

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANEMİ AYIRICI TANISINDA YENİ ERİTROSİT
PARAMETRELERİNİN KULLANIMI

Dr. Mustafa KARAGÜLLE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Hematoloji Bilim Dalı

TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2014

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANEMİ AYIRICI TANISINDA YENİ ERİTROSİT
PARAMETRELERİNİN KULLANIMI**

Dr. Mustafa KARAGÜLLE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Hematoloji Bilim Dalı

TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. O.Meltem AKAY

ESKİŞEHİR

2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Mustafa KARAGÜLLE'ye ait "Anemi Ayırıcı Tanısında Yeni Eritrosit Parametrelerinin Kullanımı" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Hematoloji Bilim Dalı'nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç. Dr. O.Meltem AKAY
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Murat DİNÇER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof .Dr. Bekir YAŐAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan Doç.Dr.O.Meltem AKAY, Doç.Dr. Eren GÜNDÜZ, Doç.Dr. Hava Ü. TEKE ve Yard. Doç.Dr. Neslihan ANDIÇ' a, tez çalışmalarım da bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım Doç.Dr.O.Meltem AKAY'a, istatistiksel analizlerdeki yardımları için Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Ertuğrul ÇOLAK' a teşekkür ederim.

ÖZET

Karagülle, M. Anemi Ayırıcı Tanısında Yeni Eritrosit Parametrelerinin Kullanımı . Eskişehir Osmangazi Ünivresitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir-2014. Aneminin ayırıcı tanısında bazı biyokimyasal göstergelere; eritrosit parametreleri, ferritin, transferin saturasyonu(TSAT), transferin, transferrin reseptörü serum demiri, total demir bağlama kapasitesine dayanmaktadır. Son yıllarda ayırıcı tanıda kullanılan konvansiyonel parametrelerin zayıf veya göreceli olduğunu belirten yayınlar mevcut olup, ayırıcı tanı için tanısal tetkiklere RSf, LHD, MAF, Transferrin/ Log Ferritin gibi daha hassas laboratuvar parametrelerinin eklenmesi önerilmektedir. Çalışmamızda aneminin ayırıcı tanısında bu parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde planlandı. DEA' si (serum hemoglobin değeri <12 gr/dl, TSAT<%20, ve serum ferritin düzeyi<20 ng/ ml) olan 136 hasta, KHA' si (serum hemoglobin değeri < 12 gr/dl, TSAT>%20 ve serum ferritin düzeyi>50 ng/ ml) olan 50 hasta, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olup anemisi olan 56 hasta, beta talasemisi olan 34 hasta ve 166 sağlıklı kontrol dahil edildi. Parametreler; $RSf = \sqrt{(MRV \times MCV)}$, $MAF = \{(Hgb \times MCV)/100\}$ ve $LHD = 100 \times \sqrt{1 - \{1/(1 + e^{1.8(30-MCHC)})\}}$ formülleriyle hesaplandı. RSf ve MAF değerleri; DEA ve talasemili olgularda KHA ve KBY olan olgulara göre daha düşüktü ($p < 0,001$). LHD ve transferrin/ log ferritin değerleri DEA'li olgularda KHA ve KBY olan olgulara göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0,001$) idi. RSf, MAF, LHD ve T/LF değerleri açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. RSf ve MAF değerleri ile hematokrit, MCV, MCH, MCHC, demir, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($P < 0,001$), serum total demir bağlama kapasitesi ve transferrin düzeyi arasında negatif korelasyon ($P < 0,001$) saptandı. LHD ve transferrin/ log ferritin değerleri ile hematokrit, MCV, MCH, MCHC, demir, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri arasında negatif korelasyon ($P < 0,001$), serum total demir bağlama kapasitesi ve transferrin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($P < 0,001$) saptandı. Anemilerin ayırıcı tanısında kullanılan güncel parametrelerin yorumunda bazen güçlükler olabilmektedir. Çalışmamızda, anemilerin ayırıcı tanısında yeni eritrosit parametrelerinin konvansiyonel parametrelere alternatif olarak güvenle kullanılabilmesi tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: anemi, demir eksikliği, eritrosit parametreleri

ABSTRACT

Karagülle, M. Clinical Utility of New Erythrocyte Parameters in the Differential Diagnosis of Anemia. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Hematology Thesis of Subspecialty on Medicine, Eskişehir, 2014.

The differential diagnosis of anemia is based on some biochemical indicators of iron metabolism; parameters of erythrocytes, ferritin, transferrin saturation, transferrin, serum iron and total iron binding capacity. In recent years, since there are some studies reporting that these conventional parameters are weak or relative, more sensitive tests including RSf, LHD, MAF and Transferrin/ Log Ferritin are recommended to be included in the differential diagnosis of anemias. In our study, we aimed to evaluate these parameters in the differential diagnosis of anemia. The study was conducted at Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Hematology. After obtaining the approval of the Ethics Committee and informed consent, 136 patients with iron deficiency anemia (IDA) (serum hemoglobin <12 gr/dl, TSAT <20% and serum ferritin <20 ng/ml), 50 patients with anemia of chronic disease (ACD) (serum hemoglobin <12gr/dl, TSAT >20% and serum ferritin >50ng/ml), 34 patients with beta thalassemia, 56 patients with anemia of chronic kidney disease (CKD) and 166 patients with healthy controls were included. Parameters were calculated with the following formulations; $RSf = \sqrt{(MRV \times MCV)}$, $MAF = \{(Hgb \times MCV)/100\}$ and $LHD = 100 \times \sqrt{1 - \{1/(1 + e^{1.8(30-MCHC)})\}}$. RSf and MAF levels were lower in patients with iron deficiency anemia and beta thalassemia compared to patients with anemia of chronic disease and anemia of CKD. LHD and Transferrin / Logarithmic ferritin were markedly higher in patients with IDA when compared to patients with ACD and CKD. RSf and MAF showed a significant positive correlation with hematocrite, MCV, MCH, MCHC, serum iron, transferrin saturation, serum ferritin levels and a negative correlation with transferrin and total iron binding capacity. As well as, LHD and T/LF showed a significant negative correlation with hematocrit, MCV, MCH, MCHC, serum iron, transferrin saturation, serum ferritin levels and a positive correlation with transferrin and total iron binding capacity. Parameters used in routine differential diagnosis of anemia, as well as the current need for more sensitive and robust indicators available. In our study, we showed that new erythrocyte parameters can be confidentially used in the differential diagnosis of anemia alternatively to conventional parameters.

Key Words: anemia, iron deficiency, erythrocyte parameter

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anemi	2
2.2. Anemilerin Klinik Sınıflandırılması	3
2.3. Anemide Klinik Semptomve Fizik Muayene	10
2.4. Anemi Tanısında Kullanılan LaboratuarYöntemleri	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
4.1.Çalışmaya Alınan Olguların Sosyodemografik Özellikleri	31
4.2.Eritrosit Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması	33
4.3.Konvansiyonel Demir Metabolizması Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması	37
4.4.Yeni KanSayımı Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması	39

	Sayfa
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACD	Kronik Hastalık Anemisi
AUC	Area Under the ROC Curve
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Cis.	Cisimcik
CKD	Kronik Böbrek Yetmezliği
CRP	C-reaktif protein
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
dl	desilitre
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyografi
Fe	Serum demir düzeyi
Fl	fentolitre
g/gr	gram
GFR	GlomerulFiltration Rate
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
IBM	International Business Machines
IDA	Demir eksikliği anemisi
IL	İnterlökin

KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KHA	Kronik Hastalık Anemisi
L	litre
LDH	LaktatDehidrogenaz
LHD	Low Hemoglobin Density
MAF	MicrocyticAnemiaFactor
MCH	MeanCorpuscular Hemoglobin
MCHC	MeanCorpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	MeanCorpuscular Volume
MDS	Myelodisplastik Sendrom
mg	miligram
MR	Manyetik Rezonans
MRV	MeanReticulocyte Volume
N	Normal
n	sayı
ng	nanogram
NHANES	NationalHealthAndNutritionExaminationSurvey
OEH	Ortalama Eritrosit Hacmi
OEHb	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
OEHK	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
Ort.	Ortalama
Ör.	Örneğin

Pg	pikogram
RBC	Eritrosit sayısı
RDW	Red cell Distribution Width
Ret	Retikülosit
RNA	Ribonükleik Asit
ROC	Receiver operating characteristic
RSf	Redcell Size Factor
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
T/LF	Transferrin /Logaritmik Ferritin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TSAT	TransferrinSaturasyonu
US	Ultrasonografi
vb.	ve benzeri
µg	mikrogram
ul	mikrolitre
%	Yüzde
>	-den büyük
<	-den küçük
↑	Yüksek
↓	Düşük
-	mevcut değil
+	mevcut

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Mikrositer Anemili Hastaya Yaklaşım Algoritması	14
2.2. Normositer Anemili Hastaya Yaklaşım Algoritması	15
2.3. Makrositer Anemili Hastaya Yaklaşım Algoritması	16
2.4. Periferik kan yayması incelemeleri	22
2.5. Kemik iliği aspirasyonu	26
2.6. Kemik iliği biyopsisi	26
3.1. Beckman-Coulter LH750 Cihazı	29
4.1. Grupların sayısal dağılımı	31
4.2. Kronik Hastalık Anemisi Nedenleri	32
4.3. Hasta ve kontrol grupların ortalama yaş açısından dağılımı	33
4.4. RSf değerinin gruplar arasında dağılımı	39
4.5. Verilerin Dağılımı (RSf)	40
4.6. Parametrelerin RSf ile ilişkisi	40
4.7. RSf için ROC Analizi	41
4.8. LHD değerinin gruplar arasında dağılımı	42
4.9. Verilerin Dağılımı (LHD)	42
4.10. Parametrelerin LHD ile ilişkisi	43
4.11. LHD için ROC Analizi	43
4.12. MAF değerinin gruplar arasında dağılımı	44
4.13. Verilerin Dağılımı (MAF)	45

	Sayfa
4.14. Parametrelerin MAF ile ilişkisi	45
4.15. MAF için ROC Analizi	46
4.16. T/LF değerinin gruplar arasında dağılımı	47
4.17. Verilerin Dağılımı (T/LF)	47
4.18. Parametrelerin T/LF ile ilişkisi	48
4.19. T/LF için ROC Analizi	48

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Normositik anemi nedenleri	4
2.2. Mikrositik Anemi Nedenleri	5
2.3. Nonmegaloblastik Makrositer Anemi Nedenleri	6
2.4. Anemilerin eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılması	7
2.5. Anemilerin fizyopatolojisine göre sınıflandırılması	9
2.6. Anemili hastaya tanısai yaklaşım için öykü-anamnez-sorgu	12
2.7. Anemili hastaya tanısai yaklaşımda laboratuvar incelemeleri	13
2.8. Erişkinlerde normal eritrosit değerleri ve eritrosit indeksleri	20
2.9. Periferik yaymada eritrosit anomalileri	21
2.10. Eritrositlerin boyanma özellikleri	23
2.11. Kemik iliği değerlendirmesinin gerekli/yararlı olduğu durumlar	23
2.12. Hipokrom Anemilerin Ayırıcı Tanısı	26
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş açısından dağılımı	32
4.2. Eritrosit parametreleri açısından grupların karşılaştırılması	36
4.3. Konvansiyonel Demir Metabolizması Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması	38
4.4. Yeni kan sayımı parametrelerinin gruplara göre medyan (%25-75) değerleri	49
4.5. Anemi tanısında kullanılan parametrelerin korelasyonları	50

1.GİRİŞ

Çevre kanında hemoglobin miktarının kişinin yaş ve cinsiyetine göre normal kabul edilen değerlerin altına inmesine anemi denir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre erkeklerde serum hemoglobin<13,5 gr/dl, premenapozal kadınlarda <12 gr/dl , postmenapozal kadınlarda <13 gr/dl olması anemi olarak kabul edilmektedir (1). Dünya nüfusunun % 25'inden fazlası anemiktir.Anemik hastaların % 50 den fazlasının demir eksikliği anemisi oluşturur(2). Hekimlerin sık sık anemili hastalarla karşı karşıya kalmalarına karşılık , aneminin her zaman farkına varılmadığı veya önemsenmediği, önemsendiğinde ise sorunu her zaman uygun bir şekilde yaklaşılmadığı bir gerçektir (3).

Anemilerin tanısı ,ayırıcı tanısı, tedavisi ve takip edilmesi özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli sağlık hedeflerinden biridir (2). Hastanın öyküsünün, klinik semptom ve bulgularının incelenmesiyle çoğu kez önemli ipuçları elde edilmekle birlikte kesin tanıya varmak için bu ipuçlarının laboratuvar bulgularıyla değerlendirilmesi gerekir. Anemilerin ayırıcı tanısında demir metabolizması parametrelerini incelemeden önce serum hemoglobin miktarı, hematokrit düzeyi yanısıra eritrosit morfolojisi, retikülosit sayısı, lökosit sayısı ve trombosit sayısı mutlaka değerlendirilmelidir (3).

Aneminin ayırıcı tanısında kullanılan eritrosit parametrelerinin ayırıcı tanıda yetersiz kalması ve demir metabolizmasını gösteren konvansiyonel yöntemlerin çeşitli nedenlere bağlı olarak yanlış değerlendirilmeleri önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (4-25). Bu konvansiyonel parametrelerin yanlış değerlendirilmeleri, ek kan örneği ve maliyet gerektirmesi nedeniyle daha hassas, ucuz ve pratik tetkiklerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda otomatik kan sayımı cihazlarının gelişmesi neticesinde anemi ayırıcı tanısında yeni laboratuvar parametreleri konvansiyonel parametrelerin yerini almaya başlamıştır (26-34). Bu çalışmada RSf (Red cell Size factor), LHD (Low Hemoglobin Density) ve MAF (Microcytic Anemia Facor) ve T/LF (Transferrin /Logaritmik Ferritin) parametrelerinin anemilerin ayırıcı tanısındaki etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

Çevre kanında hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyetine göre normal olarak kabul edilen değerlerin altına inmesine anemi denir. Çevre kanında Hb miktarının %95 güvenlik aralığında erkeklerde Hb<13.5 gr/dL (<135 gr/L) veya hematokrit <41; kadınlarda ise Hb<12 gr/dL (<120 gr/L) veya hematokrit <36 değerleri durumunda anemiden söz edilmektedir. Bazı çalışmalarda farklı sınır değerler verilmektedir (10). Dünya sağlık örgütü verilerine göre erkekler için 13 gr/dl, kadınlar için ise 12 gr/dl değerleri anemi için sınır değerler olarak belirlenmiştir (1). Bu değerler nutrisyonel anemiler için kullanılmakla birlikte Ulusal Kansere Enstitüsü ve Dünya Sağlık Örgütü'nün ortak yapmış olduğu çalışmada erkeklerde 14 gr/dl, kadınlarda 13gr/dl den düşük Hb değeri olan hastaların malignite açısından değerlendirilmesi önerilmiştir (4).

Hemoglobin miktarındaki azalma çoğu kez eritrosit sayısı ve hematokrit değerindeki azalma ile birlikte görülür. Ancak bazı mikrositik tipteki anemilerde Hb miktarı azaldığı halde eritrosit sayısı normal ve hatta artmış olarak saptanabilir (örneğin: beta talasemi minor). Kanda Hb miktarı değerlendirilirken plazma hacminde meydana gelen değişikliklerde dikkate alınmalıdır (5). Dehidratasyona yol açan durumlarda (ör: ağır kusma ve ishallere, fazla diüretik kullanılması, yanıklar) plazma hacminde oluşan azalma anemiye maskeleyebilir, hatta relatif polisitemiye neden olabilir. Buna karşılık plazma hacmini arttıran durumlarda (ör: gebelik, büyük splenomegaliler) kanda Hb miktarı normal olsa bile hasta anemik olarak değerlendirilebilir. Akut kan kayıplarından sonra ise total kan hacmi azaldığından, kanamayı hemen izleyen saatlerde anemi saptanmaz. Ancak plazma hacmi artmaya başlayınca anemi görülmeye başlar (3,6). Yüksek kesimde yaşayanlarda, sigara içenlerde ve karbonmonoksit maruz kalanlarda serum Hb düzeyi daha yüksek olabilir (7-9).

Kanda Hb miktarı azaldığı zaman dokulara giden oksijen miktarı azalır ve dokularda hipoksi oluşur. Hipoksi birçok dokunun fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bu nedenle aneminin yol açtığı semptom ve bulgular birçok sistemi ilgilendirir.

Ancak bu semptom ve bulgular aktivite halindeki iskelet kasları, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi oksijen gereksinimi fazla olan dokularda daha belirgin olarak kendisini gösterir. Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı takiben organizma, mevcut hemoglobini en etkili bir şekilde kullanmak için bazı kompensatuar mekanizmaları harekete geçirerek dokulara yeteri kadar oksijen sağlamaya çalışır (3);

1. Eritrositler tarafından dokulara verilen oksijen miktarı artırılır. Bu durum eritrosit Hb'i ile birleşen ve onun oksijene affinitesini azaltan 2,3-difosfogliserat düzeyinin artırılmasıyla sağlanır. Oksijen dissosiasyon eğrisi sağa kayar.

2. Kanın dolaşım hızı ve kalp debisi artar. Bu, kalbin atım hacmi ve kalp hızının artmasıyla sağlanır. Ağır anemi ekseriya hiperkinetik dolaşım ile yüksek debi durumuna sebep olur. Venöz basınç artar, periferik vazodilatasyon bulguları vardır. Periferik vasküler direnç azalmıştır.

3. Total kan hacmi, dolaşımın etkin bir şekilde devamlılığını sağlayabilmek için; plazma hacminin artırılmasıyla normal veya normale yakın düzeyde tutulur. Akut kan kayıplarından hemen sonra dokulardan çıkan sıvı hızla dolaşıma geçer ve kan hacmini normale döndürür. Kronik anemilerde ise kan hacminin ayarlanması sürekli bir şekilde yapılır.

4. Kan akımı düzenlenir. Akım, oksijen ihtiyacı az olan dokulardan, oksijen ihtiyacı fazla olan dokulara doğru yöneltilir. Böylece beyinde ve iskelet kaslarında kan akımı artarken, deride kan akımı azalır.

Yukarıda sayılan kompensatuar mekanizmalar; kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmanın yol açtığı etkileri karşılayamayınca dokularda hipoksi oluşmaya başlar (3).

2.2. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler eritrosit morfolojisi ve patofizyolojisine göre olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Pratikte daha çok morfolojik sınıflandırmadan yararlanır (3).

2.2.1. Morfolojik Sınıflandırma

Anemiler OEH (ortalama eritrosit hacmi = mean corpuscular volume - MCV) ve eritrosit morfolojisine dayanılarak üç morfolojik tipe ayrılır.

I. Normositik Anemiler: Normositik anemilerde OEH normal sınırlar içerisinde (OEH: 80-100 fl). Normositik anemi nedenleri Tablo 2.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Normositik anemi nedenleri

-
- Akut kanama anemisi
 - Hemolitik anemiler (talasemiler hariç)
 - Aplastik anemi
 - Saf kırmızı dizi aplazisi
 - Kemik iliğini infiltre eden hastalılar (lösemiler, lenfomalar, multiple myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb)
 - Endokrin hastalıklar
 - Böbrek yetmezliği
 - Karaciğer hastalığı
 - Kronik hastalıklar anemisi
 - Protein malnütrisyonu
 - Skorbüt
-

II. Mikrositik Anemiler: Mikrositik anemilerde OEH azalmıştır. (OEH < 80 fl). Mikrositik anemiler genellikle hipokromiktir. Mikrositik anemi nedenleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Mikrositik Anemi Nedenleri

- Demir eksikliği anemisi
 - Talasemiler
 - Sideroblastik anemiler
 - Kurşun zehirlenmesi
 - Kronik hastalıklar anemisi
-

III. Makrositik Anemiler: Makrositik anemilerde OEH artmıştır (OEH > 100 fl). Makrositik anemiler megaloblastik anemiler ve non-megaloblastik makrositik anemiler olmak üzere ikiye ayrılır.

a. Megaloblastik anemiler: Bu anemilerde kemik iliği megaloblastik özellik gösterir. Çevresel kanda görülen makrositlerin çoğu ovaldır (ovalomakrositöz). Megaloblastik anemi nedenleri şunlardır;

- B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler.
- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler

b. Nonmegaloblastik makrositik anemiler: Bu anemilerde kemik iliğinde normoblastik tipte bir eritropoez vardır. Çevresel kanda görülen makrositler yuvarlakdır. Nonmegaloblastik makrositik anemiye yol açan hastalıklar çoğu kez normositik, bazen de makrositik anemiye neden olurlar. Burada saptanan makrositöz genellikle hafiftir. Nonmegaloblastik makrositik anemi nedenleri Tablo 2.3' de verilmiştir.

Tablo 2.3 . Nonmegaloblastik Makrositer Anemi Nedenleri

- Akut kanama anemisi
 - Hemolitik anemiler
 - Lösemiler, özellikle akut lösemiler
 - Myelodisplastik sendromlar
 - Karaciğer hastalığı
 - Aplastik anemi
 - Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfomalar, multipl myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb)
 - Alkolizm
 - Hipotiroidi
 - Skorbüt
-

Myelodisplastik sendromların neden olduğu anemiler bazı kaynaklarda refrakter megaloblastik anemiler içinde yer almaktadır.

Tablo 2.4. Anemilerin eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılması

Normositer Anemiler	Mikrositer Anemiler	Makrositer Anemiler
Akut kanama anemisi Hemolitik anemiler Aplastik anemi Saf kırmızı dizi aplazisi Kemik iliği infiltrasyonu Endokrin hastalıklar Böbrek yetmezliği Karaciğer hastalığı Kronik hastalıklar anemisi Protein malnütrisyonu Skorbüt	Demir eksikliği anemisi Talasemiler Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi Kronik hastalıklar anemisi	Megaloblastik Anemiler B12 vitamin eksikliği anemisi Folik asit eksikliği anemisi Nonmegaloblastik Anemiler Akut kanama anemisi Hemolitik anemiler Lösemiler Myelodisplastik sendromlar Karaciğer hastalığı Aplastik anemi Kemik iliği infiltrasyonu Alkolizm Hipotiroidi Skorbüt

2.2.2. Patofizyolojik Sınıflandırmaya

Anemiler patofizyolojik olarak 3 grupta incelenir;

- I. Kan kaybı
- II. Eritrosit yapımında azalma
- III. Eritrosit yıkımında artma

I. Kan Kaybı: ABD ve Batı Avrupa'da demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir (35). Kanamalar 3 grupta değerlendirilebilir;

a. Belirgin kanamalar: travma, melena, hematemez, menometroraji

b. Gizli kanamalar : yavaş kanayan ülser, malignensiler

c. İndüklenmiş kanamalar: Aşırı tanısal tetkikler (36), hemodiyalizdeki kayıplar, aşırı kan donasyonu, cerrahi müdahale sırasında kanamalar

II. Eritrosit Yapımında Azalma

a. Hemoglobin sentezinde bozukluk (mikrositik anemiler)

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemiler
- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi

b. DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler)

- B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler.
- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler

c. Pluripotent kök hücrede bozukluk

- Aplastik anemi
- Lösemi ve myelodisplastik sendromların anemisi

d. Eritroid kök hücrede bozukluk

- Saf kırmızı dizi aplazisi
- Kronik böbrek yetmezliği anemisi
- Endokrin hastalıklarda görülen anemiler
- Konjenital diseritropoetik anemiler

e. Eritropoetik regülasyonda bozukluk

- Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler

f. Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar

- Kronik hastalıklar anemisi
- Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler

- Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler (demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışında)

III. Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler)

- Eritrosit içi bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (intrakorpüsküler hemolitik anemiler)
- Eritrosit dışı bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler)

Tablo 2.5. Anemilerin fizyopatolojisine göre sınıflandırılması

Kan Kaybı	Eritrosit Yapımında Azalma	Eritrosit Yıkımında Artma
Belirgin kanamalar Travma Melena Hematemez Menometroraji Gizli kanamalar Yavaş kanayan ülser Malignansiler İndüklenmiş kanamalar Aşırı tanısal tetkikler Hemodiyaliz Aşırı kan donasyonu Cerrahi müdahaleler	Hemoglobin sentezinde bozukluk Demir eksikliği anemisi Talasemiler Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi DNA sentezinde bozukluk B12 vitamini eksikliği Folik asit eksikliği Pluripotent kök hücrede bozukluk Aplastik anemi Lösemi ve myelodisplastik sendromların anemisi Eritroid kök hücrede bozukluk Saf kırmızı dizi aplazisi Kronik böbrek yetmezliği anemisi Endokrin hastalıklarda görülen anemiler Konjenital diseritropoetik anemiler Eritropoetik regülasyonda bozukluk Hemoglobinopatiler Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar Kronik hastalıklar anemisi Kemik iliği infiltrasyonu Nutrisyonel anemiler (Demir, B12 vit ve folat dışında)	İntrakorpüsküler hemolitik anemiler Ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler

2.3. Anemide Klinik Semptom ve Fizik Muayene

Anemili bir hastadaki semptom ve bulgular; bizzat aneminin kendisine ve ayrıca anemiye neden olan hastalığa bağlıdır. Anemili bir hastada semptom ve bulguların ortaya çıkacağı hemoglobinin düzeyi de aneminin oluş hızına ve hastanın yaşı ile kardiyovasküler sisteminin durumuna bağlıdır. Büyük kan kayıpları ve akut hemolizleri takiben kısa bir süre içinde gelişen anemilerde semptom ve bulgular daha ağırdır. Yavaş yavaş gelişen anemilerde ise organizma düşük Hb düzeylerine uyum sağlayabildiği için semptom ve bulgular ağır olmayabilir. Yaşlı hastalarda kardiyovasküler ve serebral semptomlar gençlere oranla daha belirgin bir şekilde kendisini gösterir. Halsizlik, çabuk yorulma ve adelerde güçsüzlük hissi anemili hastalarda en sık görülen ve en erken ortaya çıkan semptomlardır (3) .

Çarpıntı ve eforlar esnasında oluşan dispne, en sık görülen kardiyovasküler semptomlardır. Çok ağır anemili kişilerde ve kalp yetersizliği bulunan hastalarda istirahatte de dispne olabilir. Yaşlı hastalarda angina pectoris görülebilir. Anemili hastalarda taşikardi, kalpte apeksde, kaidelerde veya her iki bölgede sistolik ejeksiyon üfürümleri, seyrek olarak diastolik üfürümler ve juguler venler üzerinde ven vurultusu (venöz hum) saptanabilir. Ağır anemili kişilerde gelişen yüksek debi durumu, nabız basıncında artma, sıçrayıcı nabız ve kapiller nabız gibi periferik vazodilatasyon belirtilerine ve juguler ven basıncında artmaya neden olur. Konjestif kalp yetmezliği ağır anemili hastalarda ve özellikle yaşlı kişilerde seyrek değildir. Ayrıca yaşlı hastalarda kesik topallama (kladikasyo intermittens) gözlenebilir . Ağır anemili hastalarda teleradyografide kalp genişlemiş olarak bulunabilir ve EKG’de myokard iskemisine bağlı olarak ST segmentinde depresyon ve T dalgasında düzleşme veya negatifleşme saptanabilir (3).

Ağır anemili hastalarda ve özellikle yaşlı kişilerde merkezi sinir sistemine yönelik yakınmalar daha belirgindir. Baş ağrısı, baş dönmesi, ayağa kalkınca baygınlık hissi, huzursuzluk, kulaklarda uğultu ve çınlama, gözler önünde sinek uçuşmaları, konsantrasyon yeteneğinde azalma, uyuklama hali nadir olarak bilinç bozukluğu husule gelebilir. Ağır anemili hastalarda el ve ayaklarda üşüme, uyuşma ve karıncalanma hissi de bulunabilir (3).

Sindirim sistemi ile ilgili en sık rastlanan yakınma iştahsızlıktır. Bulantı, dispeptik şikayetler, ishal ya da kabızlık da görülebilir (3).

Kadınlarda menstruasyon bozuklukları sıktır. Daha çok amenore görülür. Bazen menoraji de oluşabilir. Anemik erkeklerde ise libido kaybı saptanabilir (3).

Ağır anemili hastalarda göz dibinde değişiklikler bulunabilir. En sık rastlanan bulgu retinadaki solukluktur. Eğer birlikte vasküler bir hastalık veya trombositopeni de varsa göz dibinde sıklıkla kanama oluşur. Ağır anemiklerde nadir olarak papill ödem bulunmuştur (3).

Ağır anemiklerde hafif proteinüri ve böbreğin konsantrasyon yeteneğinde biraz azalma görülebilir. Ağır anemili hastalarda hafif bir ateş saptanabilir. Ağır ateş mevcutsa; altta bir hastalığın varlığı ya da bir komplikasyon düşünülmelidir (3). Hastanede yatan hastalarda aneminin mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (37). Bununyanısıra anemide mortalite riski kronik böbrek yetmezliği, maligniteler, kalp yetmezliği ve ileri yaşlı hastalarda daha yüksektir (35).

Anemili hastalarda saptanan en belirgin ve karakteristik fizik bulgu solukluktur. Solukluk deride, avuç içlerinde, tırnak yataklarında, konjunktivalarda, dudaklarda ve ağız mukozasında saptanır. Deri rengini kandaki Hb konsantrasyonu dışında etkileyen pek çok faktör vardır. Bu nedenle solukluğun değerlendirilmesinde sadece deri rengiyle yetinilmeyip yukarıda belirtilen alanlarda da solukluğun araştırılması gerektiğini ayrıca vurgulamak gerekir (3).

Tablo 2.6' da anemili hastaya tanısal yaklaşımda öykü-anamnez-sorgu açısından ipuçları verilmiştir.

Tablo 2.6. Anemili hastaya tanısal yaklaşım için öykü-anamnez-sorgu (38)

A. Anemi ile ilgili belirtiler, bunların gelişim hızı

Çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı (eforda/istirahatte), senkop/presenkop, Kladikasyo intermittens, soğuğa tahammülsüzlük, başağrısı, başdönmesi, göz kararması, kulak çınlaması, yoğunlaşma güçlüğü

Yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık; bulantı, kabızlık, ishal
Menoraji, dismenore, amenore; libido azalması, impotans

B. Kan kaybı

Hematemez, melena, hematokezya, hemoroid kanaması

Hematüri, epitaksis, hemoptizi

Menoraji, metroraji

Operasyonda/doğumda kanama

C. Kanama eğilimi

Travma sonrasında (kaza, operasyon, doğum, diş çekimi, vb.) kanama

Spontan peteşi, ekimoz

Hemartroz

D. ilaç-toksinler

Alkol

ilaçlar (halen kullanılanlar, önceden kullanılanlar)

Ortamda karşılaşılan maddeler (halen, geçmişte; işte, evde)

E. Beslenme alışkanlıkları

F. Hastalıklara özel belirtiler

Pika, jeofaji, glossit, pareteziler, yürüme güçlüğü, idrar renginde koyulaşma, iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, kilo kaybı, sarılık

G. Özgeçmiş

Daha önceden anemi, tedavi, yanıt, aneminin kronikliği, anemi epizodlarının varlığı

Operasyon (mide, safra kesesi operasyonları)

Menstrüasyonlar: düzen, miktar

Gebelikler: sayısı, araları; anemi, tedavi, yanıt

H. Aile öyküsü

Anemi

Sarılık, erken yaşta safra kesesinde taş, splenomegali

Splenektomi, kolesistektomi

Köken (ırk, coğrafya)

Anemik bir hastada kesin bir tanıya varmak için hikaye ve fizik muayenede elde edilen ipuçların laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi gerekir. Aneminin

nedeni araştırılırken eritrosit sayısı, Hb miktarı ve hematokrit değeri yanı sıra, eritrosit morfolojisine, retikülosit sayısına, lökosit sayısı ve formülüne, trombosit sayısına ve trombositlerin çevresel kandaki özelliklerinede bakılmalıdır. Aneminin nedenini ortaya koymak için başka laboratuvar yöntemlerine de başvurma gereği duyulabilir (Tablo 2.7)

Tablo 2.7. Anemili hastaya tanısal yaklaşımda laboratuvar incelemeleri (38)

Rutin incelemeler

- Tam kan sayımı: lökosit, trombosit ve eritrosit sayıları, Hb, Htc, MCV, MCHC, RDW
- Çevresel kan yayması
- Retikülosit sayımı
-

Hemoliz doğrulama testleri

- Serum haptogloblin, bilirubin, LDH, plazma Hemoglobini

Ayrııcı-gruplayıcı incelemeler

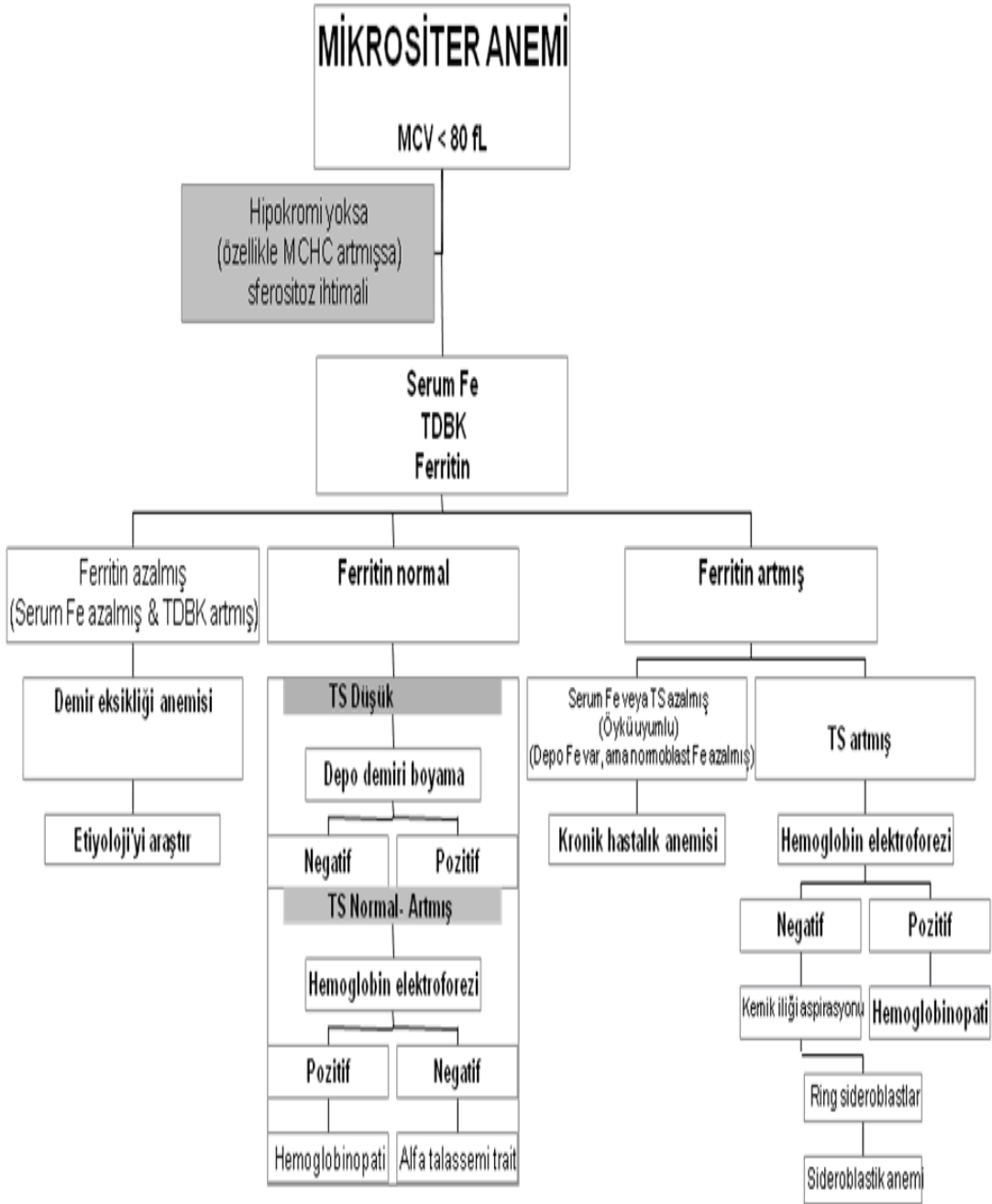
- Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi)
- Hemoglobin elektroforezi (talassemi, orak hücre sendromları, anormal hemoglobinler)
- Renal, hepatik biyokimyasal paneller (kronik böbrek/karaciğer hastalığı)
- Hormon profilleri (hipo / hipertiroidi, hipofizer / sürrenal yetersizlik, hipoparatiroidi)
- B12 vitamini, folat yüzeyle (B12 /folik asit eksikliği durumları)
- Coombs testleri (otoimmün hemolitik anemiler)
- Kemik iliği aspirasyonu + biyopsisi (infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)

Hemolitik durumlar için özel incelemeler

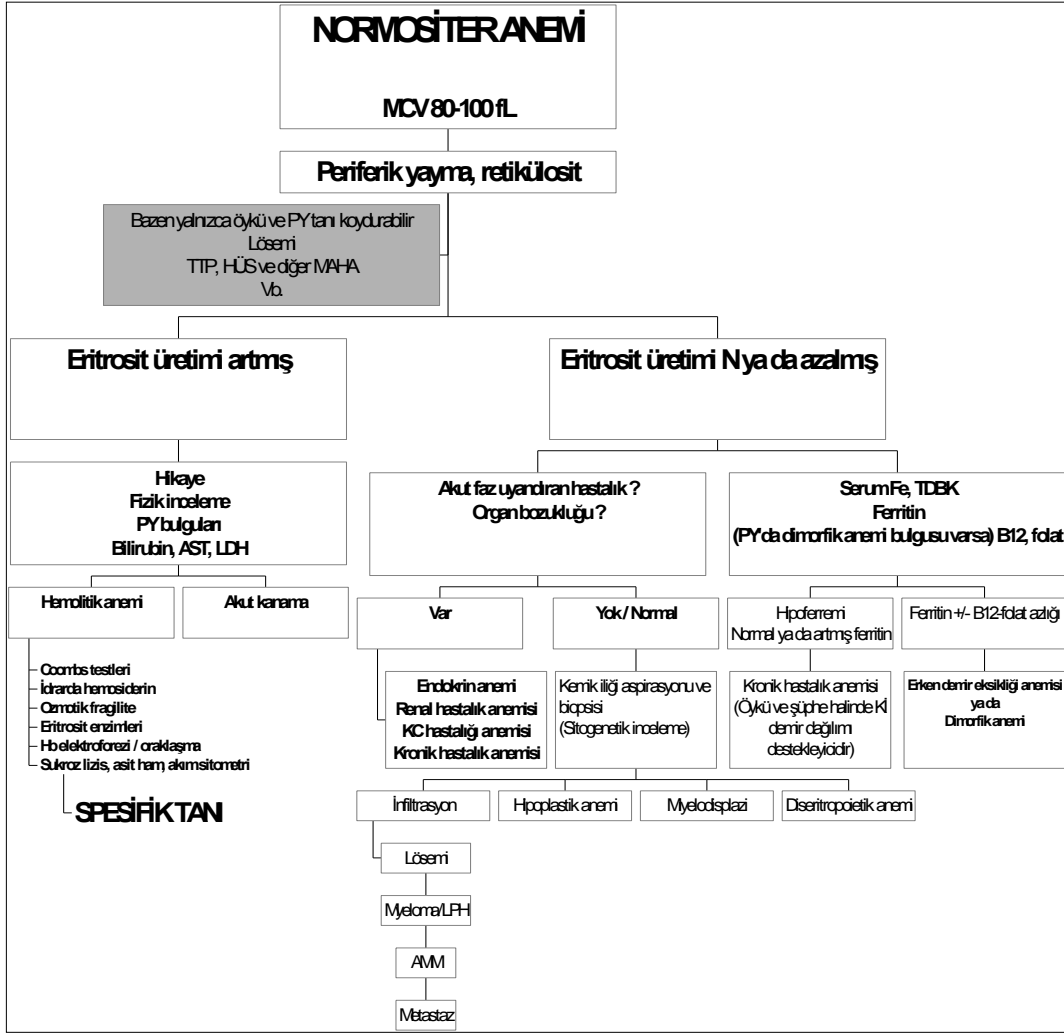
- Enzim düzeyleri (glüköz 6-fosfat dehidrojenaz, pirüvat kinaz eksiklikleri)
- Ozmotik fragilite testi (herediter sferositoz)
- Oraklaşma testi (orak hücre sendromları)
- Sükroz lizis, asit Ham testleri, hemosiderinüri (paroksizmal noktürnal hemoglobinüri)
- Koagülasyon profili (yaygın damariçi pıhtılaşması durumları)
- Lipid profili (spur-mahmuz- hücreli anemi)
- Ekokardiyografi (protez kapak, endokardit)
-

Tarayıcı incelemeler

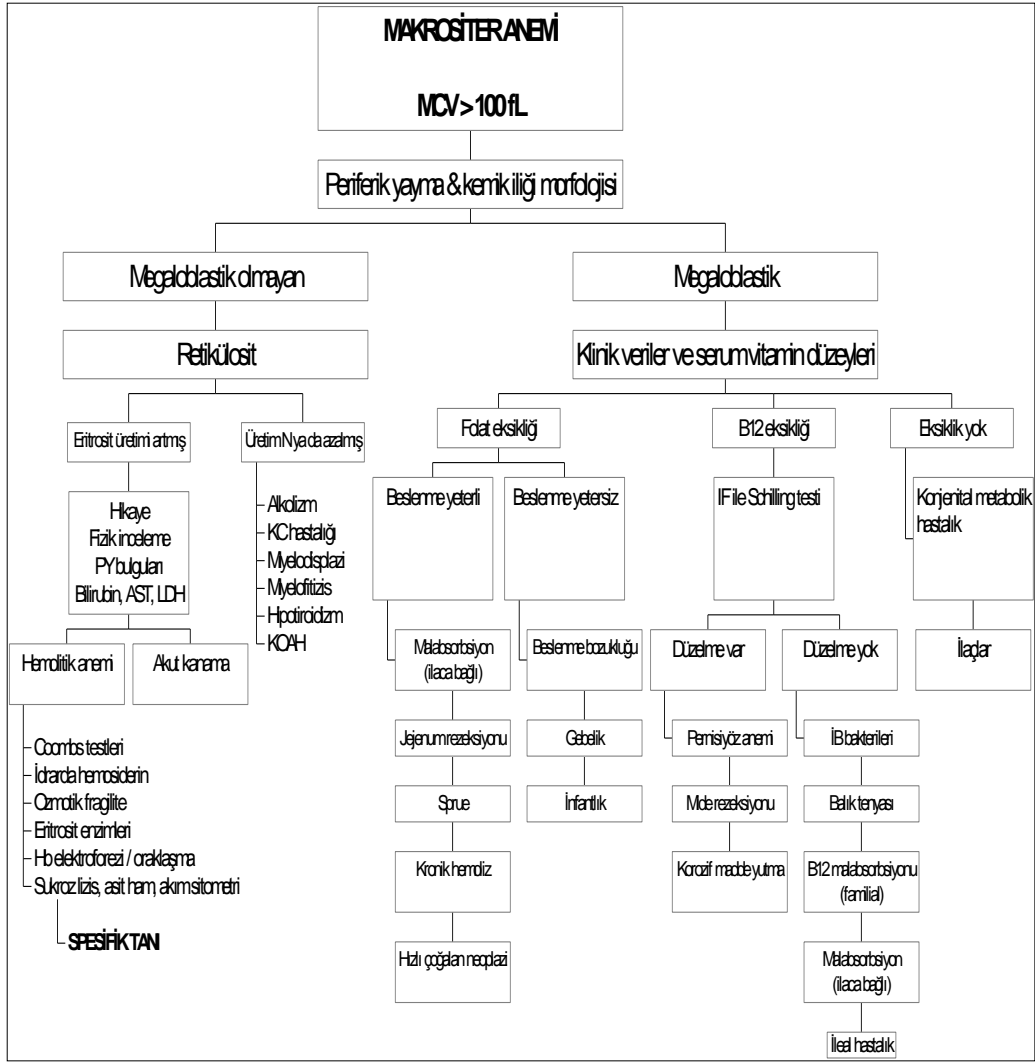
- Görüntüleme tetkikleri: Direkt/kontrastlı filmler, US, BT, MR, sintigrafi, anjiyografi
 - Mikroskopik kanama arama: idrarda, dışkıda, balgamda
-



Şekil 2.1. Mikrositer Anemili Hastaya Yaklaşım Algoritması (39)



Şekil 2.2 . Normositer Anemili Hastaya Yaklaşım Algoritması (39)



Şekil 2.3. Makrositer Anemili Hastaya Yaklaşım Algoritması (39)

2.4. Anemi Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Anemi tanısında kullanılan laboratuvar tetkikleri iki başlıkta incelenir. Bunlar;

2.4.1. Konvansiyonel Yöntemler

a. Hemoglobin ve Hematokrit: Hemoglobin (Hb), oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin şeklinde olan tüm hemoglobinin stabil Hb derivativesi olan syanmethemoglobin haline çevrilmesi ve fotometrede 540 nm'de absorbansın okunması ile tayin edilir. Hb tayin hatası dilüsyondan veya renk yoğunluğu ölçümünden kaynaklanabileceği gibi yüksek konsantrasyonda paraprotein

ve lipid varlığı, periferde normoblastların varlığı Hb değerinin yüksek okunmasına neden olur (19).

Hematokrit ise, kan örneğinde eritrositlerin kapladığı toplam hacmin örnek hacminin bütününe oranıdır. Manuel kan sayımı yöntemleri arasında hata payı en az olan tetkik kapiller tüplerle hematokrit tayinidir. Otomatik kan sayım cihazları ise hematokrit değerini doğrudan ölçümle değil MCV ve eritrosit sayımından faydalanarak hesaplarlar (19).

Anemi tanısı konulabilmesi için hastaya ait tüm değerler normal bir referans aralığı ile karşılaştırılmalıdır. Tablo 13'de hemoglobin ve hematokritin normal referans aralıkları belirtilmiştir. Hemoglobin ve hematokritin yaş, cinsiyet, ırk, rakım düzeyi, sigara kullanımı, gebelik ve vücut sıvı düzeyinden etkilenmesi anemi tanısındaki dezavantajlarıdır (4-15).

b. Eritrosit Sayımı: Manuel sayımda hata payı yüksek olduğundan otomatize yöntemlerle saymak gerekir. Belirgin lökositöz varlığında sayımda hata olabilir (19).

c. Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) (Mean Corpuscular Volume-MCV): Eritrositlerin ortalama hacimlerini gösterir. Anemi sınıflandırılmasında önem taşır. Erişkinlerde normal değeri 80-100 fentolitredir (fl). $MCV > 100$ fl makrositozu, $MCV < 80$ fl ise mikrositöz olarak değerlendirilir. Soğuk aglutinin hastalığında hatalı yanlış yüksek değerlere rastlanabileceği (40) gibi belirgin hiperglisemililerde (kan şekeri > 600 mg/dl) eritrositlerin şişmesi nedeniyle yanlış yüksek değerler görülebilir (19). Bunun yanısıra siyah ırkta daha düşük saptanabilir. Bunun yanısıra eritrosit aglütinasyonu, hücre şeklinin bozulması, lökositöz varlığı ve ani osmotik şişme gibi nedenler yanlış sonuçlara sebep olabilmektedir (41).

$$MCV = \frac{\text{Hematokrit (\%)} \times 10}{\text{RBC (milyon/mm}^3)}$$

d. Ortalama Eritrosit Hemoglobini(OEHb)(Mean Corpuscular Hemoglobin MCH): Eritrositlerin içerdiği ortalama hemoglobin miktarını verir. Normal değeri 32 ± 2 pikogramdır (pg). Mikrositik eritrositlerin taşıdığı hemoglobin miktarı da az olacağından MCV ile paralel seyrederek (41).

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{RBC (10}^{12}\text{/L)}}$$

e. Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (OEHK :Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC): Eritrositlerdeki hemoglobin miktarının yüzde olarak ifadesidir. Bir eritrosit büyüklüğü ne olursa olsun içindeki hemoglobin miktarı %30-36 arasındadır. MCHC bu özelliğinden faydalanılarak kan sayımı cihazlarında kontrol parametresi olarak kullanılır. Herediter sferositozda MCHC yükselir (19). Bu aygıtın verdiği en az açıklayıcı değerdir. Göreceli olarak hücre içi hemoglobin konsantrasyonunun ölçümünü vermesi gerekirken, hemoglobin üretiminde bozukluk olan hastalarda çok duyarlı değildir (41).

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 100}{\text{Hematokrit (\%)}}$$

f. Eritrosit Hacimleri Dağılım Genişliği (RDW (Red Cell Distribution Width): Otomatik sayım aygıtları MCV, MCH, MCHC yanısıra RDW adı verilen bir eritrosit hacmi dağılım indeksi verirler. Bu değer eritrosit dağılım eğrisinin genişliğinin MCV' e bölünmesi ile elde edilen orandır. Normal RDW % 13 ± 1' dir. Bu değer temelde anizositozun matematiksel olarak ifade edilmiş şeklidir. RDW artışı bir hücre topluluğunu düşündürür. Bu bir oran olduğundan eğrinin genişliği ya da MCV' deki değişiklikler sonucu etkilerler. Mikrositoz durumunda bu değer yükselirken, makrositoz durumunda ise bu değer düşecektir (41)

g. Retikülosit Sayımı: Retikülosit, ribozomal RNA kalıntıları içeren genç bir eritrosittir. Ortalama yaşam süresi 4 gündür. 4 günün sonunda kalıntılarını kaybederek matür eritrositlere dönüşürler. Manuel ve otomatik olmak üzere iki yöntemle hesaplanır. Otomatik aygıtlarla veya metilen mavisiyle yapılan ölçümlerde normal retikülosit sayısı % 1'dir (%0.6-2.0). Retikülosit sayısı kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi hakkında fikir verir. Anemiye yanıt olarak böbrek ve kemik iliği işlevleri normal olan hastalarda retikülosit sayısı birkaç kat artış gösterir. Eritropoetin salınımının artması çok sayıda olgunlaşmamış kemik iliği retikülositinin dolaşıma

salınmasına yol açar. Çoğu laboratuarda retikülosit yüzdesi otomatik olarak hesaplanmaktadır. Bu değer aşağıdaki formüller kullanılarak mutlak retikülosit sayısı hesaplanır (41)

$$\text{Mutlak Retikülosit Yüzdesi} = \text{Retikülosit yüzdesi} \times \underline{\text{Hastanın Hematokriti (\%)}}$$

45

$$\text{Mutlak Retikülosit Sayısı} = \text{Retikülosit Yüzdesi} \times \text{Eritrosit sayısı}$$

Ağır anemisi olan bir hastada kemik iliği retikülositleri yüksek eritropoetin düzeylerine bağlı olarak dolaşıma geçerlerse, gerçek bir kemik iliği üretim indeksi elde edebilmek için ikinci bir düzeltme yapılması gerekir. Özellikle yaymada polikromazi saptanan hastalarda bu düzeltme mutlaka yapılmalıdır (41).

$$\text{Üretim İndeksi} = \underline{\text{Mutlak retikülosit sayısı veya yüzdesi}}$$

2

Düzeltilmiş retikülosit sayısının başlıca uygulama alanı anemi ve hipoksiye işlevsel olarak normal yanıt veren bir kemik iliğine sahip olan hastalar ile kemik iliği yanıtı yetersiz olan hastaların ayırt edilmesidir. Retikülosit indeksinin bir anemiye yanıt olarak normalin 3 katından fazla değerlere çıkması durumunda, hastanın yeterli eritropoetin yanıtı verebilen bir böbrek işlevine ve başlıca minerallerin yeterince temin edilebildiği normal bir eritroid kemik iliğine sahip olduğu varsayılabilir. Bu durumda akut kan kaybı ve hemoliz yapan durumlar akla gelmelidir. Anemi varlığında retikülosit yüzdesi düşük saptanması durumunda eritrosit yapımında defekt olan durumlar, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı durumlar akla gelmelidir (41).

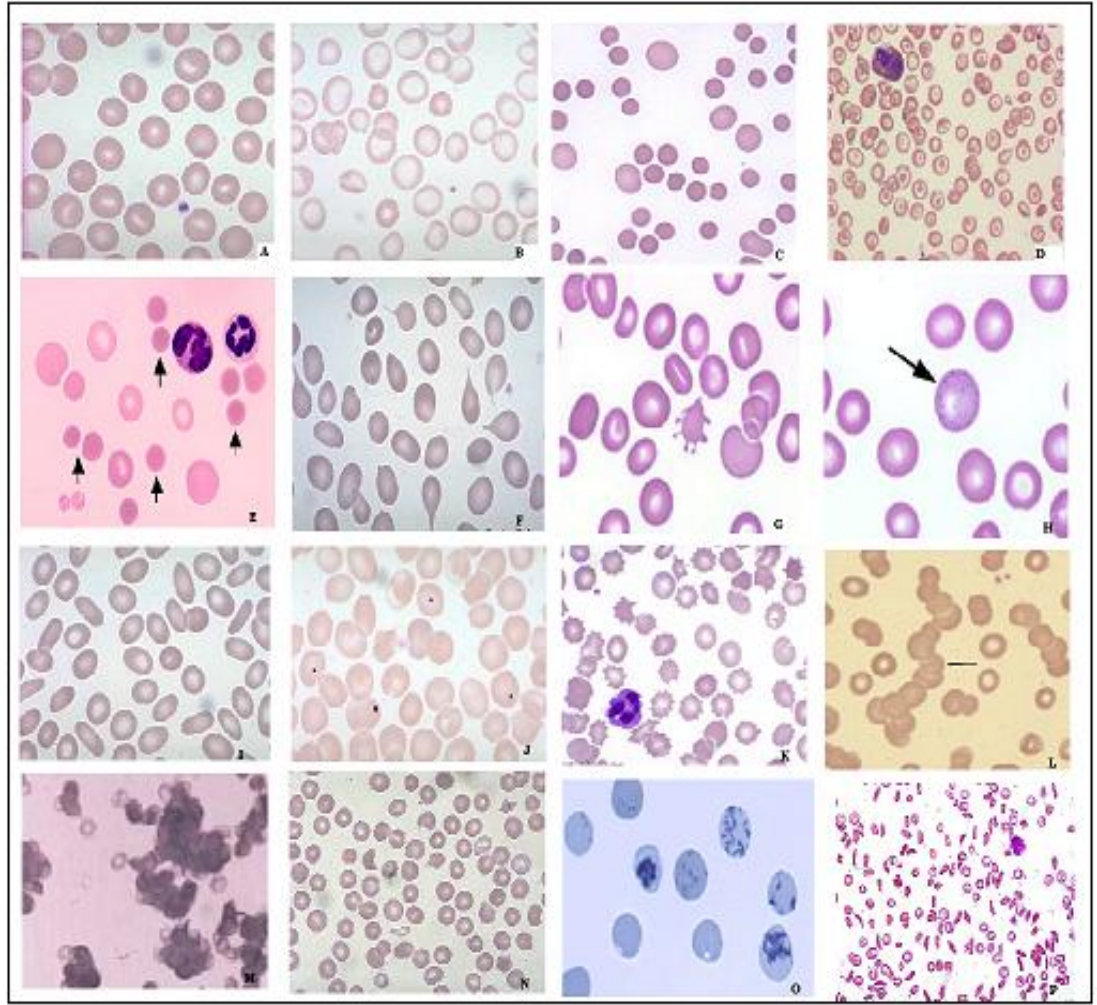
Tablo 2.8 . Erişkinlerde normal eritrosit değerleri ve eritrosit indeksleri (42)

Ret (%/sayı)	%0.5-2.5 / 50-100x10 ⁹ /L
Eritrosit indeksleri:	
MCV (OEH) (fL)	90±7
MCH (OEHb) (pg)	29±2
MCHC (OEHK) (g/dL)	34±2
RDW (%)	11.5-14.5

h. Kan Yayması İncelemeleri: Periferik kan yaymalarında eritrositler; büyüklük, şekil, boyanma özellikleri, inklüzyonları, parazitler, çekirdekli formların varlığı ve birbirleri ile ilişkileri (aglutinasyon veya rulo formasyon) yönünden değerlendirilirler. Eritrositlerin birbirlerinden farklı boyutlarda olmaları anizositoz olarak adlandırılır. Normalden küçük eritrositler mikrosit, büyük eritrositler ise makrosit olarak isimlenir. iri ve oval eritrositler ise makroovalosit adını alırlar. Eritrositlerin şekil anomalileri göstermesi genel olarak poikilositoz olarak tanımlanır. Tablo 2.9’da eritrositlerin büyüklük ve şekil değişiklikleri ile inklüzyon cisimcikleri ve bunların görüldüğü bazı durumlar özetlenmektedir. Eritrositlerin hemoglobin ve RNA gibi içerikleri boyanma karakterlerini belirler. Tablo 2.10’da eritrositlerin boyanma özellikleri ile ilgili değişiklikler ve bunların görüldüğü durumlar özetlenmektedir.

Tablo 2.9. Periferik yaymada eritrosit anomalileri(43)

Hücre Şekli	Görüldüğü hastalıklar
Makrosit	Karaciğer hastalığı, alkolizm hipotroidi, MDS
Makroovalosit	Megaloblastik anemi
Mikrosit	Demir eksikliği, hemoglobinopati, kronik hastalık, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik anemi
Hedef hücre	Talasemi, karaciğer hastalığı, demir eksikliği, splenektomi, orak hücre anemisi, Hemoglobin C
Stomatosit	Karaciğer hastalığı, alkolizm, herediter stomatositoz
Kalem hücre	Demir eksikliği anemisi
Ekinosit	Karaciğer hastalığı, postsplenektomi
Akantosit	Abetalipoproteinemi, Karaciğer hastalığı, renal yetersizlik
Sferosit	Herediter sferositoz, otoimmün hemolitik anemi, diğer bazı hemolitik anemiler
Şistosit(Fragmante eritrosit)	Mikroanjyopatik hemolitik anemi, yanık, kardiyak hemoliz
Orak hücre	Orak hücre anemisi
Eliptosit	Herediter eliptositoz
Gözyaşı hücresi	Myelofibroz ve myelofitizik anemiler
Sepet hücresi	Oksidan hasar (örn. G6PDeksikliği), dayanıksız hemoglobin, kronik lenfositik lösemi
Howell Jolly cisimciği	Hiposplenizm, post-splenektomi
Bazofilik noktalanma	Hemoglobinopati, kurşun zehirlenmesi, MDS, hemolitik anemiler
Eritrosit içi parazit	Malarya, bartonella, babesios
Siderotik granüller (Pappanheimer cis.)	Defektif demir metabolizması, sideroblastik anemi



A. Normal eritrosit , B. Hipokromi, C. Makrositoz, D. Hedef hücresi, E. Sferosit, F. Gözyaşı hücresi, G. Akantosit, H. Bazofilik noktalanma, I. Eliptositoz, J. Howell-Joly cisimciği, K. Ekinosit, L. Rulo formasyonu, M. Eritrosit aglütinasyonu, N. Şistosit, O. Retikülosit, P. Orak hücre

Şekil 2.4. Periferik kan yayması incelemeleri (39)

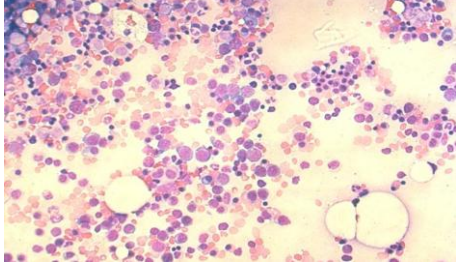
Tablo 2. 10. Eritrositlerin boyanma özellikleri (19)

Hipokromi	Yaymada 1/3 orta alanda olması gereken solukluk artmıştır. MCH değeri azalmıştır. Demir eksikliği, talasemi, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik anemi, kronik hastalık anemisinde görülür.
Hiperkromi	Yaymada 1/3 soluk alan kaybolmuş veya daralmıştır. Herediter sferositoz'da görülür.
Anizokromi	Eritrositlerde ortada soluk boyanan alanın hücreden hücreye farklı düzeyde olması (Sideroblastik anemi, transfüzyon etkisi, tedaviye yanıt veren anemiler)
Polikromazi	Genç eritrositlerin çevresel kanda bulunduğu durumlar

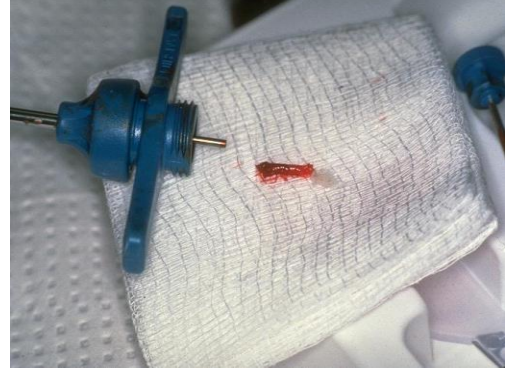
1. Kemik İliği İncelemesi: İnvaziv ve pahalı bir yöntem olduğundan aneminin rutin tanısında kullanılmaz . Kemik iliği incelemesi genellikle anemiye yanıt olarak retikülosit üretim indeksinde düşüklük saptanan hastalarda değer kazanır (Tablo 2.11). Kemik iliği incelemesi yapılması durumunda örnek hücre boyutu, çekirdek morfolojisi, myeloid ve eritroid serideki değişiklikler, sideroblast varlığı ve boyanabilir demir varlığı açısından dikkatlice incelenmelidir (38).

Tablo 2.11. Kemik iliği değerlendirmesinin gerekli/yararlı olduğu durumlar (38)

-
- Aplazi/Hipoplazi (aplastik anemi)
 - Displazi (MDS, sideroblastik anemi)
 - İnfiltrasyon (hematolojik malignite)
 - Metastaz (nonhematolojik malignite)
 - Birikim (depo hastalıkları)
 - Granülom (granülomatöz hastalıklar)
 - Ayırıcı/doğrulayıcıtanı (demir eksikliğinin diğer anemilerden kesin ayrımı için)
-



Şekil 2.5. Kemik iliği aspirasyonu (39)



Şekil 2.6. Kemik iliği biyopsisi (39)

i. Demir Temini ile İlgili İncelemeler: Serum demiri, transferrin, demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin düzeyinin ölçümü gibi incelemeler bir aneminin başlangıçtaki ayırıcı tanısında önemli rol oynarlar (Tablo 2.12).

Serum Demiri: Serum demiri, transferrine bağlı demir miktarının ölçüsüdür. Normal bir bireyde serum demiri 50-150 µg/dl'dir. Eritroid kemik iliğinin çoğalma kapasitesi ve hemoglobin sentez edilebilme yeteneği serum demir düzeyine bağlıdır. Serum demiri <50 µg/dl olduğunda eritroid kemik iliği üretimi bazal düzeyin üzerine çıkamaz ve yeni eritrositlerde yeterli miktarda hemoglobin olmaz. Demir eksikliği anemisi (DEA)'nde serum demir düzeyi düşük olur (18, 44-52). Serum demir düzeyindeki düşüklük nonspesifik olup DEA yanısıra kronik hastalık anemisi (KHA)'nde de gözlenebilir. Nefrotik sendromda ve Vitamin B12 tedavisinin erken dönemlerinde de düşük bulunabilir (38).

Total Demir Bağlama Kapasitesi: Total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrine bağlanabilecek demir miktarının bir ölçüsüdür. Gerçekte o transferrin proteininin düzeyinin ölçümüne eşdeğerdir. Normalde 300-360 µg/dl'dir. DEA' de bu değerde artış izlenirken, KHA'de azalır (45-47). Ancak gebelik varlığı ve oral kontraseptif kullanımı plazma transferrin düzeyini artırabilmektedir (18).

Transferrin Saturasyonu : Serum demiri ve TDBK, transferrin saturasyonu yüzdesinin hesaplanmasında da kullanılır. Normal bir bireyde saturasyon yüzdesi %20-50 arasındadır. Saturasyon yüzdesi < %10 olan bir hastada genellikle

mutlak bir DEA vardır (44-47). Değerler %10-%20 arasında ise demir teminindeki azalmanın bir inflamasyona bağlı olması daha olasıdır. Aşırı demir yüklenmesi (hemakromatozis) durumlarında bu değer >% 50 olur.

$$\% \text{ Saturasyon} = \text{Serum Demiri} / \text{Total Demir Bağlama Kapasitesi} \times 100$$

Serum Ferritin Düzeyi: Karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktantıdır. Serum ferritini, başlıca intraselüler demir depo proteindir. Az miktarda plazmada bulunur. Çoğu kez serum miktarı ile tüm demir deposu arasında uyum vardır. DEA tanısında kemik iliğinde demir depolarının gösterilmesi altın standart olmakla birlikte pahalı ve invaziv bir işlem olduğundan rutinde kullanılmaz. Serum ferritin düzeyi, DEA tanısında diğer tetkiklere göre tanısal değeri daha yüksektir (22, 50-52). Normal olgularda serum ferritin düzeyi 40-200 mg/dl'dir. Dokularda demir düzeyi yükseldiğinde karaciğerde ferritin sentezi artar ve demir serbest bırakılır (53). DEA' de semptom ve klinik bulgular serum ferritin düzeyi ile ilişkili değildir. Çok düşük serum ferritin düzeylerinde dahi klinik bulgu olmayabilir (22 ,51). Yapılan bir çalışmada , DEA tanısında <10-15 mg/dl değerinin sensitivitesi %59, spesifitesi % 99 olduğu saptanmıştır (54). Bir başka çalışmada ise kemik iliğinde demir depoları olmayan kadın hastaların % 25'de serum ferritin düzeyinin >15 mg/dl olduğu saptanmıştır (55).

Ferritin, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktantı olduğundan karaciğer hastalıklarında, infeksiyöz durumlarda, inflamatuvar hastalıklarda ve malignite varlığında plazma veya serum düzeyi yükselir. Bu durumun ortaya çıkmasında IL-1, TNF gibi inflamatuvar sitokinler rol oynar (53). Bu durumların varlığında DEA olan hastalarda serum ferritin düzeyi normal veya yüksek çıkabilir. Bunun yanısıra hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde demir eksikliği anemisi kadar belirgin olmamakla birlikte düşük bulunabilir (56). Bu durumda aneminin ayırıcı tanısında zorluklar yaşanır.

Tablo 2.12. Hipokrom Anemilerin Ayırıcı Tanısı (56)

Bulgu	DEA	KHA	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	↓	N, ↓	↓↓	N, ↓, ↑
Serum ferritin	↓	N, ↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Serum demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin Sat.	↓	N, ↓	N	N, ↑
İlik demiri	-	+	+	+
FEP*	↑	↑	N	N
HbA 2, HbF	N	N	N, ↑ (beta)	N

*FEP: Serbest Eritrosit Protoporfirini

2.4.2. Aneminin Ayırıcı Tanısında Yeni Kan Sayımı Parametreleri

Aneminin ayırıcı tanısında kullanılan konvansiyonel yöntemlerin çeşitli nedenlere bağlı olarak yanlış değerlendirmelere sebep olması, ek kan örneği ve maliyet gerektirmesi nedeniyle daha ucuz ve kolay tetkiklerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda otomatik kan sayım araçlarının gelişmesi sonucunda yeni laboratuvar parametreleri anemi ayırıcı tanısında yerini almaya başlamıştır (26-34). Bu tetkiklerden en önemlileri Rsf (Red Cell Size Factor), LHD (Low Hemoglobin Density), MAF (Microcytic Anemia Factor) ve T/LF (Transferrin/Log Ferritin)' dir.

a.RSf (Red Cell Size Factor): Hem matür hem de immatür eritrositlerin volümünü gösteren bir parametredir. Retikülositler, immatür eritrositlerin göstergesidir (57). Hücre içi retikülosit düzeyini ölçmenin ve hücrel karakteristیکlerini (volüm vb) belirlemenin anemiye bağlı kemik iliğindeki eritropoetik aktiviteyi göstermede etkin olduğu gösterilmiştir (58). Bunun yanısıra matür eritrosit

ve prekürsörlerinin hücre içi hemoglobin düzeyindeki akut ve kronik değişiklikleri tespit ve takip etmede kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (25,30,58-60). RSf, eritropoetik aktivite ve hemoglobinizasyon ile ilişkili olup matür eritrosit volümü (MCV) ve matür retikülosit volümü (MRV)'nden hesaplanır (30). RSf için referans aralığı olarak 91.1-114.4 fl'dir (30). Yapılan bir çalışmada DEA' de RSf değerinin normal aralığın altında olduğu, böbrek yetmezliğine bağlı anemilerde ve kronik hastalık anemisinde ise RSf değerinin normal aralıkta veya üstünde olduğu gözlenmiştir (29).

$$RSf = \sqrt{MRV \times MCV}$$

Demir vücuda girdiğinde ilk olarak eritrosit boyutunu etkilediğinden RSf, eş zamanlı olarak demir tedavisinin eritropoezdeki etkisini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda RSf'nin fonksiyonel demir eksikliğinin erken saptanmasında, tedavisinin takibinde ve demir metabolizmasını göstermede güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmektedir (29-31). Bazı çalışmalarda ise bu parametrenin DEA ile KHA'nin ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmektedir (33).

b.LHD (Low Hemoglobin Density): Hipokromik eritrosit yüzdesinin ölçümünde kullanılan ortalama eritrosit volümü konsantrasyonu (MCHC) kullanılarak matematiksel sigmoidal bir transformasyon ile hesaplanan bir parametredir (27, 61). Multisentrik bir değerlendirmede LHD için sınır değerin % 5.5 olduğu belirlenmiştir (27). DEA olgularında bu değer diğer anemi tiplerine göre daha yüksek bulunur.

$$LHD = 100 \times \sqrt{1 - \frac{1}{1 + e^{1.8(30 - MCHC)}}}$$

MCHC, 90-120 günden daha uzun süre demir düzeyini ve intraselüler hemoglobin sentezine giren demir miktarını belirlemede oldukça etkili olduğundan bu parametre demir düzeyi ve matür eritrositlerdeki hemoglobin sentezini göstermede etkindir (26,27). Yapılan çalışmalarda LHD'nin demir eksikliği anemisi tanısında ve tedavisinin takibinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (26-29). Bunun yanısıra LHD'nin inflamasyon varlığında da demir eksikliği anemisi tanısında, tedavisinin izlenmesinde etkili olduğu belirlenmiştir (28).

c. MAF (Microcytic Anemia Factor) : Anormal kırmızı küre çeşitlerinin tespit edilmesinde kullanılan, eritrosit boyutu ve hemoglobin içeriğinden hesaplanan bir parametredir (62,63).

$$\text{MAF}=\{(\text{Hb X MCV})/100\}$$

Yapılan çalışmalarda bu parametrenin aneminin ayırıcı tanısında, demir eksikliğinin erken dönemde tanı konulmasında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (62-64). Ancak bu çalışmalarda herhangi bir referans değeri belirtilmemiştir.

d. Transferrin/ Logaritmik Ferritin Düzeyi: Literatürde bu parametrenin anemi ayırıcı tanısında kullanılabileceğini gösteren sadece bir çalışma mevcuttur (34). Bu çalışmada DEA' li olgular için sınır değeri olarak 170 saptanmış. DEA' li hastalarda bu değerin >170 olduğu ileri sürülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Kliniği'ne başvuran anemili hastaların sonuçları değerlendirildi. Çalışma 10.02.2014 tarihli 80558721/51 numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan hastaların verileri hasta ve/veya hasta yakınından bilgilendirilmiş onam belgesi alındıktan sonra geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma ile ilgili hasta bilgileri hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik kayıtlarından elde edildi. Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran DEA' si (serum hemoglobin değeri <12 gr/dl, TSAT<%20, ve serum ferritin düzeyi<20 ng/ ml) olan 136 hasta, KHA' si (serum hemoglobin değeri < 12 gr/dl, TSAT>%20 ve serum ferritin düzeyi>50 ng/ ml) olan 50 hasta, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olup anemisi olan 56 hasta, beta talasemisi (HbA2 >3) olan 34 hasta ve kontrol grubu olarak anemisi olmayan 166 sağlıklı erişkin olmak üzere 442 kişi dahil edildi. Hemogram, MCHC ve MRV(Mean reticulocyte Volume) tayini, Beckman-Coulter cihazında otomatik olarak belirlendi. Diğer parametreler; $RSf = \sqrt{(MRV \times MCV)}$, $MAF = \{(Hb \times MCV)/100\}$, $LHD = 100 \times \sqrt{1 - \{1/(1 + e^{1.8(30-MCHC)})\}}$, Transferrin/Log Ferritin formülleriyle hesaplandı. Serum demir ve total bağlama kapasitesi BioSystems A-15 cihazında, transferrin Siemens, BN II cihazında otomatik olarak ölçüldü. Transferin saturasyonu, serum demiri ve serum total demir bağlama kapasitesi kullanılarak belirlendi $[(Serum\ Demiri/serum\ TDBK) \times 100]$. Ferritin tayini ise Hitachi E170 cihazında yapıldı. Hemoglobin elektroforezi Sebia Minicap cihazında çalışıldı.



Şekil 3.1. Beckman-Coulter LH750 Cihazı

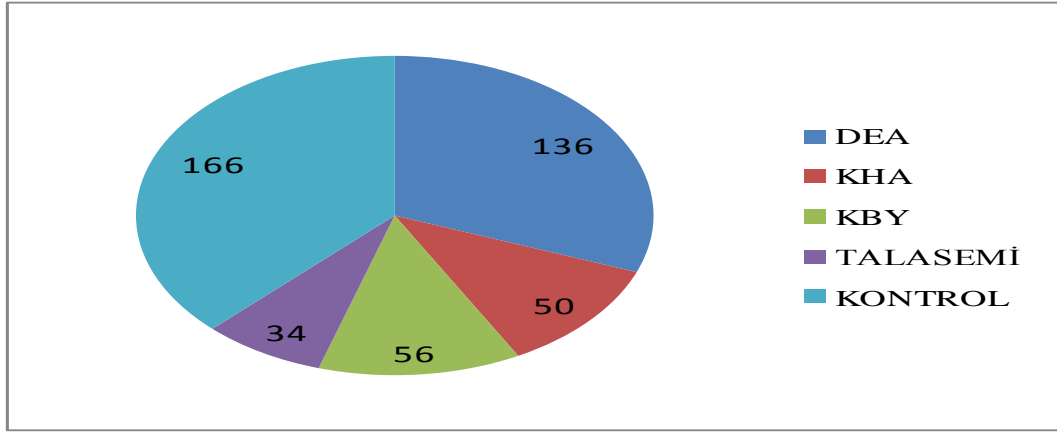
Bu çalışmada kategorik değişkenlerin tanı gruplarına göre karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov normalite testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin tanı gruplarına göre karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin tanı gruplarına göre karşılaştırılması Kruskal-Wallis Analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki düzeyleri ise Spearman's Rho korelasyon analizi ile belirlendi. ROC analizi ile değişkenler için kesme noktaları (cutoff) saptandı.

Analizler IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı, $p > 0.05$ düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzey olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

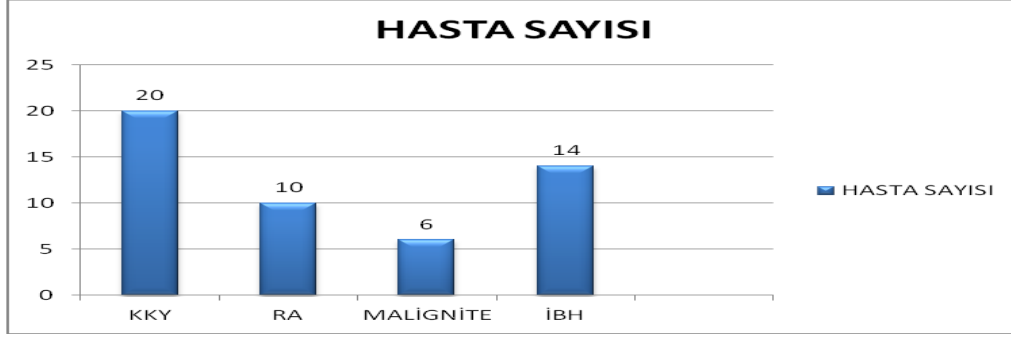
4.1. Çalışmaya Alınan Olguların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya demir eksikliği anemisi (DEA) olan 136, kronik hastalık anemisi olan 50 hasta , kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemisi olan 56 hasta, beta talasemisi olan 34 hasta ve kontrol grubu olarak anemisi olmayan 166 sağlıklı erişkin olmak üzere toplam 442 olgu dahil edildi (Şekil 4.1). Bu çalışmada DEA grup 1, KHA grup 2 , KBY'e bağlı anemi grup 3 , talasemili hastalar grup 4 ve kontrol grubu Grup 5 olacak şekilde gruplandırılmıştır.



Şekil 4.1. Grupların sayısal dağılımı

Kronik hastalık anemisi grubuna Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan 20 hasta, romatoid artrit (RA) hastalığı olan 10 hasta, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan 14 hasta ve solid maligitesi olan 6 hasta olmak üzere toplam 50 hasta alındı (Şekil 4.2). Çalışmaya dahil edilen hastaların %82.6'sı (365) kadın, % 17.4'ü (77) erkek idi (Tablo 4.1). Cinsiyet açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).



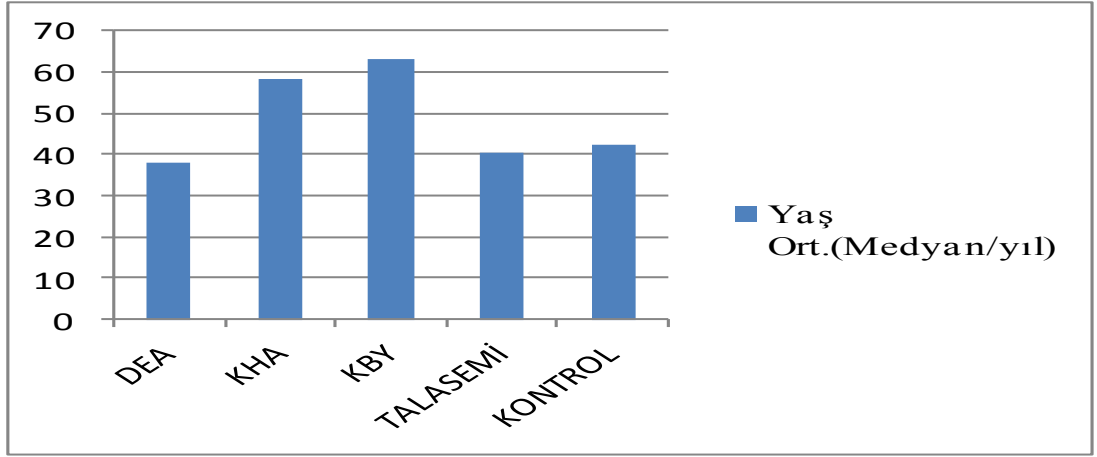
Şekil 4.2. Kronik Hastalık Anemisi Nedenleri

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş açısından dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	
Yaş*	38.0 (29.25-48.75)	58.5 (39.5-67.25)	63.0 (50.5-69.0)	40.5 (25.5-56.0)	42.5 (30.75-54.2)	P<0.05**
Kadın n %	126 92.6	42 84.0	33 58.9	30 88.2	134 80.7	Toplam 365 82.6
Erkek n %	10 7.4	8 16.0	23 41.1	4 11.8	32 19.3	77 17.4
Toplam n %	136 100	50 100	56 100	34 100	166 100	442 100

* Değerler medyan (%25-75) olarak verilmiştir. ** 1-2, 1-3, 2-5, 3-5, 2-4, 3-4 grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yaş açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ile KHA ($p<0.05$), DEA ile KBY'e bağlı anemi ($p<0.05$), KHA ile beta talasemi ($p<0.05$), KBY'e bağlı anemi ile KHA ($p<0.05$), KBY'e bağlı anemi ile beta talasemi ($p<0.05$), KHA ile kontrol grubu ($p<0.05$), KBY'e bağlı anemi ile kontrol grubu ($p<0.05$) arasında yaş açısından fark olduğu saptandı. Demir eksikliği anemisi grubundaki hastalar diğer gruplara göre daha genç iken, KBY ve KHA grubundaki hastalar diğer gruplara göre yaşlı idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş (medyan/yıl) açısından dağılımı Şekil 4.3' de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grupların ortalama yaş açısından dağılımı

4.2. Eritrosit Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması

Serum hemoglobin açısından grupların karşılaştırılmasında serum hemoglobin düzeyinin DEA, KHA, KBY ve talasemili olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Hasta alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Serum hemoglobin medyan değeri en düşük DEA grubunda (10 gr/dl), en yüksek değeri ise kontrol grubunda (13.8 gr/dl) saptandı (Tablo 4.2).

Serum hematokrit açısından grupların karşılaştırılmasında serum hematokrit düzeyinin DEA, KHA, KBY ve talasemili olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Hasta alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Serum hematokrit medyan değerinin en düşük olduğu grubun KBY'ye bağlı anemi grubu (% 29.35), en yüksek grubun ise kontrol grubu (% 41) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

Eritrosit sayısı açısından grupların karşılaştırılmasında talasemili hastaların eritrosit sayısının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). Eritrosit sayısının medyan değerinin en yüksek olduğu grubun talasemi grubu (5.56), en düşük grubun ise KBY'ye bağlı anemi grubu (3.24) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

MCV açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ve talasemili hastalarda MCV düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). MCV medyan değerinin en düşük olduğu grubun talasemi grubu (62 fl), en yüksek grubun ise kontrol grubu (88 fl) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

MCH açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ve talasemili hastalarda MCH düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). MCH düzeyinin medyan değerinin en düşük olduğu grubun talasemi grubu (20 pg), en yüksek grubun ise kontrol grubu (30.8 pg) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

MCHC açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ve talasemili hastalarda MCHC düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). MCHC düzeyinin medyan değerinin en düşük olduğu grubun DEA grubu (31 gr/dl), en yüksek grubun ise KBY'e bağlı anemi grubu (34 gr/dl) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

RDW açısından grupların karşılaştırılmasında DEA grubunda RDW düzeyinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). DEA ile talasemi grubu arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmasa da RDW düzeyi DEA grubunda talasemi grubuna göre daha yüksekti ($p>0.05$). RDW medyan değerinin en yüksek olduğu grubun DEA grubu (% 18), en düşük grubun ise kontrol grubu (%13) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

Lökosit değeri açısından grupların karşılaştırılmasında lökosit medyan değerinin en yüksek olduğu grubun kontrol grubu (7.2×10^3 /ul), en düşük grubun ise DEA grubu (6.45×10^3 /ul) olduğu saptanmıştır. Yapılan istatistiki incelemede sadece DEA ile kontrol grubu arasında fark ($p>0.05$) saptanmasına rağmen tüm grupların lökosit değerleri normal değerler aralığındaydı (Tablo 4.2).

Trombosit değeri açısından grupların karşılaştırılmasında trombosit medyan değerinin en yüksek olduğu grubun DEA grubu (294×10^3 /ul), en düşük grubun ise KBY'e bağlı anemi grubu (215×10^3 /ul) olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında fark olmasına (Grup1-5 ve Grup 1-2) ($p<0.05$) rağmen tüm grupların trombosit değerleri normal değerler aralığındaydı (Tablo 4.2).

MRV açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ve talasemili hastalarda MCHC düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). MRV medyan değerinin en yüksek olduğu grubun KHA grubu (114.25 fl), en düşük olduğu grubun talasemi (80 fl) olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Eritrosit parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

	Grup 1 **	Grup 2 **	Grup 3 **	Grup 4 **	Grup 5**	P
Hb(g/dl) (13.6-17.2)*	10.00 (8.8-11.0)	10.50 (9.6-11.5)	10.05 (8.62-10.7)	10.75 (9.02-11,72)	13.8 (13.17-14.5)	P<0.05 (3-5, 1-5, 2-4, 2-5 4-5) Δ
Hct (%) (39.5-50.3)*	32 (28.57-35)	31.7 (29.95-34)	29.35 (25.03-32)	31.9 (28.72-36.25)	41 (39-44)	P<0.05 (3-5, 2-5, 1-5, 4-5) Δ
Eritrosit (10⁶/ul) (4.38-5.77)*	4.47 (4.18-4.82)	3.92 (3.2-4.28)	3.24 (2.81-3.82)	5.56 (5.22-5.96)	4.24 (4.12-4.63)	P<0.05 (1-2, 1-3, 1-4, 2-4, 3-4) Δ
MCV (fl) (80.7-95.5)*	70 (65-75.75)	87.5 (82-92)	87.45 (86-92.8)	62 (61-63.25)	88 (85-91)	P<0.05 (2-4, 4-5, 3-4, 1-2, 1-5, 1-3) Δ
MCH (pg) (27.2-33.5)*	21.95 (19.6-24.37)	28.7 (25.77-30.6)	30 (27.95-32.1)	20 (18.97-21)	30.8 (27.5-33.4)	P<0.05 (1-2, 1-5, 1-3, 2-4, 4-5, 3-4, 2-3)Δ
MCHC(gr/dl) (32.7-35.6)	31 (30-32)	33 (31.35-34)	34 (33-34)	31.7 (31-32.25)	33 (33-34)	P<0.05 (1-2, 1-5, 1-3, 2-4, 4-5, 3-4, 2-3) Δ
RDW (%) (11.8-14.3)*	18 (15.92-20)	15 (13.75-16)	14.45 (14-16)	16.4 (14.87-18.92)	13 (13-14)	P<0.05 (2-5, 3-5, 4-5, 1-5, 2-4, 1-2, 3-4, 1-3, 1-4) Δ
Lökosit (10³/ul) (4.3-10.3)*	6.45 (5.32-7.4)	6.95 (5.27-8.65)	7.05 (5.92-8.65)	7 (5.87-7.82)	7.2 (6.27-8.6)	P<0.05 (1-5) Δ
Trombosit (10³/ul) (156-373)*	294 (242-355)	225 (177-317)	215 (167-275)	246 (212-302)	246 (212-302)	P<0.05 (1-3, 1-2, 1-5) Δ
MRV (fl)	94.4 (91.32-97.9)	114.25 (107.72-121)	111.7 (107-116.5)	80 (76-89.5)	107.25 (104.4-110)	P<0.05 (1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-4, 3-4, 4-5, 2-5) Δ

* Normal referans aralıkları, ** değerler medyan (%25-75) olarak verilmiştir. Δ : Gruplar arasında istatistiksel fark olanlar

4.3. Konvansiyonel Demir Metabolizması Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması

Transferrin açısından grupların karşılaştırılmasında DEA grubunda transferrin düzeyinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). KHA ve KBY'e bağlı anemili hastalarda transferrin düzeyi kontrol gruba göre daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Transferrin medyan değerinin en yüksek olduğu grubun DEA grubu (320 mg/dl) olduğu belirlendi (Tablo 4.3).

Serum demir düzeyi açısından grupların karşılaştırılmasında DEA grubunda serum demir düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). KHA ve KBY'e bağlı anemi gruplarındaki serum demir düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük olmakla birlikte normal referans aralığında idi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Serum demir (Fe) medyan değerinin en düşük olduğu grubun DEA grubu (30.5 mg/dl) olduğu belirlendi (Tablo 4.3).

Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) açısından grupların karşılaştırılmasında DEA olan grupta TDBK'nın diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). KHA ve KBY'e bağlı anemi gruplarındaki TDBK düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük olmakla birlikte normal referans aralığında idi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). TDBK medyan değerinin en yüksek olduğu grubun DEA grubu (400) olduğu belirlendi (Tablo 4.3).

Transferrin saturasyonu (TSAT) açısından grupların karşılaştırılmasında DEA grubunda TSAT'ın diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). KHA, KBY ve talasemi gruplarında medyan TSAT değeri kontrol gruba göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). TSAT medyan değerinin en düşük olduğu grubun DEA grubu (%8) olduğu belirlendi (Tablo 4.3).

Serum ferritin düzeyi açısından grupların karşılaştırılmasında DEA grubunda serum ferritin düzeyinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). KHA ve talasemi grubunda

serum ferritin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti . Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Serum ferritin medyan değerinin en düşük olduğu grubun DEA grubu (5 ng/ml), en yüksek olduğu grubun KBY'e bağlı anemi grubunun olduğu (410 ng/ml) belirlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Konvansiyonel Demir Metabolizması Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması

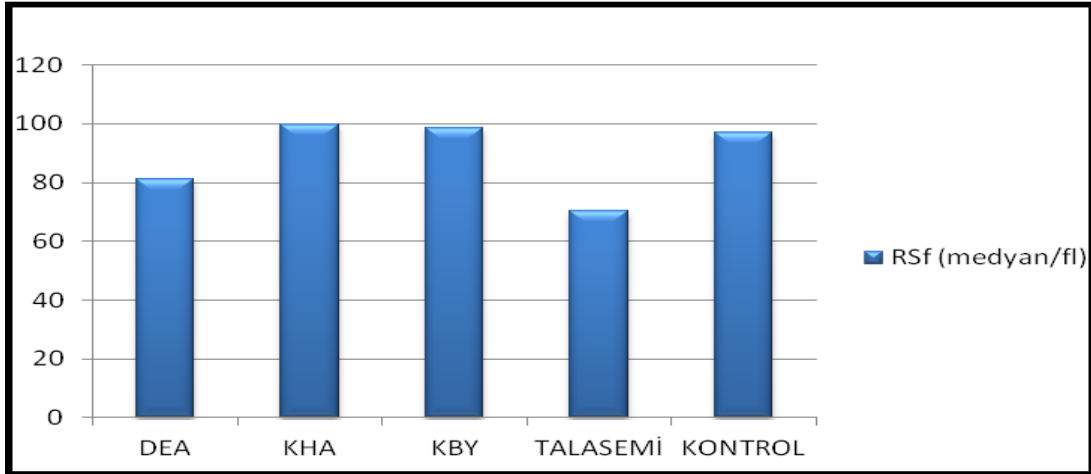
	Grup 1 **	Grup 2 **	Grup 3 **	Grup 4 **	Grup 5**	P
Transferrin (mg/dl) (200-360)*	320 (286-358)	218 (167-241)	160 (135-187)	246 (210-282)	247 (216-271)	P<0.05 (1-2, 1-3,1-4, 1-5, 2-3, 2-5, 3-4, 3-5) Δ
Fe (mg/dl) (60-150)*	30.5 (24-40)	65 (46.75-90.5)	62 (48-74)	70 (60-93.5)	83 (66.5-124)	P<0.05 (1-2, 1-3,1-4, 1-5, 2-5, 3-5)Δ
TDBK (200-350)*	400 (357-441)	258 (205-296)	200 (169-226)	301 (257-337)	261 (239-294)	P<0.05 (1-2, 1-3,1-4, 1-5, 2-3, 2-5, 3-5, 4-5) Δ
TSAT (%) (20-50)*	8 (5.8-10)	29.5 (20-40.5)	28 (23.25-39)	30 (26.5-37.75)	31 (20-37)	P<0.05 (1-2, 1-3,1-4, 1-5) Δ
Ferritin (ng/ml) (30-400)*	5 (3.73-7.75)	183 (73-349)	410 (229-690)	144 (70-236)	71 (41-86)	P<0.05 (1-2, 1-3,1-4, 1-5, 2-5, 3-5)Δ

* Normal referans aralıkları, ** değerler medyan (%25-75) olarak verilmiştir. Δ : Gruplar arasında istatistiksel fark olanlar

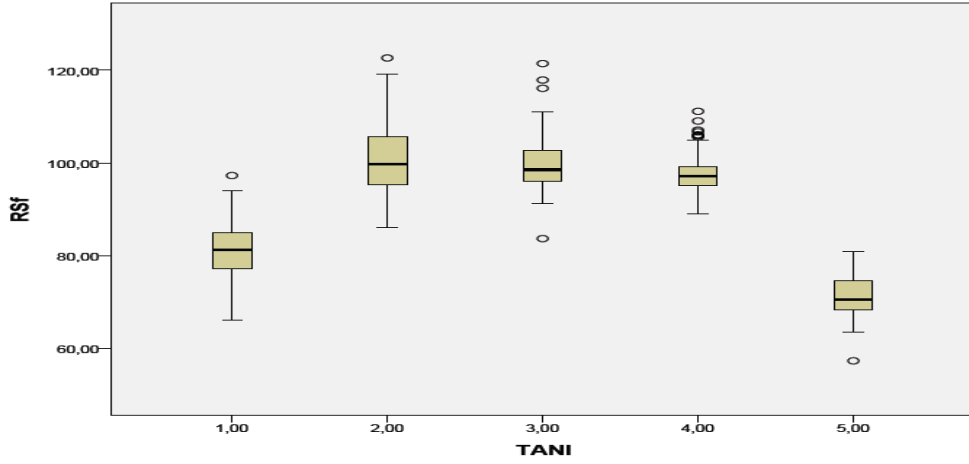
4.4. Yeni Kan Sayımı Parametreleri Açısından Grupların Karşılaştırılması

4.4.1. RSf (Red cell Size Factor) Açısından Grupların Karşılaştırılması

RSf medyan değerinin en düşük olduğu grubun talasemi grubu (70.4 fl), en yüksek olduğu grubun KHA grubunun olduğu (99.69 fl) belirlendi (Tablo 16). DEA grubunda ise RSf düzeyinin 81.25 fl olduğu saptanmıştır (Şekil 4.4). RSf açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ile talasemili hastalardaki RSf değerinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). KHA, KBY' e bağlı anemi grubunun RSf medyan değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Gruplara ait RSf verileri normal dağılım göstermemektedir (Şekil 4.5).

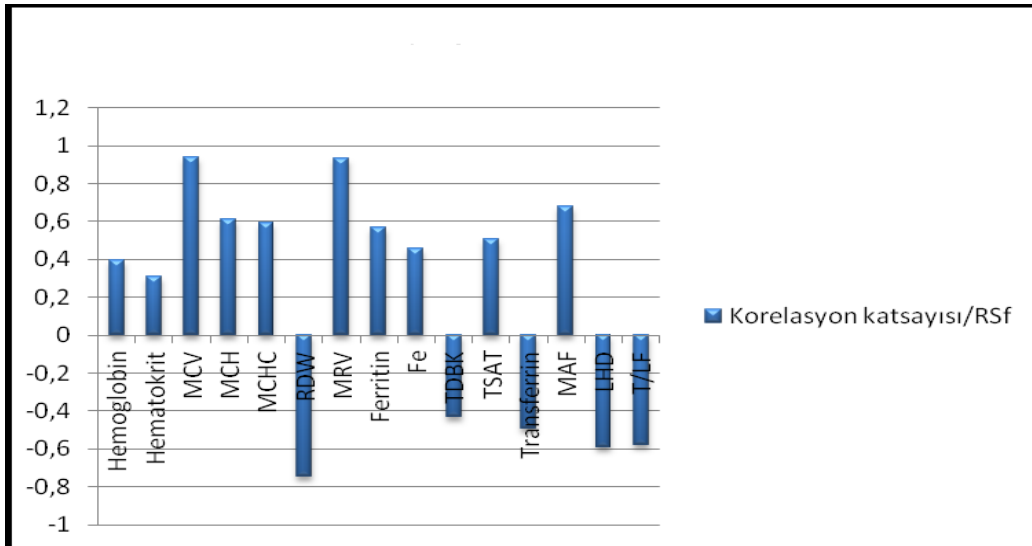


Şekil 4.4. RSf değerinin gruplar arasında dağılımı



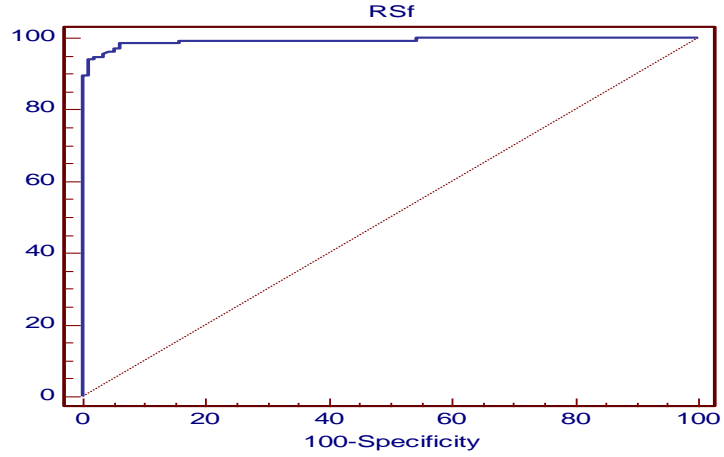
Şekil 4.5. Verilerin Dağılımı (RSf)

Korelasyon analizinde; RSf ile MAF, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında pozitif korelasyon; LHD, T/LF, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Parametrelerin RSf ile ilişkisi Şekil 4.6’ da, korelasyon katsayıları ise Tablo 4.5’de gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Parametrelerin RSf ile ilişkisi

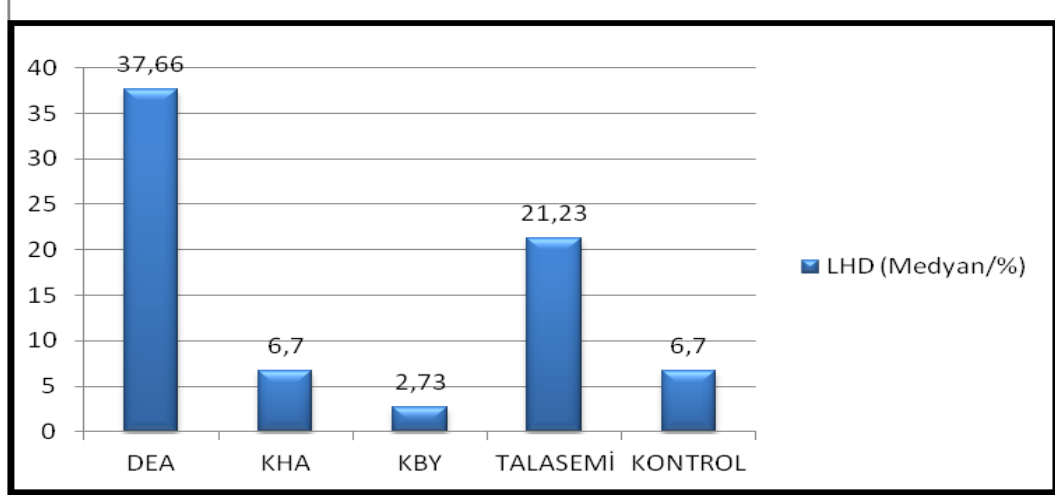
ROC analizi ile RSf değeri için cutoff (kesme noktaları) 90.78 fl olarak belirlendi (AUC:0.992, %94.85 sensitivite, %98,19 spesifite) (Şekil 4.7). RSf < 90.78 fl değerinin DEA'ni diğer anemi nedenlerinden ayırt ettiği saptanmıştır.



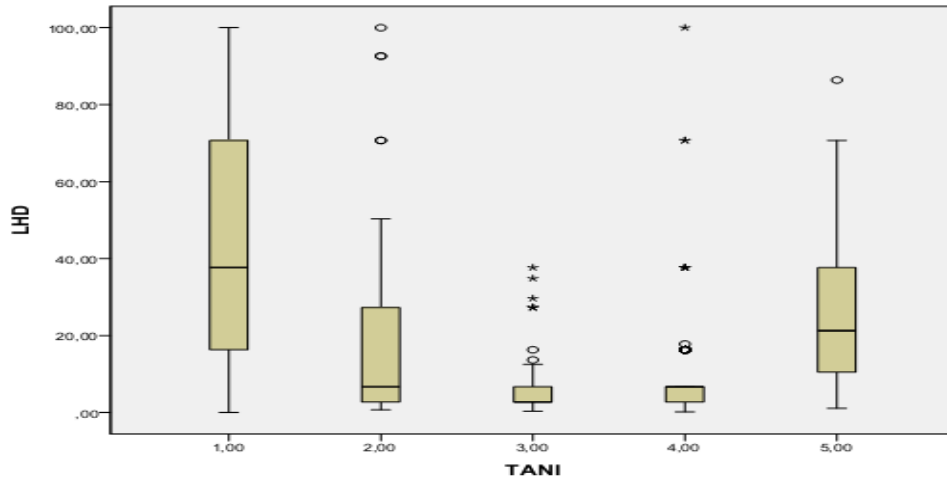
Şekil 4.7. RSf için ROC Analizi

4.4.2. LHD (Low Hemoglobin Density) Açısından Grupların Karşılaştırılması

LHD medyan değerinin en yüksek olduğu grubun DEA grubu (%37.66), en düşük olduğu grubun KBY'e bağlı anemi grubunun olduğu (%2.73) belirlendi (Şekil 4.8). LHD açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ile talasemi grubunda LHD medyan değerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). KHA ve kontrol grubunda medyan LHD değeri, KBY' e bağlı anemi grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). KBY'e bağlı anemi grubunda medyan LHD değeri kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). Talasemi grubunda LHD düzeyinin % 21.23 olduğu, DEA ile arasında sayısal fark olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.4). Gruplara ait LHD verileri normal dağılım göstermemekteydi (Şekil 4.9).

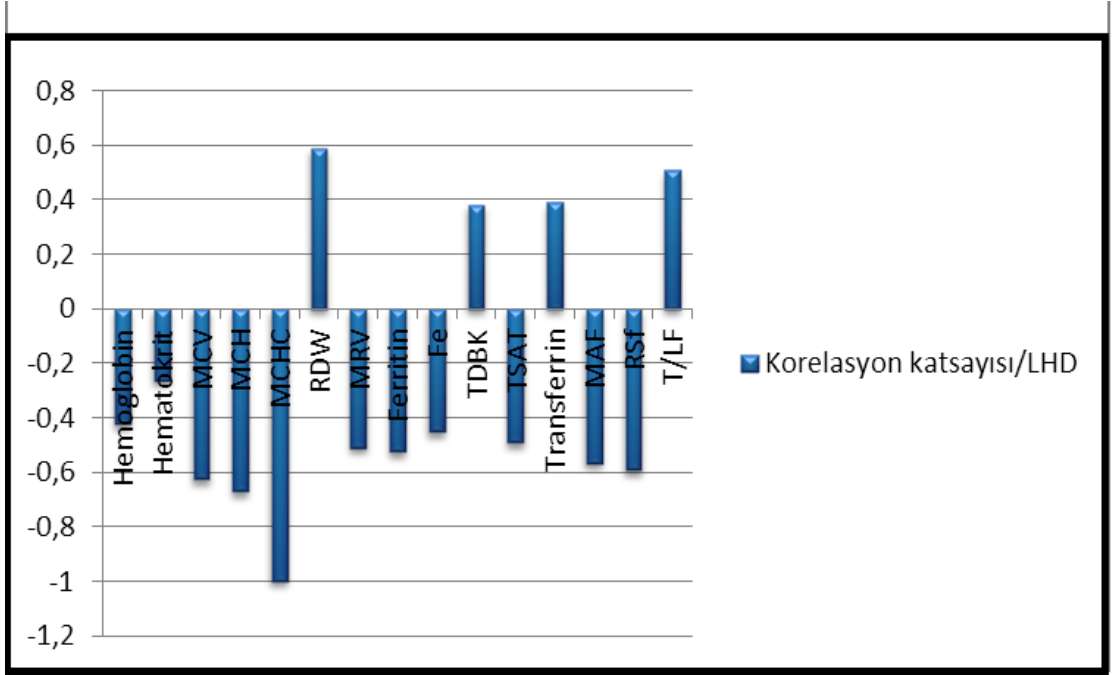


Şekil 4.8. LHD değerinin gruplar arasında dağılımı



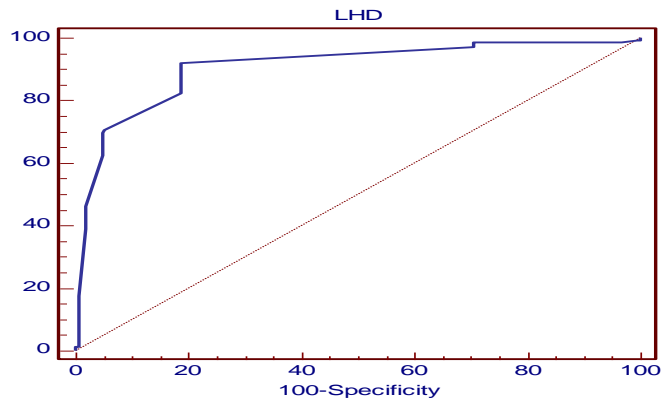
Şekil 4.9. Verilerin Dağılımı (LHD)

Korelasyon analizinde; LHD ile MAF, RSf, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında negatif korelasyon; T/LF, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Parametrelerin LHD ile ilişkisi Şekil 4.10' da ve korelasyon katsayıları ise tablo 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Parametrelerin LHD ile ilişkisi

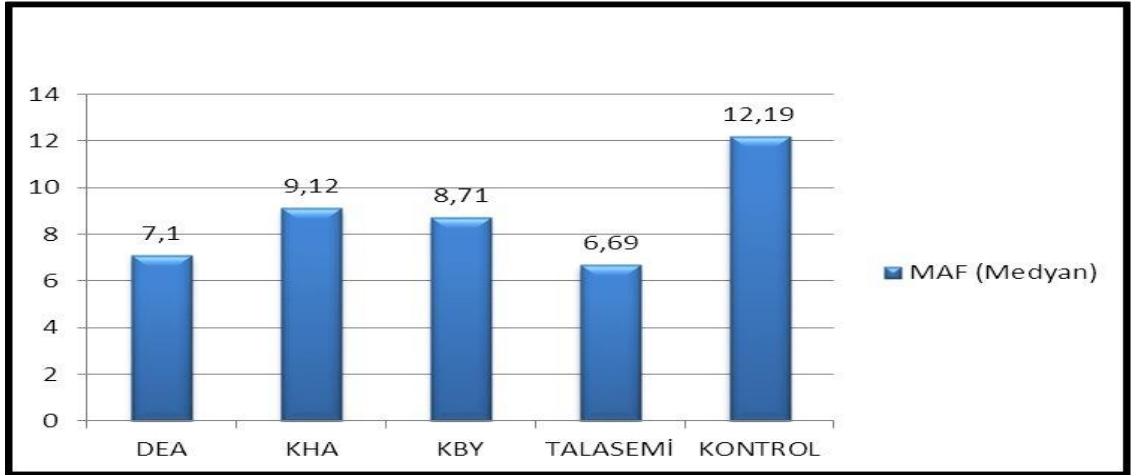
ROC analizi ile LHD değeri için cutoff (kesme noktaları) % 6.71 (AUC:0.906, %91.1 sensitivite, % 81.33 spesifite) olduğu saptandı (Şekil 4.11). LHD > % 6.71 değerinin DEA'li olguları diğer anemi nedenlerinden ayırt ettiği saptanmıştır.



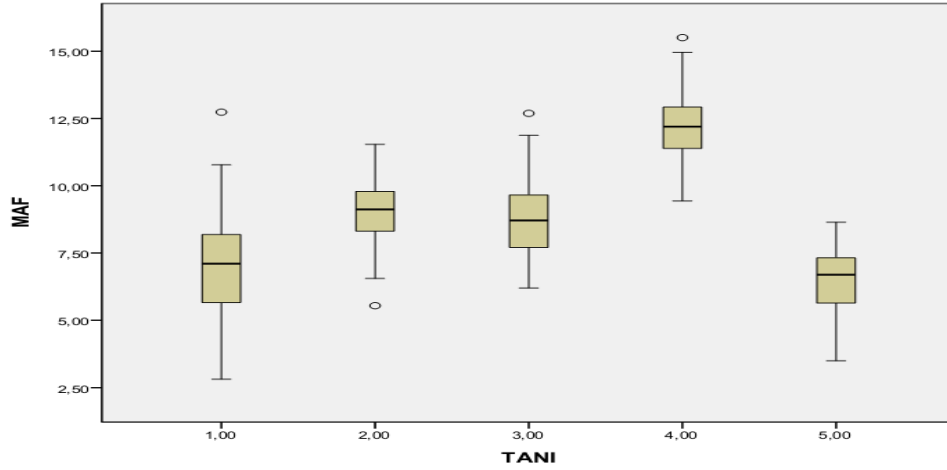
Şekil 4.11. LHD için ROC Analizi

4.4.3. MAF (Microcytic Anemia Factor) Açısından Grupların Karşılaştırılması

MAF medyan değerinin en yüksek olduğu grubun kontrol grubu (12.19), en düşük olduğu grubun talasemi grubunun olduğu (6.69) belirlendi. DEA grubunda MAF düzeyinin 7.1 olduğu, talasemi grubu ile aralarında sayısal fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.12). KHA ve KBY' e bağlı anemili olgularda MAF değeri kontrol grubuna göre daha düşük, talasemi ve DEA gruplarına göre ise daha yüksekti ve saptanan bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). KHA ile KBY' li olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Gruplara ait MAF verileri normal dağılım göstermekteydi (Şekil 4.13).

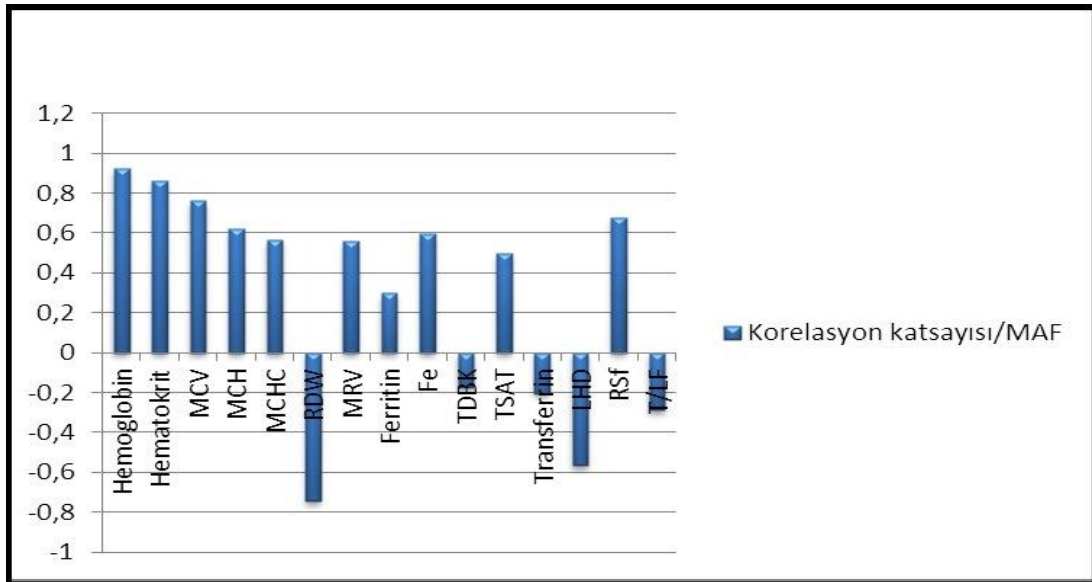


Şekil 4.12. MAF değerinin gruplar arasında dağılımı



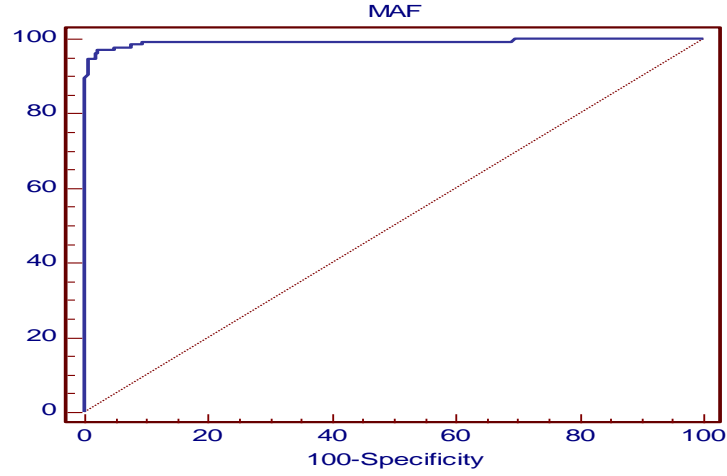
Şekil 4.13. Verilerin Dağılımı (MAF)

Korelasyon analizinde; MAF ile RSf, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında pozitif korelasyon; T/LF, LHD, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Parametrelerin MAF ile ilişkisi Şekil 4.14, korelasyon katsayıları ise tablo 4.5’de gösterilmiştir.



Şekil 4.14. Parametrelerin MAF ile ilişkisi

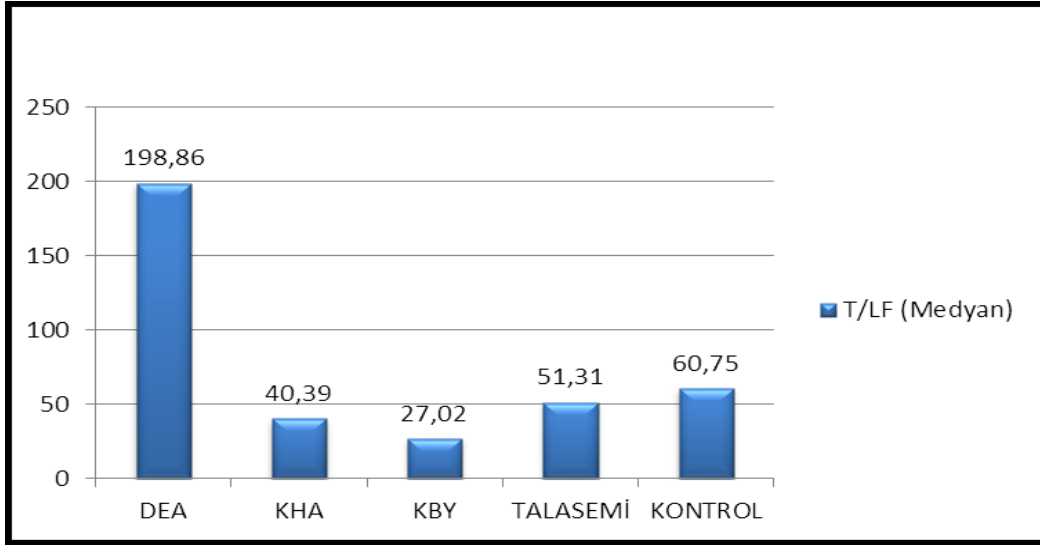
ROC analizi ile MAF değeri için cutoff (kesme noktaları) 10.14 (AUC:0.993, %97.06 sensitivite, % 96.99 spesifite) olduğu saptandı (Şekil 4.15). MAF < 10.14 değerinin DEA'ni kontrol grubundan ayırt ettiği saptanmıştır.



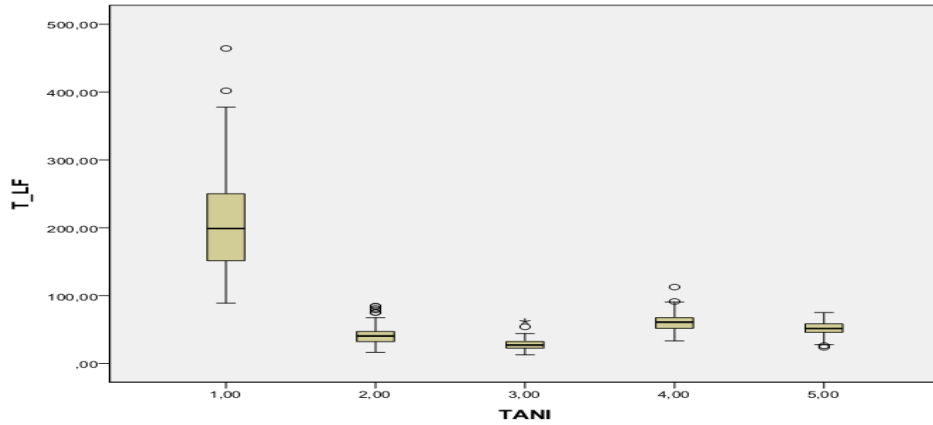
Şekil 4.15. MAF için ROC Analizi

4.4.4. T/LF (Transferrin/Logaritmik Ferritin) Açısından Grupların Karşılaştırılması

T/LF medyan değerinin en yüksek olduğu grubun DEA grubu (198.86), en düşük olduğu grubun KBY'e bağlı anemi grubu olduğu (27.02) belirlendi (Şekil 4.16). Grupların karşılaştırılmasında DEA'li olgularda T/LF' nin kontrol grubunda dahil olmak üzere tüm gruplardan daha yuksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). KHA ($p < 0.05$), KBY ($p < 0.05$) ve talasemi ($p > 0.05$) gruplarının medyan T/LF değerleri kontrol grubuna göre düşüktü. Gruplara ait T/LF verileri normal dağılım göstermemekteydi (Şekil 4.17).

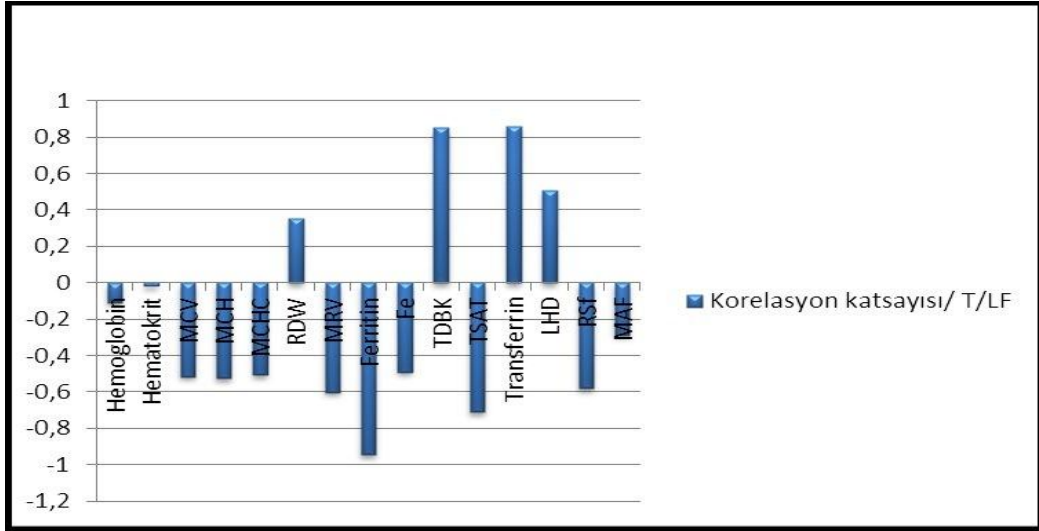


Şekil 4.16. T/LF değerinin gruplar arasında dağılımı



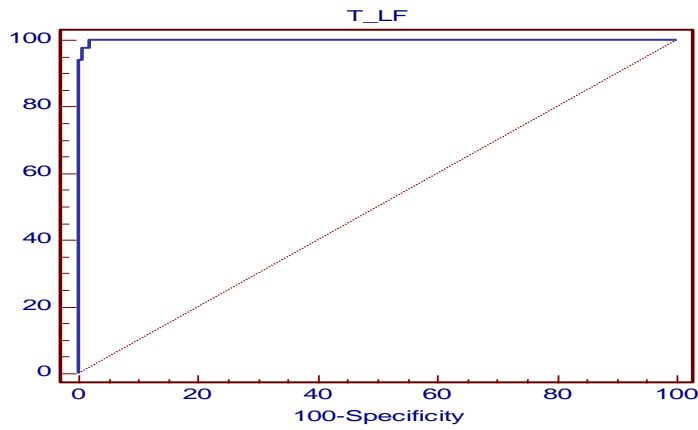
Şekil 4.17. Verilerin Dağılımı (T/LF)

Korelasyon analizinde; T/LF ile RSf, MAF, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında negatif korelasyon; LHD, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Parametrelerin T/LF ile ilişkisi Şekil 4.18' de, ve korelasyon katsayıları ise tablo 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.18. Parametrelerin T/LF ile ilişkisi

ROC analizi ile T/LF değeri için cutoff 87.91 (AUC:0.999, % 100 sensitivite, % 98.19 spesifite) olarak belirlendi (Şekil 4.19). T/LF >87.91 değerinin DEA'ni diğer anemi tiplerinden ayırt ettiği saptanmıştır.



Şekil 4.19. T/LF için ROC Analizi

Çalışmaya alınan hasta grupların yeni parametrelerinin medyan (%25-75) değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Yeni kan sayımı parametrelerinin gruplara göre medyan (%25-75) değerleri

	Grup 1 **	Grup 2 **	Grup 3 **	Grup 4 **	Grup 5**	P
LHD (%)	37.66 (16.3-70.7)	6.70 (2.73-28.50)	2.73 (2.73-6.70)	21.23 (10.25-37.66)	6.70 (2.73-6.70)	P<0.05 (1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 3-4, 4-5)*
RSf (fl)	81.25 (77.28-85.01)	99.69 (95.15-105.79)	98.55 (95.96-102.87)	70.48 (68.19-74.66)	97.09 (95.04-99.29)	P<0.05 (1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-4, 3-4, 4-5)*
MAF	7.10 (5.63-8.23)	9.12 (8.3-9.83)	8.71 (7.65-9.75)	6.69 (5.59-7.34)	12.19 (11.38-12.93)	P<0.05 (1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5)*
T/LF	198.86 (151.33-250)	40.39 (32-47.2)	27.02 (22.33-32.27)	51.31 (45.41-58.38)	60.75 (51.58-67.51)	P<0.05 (1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-5, 3-4, 3-5)*

* Gruplar arasında istatistiksel fark olanlar, ** değerler medyan (%25-75) olarak verilmiştir.

Tablo 4.5 . Anemi tanısında kullanılan parametrelerin korelasyonları

	LHD	RSf	MAF	T /LF
LHD	r= 1.00 P= .	r= -0,592 P= 0.000	r= -0,566 P= 0.000	r= 0,508 P= 0.000
RSf	r= -0,592 P= 0.000	r=1.00 P= .	r= 0,678 P= 0.000	r= -0,582 P= 0.000
MAF	r= -0,566 P= 0.000	r= 0,678 P= 0.000	r= 1.00 P= .	r= -0,287 P= 0.000
T/LF	r= 0,508 P= 0.000	r= -0,582 P=0.000	r= -0,287 P= 0.000	r= 1.00 P= .
Hemoglobin	r= -0,425 P=0.000	r=0,394 P=0.000	r= 0,923 P=0.000	r= -0.110 P= 0.000
Hematokrit	r= -0,263 P=0.000	r= 0,308 P=0.000	r= 0,863 P= 0.000	r= -0.019 P=0.000
MCV	r= -0,625 P=0.000	r= 0,939 P=0.000	r= 0,760 P= 0.000	r= -0,517 P= 0.000
RDW	r= 0,589 P=0.000	r= -0,583 P=0.000	r= -0,746 P= 0.000	r= 0.355 P=0.000
MCH	r= -0. 637 P=0.000	r= 0.457 P=0.000	r= 0. 478 P=0.000	r= -0,508 P= 0.000
MCHC	r= -1.000 P= 0.000	r= 0,592 P= 0.000	r= 0,566 P= 0.000	r= -0.508 P=0.000
MRV	r= -0,510 P= 0.000	r= 0,933 P= 0.000	r= 0,557 P= 0.000	r= -0.601 P= 0.000
Serum Ferritin	r= -0,524 P= 0.000	r= 0,569 P= 0.000	r= 0,299 P=0.000	r= -0,945 P= 0.000
Serum Demiri	r= -0,453 P= 0.000	r= 0,456 P= 0.000	r= 0,593 P= 0.000	r= -0,490 P= 0.000
TDBK	r= 0.382 P= 0.000	r= -0,432 P= 0.000	r= -0,173 P= 0.000	r= 0,850 P= 0.000
TSAT	r= -0,491 P= 0.000	r= 0.508 P= 0.000	r= 0.496 P= 0.000	r= -0.710 P= 0.000
Transferrin	r= 0. 394 P= 0.000	r= -0.379 P= 0.000	r= -0.382 P= 0.000	r= 0.862 P= 0.000

5.TARTIŞMA

Çevre kanında hemoglobin miktarının kişinin yaş ve cinsiyetine göre normal kabul edilen değerlerin altına inmesine anemi denir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre erkeklerde serum hemoglobin<13,5 gr/dl, premenapozal kadınlarda <12 gr/dl ve postmenapozal kadınlarda <13 gr/dl olması anemi olarak kabul edilmektedir (1). Dünya nüfusunun % 25'inden fazlası anemiktir. Anemik hastaların % 50 den fazlasını demir eksikliği anemisi oluşturur (2). Hekimlerin sık sık anemili hastalarla karşı karşıya kalmalarına karşılık , aneminin her zaman farkına varılmadığı veya önemsenmediği, önemsendiğinde ise soruna her zaman uygun bir şekilde yaklaşılmadığı bir gerçektir. Ayırıcı veya doğrulayıcı tanı için gereken incelemelerin belirli bir mantığa dayanmaksızın istenmesi yada eksik istenmesi, hastalara gerekmediği halde kan transfüzyonu yapılması, transfüzyon yapılmayan hastaların çoğuna genellikle de parenteral olmak üzere demir replasman tedavisi verilmesi, etyolojik incelemelerin gözardı edilmesi seyrek rastlanmayan yanlışların örnekleri olmaktadır (38).

Anemisi olan hastaların çoğunu demir eksikliği anemisi oluşturur. NHANES III (Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994) verilerine göre tüm yetişkinlerin % 1-2'inde DEA mevcuttur (65). Fonksiyonel demir eksikliği ise anemi olmaksızın demir eksikliği laboratuvar bulgularının olmasıdır (66,67). Anemi olmaksızın demir eksikliği kadınlarda özellikle premenapozal kadınlarda daha sık olup tüm kadınların %11'den fazlasında görülmektedir. Erkeklerde ise %4 civarında demir eksikliği görülmektedir. Yaşlı popülasyonda özellikle 65 yaş üzeri grupta demir eksikliği anemisi sıklığında artış izlenmektedir. 65 yaş üstündekilerin %12-17'inde demir eksikliği anemisi görülmektedir (68,69). Kadınlarda DEA'nin en sık nedeni ise kan kayıplarıdır (travmatik hemoraj, hematemez, melena, hemoptizi , ciddi menoraji, hematüri vb.) (70). Yetişkin hastalarda özellikle erkek hastalarda demir eksikliği varlığında gastrointestinal malignensiler ve intestinal lezyonlara bağlı kanamalar açısından dikkatli olunmalıdır (71). 9024 kişiyle yapılan NHANES-I çalışmasında, erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda DEA'ni takiben iki yıl içerisinde GİS malignite gelişme riskinin çok yüksek olduğu saptanmıştır (72). Bir başka çalışmada DEA saptanan 148 hastanın 18' nde (%12) malignite olduğu saptanmıştır (9).

DEA'nin tanısı , tedavisi ve takip edilmesi özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli sağlık hedeflerinden biridir (9). Hastanın öyküsünün, klinik semptom ve bulgularının incelenmesiyle çoğu kez önemli ipuçları elde edilmekle birlikte kesin tanıya varmak için bu ipuçlarının laboratuvar bulgularıyla değerlendirilmesi gerekir (3). DEA'nin tanısında demir metabolizması parametrelerini incelemeyen önce aneminin varlığı tespit edilmelidir. Anemik hastanın anemi nedeni araştırılırken serum hemoglobin miktarı, hematokrit düzeyi yanısıra eritrosit morfolojisi, retikülosit sayısı, lökosit sayısı ve trombosit sayısı mutlaka değerlendirilmelidir (3). Bizim çalışmamızda tüm grupların serum hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit değerleri Tablo 13' de verilmiştir.

Yaptığımız çalışmaya demir eksikliği anemisi olan 136 hasta dahil edildi. Fonksiyonel demir eksikliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan DEA grubunda medyan hemoglobin değeri 10 gr/dl idi. Kontrol grubu hariç tüm grupların serum hemoglobin ve hematokrit düzeyi normal sınırların altındaydı.

Demir eksikliği anemisi başlangıçta normositik olabilmekle birlikte tablo oturduğunda mikrositer anemi oluşturur (48). Çalışmaya alınan DEA ve talasemi hastalarında MCV, MCH ve MCHC normal sınırların altındayken, diğer gruplarda normal sınırlar içindeydi. Bu durum literatürle uyumluydu (67).

RDW (eritrosit dağılım genişliği), temelde anizositozun matematiksel olarak ifade edilmiş şekli olup demir eksikliği anemisi ile talaseminin ayırıcı tanısında önemli rol oynar. DEA'li olgularda RDW yükselirken, talasemide RDW normal olur. DEA' li olgularda RDW diğer parametrelerden önce anormalleşir (73-75). Yapılan bir çalışmada DEA' li olgularda ortalama RDW değeri 16 ± 1.8 (%94 sensitivite) olduğu saptanmıştır (69). Yaptığımız çalışmada DEA' li olgularda medyan RDW değeri % 18 idi. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında RDW değeri DEA'li olgularda daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktasını genelde serum demiri ve total demir bağlama kapasitesinin ölçümü oluşturur. Total demir bağlama kapasitesi, transferrinin indirekt ölçümü olup demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Serum demiri normal bireylerde 50-150 $\mu\text{g/dl}$ ' dir. Demir eksikliği anemisinde serum demir düzeyi düşük olur (18,45-52).Çalışmamızda demir eksikliği anemili olgularda medyan serum demir düzeyi 30.5 mg/dl olup diğer gruplara göre oldukça düşüktü. Bu

fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu.

Total demir bağlama kapasitesi ise normalde 300-360 $\mu\text{g/dl}$ ' dir. Demir eksikliği anemisinde bu değer normal değerlerin üzerinde olur. Çalışmamızdaki DEA'li olgularda medyan TDBK değeri 400 olup diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu.

(Serum demiri / TDBK) X 100 , transferrin saturasyonunu gösterir. Transferrin saturasyonu, sağlıklı bireylerde % 20-50 arasındadır. Demir eksikliği anemisinde transferrin saturasyonu % 20'nin altındadır (18,48-52). Yapılan bazı çalışmalarda transferrin saturasyonu < % 10 olan anemik hastalarda genellikle mutlak bir demir eksikliği anemisi saptanır (45,47). Çalışmaya katılan DEA' li olgularda medyan transferrin saturasyonu % 8 olup, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde düşüktü ($p<0.05$). Bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu.

Ferritin, intraselüler demir depo proteindir. Demir eksikliği anemisi tanısında altın standart kemik iliği incelenmesinde demir depolarının yokluğunu göstermek olmakla birlikte, kemik iliği incelemesi rutinde kullanılmadığından serum ferritin düzey tayininin diğer tetkiklere göre tanısal değeri daha yüksektir (22,50,52). Normal bireylerde serum ferritin düzeyi 40-200 mg/dl ' dir (45). Demir eksikliği anemisinde serum ferritin düzeyi düşük olarak saptanırken, kronik hastalık anemisinde serum ferritin düzeyi normal veya yüksek olmaktadır (48). Çalışmaya katılan DEA'li olgularda serum ferritin düzeyi 5 ng/ml olup diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde düşüktü ($p<0.05$). Bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu.

Kronik hastalık anemisi, tipik olarak inflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz bir hastalığın başlamasından 1-2 ay sonra ortaya çıkar. Hematokrit değeri genel olarak %25-40 arasında değişmekle birlikte olguların %20-30 da daha derin bir anemiyle karşılaşılabileceği bildirilmektedir. Genel olarak aneminin derecesiyle altta yatan hastalığın şiddeti arasında ilişki vardır (16,76,77). Çalışmaya katılan 50 KHA ' li hastada medyan serum hemoglobin düzeyi 10.5 gr/dl ve medyan hematokrit düzeyi % 31.7 idi. KHA, genellikle normokrom normositer anemiler içerisinde sınıflandırılır. Fakat mikrositöz ve hipokromide gözlenebilir. KHA' de mikrositözün derecesi demir

eksikliği anemisinde olduğu gibi düşük düzeylerde olmamakla birlikte MCV değerinin 72 fl altına inmesinin oldukça nadir olduğu belirtilmiştir (16). Çalışmamıza katılan KHA' li hastalarda medyan MCV değeri 87.5 fl olup bu durum literatürdeki sonuçlarla uyumluydu. Keskin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, DEA ile KHA olan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada MCV, MCH ve MCHC değerlerinin DEA 'li olgularda daha düşük olduğu saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızda KHA' li olgularda MCH ve MCHC değerlerinin DEA' li olgulara göre daha yüksek ve normal sınır aralığında olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlarla uyumludur. Besman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, kronik hastalık anemisinde RDW değerinin normal olduğu saptanmıştır (73, 79). Bizim çalışmamızda KHA'li olgularda medyan RDW değerinin %15 olduğu saptandı. KHA' de serum demir düzeyi normal veya düşük olarak saptanırken, total demir bağlama kapasitesi ise normal değerinden düşüktür (2). Çalışmamıza katılan KHA'li olgularda medyan serum demir düzeyi 65 mg/ dl, medyan TDBK düzeyi ise 258 olup normal sınırlardadır. Bu bulgular literatür verisi ile uyumludur. Kronik hastalık anemisi olan olgularda serum ferritin düzeyi normal veya yüksek olarak saptanmaktadır (2). Çalışmamıza katılan KHA'li olgularda medyan serum ferritin düzeyi 183 ng/ml olup normal sınırlardadır. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Talasemi, globin zinciri sentezinin kalıtsal bozukluğu olup mikrositer aneminin önemli nedenlerinden biridir. Talasemi tanısı normal globülin zinciri ve zincir bozukluklarının tanımlanmasına yönelik laboratuvar tetkikleri ile konur. Genellikle genetik mutasyona bağlı olarak asemptomatik hastada tesadüfen tanı konulabildiği gibi orta veya ağır derecede anemi tablosuyla ortaya çıkabilir (80). Diğer anemilerden farklı olarak aile hikayesi olabilir. Bu hastalarda demir depoları ve serum ferritin düzeyleri normaldir. Talasemi majör tanısı olan hastalarda kan transfüzyon sıklığına bağlı olarak demir parametreleri çok yüksek seviyelerde olabilir (2). Beta talasemili hastalarda HbA2 düzeyi normalden yüksek olarak saptanır. Bunun yanısıra eritrosit sayısı diğer hastalara göre daha yüksek olarak saptanır. Çalışmamıza katılan talasemili hastaların hepsi beta talasemiydi. Bu hastalarda literatürle uyumlu olarak MCV düzeyinin düşük, eritrosit sayısının yüksek olduğu saptanmıştır.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı aneminin tanısı inflamatuvar süreçlerin eşlik etmesinden dolayı oldukça zordur. Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen anemi

hemodiyaliz esnasındaki kayıplara, yetersiz eritropoetin sentezine bağı olabileceği gibi salınan sitokinlere bağı da olabilmektedir (20,77,81-83). Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen aneminin, diğ er anemi tiplerinden ayırımı oldukça zordur. Dünya Sağık Örgütü anemi tanımlamasına göre GFR< 25-30 ml/dk olan KBY hastalarının %90'a yakını anemiktir. Bu hastalarda serum hemoglobin düzeyi genellikle 10gr/dl'nin altındadır. Yapılan birçok çalışmada anemi, kronik böbrek hastalarında önemli mortalite sebeplerinden biridir (21-23). Anemilerin ayırıcı tanısında en önemli parametrelerden biri olan ferritin akut faz reaktantı olması nedeniyle, kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki inflamatuvar nedenlerden dolayı genellikle yüksek olarak saptanır (21-24, 77). Chuang ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yapmış olduğı bir çalışmada, serum ferritin düzeyinin <100 ng/ml olduğı durumlarda DEA varlığını değerlendirmede serum ferritin düzeyinin tanısal spesifitesinin %35,3, sensitivitesinin ise %78,4 olduğı saptanmıştır (84). Çalışmamıza alınan kronik böbrek yetmezliği olan anemik hastalarda medyan serum ferritin düzeyi 410 ng/ml'dir. Bu değer DEA li olgulara göre daha yüksek olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Bunun yanısıra KBY'e bağı anemisi olan hastaların serum ferritin düzeyinin kontrol grubu ve talasemi hastalarına göre daha yüksek olduğı, yapılan analizde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğı saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur. KHA'de inflamatuvar süreçlerden dolayı transfer saturasyonu da KBY' e bağı anemilerin diğ er anemi tiplerinden ayırt edilmesinde duyarlı değildir (85). Yapılan bir çalışmada transferrin saturasyonu <% 19 olan hastalarda DEA tanısında transferrin saturasyonunun spesifitesinin %58.8, sensitivitesinin %60.8 olduğı tespit edilmiştir (84). Bizim çalışmamızdaki KBY'e bağı anemik hastalarda medyan TSAT değeri %28 olup bu DEA'li olgulara göre daha yüksektir. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlarla uyumlu olarak bulundu.

Aneminin ayırıcı tanısında kullanılan eritrosit parametrelerinin ayırıcı tanıda yetersiz kalması, demir metabolizmasını gösteren konvansiyonel yöntemlerin çeşitli nedenlere bağı olarak yanlış değerlendirilmeleri önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Hemoglobin ve hematokrit düzeyi yaş, cinsiyet, ırk, rakım düzeyi, sigara kullanımı gibi durumlardan etkilenebilmektedir (4-15). Eritrosit sayısının ise anemilerin ayırıcı tanısında yeri çok kısıtlıdır. Talasemilere bağı anemilerin, diğ er nedenlere bağı anemilerden ayırıcı tanısındaki etkinliği dışında pek bir önemi yoktur.

Ayrıca lökositöz varlığında eritrosit sayısında yanlış sonuçlar ortaya çıkabileceğinden eritrosit sayısı anemilerin ayırıcı tanısında güvenilir parametrelerden biri değildir (3).

Ortalama eritrosit hacmi (MCV), demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Ancak demir eksikliği anemisinin erken dönemlerinde MCV' nin normal olabileceği gibi, kronik hastalık anemisi olan hastalarda düşük MCV değerlerini görmek mümkündür (16). Talasemilerde genellikle MCV değeri çok düşük saptanmaktadır. Ancak derin demir eksikliği anemisi olan hastalarda da çok düşük MCV değerleri görülebildiğinden ayırıcı tanı yapmak zorlaşmaktadır. Bunun yanısıra MCV; soğuk aglütinin, lökositöz ve hiperglisemi gibi durumlardan etkilenebildiğinden aneminin ayırıcı tanısında yanlış değerlendirilmelere yol açabildiği unutulmamalıdır (19,40)

MCH ve MCHC değerleri mikrositozun göstergeleridir. Demir eksikliği anemisinde genellikle mikrositoz olmasına rağmen normositoz olabilmesi ve kronik hastalık anemisinde mikrositozun görülebiliyor olması nedeniyle bu iki hasta grubunun ayırıcı tanısında güçlükler yaşanabilmektedir (16). Bunun yanısıra MCHC, hemogloblin üretiminde bozukluk olan hastalarda ayırıcı tanıda çok duyarlı değildir (41).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ise anizositozun göstergesi olup demir eksikliği anemisi ile talasemilerin ayırıcı tanısında önemli rol oynar. Ancak bu değer MCV üzerinden hesaplanan bir parametre olduğundan MCV değerinin yanlış olarak değerlendirildiği durumlarda yanlış sonuçlar elde edilebilmektedir (86). Bu durumdan dolayı anemilerin ayırıcı tanısını bu parametre üzerinden yapmak güvenilir olmayacaktır.

Kemik iliği incelemesinde kemik iliği aspiratının demir boyası ile boyanarak demir depolarının yokluğunun saptanması demir eksikliği anemisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (50). Ancak kemik iliği incelemesi invaziv, pahalı ve pratik olmayan bir işlem olduğundan anemilerin ayırıcı tanısında rutinde yapılması önerilmemektedir. Aneminin yanısıra kemik iliğinin infiltrasyonunu düşündürecek bulguların olduğu durumlarda (Tablo 10) kemik iliği incelemesi yapılması önerilmektedir (19). Çalışmaya alınan hasta gruplarından hiçbirine kemik iliği incelemesi yapılmamıştır.

Demir metabolizması parametrelerinin farklı nedenlere bağlı olarak etkilenmesi anemilerin ayırıcı tanısında yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir. Serum demir düzeyindeki düşüklük hem demir eksikliği anemisinde hem de kronik hastalık anemisinde görülebildiğinden nonspesifik bir bulgudur (44). Ayrıca serum demir düzeyinin nefrotik sendrom ve vitamin B12 tedavisinin erken dönemlerinde de düşük olarak saptanabileceği ayırıcı tanıdaki diğer dezavantajlarıdır (19). TDBK, transferrinin indirekt ölçümüdür. Serum transferrini negatif akut faz reaktantı olması ve karaciğerden sentezlenmesi nedeniyle inflamatuvar ve karaciğer hastalıklarından etkilenebilmektedir. Bunun yanısıra gebelik ve oral kontraseptif kullanımı da transferin düzeyini artırabilmektedir (18). Bu durumların varlığında aneminin ayırıcı tanısında TDBK'nin değerlendirilebilmesi oldukça zordur. Transferrin saturasyonu (TSAT) ise serum demir düzeyi ve total demir bağlama kapasitesinden hesaplanan bir parametre olduğundan her iki parametrenin etkilenebildiği durumlarda yanlış sonuçlar elde edilebilmektedir. Bunun yanısıra diurnal değişiklikler ve inflamasyon varlığında TSAT' in etkilenmesi önemli diğer dezavantajıdır (25).

Serum ferritin düzeyi, özellikle DEA ile KHA'nin ayırıcı tanısında kemik iliği incelemesinden sonraki tanısal değeri en yüksek olan demir metabolizması parametresidir (22, 50-52). Ferritin, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktantı olduğundan karaciğer hastalıklarında, infeksiyöz durumlarda, inflamatuvar hastalıklarda ve malignite varlığında serum ve plazma düzeyi yükselmektedir. Bu durumdan IL-1 ve TNF gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımının sorumlu olduğü tespit edilmiştir (53). Bu nedenle serum ferritin düzeyinin etkilenebildiği durumlarda aneminin ayırıcı tanısında bu parametrenin değerlendirilmesi oldukça güç olmaktadır (20-24). Yapılan bir çalışmada, serum ferritin düzeyinin 10-15 mg/dl'den düşük olduğü hastalarda DEA tanısında serum ferritin düzeyi spesifitesinin %99, sensitivitesinin %59 olduğü saptanmıştır (54). Türkiye' de yapılan bir çalışmada, serum ferritin düzeyinin kemik iliği demir deposunu göstermede etkili olduğü ancak demir eksikliğinin eşlik ettiği kronik bir hastalığın varlığında demir deposunu değerlendirmek için düzeltme yapılmasının gerekli olduğü ileri sürülmüştür (73). Hallberg ve arkadaşlarının yapmış olduğü bir çalışmada, <15 mg/dl serum ferritin düzeyinin DEA tanısındaki sensitivitesinin düşük olduğü, serum ferritin düzeyi 15 mg/dl'den fazla olan bayanların

%25'inde ise kemik iliği incelemesinde demir depolarının olmadığı saptanmıştır (55). Bunun yanısıra yapılan 2 ayrı çalışmada, infeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerin dışlandığı durumlarda tanıda serum ferritin düzeyinin sınır değeri 30 mg/dl olarak kabul edildiğinde sensitivitesinin %92, spesifitesinin %98 olduğu; sınır değeri 41 mg/dl olarak kabul edildiğinde ise spesifite ve sensitivitesinin %98 olduğu tespit edilmiştir (87,88). Ayrıca hipotiroidi ve C vitamini eksikliği gibi durumlarda serum ferritin düzeyinin normalden düşük olarak saptanabilmesi diğer dezavantajlarıdır (56).

Aneminin ayırıcı tanısında kullanılan bu konvansiyonel parametrelerin çeşitli durumlara bağlı olarak yanlış değerlendirilmelere sebep olması, ek kan örneği ve maliyet gerektirmesi nedeniyle daha hassas, ucuz ve pratik tetkiklerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda otomatik kan sayımı cihazlarının gelişmesi neticesinde anemi ayırıcı tanısında yeni laboratuvar parametreleri yerini almaya başlamıştır (26-34). Bu parametrelerin en önemlileri RSf, LHD ve MAF' dir.

RSf (Red cell Size Factor), hem matür hem de immatür eritrositlerin volümünü gösteren bir parametredir. Retikülositler, immatür eritrositlerin göstergesidir (57). Urrechaga E ve ark.'nın 449 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada, retikülosit sayısı ölçümünün ve hücre karakteristیکlerini belirlemenin eritropoezi göstermede, hücre içi hemoglobin düzeyindeki akut ve kronik değişiklikleri tespit ve takip etmede oldukça etkin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle RSf' nin eritropoetik aktivite ve hemoglobinizasyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (30). Bu çalışmada, RSf değerleri (referans aralığı: 91.1-114.4 fl) DEA olan hastalarda 88.1fl, KHA' da 108.9 fl, talasemilerde 79fl, KBY'e bağlı anemide 110.8fl ve normal grupta 100.9fl olarak saptanmıştır. Yapılan ROC analizinde, DEA'li olgular için RSf kesme (cutoff) değerinin 87.7 fl (%99.4 sensitivite, %90.6 spesifite) olduğu, RSf < 87.7 fl değerinin DEA için ayırıcı olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda RSf'nin DEA tanısı ve tedavisinin takibinde uygun bir parametre olduğu tespit edilmiştir (30). Bizim çalışmamızda, DEA'li olgularda RSf değeri 81.25 fl iken, KHA' da 99.69 fl, talasemilerde 70.48 fl, KBY'e bağlı anemilerde 98.55 fl ve normal olan grupta 97.09 fl olduğu saptanmıştır. Yapılan ROC analiziyle RSf için kesme noktasının (cutoff) 90.78 fl (AUC:0.992, % 94.85 sensitivite, % 98.19 spesifite) olduğu, RSf < 90.78 fl değerinin DEA için ayırt edici olduğu saptanmıştır. Bizde, DEA'sinin diğer anemi

nedenlerinden ayırıcı tanısında RSf'nin oldukça güvenilir bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Talasemi ile diğer anemi nedenlerinin ayırıcı tanısında da RSF değerinin önemi araştırılmıştır. Urrechaga E ve ark.'nin yapmış olduğu bir çalışmada talasemi ile DEA'nin ayırıcı tanısında RSf'nin etkili olduğu gösterilmiştir (30). Esda HY Ng ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada da, talasemi taşıyıcıları ile DEA'nin ayırıcı tanısında yeni eritrosit parametrelerinin yeri incelenmiş ve DEA'li hastalarda RSf değerinin talasemik hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda DEA ile talasemilerin ayırıcı tanısında RSf'nin etkili olduğu sonucuna varılmıştır (32). Bizim çalışmamızda da, RSf değerinin talasemi hastalarında DEA'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre RSf, talasemi ile DEA ayırıcı tanısında etkili bir parametredir ve bu bulgumuz literatür ile uyumludur.

Urrechaga E. ve arkadaşlarının 382 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada, akut faz cevabı olmayan DEA ile akut faz cevabı olan DEA hastalarında RSf değerlerinin benzer olduğu gösterilmiştir. RSf için referans aralığın 91.1-106.9 fl olarak belirlendiği bu çalışmada, akut faz yanıtı olmayan DEA' li hastalarda RSf değerinin 84.7, akut faz yanıtı olan DEA'li olgularda ise 88.1 fl olduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bu çalışmada KHA' li hastalarda RSf değerinin 108.9 fl, KBY'li anemik hastalarda 110.6 fl ve normal grupta 100.9 fl olduğu saptanmıştır. Yazarlar, RSf'nin DEA ile diğer nedenlere bağlı anemilerin ayırıcı tanısında güvenilir olduğu ancak KHA ile KBY'e bağlı aneminin ayırıcı tanısında faydalı olmadığı; RSf'nin DEA tanısında diğer tüm parametrelere göre sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğunu ileri sürülmüştür (29). Bizim çalışma sonuçlarımızda, RSf'nin DEA ile KHA ayırıcı tanısında etkin olduğu ancak KHA ile KBY' e bağlı anemilerin ayırıcı tanısında faydalı olmadığı lehinindedir.

Pantelis O. ve arkadaşlarının 202 anemik hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada (49 ülseratif kolit, 51 crohn hastalığı ve 102 DEA) demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısında RSf'nin güvenilir bir parametre olduğu (% 83 sensitivite, %82 spesifite), RSf için kesme (cutoff) değerin 98.6 fl olduğu ve RSf ile CRP arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda

inflamasyon varlığında DEA ile KHA'ni ayırt etmede RSf'nin en iyi belirteç olduğu ileri sürülmüştür (33). Bu çalışma ile benzer olarak, bizim çalışmamızda da DEA ile KHA 'ni ayırt etmede RSf' nin güvenilir olduğu saptanmıştır.

LHD (Low Hemoglobin Density), ortalama eritrosit volümü konsantrasyonu (MCHC) kullanılarak hesaplanan bir parametredir (27,61). Literatürde demir eksikliği anemili olgularda LHD' nin normal sınırların üzerinde olduğu belirtilmektedir. Urrechaga E. ve ark.'nın 449 hasta ile yapmış olduğu çalışmada, LHD'nin uzun süreli demir düzeyini ve intraselüler hemoglobin sentezine giren demir miktarını belirlemek için uygun bir parametre olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ortalama LHD değeri DEA' de %27.3 , beta talasemide %7.1, kronik hastalık anemisinde %8.1 ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemilerde %10.6 olarak saptanmıştır (referans aralığı %0-4,4). DEA ile diğer nedenlere bağlı anemilerin LHD değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bu çalışmada, ROC analizi ile LHD için kesme (cutoff) değeri %4 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada beta talasemili hastalarda LHD değerinin normalin üstünde saptanmasının globin sentez zincirinde defekte bağlı olarak yetersiz eritropoez nedeniyle olabileceği ileri sürülmektedir. Talasemili hastaların LHD değerlerinin KHA'li olgulara yakın olduğu, DEA'li olgulara göre ise daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bunun yanısıra kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemili hastalardaki LHD düzeyinin DEA'li olgulara göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, LHD'nin demir düzeyini ölçmede ve ayırıcı tanıda oldukça etkili, ucuz ve ek kan örneği gerektirmeyen bir parametre olduğu saptanmıştır (27). Urrechaga ve arkadaşlarının 350 hasta ile yapmış olduğu başka bir çalışmada, LHD'nin DEA, KHA ve KBY' e bağlı aneminin ayırıcı tanısındaki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada, ortalama LHD değeri DEA'li olgularda normal sınırların üzerinde saptanmış olup DEA ile diğer nedenlere bağlı anemisi olan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve LHD için kesme (cutoff) değeri ROC analizi ile % 5.5 (%88.6 sensitivite, %76.9 spesifite) olarak tespit edilmiştir. (28). Bu çalışma ile uyumlu olarak, bizim sonuçlarımıza göre de, DEA'li hastalarda LHD düzeyinin normal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı yazarın İspanya'da 382 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada, LHD için optimal kesme (cutoff) değerinin %6.0 olduğu (%96.6 sensitivite, % 83.2 spesifite) bulunmuştur. DEA, KHA ve KBY'e bağlı anemisi olan hastaların karşılaştırılmasında

gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. Bunun yanısıra LHD'nin akut faz cevabından etkilenmediği belirtilerek inflamasyon varlığında demir eksikliğini saptamada oldukça etkin olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak; LHD'nin demir düzeyi, eritropoetik aktivitenin belirlenmesinde, demir eksikliği anemisinin diğer nedenlere bağlı anemi tiplerinden ayırt edilmesinde ve demir eksikliği anemisi tedavisinin takibinde güvenilir bir parametre olduğu gösterilmiştir (29). Çalışmamızda medyan LHD değerleri; DEA'li olgularda % 37.66 iken, KHA'de %6.7, beta talasemili hastalarda %21.23, KBY'e bağlı anemilerde % 2.73, sağlıklı kontrol grubunda ise % 6.7 olarak belirlendi. ROC analizi ile LHD için kesme (cutoff) değerinin % 6.71 (AUC: 0.906, %91.1 sensitivite, % 81.33 spesifite) olduğu saptandı.

Bizim çalışma sonuçlarımıza göre, DEA ile diğer nedenlere bağlı anemilerin (talasemi hariç) ayırıcı tanısında LHD güvenilir bir parametredir. Ayrıca talasemi ile KBY'e bağlı anemi kronik hastalık anemisi ve kontrol grubu arasındaki ayırıcı etki olduğu saptanmıştır.

MAF (Microcytic Anemia Factor), anormal kırmızı küre çeşitlerinin tespit edilmesinde kullanılan, eritrosit boyutu ve hemoglobin içeriğinden hesaplanan bir parametredir (62,63). Literatürde MAF'ın kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Dopsaj V. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, MAF'ın demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada DEA'li olgularda MAF değerinin KHA'li olgulara göre daha düşük olduğu bulunmuştur (26). Ayrıca Dopsaj V. ve arkadaşlarının 142 atletle yapmış olduğu başka bir çalışmada, demir eksikliği olanlarda MAF değeri 13.03 (%72.6 sensitivite, % 57.3 spesifite) olarak saptanmıştır. Yapılan ROC analizi ile MAF için kesme (cutoff) değeri 11.4 olarak belirlenmiştir (%61.5 sensitivite, % 93 spesifite). Bu çalışmanın sonucunda yazarlar, MAF değerinin demir eksikliğini evrelerini belirlemede, vücut demir düzeyini saptamada oldukça etkin ve ucuz bir parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir (64). Bizim çalışmamızda, ortalama MAF değerleri DEA olan hastalarda 7.1, talasemilerde 6.69, kronik hastalık anemisinde 9.12, KBY'e bağlı anemili hastalarda 8.71 ve kontrol grubunda ise 12.19 idi. ROC analizi ile MAF için kesme (cutoff) değeri 10.14 (AUC: 0.993, %97.06 sensitivite, %96.99 spesifite) olarak saptandı. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre MAF, DEA ve talaseminin diğer anemilerden ayırıcı tanısında kullanılabilecek etkin bir

parametredir. Bu sonuçlar kısıtlı literatür sonuçları ile benzerdir. Ayrıca MAF'ın talasemi ile diğer anemi nedenlerinin ayırıcı tanısında kullanılabileceği ilk kez bizim çalışmamızda gösterilmiştir.

Transferrin / Logaritmik Ferritin (T/LF) değerinin anemi tanısında kullanılabileceğini gösteren literatürde tek bir çalışma vardır. Castel R. ve arkadaşlarının 2084 anemik hasta ile yapmış olduğu bu çalışmada, T/LF değerinin demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısında kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan ROC analiziyle kesme noktasının 170 (AUC:1.00, %100 sensitivite ve spesifite) olarak saptandığı bu çalışmada, DEA' li olguların sonuçlarının bu değer üzerinde, kronik hastalık anemili olguların sonuçlarının ise bu değer altında olduğu bulunmuştur (34). Yapmış olduğumuz çalışmada, medyan T/LF değerleri DEA olan hastalarda 198.86, talasemilerde 51.31, kronik hastalık anemisinde 40.39, KBY'e bağlı anemili hastalarda 27.02 ve kontrol grubunda ise 60.75 idi. ROC analizi ile T/LF için kesme (cutoff) değer 87.91 olarak (AUC:0.999, % 100 sensitivite, % 98.19 spesifite) saptanmıştır. Grupların T/LF açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, KBY'e bağlı anemi ile talasemi ve kontrol grubu ve KHA ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre T/LF'nin DEA ayırıcı tanısında oldukça etkin, ucuz , güvenli bir parametre olduğu saptanmıştır.

Çalışma sonuçlarımıza göre RSf, LHD ve MAF değerlerinin DEA tanısında, diğer nedenlere bağlı anemilerden ayırt edilmesinde oldukça ucuz, pratik, ek kan örneği gerektirmeyen etkin parametreler olduğu saptanmıştır. Bunun yanısıra T/LF değerinin diğer parametrelerle birlikte DEA tanısında, ayırıcı tanısında kullanılabilecek güvenli bir parametre olduğu tespit edilmiştir. Gelecekte bu parametrelerle ilgili çalışmaların sayısı arttıkça, bu parametrelerin demir eksikliği anemisinin tanısındaki önemi ve yeri daha iyi anlaşılacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya demir eksikliği anemisi(DEA) olan 136, kronik hastalık anemisi olan 50 hasta, kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemisi olan 56 hasta, beta talasemisi olan 34 hasta ve kontrol grubu olarak anemisi olmayan 166 hasta olmak üzere toplam 442 hasta dahil edildi.

2. Çalışmaya alınan hastaların çoğu kadın cinsiyetindeydi (%82.6). Cinsiyet açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı($p>0.05$).

3. Yaş açısından grupların karşılaştırılmasında DEA ile KHA ($p<0.05$), DEA ile KBY'e bağlı anemi ($p<0.05$), KHA ile beta talasemi ($p<0.05$), KBY'e bağlı anemi ile KHA ($p<0.05$), KBY'e bağlı anemi ile beta talasemi ($p<0.05$), KHA ile kontrol grubu ($p<0.05$), KBY'e bağlı anemi ile kontrol grubu ($p<0.05$) arasında fark olduğu saptandı.

4. Grupların serum hemoglobin açısından karşılaştırılmasında DEA ile kontrol grubu, KHA ile kontrol grubu, KBY'e bağlı anemi ile kontrol grubu ve talasemi ile kontrol grubu arasında fark olduğu saptandı ($p<0.05$).

5. Grupların hematokrit açısından karşılaştırılmasında DEA ile kontrol grubu, KHA ile kontrol grubu, KBY'e bağlı anemi ile kontrol grubu ve talasemi ile kontrol grubu arasında fark olduğu saptandı ($p<0.05$).

6. Grupların eritrosit sayısı açısından karşılaştırılmasında talasemi ile tüm gruplar, DEA ile KBY'e bağlı anemi grubu ve DEA ile KHA grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

7. Grupların MCV açısından karşılaştırılmasında DEA ile kontrol grubu, DEA ile KHA grubu, DEA ile KBY'e bağlı anemi, talasemi KHA, talasemi ile kontrol grubu ve talasemi ile KBY'e bağlı anemi gruplar arasında fark olduğu saptandı ($p<0.05$).

8. Grupların MCH açısından karşılaştırılmasında DEA ile kontrol grubu, DEA ile KHA grubu, DEA ile diğer tüm gruplar, KHA ile talasemi , KBY' e bağlı anemi ile talasemi, ve kontrol grubu ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu saptandı ($p<0.05$).

9. Grupların MCHC açısından karşılaştırılmasında DEA ile KHA grubu, DEA ile kontrol grubu, DEA ile KBY'e bağlı anemi, talasemi ile KHA, talasemi ile kontrol

grubu,talasemi ile KBY' e bağlı anemi ve KHA ile KBY' e bağlı anemi grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

10. Grupların RDW açısından karşılaştırılmasında DEA ile KHA grubu, DEA ile kontrol grubu, DEA ile KBY'e bağlı anemi, talasemi ile KHA, talasemi ile kontrol grubu, KHA ile kontrol grubu, talasemi ile KBY' e bağlı anemi ve kontrol grubu ile KBY' e bağlı anemi grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

11. Grupların lokosit açısından karşılaştırılmasında sadece DEA ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Gruplar arasında fark olmasına rağmen tüm grupların lokosit değerleri normal değerler aralığındaydı.

12. Grupların trombosit açısından karşılaştırılmasında DEA ile kontrol grubu, KHA ve KBY'e bağlı anemi grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Gruplar arasında fark olmasına rağmen tüm grupların trombosit değerleri normal değerler aralığındaydı.

13. Grupların MRV açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, talasemi ile tüm gruplar ve KBY'e bağlı anemi ile KHA grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

14. Grupların transferrin açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, kontrol grubu ile KHA ve KBY'e bağlı anemi ile tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

15. Grupların serum demir düzeyi açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, kontrol grubu ile KHA ve KBY'e bağlı anemi grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

16. Grupların total demir bağlama kapasitesi (TDBK) açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, kontrol grubu ile KHA, KBY'e bağlı anemi ve talasemi grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

17. Grupların transferrin saturasyonu (TSAT) açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

18. Grupların serum ferritin düzeyi açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, kontrol grubu ile KHA, KBY'e bağlı anemi ve talasemi grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

19. Grupların RSf açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, talasemi ile tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

20. Yapılan korelasyon analizine göre RSf ile MAF, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında pozitif korelasyon; LHD, T/LF, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

21. Bu çalışmada yapılan ROC analizi ile cutoff (kesme noktaları) belirlendi. Bu analize göre DEA hastalarında RSf'nin kesme noktasının 90.78 fl (AUC:0.992, %94.85 sensitivite, %98,19 spesifite) olduğu saptandı.

22. Grupların LHD açısından karşılaştırılmasında DEA ile talasemi grubu hariç olmak üzere tüm gruplar, talasemi ile DEA hariç olmak üzere tüm gruplar ve KHA ile KBY' e bağlı anemi grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

23. Yapılan korelasyon analizine göre LHD ile MAF, RSf, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında negatif korelasyon; T/LF, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

24. Bu çalışmada yapılan ROC analizi ile cutoff (kesme noktaları) belirlendi. Bu analize göre DEA hastalarında LHD'nin kesme noktasının % 6.71 (AUC:0.906, %91.1 sensitivite, % 81.33 spesifite) olduğu saptandı.

25. Grupların MAF açısından karşılaştırılmasında DEA ile talasemi grubu hariç olmak üzere tüm gruplar, talasemi ile DEA hariç olmak üzere tüm gruplar, kontrol grubu ile tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

26. Yapılan korelasyon analizine göre MAF ile RSf, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında pozitif korelasyon; T/LF, LHD, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

27. Bu çalışmada yapılan ROC analizi ile cutoff (kesme noktaları) belirlendi. Bu analize göre DEA hastalarında MAF'ın kesme noktasının 10.14 (AUC:0.993, %97.06 sensitivite, % 96.99 spesifite) olduğu saptandı.

28. Grupların T/LF açısından karşılaştırılmasında DEA ile tüm gruplar, KBY'e bağlı anemi ile talasemi ve kontrol grubu ve KHA ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

29. Yapılan korelasyon analizine göre T/LF ile RSf, MAF, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, MRV, serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT) arasında negatif korelasyon; LHD, RDW, TDBK ve transferrin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

30. Bu çalışmada yapılan ROC analizi ile cutoff (kesme noktaları) belirlendi. Bu analize göre DEA hastalarında T/LF'nin kesme noktasının 87.91 (AUC:0.999, % 100 sensitivite, % 98.19 spesifite) olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
2. Stanley L Schrier. UpTo Date . In: Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult (Çevrimiçi), <http://www.uptodate.com/home>, 18 Ekim 2013
3. Nuran A. Erişkinde Anemilere Yaklaşım. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu*; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 9-16
4. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Bennett CL, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6:536.
5. Jacob G, Raj SR, Ketch T, et al. Postural pseudoanemia: posture-dependent change in hematocrit. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:611.
6. Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, et al. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion* 2006; 46:365.
7. Ruíz-Argüelles GJ. Altitude above sea level as a variable for definition of anemia. *Blood* 2006; 108:2131; author reply 2131.
8. Stewart RD, Baretta ED, Platte LR, et al. Carboxyhemoglobin levels in American blood donors. *JAMA* 1974; 229:1187.
9. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, et al. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol* 2005; 78:108.
10. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107:1747.
11. Garn SM, Ryan AS, Abraham S, Owen G. Suggested sex and age appropriate values for "low" and "deficient" hemoglobin levels. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1648.
12. Reed WW, Diehl LF. Leukopenia, neutropenia, and reduced hemoglobin levels in healthy American blacks. *Arch Intern Med* 1991; 151:501.
13. Perry GS, Byers T, Yip R, Margen S. Iron nutrition does not account for the hemoglobin differences between blacks and whites. *J Nutr* 1992; 122:1417.
14. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006; 119:327.

15. Robins EB, Blum S. Hematologic reference values for African American children and adolescents. *Am J Hematol* 2007; 82:611.
16. Means RT. Anemias Secondary to Chronic Disease and Systemic Disorders Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B.(Edn). *Wintrobe's Clinical Hematology.11th edition* Lippincott Williams-Wilkins. 2004: 1445-1465.
17. Kotisaari S., Romppanen J., Penttilä I. & Punnonen K. The Advia 120 red blood cell and reticulocyte indices are useful in diagnosis of iron-deficiency anemia. *European Journal of Hematology* 2002, 68, 150–156
18. Bridges KR, Seligman PA. Disorders of iron metabolism. In: *Blood: Principles & Practice of Hematology*, Handin RI, Lux SE, Stossel TP (Eds), 1995. p.ch.49.
19. Burhan F. Anemide Çevresel Kanın İncelenmesi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu*; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 17-22
20. Allan B Schartz, Vinod prasad,Jaslot Garcha. Anemia of chronic Kidney Disease: A combined effect of marginal iron stores and erythropoietin deficiency. *Nephrol Dialysis and Transplantation* 2004. Vol 33 No 12, pp 758-767
21. Lipschitz DA,Cook JD,Finch CA;A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Eng J Med* 1974, 290;1213-1216
22. Finch CA,Bellotti V,Stray S , Lipschitz DA: Plasma ferritin determination as a diagnostic tool . *West Ind J Med* 1986, 145:657-663
23. Schaefer RM, Schaefer L: The hypochromic red cells: A new parameter for monitoring of iron supplementation during EPO therapy. *J Perinat Med* 1995 23:83-88
24. Ali MA, Luxtan AW, Walker WHC, Serum ferritin concentration and bone marrow iron studies: a prospective study. *Can Med Assoc J* 1978; 118:945-946

25. Fishbane S, Galgano C, Langley R.C. Jr, Canfield W. & Maesaka J.K. (1997) Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney International* 52, 217–222
26. Dopsaj V, Mikovic-Golubovic G, Martinovic J, Kalimanovska-Ostic D: Evaluation of derived Coulter red blood cell parameters for the assessment of iron deficiency in adults with congenital heart disease. *International J of Laboratory Hematology* 2012,34,461-472
27. Urrechaga E. The new mature red cell parameter, low hemoglobin density of the Beckman-Coulter LH 750: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency. *International J of Laboratory Hematology* 2010, 32, 144-150
28. Urrechaga E, Unceta M, Borque L, Escanero JF. Low hemoglobin density of iron availability. *International J of Laboratory Hematology* 2012,34,47-51
29. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and Reticulocyte Indices on the LH750 as Potential Markers of Functional Iron Deficiency. *Anemia* 2010,doi: 10.155/2010/625919
30. Urrechaga E. Clinical utility of the new beckman-coulter parameter red blood cell size factor in the study of erythropoiesis. *International J of Laboratory Hematology* 2009, 31, 623-629
31. Osta V, Caldirola MS, Fernandez M, Marcone MI, Tissera G, Pennesi S, Ayuso C. Utility of new mature erythrocyte and reticulocyte indices in screening for iron-deficiency anemia in a pediatric population. *International J of Laboratory Hematology* 2013; 35(4):400-5
32. Esda H Y Ng, Junior H W L, Lau Y S, Edmond S K Ma. Evaluation of new red cell parameters on Beckman Coulter DxH800 in the detection of iron deficiency and thalasaemia carrier. *International Society for Laboratory Hematology* 2013
33. Oustamanolakis P, Koutroubakis I E, Messaritakis I, Kefalogiannis G, Niniraki M, Kouromalis EA. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the

evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011;5, 295-300

34. Castel R, Tax M G, Droogendijk J, Leers M P G, Beukers R, Levin M D, Sonnoveld P, Berendes P B. The transferrin / log(ferritin) ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(8)
35. Stanley L Schrier. UpToDate . In: Approach to the adult patient with anemia. (Çevrimiçi), <http://www.uptodate.com/home>, 17 Eylül 2013
36. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2011; 171:1646.
37. Koch CG, Li L, Sun Z, et al. Hospital-acquired anemia: Prevalence, outcomes, and healthcare implications. *J Hosp Med* 2013; 8:506.
38. Zafer B. Anemili Hastada Ayırıcı Tanı Rehberi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu*; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 107-116
39. Büyükaşık Y. Anemi: Genel Kavramlar ve Klinik Yaklaşım. (Çevrimiçi), <http://www.hematoloji.hacettepe.edu.tr/akademikdersler/anemi.pps>, 5 Şubat 2014
40. Weiss GB, Bessman JD. Spurious automated red cell values in warm autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 1984; 17:433.
41. Robert S. Hillman, Kennet A. Ault, Michel Leporrier, Henry M R. Anemiye Klinik Yaklaşım In: Özcan M, Ören H, Arat M, Demir M, Soysal T, Özkalemkaş F, Sönmez M. *Klinik Uygulamada Hematoloji*, 5.baskı, 2012, s. 14-19
42. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Mass Publishing Co., 1999.
43. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, Eds. *William's Hematology*, Fifth Edition. Mc Graw Hill, 1995.
44. Robert S. Hillman, Kennet A. Ault, Michel Leporrier, Henry M R. Demir Eksikliği Anemisi In: Özcan M, Ören H, Arat M, Demir M, Soysal T, Özkalemkaş F, Sönmez M. *Klinik Uygulamada Hematoloji*, 5.baskı, 2012, ss. 22-23
45. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19:6.

46. Lok CN, Loh TT. Regulation of transferrin function and expression: review and update. *Biol Signals Recept* 1998; 7:157.
47. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306:1520.
48. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, Reusser ME. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986; 68:726.
49. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*, 2nd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 1995.
50. Fairbanks VF. Laboratory testing for iron status. *Hosp Pract* 1990; 26:17.
51. Zanella A, Gridelli L, Berzuini A, et al. Sensitivity and predictive value of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med* 1989; 113:73.
52. McMahon LF Jr, Ryan MJ, Larson D, Fisher RL. Occult gastrointestinal blood loss in marathon runners. *Ann Intern Med* 1984; 100:846.
53. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90:4979.
54. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7:145.
55. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993; 85:787.
56. Birsen B. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu*; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 23-32
57. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000;46(Suppl IV):1-5

58. Brugnara C. (2000) Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 37, 93–130
59. Macdougall I.C., Cavill I., Hulme B., Bain B., Mcgregor E., Mckay P., Sanders E., Coles G.A. & Williams J.D. Detection of functional iron-deficiency during erythropoietin treatment – a new approach. *British Medical Journal* 1992, 304, 225–226.
60. Mast A.E., Blinder M.A., Lu Q., Flax S. & Dietzen D.J. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002, 99, 1489–1491.
61. Weiss G. & Goodnough L. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine* 2005, 325, 1011–1023.
62. Braasch E., Ludewig S. & Smettan S. Management of anemia in patients under hemodialysis and EPO therapy. Utility of new hematological parameters and serum EPO. *International Journal of Laboratory Hematology* 2007, 29, 46–77.
63. Urrechaga E., Ajuria I., Bereciartua E., Borque L. & Escanero J. Microcytic Anemia Factor (Maf) In The Study of Iron Metabolism. *International Journal of Laboratory Hematology* 2010, 32, 94–95.
64. Dopsaj V, Martinovic J, Dopsaj M. Early detection of iron deficiency in elite athletes: could microcytic anemia factor (Maf) be useful? *International J of Laboratory Hematology* 2014; 36(1):pp 37-44
65. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973.
66. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116:4754.
67. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161:639.
68. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263.
69. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:159.

70. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226:349.
71. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111:439.
72. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002; 113:276.
73. Abdullah A. Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisinin Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndeksleri, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Serum Ferritin Düzeylerinin Değeri. *Dicle Tıp Dergisi*, 2007 Cilt: 34, Sayı :2, (88-93)
74. McClure S, Custer E, Bessman D. Improved Detection of Early Iron Deficiency in Nonanemic Subjects. *JAMA*. 1985; 253: 7; 1021-1023.
75. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved Classification of Anemia by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:3;322-326
76. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96
77. Sears DA. Anemia of Chronic Disease. *The Medical Clinics of North America* 1992; 76 :3;567-579.
78. Keskin A, Türk T, Sermez Y, Polat A. Mikrositik Anemilerde Eritrosit İndeksleri. *XXVI Ulusal Hematoloji kongre kitapçığı* . 1998: 174.
79. Baynes RD. Red blood cell distribution width in the anemia secondary to tuberculosis. *Am J Clin Pathol* 1986.85:2;226-229.
80. Robert S. Hillman, Kennet A. Ault, Michel Leporrier, Henry M R. Demir Eksikliği Anemisi In: Özcan M, Ören H, Arat M, Demir M, Soysal T, Özkalemkaş F, Sönmez M. *Klinik Uygulamada Hematoloji*, 5.baskı, 2012, s. 65-66
81. Konijn AM, Hershko C: Anemia of inflammation and Chronic Disease, in iron in immunity, cancer and inflammation, edited by De Souza M, Brock JH, Chechister, *John Wiley and sons*,:111-143. 1989
82. Sunder-Plausmann G,Horl WH, Spitzauer S .The dilemma of evaluating iron status in dialysis patients-limitations of available diagnostic procedures. *Nephrol Dial Transplant*; 12:1575-1580,1997

83. Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Callender ST et al. Iron metabolism in hemodialysis patients. *QJ med*; 48:369-391, 1979
84. Chuang CL, Lui RS, Wei YH, Huang TP et al. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte hemoglobin content and high fluorescence reticulocyte count in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*; 18:370-7, 2003.
85. Vidyashankar P, Alan F. Almeida, Niwruiti K. Hase, Arun Halankar, Harinakshi Rai, Sadanand Bhusari. Diagnosis Of Iron Deficiency Of Chronic Kidney Disease : Validity Of Iron Parameters, Reticulocyte Hemoglobin Content (CHR) and Hypochromic Red Cells in inflammatory state. *Int J Cur Res Rev*, 2013/ Vol 5(21)
86. Morris MW, Williams WJ, Nelson DA. Automated blood cell counting. In: *Williams' Hematology*, 5th ed, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 1995. p.L3.
87. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45.
88. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052.

