

TC  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ ile PROHEPSİDİN ve SOLUBLE  
TRANSFERİN (sTfR) RESEPTÖRÜNÜN İLİŞKİSİ

Dr.Nulifer ÖNDER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2010



TC  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ ile PROHEPSİDİN ve SOLUBLE  
TRANSFERİN (sTfR) RESEPTÖRÜNÜN İLİŞKİSİ

Dr.Nulifer ÖNDER

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof.Dr. Necat Akdeniz AKĐÜN

ESKİŞEHİR

2010

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Nulifer ÖNDER'e ait "Demir eksikliği anemisi ile prohepsidin ve soluble transferin reseptörünün (sTfR) ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 01.09.2010

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Necat Akdeniz AKGÜN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr.Özcan BÖR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç.Dr.Bilal YILDIZ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tezime verdikleri katkı ve desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Necat Akdeniz AKGÜN'e, Doç. Dr. Bilal YILDIZ'a, projeyi destekleyen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'ne teşekkür ederim.

## ÖZET

**Önder, N. Demir eksikliği anemisi ile prohepsidin ve soluble transferrin reseptörünün (sTfR) ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Bu çalışma demir eksikliği anemisi ile prohepsidin ve soluble transferrin reseptörünün (sTfR) ilişkisi araştırılmak için yapıldı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, yaşları bir ile on sekiz arasında değişen, demir eksikliği anemisi (DEA) saptanan 111 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan DEA tanısı anında ve ferroglinin sülfat ile üç aylık tedaviden sonra, tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma, serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), transferrin, transferrin saturasyon yüzdesi (TSY), ferritin, prohepsidin ve sTfR parametreleri için kan örnekleri alındı. Hastaların DEA tedavisi öncesi prohepsidin ortalama düzeyi  $74.4 \pm 23.25$  ng/ml, sTfR'nin ortalama düzeyi  $4 \pm 1.66$  mg/dl, tedavisi sonrası düzeyleri ise sırayla  $98.48 \pm 31.2$  ng/ml,  $1.48 \pm 0.6$  mg/dl saptandı. Prohepsidin ve sTfR'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi öncesi sTfR ile Hb, MCV, MCH, MCHC, TSY ile istatistiksel olarak negatif yönde, retikülosit, SDBK, transferrin ile istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyon saptandı, SD ve ferritinle korelasyon saptanmadı. Tedavi sonrası ise sadece MCH ile istatistiksel olarak negatif yönde korelasyon saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum prohepsidin düzeyleri ile Hb, SD, transferrin, ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Serum prohepsidin ile sTfR arasında negatif yönde korelasyon vardı ( $p < 0.05$ ). sTfR DEA'nın tanısında kullanılabilir parametre olarak değerlendirildi. Demir düzeyinin artması ile prohepsidin seviyesindeki azalma, demir metabolizmasında prohepsidin etkili olabileceğini düşündürdü. Prohepsidin demir parametreleri ile korele olmaması, çalışmada prohepsidin yerine prohepsidin düzeyine bakılması olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, prohepsidin, soluble transferrin reseptörü.

**Destekleyen Kurum:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

## ABSTRACT

**Onder, N. The relationship between iron deficiency anemia, prohepcidin and soluble transferrin receptor (sTfR). Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Pediatrics. The Specialization Thesis on Medicine, Eskisehir, 2010.** This study was performed to investigate the relationship between iron deficiency anemia, prohepcidin and soluble transferrin receptor (sTfR). One hundred and eleven patients aged from 1 to 18, who referred to Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine and Department of Pediatrics and, diagnosed iron deficiency anemia (IDA) were enrolled this study. The blood samples were obtained for complete blood count, peripheral smear, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin, transferrin saturation (TS), ferritin, prohepcidin and sTfR parameters at the time of IDA diagnose and 3 months after treatment with ferroglycine sulphate. Before treatment, the mean prohepcidin level was  $74.1 \pm 23.25$  ng/ml, sTfR level was  $4 \pm 1.66$  mg/dl. The levels were  $98.48 \pm 31.2$  ng/ml and  $1.48 \pm 0.6$  mg/dl after treatment, respectively. Prohepcidin and sTfR levels showed statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). Before treatment, sTfR showed statistically negative correlations with Hb, MCV, MCHC and TS, statistically positive correlations with reticulocyte, TIBC, transferrin and no correlation with serum iron and ferritin. After treatment, sTfR showed statistically negative correlation only with MCH ( $p < 0.05$ ). Serum prohepcidin levels showed no statistically significant correlation with Hb, serum iron, transferrin, ferritin levels before and after treatment ( $p > 0.05$ ). There were negative correlation between serum prohepcidin and sTfR levels ( $p < 0.05$ ). We concluded that sTfR is an available parameter for diagnosis of IDA. The increased iron level and decreased prohepcidin level have suggested that prohepcidin is effective on iron metabolism. We thought that no correlation between prohepcidin and iron parameters may be due to studying prohepcidin instead of hepcidin.

Key Words: Iron deficiency anemia, prohepcidin, soluble transferrin receptor.

Supported by: Eskisehir Osmangazi University

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Demir Metabolizması.....	3
2.1.1. Hücre İçi Demir Metabolizmasının Düzenlenmesi.....	8
2.1.2. Hepsidin ve Organizmanın Demir Dengesi.....	9
2.1.3. Solubl Transferrin Reseptörü.....	15
2.2. Demir Eksikliği Anemisi.....	16
2.2.1. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri.....	17
2.2.2. Demir Eksikliğinin Evreleri.....	20
2.2.3. Klinik Bulgular.....	20
2.2.4. Laboratuvar Bulguları.....	23
2.2.5. Tedavi.....	24
2.2.6. Tedaviye Yanıt .....	25
2.2.7. Korunma.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma Grubu.....	28
3.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR.....	65



## SİMGELER VE KISALTMALAR

Dcyt b	Duodenal ferrik redüktaz
DEA	Demir eksikliği anemisi
DMT	Divalent metal transporter
EPO	Eritropoetin
Fe <sup>+2</sup>	İki değerlikli (ferröz) demir
Fe <sup>+3</sup>	Üç değerlikli (ferrik) demir
FEP	Serbest eritrosit protoporfirini
FPN 1	Ferroportin 1
HAMP	Hepsidin antimikrobiale peptid
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HCP	Hem carrier protein
HFE	Hereditör hemokromatozis geni
Heph	Hephaestin
HH	Hereditör hemokromotomoz
HIF	Hipoksi ile indüklenen faktör
HJV	Hemojuvenil
hsCRP	Yüksek sensitiv C-reaktif protein
IL-6	İnterlökin 6
IL-1	İnterlökin 1
IRE	Demir düzenleyici element
IRP	Demir düzenleyici protein
LEAP	Liver-expressed antimikrobiale peptid
MAO	Monoamin oksidaz
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
OD	Otozomal dominant
OR	Otozomal resesif
RDW	Eritrosit dağılım genişliği
RES	Retikuloendotelial sistem

SSS	Santral sinir sistemi
SELDİ-TOF-MS	Surface-enhanced laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry
SD	Serum demiri
SDBK	Serum demir bağlama kapasitesi
Tf	Transferrin
TfR	Transferrin reseptörü
sTfR	Solubl transferrin reseptörü
TNF $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
TSY	Transferrin saturasyon yüzdesi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. 70 kg bir erkekte vücut demirinin dağılımı .....	4
2.2. İntestinal demir emilimi.....	5
2.3. Endostatik transferrin siklusu.....	7
2.4. Demir metabolizması.....	8
2.5. Hepsidinin nükleer manyetik spektroskopi yöntemiyle görüntülenmiş yapısı... 10	
2.6. Hepsidinin regülasyonu.....	13
4.1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama Hb değerleri.....	32
4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama Hct değerleri.....	33
4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama MCV değerleri.....	33
4.4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama RBC değerleri.....	34
4.5. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki MCH değerleri.....	35
4.6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama MCHC değerleri.....	35
4.7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama RDW değerleri.....	36
4.8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama lökosit değerleri.....	36
4.9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama trombosit değerleri.....	37
4.10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama retikülosit değerleri.....	37
4.11. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama SD değerleri.....	38
4.12. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama SDBK değerleri.....	39
4.13. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama Tf değerleri.....	40
4.14. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama TSY değerleri.....	40
4.15. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama ferritin değerleri.....	41
4.16. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama sTfR değerleri.....	42
4.17. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama prohepsidin değerleri.....	42
4.18. Tedavi öncesinde sTfR - Hb arasındaki korelasyon (Spearman analizi).....	43
4.19. Tedavi öncesinde sTfR - Hct arasındaki korelasyon (Spearman analizi).....	44
4.20. Tedavi öncesi sTfR - MCV arasındaki korelasyon (Spearman analizi).....	44
4.21. Tedavi öncesi sTfR - SD arasındaki korelasyon (Spearman analizi).....	45
4.22. Tedavi öncesi sTfR - SDBK arasındaki korelasyon (Spearman analizi).....	46
4.23. Tedavi öncesi sTfR – serum ferritini arasındaki korelasyon (Spearman analizi).....	46

4.24. Tedavi öncesi sTfR-prohepsidin arasındaki korelasyon (Spearman analizi)....	47
4.25. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum prohepsidin dağılımı.....	47
4.26. Tedavi öncesi prohepsidin - Hb arasındaki korelasyon (Spearman analizi)....	48
4.27. Tedavi öncesi prohepsidin - SD arasındaki korelasyon (Spearman analizi)....	49
4.28. Tedavi öncesi prohepsidin - ferritin arasındaki korelasyon.....	50

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Demir metabolizma bozukluklarında hepsidin patogenezi.....	14
2.2. sTfR için referans aralıkları.....	16
2.3 Demir eksikliği anemisinin nedenleri.....	19
2.4. Demir eksikliği anemisinin evreleri.....	20
2.5. Yaşa göre serum ferritin değerleri.....	23
2.6. Yaşa göre serum demiri ve transferrin saturasyon yüzdesi.....	23
2.7. Yaşa ve cinsiyete göre bazı kan parametrelerinin normal değerleri.....	24
2.8. Dünya Sağlık Örgütü'nün demir desteği önerileri.....	27
3.1. Yaşa göre Hb, MCV, MCH, MCHC için – 2 SD değerleri.....	28
4.1. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	31
4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tam kan sayımı parametreleri ve retikülosit düzeyleri.....	32
4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum demir parametreleri.....	38
4.4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR ve serum prohepsidin düzeyleri.....	41
4.5. sTfR ile Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, retikülosit arasındaki ilişki (Spearman analizi).....	43
4.6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında sTfR ile SD, SDBK, TSY, Tf, serum ferritin ve prohepsidin arasındaki ilişki (Spearman analizi).....	45
4.7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum prohepsidini ile bazı tam kan sayım parametreleri ve retikülosit arasındaki ilişki (Spearman analizi).....	48
4.8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum prohepsidini ile serum demir parametreleri ve sTfR arasındaki ilişki (Spearman analizi).....	49

## 1.GİRİŞ

Demir eksikliği tüm dünyada en sık görülen nutrisyonel eksiklik olup Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir (1).

Demirin hücresel düzeyde moleküler kontrolü, emilimi, depolanması, organizmanın demir döngüsünün moleküler yolları ile ilgili yeni proteinlerin bulunması ile son yıllarda demir metabolizmasına ait bilgilerimizde çok büyük değişiklikler ve ilerlemelere neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda demir dengesinin karaciğer hepatositlerinde sentezlenen bir antimikrobiyal protein olan hepsidin ile sağlandığı anlaşılmıştır (2, 3).

Hepsidin demir metabolizmasını düzenleyen bir hormondur (2). Hepsidin, transmembran yerleşimli bir protein olan ferroportin 1 (FPN 1) ile etkileşime girerek hücresel demir salınımını düzenlemektedir (3). Demir depoları yeterli olduğunda karaciğer, hepsidin üretimini artırır. Böylece demiri ince barsaktan plazmaya taşıyan yolu bloke eder. Hipokside ve DEA'da ise hepsidin üretimi azalır (4). Hepsidinin FPN 1 ile etkileşimi, demir emilimi ve dağılımının hemostatik regülasyonundaki rolü, herediter hemokromatozis (HH), inflamasyon anemisi gibi klinik bozuklukların moleküler açıklamasına çok faydalı bilgiler sağlamıştır. Bu nedenle hepsidinin gelecekte tanı ve bazı hastalıkların tedavisinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir (5, 6).

Transferrine bağlı demirin plazmadan hücre içine girmesi için transferrin reseptörü (TfR) gereklidir. Hücre yüzeyindeki TfR sayısı, demir ihtiyacını göstermektedir. Bu reseptörün moleküler olarak belli bir bölümü insan plazmasında saptanmış bu yapıya solubl transferrin reseptörü (sTfR) denilmiştir. DEA'da sTfR ölçümü özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayırımında önemlidir (7).

Ferritin konsantrasyonu, inflamatuvar hastalıklar ve karaciğer hastalıklarında demir depoları ile orantısız olarak yüksek bulunurken, sTfR'nin bu durumlardan etkilenmediği ve demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (8).

Süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliğinin mental, motor gelişme ve büyüme üzerine olumsuz etkilerinin gösterilmesi DEA'nın erken tanı ve tedavisinin ve demir eksikliğinden korunmanın önemini ortaya koymuştur (7).

Demir eksikliği anemisi ülkemizde toplum sağlığı açısından hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Demir eksikliğinin tanısı demir metabolizmasının biyokimyasal göstergelerine dayanmaktadır. Bunlar tam kan sayımı, serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), transferrin (Tf), ferritin, transferrin saturasyon yüzdesidir (TSY). Yeni bulunan moleküllerin demir eksikliği anemisi tanısında önemi giderek artmaktadır (9). Son yıllarda demir metabolizmasında önemli rolü olduğu ortaya konulan hepsidinin düzeyinin ölçümü güçlükler göstermektedir. Hepsidin düzeyi ölçümü için genellikle invaziv yöntemle doku örneği alınması gerekmekte ya da kütle spektrometresi kullanılmaktadır. Prohepsidin, hepsidinin öncül molekülüdür. Prohepsidinin demir metabolizmasındaki fonksiyonları ile ilgili bilgilerin henüz kısıtlı olması, hepsidin ölçüm yöntemlerinin pratik uygulamaya sahip olmaması, prohepsidinin serumda saptanabilmesi nedeni ile prohepsidin düzeyi çalışılması yeğlenmektedir (2, 10).

Bu çalışma demir metabolizmasında yer alan ve DEA'nın tanısında giderek önem kazanan prohepsidin ile sTfR'nin DEA'daki yerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Demir yer kabuğunda bol bulunan bir element olmasına rağmen demir eksikliği dünyada en sık karşılaşılan beslenme sorunudur. DEA ise tüm dünyada çocukluk çağı anemileri içinde en sık olanıdır (1). Dünyada iki milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği ve bunların yarıdan fazlasında DEA geliştiği düşünülmektedir (11, 12). Demir eksikliği yaşamın her döneminde görülmekle birlikte çocukluk çağında ve fertil çağdaki kadınlarda daha sık görülmektedir. DEA'nın sıklığı yaş, cinsiyet, coğrafya, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Süt çocuklarında DEA Arjantin'de %46.7, Kosta Rika'da %25, Kanada'da yaşayan Çinlilerde %12.1 oranında saptanırken ABD'de çocuklarda ve ergen kızlarda % 2-5 oranında bulunmuştur (13–16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalansının %6.5-62.5 olarak bulunması DEA'nın büyük bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir (17, 18).

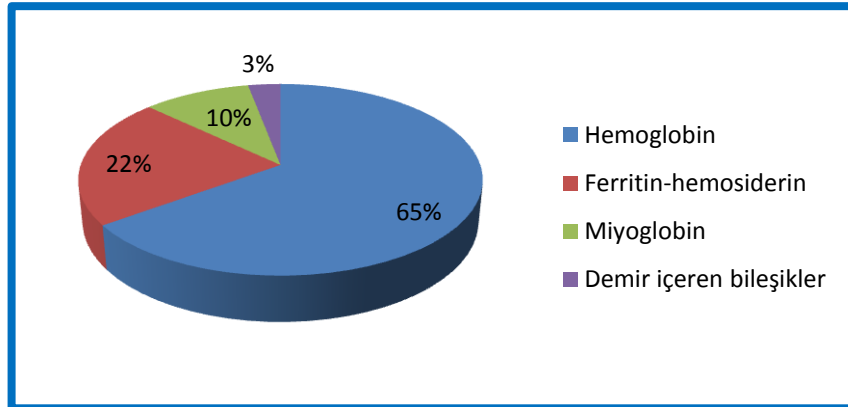
Anne sütünün yararları konusunda toplumun bilinçlenmesiyle ilk yaşta anne sütü ağırlıklı beslenmenin yaygınlaşması, inek sütünün bu yaş gurubunda tamamen diyetten çıkarılması ve anne sütünün yetersiz olduğu durumlarda demirle zenginleştirilmiş formülaların kullanımı sonucunda, gelişmiş ülkelerde son yirmi yılda DEA sıklığında belirgin bir azalma görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise demir alımının eksikliği, parazitik ve malaryal enfeksiyonlar, kronik intestinal kan kaybı gibi nedenler DEA'ya yol açmaktadır (19).

### 2.1. Demir Metabolizması

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir, yaşamsal öneme sahiptir. Demir elektron alıp verme, oksijen taşınması, enerji üretimi gibi yaşamsal olaylar yanında DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir (5, 20).

Vücuttaki total demirin %65'i hemoglobinde (Hb), %22'si ferritin ve hemosiderinde, %10'u miyoglobinde, %3'lük kısmı ise demir içeren diğer bileşiklerde bulunmaktadır (20 - 22). Vücut demir dağılımı Şekil 2.1 'de gösterilmiştir (20).





**Şekil 2.1 70 kg bir erkekte vücut demirinin dağılımı.**

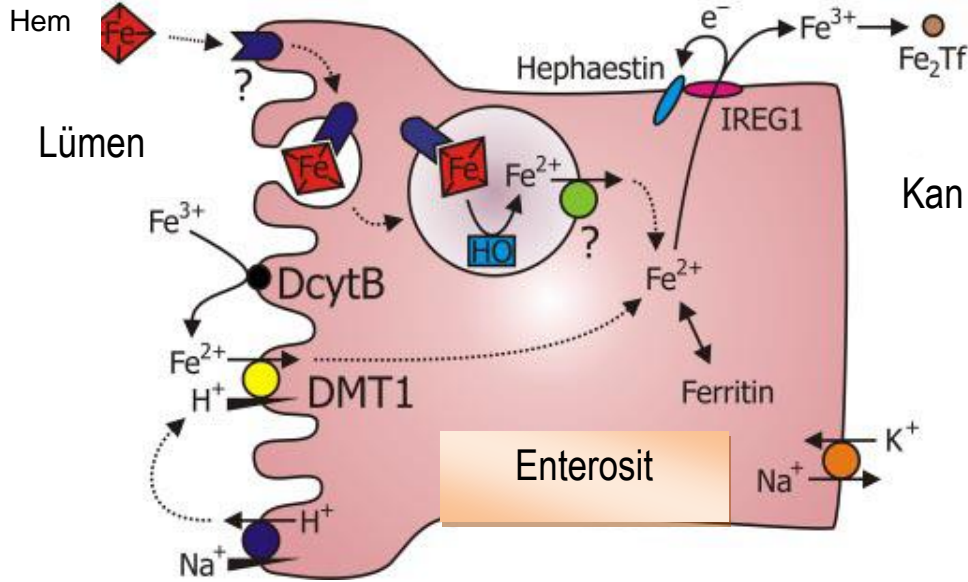
Günlük diyetle alınan ortalama 10-30 mg demirin %10 kadarı duodenumdan, daha az miktarda mide ve proksimal jejunumdan emilir (23). Yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile her gün yaklaşık 20 mg demir açığa çıkmaktadır, 2.5 mg kadar demir tekrar Hb yapısına girmektedir (5).

Diyetteki demirin %10'unu hayvansal besinlerden alınan organik hem demiri (ferröz demir –  $Fe^{+2}$ ), %90'ını ise bitkisel besinlerden alınan inorganik nonhem demiri (ferik demir -  $Fe^{+3}$ ) oluşturmaktadır (20, 24 – 26). Diyetteki hem demirinin biyoyararlanımı nonhem demirinden daha fazladır. Hem demirinin %30'u emilirken, nonhem demirinin ancak %5'i emilebilmektedir. (12).

Hem ve nonhem demirinin gastrointestinal sistemden (GİS) emilim yolları birbirinden farklıdır. Hem demirinin emilimi hakkındaki bilgiler nonhem demirine göre daha azdır. Hem demiri diyetteki diğer etmenlerden, duodenal pH'dan, besinlerde bulunan demir bağlayıcılarından etkilenmez. Ancak kalsiyumun, emilimi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (27).

Hayvansal besinlerde bulunan hem demiri intestinal proteolitik enzimlerle ince barsakta hem ve globüline ayrılmaktadır. Globülin yıkım ürünleri hem ve nonhem demirini çözünür halde tutarak emilimlerini kolaylaştırmaktadır. Hem demirinin duodenal enterosite girişi hem taşıyıcı protein 1 (*Heme carrier protein 1* - HCP 1) olan özel bir taşıyıcı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (28). Hayvan deneylerinde hemin endositozla hücre içine alındığı kanıtlanmış, endozom içindeki hemin sitozole nasıl çıktığı saptanamamıştır (27, 29). Hem demiri enterosit içinden

plazmaya geçerken nonhem demiriyle aynı yolu kullanmaktadır (29-31). Şekil 2.2’de hem ve nonhem demir emilimini göstermektedir.



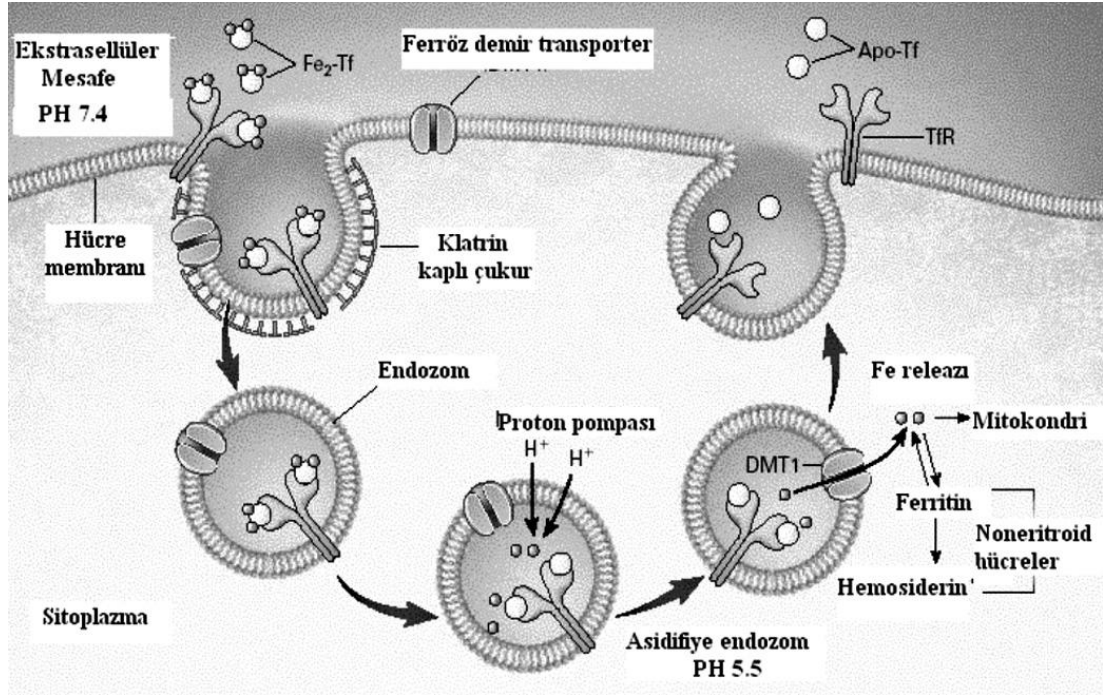
**Şekil 2.2. İntestinal demir emilimi.**

Nonhem demiri bitkisel kaynaklı besinlerde bulunur. Besinin içerdiği fitat, fosfat, oksalat ve tannat ferrik demir ile bağlanarak çökmesine ve emilemeyecek makromoleküllerin oluşmasına neden olmaktadır. Buna karşın diyetle 50 mg kadar az miktarda C vitamini eklenmesi nonhem demirinin emilimini iki kat arttırmaktadır (12, 30-32).

Nonhem demirinin GİS’den emilimindeki ilk basamak Fe<sup>+3</sup>’ün membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (Dcyt b) tarafından Fe<sup>+2</sup>’ye indirgenmesidir. Fe<sup>+2</sup> divalen metal taşıyıcı 1’e (DMT 1) bağlanarak enterosit içine alınır (33-35). Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır (21, 35-37). Enterositlerden bir günde emilen demir miktarı vücut demir deposu, eritropoez, hipoksi, inflamasyon, gebelik gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. DMT 1, Dcyt b ve FPN 1 gibi demir transport moleküllerinin sentezi demir eksikliğinde artmaktadır (38). Demirin bazolateral membrandan dolaşıma geçişi, makrofajların da dahil olduğu diğer hücre tiplerinde de demir transport proteini olarak rol alan FPN 1 tarafından sağlanmaktadır (33-34, 39-41).

Ferroportin 1 ile birlikte, demirin enterositlerden dolaşıma geçmesi için bir ferooksidaz olan hephaestin (Heph) de gereklidir. Heph seruloplazmin homologudur ve bir transmembran proteindir. Bu protein,  $Fe^{+2}$ 'nin,  $Fe^{+3}$ 'e okside edilmesini sağlar (38). Heph ile okside edilerek  $Fe^{+3}$  formuna dönüştürülen demir, FPN 1 aracılığı ile transferrine bağlanır (Şekil 2.2) (31). FPN 1 sentezleyen genleri bozuk homozigot farelerde FPN 1 sentez edilemediği için demirin enterositlerden plazmaya taşınmadığı gösterilmiştir (34). Heph eksikliğinde duodenal enterositlerde demir fazlalığı ve demir emilim bozukluğuna bağlı hipokrom mikrositer anemi geliştiği gösterilmiştir (39).

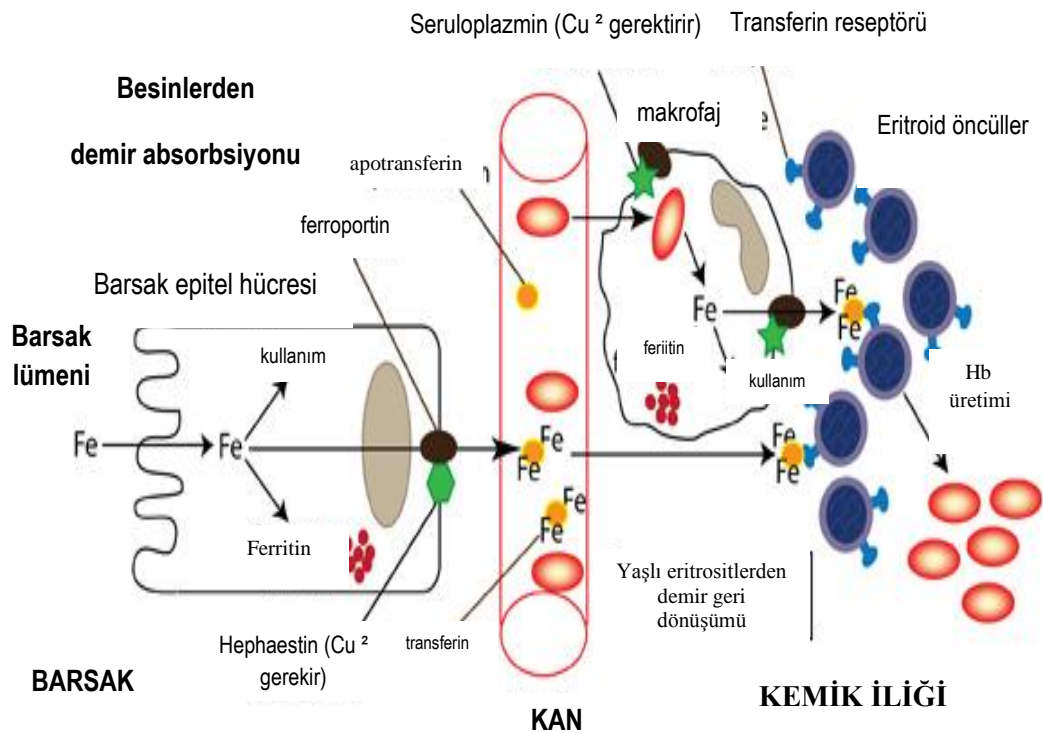
Dolaşıma geçen demirin çoğu kemik iliğinde eritrosit öncül hücreler olmak üzere tüm hücrelere taşınır. Her Tf molekülü iki tane  $Fe^{+3}$ 'ü güçlü şekilde bağlar.  $Fe^{+3}$  bağlamış Tf, diferrik Tf veya holotransferrin adını alır. Diferrik Tf hücrenin membranında yer alan, hücre içi demir düzeyine göre sentezlenen transferrin reseptör 1'e (TfR 1) bağlanır (42). TfR 1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demir alan tüm hücrelerde bulunmaktadır. TfR 2 ise daha çok karaciğerde, kan hücrelerinde, duodenal kript hücrelerinde bulunmaktadır. TfR 2, karaciğere demir depo sinyallerinin iletiminde önemli rol oynamaktadır. Tf - Fe molekülünün hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasından sonra TfR - Tf/Fe kompleksi klatrin kaplı çukurcukların invajinasyonu ile endozom şeklinde hücre içine alınır. ATP'ye bağımlı proton pompası tarafından endozom içindeki pH 5.5'e düşürülür. Buradaki asit ortamda Tf'nin demire afinitesi azalır (37). Demir Tf'den ayrıldıktan sonra sitoplazmaya salınarak ya mitokondride hem sentezine girer ya ferritin şeklinde depolanır ya da diğer metabolik işlevlerde kullanılır. Demirini kaybetmiş Tf'ye apotransferrin adını alır. Apotransferrin - TfR kompleksi endozom ile birlikte tekrar hücre yüzeyine taşınır. Hücre yüzeyindeki nötral pH ile temas sonucu apotransferrin, TfR'ye afinitesini kaybeder ve tekrar kullanılmak üzere plazmaya salınır. Şekil 2.3'de endostatik transferrin siklusunu göstermektedir. Tam bir siklus için 10 dakikadan daha kısa bir süreye ihtiyaç vardır (22, 36, 42-44).



**Şekil 2.3. Endostatik transferrin siklusu.**

İnfanın ince barsağında laktoferrin reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Anne sütündeki demirin büyük bir kısmının emiliminin laktoferrine bağlı olmasından dolayı bu reseptörlerin demir alımında önemli olabileceği düşünülmektedir (45). Laktoferrine bağlı olan demir, laktoferrin reseptör yoluyla endositozla enterositte alınır. İntraselüler demir ferritin şeklinde depolanır. Enterositte geçen  $Fe^{+2}$ , bazolateral membranda, Heph tarafından  $Fe^{+3}$ 'e okside edilir, FNP 1 ile serum apotransferrine bağlanarak taşınır (27).

Makrofajlardaki demir kaynağı ise öncelikle fagosite ettikleri yaşlı eritrositlerdeki Hb'dir. Eritrosit lizisi ile açığa çıkan Hb'den hemoksijenaz ve biliverdin redüktaz ile demir ve bilirubin oluşur (27, 46). Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu DMT 1 ile olmaktadır (6). Makrofajlardan açığa çıkan demir ya makrofajdaki FPN 1 ile plazmaya verilmekte ya da makrofajda ferritin olarak depolanmaktadır. Makrofajdaki demirin plazmadaki Tf'ye yüklenebilmesi için yine  $Fe^{+2}$ 'nin  $Fe^{+3}$ 'e okside edilmesi gerekmektedir. Bu oksidasyonda plazmada bakıra bağlı ferooksidaz olan ve karaciğerde sentezlenen seruloplazmin rol oynamaktadır (27, 30, 46) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4. Demir metabolizması.**

Hepatosit içine demir alımı TfR 1 ve TfR 2 ile olmaktadır. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolar ve gerektiğinde FPN 1 ile dolaşıma verirler.

### 2.1.1. Hücre İçi Demir Metabolizmasının Düzenlenmesi

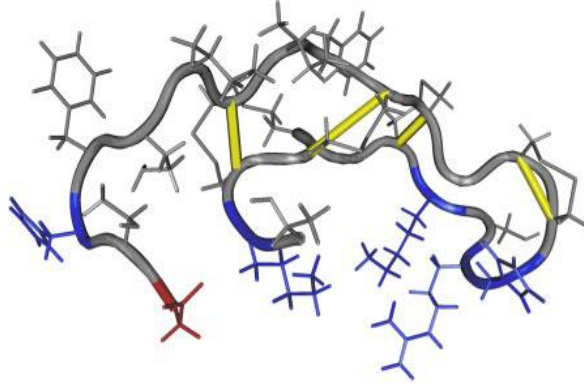
Hücrel düzeyde demirin moleküler kontrolü, demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi hücre içi demir düzeyi ile düzenlenmektedir. Bu düzenleme sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri algılayan, hücrel demir sensör proteini olan demir düzenleyici proteinlerle (*iron regulatuar protein* IRP), demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nükleotidlik bölgeyi içeren ve demir düzenleyici elementler (*iron responsive element* IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP'lerle IRE'ler bağlanır. Bu bağlanma TfR ve DMT 1'in sentezini artırırken, ferritin ve FPN 1'in sentezini durdurur. Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücrel demir dengesi IRP / IRE sistemi ile ayarlanan proteinlerle düzenlenmekte, sitoplazmik demir miktarına göre demir alımı yapılmakta, gerekli ise demir depolanması yapılmaktadır. Hücrel demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak

değişip IRE'lere bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulup, sentezi azalır, hücre içine demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak ortamda bulunan demir de depolanmaktadır (23, 35, 46-48).

### 2.1.2. Hepsidin ve Organizmanın Demir Dengesi

2001 yılında çeşitli insan vücut sıvılarının antimikrobiyal özellikleri incelenirken idrarda karaciğer kaynaklı (*hep-*) ve invitro antibakteriyel özelliklere (*-cidin*) sahip bir peptit bulunmuş ve *hepcidin* (hepatik bakterisidal protein) olarak adlandırılmıştır (2). Eş zamanlı ve bağımsız olarak yapılan başka bir çalışmada aynı peptid plazma ultrafiltratından izole edilmiş ve *liver expressed antimicrobial peptide 1* (LEAP-1) olarak isimlendirilmiştir (49). İnsan hepsidini invitro olarak 10-30  $\mu$ M gibi çok yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyel, antifungal özellikler göstermektedir. Enfeksiyonlar sırasında düzeyi on kat artabilmektedir (50).

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, 25 aminoasitlik bir peptiddir (2, 6, 49, 51). Diğer antimikrobiyal peptidlere benzer olarak hepsidinin miyeloid hücrelerden de sentezlendiği gösterilmiştir (52). Hepsidinin etkisi bakteri membranına yönelik olup bakterilerin membranını parçalayarak bakterileri öldürmektedir. Hepsidin geni 19. kromozom üzerindeki hepsidin antimikrobiyal peptid (HAMP) genindedir. İnsan hepsidin geni 84 aminoasitlik preprohepsidini kodlayan üç ekson ve iki introndan oluşur (2, 6). Preprohepsidinin enzimatik ayrılması ile 64 aminoasitlik prohepsidin endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aminoasitlik öncü peptidin prohepsidinden ayrılması sonucu 25 aminoasitlik hepsidin oluşur. Yani prohepsidin, hepsidinin öncül molekülüdür. Hepsidin merdiven tarzı konfigürasyonda olup 4 adet disülfid bağı içerir (2, 51, 49, 53). Şekil 2.5.'de hepsidinin yapısı, omurga ve yan zincirleri gösterilmiştir. Pozitif yüklü kalıntılar mavi, negatif yüklü kalıntılar kırmızı ve disülfid bağları sarı ile gösterilmiştir. Yüklü kalıntıların uzaysal ayrışması açık bir şekilde görülmektedir (6).



**Şekil 2.5. Hepsidin nükleer manyetik spektroskopi yöntemiyle görüntülenmiş yapısı.**

Hepsidin ve demir metabolizması arasındaki bağlantı, diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA'sının aşırı eksprese olduğunu saptanması ile dikkati çekmiştir (54). Diyetle alınan veya Hb yıkımından açığa çıkan demirin büyük bir kısmı, kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarılardan sonra eritrosit üretiminin oluşması için saklanır. Bu uyarılar hepsidin üretimini azaltıp hepsidin demir Emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini ortadan kaldırarak daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar. Ancak anemi ve hipoksinin hepsidin üretimini baskılamada rol aldığı moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (5, 32, 38, 55, 56) (Şekil 2.6).

Aneminin iki yolla hepsidin sentezini regüle edebileceği düşünülmektedir. Bunlardan biri hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) yer aldığı doku hipoksisi, diğeri ise aneminin eritropoezi uyarak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferrin saturasyonunun azalmasıdır (4). Bir çalışmada fenilhidrazin ile oluşturulan hemoliz, eritropoezi stimüle ettiği ve böylece hepsidin süprese olduğu saptanmıştır (57). Flebotomi ile eritropoez stimüle edilerek yapılan başka bir çalışmada yine hepsidin süprese olduğu saptanmış, oluşan eritropoetik yanıt kemoteropatik ajanlarla veya eritropoetin (EPO) antikoru ile inhibe edildiğinde ise hepsidindeki süpresyonun devam ettiği gözlenmiştir (58) (Şekil 2.6).

Talasemi gibi inefektif eritropoezle giden hastalıklara eşlik eden demir yüklenmesine rağmen hepsidin sentezi azalmış olarak bulunur. Bu durum hepsidin sentezinin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasına kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu

hastalardaki düşük hepsidin düzeyleri, demirin aşırı emilimine ve organ hasarı ile sonuçlanan sistemik demir yüklenmesine sebep olmaktadır (5, 51, 59, 60). Bu gözlemler eritropoetik aktivitenin, hepsidin sentezi için en güçlü süpresörü olduğunu göstermektedir.

Hepsidin reseptörü, bazolateral transmembran proteini olan FPN 1'dir (3, 61). Hepsidin FPN 1'e bağlanması, FPN 1'in hücre yüzeyinden kaybına neden olmakta, hücre yüzeyinde FPN 1 kaybı ise hücre içi demirinin plazmaya geçişi engellemektedir. Bunun sonucunda intestinal demir emilimi azalmakta, makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artmaktadır. Plazmaya daha az demir salınımı, transferrin saturasyonunda azalma olmaktadır. Böylece eritropoeze giden demir miktarı da azalmaktadır (3, 6, 50).

Demir depoları düşük olduğunda hepsidin üretimi baskılanmakta, enterosit bazolateral membranına FPN 1 molekül çıkışı artmakta, plazmaya demir transport edilmektedir. FPN 1 mutasyonları otozomal dominant (OD) kalıtılımla geçen hemokromatozis tip 4'e yol açmaktadır (3, 6, 30, 61, 62).

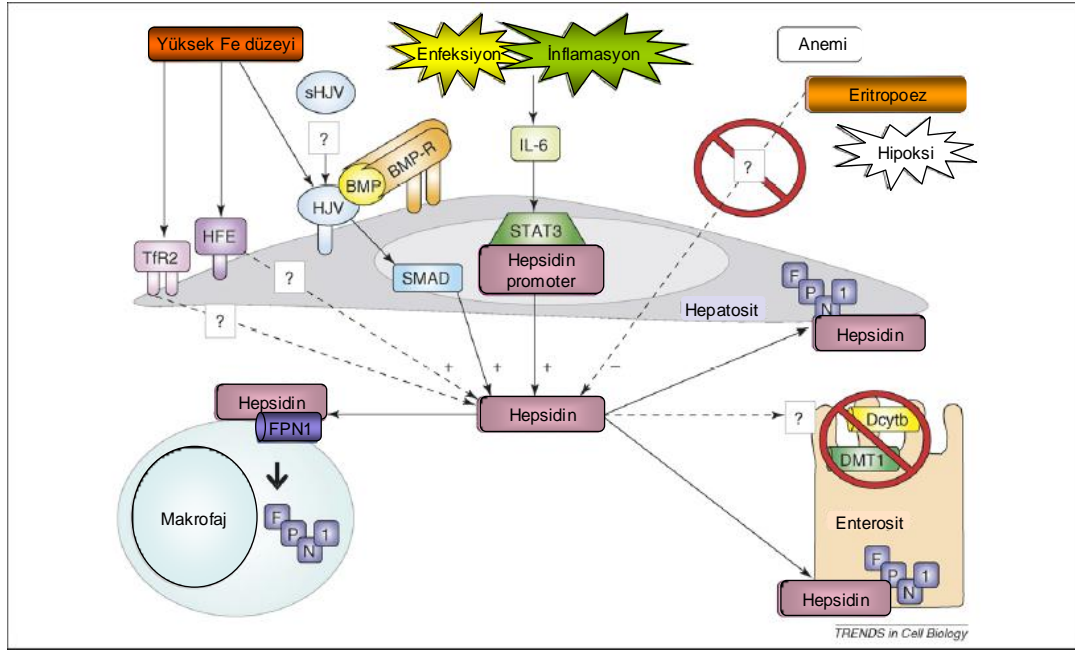
Demir metabolizması ile ilgili hücre kültür çalışmalarında en çok tercih edilen yöntem hepsidin için invaziv olarak örnekleme gerektiğinden, hepsidin düzeyi ölçümü çok sık kullanılmamaktadır. Spesifik antihepsidin antikor kullanımına dayalı immünohistokimyasal doku boyama, Western Blot gibi immünohistokimyasal yöntemler uygun antikorların elde edilmesindeki zorluk nedeni ile problemlidir. Son yıllarda hepsidin ölçümü için kütle spektrometrik yöntemlerin (*surface-enhanced laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* SELDI-TOF-MS) geliştirilmesi ile serum ve idrarda hepsidin ölçümü daha hızlı, basit bir yöntem olarak ortaya çıkmış, antijen ve antikor elde etmede karşılaşılan zorlukların önüne geçilmeye çalışılmıştır (10, 63). Ancak bu yöntem tüm dünyada sadece sınırlı sayıda laboratuvarında uygulanabilmektedir. Hepsidin, prohepsidin bölgesine karşı antikor kullanılarak, hepsidin öncülü olan prohepsidin ölçümü yapan ELISA (*Sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) kiti kullanılmaktadır. Şu anki verilere göre prohepsidin demir metabolizmasındaki yeri ile bilgiler yeterli değildir. Serum prohepsidin düzeyleri ile ilgili uluslararası standart değerler bulunmamaktadır. Bir çalışmada serum prohepsidin düzeyleri sağlıklı kadınlarda 227



$\pm 207 \mu\text{g/L}$ , sağlıklı erkeklerde  $254 \pm 201 \mu\text{g/L}$ , term yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada ise  $107.15 (0.32\text{--}245.44) \text{ ng/ml}$  saptanmıştır (64, 65).

### **İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi**

Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında hepsidin sentezi, SD düzeyi veya eritopoetik aktiviteden bağımsız bir mekanizmayla artmaktadır (4, 53, 54). IL-6 hem fare hem de insan akut inflamasyon modellerinde hepsidin sentezinin önemli bir başlatıcısı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. IL-6 infüzyonları verilen insan gnlllerinde üriner hepsidin atılımının 7.5 kat arttığı ve bu artışa SD ve transferrin saturasyonunda %30'luk azalma eşlik etiği saptanmıştır (3, 5). Gönüllü on sağlıklı insana lipopolisakkarit enjeksiyonu yapılarak in vivo endotoksemi oluşturulmuş, enjeksiyondan üç saat sonra IL-6, altı saat sonra ise idrarda hepsidin seviyelerinde artış saptanmış. SD düzeylerinin ise belirgin azaldığı saptanmıştır (66). Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi, enfeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, invitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının belirgin olarak indüklendiği; IL-1 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF  $\alpha$ ) ile indüklenmediği gözlenmiştir (5, 50). İNFLAMASYON sırasında artan hepsidin makrofajlarda, hepatositlerde ve duodenal enterositlerde FPN 1'in hücre içine alımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının nlenmesine yol açmaktadır (şekil 2.6). TNF  $\alpha$  ile bu etki gösterilememiş olsa da IL-6 dışındaki diğer sitokinler de bu yanıtın oluşmasında rol oynayabilir.



Şekil 2.6. Hepsidin regülasyonu.

## Hepsidin Hastalıklardaki Rolü

### Hereditör Hemokromatozis

Hereditör hemokromatozis aşırı demir emilimi, transferrin, ferritin ve demir bağlayıcı proteinlerin saturasyonunda artışla, vital organlarda demir birikimi ile karakterizedir. Serbest demir, reaktif oksijen radikallerini katalize ettiğinden toksik bir maddedir. Hemokromatozis karaciğer yetmezliği, endokrin bezlerin yıkımı, kardiyomiyopati, eklem hasarına yol açabilmektedir. Günümüzde HH'ye neden olan spesifik genetik defektler bulunmuştur, fakat bu defektlerin nasıl aşırı demir yüklenmesine neden oldukları henüz anlaşılammıştır. En sık görülen formu otozomal resesif geçişli olan HFE gen mutasyonuna bağlı gelişen tip 1 HH'dir. Diğer hemojuvelin gen (HJV) veya HAMP mutasyonu sonucu erken başlangıçlı olan juvenil HH (Tip II) meydana gelmektedir. Tfr 2, dolaşımdaki demir miktarını algılayarak, hepsidin ekspresyonuna etki eder. Tfr 2 gen mutasyonu sonucu tip III HH meydana gelmektedir. FPN 1 gen mutasyonuna bağlı OD geçişli HH tipi hepatositler yerine kupffer hücrelerinde erken aşırı demir yüklenmesine bağlı olan hemokromatozis tip IV HH'dir (48, 66, 67).

Hereditör hemokromatozisin çoğu formu hepsidin eksikliğine bağlıdır. Sık yapılan transfüzyonlar sonucu oluşan kazanılmış demir yüklenmesi durumlarında

idrarla hepsidin atılımı ve hepsidin üretimi artmaktadır (5, 60). Bu durum HFE gen mutasyonuna bağlı HH'de farklıdır; çeşitli çalışmalar bu bozuklukta hepsidinin düşük olduğu gösterilmiştir. HH'nin daha ciddi formu olan ve HAMP veya HJV genindeki defekt sonucu meydana gelen juvenil HH'de ise idrarda hepsidin bulunmamaktadır. FPN 1 mutasyonu sonucu meydana gelen formunda ise bazı hastalarda idrarda hepsidin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Tüm bu çalışmalar HFE, TfR 2, HJV'nin hepsidin ekspresyonunu düzenleyen bir yolda rol aldığını düşündürmektedir (5, 68, 69). Tablo 2.1.'de demir metabolizma bozuklukları ve hepsidin ile ilişkisi gösterilmiştir (5).

**Tablo 2.1. Demir metabolizma bozukluklarında hepsidin patogenezi.**

Hastalık	Defekt	Hepsidin	Demir Emilimi	Makrofaj Demiri	Plazma Demiri	Ferritin
<b>Hereditör Hemokromatoz (OR)</b>	Hepsidin geni (seyrek) hepsidin regülatörleri (sık)	Çok düşük, azalmış veya yok	Artmış	Geç evrelere kadar, artmış	Artmış	Artmış
<b>Hereditör Hemokromatoz (OD)</b>	Bazı FPN mutasyonları	Veri yetersiz	Artmış	Değişken	Artmış	Artmış
<b>Ferroportin Bozuklukları (OD)</b>	Bazı FPN mutasyonları	Değişken, mutasyon ve yaşa göre değişir	Geç döneme kadar normal	Artmış	Hastalığın geç dönemine kadar normal	Artmış
<b>Demir birikimi ile birlikte olan anemiler</b>	Artmış eritropoetik düzenleyici, genişlemiş eritropoez	Sık transfüzyon yapılmadıkça azalmış	Artmış	Artmış (hemoliz yüzünden)	Artmış	Artmış
<b>İnflamasyon anemisi</b>	Artmış IL6 ve diğer sitokinler	Artmış	Azalmış	Artmış	Azalmış	Artmış
<b>DEA</b>		Azalmış	Artmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış

OR: Otozomal resesif

### Beta Talasemi

Demir yüklenmesi sonucu meydana gelen komplikasyonlar,  $\beta$ -talasemilerde temel morbidite ve mortalite sebebidir. Talasemi intermedialı hastalarda demir yüklenmesi talasemi majörlü hastalara göre daha yavaş gelişmektedir. Bu durum kronik anemi ve inefektif eritropoeze bağlı olarak artmış intestinal Fe emilim nedeniyledir. Talasemi intermedialı hastalarda artmış demir emilimi hepsidin eksikliğine bağlı gelişebileceği ileri sürülmüştür ve talasemi intermedialı hastaların, talasemi majörlü hastalara göre daha düşük hepsidin düzeyine sahip oldukları tespit

edilmiştir (70). Bu durum artmış eritropoezin hepsidin regülasyonunda dominant bir baskılayıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Talasemi majörlü hastalarda ise daha yüksek hepsidin seviyelerinin gözlenmesi, sık yapılan transfüzyonlar sonucu eritropoezi baskılayıp, vücudun demir yükünün artması nedeniyledir. Talasemi sendromlarında hepsidin ölçümünün tanısal ve prognostik değerlendirmede rol alacağı ve ekzojen hepsidin uygulamalarının talasemi inrtermedialı hastalarda demir hemostazının sağlanmasında yararlı olabileceği öngörülmektedir (5, 58, 71).

### **İnflamasyon Anemisi**

Kronik hastalık anemisi olarak da bilinen inflamasyon anemisi, enfeksiyon, malignite, travma, organ yetmezliği gibi klinik durumlarda sıklıkla gözlenen klinik bir durumdur. Vücut savunma mekanizmasının bir parçası olduğu düşünülen inflamasyon anemisinde SD, SDBK'da azalma, serum ferritin artışı ve kemik iliği makrofajlarında demir varlığı ile karakterizedir (5). İnflamasyonun sitokin aracılı hepsidin üretimindeki artış ile hipoferremiye yol açtığı gösterilmiştir. Hipoferremi, makrofajlardan, heparositlerdeki demir depolarından, enterositlerden demirin plazmaya taşınmasını, hepsidin aracılı inhibisyonu sonucu meydana gelmektedir. Sonuçta enfeksiyon ve inflamasyona hipoferremik cevabın bir yan etkisi olarak Hb sentezi ve eritrosit üretimi için gerekli olan demir miktarı azalır ve inflamasyon anemisi meydana gelmektedir (5, 72, 73).

### **2.1.3. Solubl Transferrin Reseptörü**

Solubl transferrin reseptörü, TfR'nin ekstraselüler bölümünün proteolitik olarak ayrılmasıyla oluşur. TfR monomerlerinin plazma ve serumda ölçülmesini sağlar. Ölçülen miktar vücuttaki toplam TfR miktarını yansıtır (7, 74). Bu fraksiyonun ölçümü doku demir eksikliğinin duyarlı bir göstergesidir. sTfR dolaşımında Tf'ye bağlı olarak bulunur. Eritroid proliferasyonun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Plazmada sTfR miktarı eritropoezin hızı ve SD düzeyi ile değişir. DEA'da sTfR düzeyi artmaktadır (74-76). Eritropoezin arttığı hemolitik anemi, talasemi, polisitemia vera ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da sTfR artmaktadır (75, 76-78). sTfR, akut faz reaktanlarını arttıran olaylardan etkilenmemektedir.

Solubl transferrin reseptör ölçümü özellikle DEA ile kronik hastalık anemisinin ayırımında faydalıdır. Ferritin konsantrasyonu inflamatuvar hastalıklar, karaciğer hastalıklarında demir depoları ile orantısız olarak yüksek bulunurken sTfR bu durumlardan etkilenmemektedir. Demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (8, 80, 81). DEA’da sTfR düzeyinin artması, özellikle serum ferritin düzeyi ile gösterilebilen vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir (22, 82). Biyokimyasal DEA döneminde sTfR düzeyleri normalin 1.3 katına kadar artarken, derin anemide bu artış 1.3 - 5.8 kat olabilmektedir (8, 22). DEA’da oral demir tedavisine yanıt olarak TfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır (77, 81). Kronik hastalıklara eklenen demir eksikliği durumlarında eğer demir eksikliği major komponent ise TfR’de artış gözlenmektedir. Tablo 2.2’de sTfR için referans aralığı verilmiştir (83).

**Tablo 2.2. sTfR için referans aralıkları.**

Yaş	sTfR için % 2.5 referans aralığı (mg/L)	sTfR için % 97.5 referans aralığı (mg/L)
6 ay – 4 yaş	1.5 (1.4 – 1.5)	3.3 (3.1 – 3.4)
4 – 10 yaş	1.3 (1.3 – 1.4)	3.0 (2.9 – 3.2)
10 – 16 yaş	1.1 (1.1 – 1.2)	2.7 (2.7 – 2.8)
>16 yaş	0.9 (0.9 – 1.0)	2.3 (2.2 – 2.4)

## 2.2. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği, Hb yapımı için yeterli demirin olmamasıdır. DEA ise, bu eksikliğin, o yaş grubu için belirlenen Hb değerinin 95. persentilin altına inmesiyle birlikte olan daha ağır şeklidir (84). Demir eksikliği, anemilerin en sık nedenidir. Hastalık yaşamın her döneminde ortaya çıkmakla birlikte en çok küçük çocuklarda ve kadınlarda görülmektedir. Genellikle alınan demir miktarı ile gereksinim arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (1). Çocuklarda hızlı büyüme nedeni ile yıkılan eritrositlerden sağlanan demir miktarı %70’dir. Bu dönemde eritropoez ve diğer yaşamsal fonksiyonlar için gereken demirin %30’unun diyetle alınması gerektiğinden diyet eksiklikleri daha kolay demir eksikliğine neden olmaktadır (20).

Zamanında doğan süt çocukları hayatın ilk dört ay demir eksikliğini önleyecek düzeyde demir depolarıyla doğarlar. Daha sonra hızlı büyümeyi

karşılatabilecek düzeyde demirin emilimi gerekir. Dördüncü aydan 12. aya kadar 0.7 mg/gün büyüme, 0.2 mg/gün ise normal kayıplarını karşılanması için olmak üzere beslenme ile günde ortalama 1 mg demir GİS'den emilmelidir. Nutrisyonel DEA en sık 6 - 24. aylar arasında görülmektedir (85). Altı aydan önce görülen demir eksikliği daha çok prematürite, düşük doğum tartısı, neonatal anemi, perinatal kan kaybı gibi doğumda demir depolarının azalması durumlarında görülmektedir (86, 87). Ayrıca hızlı büyüme, kronik hipoksi, beslenme hataları, altı aydan fazla tek başına anne sütü ile beslenme, inek sütüne onikinci aydan önce başlama, fazla inek sütü alımı, çay alımı, yetersiz C vitamini ve et alımı da DEA eğilimini arttırmaktadır (88-91).

İnfanlarda ve büyük çocuklarda yapılan gözleme dayalı birçok çalışma göstermiştir ki erken dönemde görülen DEA ile çocukluk çağındaki davranış bozuklukları zayıf motor gelişme, zayıf kognitif fonksiyonlar arasında yakın ilişki vardır (91-94).

### **2.2.1. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri**

**Diyetle Yetersiz Demir Alımı:** Diyetle alınan demirin ortalama %10'u emildiği göz önüne alınarak, hayatın ilk yılında günlük demir ihtiyacının miadında doğanlar için 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün), prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler için 2 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün) olması hesaplanmaktadır. 1 yaşından sonra 10 mg/gün, adölesan çağda ise büyümenin hızlanması ve kızlarda menstrüel kayıplarla 15-20 mg/gün demir ihtiyacı vardır (9, 21, 36, 37). Anne sütü 0.5 mg/L, inek sütü 1.5 mg/L demir içerir. Anne sütünün inek sütüne üstünlüğü fazla demir içerdiğinden değil anne sütündeki demirin %50 kadarının GİS'den emilirken, inek sütündeki demirin %10'u emilmektedir (36, 95). Bunun sebebinin inek sütünde bulunan emilimi inhibe eden proteinlere bağlıdır. Son çalışmalar demir emilimindeki inhibitör etkinin alfa-s-kazeine ve onun kazeinofosfopeptidlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (95, 96). İnek sütündeki yüksek fosfat içeriği diğer besinlerdeki demir emilimini de engellemektedir. Özellikle kırmızı et ürünleri tüketmeyen günde 750 ml'den fazla inek sütü ürünü kullanan çocuklarda DEA sıktır (1, 97).

Hayvansal besinlerdeki demir kolaylıkla emilmektedir. Bitkisel besinlerde bulunan nonhem demirinin emilim azdır (98). Bu nedenle hayvansal gıdalardan yeterince beslenmeyen çocuklarda daha sık DEA gelişebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliğinin en önemli nedenlerinden birisi beslenme yetersizliğidir. Ailenin ekonomik durumu ve kültürel yapısı, tüketilen gıdaların tipini belirleyen faktörlerdendir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda beslenme genellikle bitkisel kaynaklı olması ve bu besinlerdeki demirin biyoyaralanımının düşük olması nedeni ile çocuklarda DEA'nın ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (97).

Demirin nutrisyonel olarak alım azlığı dışında emilimine ait patolojiler de DEA'ya neden olmaktadır. Hayvansal gıdalar diyetdeki nonhem demirinin emilimini arttırırken çay ve kahvedeki tannatlar, yumurta sarısındaki bazı maddeler nonhem demirinin emilimini azaltmaktadır. Gastrik asidite, C vitamini ve sistein aminoasidi demir emilimini arttırmaktadır (23). Bitkilerde bulunan fosfat ve fitatlar, ferik demirin ferröz şekle dönüşümünü engelleyerek, demirle çözünmeyen tuzlar oluşturup demir emilimini engellemektedir. Artmış gastrik pH nonhem demirinin emilimini engellemektedir (23). Kısmi gastrektomiler, proton pompa inhibitörleri gibi gastrik pH'yı arttıran ilaçlar demir emilimini bu yolla engellemektedir.

**Hızlı Büyüme:** Büyüme süt çocukluğu ile hızlanır. Buna paralel olarak bu yaşlarda DEA insidansı artar. Vücut ağırlığında bir kilogramlık artış vücut demirinde 35-45 mg'lık artış gerektirir. Hızlı büyüme, kan hacminin artmasına ve Hb kitlesinin dilüsyonuna neden olur. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir depoları yetersiz olduğu için kolayca demir eksikliği gelişebilir. Süt çocuğunun demir ihtiyacı uygun beslenme ile sağlanmazsa hızla DEA gelişir (1, 9, 37, 99).

**Kan Kaybı:** Kan kaybı prenatal, natal, postnatal olabilir. DEA olan süt çocukları ve daha ileri yaşlardaki çocuklarda sıklıkla gaitada gizli kan bulunabilir (100). ABD'de yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklarda %7, DEA olan çocuklarda %50 oranında gaitada gizli kan saptanmıştır (42, 101, 102). Anemik çocuklardaki bu yüksek oranın, demir eksikliğinin mukoza tabakasına etkisi ile demir içeren enzimlerin eksikliği ve oluşan eksudatif enteropati sorumlu tutulmaktadır (36, 37, 42). Bu durum demir tedavisi ile kısa sürede düzelmektedir. Kan kaybı inek sütüne aşırı duyarlılık, fazla miktarda inek sütü tüketilmesine bağlı gelişen intestinal

inflamasyon sonucu da gelişebilir. Oyun çocukluğu döneminde (1-3 yaş) ana problem inek sütü tüketiminin fazla olmasıdır. İnek sütüne karşı hipersensitiviteye inek sütündeki ısıya duyarlı protein olan beta laktoglobulin sebep olmaktadır ve bu beta laktoglobulin ısı ile denatüre edilerek etkisiz hale getirilebilir. Kronik kan kaybı parazitöz, polip, peptik ülser, meckel divertikülü, hiatus hernisi, gastroözefagial reflü, intestinal dublikasyon, malabsorbsiyon sendromları, postenfeksiyöz enterit, enflamatuvar barsak hastalıklarından da kaynaklanmaktadır. Tablo 2.3’de DEA’nın nedenleri gösterilmiştir (103).

**Tablo 2.3. Demir eksikliği anemisinin nedenleri.**

---

I. Diyete bağlı alım azlığı
II. Artmış demir ihtiyacı
Düşük doğum ağırlıklı bebekler
Prematürel
Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul gebelikler
Adölesan evresi
Gebelik
Siyanotik konjenital kalp hastalığı
III. Kan kaybı
A. Prenatal, perinatal evre
a. Transplesantal, retroplesantal, intraplesantal kanama
b. Plesanta previa
c. Fetomaternal kanama
d. Umbilikal kord rüptürü
B. Postnatal
1. Gastrointestinal sistem
a. İntestinal hemoraji
b. İnek sütü hipersensitivitesi
c. Anatomik lezyonlar
d. Aspirin, steroidler, indometazin alımına bağlı gastritler
e. İntestinal parazitler
f. Henoch-Schönlein purpurası
2. Safra kesesi (hemokolesisit, kolelitiazis)
3. Akciğerler
a. Pulmoner hemosiderozis
b. Goodpasture sendromu
4. Epistaksis
5. Menstruel kayıplar
6. Kalp (valvuler protez, yamalar)
7. Böbrekler
a. Hematüri
b. Hemosiderinüri
c. Kronik intravasküler hemoliz
*Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
*Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi
8. Ekstrakorporyal
a. Hemodiyaliz
b. Travma
9. Sık kan donörlüğü
IV. Azalmış emilim

---



### 2.2.2. Demir Eksikliğinin Evreleri

Demir eksikliği anemisinin gelişimi, birbirini izleyen üç evrede incelenebilir (103):

**Evre I- Prelatent Dönem:** Anemi yoktur. Eritrositler normal büyüklük, görünüm ve sayıdadır. Ancak demir depolarında azalma sonucu ferritin düzeyi düşüktür.

**Evre II- Latent Dönem:** Eritropoezde demir eksikliği ortaya çıktığı için ferritin düzeyi düşüktür. Transferrin saturasyonu düşer. Serbest eritrosit protoporfirininde (FEP) artış görülür. sTfR düzeyi artmış, kemik iliğinde demir deposu tükenmiştir. Hematokrit (Hct) normaldir.

**Evre III- Demir Eksikliği Anemisi:** Hb, ortalama eritrosit volümü (MCV), serum ferritini, SD, transferrin saturasyonu azalmış; eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve FEP artmıştır. Periferik kan yaymasında hipokrom mikrositer eritrosit yapısı vardır. DEA evreleri tablo 2.4.'de özetlenmiştir (103, 104).

**Tablo 2.4. Demir eksikliği anemisinin evreleri.**

	I. Evre	II. Evre	II. Evre
<b>Ferritin</b>	Azalıır	Azalıır	Azalıır
<b>SD</b>	Normal	Azalıır	Azalıır
<b>SDBK</b>	Normal	Artar	Artar
<b>TSY</b>	Normal	Azalıır	Azalıır
<b>sTfR</b>	Normal	Artar	Artar
<b>Hb</b>	Normal	Normal	Azalıır
<b>Hct</b>	Normal	Normal	Azalıır
<b>MCV</b>	Normal	Normal	Azalıır
<b>RDW</b>	Normal	Normal	Artar

### 2.2.3. Klinik Bulgular

Demir eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmektedir (92). İnfantların nörolojik gelişiminde kalıcı hasara yol açması nedeni ile demir eksikliğinin preanemik dönemde tanınması ve önlenmesi gerekmektedir. Demir desteği ile aneminin düzelmesine rağmen kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar tam

düzelmemektedir. Büyüme çağındaki çocuklarda gelişen DEA santral sinir sisteminin (SSS) olgunlaşmasını ve psikomotor gelişimi geciktirmektedir (7, 105, 106). Apati, iritabilite, konsantrasyon azlığı, mental skorlarda gerilik demir eksikliğine bağlanmıştır. Bu durum muhtemelen demir içeren enzimlerdeki ve sitokromlardaki değişikliklerin sonucudur. Bebeklik döneminde hafif demir eksikliğin daha sonraki dönemlerde bilişsel yetersizliklerle ilişkili olabileceği hakkında artan miktarda kanıt bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar hastalardaki SSS bulgularını MAO enzimidaki azalmaya bağlamışlardır (22, 36, 107). Demir eksikliği dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin sentezini veya katabolizmasını etkilemektedir. Bu durum çocukların entelektüel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır (7, 105, 108).

Demir eksikliği anemisi klinik olarak semptomatik veya asemptomatik olabilir. Sadece depoların azaldığı hafif vakalarda herhangi bir yakınma veya bulgu yoktur. Tanı genellikle laboratuvar incelemesi sonrasında konulmaktadır. Semptomlar aneminin gelişme hızı ile ilişkilidir. Yavaş gelişen durumlarda adaptasyon mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük Hb düzeylerini (<7 g/dl) bile az semptom vererek tolere edebilir. Hb düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber bu düzey 7-8 g/dl'nin altına düşmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmayabilir. Bu değerlerin altında ise deri ve mukozalarda solukluk belirginleşir. Hastalığın erken fazında halsizlik, huzursuzluk, anoreksi gibi nonspesifik belirtiler görülür (74, 91).

Deri, tırnak yatağı ve mukozalarda solukluk, kaşık tırnak görülebilir. Tırnak ve saçlar kolay kırılır (74). Konjunktivalarda solukluk, mavi sklera görülebilir. GİS işlev bozukluğu atrofik glossit, disfaji, anoreksi, angular stomatit, splenomegali, pika görülebilir (109). Ağır anemilerde kardiyomegali olabilir. Sistolik üfürüm, taşikardi, dispne, gallop ritmi bulunabilir. Kalp yetersizliğine bağlı hepatomegali gelişebilir.

Lenfoid doku ve buna bağlı fonksiyonların düzenli işlemesi için de demir gereklidir. Demir eksikliğinde lenfosit ve granülositlerin immün yanıtı bozulabilmektedir (110). Demir eksikliği olan kişilerde T lenfosit sayıları çoğunlukla normal bulunurken, T lenfositlerin rozet oluşturma oranları ile ilgili normal ve azalma olduğunu bildiren yayınlar vardır (110-112). Fitohemaglutinin ile T lenfosit

fonksiyonları değerlendirildiğinde demir eksikliği olan vakalarda T lenfosit fonksiyonunda azalma saptanmıştır (110, 113). Demir eksikliğinde serum total immünglobülin G, A, M düzeyleri normal veya yüksek, total B lenfosit sayı ve oranı normal, aşı antijenlerine karşı cevap normal bulunmuştur (111, 114-117). Kızamık virusüne karşı oluşan spesifik Ig A düzeyi demir eksikliği olanlarda düşük bulunmuştur (110). İnsanlarda demir eksikliğinde fagositoz normal olmakla birlikte bakterisidal aktivitenin azaldığı düşünülmektedir (112, 114–118). Demir bakteriyel üreme için önemli bir elementtir. Plazmada demir Tf tarafından taşındığı için serbest halde çok az miktarda bulunur. Bakterilerin demir almak için Tf ve laktoferrin ile yarışmadaki etkinliği enfeksiyonun patogenezinde önemli rol oynamaktadır (110, 119). Bakteriler oluşturdukları fenolat ve hidrosimat içeren sideroforlarla demiri bağlayarak hücre içine alırlar (120). Meningokoklar sideroforlar dışında birçok yol ile demir kazanabilirler (119, 120). Enfeksiyon sırasında ortaya çıkan ateş siderofor yapımını baskılamaktadır (110). Mikroorganizmaların demir ile olan ilişkisi uzun yıllardır araştırılmasına rağmen halen birçok bilinmeyenlerinin olduğu düşünülmektedir.

Sinir sistemi gelişimi için önemli olan postnatal iki yılda, DEA'lı çocuklarda uyarılmış potansiyel incelemelerinde merkezi ileti zamanının uzamış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar DEA'lı çocuklarda sinir sistemi fonksiyonlarında tedavi ile beklenen düzeyde iyileşmenin oluşmadığını ve koruyucu tedavinin önemsenmesi gerektiğine işaret etmektedir (121, 122).

Katılma nöbetleri ile DEA arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir (123). Katılma nöbetlerinde çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir. Katılma nöbetlerinde altta yatan fizyopatolojik mekanizma otonomik sinir sistemi disregülasyonu olduğu düşünülmektedir (81, 123).

Demir eksikliği anemisinin kalıcı büyüme-gelişme geriliğine yol açtığına dair çalışmalar vardır. Bu çalışmaların bazılarında uzun dönem demir tedavisi ile büyüme-gelişme geriliğinin düzeltilebildiği vurgulanmıştır (124). Demir eksikliği bulunan çocuklarda çinko eksikliği de bulunabileceği için bu çocuklarda çinko düzeyleri de araştırılmalıdır (81).

### 2.2.4. Laboratuvar Bulguları

Vücut demir depolarının azalmasını gösteren biyokimyasal kanıtlar tanı koydurucudur. İlk bulgu serum ferritin düzeyinin 10 ng/ml altına düşmesidir(92). Tablo 2.5.'de yaşa göre serum ferritin değerleri verilmektedir (103).

**Tablo 2.5. Yaşa göre serum ferritin değerleri.**

Yaş	Ferritin (ng/ml)
Yenidoğan	25-200
1 ay	200-600
2-5 ay	50-200
6 ay-15 yaş	7-140
Yetişkin erkek	15-200
Yetişkin bayan	12-150

İkinci aşamada SD azalırken (<30 µg/dl), SDBK artar (>350 µg/dl), TSY düşer (<% 15). TSY %10-15'e indiğinde Hb sentezi için demir yeterli olmadığından FEP olarak adlandırılan hem prekürsörlerinde artış görülür (118). Tablo 2.6.'de yaşa göre SD, TSY değerleri verilmektedir (103).

**Tablo 2.6. Yaşa göre serum demiri ve transferrin saturasyon yüzdesi.**

Yaş	Serum Demir (µg/dl)	% Transferrin Saturasyonu
0.5-2	68 ± 3.6 (16-120)	22 ± 1.1 (6-38)
2-6	72 ± 3.4 (20-124)	25 ± 1.2 (7-43)
6-12	73 ± 3.4 (23-123)	25 ± 1.2 (7-43)
18+	92 ± 3.8 (48-136)	30 ± 1.1 (18-46)

Demir eksikliği anemisi oluştuğunda eritrositlerin normalden daha küçük olduğu (mikrositer) ve içlerindeki Hb'nin azlığı nedeniyle açık renkli boyandığı (hipokrom) görülür. Bu morfolojik değişikliği en iyi MCV, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yaşa

göre normal değerlerinin altına düşerek yansıtır. MCV, aneminin mikrositer makrositer ve normositer olup olmadığını gösterir. DEA'da MCV <80 fl olmakla birlikte yaş ve cinsiyete göre değerlendirilir. MCV'nin alt sınırı (fl)=70+ yaş (yıl) olarak hesaplanabilir (105). MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden Hb miktarını gösterir. Normal değeri 27-34 pikogramdır (pg). DEA'da MCH düşer. RDW, anizositozun göstergesidir. Normal değeri % 13.4 ± 1.2'dir. RDW, DEA'da artar (> % 15) ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanısında büyük önem taşır. DEA'da eritrosit sayısı (RBC) genellikle 5 milyon/m<sup>3</sup>'ün altındadır. DEA'da en son MCHC etkilenir ve %30'un altına iner. Periferik kan yaymasında eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz, anizositoz görülür. Bu bulgular Hb 10 g/dl altına düştüğü zaman belirgin olur. DEA'da retikülosit sayısı normal veya hafif artmış olabilir. Ciddi DEA'da retikülosit %3-4'e kadar artabilir. Lökosit sayısı normal olmakla birlikte %20'sinde hafif bir lökopeni görülebilir. Trombositoz veya trombositopeni görülebilir. Genellikle trombositoz vardır. Kemik iliğinde demir boyaması ile eritrosit öncüllerinde demir granüllerine rastlanmaz (1). Tablo 2.7.'de yaşa ve cinsiyete göre kan parametrelerinin normal değerleri gösterilmiştir (100).

**Tablo 2.7. Yaşa ve cinsiyete göre bazı kan parametrelerinin normal değerleri.**

Yaş	Hb (g/dl)		Het (%)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)	
	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD
Kord kanı	16.5	13.5	51	42	108	98	35	31	33	30
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	108	95	35	31	33	29
2 hafta	16.6	13.4	53	41	105	88	37	28	31.4	28.1
1 ay	13.9	10.7	44	33	101	91	36	28	31.8	28.1
2 ay	11.2	9.4	35	28	95	84	35	28	31.8	28.3
6 ay	12.6	11.1	36	31	76	68	32	25	35	32.7
6-24 ay	12	10.5	36	31	78	70	32	26	33	30
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	81	75	32	23	34	31
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	86	77	31	24	34	31
12-18 yaş (K)	14	12	41	37	90	78	30	25	34	31
(E)	14.5	13	43	36	88	78	30	25	34	31

### 2.2.5. Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde amaç, demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılmasıdır. DEA'da demir oral veya parenteral verilebilir. Oral demir tedavisinde demir sülfat, glukonat, fumarat gibi ferröz demir tuzları kullanılır. Ferrik demir tuzlarının absorpsiyonu az ve inefektif olduğundan

tercih edilmemektedir. Oral demir preparatlarının elementer demir olarak 4-6 mg/kg/gün, üç dozda, aç olarak 12 hafta verilmesi yeterli olmaktadır (21, 24). Efektif demir tedavisi sonucu Hb artış hızı yaklaşık 0.1-0.2 g/dl/gün, 3-4 haftada yaklaşık 2 g/dl olmaktadır (74). Parenteral tedavinin tercih edildiği durumlar oral tedaviyi tolere edemeyenler, aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlar ise GİS emilim bozukluğunun olması, oral alımdan fazla GİS'den demir kaybının olması ve akut diaredir. Parenteral tedavide en çok demir dekstran tercih edilmektedir. (21, 37, 74, 99). Son yıllarda Endonezya, Hindistan, Peru, Bolivya, Malezya gibi ülkelerde haftada bir, iki veya üç doz demir ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (12, 125-127).

### **2.2.6. Tedaviye Yanıt**

Tedaviye başlanması ile hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur (20). Ağır DEA'da oral demir tedavisine retikülosit cevabı 3-5. günlerde başlar. 7-8. günlerde maksimuma ulaşır. Hafif ve orta anemilerde retikülosit cevabı izlenmeyebilir. Hb 0.25-0.5 g/dl/gün, Hct günde %1'lik artış yeterli cevaptır. Oral demir tedavisine yanıt, özellikle nörolojik işlevlerde olmak üzere hızlı subjektif düzelmeyi (24-48 saat), retikülositozu (48-72 saat), Hb artışını (4-30 gün) ve demir depolarının dolmasını (1-3 ay) içerir (36). Mikrositoz 3-4 ay civarında düzelir. Demir depolarını doldurmak için tedaviye 3 ay devam edilmelidir (20). Epitelyal bozukluklar daha uzun sürede iyileşir (74).

### **2.2.7. Korunma**

Dünya Sağlık Örgütüne göre bir ülkede anemi prevalansı %5 ise sorun yoktur, %5-19 arasında ise hafif, %20-39 arasında ise orta, %40 ise ağır bir halk sağlığı sorunu vardır. Eskişehir'de yapılan bir çalışmada 4-11 ay arasında anemi prevalansı %40.3 saptanmıştır (128). Bölgemizde ve ülkemizin başka yerlerinde yapılan çalışmalar demir eksikliği ve DEA'nın önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (18, 128). Bundan korunmak amacıyla, hedef kitle içinde yer alan 4 ay-1 yaş arası çocuklara 1 mg/kg/gün dozda demir önerilmektedir (1). Yapılan çalışmalarda demir desteği almayan çocuklarda demir eksikliğinin ve DEA'nın daha fazla olduğu saptanmıştır (129-131).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından çocuklardaki DEA'nın önlenmesi amacıyla 2004 yılından itibaren "Demir Gibi Türkiye" kampanyası başlatılmıştır. Bu kampanya içerisinde 4-12 ay arası her bebeğe 10 mg/gün, prematür veya 2500 g altındaki bebeklere 2. ayından itibaren 2 mg/kg/gün, 4-24 ay arası, palmar soluklukla şüphelenilerek Hb ve Hct ölçümü ile anemi tespit edilen her bebeğe 3 mg/kg/gün demir başlanmıştır (132).

Kampanyaya başladıktan beş yıl sonra çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmaya alınan çocukların başlangıçta dörtte birinin öyküsünde kan sayımı yapıldığı ve kan sayımı yapılanların üçte ikisine anemi tanısı konulduğu, kampanyaya başladıktan beş yıl sonra ise 12-23 aylık çocuklarda anemi sıklığının %7.8 olduğu saptanmıştır. Günlük demir kullanım dozu ve haftalık demir kullanım sıklığı anemi yüzdesini etkilemediği, anemi sıklığının önerilen kutu sayısını tüketen çocuklarda en az olduğu, kullanılan preparatın ( $Fe^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$  kullanımı) anemi sıklığını etkilemediği saptanmıştır. Toplam emzirme süresi 6 ayın altında olan çocuklarda anemi sıklığının daha fazla olduğu gözlenmiştir. İnek sütüne ortalama  $8.56 \pm 4.41$  ayda başlandığı, anemik çocuklarda ise inek sütüne daha erken yaşta başlandığı ( $7.04 \pm 3.96$  ay) ve daha çok miktarda ( $216 \pm 247$  ml) verildiği gözlenmiştir. İnek sütü tüketimi 200 ml'nin üzerine çıktığında anemi sıklığının arttığı saptanmıştır. Çocukların %50'sinin diyetle yetersiz miktarda demir aldığı belirlenmiştir. Anemik annelerin çocuklarında da aneminin fazla olduğu saptanmıştır. Anemik çocukların enerji ve besin ögesi alımlarının ve özellikle hayvansal protein alımlarının anemik olmayanlara göre belirgin olarak düşük olduğu, tamamlayıcı besinlere daha geç geçildiği saptanmıştır (132).

Bu çalışmanın sonuçlarından demir eksikliğinin ve DEA'nın önlenmesi amacı ile dikkat edilmesi gereken hususlar belirlenmiştir; hayatın ilk yılında, inek sütü demir içeriği düşük olduğundan anne sütü ile beslenme önerilmekte. İnek sütünün mümkünse 12. aydan sonra başlanması ya da 12. aydan önce başlanacaksa 200 ml'nin altında verilmesi anemi sıklığını azaltabileceği belirtilmektedir. Bitkisel kaynaklarda bulunan nonhem demirinin emilimini arttırmak için C vitamini ve hayvansal protein içeren gıdalar birlikte tüketilmez. Demir emilimini bozan çay, kahve, fitat ve fosfat verilmemelidir. Tamamlayıcı besinlere 6 aydan sonra başlanmalı ve iki yaşına kadar sürdürülmelidir. Bazı çocuklara daha erken

tamamlayıcı besin verilmesi gerekebilir, ancak bu süre 17 haftadan önce olmamalıdır. Annenin depolarının dolması için iki gebelik arası dönemin en az iki yıl ve üzerinde olması gerekmektedir (132).

Anemi prevalansının %40'dan fazla olduğu veya demirden zenginleştirilmiş besinlerin bulunmadığı ülkelerde 6-23 aylık tüm çocuklarda WHO tarafından 2 mg/kg/gün demir desteği önermektedir (Tablo 2.8), (133).

**Tablo 2.8. Dünya Sağlık Örgütü'nün demir desteği önerileri.**

Grup	Endikasyon	Doz	Süre
Düşük doğum ağırlıklı bebekler	Süplemantasyon	2 mg/kg/gün	2-24 ay
6-23 ay çocuklar	Anemi prevalansı % 40'dan fazla veya demir ile zenginleştirilmiş besin yok ise	2 mg/kg/gün	2-24 ay
24 – 59 ay çocuklar	Anemi prevalansı % 40'dan fazla	2 mg/kg/gün (en çok 30 mg)	3 ay
>60 ay çocuklar	Anemi prevalansı % 40'dan fazla	30 mg/gün demir 400 µg/gün folik asit	3 ay
Doğurganlık çağındaki kadınlar	Anemi prevalansı % 40'dan fazla	30 mg/gün demir 400 µg/gün folik asit	3 ay
Gebe kadınlar	Destek	30 mg/gün demir 400 µg/gün folik asit	Gebelik sonuna kadar
Laktasyon dönemi	Anemi prevalansı % 40'dan fazla	30 mg/gün demir 400 µg/gün folik asit	Doğumdan sonra üç ay



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 04.12.2008 tarih ve 02 sayılı kararıyla onay alınarak ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapılmıştır.

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışma Ocak 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Polikliniklerimize başvuran, yaşları bir ile on sekiz yaş arasında değişen, nutrisyonel DEA tanısı alan 160 hasta çalışmaya alındı. 16 hastada DEA ile birlikte başka hastalıklar saptandığından, 15 hasta takiplerine gelmediğinden, düzenli ilaç kullanmamasından, ilaç yan etkileri nedeni ile tedaviyi devam etmemelerinden dolayı, 18 hastanın tedavisi devam ettiği için çalışmadan çıkarıldı. Bu nedenle 111 hasta çalışma kapsamına alındı ve sonuçları değerlendirildi.

Akut veya kronik bir enfeksiyonu olan, demir tedavisi alan, protein enerji malnutrisyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hemoglobinin yaşa göre ortalamasının iki standart sapmanın altında olması anemi olarak kabul edildi. MCV, MCH, MCHC'nin ise yaşa göre - 2 SD altında olan hastalar çalışmaya alındı (Tablo 3.1). Hastaların SD, SDBK, TSY, serum ferritin düzeyleri yaş gruplarının normal aralıklarına göre değerlendirildi (1).

**Tablo 3.1. Yaşa göre Hb, MCV, MCH, MCHC için -2 SD değerleri.**

Yaş (yıl)	Hb (g/dl) -2 SD	MCV (fl) -2 SD	MCH (pg) -2 SD	MCHC (g/dl) -2 SD
1-2	10.5	70	23	30
2-6	11.5	75	24	31
6-12	11.5	77	25	31
12-18 K	12	78	25	31
12-18 E	13	78	25	31

### 3.2 Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Demir eksikliği anemisi saptanan, çalışmaya alınan 111 hastadan tanı anında tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma için EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı, aynı gün içinde çalışıldı. Serum demir parametreleri için sabah aç karnına 3 ml venöz kan örneği alındı. Demir parametreleri için alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. sTfR ve prohepsidin için 1 ml serum kuru tüplere ayrıldı. sTfR ve prohepsidin için ayrılan serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C'de saklandı. Kalan serumlardan aynı gün içinde SD, SDBK, transferrin, ferritin çalışıldı. Daha sonra hastalara 4 - 6 mg/kg/gün iki - üç dozda ferroglinin sülfat tedavisi, oral yolla üç ay süre ile başlandı. Tedavi bittikten sonra kontrol grubunu hastaların kendileri oluşturacak şekilde, yine aynı hastalardan, tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma için EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı ve aynı gün çalışıldı. Demir parametreleri için yine sabah aç karnına olacak şekilde kuru tüpe 3 ml venöz kan örneği alındı. Bu kuru tüpteki örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde santrifüj edildi. sTfR ve prohepsidin için 1 ml serum kuru tüpe ayrıldı ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Kalan serumlardan aynı gün içinde demir parametreleri çalışıldı.

Tam kan sayımı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında; Beckman Coulter kan sayım cihazı ile LH 750-GNS analizörü ile VCS yöntemiyle çalışıldı.

Serum demiri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında, Lisa 500 plus cihazında spektrofotometrik yöntemle, Tf Immage Immun Chemistry sistemle, ferritin Hitachi 770 meduller sistem ile ölçüldü. Transferrin saturasyon yüzdesi (TSY):  $SD \times 100 / SDBK$  yöntemi ile hesaplandı.

Solubl transferrin reseptörü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında ELISA yöntemiyle Biovendor Human sTfR kiti kullanılarak ölçüldü.

Prohepsidin Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında DRG Hepsidin Prohormon ELISA (Marburg, Germany) kiti kullanılarak, ELISA yöntemi ile ölçüldü.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-wilk testleri ile belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin önce ve sonra karşılaştırılmalarında eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank Test kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. Tüm analizler SPSS 15 ve sigma stad 3.5 kullanılarak yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Polikliniğine Ocak 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında başvuran ve DEA saptanan 111 hasta çalışma kapsamına alındı ve sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 111 hastanın 65'i kız (% 58.6), 46'sı erkek (% 41.4) olup yaş ortalaması  $114.21 \pm 72.84$  aydı. Kızların yaş ortalaması  $144.31 \pm 64.84$  ay, erkeklerin yaş ortalaması  $71.70 \pm 61.92$  aydı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.**

	N	%	Yaş (ay)
<b>Kız</b>	65	58.6	$144.31 \pm 64.84$
<b>Erkek</b>	46	41.4	$71.70 \pm 61.92$
<b>Toplam</b>	111	100	$114.21 \pm 72.84$

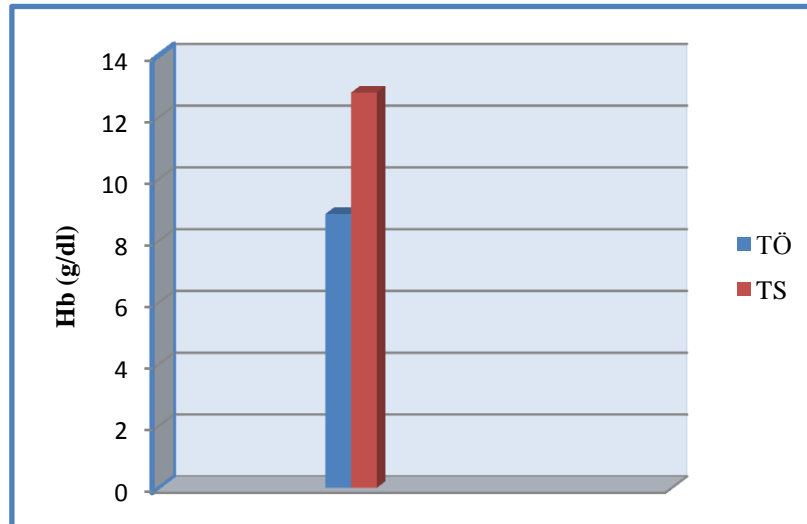
Hastaların DEA tedavisi öncesi Hb düzeyi 7.8 - 9.9 g/dl arasında idi ve ortalaması  $8.87 \pm 1.6$  g/dl bulundu. DEA tedavisi sonrası Hb düzeyi 12.2 - 13.5 g/dl arasında idi ve ortalaması  $12.8 \pm 0.98$  g/dl bulundu. DEA'lı hastaların tedavi sonrası Hb düzeylerinin tedavi öncesine göre belirgin olarak arttığı saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.1). Tablo 4.2'de hastaların tam kan sayımı parametreleri ve retikülositin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri verilmiştir.

**Tablo 4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tam kan sayım parametreleri ve retikülosit düzeyleri.**

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p †
	Ortalama ± SD (Min. - Maks.)	Ortalama ± SD (Min. - Maks.)	
<b>Hb (g/dl)</b>	8.87 ± 1.6 (7.8-9.9)	12.8 ± 0.98 (12.2-13.5)	<0.001
<b>Htc (%)</b>	28.18 ± 4.4 (25.6-31.1)	37.7 ± 2.85 (35.6-39.4)	<0.001
<b>MCV (fl)</b>	63.88 ± 6.49 (58.4-69.4)	79.8 ± 4.89 (76.4-83.2)	<0.001
<b>RBC (10<sup>6</sup>/µl)</b>	4.37 ± 0.6 (4-4.8)	4.75 ± 0.39 (4.44-4.97)	<0.001
<b>MCH (pg)</b>	20.4 ± 3.17	29.6 ± 2.3	<0.001*
<b>MCHC (g/dl)</b>	31.28 ± 2.16 (30.1-32.5)	33.58 ± 0.9 (32.9-34.1)	<0.001
<b>RDW (%)</b>	18.7 ± 3.25 (16.6-20)	16.79 ± 4.8 (13.3-18.4)	<0.001
<b>Lökosit (10<sup>3</sup>/ µl)</b>	7.64 ± 1.87	7.78 ± 1.67	>0.05*
<b>Trombosit (10<sup>3</sup>/ µl)</b>	371.2 ± 13.4 (278-433)	313.58 ± 91.65 (253-360)	<0.001
<b>Retikülosit (%)</b>	1.6 ± 0.9 (1-2)	1.3 ± 0.75 (0.8-1.68)	>0.05

\*: Eşleştirilmiş t test

†: Wilcoxon Signed Rank Test

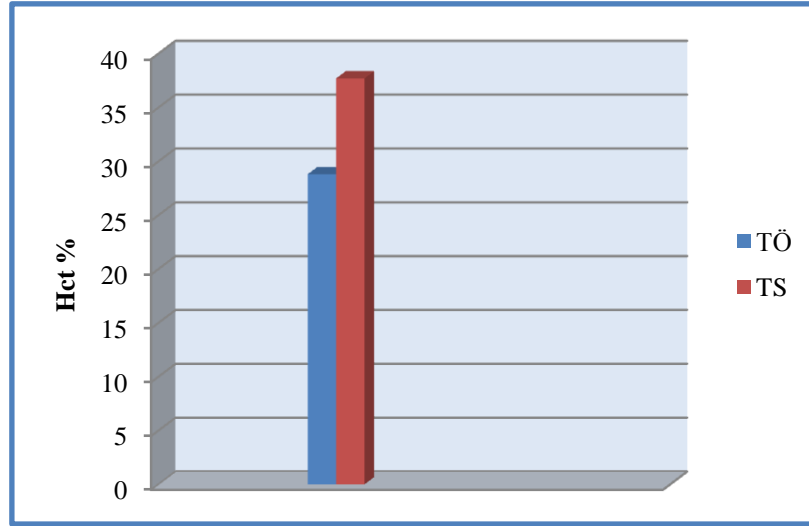


TÖ:Tedavi öncesi; TS:Tedavi sonrası

**Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama Hb değerleri.**

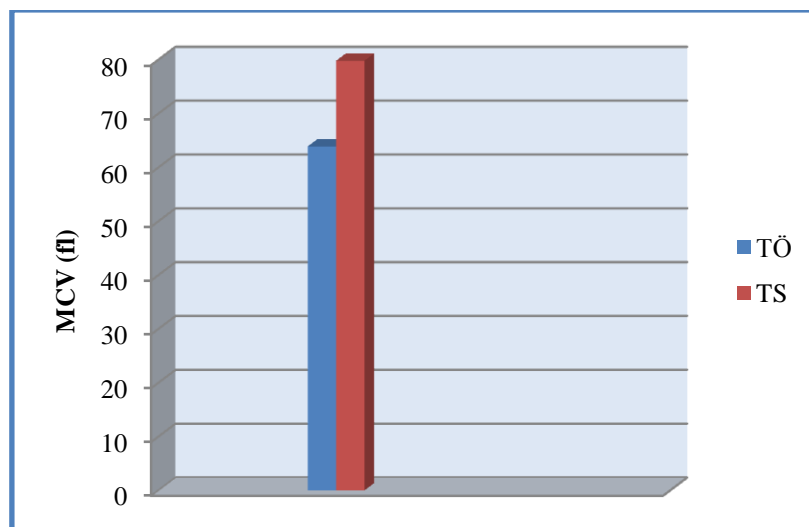
Hastaların tedavi öncesi Hct düzeyi % 25.6 - 31.1 arasında idi ve ortalaması % 28.18 ± 4.4 bulundu. Tedavisi sonrası Hct düzeyi % 35.6 - 39.4 arasında idi ve

ortalaması %  $37.7 \pm 2.85$  bulundu (Tablo 4.2). DEA'lı hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası Hct düzeylerinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.2).



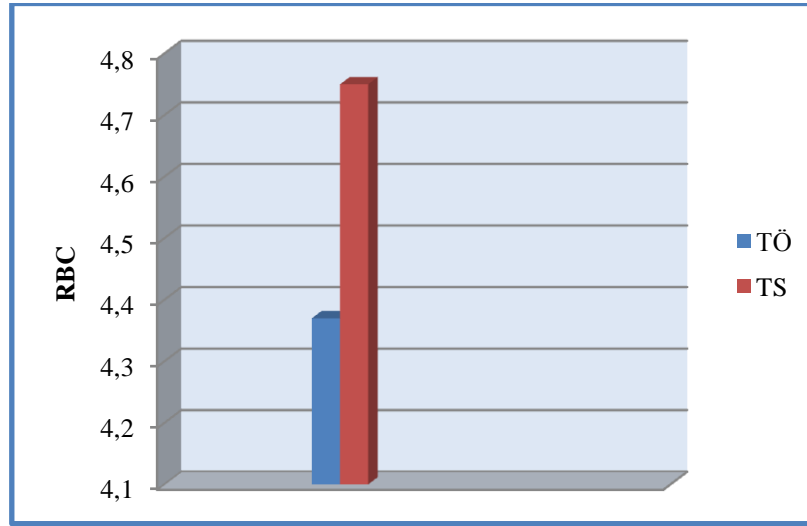
**Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama Hct değerleri.**

Hastaların DEA tedavisi öncesi MCV 58.4 - 69.4 fl arasında idi ve ortalaması  $63.8 \pm 6.5$  fl bulundu. DEA tedavi sonrası MCV 76.4 - 83.2 fl arasında idi ve ortalaması  $79.8 \pm 4.89$  fl bulundu (Tablo 4.2). DEA'lı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ), tedavi sonrasında MCV'nin arttığı gözlemlendi (Şekil 4.3).



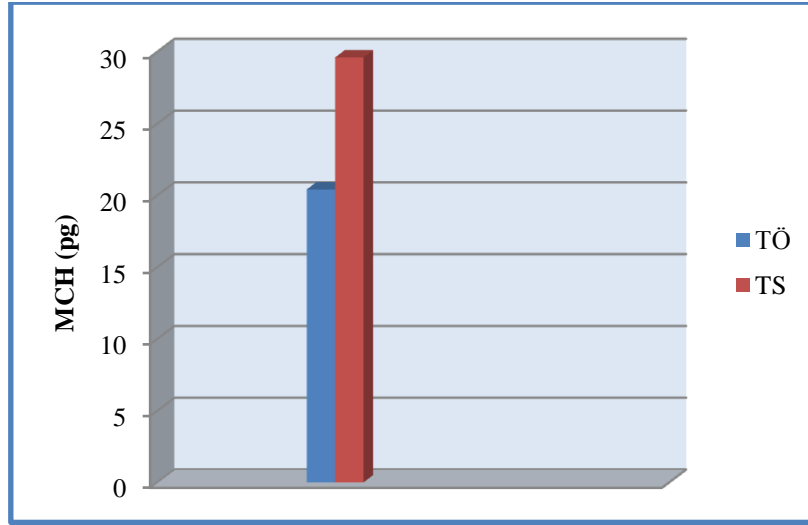
**Şekil 4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama MCV değerleri.**

Hastaların DEA tedavisi öncesi RBC 4 - 4.8  $10^6/\mu\text{l}$  arasında idi ve ortalaması  $4.37 \pm 0.6$   $10^6/\mu\text{l}$  bulundu. DEA tedavisi sonrası RBC 4.44 - 4.97  $10^6/\mu\text{l}$  arasında idi ve ortalaması  $4.75 \pm 0.39$   $10^6/\mu\text{l}$  saptandı (Tablo 4.2). DEA'lı hastaların tedavi sonrası RBC sayılarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.4).



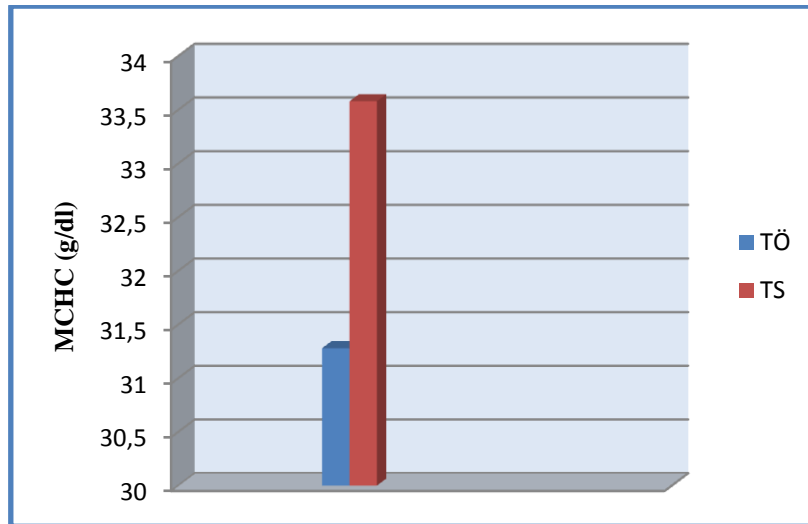
**Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama RBC değerleri.**

Hastaların DEA tedavisi öncesi MCH  $20.4 \pm 3.17$  pg, DEA tedavisi sonrası MCH  $26.9 \pm 2.3$  pg idi (Tablo 4.2). DEA'lı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası MCH istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tedavi sonrasında MCH'nın belirgin olarak arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak ileri derecede farklı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki MCH değerleri.**

Hastaların tedavi öncesi MCHC 30.1 - 32.5 g/dl arasında idi ve ortalama  $31.28 \pm 2.16$  g/dl idi. Tedavi sonrası MCHC 32.9 - 34.1 g/dl arasında, ortalama olarak  $33.58 \pm 0.9$  g/dl saptandı (Tablo 4.2). DEA'lı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası MCHC istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ), tedavi sonrasında MCHC'de artış saptandı (Şekil 4.6).

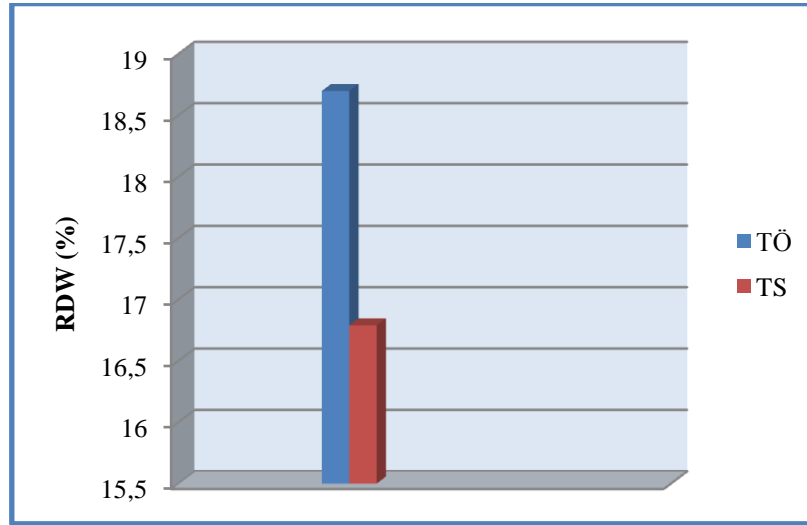


**Şekil 4.6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama MCHC değerleri.**

Hastaların DEA tedavisi öncesi RDW % 16.6 - 20 arasında olup ortalama %  $18.7 \pm 3.25$  bulundu. DEA tedavisi sonrası RDW % 13.3 - 18.4 arasında idi, ortalaması %  $16.79 \pm 4.8$  idi (Tablo 4.2). DEA'lı hastaların tedavi öncesi ve tedavi

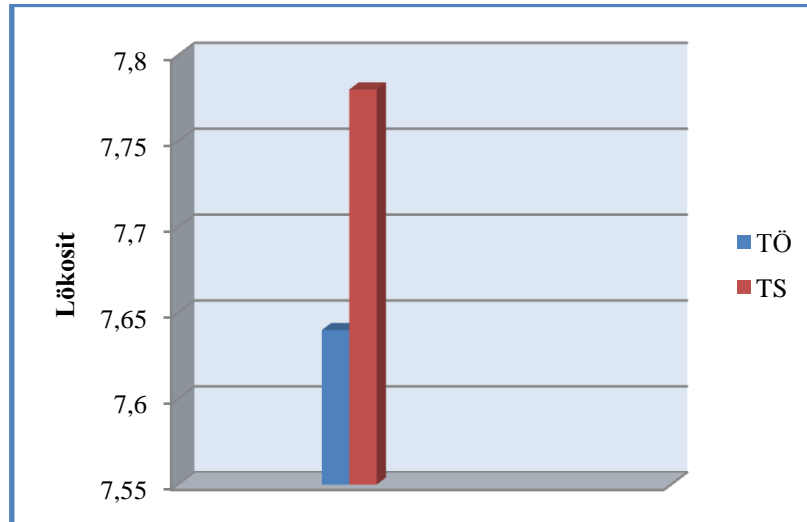


sonrası RDW istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.7).



**Şekil 4.7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama RDW değerleri.**

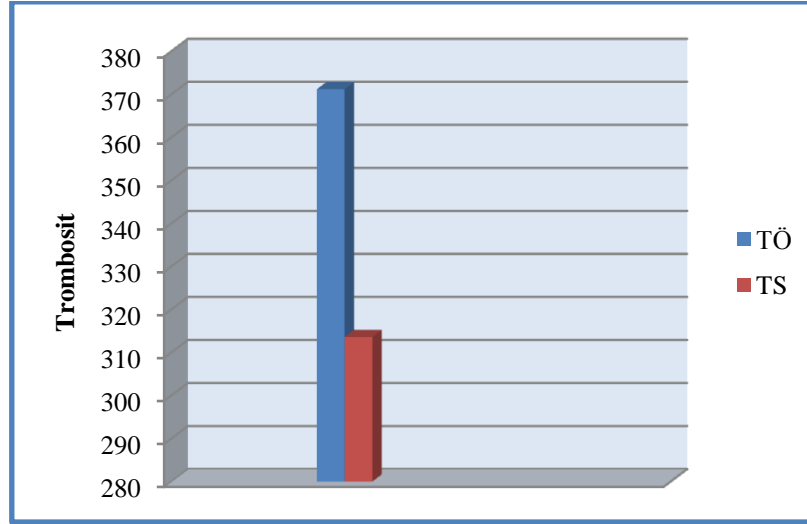
Hastaların tedavi öncesi lökosit sayısı  $7.6 \pm 1.87 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , tedavi sonrası lökosit sayısı  $7.78 \pm 1.67 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  bulundu (Tablo 4.2). Hastaların lökosit sayısı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama lökosit değerleri.**

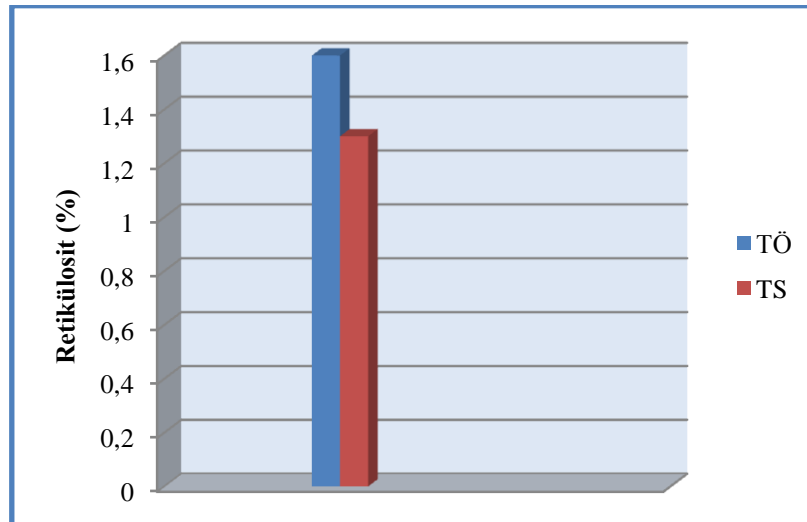
Hastaların DEA tedavisi öncesi trombosit sayısı  $278 - 433 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  arasında idi ve ortalaması  $371.2 \pm 13.4 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  bulundu. Tedavisi sonrası trombosit sayısı  $253 -$

360  $10^3/\mu\text{l}$  idi ve ortalaması  $313.58 \pm 91.65$   $10^3/\mu\text{l}$  bulundu (Tablo 4.2). DEA'lı hastaların trombosit sayısı tedavi sonrasında tedavi öncesine göre arttığı, bu artış da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.9).



**Şekil 4.9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama trombosit değerleri.**

Hastaların DEA tedavisi öncesi retikülosit % 1 - 2 arasında ve ortalaması %  $1.6 \pm 0.9$  olarak saptandı. DEA tedavisi sonrası retikülosit % 0.8 - 1.68 arasında idi ve ortalaması %  $1.3 \pm 0.75$  saptandı (Tablo 4.2). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası retikülositte istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ), (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama retikülosit değerleri.**

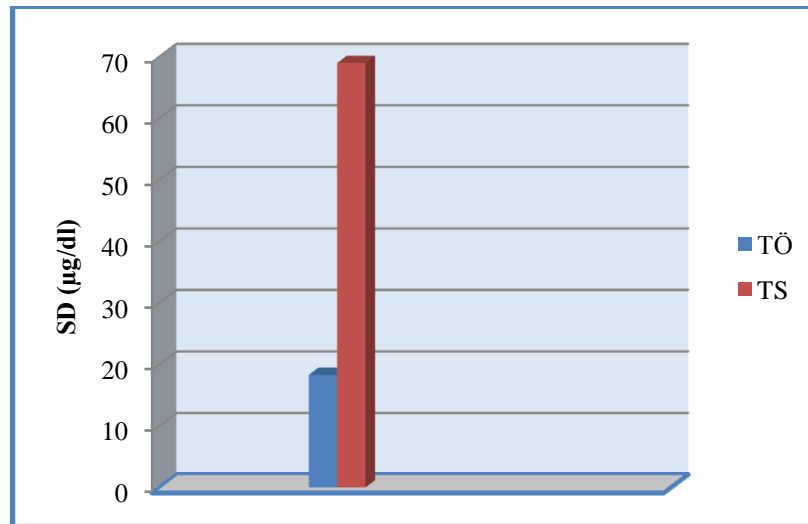
Tedavisi öncesi SD düzeyi 13 - 21  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında ve ortalama değeri  $18.27 \pm 7.5$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  bulundu. Tedavi sonrası SD düzeyi 48 - 81  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında ve ortalaması

68.97 ± 31.16 µg/dl bulundu. Tablo 4.3’de hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum demir parametreleri gösterilmiştir. Hastaların tedavi sonrası SD düzeyleri tedavi öncesine göre arttığı, bu artışın da istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu görüldü (p<0.001), (Şekil 4.11).

**Tablo 4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum demir parametreleri.**

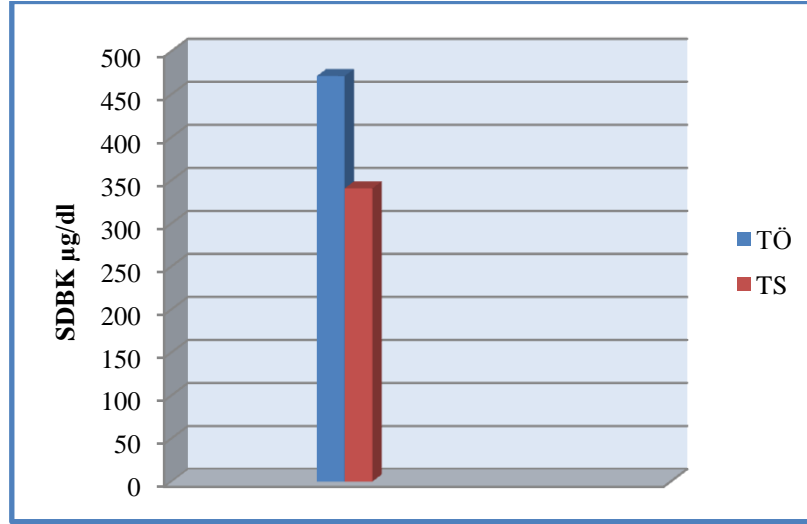
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p
	Ortalama ± SD (Min. - Maks.)	Ortalama ± SD (Min. - Maks.)	
<b>SD (µg/dl)</b>	18.27 ± 7.5 (13-21)	68.97 ± 31.16 (48-81)	<0.001
<b>SDBK (µg/dl)</b>	471.25 ± 65.49 (430.25-500)	340.66 ± 55.4 (292-373.77)	<0.001
<b>Tf (mg/dl)</b>	376.8 ± 52.39 (344-400)	272.47 ± 44.26 (234-299)	<0.001
<b>TSY (%)</b>	3.98 ± 1.86 (2.9-4.4)	20.6 ± 8.89 (14.66-23.91)	<0.001
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	4.8 ± 3 (2.56-7.42)	38.16 ± 28.3 (22.56-47.33)	<0.001

p: Wilcoxon Signed Rank Test



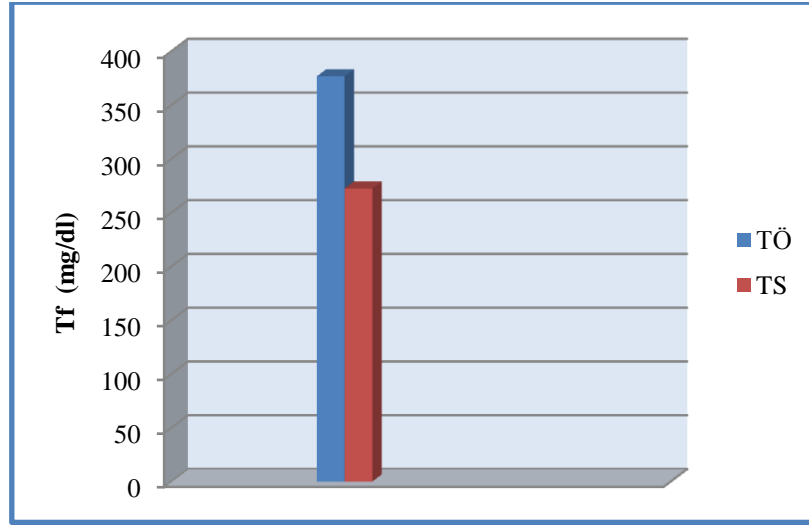
**Şekil 4.11. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama SD değerleri.**

Hastaların tedavisi öncesi SDBK 430.25 - 500  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında ve ortalaması  $471.25 \pm 65.49$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  bulundu. DEA tedavisi sonrası SDBK 292 - 373.77  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında ve ortalaması  $340.66 \pm 55.4$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  bulundu (Tablo 4.3). Tedavi sonrası SDBK düzeylerinin belirgin olarak düştüğü, bu düşüş tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.12).



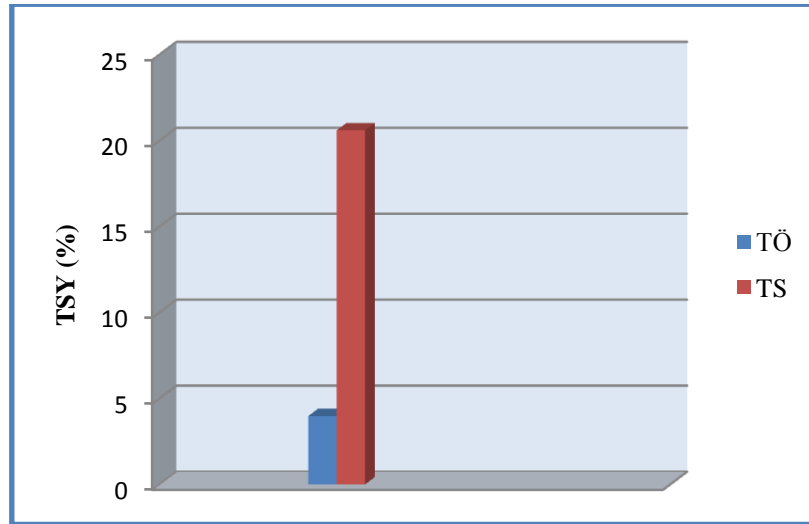
**Şekil 4.12. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama SDBK değerleri.**

Demir eksikliği anemisinin tedavisi öncesinde Tf düzeyi 344 - 400  $\text{mg}/\text{dl}$  arasında idi ve ortalaması  $376.8 \pm 52.39$   $\text{mg}/\text{dl}$  bulundu. Tedavisi sonrası Tf düzeyi 234 - 299  $\text{mg}/\text{dl}$  idi ve ortalaması  $272.47 \pm 44.26$   $\text{mg}/\text{dl}$  bulundu (Tablo 4.3). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Tf düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında ileri derecede anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.13).



**Şekil 4.13. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama Tf değerleri.**

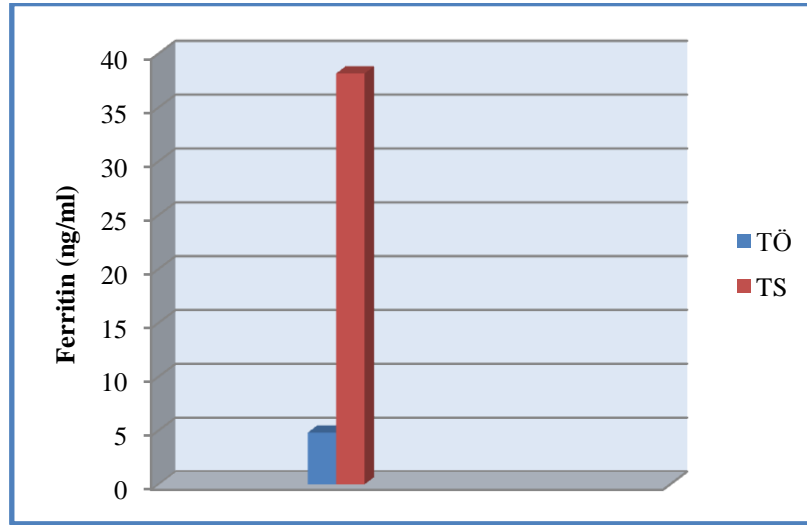
Hastaların DEA tedavisi öncesi TSY % 2.9 - 4.4 arasında idi ve ortalaması %  $3.98 \pm 1.86$  bulundu. Tedavisi sonrası TSY % 14.66 – 23.91 idi ve ortalaması %  $20.6 \pm 8.89$  bulundu (Tablo 4.3). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında TSY'nin arttığı, bu artışın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.14).



**Şekil 4.14. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama TSY değerleri.**

Hastaların tedavi öncesi serum ferritin düzeyi 2.56 – 5.35 ng/ml arasında idi ve ortalaması  $4.8 \pm 3$  ng/ml bulundu. Tedavisi sonrası serum ferritin düzeyi 22.56 – 47.33 ng/ml arasında idi ve ortalaması  $38.16 \pm 28.3$  ng/ml saptandı (Tablo 4.3).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.15).



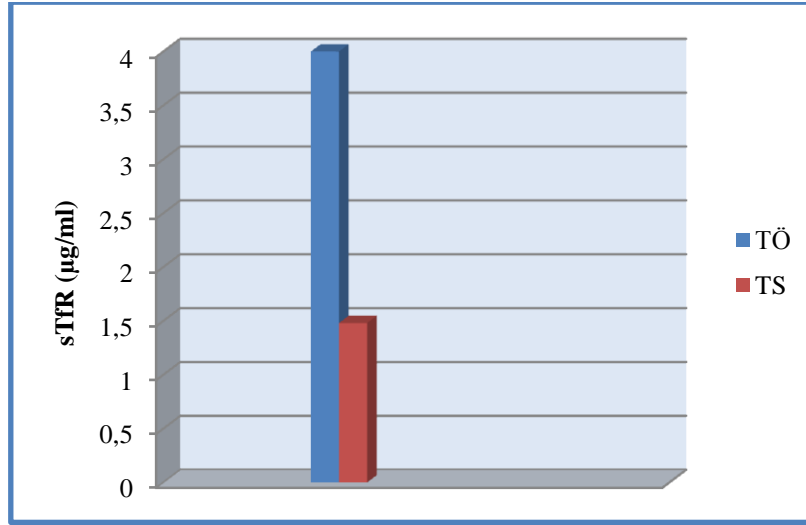
**Şekil 4.15. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama ferritin değerleri.**

Hastaların tedavi öncesi sTfR düzeyi 2.65 – 5.35  $\mu\text{g/ml}$  arasında idi ve ortalaması  $4 \pm 1.66$   $\mu\text{g/ml}$  bulundu. Tedavisi sonrası sTfR düzeyi 1.15 – 1.75  $\mu\text{g/ml}$  arasında idi ve ortalaması  $1.48 \pm 0.6$   $\mu\text{g/ml}$  bulundu. Tablo 4.4’de sTfR ve serum prohepsidin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyleri verilmiştir. DEA’lı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR düzeyleri bakımından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark olduğu, tedavi sonrasında sTfR’nin düştüğü saptandı ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.16).

**Tablo 4.4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR ve serum prohepsidin düzeyleri.**

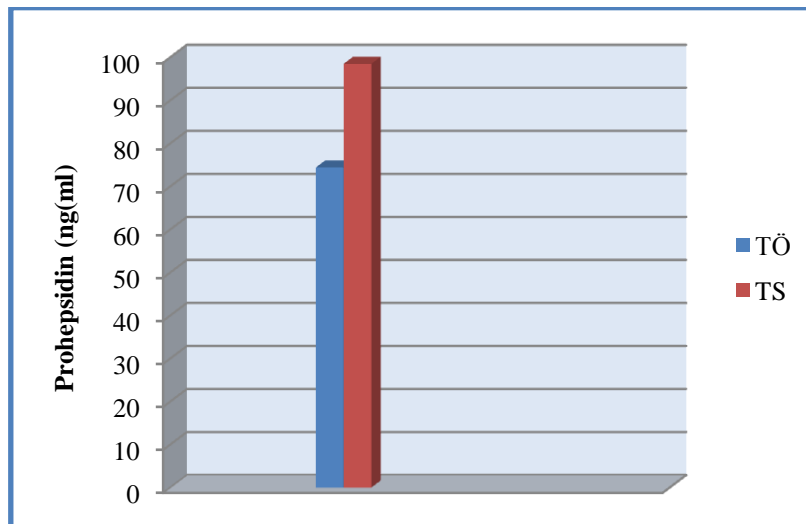
	TEDAVİ ÖNCESİ sTfR	TEDAVİ SONRASI sTfR	p
	Ortalama $\pm$ SD (Min. - Maks.)	Ortalama $\pm$ SD (Min. - Maks.)	
sTfR ( $\mu\text{g/ml}$ )	$4 \pm 1.66$ (2.65-5.35)	$1.48 \pm 0.6$ (1.15-1.75)	<0.001
Prohepsidin (ng/ml)	$74.4 \pm 23.25$ (60.3-88.5)	$98.48 \pm 31.2$ (71.1-119)	<0.001

p: Wilcoxon Signed Rank Test



**Şekil 4.16. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama sTfR değerleri.**

Hastaların DEA tedavi öncesi serum prohepsidin düzeyi 60.3 – 88.5 ng/ml arasında idi ve ortalaması  $74.4 \pm 23.25$  ng/ml bulundu. DEA tedavisi sonrası prohepsidin düzeyi 71.1 – 119 ng/ml idi ve ortalaması  $98.48 \pm 31.2$  ng/ml bulundu (Tablo 4.4). Hastalarda demir tedavisi sonrası serum prohepsidin düzeyleri, tedavi öncesine göre belirgin olarak arttığı saptandı. Tedavi sonrası prohepsidin düzeylerindeki bu artışın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ), (Şekil 4.17).

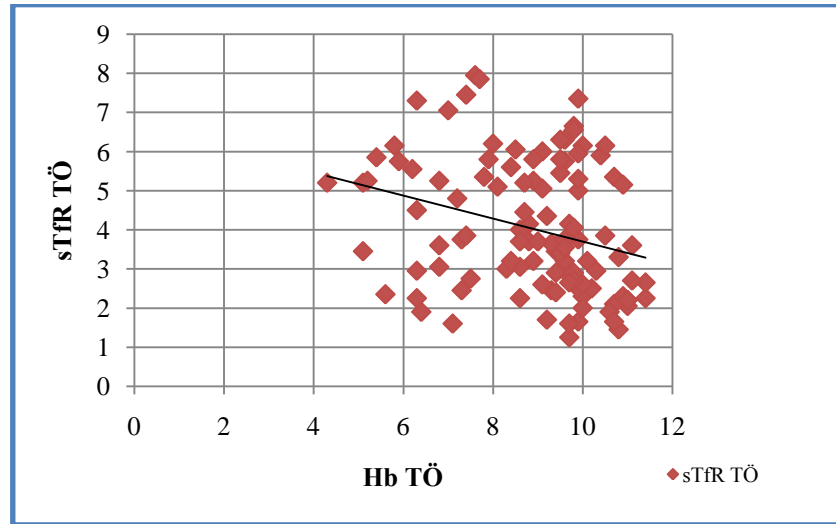


**Şekil 4.17. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki ortalama prohepsidin değerleri.**

Tedavi öncesi sTfR düzeyleri ile Hb arasında negatif yönde ( $p < 0.01$ ) korelasyon saptandı (Tablo 4.5). Tedavi sonrasında ise korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Şekil 4.18).

**Tablo 4.5. sTfR ile Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, retikülosit arasındaki ilişki (Spearman analizi).**

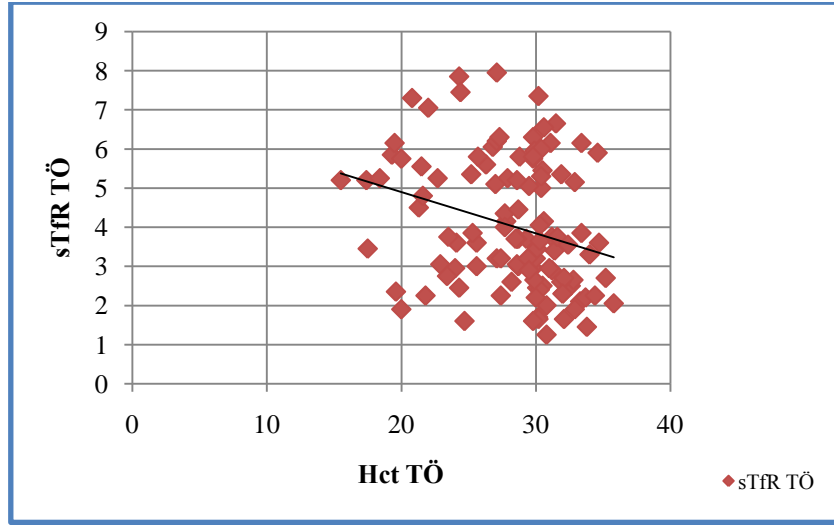
	SERUM sTfR DÜZEYİ			
	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	r	p	r	p
<b>Hb</b>	r= -0.308	p <0.01	r= -0.121	p >0.05
<b>Hct</b>	r= - 0.297	p <0.001	r= - 0.046	p >0.05
<b>MCV</b>	r= -0.331	p <0.001	r= -0.245	p >0.05
<b>MCH</b>	r= -0.288	p <0.05	r= -0.307	p <0.001
<b>MCHC</b>	r= -0.200	p <0.05	r= -0.146	p >0.05
<b>Retikülosit</b>	r= 0.303	p <0.001	r= 0.049	p >0.05



**Şekil 4.18. Tedavi öncesinde sTfR - Hb arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

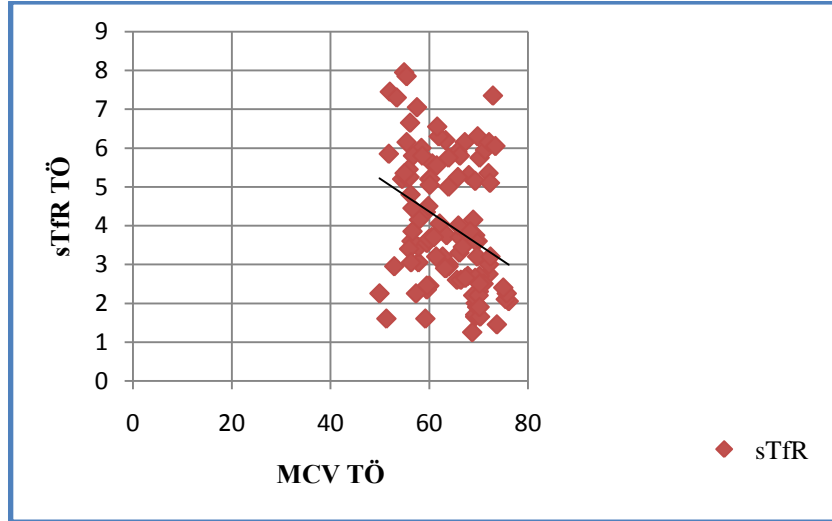
Tedavi öncesi sTfR ile Hct'nin negatif yönde korele olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrasında sTfR ile Hct arasında korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ ), (Şekil 4.19).





**Şekil 4.19. Tedavi öncesinde sTfR - Hct arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

Tedavi öncesi sTfR ile MCV arasında ileri derecede negatif korelasyon saptandı ( $p < 0.001$ ) (Şekil 4.20). sTfR ile MCV arasında tedavi sonrasında istatistiksel olarak korele olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.5).



**Şekil 4.20. Tedavi öncesi sTfR - MCV arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

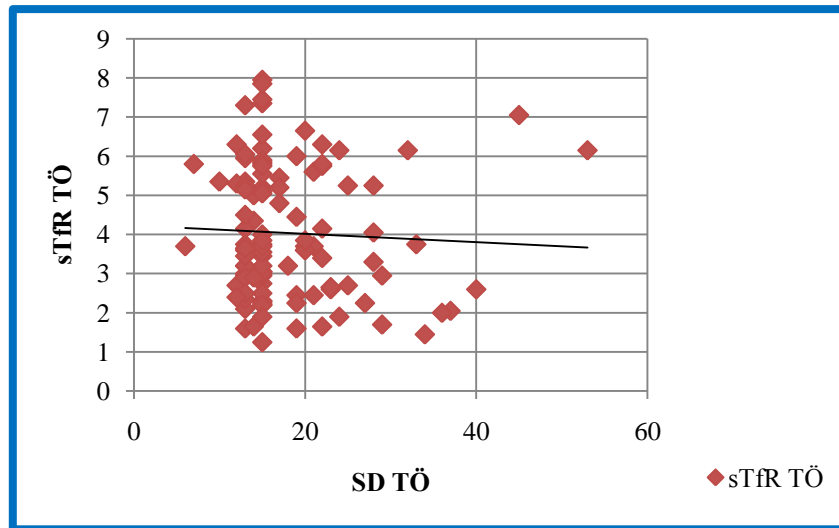
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR ile MCH istatistiksel olarak negatif yönde korele idi (tedavi öncesi  $p < 0.05$ , tedavi sonrası  $p < 0.001$ ). Tedavi öncesi sTfR ile MCHC arasında istatistiksel olarak negatif yönde korelasyon olduğu görüldü

( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrasında sTfR ile MCHC arasında istatistiksel olarak korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ ). sTfR ile retikülosit ile tedavi öncesi korelasyon saptanırken ( $p < 0.001$ ), tedavi sonrası ise korelasyon olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.5).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR ile SD arasında korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.6). sTfR ile SD arasındaki korelasyon şekil 4.21’de gösterilmiştir.

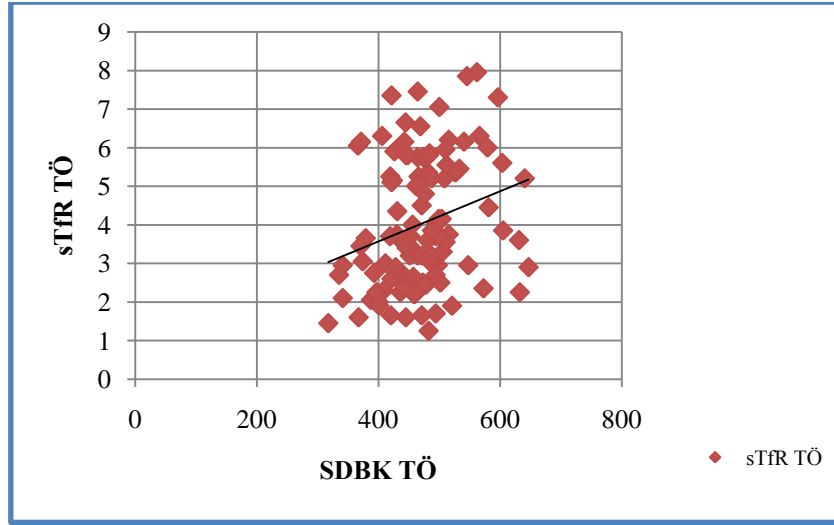
**Tablo 4.6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında sTfR ile SD, SDBK, TSY, Tf, serum ferritin ve prohepsidin arasındaki ilişki (Spearman analizi).**

	SERUM sTfR DÜZEYİ			
	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	r	p	r	p
<b>SD</b>	r = -0.084	p > 0.05	r = -0.81	p > 0.05
<b>SDBK</b>	r = 0.271	p < 0.05	r = 0.075	p > 0.05
<b>TSY</b>	r = -0.197	p < 0.05	r = -0.173	p > 0.05
<b>Tf</b>	r = 0.267	p < 0.05	r = 0.073	p > 0.05
<b>Serum Ferritin</b>	r = -0.150	p > 0.05	r = -0.063	p > 0.05
<b>Prohepsidin</b>	r = -0.185	p < 0.05	r = 0.085	p > 0.05



**Şekil 4.21. Tedavi öncesi sTfR - SD arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

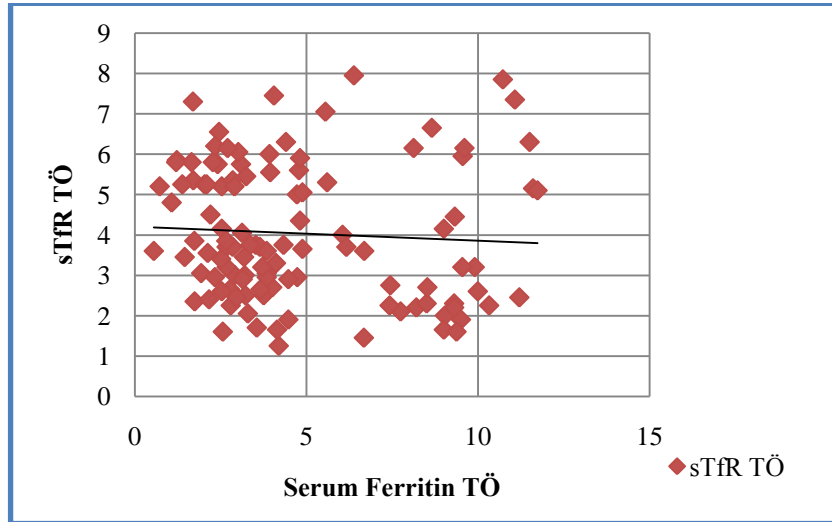
Tedavi öncesi sTfR ile SDBK pozitif yönde korelasyon saptanırken ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.22), tedavi sonrasında korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.6).



**Şekil 4.22. Tedavi öncesi sTfR - SDBK arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

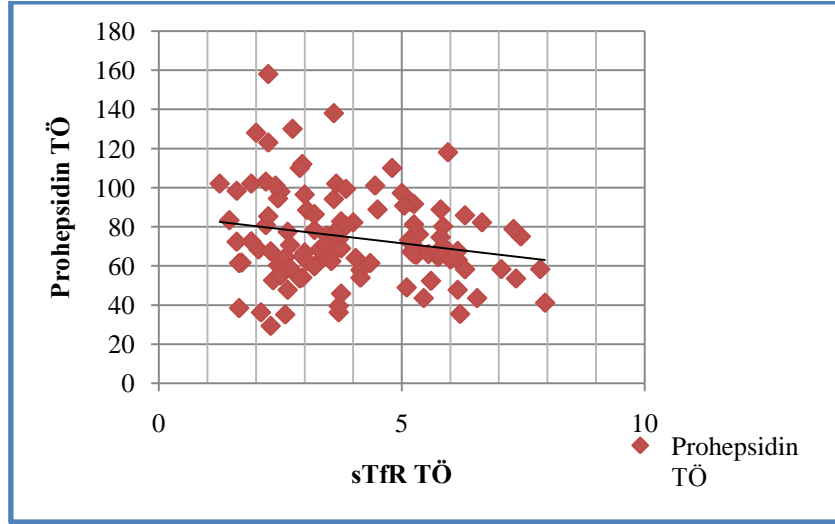
Tedavi öncesi sTfR ile TSY arasında istatistiksel olarak negatif yönde, Tf ile pozitif yönde korelasyon saptandı ( $p < 0.05$ ), tedavi sonrasında hem TSY, hem de Tf arasında ise korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.6).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR ile serum ferritini arasında korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ ), (Şekil 4.23).



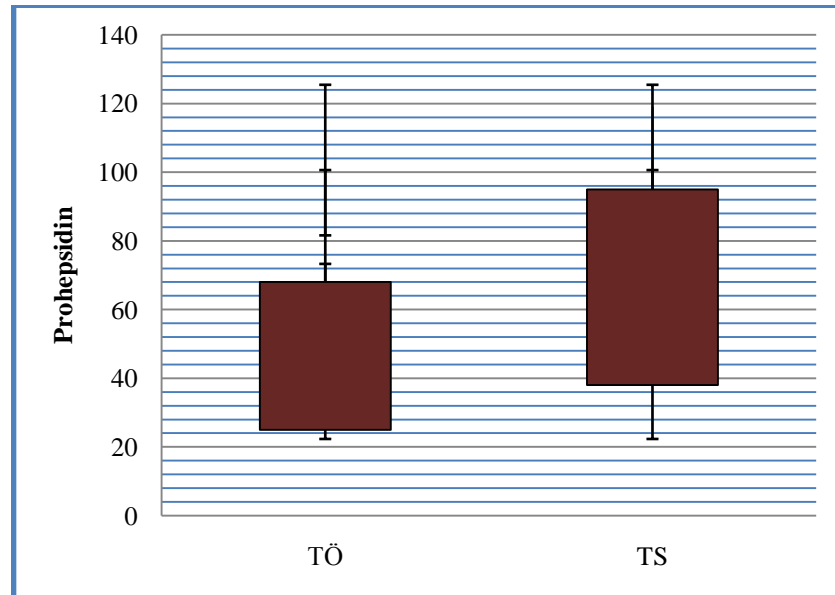
**Şekil 4.23. Tedavi öncesi sTfR – serum ferritini arasındaki korelasyon (Spearman analizi)**

Tedavi öncesi sTfR ile prohepsidin arasında istatistiksel olarak negatif yönde ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.24), (Tablo 4.6). Tedavi sonrasında korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 4.24. Tedavi öncesi sTfR-prohepsidin arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası prohepsidin dağılımı şekil 4.25'de gösterilmiştir.

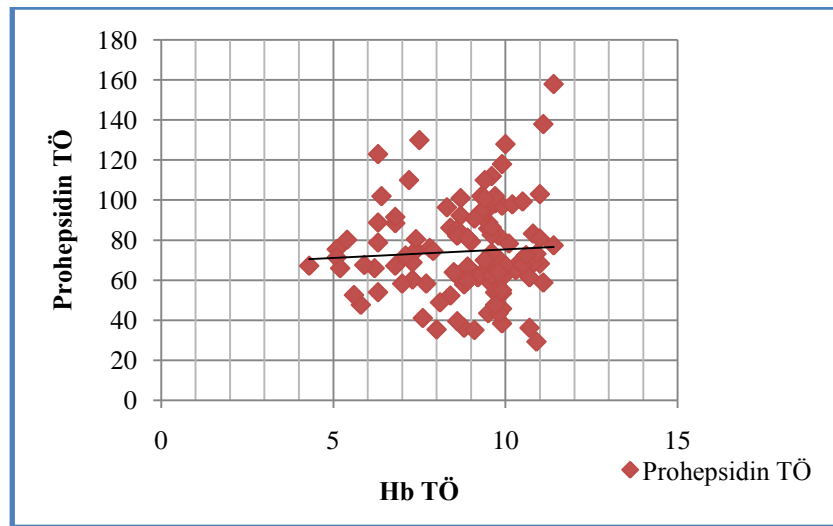


**Şekil 4.25. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum prohepsidin dağılımı.**

Serum prohepsidin düzeyi ile bazı tam kan sayımı parametreleri ve retikülosit arasındaki ilişki tablo 4.7’de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası prohepsidin ile Hb arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ), (Şekil 4.26).

**Tablo 4.7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum prohepsidini ile bazı tam kan sayım parametreleri ve retikülosit arasındaki ilişki (Spearman analizi).**

	SERUM PROHEPSİDİN DÜZEYİ			
	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	r	p	r	p
Hb	r= 0.026	p >0.05	r= - 0.086	p >0.05
Hct	r= - 0.011	p >0.05	r= - 0.141	p >0.05
MCV	r= 0.049	p >0.05	r= - 0.080	p >0.05
MCH	r= 0.049	p >0.05	r= - 0.039	p >0.05
MCHC	r= 0.064	p >0.05	r= 0.021	p >0.05
Retikülosit	r= - 0.170	p >0.05	r= 0.009	p >0.05



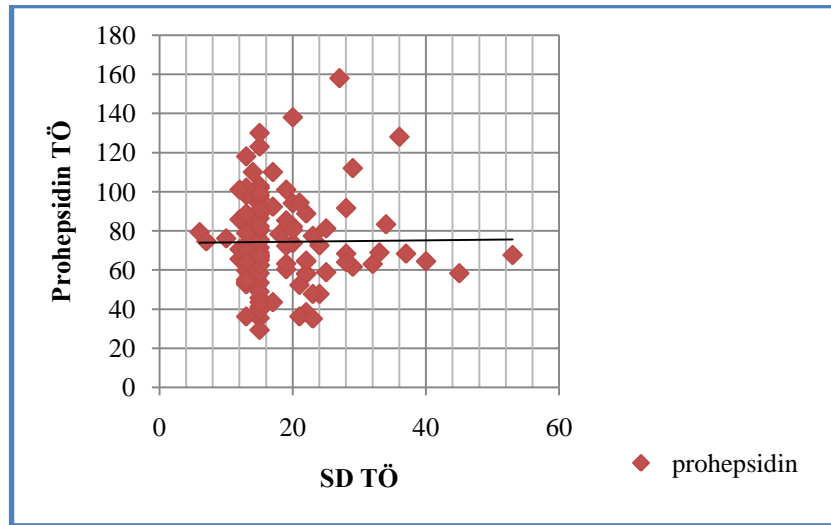
**Şekil 4.26. Tedavi öncesi prohepsidin - Hb arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası prohepsidin ile Hct, MCV, MCH, MCHC, retikülosit arasında istatistiksel olarak korelasyon olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

Serum prohepsidin ile SD, SDBK, TSY, Tf, serum ferritini arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak korelasyon olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ), (Tablo 4.8). Prohepsidin ile SD arasındaki korelasyon Şekil 4.27’de gösterilmiştir.

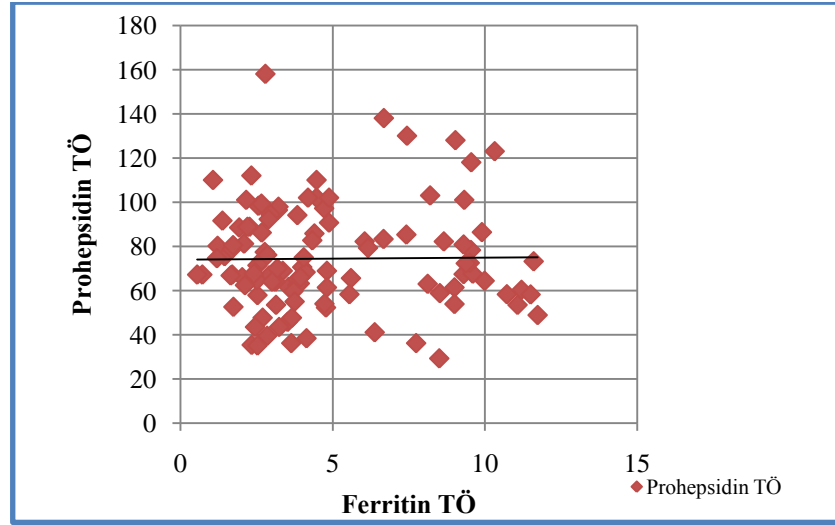
**Tablo 4.8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum prohepsidini ile serum demir parametreleri ve sTfR arasındaki ilişki (Spearman analizi).**

	SERUM PROHEPSİDİN DÜZEYİ			
	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	r	p	r	p
<b>SD</b>	r = -0.039	p >0.05	r= 0.106	p >0.05
<b>SDBK</b>	r= - 0.026	p >0.05	r= 0.041	p >0.05
<b>TSY</b>	r= - 0.036	p >0.05	r= 0.108	p >0.05
<b>Tf</b>	r= - 0.025	p >0.05	r= 0.044	p >0.05
<b>Serum Ferritin</b>	r= - 0.037	p >0.05	r= - 0.035	p >0.05
<b>sTfR</b>	r= - <b>0.185</b>	<b>p &lt;0.05</b>	r= 0.085	p >0.05



**Şekil 4.27. Tedavi öncesi prohepsidin - SD arasındaki korelasyon (Spearman analizi).**

Prohepsidin ile ferritin arasındaki korelasyon şekil 4.28’de gösterilmiştir.



**Şekil 4.28. Tedavi öncesi prohepsidin - ferritin arasındaki korelasyon.**

Tedavi öncesi prohepsidin ile sTfR istatistiksel olarak negatif yönde ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.185$ ), (Şekil 4.24). Tedavi sonrası ise prohepsidin ile sTfR arasında istatistiksel olarak korelasyon yoktu ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.8).

## 5. TARTIŞMA

Demir eksikliği, sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük, az gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde de hala beslenme eksikliği veya bozukluğu nedeniyle en sık görülen anemidir. Bilinen en yaygın beslenme sorunu olan demir eksikliği ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde daha da büyük önem kazanmaktadır (1, 132, 133).

Demir eksikliği anemisi tüm anemilerde görülen genel klinik bulgulara sahip olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeler sırasında da saptanabilir (134).

Demir eksikliği tanısını koymak ve eksikliğin hangi evrede olduğunu saptamak için pek çok test kullanılır. DEA tanısında kullanılan klasik parametreler içinde SD ve SDBK'nın tanısal değeri ilerlemiş demir eksikliğinde yararlıyken, demir eksikliğin erken tanısında en değerli parametrenin ferritin olduğu kabul edilir. Ancak ferritin enfeksiyon, kronik inflamasyon ve malignite durumlarında artması nedeniyle özellikle kronik hastalığa eşlik eden DEA olan vakalarda tanıda güçlük yaşanmaktadır (75). Demir depolarını tayin etmede en belirleyici test hala altın standart olarak kabul edilen prusya mavisi ile boyanmış kemik iliği aspirasyon yaymalarının incelenmesidir (135). Fakat invaziv, ağrılı, pahalı ve zaman alıcı bu işlemin rutin olarak yapılması mümkün değildir. Bu nedenle günümüzde DEA tanısında kullanılacak noninvaziv parametreler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu parametrelerden birisi hem inflamatuvar olaylardan bağımsız hem de ölçümü noninvaziv ve kolay olan sTfR'dir. Ayrıca son yıllarda demir metabolizmasında önemli rolü olduğu saptanan hepsidin olmuştur (2, 10, 49). Ancak hepsidin düzeyi ölçümü için genellikle invaziv yöntemlerle doku örneği alınması gerekmektedir. Hepsidinin öncül molekülü olan prohepsidinin ölçümü ise hem kolay hem de noninvazivdir. Biz çalışmamızda oral demir tedavisi öncesi ve sonrasında sTfR ve prohepsidin düzeylerinin nasıl etkilendiğini ve bu parametrelerin DEA tanısında kullanılan diğer hematolojik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Böylece sTfR ve prohepsidinin DEA'daki yerini saptamayı amaçladık.

Demir eksikliği anemisi tanısında en kolay ulaşılabilen ve ilk bakılan laboratuvar tetkiki serum Hb düzeyleridir (1). Bizim çalışmamızda da ilk olarak



hastaların serum Hb düzeylerine bakıldı. Tedavi öncesi serum Hb düzeyleri  $8.87 \pm 1.6$  g/dl iken üç ay oral demir tedavisi verildikten sonra serum Hb düzeylerinin  $12.8 \pm 0.98$  g/dl'ye yükseldiği saptandı ( $p < 0.001$ ). Çalışmaya alınan hastalara oral demir tedavisi olarak ferröz sülfat verildi. DEA tedavisinde, duodenumdan daha iyi emildiği için genellikle ferröz sülfat preparatları tercih edilmektedir. Literatürde ferröz sülfat ile ferrik polimaltoz bileşiklerinin oral demir preparatı olarak kullanılmasındaki etkinlik farkı çok tartışılmıştır (136-144). Jacobs ve ark. her iki preparatın emilimi açısından fark görememiştir (137). Sas ve ark. da ferrik polimaltoz ile ferröz sülfatın DEA tedavisindeki etkinliklerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (139). Jacobs, Nielson yaptıkları çalışmalarda anemi tedavisinde ferrik polimaltoz bileşiğinin Hb değerini bir miktar arttırdığını ancak ferröz sülfat bileşiğine göre ağır demir eksikliği olan hastalarda bile yetersiz kaldığını ileri sürmüşlerdir (136, 138). Özsoylu ve Özbek'in yaptıkları çalışmada da ferröz sülfat bileşiğinin biyoyararlanımının oral ferrik polimaltoz bileşiğinden daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (145). Arabacı ve ark. 6 ay-6 yaş arasındaki DEA olan çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 3 aylık tedavi sonrasında ferröz sülfat verilen grupta Hb konsantrasyonlarındaki artışın ferrik polimaltoz kullanan gruba göre önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (146). Bu preparatlar yüksek oranda bulantı, kabızlık ve diare gibi gastrointestinal yan etkiler oluştururlar. Ferrik polimaltoz preparatında da benzer yan etki profili olduğu bildirilmiştir (147). Demir tedavisine cevap ilk 24 saat içerisinde kemik iliğinde izlenebilir. Hücre içi demir bağımlı enzimler aktive olur. Klinik olarak ilk gün irritabilitede azalma ve iştah artışı izlenebilir. Tedavinin ikinci günü kemik iliğinde eritroid hiperplazi başlar. Tedavinin 5-10. günleri arasında retikülosit yükselir. Etkif demir tedavisi sonucu Hb yükselme hızı yaklaşık 0.1-0.2 g/dl/gündür. Mikrositoz ve hipokromi geç düzelir. Etkili bir demir tedavisinde Hb konsantrasyon artışı 3-4 haftada 2 gr/dl olmalıdır (36, 75, 148). Ülkemizde oral ferröz sülfat kullanılarak çocuklarda yapılan bir çalışmada 3 aylık tedavi sonunda ortalama Hb değeri 2.9 gr/dl arttığı saptanmıştır (18). Yapılan başka bir çalışmada postpartum dönemde kadın hastalara demir bölünmüş dozlarda verilmiş, erişkin kadınlarda yapılan bu çalışmada birinci ayın sonunda ortalama Hb değerindeki artış 3.6 gr/dl saptanmıştır (149). Çalışmamızda da başlangıçta 8.87 gr/dl

olan ortalama Hb değeri üçüncü ayın sonunda 3.93 gr/dl artmıştır. Bu da hastalarımızın tedaviye yanıtlarının erişkinler kadar iyi olduğunu göstermektedir.

Demir eksikliği anemisi tanısında serum Hb düzeyleri ölçümü en basit bakılabilen tetkik olmakla birlikte demir eksikliğinde ilk değişen parametre olmadığı için diğer hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi önemli ve gereklidir. Serum ferritin düzeyi DEA tanısında en önemli parametrelerden biridir. Serum ferritin düzeyi depo demirini gösterir. Henüz aneminin semptom ve bulguları ortaya çıkmadan önce gelişen demir eksikliğinin en önemli göstergelerinden birisi ferritin düşüklüğüdür. Birçok çalışmada serum ferritin düzeyleri düşüklüğünün DEA tanısında duyarlı bir test olduğu gösterilmiştir (150-156). Yapılan bir çalışmada serum ferritin duyarlılığının %79, özgüllüğünün ise %96 olduğu saptanmıştır (157). Ancak serum ferritin düzeyleri enfeksiyon, inflamasyon ve malignite durumlarında da arttığı için demir eksikliği tanısında ferritin kullanılması sorun olabilmektedir (158, 159). Erişkin hastalarda DEA tanısında serum ferritin alt sınırının değeri konusunda farklı görüşler mevcuttur. Porter ve ark. (160) romatoid artritli anemik hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ferritin 50 ng/ml'nin altında olduğu olguların %93'ünde kemik iliği tetkiklerinde demir eksikliği saptamış, ferritin düzeyi 100 ng/ml'den yüksek olguların %91'inde kemik iliğinde demiri yeterli bulmuştur. Hanif ve ark. (161) çalışmalarında DEA olan hastalarda ferritin düzeylerini 18,4 ng/ml saptamışlardır. DEA olan hastalarda serum ferritin düzeylerini Türken ve ark. (162) 14.1 ng/ml, Pettersson ve ark. (163) 15 µg/l saptamışlardır. DEA olan çocuklarda ise serum ferritin alt sınırı 10 ng/ml olarak kabul edilmekle birlikte (92, 131, 164), 12 ng/ml olarak kabul eden çalışmalar da bulunmaktadır (146, 165-168). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ortalama serum ferritin düzeyleri  $4.8 \pm 3$  ng/ml saptanmıştır. Hastalarımızın tamamında tedavi öncesinde ferritin düzeyleri 10 ng/ml'nin altındaydı. Çalışmamızda klinik olarak enfeksiyon veya inflamasyon bulgusu olan çocuklar çalışmaya alınmamıştır. Her ne kadar hastalarımızda akut faz reaktanlarına bakılmamış olsa da aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak da bilinen ferritin yüksek saptanmaması hastalarımızda inflamasyonun laboratuvar bulgusu olarak da bulunmadığına işaret etmektedir. Bu durum literatürde de bildirildiği gibi ferritin izole DEA tanısında güvenilir bir parametre olduğu bulgusunu desteklemektedir. Bununla birlikte serum ferritin

düzeylerinin enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında artabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Arabacı ve ark. (146) yaptıkları üç farklı ilacın karşılaştırıldığı çalışmada ferröz sülfat alan grupta üç aylık demir tedavisi sonrasında serum ferritin düzeylerinde tedavi öncesi  $6.79 \pm 3.71$  ng/ml'den  $32.45 \pm 14.04$  ng/ml'ye arttığı saptanmış. Çalışmamızda da serum ferritinin  $4.8 \pm 3$  ng/ml'den  $38.16 \pm 28.13$  mg/dl yükseldiği görüldü.

Serum demir parametreleri basit, ucuz yöntemler olmaları ve çabuk sonuç alınması nedeniyle klinik pratikte çok sık kullanılmaktadır. Tavil ve ark. (168) yaşları 5 ay-6 yaş arasında olan, 94 DEA olan çocuklar iki gruba ayrılmış, bir gruba her gün (n=48), diğer gruba (n=46) haftada iki doz olmak üzere ferröz sülfat tedavisi verilmiş. Her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrasında serum demir düzeylerinde belirgin artış saptanmış (hergün demir tedavisi alan grupta SD düzeyi başlangıçta  $21.9 \pm 8.2$  µg/dl iken iki ay sonra SD düzeyi  $67.5 \pm 27.9$  µg/dl). Çalışmamızda da tedavi öncesinde SD düzeyleri  $18.27 \pm 7.5$  µg/dl'den  $68.97 \pm 31.16$  µg/dl'ye arttığı saptanmıştır. SD düzeylerine üçüncü ayda baktığımız çalışmamızda verilen demir tedavisi ile SD düzeyinde artış olduğunu görmekteyiz.

Serum demir düzeyi, DEA tanısında diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmektedir. SD düzeyi diüurnal ritim, tokluk, tetkik için alınan tüpün demineralize edilmemesi gibi faktörlerden etkilenmektedir (1). Punnonen ve ark. (135) çalışmalarında demir eksikliğini göstermede SD ölçümünün güvenilir olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışma çocukluk çağında serum ferritin, SD ve TSY ölçümlerinin demir eksikliği tanısı koymada tek başlarına yeterli olmayacağı, bu testlerin birlikte kullanılmasının daha güvenli olacağı belirtilmiştir (166). Çalışmamızda DEA tanısında SD dışında TSY'de değerlendirildi. TSY,  $SD/SDBK \times 100$  formülüyle hesaplandı. Bu değerlerin %16'nın altında olması DEA'yı desteklemektedir (12). Çalışmamızda da tedavi öncesi TSY %16'nın altında saptanmıştır (%  $3.98 \pm 1.86$ ). Fakat TSY demir eksikliği için altın standart değildir, hem SD hem de SDBK'daki laboratuvar hatalarını ve biyolojik variabiliteyi yansıttığı için yanlış sonuca götürebilmektedir (169). Transferrinin yaklaşık 1/3'ü demir ile doludur. Normal şartlar altında dolaşımında transferrine bağlı olmayan demir bulunmaz. Transferrine bağlı demirin %80'i yeni eritrosit sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine gider. Transferrin üzerindeki demir bağlayan bölgelerin toplamı

plazmanın SDBK'yı yansıtır. DEA'da SDBK artmaktadır (148, 170, 171). Çalışmamızda DEA'nın bir bulgusu olarak tedavi öncesinde SDBK'nın arttığı saptanmıştır ( $471.25 \pm 65.49 \mu\text{g/dl}$ ).

Demir eksikliği anemisinde ferritin, SD düzeyleri düştükten sonra MCV MCH, MCHC düşer (20, 25, 103, 104, 172). Çalışmamızda tedavi öncesinde MCV  $63.88 \pm 6.49$  fl, MCH  $20.4 \pm 3.17$  pg, MCHC  $31.28 \pm 2.16$  g/dl saptanmıştır. Bulduğumuz değerler bu parametrelerin yaşa göre normal değerlerin  $-2$  SD'nin altındaydı. Tedavi sonrasında MCV  $79.8 \pm 4.89$  fl, MCH  $29.6 \pm 2.3$  pg, MCHC düzeyi  $33.58 \pm 2.16$  g/dl'ye yükseldiği saptanmıştır. Tedaviyle en geç düzelen bulgu mikrositozdur, bu yüzden MCV tedaviye yanıtta kullanılmaz. MCV 3-4 ay sonra düzelmektedir (36). Ferröz sülfat tedavisinin Hb düzeylerini daha kısa sürede düzelttiği bildirilmektedir (173). Çalışmamızda hastalar ferröz sülfat preparatı ile tedavi edilmiştir ve anemisi düzelen, ferritini, SD artan hastaların tedavi ile MCV, MCH, MCHC'de de artış saptanmıştır.

Demir eksikliği anemisinde MCV, MCH, MCHC düşüklüğü ile birlikte eritrositlerde şekil değişikliği meydana gelir. RDW'de artış izlenir. Bununla birlikte talasemiler, diğer hemoglobinopatiler ve mikrositoza neden olan diğer durumlar da RDW'yi arttırabilmektedir (171). Tam kan sayımı parametreleri içerisinde RDW yüksekliği ve MCV düşüklüğünün demir eksikliği tanısı için oldukça duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (174-179). Yapılan bir çalışmada DEA tanısı açısından RDW'nin üst sınırı %15 kabul edildiğinde duyarlılığının %100, özgüllüğünün ise %70 olduğu saptanmıştır (180). Başka bir çalışmada ise DEA tanısında RDW'nin duyarlılığı %81, özgüllüğü %53.4 saptanmış, cut-off değeri %17.4 olarak bildirilmiştir (181). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ortalama RDW  $\% 18.7 \pm 3.25$ , tedavi sonrasında RDW düzeyleri  $\% 16.79 \pm 4.8$  saptandı ( $p < 0.01$ ).

Eritrosit indekslerindeki tüm bu değişikliklere rağmen eritrosit sayısı DEA gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda azalmaktadır (172). Çalışmamızda tedavi öncesi ortalama eritrosit sayısı  $4.37 \pm 0.6 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ , demir tedavisi sonrasında  $4.75 \pm 0.39 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ 'ye arttığı saptandı ( $p < 0.05$ ). Eritrosit sayısındaki bu artış verilen demir tedavisinin bir yanıtı olarak değerlendirildi. DEA'da retikülositin genellikle normal olduğu, ancak kanamanın

neden olduğu ciddi DEA'da %3-4'e kadar artabildiği bilinmektedir (20). Retikülosit hemolitik anemilerde de artmaktadır (36). Çalışmamızda DEA'nın etiyojisine yönelik araştırma yapmadık. Retikülosit sayısında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında retikülositte istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0.05$ ). Bu bulgu olgularımızda gelişen DEA'nın sebebinin hemolizden çok nutrisyonel olabileceğini düşündürmektedir.

Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan parametreler özellikle mixt tip anemi durumlarında tanıda bazen karmaşalara yol açmaktadır. Bu nedenle günümüzde, kemik iliği eritropoezinin değerlendirilmesine iyi bir aday olan ve inflamatuvar olaylardan etkilenmeyen sTfR'nin DEA'daki yeri konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Plazmada demir transferrin tarafından taşınır. Transferrin demir taşıma görevinin dışında hücre yüzeyindeki TfR ile etkileşerek demirin hücre içine alınmasına aracılık etmektedir. sTfR, TfR'nin serumda dolaşan solubl formudur. sTfR düzeyi hücre yüzeyindeki TfR düzeyi ile orantılıdır. sTfR büyük çoğunlukla eritroblastlar ve daha az olmak üzere retikülosit yüzeyinde bulunur (182, 183). EPO salınımı aneminin derecesiyle orantılı olarak artar. Normal kemik iliği kök hücre rezervi olan durumlarda EPO stimülasyonuna paralel olarak eritropoezin arttığı, dolayısıyla sTfR'nin de anemiye cevap olarak arttığı bilinmektedir (184, 185). Bir çalışmada serum sTfR ölçümlerine dayanarak eritropoezin kantitatif olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (76).

Solubl transferrin reseptör düzeyleri için uluslararası standart değerler bulunmamakla beraber 165 sağlıklı kişi üzerinde yapılan bir çalışmada sTfR düzeylerinin  $5.0 \pm 1.0$  µg/ml arasında olduğu belirlenmiştir (184). Yapılan başka bir çalışmada ise sTfR düzeyleri 3-10 yaş arası çocuklarda 1.6 mg/L, 11-20 yaş arası kızlarda 1.33 mg/L, erkeklerde 1.42 mg/L olduğu saptanmış (186). Başka bir çalışmada yaşları 6-10 yaş arasında değişen 851 sağlıklı grupta sTfR 1.5 (0.7-3.8) mg/L saptanmış; cinsiyete göre ayrıldığında sağlıklı kızlarda sTfR düzeyi 1.5 (0.9-3.1) mg/L, erkeklerde 1.5 (1-3) mg/L saptanmış, kız ve erkekler arasında sTfR düzeyleri arasında fark saptanmadığı belirtilmiştir. sTfR 6, 7 ve 9 yaşındaki çocuklar arasında hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmış fakat bu yükseklik klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (187). Çalışmamızda tedavi öncesi

sTfR düzeyi  $4 \pm 1.66$   $\mu\text{g/ml}$  iken tedavi sonrası ortalama sTfR düzeyi  $1.48 \pm 0.6$   $\mu\text{g/ml}$  saptanmıştır.

Fetüs ve yenidoğanlarda erişkinlere kıyasla sTfR düzeyleri daha yüksektir (184). Erken postnatal dönemde kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak sTfR düzeyleri erişkinlere benzer olarak bulunur. Ancak daha sonra bu düzeyler yükselir. Bu nedenle bebeklik ve adölesan dönemde erişkinlere kıyasla biraz daha yüksek sTfR düzeyleri mevcuttur (184, 188). Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR düzeylerinin yaş gruplarına göre farklılık saptamadık. Bunun nedeni çalışmaya alınan hasta sayılarının yaş gruplarına göre farklı olması ve bunların kendi yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmaması olabilir.

Demir eksikliği sTfR düzeylerinde oldukça önemli bir etkiye sahiptir. sTfR düzeylerinin DEA'da arttığı 1986 yılında Kogho ve ark. yaptığı çalışma ile ortaya konmuş ve daha sonra bu bulgu 1989 yılında Flowers ve ark., 1990 yılında Huebers ve ark., 1992 yılında Ferguson ve ark. tarafından doğrulanmıştır (79, 189-191). Normal kişilerle kıyaslandığında demir eksikliği olan kişilerde sTfR düzeylerinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (161, 187, 192-196). Demir eksikliği olan henüz anemi gelişmemiş kişilerde sTfR değerlerinin bir miktar arttığı, DEA olanlarda ise bu artışın dramatik boyutlarda olduğu görülmüştür (184, 197). Bu nedenle sTfR özellikle demir eksikliği olup anemisi gelişmemiş kişilerde fonksiyonel demir eksikliğinin oldukça erken bir belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (198). Bir çalışmada ferritin düzeyi normal olan bireylerde ortalama sTfR konsantrasyonu  $1.93 \pm 0.41$  mg/L, serum ferritin düzeyi düşük olan hastalarda ise  $5.53 \pm 2.25$  mg/L olduğu bildirilmiştir (199). Çalışmamızda tedavi öncesinde serum ferritinleri 10 ng/ml altında iken ( $4.8 \pm 3$ ), sTfR düzeyleri  $4 \pm 1.66$  (2.65-5.35)  $\mu\text{g/ml}$ . saptandı. Tedavi sonrası serum ferritini artarken ( $38.16 \pm 28.3$ ) sTfR  $1.48 \pm 0.6$  (1.25 – 1.75)  $\mu\text{g/ml}$ 'ye gerilediği görüldü ( $p < 0.001$ ). Bu bulgumuz literatürde daha önce anemili hastalarda sTfR'nin yükseldiğini bildiren sonuçları doğrular niteliktedir (192-194).

Bir çalışmada demir eksikliği ve enfeksiyonun yüksek oranda görüldüğü çocuklarda, özellikle enfeksiyon döneminde vücut demir düzeyi hakkında sTfR'nin ferritine göre daha iyi bir ölçüm değeri olduğu bildirilmiştir (200).

Çalışmamızda tanı anında sTfR ile Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, TSY arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Heterojen sağlıklı grup oluşturarak (1 yaşında bebekler, 11-12 yaş prepubertal erkekler, 20-39 yaş erkekler) yapılan bir çalışmada sTfR, konsantrasyonları ve diğer demir ölçümleri arasındaki korelasyona bakılmış. Üç grubun Hb, MCV, SD, transferrin ve TSY yaşlarına göre normal saptanmıştır. Bebeklerde sTfR ile ferritin, MCV arasında ters korelasyon saptanmıştır. Prepubertal erkeklerde sTfR konsantrasyonları direkt olarak kan Hb konsantrasyonları ile korele bulunmuştur. sTfR ile SD, transferrin, transferrin saturasyonu arasında ve yaş grupları ile ilgili hiçbir korelasyon bulunmamıştır (188).

11 gr/dl altındaki hemoglobin seviyesine eşlik eden düşük MCV (<70 fl), yüksek RDW (>14.5 %) ve hipokrom, mikrositer periferik yayma bulgularından iki tanesinin olmasını DEA tanısı için altın standart olduğunu belirten bir çalışmada, sTfR düzeyinin DEA'da MCV, RDW'den daha az korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir. sTfR ölçümlerinin rutin tam kan sayımı incelemesine üstünlüğünün olmadığı ve maliyeti yüksek bir test olduğu belirtilmiştir (200). Çalışmamızda tedavi öncesinde sTfR ile Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, TSY arasında negatif yönde, retikülosit, SDBK, transferrin arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Tedavi sonrası ise sTfR ile sadece MCH arasında negatif yönde korelasyon devam ettiği bulunmuştur. Tedavi sonrası sTfR ile Hb, MCV, MCHC, TSY, retikülosit, SDBK, transferrin arasında korelasyon saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrasında sTfR ile SD ve ferritin arasında korelasyon saptanmadı. Tedavi öncesi sTfR düzeyi, tedaviden sonraki düzeyine göre de yaklaşık dört kat yüksek saptandı. Yaşları 18 - 45 yaş arasında erişkin kadınlarda yapılan bir çalışmada hastalar demir eksikliği ve DEA olarak iki gruba ayrılmış, üç ay boyunca Fe<sup>+2</sup> tedavisi verilmiş, tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında demir parametreleri ve sTfR düzeylerine bakılmıştır. Başlangıçta her iki grupta sTfR yüksek olmakla birlikte DEA grubunda daha yüksek saptanmıştır. Tedavinin sonunda her iki grupta sTfR düzeyleri normal seviyeye düştüğü, sTfR ile Hb ve serum ferritin düzeyi arasında ters korelasyon olduğu gözlenmiştir (193). Çalışmamızda da tedavi sonrası sTfR düzeyinde düşme saptandı. Benzer bulgular orak hücreli anemi tanısı ile izlenen hastalarda saptanmıştır; çalışmada sTfR ile en iyi korelasyonun eritropoetik aktivite göstergesi olan Hb,

retikülosit, TSY ile olduğu saptanmış, sTfR ile ferritin arasında korelasyon saptanmamıştır (201).

Demir eksikliği anemisindeki yeri araştırılan bir molekül de hepsidindir. Hepsidin vücutta demir metabolizmasının düzenleyicisidir. Hepsidin düzeyi ölçümü genellikle invaziv yöntemlerle doku örneği alınması gerektirdiğinden, bazı hepsidin ölçüm yöntemlerinin yaygın kullanılmadığı için çok pratik değildir. Bu nedenle çalışmalar genellikle hepsidinin öncü molekülü olan prohepsidin düzeyleri ölçülerek yapılmıştır. Serum prohepsidin düzeyleri ile ilgili uluslararası standart değerler bulunmamaktadır. bir çalışmada serum prohepsidin düzeyleri sağlıklı kadınlarda  $227 \pm 207 \mu\text{g/L}$  (n=37), sağlıklı erkeklerde  $254 \pm 201 \mu\text{g/L}$  (n=16), term yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada ise  $107.15$  (0.32–245.44) ng/ml saptanmıştır (64, 65).

Kaya ve ark. solid tümörü, inflamatuvar barsak hastalığı ve DEA olan 3 farklı çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada 15 hastadan oluşan DEA'lı grupta serum prohepsidin düzeylerini  $303.5 \pm 81.5$  ng/ml saptamışlardır. Ayrıca DEA olan hastaların serum prohepsidin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (202). Ulukol ve ark. ise DEA olan 16 infantı değerlendirdikleri çalışmalarında serum prohepsidin düzeylerini  $179.3 \pm 106.9$  ng/ml olarak bildirmişler, bu infantların serum prohepsidin düzeyleri açısından sağlıklı 54 infantla karşılaştırdıklarında ( $142.4 \pm 107.8$ ) ise serum prohepsidin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır (203). Çalışmamızda ise DEA'lı 111 çocukta tanı anında prohepsidin düzeyleri  $74.4 \pm 23.25$  ng/ml saptanmıştır. Hastalarımız sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmamakla birlikte tedavi sonrası ortalama serum prohepsidin düzeyleri  $98.48 \pm 31.2$  ng/ml bulunmuştur. Tedavi sonrasında serum prohepsidin düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış mevcuttu (ortalama  $24.08 \pm 7.95$  ng/ml,  $p < 0.001$ ).

Literatürde DEA'lı hastalarda demir tedavisiyle serum prohepsidin düzeylerinin nasıl değiştiğini gösteren bir çalışma yoktur. Sadece bir çalışmada demirin, serum prohepsidin düzeylerine etkisini araştırmak üzere herhangi bir anemi, enfeksiyon, inflamasyon veya kronik hastalık bulgusu taşımayan sağlıklı erişkin bireyler alınmış, bu bireylere tek doz 100 mg/gün oral demir preparatı verilmiş, 24



saat sonra kan örneklerinde serum prohepsidin düzeylerine bakılmıştır. Erkeklerde serum prohepsidin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmazken (başlangıçta  $337 \pm 240 \mu\text{g/L}$ , demir aldıktan sonra  $348 \pm 217 \mu\text{g/L}$ ), kadınlarda oral demir verildikten sonra serum prohepsidin düzeylerinin belirgin yükseldiği görülmüştür (başlangıçta  $156 \pm 63 \mu\text{g/L}$ , demir aldıktan sonra  $233 \pm 150 \mu\text{g/L}$ ,  $p < 0.05$ ). Bu araştırmacılar kadınlarla erkekler arasındaki bu farkın demir preparatı verilmeden önce kadınların serum ferritin düzeylerinin erkeklere göre daha düşük olmasına bağlamışlardır (ortalama ferritin düzeyi erkeklerde  $124 \mu\text{g/L}$ , kadınlarda  $36 \mu\text{g/L}$ ) (64). Çalışmamızda da oral demir tedavisi başlanmadan önce SD ve serum ferritin düzeyleri düşükken serum prohepsidin düzeyleri düşük saptanmış, demir tedavisi verildikten 3 ay sonra ortalama serum prohepsidin düzeylerinde tanı anına göre belirgin yükselme meydana gelmiştir ( $p < 0.001$ ).

Güncel çalışmalarda hepsidin demir emiliminin negatif bir regülatörü olduğunu göstermiştir. Yapılan bir deneyde farelere sentetik hepsidin enjeksiyonun duodenal demir emiliminde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (204). Sentetik hepsidin demir emilimi üzerindeki benzer etkisi invitro insan intestinal hücre modelinde de gözlenmiştir (205) Normal eritropoetik aktivitede hepsidin ekspresyonu direkt olarak karaciğer demir depolarıyla ilişkilidir. Hepatosit demir depoları arttığında hepsidin ekspresyonu artar (206). Hastalarımızda tanı anında serum ferritin düzeyleri  $4.8 \pm 3 \text{ ng/ml}$  iken üç aylık tedavi sonrasında serum ferritini  $38.16 \pm 28.3 \text{ ng/ml}$ 'ye yükselmişti. Tedavi sonrasında SD, serum ferritin düzeyleri artarken serum prohepsidin düzeylerindeki yükselme saptadık. Demir depolarının dolması ve buna bağlı olarak hepsidin ekspresyonunun artması ve bunun da indirekt göstergesi serum prohepsidin düzeyinde artış ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında serum prohepsidin düzeyleriyle serum ferritin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Çalışmamıza benzer şekilde Kaya ve ark. (202) bu iki parametre arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir. Bunun nedenini ise serum ferritin ölçüm aralığının dar ( $7.2 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ ), serum prohepsidin ölçüm aralığının geniş ( $303.5 \pm 81.5 \text{ ng/ml}$ ) olmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sağlıklı preterm ve term yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada da serum prohepsidin düzeyleriyle serum ferritin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır (207).

Biz çalışmamızda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında serum prohepsidin düzeyleriyle Hb, Hct, MCV, MCH, SD, TSY, SDBK arasında da herhangi bir ilişki saptamadık. Herediter hemokromatozis, kronik böbrek yetmezliği veya renal anemili hastalarda yapılan bir çalışmada da serum prohepsidin ile SD, ferritin, transferrin saturasyonu arasında korelasyon bulunamamıştır (208). Serum prohepsidin ile serum demir parametreleri arasında ilişki olmadığını gösteren tüm bu yayınlara karşılık hepsidin düzeyleriyle serum demir parametreleri arasında korelasyon bulunduğunu bildiren yayınlar ağırlıktadır. Dallalio ve ark. kronik hastalık anemisi olan hastalarda hepsidin ve ferritin arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (209). Sıtmalı hastalarda yapılan bir çalışmada da hepsidin ile serum ferritini arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (210). Hemodiyaliz ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada ise yine hepsidin ile serum ferritini arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (211). Bu çalışmalarda dikkati çeken bir nokta hasta gruplarının inflamasyon veya enfeksiyon bulguları taşıyor olmalarıdır. Bu çalışmalarda ayrıca hepsidinin CRP ve hsCRP gibi akut faz reaktanlarıyla da pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli çalışmalarında gösterilmiştir (3, 5, 53, 54) Bizim çalışmamızda inflamasyon, enfeksiyon bulgusu taşıyan hastaların olmaması ferritin ile prohepsidin arasında bir ilişki bulunamamasını açıklayabilir. Kemna ve ark. demir metabolizma bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hepsidin ile demir parametreleri arasında pozitif korelasyon saptarken prohepsidin ile demir parametreleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamışlardır (212). Çalışmamızda matür hepsidin yerine sadece bunun öncü molekülü olan prohepsidin düzeylerinin çalışılmış olması korelasyon saptanmamasının bir nedeni olabilir.

Çalışmamızda tanı anındaki serum prohepsidin düzeyleriyle sTfR düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptandı ( $r = -0.185$ ,  $p < 0.05$ ). Gebelerde yapılan bir çalışmada gebe olmayanlara göre Hb, Hct, SD düzeyi, eritrosit sayısının belirgin düşük olduğu, SDBK, serum prohepsidin, IL-6 düzeyinin belirgin yüksek olduğu saptanmış, serum prohepsidin ile sTfR arasında negatif bir korelasyon ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.05$ ), serum ferritin ile pozitif yönde korelasyon ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.01$ ) olduğu

saptanmıştır (213). Bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi serum prohepsidin ile sTfR arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmamakta. Postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada prohepsidin serum ferritini ve hepsidin ile korele olmadığı, sTfR ile korele olduğu ( $r= 0.45$ ,  $p<0.01$ ), hepsidin ise serum ferritini ile korele olduğu ( $r= 0.64$ ,  $p<0.0001$ ) sTfR ile korele olmadığı saptanmıştır. Çalışmalardaki bu farklı sonuçlar çalışma tekniğinden, çalışmaya alınan grupların farklı olmasından, yaş gruplarından, vaka sayısından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda DEA'da prohepsidin tam kan sayımı, demir parametreleri ile korelasyon saptamamış olsak da tedavi ile prohepsidin düzeyinde belirgin bir düşme saptadık. Bu da bize demir metabolizmasında prohepsidin de farklı etkilerle rol alabildiğini düşündürdü.

Sonuç olarak DEA tüm dünyada halen yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur. Bu durum araştırmacıları daha erken dönemde ve daha pratik tanı koyma yöntemleri bulmaya yöneltmektedir. Çalışmamız sTfR'nin DEA tanısında, tedaviye yanıtta kullanılacak bir parametre olduğunu, ancak serum prohepsidin demir metabolizması ve DEA'daki yeri ile ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterdi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Demir eksikliği anemisi saptanan yaş ortalaması  $114.21 \pm 72.84$  ay olan 65'i kız, 46'sı erkek hastadan oluşan 111 hasta çalışmaya alındı, hastalara üç ay ferroglinin sülfat tedavisi ile tedavi verildi. Tedavi öncesi ve sonrasında tam kan sayımı, serum demir parametreleri, sTfR ve prohepsidin düzeyleri çalışıldı.

1. DEA'lı hastaların tedavi sonrası Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RBC, trombosit düzeyleri tedavi öncesine göre belirgin olarak arttığı ve bu artış istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ).
2. Hastaların tedavi öncesine göre RDW'nin tedavi sonrasında düştüğü görüldü. RDW tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ).
3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası lökosit sayısı ve retikülositte bir değişiklik olmadığı, istatistiksel olarak da karşılaştırıldığında bir fark olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ).
4. Serum ferritini, SD, TSY'nin üç aylık demir tedavisi sonrası arttığı saptandı. Bu artış istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı idi ( $p < 0.001$ ).
5. Tf ve SDBK'nın tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azaldığı gözlemlendi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu azalma anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).
6. Tanı anında sTfR tedavi sonrasına göre yüksek saptandı. Demir tedavisi sonrasında sTfR düzeylerinde belirgin olarak azaldığı saptandı, istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).
7. Hastalarda tedavi öncesi serum prohepsidin düzeylerinin tedavi sonrasına göre düşük olduğu saptandı. Demir tedavisi verildikten sonra serum prohepsidin düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).
8. Tedavi öncesinde sTfR düzeyleri ile Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC arasında negatif yönde ilişki saptandı. Tedavi sonrasında ise sadece MCH ile negatif yönde ilişki devam etmekte idi.
9. sTfR ile retikülosit arasında tedavi öncesi pozitif yönde ilişki vardı ( $p < 0.001$ ). Tedavi sonrasında ise ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sTfR ile SD ve serum ferritini arasında ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ).

11. Tedavi öncesi sTfR ile Tf, SDBK arasında pozitif yönde, TSY ile negatif yönde ilişki vardı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrasında ise ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).

12. sTfR ile prohepsidin arasında tedavi öncesinde istatistiksel olarak negatif ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

13. Prohepsidin ile tedavi öncesi ve tedavi sonrasında Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, retikülosit, SD, SDBK, serum ferritin, Tf, TSY arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th ed. Philadelphia:Saunders, 2008: 521–570.
2. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-7810.
3. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090–2093.
4. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide heparin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037-1044.
5. Ganz T. Heparin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 29–35.
6. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 199-203.
7. Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003; 112: 846-854.
8. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1169-1173.
9. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; 49: 1573-1578.
10. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H, Ishikawa I. Detection of serum heparin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. *Blood* 2006; 108: 1381-1387.

11. Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the Control of Iron Deficiency in Latin America. *Nutr Reviews* 1997; 55: 183-188.
12. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi *Türk Pediatri Arşivi Dergisi*. 2009; 44: 14-18.
13. Elvira BC, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 mo from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 534-540.
14. Jimenez E, Lozoff B. Iron deficiency anaemia in infants. *World Health Forum* 1989; 10: 102.
15. Chan-Yip A, Gray-Donald K. Prevalence of iron deficiency among Chinese children aged 6 to 36 months in Montreal. *CMAJ* 1987; 136: 373-378.
16. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973-976.
17. Şimşek S. Orta derecede yüksek bir rakımda (Erzurum =2000 m) yaşayan ve pediatri polikliniğine başvuran 6 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda anemi prevalansı ve etiyolojik faktörler. Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Erzurum 2003.
18. Evliyaoğlu N, U Altıntaş DU, Atıcı A, Yüksel B, Yılmaz L, Evrûke C. Anne sütü, inek sütü ve formül mama ile beslenen çocuklarda dokuzuncu ayda demir durumu. *T Klin Pediatri* 1996; 5: 20-23.
19. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev* 2002; 23: 171-178.
20. Ünal S, Yetkin S. Demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 16: 327-345.
21. Yıldız İ, Yüksel L. Kan hastalıkları. Onat T. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul; Eksen Yayınları. 1996; 611-516.
22. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hcpidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007; 78: 1-10.
23. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000; 96: 4020-4027.

24. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995; 16: 265–286.
25. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Eng J Med* 1993; 329: 190-193.
26. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 893–909.
27. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Metab Care* 2007; 10: 329-335.
28. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH; Takeuchi K, Holliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122: 789-801.
29. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. *Semin Hematol*. 1998; 35: 27–34.
30. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. 6. Hematoloji İlk Basamak Kursu Eğitim Kitabı. 14-20; 33.
31. Mackenzie B, Garrick MD. Iron imports II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: 981-986.
32. Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of hepcidin expression. *Biometals* 2009; 22: 77-87.
33. Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo HC, Zhao L, Knöpfel M, Davidson T, Costa M, Paradkar P, Roth J, Garrick LM. DMT1: which metals does it transport? *Biol Res* 2006; 39: 79-85.
34. Wessling-Resnick M. Iron imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1-6.
35. Lombard M, Chua E, O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997; 40: 435-439.
36. Behrman R: Diseases of the blood. In: Kliegman R, Behrman ER, Jenson BH, Stanton FM. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Com. 2007; 2014-2017.



37. Dautry-Varsat A. Receptor-mediated endocytosis: the intracellular journey of transferrin and its receptor. *Biochimie* 1986; 68: 375–381.
38. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: 631-635.
39. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005; 1: 191-200.
40. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a proton-coupled mammalian metal ion transporter. *Nature* 1997; 388: 482–488.
41. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000; 5: 299–309.
42. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1741-1744.
43. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999; 34: 1986-1995.
44. Kaup M, Dassler K, Weises C, Fuchs H. Shedding of the transferrin receptor is mediated constitutively by an integral membrane metalloprotease sensitive to tumor necrosis factor alpha protease inhibitor-2. *J Biol Chem* 2002; 277: 38494-38502.
45. Suzuki YA, Lopez V, Lönnnerdal B. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2560-2575.
46. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 323–342.
47. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000; 275: 19906-19912.
48. Iwai K, Drake SK, Wehr NB, Weissman AM, LaVaute T, Minato N, Klausner RD, Levine RI, Rovalta TA. Iron-dependent oxidation, ubiquitination, and

- degradation of iron regulatory protein 2: implications for degradation of oxidized proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4924-4928.
49. Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz Knappe P, Andermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000; 480: 147-150.
  50. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-2463.
  51. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-788.
  52. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, Lauth X, Johnson RS, Nizet V. TLR4-dependent heparin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood* 2006; 107: 3727-3732.
  53. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone heparin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-1276.
  54. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide heparin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276: 7811-7819.
  55. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 394-400.
  56. Ganz T. Heparin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract- Res Clin Haematol* 2005; 18: 171-182.
  57. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Heparin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006; 55: 667-674.
  58. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of heparin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 2006; 108: 3730-3735.
  59. Pietrangolo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 131-138.

60. Kearney SL, Nemeth E, Neufeld EJ, Thapa D, Ganz T, Weinstein DA, Cunningham MJ. Urinary hepcidin in congenital chronic anemias. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 57.
61. Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1324-1328.
62. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100: 3776-3781.
63. Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE. Demir hemostazının yeni düzenleyicisi hepcidin. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5: 117-125.
64. Luukkonen S, Punnonen K. Serum pro-hepcidin concentrations and their responses to oral iron supplementation in healthy subjects manifest considerable inter-individual variation *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1361–1362.
65. Balogh A, Szabo M , Kelen D, Bokodi G, Prechl J, Bösze S, Vasarhelyi B. Prohepcidin levels during human perinatal adaptation. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24: 361–368.
66. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106: 1864-1866.
67. Sham RL, Phatak PD, West C, Lee P, Andrews C, Beutler E. Autosomal dominant hereditary hemochromatosis associated with a novel ferroportin mutation and unique clinical features. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 34: 157-161.
68. Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Edwards JP, Sweetland E, Bastin JM, Cowley D, Chinthammitr Y, Robson KJ, Townsend AR. Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis- associated mutations of ferroportin. *Blood* 2005; 106: 1092–1097.

69. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, Camaschella C. Heparin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005; 105: 1803-1806.
70. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis JI, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003; 33: 21-22.
71. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, Nemeth E. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica* 2007; 92: 583-588.
72. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, Sirito M, Sawadogo M, Vaulont S. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4596-4601.
73. Papanikolaou G, Tzilionas M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, Goldberg YP, Sakellaropoulos N, Ganz T, Nemeth E. Heparin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105: 4103-4105.
74. Van Gameren MM, Willemsse PH, Mulder NH, Limburg PC, Groen HJ. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood* 1994; 84: 1434-1441.
75. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1999; 105: 19-26.
76. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993; 81: 1067-76.
77. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin several populations. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51.
78. Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T, Kato I, Kondo H, Sasaki K, Urushizaki I. Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patients with anemias and polycythemia. *Jpn J Med* 1988; 27: 64-70.

79. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990; 75: 102-107.
80. Matsuda A, Bessho M, Mori S, Takeuchi T, Abe T, Yawata Y, Mori H, Omeine M, Nakamura Y, Furusawa S, Maeda T, Haginosita S, Hirasawa Y, Kinugasa E, Akizawa T, Kawakami T, Nagata A, Hirashima K. Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic disease. *Haematologica* 2002; 32: 225-238.
81. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1258–1264.
82. Gençgönül H, Cin S, Akar N, Deda G. Iron and zinc levels in breathholding spells. *Journal of Ankara Medical School* 2002; 24: 99-104.
83. [Suominen P](#), [Virtanen A](#), [Lehtonen-Veromaa M](#), [Heinonen OJ](#), [Salmi TT](#), [Alanen M](#), [Möttönen T](#), [Rajamaki A](#), [Irijala K](#). Regression-based reference limits for serum transferrin receptor in children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem* 2001; 47: 935-7.
84. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğdu A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. *Ege Pediatri Bülteni* 2003; 10: 61-65.
85. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri. Cilt 2*. 2. B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993; 347-363.
86. Lone AL, Nuss R, Ambruso DR. Iron deficiency anemia. *Nutritional Anemias. Hemtologic Disorders. Current Pediatric Diagnosis and Treatment* 18th edition. USA, Appleton and Lange, 2003; 843–844.
87. Gorten MK, Cross ER. Iron metabolism in premature infants. II. Prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1964; 64: 509-520.
88. Friel JK, Andrews WC, Maltthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox M, Skinner CT. Iron status of very-low-birth-weight infants during the first 15 months of infancy. *CMAJ* 1990; 143: 733-737.

89. Calvo EB, Galindo AC, Aspnes NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics* 1992; 90: 375-379.
90. Penrod JC, Anderson K, Acosta PB. Impact on iron status of introducing cow's milk in the second six months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 462-467.
91. Mills AF. Surveillance for anemia: risk factors in patterns of milk intake. *Arch Dis Child* 1990; 65: 428-431.
92. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. Anemiler Neyzi O, Ertuğrul TY eds. *Pediatric Cilt2: İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 1051-1054.*
93. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64: 34-43.
94. Siegel EH, Stoltzfus RJ, Kariger PK, Katz SK, Khatri SK, LeClerq SC, Pollitt E, Tielsch JM. Growth indices, anemia, and diet independently predict motor milestone acquisition of infants in south central Nepal. *J Nutr* 2005; 135: 2840-2844.
95. Hastka J, Lassere JJ, Schwarzbeck A. Laboratory test of iron status: correlation or common sense? *Clin Chem* 1996; 42: 718-724.
96. Chen Z, Griffin IJ, Plumlee LM, Abrams SA. High resolution inductively coupled plasma mass spectrometry allows rapid assessment of iron absorption in infants and children. *J Nutr* 2005; 135: 1790-1795.
97. Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. *Semin Hematol* 1999; 36: 13-23.
98. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
99. Kibangou IB, Bouhallab S, Henry G, Bureau F, Allouche S, Blais A, Guèin P, Arhan P, Bouqle DL. Milk proteins and iron absorption: contrasting effects of different caseinophosphopeptides. *Pediatr Res* 2005; 58: 731-734.
100. Arvas A, Elgörmüş Y, Gür E, Alikasıfoğlu M, Çelebi A. Iron status in breast-fed full-term infants. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 22-26.

101. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol* 1999; 106: 270-280.
102. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ U Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001; 117-125.
103. Dallman PR. Progress in the prevention of iron deficiency in infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 365: 28-37.
104. Lanzkowsky P. Hematologic reference values. In Lanzkowsky P (Ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. California:Academic Press. 2005: 755-799.
105. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assesing iron status. *Nutr Rev* 1998; 56: 133–141.
106. Yalçın SS, Yurdakök K, Açıköz D, Ozmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infant. *Pediatr. Int* 2000; 42: 625-630.
107. Ulukutlu L, Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi. *Pediatric Hematoloji*, ed: Willoughby ML, İstanbul, 1992; 4-22.
108. Patıroğlu T, Doğan P. Iron deficiency anemia and catecholamine metabolism. *Indian Pediatr* 1991; 28: 51-56.
109. Labbe RF, Dewanji A. Iron assessment tests:transferrin receptor visa-vis zinc protoporphyrin. *Clin Biochem* 2004; 317: 165-174.
110. Viteri F. Iron deficiency in children. New possibilities for its control. *Pediatrics* 1994; 53: 49-60.
111. Krantman HJ, Young SR, Ank BJ, O'Donnell CM, Rachelefsky GS, Stiehm ER. Immune function in pure iron deficiency. *Am J Dis Child* 1982; 136: 840–844.
112. Bhaskaram P, Prasad JS, Krishnamachari KA. Anaemia and immune response. *Lancet*. 1977; 1: 1000.

113. Mainou-Fowler T, Brock JH. Effect of iron deficiency on the response of mouse lymphocytes to concanavalin A: the importance of transferrin-bound iron. *Immunology* 1985; 54: 325-332.
114. Farthing MJ. Iron and immunity. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 361: 44-52.
115. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 1975; 86: 899-902.
116. Macdougall LG, Anderson R, McNab GM, Katz J. The immune response in iron-deficient children: Impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J Pediatr* 1975; 86: 833-843.
117. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, Finch CA. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 134-141.
118. Ehrhardt P. Iron deficiency in young Bradford children from different ethnic groups. *Br Med J* 1986; 292: 90-93.
119. Schryvers AB, Morris LJ. Identification and characterization of the human lactoferrin-binding protein from *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 1988; 56: 1144-1149.
120. McKenna WR, Mickelsen PA, Sparling PF, Dyer DW. Iron uptake from lactoferrin and transferrin by *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun* 1988; 56: 785-791.
121. Benedict SL, Bonkowsky JL, Thompson JA, Van Orman CB, Boyer RS, Bale JF Jr, Filboux FM. Cerebral sinovenous thrombosis in children: another reason to treat iron deficiency anemia. *J Child Neurol* 2004; 19: 526 -531.
122. Karabiber H, Özgen U, Özen C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S, Kaya M. Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2000; 10; 194-198.
123. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687-694.



124. Handan U, Şükrü C, Gülhis D, Hafize G, Atilla EH, Nejat A. Serum soluble transferrin receptor is a valuable diagnostic tool in iron deficiency of breath-holding spells. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 711-716.
125. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96: 823-833.
126. Gross R, Schultink W, Juliawati. Treatment of anemia with weekly iron supplementation. *Lancet* 1994; 344: 821.
127. Zavaleta N, Respicio G, Garcia T. Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girls in Lima, Peru. *J Nutr* 2000; 130: 464-464.
128. Ünsal A, Bör Ö, Tozun M, Dinleyici EÇ, Erentürk G. Prevalence of anemia and related risk factors among 4–11 months age infants in Eskisehir, Turkey. *J Med Sci* 2007; 7: 1335-1339.
129. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76: 549-554.
130. Yurdakök K, Temiz F, Yalçın SS, Gümrük F. Efficacy of daily and weekly iron supplementation on iron status in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr Hematol* 2004; 26: 284-288.
131. Vatandaş N, Atay G, Tarcan A, Kanra S, Özbek N. Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 12-15.
132. TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 12–23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu 2009; 1-108.
133. WHO/UNICEF. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/ 01.3). ([http://www.who.int/nut/documents/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf), accessed 03 March 2009).
134. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: 1-11.

135. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052- 1057.
136. Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulfate in rats and humans. A comparative study. *S Afr Med J* 1979; 26: 1065- 72.
137. Jacobs P, Johnson G, Wood L: Oral Iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med* 1984; 15: 367-77.
138. Nielsen PE, Gabbe E, Fischer R, Heinrich. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneim - Forsch/ Drug Res* 1994;44: 6.
139. Sas G, Nemesansky E, Braver H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency. *Arzneim Frosch / Drug Res* 1984; 34: 1575.
140. Schafer P, Forth W. On the absorption of divalent and trivalent iron in living rats. *Arzneim Frosch / Drug Res* 1984; 34: 1570.
141. Geisser P, Muller A. Iron pharmacokinetics after administration of ferrichydroxide- polimaltose complexes in rats. *Arzneim Frosch/Drug Res* 1984; 34: 1560.
142. Kaltwasser JD, Wemer E, Niechzial M. Bioavailability and therapeutic effects of trivalent and divalent iron preparations. *Arzneim Frosch/Drug Res* 1987; 37: 122-129.
143. Geisser P, Muller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide - carbohydrate complexes. *Arzneim Frosch / Drug Res* 1987; 37:100-104.
144. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanism of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp Hematol* 1990; 18: 1064.
145. Özsoylu S, Özbek N. Bioavailability of iron. *Exp Hematol* 199; 19: 1065.
146. Arabacı Fİ, Kaya A, Gültekin A, İçağasıoğlu FD, Mutlu EC. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin tedavisinde +2 ve +3 değerlikli demir içeren ve +2

- değerlikli demirle birlikte çinko içeren preperatların etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2010; 19: 210-215.
147. Çetin M, Eser B, Güven M, Ünal A, Altınbaş M. Oral demir tedavisinde ferrosülfat ve ferrik polimaltoz etkinliğinin karşılaştırılması. *THOD* 1999; 9: 96-100.
148. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu 2001; 23-32.
149. Dede A, Uygur D, Yılmaz B, Mungan T, Uğur M. Intravenous iron sucrose complex vs. oral ferrous sulfate for postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 238-239.
150. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: the global perspective. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356: 219-228.
151. Oğuz F, Uzunhan TA, Binnetoğlu FK, Vehid HE. Hipokrom mikrositer anemide demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığı oranları. *Çocuk Dergisi* 2009; 9: 116-122.
152. Frey R, Grimm J, Trachsler M, Rhyner K. The value of serum ferritin, serum iron and iron-binding capacity in the differential diagnosis of microcytic hypochromic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1982; 112: 13-17.
153. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76: 549-566.
154. Loria A, Konijn AM, Hershko C. Serum ferritin in beta-thalassemia trait. *Isr J Med Sci* 1978; 14: 1127-1131.
155. Hershko C, Konijn AM, Loria A. Serum ferritin and mean corpuscular volume measurement in the diagnosis of beta-thalassaemia minor and iron deficiency. *Acta Haematol* 1979; 62: 236-239.
156. Berçem İ, İçağasıoğlu D, Cevit Ö, Ergür AT, Berçem G, Gültekin A, Sütçü İ. Sivas'ta 12-18 yaş grubu adölesanlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. *T Klin J Pediatr* 1999; 8: 15-20.

157. Mazza J, Barr RM, McDonald JWD, Valberg LS. Usefulness of the serum ferritin concentration in the detection of iron deficiency in a general hospital. *CMA J* 1978; 119: 884-886.
158. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385-390.
159. Baumann Kurer S, Seifert B, Michel B, Ruegg R, Fehr J. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory rheumatic disease anemia. *Br J Haematol* 1995; 91: 820-826.
160. Porter Dr, Sturrock RD, Capell HA. The use of serum ferritin estimation in the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 179-182.
161. Hanif E, Ayyub M, Anwar M, Ali W, Bashir M. Evaluating of serum transferrin receptor concentration in diagnosing and differentiating iron deficiency anaemia from anaemia of chronic disorders. *J Pak Med Assoc* 2005; 55: 13-16.
162. Türken O, Döğerlioğlu A, Öztürk A, Üskent N. Demir eksikliği anemisinin tanısı ve kronik hastalık anemisinden ayrımında serum transferrin reseptör düzeyinin rolü. *THOD* 2002; 12: 152-156.
163. Pettersson T, Kivivuori SM, Slimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases. *Brit J Rheum* 1994; 33: 740- 744.
164. Schuler D, Kis E, Velkey L, Velkey I, Nemeth K, Mann V. Iron-deficiency and replacement in infancy. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982; 130: 605-607.
165. Polat A, Bican M, Karakuş YT, Cinbiş M, Çakaloz İ, İnan M. Demir eksikliğinde günlük tek doz oral demir tedavisinin etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007; 16: 141-144.
166. Koç A, Baz T, Kesen M, Erel Ö. Şanlıurfa şehir merkezindeki üç ilköğretim okulunda 9-12 yaş grubu çocuklarda demir eksikliği sıklığı ve demir eksikliği tanısında kullanılan testlerin güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006, 15: 85-91.

167. Telatar B, Ezengin B, Vitrinel A, Erginöz E, Ayaz Z. Anne sütü alan bebeklerde 4. aydaki demir durumu. *Türk Aile Hek Derg* 2005; 9: 163-166.
168. Tavil B, Sipahi T, Gökçe H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:319-26.
169. Kim SK, Cheong WS, Jun YH, Choi JW, Son BK. Red blood cell indices and iron status according to feeding practices in infants and young children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 139-144.
170. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Philadelphia. (Edit: GR Lee, TC Bithell, JW Athens, JN Lukens) 1999; 34: 979- 1004.
171. Shine JW. Microcytic anemia. *Am Fam Physician* 1997; 55: 2455-62.
172. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 599-622.
173. Elkıran T, Çelebi H, Aygen B. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral ferröz sülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001 ;8: 213-216.
174. Gülez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir eksikliği anemisinde eritrosit parametrelerinin karşılaştırılması. *Klinik Bilimler* 1998; 4: 875-877.
175. Mahu JL, Leclercq C, Suquet JP. Usefulness of red cell distribution width in association with biological parameters in an epidemiological survey of iron deficiency in children. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 646-654.
176. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
177. Qurtom HA, al Saleh QA, Lubani MM. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anemia in children. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 745-748.
178. Uchida T. Change in red blood cell distribution width with iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 1989; 11: 117-121.

179. Cesana BM, Maiolo AT, Gidiuli R, Damilano I, Massaro P, Polli EE. Relevance of red cell distribution width (RDW) in the differential diagnosis of microcytic anemias. *Clin Lab Haematol* 1991; 13: 141–151.
180. Ceran Ö, Karadeniz L, Özahi İ, İnan S. Demir eksikliği anemisi tanısında eritrosit dağılım genişliği değerleri. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 1998; 20: 171-173.
181. Aulakh R, Sohi I, Singh T, Kakkar N. Red cell distribution width (RDW) in the diagnosis of iron deficiency with microcytic hypochromic anemia. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 265-268.
182. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem* 1990; 265: 19077-19081.
183. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987; 67: 520-582.
184. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 9-22.
185. Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003; 25:353-357.
186. Raya G, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Siest G. Soluble transferrin receptor (sTfR): biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 200; 39: 1162-1168.
187. Danise P, Maconi M, Morelli G, Di Palma A, Rescigno G, Esposito C, Avino D, Talentor B. Reference limits and behaviour of serum transferrin receptor in children 6–10 years of age. *Int Jnl Lab Hem* 2008; 30: 306–311.
188. Virtanen MA, Viinikka LU, Virtanen MK, Svahn JC, Anttila RM, Krusius T, Cook JD, Axelsson IE, Rähkä NC, Siimes MA. Higher concentrations of serum transferrin receptor in children than in adults. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 256-260.

189. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385-390.
190. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, T Sushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986; 64: 277-81.
191. Flowers CH, Skikne BS, Cowll AM. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med*. 1989; 114: 368- 377.
192. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1191-1195.
193. Tian W, Lin XM. Effects of iron supplementation on human serum level of transferrin receptor. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2004; 38: 324-327.
194. Lin XM, Tian W, Ma L, Long Z, Zhang J, Shen XY, Zhang XP. The responses of serum transferrin receptors to iron supplements in subjects with iron-deficiency erythropoiesis and iron-deficiency anaemia. *Br J Nutr* 2008; 99: 416-420.
195. Lin XM, Ji CY, Liu WJ, Long Z, Shen XY. Levels of serum transferrin receptor and its response to Fe-supplement in Fe-deficient children. *British Journal of Nutrition* 2006; 96: 1134–1139.
196. Vendt N, Talvik T, Leedo S, Tomberg K, Kool P, Tillmann V, Grünberg H The reference limits and cut-off value for serum soluble transferrin receptors for diagnosing iron deficiency in infants. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2009, 31, 440–446.
197. Choi JW, Pai SH. Associations between serum transferrin receptor concentrations and erythropoietic activities according to body iron status. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33: 279-284.
198. Bakkaloğlu SA. SAPD uygulanan çocuklarda anemi etiyolojisi ve demir eksikliğinin değerlendirilmesinde solubl transferrin reseptörü tayinin önemi (Pediatrik nefroloji yan dal uzmanlık tezi), Ankara 1999.

199. Vazquez Lopez MA, Carracedo A, Lendinez F, Munoz FJ, Lopez J, Munaz A. The usefulness of serum transferrin receptor for discriminating iron deficiency without anemia in children. *Haematologica* 2006; 91: 264-165.
200. Ritchie B, McNeil Y, Brewster DR. Soluble transferrin receptor in Aboriginal children with a high prevalence of iron deficiency and infection. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 96-105.
201. Lulla RR, Thompson AA, Liem RI. Elevated soluble transferrin receptor levels reflect increased erythropoietic drive rather than iron deficiency in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 141-144.
202. Kaya Z, Yıldız E, Gürsel T, Albayrak M, Koçak U, Karadeniz C, Dalgıç B. Serum prohepcidin levels in children with solid tumors, inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2010 Jul 2. [Epub ahead of print]
203. Ulukol B, Orhan FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels and relationship with ferritin in healthy non-anaemic infants. *Acta Haematol* 2007; 118: 70-72.
204. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S, Schumann K, Debnam ES, Srail SK. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004; 103: 3940–3944.
205. Yamaji S, Sharp P, Ramesh B, Srail SK. Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin. *Blood* 2004; 104: 2178–2180.
206. Oates PS, Ahmed U. Molecular regulation of hepatic expression of iron regulatory hormone hepcidin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1378-1387.
207. Tiker F, Celik B, Tarcan A, Kilicdag H, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin levels and relationships with iron parameters in healthy preterm and term newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 293–297.
208. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W. Pro-hepcidin: expression and cell specific localization in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anemia. *Gut* 2004; 53: 735–743.



209. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003; 122: 996–1000.
210. Ayoya MA, Stoltzfus RJ, Spiekermann-Brouwer GM, Nemeth E, Traore AK, Ganz T, Garza C. Hepcidin and plasmodium falciparum malaria in anemic school children in Mali. *Bull Soc Pathol Exot* 2009; 102: 219-220.
211. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006; 81: 832-837.
212. Kemna EH, Kartikasari AE, Van Tits LJ, Pickkers P, Tjalsma H, Swinkels DW. Regulation of hepcidin: insights from biochemical analyses on human serum samples. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40: 339-346.
213. Rams LD, Malyszko J, Pawlak K. Prohepcidin in pregnancy: acute phase protein, marker of iron metabolism, or both? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 293-294.

