher DM, Jain SK & Drysdale JW. Structural and functional relationships of human ferritin H and L chains deduced from cDNA clones. Journal of Biological Chemistry. 1985;260:11755-61.
39. Andrews CN. Disorders of Iron Metabolism. Disorders of Erythrocyte Production. In: Nathan and Oski's ed. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company. 2003; 456-474.
40. Gümruk F , Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi. 1995;3:265-285.
41. Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. Pediatr Res. 1997;41:224-228.
42. Oski F, Honig A. The Effects of therapy on behavior Performance in nonanemic, iron deficient infants. Pediatrics, 1983,71:877-880.
43. Brittenham GM: Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and iron overload in: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al(eds). Hematology. Basic Principles and Practice. 3 th ed. London: Churcill Livingstone 1991; 368-392.
44. Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. N Eng J Med 1993;329:190-193.
45. Dallman PR: Progress in the prevention of iron deficiency in infants. Acta Pediatr Scand. 1990;365:28-31.
46. Schwartz E. Iron deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2000; 1469-1471.
47. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. J. Pediatrics. 1999;135(4):413-415.
48. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood. 1997;89:1052-1057.
49. Suominen P, Möttönen T, Rajamaki A, Irjala K, Virtanen A, Alanen M. et al. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor children 6 months to 16 years of age. Clinical Chemistry 2001;47:935-939.
50. Choi JW, Pai SH. Reticulocyte Subpopulations and Reticulocyte Maturity Index Rise as Body Iron Status Falls. American Journal of Hematology 2001: 67; 130-135.
51. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron Deficiency Anemia and Infant Development. Effects of Extended Oral Iron Therapy. J. Pediatr. 1996;129:382-389.
52. Youdim MB, Grahame-Smith DG, Woods HF. Some properties of human platelet monoamine oxidase in iron-deficiency anaemia. Clin Sci Mol Med. 1976 Jun;50(6):479-85.
53. Gençgönül H, Cin ^a, Akar N, Deda G. Iron and zinc levels in breath-holding spells. Journal of Ankara Medical School 2002;24(3):99-104.
54. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. Ege Pediatri Bült. 2003;10(2):61-65.
55. Lanzkowsky P: Hematologic reference values. in Lanzkowsky P (Ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. California: Academic Press. 2000:751-773.

56. Diaz de Domingo NB, Lardo MM, Gasparini S, Grinspon D, Cantenys N, Carbia CD, et al. Soluble transferrin receptor and erythropoietin in chronic disease anemia with or without iron deficiency. *Medicina (B Aires)* 2001;61(5):552-556.
57. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and Soluble transferrin receptor / log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr.* 2000;89:1169-1173
58. Ahn J, Jonstone RM. Origin of a soluble truncated transferrin receptor. *Blood.* 1993;81:22-25.
59. Corazza F, Beguin Y, Bergmann P, Andre M, Ferster A, Devalck C. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood* 1998;92:1793-8.
60. R'zik S, Beguin Y. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors. *Exp Hematol* 2001; 29: 677-85.
61. Means TM, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood.* 1992;80 (7):1639-1647.
62. Stockman JA. Anemia of inflammation and chronic disease. In: Burg FD(ed): *Current Pediatric Therapy.* First Edition, Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania 1999; 691-692.
63. Abshire T: The anemia of inflammation. *Ped. Clin. Of North Am.* 1996; 3: 623-635.
64. Glader B. Anemias of inadequate Production. Anemia of chronic disorders (ACD) and Renal Disease. *Nelson textbook of pediatrics.* 17th Edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2004; Chapter 443: 1609.
65. Clark CS, Sieff AC. Anemia of Chronic Renal Failure. Bone marrow failure. In: Nathan and Oski's ed. *Hematology of Infancy and Childhood.* 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company 2003; 228- 229.
66. Gülez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir Eksikliği Anemisinde Eritrosit Parametrelerinin Karşılaştırılması. *Klinik Bilimler&Doktor* 1998;4(6):875-77.
67. Beth A. Vogt and Ellis D. Avner. Chronic Renal Failure. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th Edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2004; 527: 1774.
68. Daschner M, Mehls O, Schaefer F. Soluble transferrin receptor is correlated with erythropoietin sensitivity in dialysis patients. *Clin Nephrol.* 1999 Oct;52(4):246-52.
69. Tarng DC, Huang TP. Determinants of circulating soluble transferrin receptor level in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17; 1063-69.
70. Dallman P, Reeves JD: Laboratory diagnosis of iron deficiency. In: Stekel A (ed). *Iron Nutrition In Infancy And Childhood.* New York: Raven Press. 1984; 11-45.
71. Aytaç S, Yetgin S. Lösemiler. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2004; 26(3): 337.
72. David G. Tubergen and Bleyer A. The Leukemias. *Nelson textbook of pediatrics.* 17th Edition.. 2004;1694-1698.
73. Ünal Ş, Tuncer M. Lösemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 26(3): 338-349.
74. Saarinen UM, Koskelo E-K, Teppo A-M, Siimes MA : Tumor necrosis factor in children with malignancies. *Cancer Res* 1990; 50: 592-595.
75. Silverman BL, Sallan ES. Bennett C. Look TA. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. In: Nathan and Oski's ed. *Hematology of Infancy and Childhood.* 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company. 2003; 1135- 1167.

76. Carswell EA, Old LJ, Kassel RJ, Green S, Fiore N, Williamson B: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-3670.
77. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al: Human tumor necrosis factor: Production, purification and characterization. *J Biol Chem* 1985; 260: 2345-2354.
78. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, et al: Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: Structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 6361-6373.
79. Cimino G, Amadori S, Cava MC, et al : Serum interleukin-2 (IL-2), soluble IL-2 receptors and tumor necrosis factor-alpha levels are significantly increased in acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 1991; 5: 32-35.
80. Balkwill F, Osborne R, Burke F, et al : Evidence for tumor necrosis factor/cachectin production in cancer. *Lancet* 1987; 2: 1229-1232.
81. Foa R, Massaia M, Cardona S, et al : Production of tumor necrosis factor-alpha by B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. A possible regulatory role of TNF in the leukemia cells. A possible regulatory role of TNF in the progression of the disease. *Blood* 1990, 76: 393-400.
82. Oster W, Cicco NA, Klein H, et al : Participation of the cytokines interleukin 6, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin 1- β secreted by acute myelogenous leukemia blasts in autocrine and paracrine leukemia growth control. *J Clin Invest* 1989; 84: 451-457.
83. Kobari L, Weil D, Lemoine FM, et al : Secretion of tumor necrosis factor-alpha by fresh human acute nonlymphoblastic leukemic cells: Role in the disappearance of normal CFU-GM progenitors. *Exp Hematol* 1990; 18: 1187-1192.
84. Cuturi MC, Murphy M, Costa-Gione MP, Weinmann R, Perussia B, Trinchieri G : Independent regulation of tumor necrosis factor and lymphotoxin production by human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1987; 165: 1581-1594.
85. Economou JS, McBride WH, Essner R, et al : Tumor necrosis factor production by IL-2 activated macrophages in vitro and in vivo. *Immunology* 1989; 67: 514-519.
86. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, et al: Identity of tumor necrosis factor and the macrophage secreted factor cachectin. *Nature* 1985, 316: 552-554.
87. Salyer JL, Bohnsack JF, Knape WA, Shigeoka AO, Ashwood ER, Hill HR : Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha. Alteration of PMN adhesion and migration. *Am J Pathol* 1990; 136: 831-841.
88. Kehrl JH, Miller A, Fauci AS: Effect of tumor necrosis factor-alpha on mitogen-activated human B cells. *J Exp Med* 1987; 166: 786-791.
89. Hellebostad M, Marstrander J, Sirdahl SH, Cotes M, Refsum HE: Serum immunoreactive erythropoietin in children with acute leukemia at various stages of disease and the effects of treatment. *Eur J Haematol* 1990; 44:159.
90. Schrezenmeier H, Noe' G, Raghavacar A, Rich IN, Heimpel H, Kubanek B: Serum erythropoietin and serum transferrin receptor levels in aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 1994; 88:286.
91. Schapira L, Antin JH, Ransil BJ, Antman KH, Eder JP, Mc- Garigle CJ, Goldberg MA: Serum erythropoietin levels in patients receiving intensive chemotherapy and radiotherapy. *Blood.* 1990;76:2354.

92. Shimamura A, Guinan CE, Alter PB. Hypoplastic and Aplastic Anemias. In: Nathan and Oski's ed. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. W.B Saunders Company, Philadelphia. 2003; 256-280.
93. Alan D. D'Andrea. The Pancytopenias. Nelson textbook of pediatrics. 17th Edition. chapter 461: 2004;1642-46.
94. Gaines Das RE, Milne A, Rowley M, Gordon-Smith EC, Cotes PM: Serum immunoreactive erythropoietin in patients with idiopathic aplastic and Fanconi's anaemia. Br J Haematol. 1992; 82:601.
95. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, ed. Wintrobe's Clinical Hematology, Vol. 1 .Egypt: William's and Williams, trillion. 1999; 1405-1448.
96. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16(3):265-286.
97. Tabbara IA. Hemolytic anemias. The Medical Clinics of North America. 1992; 76(3):663-665.
98. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de Talasemiler ve Hemoglobinopatiler. Arcasoy A. (ed). Hemoglobinopati ve Talasemi Önlem –Tanı –Tedavi 2003.
99. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. Talasemiler In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 2. 16.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002:1059-64.
100. Miyoshi K, Kaneto Y, Kawai H. X-linked dominant control of cells in normal adult Life:characterisation of the Swiss type as hereditary persistence of fetal hemoglobin regulated dominantly by gene(s) on chromosome . Blood 1988,72(6):1854-1860.
101. Craig JE, Rochette J, Fisher CA. Dissecting the loci controlling fetal haemoglobin production on chromosomes 11p and 6q by the regressive approach. Nat Genet. 1996; 12(1):58-64.
102. Orkin HS, GD Nathan. The Thalassemias. In: Nathan and Oski's ed. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed.Philadelphia,W.B. Saunders company. 2003; 842-921.
103. Özsoylu Ş. Thalassemia Trait or Thalassemia Intermedia. Am.J.Hematol 2001; 67(4)
104. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. Semin Hematol 2001; 38(4):343-9.
105. Weatherall DI. The Thalassemias. In: Williams Hematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, ed. New York, Me Graw- Hill. 2001; 547-580.
106. Onur O, Sivri A, Gümrük F. Beta thalassaemia: a report of 20 children. Clin Rheumatol 1999;18(1):42-44.
107. Borgna-pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci 1998; 850 :227-31.
108. Janka G. Intravenous and subcutaneous desferrioxamine therapy in children with severe iron overload. Europ. J. Pediatr 1981;137-285.
109. Saenger P, Schwartz E, Markenson AL. Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. J Pediatr 1980; 96(2):214-8.
110. Grundy RE, Woods KA, Savage MO. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. Arch Dis Child 1994; 71(2):128-32.
111. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42(3):279-87.

112. Filosa A, Di Maio S, Vocca S. Longitudinal monitoring of bone mineral density in thalassemic patients. Genetic structure and osteoporosis. *Acta Paediatr* 1997; 86(4):342-346.
113. El-Nawawy A, Massoud MN, El-Bordiny M, Hegazy S. Evaluation of serum soluble transferrin receptors and erythropoietin levels as indicators for erythropoietic activity among multi-transfused beta-thalassemic patients. *J Trop Pediatr*. 2002 Feb;48(1):33-8.
114. Honig GR. Hemoglobin disorders: Thalassemias syndromes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000.1484-1487.
115. Olivieri N, Thalassaemia, clinical management. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(1): 147-62.
116. Cohen A, Gayer R, Mizanin I. Long-term effect of splenectomy on transfusion requirements in thalassemia major. *Am J Hematol* 1989; 30(4):254-6.
117. Wonke B. Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol* 2001; 38(4):350-9.
118. Mentzer WC, Cowan MJ. Bone marrow transplantation for beta- thalassemia: the University of California San Francisco experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(4):598-601.
119. Hentze MW. Molecular regulation of iron metabolism. In: Ulutin O(ed): *Lectures of 13th Meeting of the international Society of Haematology*. İstanbul, 1995;26-37.
120. Ritchie B, McNeil Y, Brewster DR. Soluble transferrin receptor in Aboriginal children with a high prevalence of iron deficiency and infection. *Tropical Medicine and International Health* 2004; 9; 96-105.
121. Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin. Lab. Haem.* 2003; 25; 353 – 357.
122. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clinica Chimica Acta* 2003; 329; 9-22.
123. Lee EJ, Oh EJ, Park YJ, Lee HK, Kim BK. Soluble Transferrin Receptor (sTfR), Ferritin, and sTfR/ Log Ferritin Index in Anemic Patients with Nonhematologic Malignancy and Chronic Inflammation. *Clinical Chemistry* 2002; 48(7); 1118- 20.
124. Kim MH, Lee JH, Wu CW, Cho SW, Lee KC. Defective erythropoiesis in bone marrow is a mechanism of anemia in children with cancer. *J Korean Med Sci* 2002; 17; 337-40.
125. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C: Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood*. 1997; 89:42-48.
126. Martelli M, Ponchio L, Beguin Y, Meloni G, Mandelli F, Cazzola M: Pure red cell aplasia following peripheral stem cell transplantation: Complete response to a short course of high-dose recombinant human erythropoietin. *Haematologica*. 1994; 79:456.
127. Abshire T,ReevesJD:Anemia of inflammation in children.*JPediatr* 1983;103:868-70.