



T.C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TALASEMİ MİNÖR VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN
ÇOCUKLARDA SERUM PROHEPSİDİN DÜZEYLERİ VE
SOLUBL TRANSFERRİN RESEPTÖRÜ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duran KARABEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aziz POLAT

Ankara-2009

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TALASEMİ MİNÖR VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN
ÇOCUKLARDA SERUM PROHEPSİDİN DÜZEYLERİ VE
SOLUBL TRANSFERRİN RESEPTÖRÜ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duran KARABEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aziz POLAT

Ankara-2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde emekleri olan, başta tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Aziz Polat olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Sadi Türkay'a, Prof. Dr. M. Mansur Tatlı'ya, Doç. Dr. Nesibe Andıran'a, Yrd. Doç. Dr. Emin Mete'ye, Yrd. Doç. Dr. A. Esra Yılmaz'a ve Uzm. Dr. Selman Doğukan'a; bu sürede beraber çalışma imkânı bulduğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, hastanemizin hemşire ve yardımcı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için tez hastalarım ve ailelerine, aldığım kan örneklerini titizlikle çalışan Dr. Sema Sevgili'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili eşime ve aileme, fedakârlıkları ve sabırları nedeniyle ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Duran Karabel

Ankara-2009

ÖZET

Hepsidin, preprohormon olarak sentezlenen, demir metabolizmasının ve vücutta demir dağılımının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan ve aynı zamanda antimikrobiyal etkisi de bulunan bir peptittir. Prohepsidin ise, hepsidini oluşturan öncül peptiddir. Demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısı hipokrom mikrositer anemilerin en sık görülen sebepleri olmaları nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada beta talasemi minör ve demir eksikliği anemisinde prohepsidin düzeyleri ve prohepsidin serum transferin reseptörü ile ilişkisi araştırılmıştır.

Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör tanısı alan çocuklardan oluşan iki çalışma grubu ve sağlam çocuk polikliniğe gelen çocuklardan oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Demir eksikliği anemisi tanısı için $Hb \leq 11$ g/dl ve ferritin < 10 ng/ml olması esas alındı. $Hb A_2 > \% 3,4$ ve ferritin ≥ 10 ng/ml olan hastalar beta talasemi minör olarak tanımlandı. Çalışmaya katılan tüm çocuklardan, tam kan sayımı, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, C-reaktif protein, serum transferin reseptörü ve prohepsidin düzeyleri çalışıldı. Tüm hastaların serum transferin reseptörü/ferritin ve prohepsidin/ferritin oranları hesaplandı.

Demir eksikliği anemisi tanısı alan 20 çocuk, beta talasemi minör tanısı alan 21 çocuk ve kontrol grubu 22 çocuk olmak üzere toplam 63 çocuk çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan çocukların 30'u kız (% 47,6), 33'ü erkek (%52,4) olup, hastaların yaş ortalaması $7,1 \pm 4,3$ (yaş aralığı 2-15 yıl) yıldı. Serum prohepsidin düzeyi kontrol grubunda $73,4 \pm 26,1$ ng/ml, beta talasemi minör grubunda $77,2 \pm 25,6$ ng/ml, demir eksikliği anemisi grubunda $75,9 \pm 32,3$ ng/ml olarak saptandı, bu üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Serum transferrin reseptör düzeyinin demir eksikliği anemisi grubunda en yüksek düzeyde olduğu, bu yüksekliğin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iken, beta talasemi minör grubu ile karşılaştırıldığına anlamlı olmadığı görüldü. Beta talasemi minör grubu ile kontrol grubu arasındaki serum transferin reseptörü düzeyi istatistiksel olarak anlamlıydı. Demir eksikliği anemisi grubunda serum transferrin reseptör düzeyi/ferritin oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Beta talasemi minör grubunda ise bu oran, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, demir eksikliği anemisi grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı. Tüm gruplarda prohepsidin ile serum transferrin reseptör düzeyi düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Çalışmamızda tüm gruplar arasında prohepsidin düzeyleri yönünden herhangi bir farklılık olmaması, serum transferrin reseptör düzeyi ve diğer demir parametreleri ile arasında

korelasyon göstermemesi nedeniyle, prohepsidin ölçümünün aktif hepsidin düzeyini yansıtmadığını ve prohepsidin klinikte kullanışlı bir belirteç olmadığını saptadık. Bundan dolayı beta talasemi minör grubunda ve diğer gruplarda gerçek hepsidin düzeylerini tespit edemediğimizi, sTfR ile arasındaki ilişkiyi ortaya koyamadığımızı düşünüyoruz. Çalışma sonuçlarımız, serum transferrin reseptör düzeyi, serum transferrin reseptör düzeyi/ferritin oranının demir eksikliğini belirlemede daha faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Beta talasemi minör, demir eksikliği anemisi, hepsidin, prohepsidin, serum transferrin reseptörü, çocuk

DETERMINATION OF PROHEPCIDIN LEVELS IN CHILDREN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA AND BETA THALESSEMIA MINOR AND THE INVESTIGATION OF CORRELATION BETWEEN SERUM PROHEPCIDIN AND SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR LEVELS

ABSTRACT

Hepcidin is a peptide that synthesized as a prohormone (prohepcidin) which plays a key role at the metabolism and the distribution of the iron in the body also have an antimicrobial effect. However the iron deficiency anemia and β -thalassemia minor are most common causes of hypochromic microcytic anemia, differential diagnosis is important. In this trial we studied serum prohepcidin levels and association between the prohepcidin with serum transferrin at the iron deficiency anemia and β -thalassemia minor.

The study carried out with 63 children. We took 20 children with iron deficiency anemia, 21 children with β -thalassemia minor and 22 healthy children as control group. Hb ≤ 11 g/dl and ferritin < 10 ng/ml used for the diagnosis of the iron deficiency anemia, Hb A₂ $> 3,4$ and ferritin ≥ 10 ng/ml used for the diagnosis of the β -thalassemia minor. Thirty children was girl (%47,6) and thirty three children was boy(%52,4). Patients' age range was 2-15 years. We examined the complete blood count, serum iron, serum iron binding capacity, ferritin levels, CRP, serum transferrin receptor and serum prohepcidin levels. Serum transferrin receptor/ferritin and prohepcidin/ ferritin ratios in plasma calculated.

However plasma prohepcidin level was $73,4 \pm 26,1$ ng/ml in control group, $77,2 \pm 25,6$ ng/ml in β -thalassemia minor group and $75,9 \pm 32,3$ ng/ml in iron deficiency anemia group, there were no statistical significance between any groups. Serum transferrin receptor levels are highest in iron deficiency anemia group. This was statistically different with control group, but doesn't have any statistically difference with β -thalassemia minor group. Serum transferrin receptor levels were statistically different between β -thalassemia minor group and control. Transferrin receptor/ ferritin level ratio was statistically higher in the iron deficiency anemia group than the control group. This ratio was statistically higher in β -thalassemia minor group than the control group but the ratio was statistically low rather than the iron deficiency anemia group. There was no statistically significant correlation between prohepcidin and serum transferrin receptor level in any groups.

We think that prohepcidin level doesn't reflect the active hepcidin level and it is not a usable test in clinic because we didn't find any difference about prohepcidin in any groups

and there were no correlations between serum transferrin receptor level and the other iron parameters in our trial. Our results show those serum transferrin receptor level and serum transferrin receptor/ferritin level ratios are useful to detect the iron deficiency.

Keywords: Beta thalassemia minor, iron deficiency anemia, serum transferrin receptor, hepcidin, prohepcidin, child

KISALTMALAR ve SİMGELER

- ApoTf** : Apotransferrin
DcytB : Duodenal sitokrom b
DEA : Demir eksikliği anemisi
DMT : Divalan metal taşıyıcı
ELISA : Enzyme Linked Immunabsorbed
EPO : Eritopoetin
FEP : Serbest eritrosit protoporfirin
Fe₂-Tf : Diferrik transferrin
HAMP : Hepsidin antimikrobiyal peptid
HCP : Hem taşıyıcı protein
HFA : Hefaestin
HIF : Hypoksia-inducible factor
IRE : Iron responsive element
IRP : Iron responsive protein
LCR : Lokus kontrol bölgesi
MI : Mentzer indeksi
NBT : Nitro blue tetrazolium testi
SDBK : Serum demir bağlama kapasitesi
TDBK : Toplam demir bağlama kapasitesi
Tf : Transferrin
TfR : Transferrin reseptörü
sTfR : Serum transferrin reseptörü
TSI : Transferrin saturasyon yüzdesi(indeksi)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
A. TALASEMİLER	4
Talasemilerin Sınıflandırılması	6
1. ALFA TALASEMİLER.....	6
Alfa Talasemilerin Sınıflandırılması	6
1. a. Sessiz Alfa Talasemi Taşıyıcılığı	6
1. b. Alfa Talasemi Minör	6
1. c. Hb H Hastalığı (alfa talasemi intermedia)	6
1. d. Alfa Talasemi Major	7
2. BETA TALASEMİLER.....	7
β Talasemiye Neden Olan Mutasyonların Sınıflandırılması	7
Beta Talasemide Patofizyoloji.....	7
Beta Talasemide Sınıflandırma	8
2. a. Sessiz β Talasemi (Sessiz taşıyıcı)	8
2. b. Beta Talasemi Minör	8
Beta Talasemi Minör Fenotipleri.....	10
2. b. 1. Yüksek Hb A₂ Olan Talasemi Minör	10
2. b. 2. $\delta\beta$-Talasemia Minör	10
2. b. 4. Normal Hb A₂ 'li β Talasemi Minör	10
Beta Talasemi Minörde Ayırıcı Tanı.....	11
2. c. Beta Talasemi Majör (Cooley Anemisi).....	12
2. c. 1. Talasemi Majörün Laboratuvar Bulguları	12
2. c. 2. Talasemi Majorun Komplikasyonları	13
2. c. 3. Talasemi Majörde Tedavi	15
B. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	17
Demir Eksikliği Anemisinde Etyoloji	17
B. 1. Demir Metabolizması	18
B. 1. a. Demir Emilimi	20

B. 1. b. Demir Döngüsü ve Depolanması	22
B. 2. Transferrin Reseptörü ve Solubl Transferrin Reseptörü	24
B. 4. HEPSİDİN	25
B. 4. a. Hepsidin Ferroportin İlişkisi	27
B. 4. b. Hepsidin Üretiminin Düzenlenmesi.....	28
B. 5. Demir Eksikliğinin Evreleri.....	29
B. 6. Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular.....	30
B. 7. Demir Eksikliğinde Laboratuar Bulguları	32
B. 8. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı.....	33
B. 9. Demir Eksikliğinde Tedavi.....	34
B. 10. Demir Eksikliğinden Korunma.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
Hematolojik ve Biyokimyasal ölçümler	37
İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler bir veya daha fazla globülin zincirinin sentezinin azalması veya yokluğuyla karakterize hemoglobin bozukluklarıdır (1). Beta talasemi, Türkiye’de en sık görülen talasemi şeklidir (2). Hastalık 1925 yılında Cooley tarafından tanımlanmış olup “Akdeniz Anemisi” olarak da bilinmektedir. Demir eksikliği anemisi ise gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebe kadınlar ve düşük sosyoekonomik koşulda yaşayanlar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada iki milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği ve bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir (3). Demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısı hipokrom mikrositer anemilerin en sık görülen sebepleri olmaları nedeniyle önemlidir (4).

Hücre yüzeyindeki transferrin reseptör (TfR) konsantrasyonu hücrenin demir gereksinimini göstermektedir. Hücre içindeki demir azaldığında hücre membranındaki TfR artar, hücre içinde yeterli demir varsa hücre membranındaki TfR azalır. TfR’nden 85 kDa ayrılmasıyla oluşan ve dolaşımdaki transferrine bağlanan serumdaki formu, solubl transferrin reseptörü (*sTfR*)’dür (5). Dolaşan *sTfR* konsantrasyonları tüm vücudun TfR konsantrasyonunun göstergesidir. *sTfR* nin majör kaynağı kemik iliği eritroid prekürsörleridir (6). *sTfR* nin artmasına sebep olan en yaygın sebep demir eksik eritropoezistir (7). *sTfR* düzeyleri ayrıca artmış eritropoetik aktivitenin olduğu talasemilerde, otoimmün hemolitik anemide ve herediter sferositozda yükselmektedir (8).

Hepsidin, preprohormon olarak karaciğerden sentezlenip, demir metabolizmasının ve vücutta demir dağılımının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan ve aynı zamanda antimikrobiyal etkisi de bulunan bir peptittir. Prohepsidin ise, hepsidine dönüşen öncül peptid olarak bilinmektedir (9-10). Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, vücut demir depolarının azalması durumlarında karaciğer hepsidin üretimi baskılanırken, organizmaya demir yüklenmesi ve inflamasyon durumlarında hepsidin üretimi artmaktadır. Çalışmalarda hepsidin salınımı üzerine en etkili faktörün eritropoetik aktivite olduğu gösterilmiştir(11, 12).

Hem demir eksikliği anemisinde hem de beta talasemi minörde artan eritropoetik aktiviteye bağlı olarak *sTfR* düzeyleri yükselmektedir. Hepsidin ise artan eritropoetik aktivite ile baskılanmaktadır. Beta talasemi majörde ve demir eksikliği anemisinde hepsidinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Beta talasemi minörde hepsidin veya prohepsidin düzeylerine ilişkin çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu araştırma, beta talasemi minor ve demir eksikliği anemisi olan çocuklarda prohepsidin düzeylerini saptamak ve prohepsidin ile *sTfR* düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

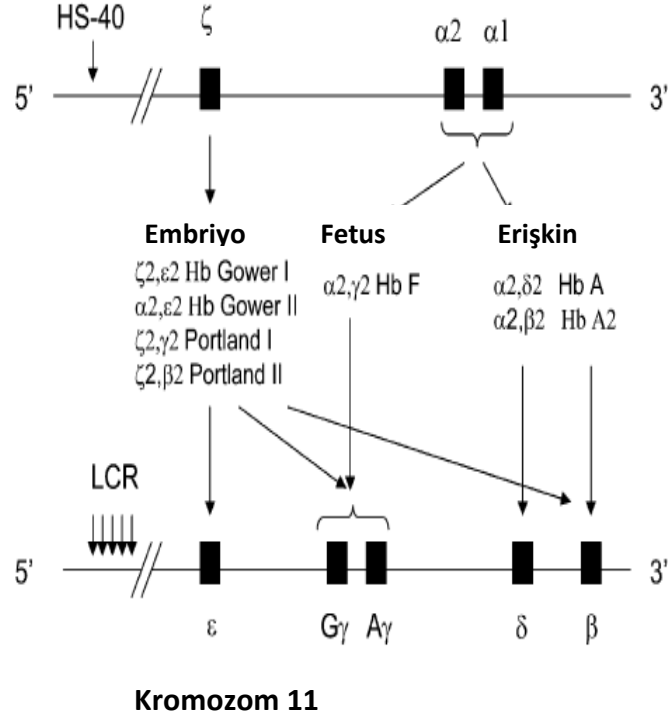
A. TALASEMİLER

Talasemiler bir veya daha fazla globülin zincirinin sentezinin azalması veya yokluğuyla karakterize hemoglobin bozukluklarıdır. Beta talasemi, beta globülin zincirlerinin sentezinde parsiyel veya tam eksiklik sonucu ortaya çıkan ve en sık görülen konjenital hemolitik anemidir (13). Hastalık 1925 yılında Cooley tarafından tanımlanmış olup “Akdeniz Anemisi” olarak da bilinmektedir (14). Dünya Sağlık Örgütü (*WHO*), dünyada talasemi ve anormal hemoglobin sıklığını %5,1 olarak belirtmektedir. Talasemiler dünyada en yaygın monojenik hastalıklardır; tahminen 270 milyon taşıyıcı vardır. Bunların da 80 milyonunu beta talasemi taşıyıcıları oluşturmaktadır (1).

Beta talasemi taşıyıcılığının dünyada prevalansının %1,5 olduğu tahmin edilmektedir (15). Beta talasemi heterozigositesi plazmodium falciparum sıtmasına karşı koruyucu etkisi olması nedeniyle malaryanın yaygın olduğu Afrika, Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Uzak Doğu da, Güney Doğu Asya da yaygındır (16). Beta talasemi, Türkiye’de en sık görülen talasemi şeklidir. Çavdar ve Arcasoy (17) tarafından sağlıklı Türk toplumunda beta talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1 bulunmuştur. Son 5 yıla kadar yapılan diğer çalışmalarda bölgelere göre % 0,6-13 arasında değişmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin son beş yılda Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezde yaptığı tarama sonuçlarına göre, 377.339 sağlıklı kişinin taranmasında, ortalama talasemi taşıyıcılığı % 4,3 bulunmuştur (17).

İnsan globülin genleri, embriyodan erişkin döneme kadar ontogenetik bir programın kontrolü altındadır. Spesifik genler farklı globülin zincirlerinin üretimini sağlamaktadır. Globin zincirini kodlayan genler 2 küçük küme şeklindedir. Alfa (α) ve zeta (ζ) zincirleri 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan genler tarafından kodlanır; bunların sentezi embriyonik ζ geninin yukarı tarafında bulunan 40 kb olan bir element (*HS-40*) tarafından kontrol edilir (Şekil 1) (18). Alfa geni duplike olarak $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerini oluşturur; $\alpha 2$ genleri, $\alpha 1$ genlerinden 2-3 kez daha fazla eksprese edilir. β benzeri genler ($\delta, \epsilon, G\gamma, A\gamma$ ve β) 11. kromozomun kısa kolunda (11p15.5) bulunur, bunlar gelişimsel sıralarına göre düzenlenmiştir (şekil 1) (18). Bu genler kümenin uç kısmında olan lokus kontrol bölgesi tarafından (*LCR*) düzenlenmektedir (18).

Kromozom 16



Şekil 1: İnsan Globin Genleri Ve Hemoglobin İçerikleri (Kaynak 18)

Hemoglobin (*hb*) molekülü birbirinin aynı olan iki globülin zincirini içermektedir (19). Globülin zincirleri değişik hemoglobinlerde farklıdır ve bu farklılıklar alfa(α), beta(β), epsilon(ϵ), gamma(γ), zeta(ζ) globülin olarak ifade edilmektedir.

İnsan embriyosunda ζ ve ϵ zincirleri içeren embriyonik hemoglobinler (*Hb Gower I* [$\zeta 2, \epsilon 2$], *Hb Gower II* [$\alpha 2, \epsilon 2$] ve *Hb Portland* [$\zeta 2, \gamma 2$]) oksijen transportunu sağlamaktadır. Gebeliğin 6. haftasından sonra fetüste en fazla bulunan hemoglobin, Hb F ($\alpha 2, \gamma 2$)' dir. Hb F, doğumdan sonra giderek azalarak yerini Hb A'ya bırakır, iki yaşına geldiğinde kandaki toplam hemoglobinin sadece %1'ini Hb F oluşturmaktadır (20).

Hb A, 2α ve 2β polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer ($\alpha 2 \beta 2$) yapısında olup ve α zinciri 141, β zinciri 146 aminoasit içermektedir. Hem grupları, merkezlerindeki demir ile beta zincirinde 92. pozisyonda ve alfa zincirindeki 87. pozisyondaki proksimal histidinin imidazol grubuna bağlanmaktadır (2). Doğumdan sonra eritrosit yapım hızının düşük ve yaşam süresinin nisbeten kısa olması nedeniyle, yaklaşık 2. ayda hb değeri en düşük düzeye inmektedir (ortalama: 11 g/dl). Bundan sonra yapım hızı artarak 3. ayda maksimum değerlere

yükselmektedir (21). Normal erişkinde % 96 oranında Hb A, % 2,5-3,5 oranında Hb A₂ ve % 1'in altında HbF bulunmaktadır. İnsan globin genleri ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri Şekil 1'de görülmektedir (22).

Hb A₂ ve Hb F, erişkin hemoglobininin'nin çok az bir kısmını oluşturduğu için, delta ve gama talasemiler klinik olarak genellikle belirti vermezler. Erişkin total hemoglobininin %96'sını oluşturan Hb A yapısında bulunan alfa ve beta globin zinciri ile ilgili talasemiler ise klinik olarak önemi olan talasemilerdir (23).

Talasemilerin Sınıflandırılması

1. ALFA TALASEMİLER

Alfa (α) talasemide, β -globülin zinciri daha stabil olduğundan inklüzyon cisimcikleri matürasyonun daha ileri döneminde ortaya çıkarlar. İnefektif hematopoezden çok periferik eritrosit yıkımı bulgularıyla kendini gösterirler (24).

Alfa Talasemilerin Sınıflandırılması

1. a. Sessiz Alfa Talasemi Taşıyıcılığı

Genellikle rastlantısal olarak saptanır. En hafif formudur ve bir gen düşmesi sonucu oluşur; 4 genden 3'ü sağlamdır (aa/ao). Sıklıkla düşük RBC dışında hematolojik olarak sağlıklı taşıyıcıdırlar. Bu form hb elektroforezi ile tanı alamaz.

1. b. Alfa Talasemi Minör

Bu taşıyıcılık hafif anemi ve düşük eritrosit kitlesi ile karakterizedir. 16. kromozomdaki alfa genlerinin 2'sinde delesyon (aa/oo) veya her bir kromozomda bir tane delesyon (ao/ao) olmasıyla ortaya çıkar. Hb A₂ düzeyinin normal veya düşük olması ile beta talasemi minörden ayrılır.

1. c. Hb H Hastalığı (alfa talasemi intermedia)

3 alfa globin (oo/ao) geninde delesyon veya inaktivasyondan kaynaklanan bu durumda, hafif- orta şiddetli anemi, splenomegali, sarılık ve anormal RBC göstergeleri vardır. Seyrek aralıklarla transfüzyon gerektirir. Periferik yaymalar supravital boya veya retikülosit preparatları ile bakıldığında eritrosit içinde kendine özgü inklüzyonlar gözlenir. Bu inklüzyonlar "*Heinz body*" olarak isimlendirilir.

1. d. Alfa Talasemi Major

16. kromozom üzerindeki her iki kopyadaki gen kümesinin (oo/oo) tam olarak yok olması sonucu ortaya çıkar. Hayatla bağdaşmaz ve intrauterin kan transfüzyonu yapılmadıkça hidrops fetalis ile sonuçlanır.

2. BETA TALASEMİLER

β Talasemiye Neden Olan Mutasyonların Sınıflandırılması

β globülin geninde beta (β) talasemiye neden olan 200 den fazla mutasyon saptanmıştır. Bunların çoğu nokta mutasyonlar veya birkaç bazın eklenmesi veya delesyonudur (25). β globülin geninde oluşan delesyonel veya non-delesyonel mutasyonlar transkripsiyon, processing veya translasyonu etkileyerek β -globülin sentezini bozmaktadır (26).

β globülin geni 3 ekzon ve 2 intronu kapsamaktadır. Bazı mutasyonlar β globülin geninin ekspresyonunun tamamen kaybolmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu β^0 talasemi oluşumuna neden olmaktadır. Diğer mutasyonlar, sadece β globin zincir sentezini azaltmaktadır. Bunun sonucunda ise β^+ talasemi sendromları oluşmaktadır (20). Bazı mutasyonlar çok yaygındır; diğerleri ise ararsıra veya çok nadir görülmektedir. Toplum çalışmaları, 20 β talasemi allelinin, β talasemi mutasyonlarının %80' ninden daha fazlasını oluşturduğunu göstermektedir. Dolayısıyla her bir toplum yüksek prevalansın olduğu bölgelerde kendine özgü mutasyonlara sahiptir (27).

Beta Talasemide Patofizyoloji

β -talasemide, β -globin zincir yapımı bozuktur. Fakat α -globin zincir sentezi normal olarak devam etmektedir. Dolayısıyla β ve γ globin zincirlerine nazaran fazla miktarda α globin zinciri bulunmaktadır. β -globin zinciri ile birleşemeyip açıkta kalan fazla miktardaki α -globin zincirleri hemoglobin tetramerlerini oluşturamazlar ve eritroid prekürsörleri içinde ışık ve elektron mikroskopunda görülebilen büyük inklüzyon cisimleri (*Heinz cisimciği*) olarak çökerler. Bu inklüzyonlar denatüre hemoglobinden oluşan gerçek Heinz cisimciğinden farklı olarak sadece α -zinciri içerirler. Bir kısmı hem ile bağlanarak "*hemikrom*" oluşumuna yol açar. Inklüzyon cisimleri, hücrelerin intramedüller yıkımına ve tüm β -talasemilerde görülen inefektif eritropoeze neden olur. Ağır vakalarda gelişmekte olan eritroblastların büyük çoğunluğu kemik iliği içinde yok olurlar. Sonuçta, γ globülin zincirlerinin de artan miktarlardaki üretimine bağlı olarak Hb F ($2\alpha,2\gamma$) sentezi artacak ve δ globülin zincirlerinin de artan miktarda üretilmesine bağlı olarak HbA₂ ($2\alpha,2\delta$) düzeyi yükselecektir.

β -talasemide anemi üç mekanizma ile gerçekleşmektedir. İlk ve en önemli mekanizma eritrosit öncüllerinin kemik iliğinde yıkılması ile sonuçlanan inefektif eritropoezdir. İkincisi α -zincir inklüzyonları içeren eritrositlerin periferde yıkımı ile ortaya çıkan hemoliz, üçüncüsü ise eritrositlerin hem hipokromik hem de mikrositer olmasına neden olan hemoglobin sentezindeki azalmadır. β -talasemide primer defekt β -globülin zincirinde olduğundan Hb F ve Hb A₂ sentezi etkilenmez. Fetal hemoglobin yapımı intrauterin hayatta normal olduğundan β - γ -zincir değişiminin olduğu, Hb F'in yerini HbA'nın aldığı dönemde, klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar (2).

Beta Talasemide Sınıflandırma

2. a. Sessiz β Talasemi (Sessiz taşıyıcı)

Altta yatan moleküler defektler β -globin sentezinde sadece çok az bir oranda azalmaya neden olur. Sessiz taşıyıcı fenotipi β globin genindeki iki nokta mutasyonu ile kalıtılmaktadır. -101 promotör mutasyonu İtalyan popülasyonunda sessiz β talasemi de yaygın bir sebep olup, Türk ve Bulgar toplumunda da görülmektedir (26).

Karakteristik olarak sessiz taşıyıcılarda Hb A₂ seviyeleri normal seviyelerdedir. Bu sessiz taşıyıcılar mutlaka β talasemi minör olan kişilerden ayırt edilmelidir. Homozigot sessiz β talasemi geni taşıyan bazı hastalar tanımlanmıştır. Anemi orta düzeyde olup (Hb:6-7g/dl), nadiren transfüzyon gerekir. Hepatosplenomegali olabilir. Hb F seviyeleri %10-15 arasındadır ve Hb A₂ seviyeleri talasemi minör olan kişilerde görülen normal aralıktan daha yüksektir (26).

2. b. Beta Talasemi Minör

Riatti (28) 1925 yılında osmotik lizise artmış direnç gösteren eritrositlere sahip olan hafif anemili İtalyan hastalar tanımlamıştır. Benzer bir sendrom daha sonra İtalyan asıllı Amerikan hastalarda Wintrobe ve arkadaşları (29) tarafından tanımlanmış olup, Cooley anemisi olan bir hastanın ebeveynlerinin her ikisinin bu sendroma sahip olduğu belirtilmiştir. Valentina ve Neel (30) tarafından bazı soy ağaçlarında yapılan detaylı analizlerde β globülin gen sentezini etkileyen heterozigot bir mutasyonu olan kişilerde görülen talasemi formu olduğu kabul edilmiştir. Mutasyonla ekspres edilen bir β geni bozulmuştur fakat diğer β geni sağlamdır (26).

Beta Talasemi Minörde Hemoglobin Paterni

Normal değerler görülebilmesine rağmen, β -talasemi minör olan hastalarda karakteristik olarak Hb F, Hb A₂ veya her ikisi birlikte yüksektir. β -talasemi minörde hb

düzeyi genellikle 9-11 g/dl civarındadır. Ortalama eritrosit hacmi (*MCV*) düşük, RBC sayısı genellikle 5 milyon/mm³ üzerinde, eritrosit dağılım genişliği (*RDW*) normal veya hafif artmıştır. HbA₂ > 3,5'dir; Hb F ise %50 olguda yüksek bulunur. Genellikle %1-3 olan Hb F değeri nadiren %5'e kadar yükselir (31).

Beta Talasemi Minörde δ-Globülin Sentezi

Kalıtımsal geçen anemiler arasında Hb A₂ yükselmesi, β-talasemilere spesifiktir. Eritrositlerdeki bulunan Hb A₂ miktarı, δ globülin zincir sentezinin kalıtımsal kapasitesinin kompleks bir fonksiyondur. δ-globin normal olarak düşük seviyede sentezlenir, yaklaşık olarak % 2,5 seviyelerindedir. Bu seviye δ globin sentezini etkileyen mutasyonlarla dahada azalabilir. Heterozigot (32) ve homozigot (33) mutasyonlar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Nokta mutasyonlar δ-globin genlerinin defektif olduğu tamamı sessiz olan δ talasemilere neden olurlar (34).

Artan Hb A₂ miktarları, mutant β genlerine bitişik δ genlerinden oluşan δ-globin zincirleri içermektedir. Heterozigot β-talasemi çalışmalarından farklı δ zincirlerine sahip olunabileceği sonucu çıkmaktadır (35). Artan Hb A₂ seviyeleri, defektif β-globülin zincir üretiminin bir sonucu olarak, hemogloblin dimerlerindeki δ globin zincirlerinin uygunsuz artmasıyla açıklanabilir (36).

Çevresel faktörler de Hb A₂ seviyelerini etkilemektedir. Demir eksikliği anemisi, Hb A₂ seviyelerinin azalmasına neden olarak, heterozigot talasemilerde tetkik sonuçlarının normal gelmesine neden olmakta ve böylece talasemi taşıyıcılığı tanısını maskeleyebilmektedir. Yine, demir tedavisiyle Hb A₂ seviyeleri artmaktadır (37). Folik asit veya vitamin B 12 eksiklikleriyle ilişkili kazanılmış megaloblastik anemilerde artan Hb A₂ seviyeleri de görülebilmektedir (37).

Beta Talasemi Minörde Klinik Özellikler

Eritrositler de mikrositozis, hipokromi, bazofilik noktalanma, elipsositozis, hedef tahtası hücresi göze çarpabilen özelliklerdir. Kemik iliği hafif-orta eritroid hiperplazi ile karakterizedir. Eritrositlerin yaşam sürelerinde hafif kısalma ve az miktarda inefektif eritropoez vardır (38). İnküzyonlar periferik kandaki eritrositler ve kemik iliğindeki hücrelerde nadirdir. Talasemi minör olan Tayvan, Çin, İtalyan, İngiltere, Yunanistan popülasyonlarında karakteristik olarak benzer hematolojik parametreler ortaya çıkarken (39), Afriko-Amerikalarda daha hafif bir sendrom ortaya çıkmaktadır (40). İtalya ve Yunanistan'da bulunan hastaların %10-19'unda hepatomegali ve splenomegali rapor

edilmekte olup, bu bulgular diğer gruplarda daha az yaygındır (41). Demir veya folik asit eksikliği, gebelik veya birlikte olan bir hastalık, talasemi minör olan hastalarda aneminin derinleşmesine sebep olabilir.

Beta Talasemi Minörde Tedavi

Talasemi minör için tedavi gerekmemekle beraber genetik danışmanlık şarttır. Yüksek Hb A₂ seviyeleri olan beta talasemi minörlü iki kişinin çocukları %25 oranında transfüzyon bağımlı anemi ve talasemi majör olabileceği gibi, bazen talasemi intermedia fenotipinde de olabilirler. Homozigot bireylerdeki mutasyonlar ve mutasyon tipi, klinik fenotipi belirlemede önemli bir faktördür (26).

Beta Talasemi Minör Fenotipleri

2. b. 1. Yüksek Hb A₂ Olan Talasemi Minör

En sık görülen β talasemi minör formudur. Hb A₂ seviyeleri %3,5 ile %8 arasında iken; Hb F seviyeleri %1 ile %5 arasında değişmektedir (39) . Tek baz mutasyonları, çok büyük sıklıkla tipik olarak yüksek Hb A₂ seviyeli talasemi minör oluşmasına sebep olurlar (26).Kişisel mutasyonlar çeşitli derecelerde β -globin sentezini azaltmasına rağmen; heterozigot bireylerde spesifik mutasyonların farklı etkilerinin eserleri büyük olasılıkla faydalı değildir (41).

2. b. 2. $\delta\beta$ -Talasemia Minör

Heterozigot bireylerdeki bu mutasyonlarda, yüksek Hb F (%5-%15) ve düşük Hb A₂ seviyeleri vardır. Bu fenotip, sıklıkla δ ve β globin genlerin kodlayan bölgelerin tamamının veya çok büyük bir kısmının kaybolmasıyla ortaya çıkmaktadır (26).

2. b. 3. Yüksek Hb A₂ ve Hb F'li β Talasemi Minör

Yüksek Hb A₂ ve Hb F (%15-20) seviyeleri olan bu form, β -talasemi minörün farklı bir çeşidi olarak tanımlanmaktadır (42). β -talasemi minörün bu formunda δ ve γ genlerinin sağlamdır; ancak β globülün gen delesyonları vardır (26).

2. b. 4. Normal Hb A₂ 'li β Talasemi Minör

Bu form β talasemi minör sessiz taşıyıcılarının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Hem normal hem de azalmış HbA₂ seviyeleri ile karakterize olmasına rağmen, eritrositleri normale yakın görülen sessiz taşıyıcıların aksine (43), normal Hb A₂'ye sahip olan β talasemili bireylerin eritrositlerine bakıldığında karakteristik olarak hipokromik ve mikrositik oldukları görülmektedir (44). Ebeveynlerinden biri yüksek Hb A₂ seviyesi olan

β -talasemi iken, diğeri de genellikle transfüzyon bağımlı şiddetli β -talasemi olan kişilerde görülen β -talasemi tipidir.

Bu fenotipin β ve δ fonksiyonunu azaltan (sıklıkla delesyon) mutasyonların birlikte kalıtılmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. δ -globin genindeki mutasyonlar aynı kromozomda veya β -talasemi geninin karşısındaki kromozomda bulunabilir (34).

Beta Talasemi Minörde Ayırıcı Tanı

Klinik pratikte β -talasemi minörü mutlaka demir eksikliğinden ayırmak gerekir. Sıklıkla ayırıcı tanıda eritrosit göstergelerinden faydalanılarak hafif eritrositoz ve belirgin mikrositoz varlığında talasemi minörten şüphelenilebilir (45). Demir eksikliği olan hastalarda RBC genellikle azalır; öyle ki demir eksikliğinin akut veya kronik olup olmamasına bağlı olarak MCV normal veya azalmış olabilir fakat nadiren MCV, talasemi minördeki kadar düşük olur (43). Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (*MCHC*) talasemi minörde genellikle normaldir; demir eksikliğinde, düşük olabilir. Her iki durumda da eritrositlerin hipokromik görünümü, onların küçük boyutlarını, azalmış hemoglobin içeriklerini ve yüksek yüzey/hacim oranını gösterir. RDW, modern otomatik hücre sayıcılarında elde edilebilen bir parametredir, mikrositoz yapan demir eksikliği ve diğer sebepler arasındaki ayırıcı tanıda özgün bir değer olduğuna inanılır (46). Bununla birlikte RDW talasemi ve diğer hemoglobinopatilerde de artmaktadır ve bağımsız faydalı bir ayırt edici değildir (47). Kemik iliği örneğinde boyanabilir bir demir olmaması, çok yüksek ihtimalle demir eksikliğini düşündürür fakat demire cevap veren aneminin dışlanmasında demir varlığı gerekli değildir.

Hipokrom mikrositer aneminin değerlendirilmesi süresince talasemi minör tanısında bazı formüller geliştirilmiştir (48). Fakat bu ayırt edici fonksiyonların hiçbirisi mutlak değildir. Bununla beraber, Mentzer indeksi klinik tarama testi olarak faydalıdır (49). Serbest eritrosit protoporfirini(FEP) talasemi minör demir eksikliği anemisi ayırımında faydalı bir testtir, ek olarak kurşuna maruz kalan hipokrom mikrositer anemili çocukların taramasında da kullanılır (50).

Klinik pratikte β talasemi ve demir eksikliği ayırımı genellikle her şeyden önce anne-babanın eritrosit indekslerinin yanı sıra, periferik kan yaymasına ve hastanın kliniğine bağlıdır. Talasemi minörlü hastalarda da demir eksikliği oluşabilir. Bu hastalarda demir eksikliği Hb A₂ ve Hb F seviyelerindeki artışı maskeleyebilir.

Demir eksikliği tanısı dışlandıktan sonra α ve β -talasemi arasındaki ayırıcı tanı Hb A₂ ve Hb F ölçümlerine ve daha nadir olarak periferik kan retikülositlerindeki α/β biyosentetik

oranına dayanmaktadır (26). Hipokromi, mikrositoz ve eritrositozisi olan fakat demir eksikliği olmayan veya Hb A₂ ve Hb F değerleri değişmemiş olan hastalarda büyük bir ihtimalle tanı α talasemidir. Eğer α ve β -talasemi birlikte bulunuyorsa, β -talasemi minörün karakteristik Hb F ve Hb A₂ seviyeleri bulunmayabilir (51). Bu kompleks etkileşimleri tanımlamak için sıklıkla aile çalışmaları ve moleküler analiz gereklidir.

2. c. Beta Talasemi Majör (Cooley Anemisi)

Thomas Cooley, ilk kez talasemi majörü farklı bir hastalık olarak adlandırmış ve klinik antite olarak tanımlamıştır (26). Cooley, Yunan ve İtalyan dört çocuğun klinik gidiş ve görünümünün benzer olduğunu saptamıştır. Bu çocuklarda ağır anemi (Hb:3-7 g/dl), belirgin hepatosplenomegali, belirgin büyüme geriliği vardı. Ek olarak frontal ve maksiler belirginleşme sonucu karakteristik bir yüz şekli olan hastalarda aynı zamanda uzun kemik deformiteleri yaygın olarak görülmek idi. Cooley bunun şiddetli osteoporoza sekonder olduğunu düşünmüştür (26).

1960'ların ortalarında retikülositlerde globin biyosentezinin direkt ölçümü ile bozulmuş β globülin üretiminin ağır β - talasemiye sebep olduğu kanıtlanmıştır (26). Beta talasemi majör, iki ağır talasemi geni aynı kişide (β^+/β^+), (β^+/β^0), (β^0/β^0) bulunduğu zaman ortaya çıkan durumdur. β zincir sentezi hiç yoksa β^0 , beta zinciri az sentezleniyorsa β^+ olarak adlandırılmaktadır (22). β -talasemi majörde yenidoğan döneminde %70-90 Hb F olduğu için bebekler normaldir. Genellikle üç aydan sonra gama geni yapımının durduğu, β gen yapımının aktifleşmesi gereken dönemde anemi ortaya çıkmaktadır (23). Yaşamın ilk aylarında, yaklaşık 6. hafta civarında eritrositlerde morfolojik değişiklikler ile birlikte hafif bir anemi ortaya çıkmakta ve progressif olarak derinleşmektedir. β -talasemi majör, bu nedenle yenidoğanın fizyolojik anemisi düzelemediği için 6 ay ile 2 yaş arasında sıklıkla tanı alır. İnfantlarda büyüme geriliği, beslenme güçlükleri yanı sıra ateş atakları ve diyare gibi gastrointestinal şikâyetler de görülmektedir. Olgular çoğunlukla 1 yaş civarında transfüzyona bağımlı hale gelirler (52). Hastalığın gidişatı, olgunun yeterli tranfüzyon alıp almadığına bağlıdır. Normal hemoglobin düzeyleri sağlanamayan, düzensiz transfüzyon alanlarda Cooley'in tanımladığı ağır klinik tablo ortaya çıkar (52).

2. c. 1. Talasemi Majörün Laboratuvar Bulguları

Hastalara transfüzyon yapılmadıkça Hb seviyesi progresif olarak düşerek 5 g/dl'nin altına inmektedir (53). Eritrositlerde belirgin anizositoz, poikilositoz, mikrositoz, hipokromi, target hücre ve bazofilik noktalanma mevcuttur. Splenektomi yapılmamış olgularda büyük

poikilositler daha belirginken, splenektomili olgularda büyük, yassı makrositler ve küçük deforme mikrositler görülür. Eritrositler çok mikrositiktir(MCV:50-60 μm^3). Retikülosit sayısı karakteristik olarak düşüktür, sıklıkla %1 inin altındadır (26). Periferik yaymada splenektomiden sonra çok yüksek miktarda görülebilen çekirdekli eritrositlere rastlanır. Sekonder hipersplenizm yok ise trombosit ve lökosit sayısı hafifçe artmıştır. Özellikle splenektomili olgularda periferik kan metil viyole ile boyanırsa, bazofilik noktalanma ve inklüzyon cisimleri rahatlıkla görülebilir. Inklüzyonlar kemik iliğinde tüm eritroid öncül hücrelerinde saptanabilir (2).

Kemik iliğinde eritroid hiperplazi, eritroblastlarda bazofilik noktalanma ve artmış demir depolanması mevcuttur. Sıklıkla eritroid miyeloid oranı 20/1 veya daha büyüktür (26). Hb F miktarı % 10-90 arasında değişir. β^0 -talasemide hiç Hb A oluşmaz. Homozigot β talasemide Hb A₂ seviyesi düşük, normal veya artmış olabilir (26).

Beta-talasemi major, ağır anemi ve eritroid hiperplazinin öncülük ettiği inefektif eritropoezis ile karakterizedir. Eritroid proliferasyonunun derecesi; serum transferrin reseptörü (*sTfR*) düzeyi ile değerlendirilir. Eritropoetin, eritroblastlardan sTfR ekspresyonunu stimüle eder. Serum eritropoetin ve sTfR düzeyleri β -talasemi majörlü hastalarda anlamlı olarak yüksektir. Serum eritropoetin, sTfR ve retikülosit indexi; talasemililerde eritroid seri supresyonun ve transfüzyon öncesi Hb düzeyinin doğru ve güvenilir göstergeleridir. sTfR içlerinde en duyarlı olanıdır (54).

2. c. 2. Talasemi Majorun Komplikasyonları

a. Hematolojik Komplikasyonları

1. Safra kesesi taşları: Hem katabolizması ürünlerinin aşırı artmasına ikincil özellikle büyük hastalarda safra kesesi taşları görülebilmektedir (26).

2. Hepatosplenomegali ve hipersplenizm: Eritrositlerin artmış yıkımına ve eritroid hiperplaziye bağlı olarak ekstramedüller hematopoez nedeniyle karaciğer ve dalakta retikülo-endotelial hiperplazi gelişir. Hepatomegali ekstramedüller hematopoezden daha çok artan hepatik parankimal kan akımına ve hemosiderin yüklü fagositik hücrelere bağlıdır (26). İleri boyutlara ulaşan dalaktaki hiperplazi eritrositler dışında diğer kan elemanlarını da yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya *hipersplenizm* denir (2).

3. Enfeksiyonlarda artış ve kanamalar: Hipersplenizme bağlı gelişen nötropeni ve trombositopeni sonucudur (22,31).

4. Koagulasyon defektleri: Özellikle splenektomili olgularda tromboembolik olaylar daha sık görülür (24).

5. Kan transfüzyonlarına karşı immün ve allerjik reaksiyonlar

b. Kardiyak Komplikasyonlar: Myokardial fibrozis ve konjestif kalp yetmezliği görülür. Talasemi major olgularında en sık rastlanan ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Kardiyak dilatasyon veya hipertrofinin derecesi aneminin şiddeti ile direkt ilişkilidir. Bu durum düzenli kan transfüzyonları ve uygun tedavilerle kısmen geciktirilebilir. Kronik aneminin myokardial nekroz ve yağlı dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir. Sık transfüzyonlar, artmış hemoliz ve intestinal sistemden demir emiliminin artmasına bağlı olarak vücutta aşırı demir birikimi olmaktadır (55). Demir, başta miyokard olmak üzere, karaciğer, dalak, pankreas, gonadlar, tiroid, böbrekler ve lenf bezleri gibi organlarda depolanarak *hemokromatozis* denen tabloya yol açmaktadır. Miyokardial fibroz ve nekroz ile sonuçlanan bu patolojik tablo aritmilere de yol açmaktadır. Rekürren perikardit ve tamponad tablosuna da oldukça sık rastlanılmaktadır (22). Rekürren perikarditte, karakteristik ağrı, ateş ve perikard yapraklarının sürtünme sesi vardır. Bu durum miyokardiyal demir depolanmasının başlangıç göstergesi olabilir. Ventriküler taşikardi, fibrilasyon veya konjestif kalp yetmezliği sıklıkla ölümcüldür (26).

c. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

1. Siroz, hemakromatozisin sonucu olarak meydana gelir (22).

2. Transfüzyon bağlı hepatitler, transfüzyonlarla bulaşan viral enfeksiyonlardır. Hepatit B, Hepatit C, HIV, CMV enfeksiyonlarından korunmak için transfüzyon kanları taranmalıdır. Tüm hastalar Hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır (22 ,26).

3. Hafif derecede malabsorbsiyon tablosu

d. Renal Komplikasyonlar: İnterstisyel nefrit, hipernatremi, hipokloremik alkalozdur (23).

e. Endokrinolojik Komplikasyonlar

Talasemi ile ilişkili endokrin bozukluklar sıktır ve genellikle kronik demir yüklenmesinin sonucudur (56). Patolojik değişikliklerin çoğu yavaş olarak gelişir ve genellikle yaşamın ikinci dekadına kadar ortaya çıkmaz.

1. Hipotiroidizm: Troidin parankimal dokusunda sıklıkla yaygın bir şekilde demir depolanmasından olduğu düşünülse de, disfonksiyon sıklıkla primer subklinik hipotiroidizme sınırlıdır (57).

2. Hipoparatiroidizm: Yakın zamanda yapılmış bir çalışma da prevalansı % 10 dur. Etkilenmiş hastalarda şiddetli demir yüklenmesi vardır (58).

3. Seksüel olgunlaşmada gecikme: Transfüzyon ve şelasyon tedavisi yetersiz uygulanan hastalarda görülür (59).

4. Büyüme geriliği: Talasemi majörün tipik bir bulgusudur ve genellikle kemik yaşında orta gerilikle birlikte dir. (60). Karaciğerde sentezlenen ve hepatik hemosiderozise bağlı olarak azalan somatomedin eksikliği ile büyüme geriliği ortaya çıkar.

5. Diabetes mellitus

6. Osteoporoz

f. İskelet Sistemi Komplikasyonları: Kemik iliğinin genişlemesi sonucu kafatası ve uzun kemiklerde incelme ve spontan kırıklar görülebilir. Maksiller kemikteki deformiteler, dental problem, maloklüzyona yol açabilir. Kemik ağrıları, kemik deformiteleri ve skolyoz sıktır (52). Vertebra kırıklarında rapor edilmiştir. (26)

g. Dermatolojik Komplikasyonlar

1. Hiperpigmentasyon

2. Bacakta ülserler (52)

h. Diğer Komplikasyonlar

1. Nöromyopati

2. Psikolojik sorunlar

2. c. 3. Talasemi Majörde Tedavi

Talasemi majörün ana tedavi şekli kan transfüzyonudur (61). Hemoglobinin artmasıyla, kanın oksijen taşıma kapasitesi artmakta ve böylece doku hipoksisi azalmaktadır. Doku oksijenizasyonu iyileşmekte, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktadır. Eritropoezin süpresyonu azalan intestinal demir absorpsiyonu ile ilişkilidir (26).

Beta talasemi majörlü hastalarda önerilen güncel tedavi şekli WHO'nun önerdiği şekilde hipertransfüzyon tedavisidir. Hipertransfüzyon tedavisinde, hb düzeyinin hiçbir zaman 10 g/dl altına indirmeden ortalama 12 g/dl civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar taze eritrosit verilmesi önerilmektedir. Amaç, hipoksiyi azaltmak, anemiyi düzeltmek, gastrointestinal sistemden artmış olan demir absorpsiyonunu ve inefektif eritropoezi baskılamak, sonuçta buna bağlı gelişen kemik ve kalpteki yan etkileri önlemektir. Uygun

transfüzyon ile hemoglobin düzeyi 9,5-13 gr/dl'de tutulabilirse büyüme geriliği ve iskelet komplikasyonları görülmez. Transfüzyonlar genellikle 3-4 haftalık aralıklarla yapılır. Transfüzyon reaksiyonlarını azaltmak amacıyla yıkanmış, filtre edilmiş eritrosit süspansiyonları kullanılır. Transfüzyonlara bağlı alloantikör gelişimini önlemek için transfüzyonlara başlamadan önce majör ve minör kan gruplarının (ABO, Rh, Kell, Duffy) ve Rh subgruplarının incelenmesi ve uygun gruptan kan verilmesi önerilmektedir. Lökosit filtreleri, transfüzyonla verilen lökositlere bağlı ateş ve allerjik reaksiyonların önlenmesini sağlar (22).

Talasemik olgularda extramedüller hematopoez veya alloimmünizasyona bağlı splenomegali ortaya çıkar. Transfüzyonun erken ve düzenli yapıldığı olgularda hipersplenizmin gelişmediği, hemoglobini düşük seyreden olgularda ise transfüzyon ihtiyacında artışa neden olan splenomegalinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Pratik olarak yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacı 200-250 ml/kg/yıl'dan fazla olan olgulara splenektomi önerilir. Genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır. Splenektomiden 3-6 hafta önce pnömokok, haemophilus influenzae, meningokok aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası oral penisilin profilaksisi önerilmektedir (62).

Progresif demir yüklenmesi, transfüzyon tedavisinin hayatı kısıtlayan bir komplikasyondur. Yeterli şelasyon yapılmazsa, hemosiderozis sonucu kardiyak disfonksiyon ve ölüme neden olur. Demir yükünün azaltılmasında, *desferoksamin (DFO)* ile düzenli şelasyon tedavisinin çok etkin olduğu kanıtlanmıştır. Şelasyon tedavisiyle kardiyak hastalık gelişmesi gecikir veya önlenir, enfeksiyona eğilim azalır. Transfüzyonlara bağlı gelişen hemosiderozisi önlemek için cilt altına pompa aracılığı ile 8-12 saat süre ile haftada 5 gün demir şelatörü desferroksaminin kullanılması yanında, düşük dozda *C vitamini* verilmesi demir atılımını arttırmak için önerilmektedir. Talasemi majör tanılı çocuklarda transfüzyonla verilen demir kalıcı doku hasarı geliştirmeden şelasyon tedavisine başlanmalıdır. Pratik olarak, ferritin düzeyi 1000 µg/l'ye yükselince şelasyon tedavisi başlanır (22). Yakın zamanda iki tane oral demir şelatörü bulunmuştur. *Deferiprone* ve *deferasirox* ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (26).

Allojenik kemik iliği transplantasyonu karaciğer hastalığı olmayan yeterli şelasyon tedavisi alan hastalara önerilmektedir. Allojenik kemik iliği transplantasyonu talasemik olgularda tek küratif tedavidir. Son yıllarda başarı % 94'e kadar yükselmiştir (63).

B. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir dünyada en sık bulunan element olmasına rağmen demir eksikliği dünyada en sık karşılaşılan beslenme sorunudur ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir (64). Dünya da iki milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği ve bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir (3). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebe kadınlar ve düşük sosyoekonomik koşulda yaşayanlar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. WHO'nun verilerine göre, gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği anemisi %36 ve gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir (65). Çocukluk yaş grubunda demir eksikliği anemisi 6-24 aylar arasında daha sık görülür (4). Düzenli beslenme, büyüme hızında ve demir gereksiniminde azalma nedeniyle 18 aydan sonra demir eksikliği anemisi riski azalmaktadır (66).

Ülkemizde de demir eksikliği ve anemisi yüksek oranlarda görülmektedir. Çetin ve arkadaşlarının (67) İstanbul'da çocuk ve adolesanlarda yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisinin sıklığı % 40 bulunurken, Gürel ve arkadaşları (68) Erzurum bölgesinde 10-13 yaşları arasındaki çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığını % 15,2, biyokimyasal demir eksikliği de eklenirse bu oranın % 39'a çıktığını bulmuşlardır. Evliyaoğlu ve arkadaşları (69) Adana'da yaptıkları çalışmada 9 aylık süt çocuklarında demir eksikliği anemisini % 62,5, demir eksikliğini ise % 78 bulmuşlardır.

Demir Eksikliği Anemisinde Etyoloji

Demir eksikliği, demir alımı, fizyolojik demir gereksinimi ve potansiyel kan kayıpları arasındaki etkileşimin bir sonucu gelişmektedir.

Fetusta en fazla demir depolanması son trimesterde olur. Prematüre doğanlarda, intraüterin büyüme geriliği olanlarda ve çoğul gebeliklerde doğumda demir deposunun düşük olmasına bağlı olarak yaşamın ilk 6 ayında demir eksikliği anemisi daha sık görülebilir (70).

Diyetteki biyoyararlığı olan demirin miktarı önemlidir (71). Diyetle demir emilimini stimüle eden faktörler başta *askorbik asit* olmak üzere organik asitlerdir. Demir emilimini inhibe eden faktörler arasında liflerde, tüm tahıl ve fasülye türü bitkilerde bulunan *fitik asit*, pancar ve ıspanakta bulunan *oksalik asit*, çay, kahve, çikolata bulunan *tannin* yer alır. Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum demir emilimini inhibe eder (70).

Hayvan kaynaklı *hem*, demirin en kolay absorbe edilen formudur. Emilimi gastrik pH'dan bağımsız olup, yüksek kemik iliği eritroid aktivitesi olan hastalarda emilimi

artmaktadır. Dünya popülasyonunun büyük bölümü eti çok az veya hiç tüketmemektedir (72). Gelişmekte olan ülkelerde, nutrisyonel demir eksikliği sıklıkla parazitik enfeksiyonlar ve malaryaya bağlı gelişen kronik kan kaybıyla birlikte. Endüstriyel ülkelerde ise, demir eksikliği fizyolojik ihtiyaçları karşılayacak demirin diyetle yetersiz alımına bağlıdır. Hızlı büyüme ve artan demir ihtiyacı sebebiyle özellikle infantlar, kız adolesanlar ve doğurgan kadınlar demir eksikliğine adaydır.(64).

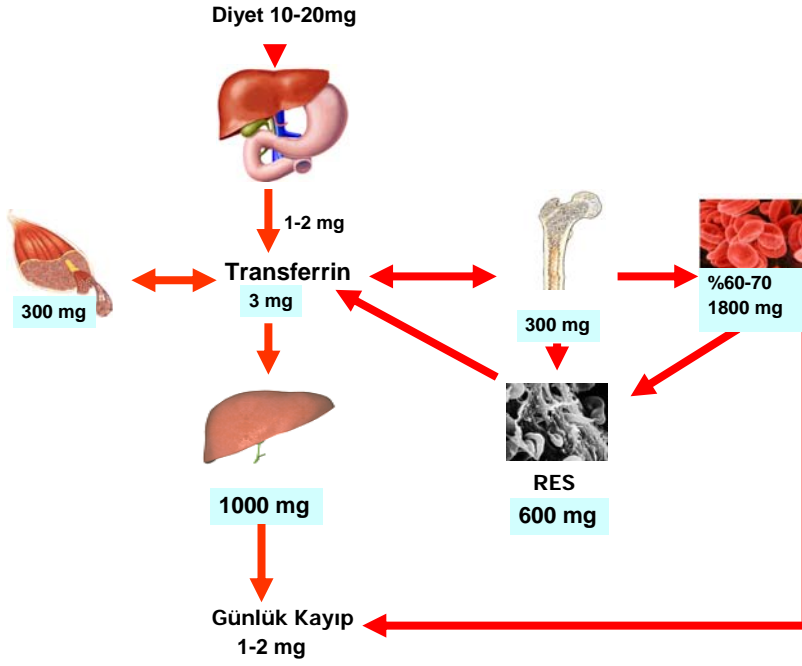
İnek sütü tüketimi çeşitli mekanizmalarla demir eksikliğine sebep olabilir. İnek sütü ve anne sütü düşük demir içeriğine sahiptir fakat anne sütünün demir biyoyararlılığı daha fazladır. İnek sütü alanlarda demir eksikliği prevalansı artmaktadır (73). İnek sütü diyetteki demirden zengin besinlerin yerini alarak demir eksikliğini şiddetlendirir. Ek olarak inek sütünün içindeki *kalsiyum* ve *kazeinfosfopeptid*, demir absorpsiyonunu direk olarak engeller (74). İnek sütü proteinleri infantlarda gastrointestinal yüzeyin irritasyonuna neden olarak kronik hemorajiye neden olabilir (75). Bu nedenle infantların ilk yıl diyetinden inek sütünün çıkarılması önerilmektedir.

Kan kayıpları, demir eksikliğine neden olur. Gastrointestinal sistem özellikle kan kaybının en sık olduğu yerdir (64).

B. 1. Demir Metabolizması

Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmektedir. Ancak, özellikle son 10 yılda emilim, depolanma, moleküler kontrol ve hücrelerdeki döngüsünün moleküler yolları ile ilgili yeni proteinlerin keşfi sonucu, demir metabolizması ile ilgili bilgilerimizde büyük ilerlemeler olmuştur. Demir pek çok canlı ve insan için yaşamsal öneme sahip temel bir elementtir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınmasında, enerji yapımındaki birçok enzimin katalizlenmesinde (*sitokromlar*), bağışıklık sisteminde (*nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz*, *lakroferrin*, *siderokalin*), deoksiribonükleik asit (*DNA*), ribonükleik asit (*RNA*) ve protein sentezinde önemli fonksiyonları vardır (76).

Erişkin bir erkekte yaklaşık 3–4 gram demir bulunur. Sağlıklı erişkin bir erkekte organizmadaki demir dağılımı ve döngüsü Şekil 2’de görülmektedir. Organizmadaki demirin %60–70 kadarı hemoglobin, %10 kadarı miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerin yapısında bulunur. Kalan %20–30’luk kısım ise gereğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelial sistem (*RES*) makrofajlarında depolanır (77).



Şekil 2. Sağlıklı erişkin bir erkekte demir dağılımı ve döngüsü. (Kaynak 78)

Demir dengesi, vücutta sıkı bir şekilde korunmaktadır. Günlük demir kaybı 1–2 mg olup, bu kayıp gastrointestinal sistem (*GİS*) ve deriden dökülen epitelyal hücreler ve kadınlarda menstrüel kanamalar yoluyla olmaktadır. Bunun dışında organizmadan demir atılımını sağlayan fizyolojik bir mekanizma yoktur. Batı diyetleri günlük ortalama 10–20 mg demir içerir, ancak bunun sadece 1–2 mg’ı barsaktan emilerek günlük kaybı karşılar. Bunun dışında organizmada gerekli olan demirin çoğu, mevcut demirin yeniden kullanımıyla sağlanmaktadır. Eritrositlerin her gün yaklaşık %1’i makrofajlar tarafından fagosite edilmekte ve bu yolla yaklaşık 20–25 mg demir makrofajlara geçmektedir. Diyetle alınan demir ile makrofajlardan sağlanan demir kanda transferrin (*Tf*) ile taşınarak büyük oranda kemik iliğine ulaştırılmaktadır. Plazma *Tf* kompartmanında göreceli olarak az miktarda (~ 3 mg) demir bulunmaktadır ancak bu demir sürekli hareket halinde olup birkaç saat içinde yenilenmektedir (77).

Demir işlevleri, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon formu olan ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) şeklinde bulunur. Demirin bu redoks aktivitesi, organizmaya bir taraftan gerekli ve yararlı iken, fazlalığı zararlıdır. Demir fazlalığında oluşan serbest demir, serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar temizlenemeyen serbest oksijen radikalleri, özellikle de hidroksil radikaller, hücreler için son derecede zararlıdır. Bu nedenle organizma demiri hiçbir zaman serbest halde bırakmamaya çalışır. Demirin organizmadaki miktarı ve dengesi büyük oranda üst ince barsaktan emiliminin ve makrofajlardan salınımının kontrolü ile sağlanmaktadır (78).

B. 1. a. Demir Emilimi

Diyetteki demirin emilimini, demirin emilebilir formda olup olmaması, miktarı, diyetin bileşimi, sindirim sistemi etmenleri, bireyin demir ihtiyacı ve sağlık durumu etkiler (79). Diyetteki demir, hemoglobin ve miyoglobinden elde edilen, et kaynaklı organik hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demir olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem demiri ve inorganik demirin ince barsaktan emilim yolları birbirinden farklıdır.

Hem Demirinin Emilimi

Diyetteki demirin %10'u hem demiri şeklindedir. Hemoglobin ve miyoglobin hem proteini olup ette bulunur. Et tüketiminin fazla miktarda olduğu Avrupa ve Kuzey Amerika gibi ülkelerde hem demiri diyetteki demirin 1/3'ünü oluşturmaktadır ve demir eksikliği anemisi daha düşüktür (79). Ette bulunan hemoglobin barsakta enzimlerle *hem* ve *globüline* ayrılmakta; globülin yıkım ürünleri hem ve inorganik demiri çözünür halde tutarak emilimi kolaylaştırmaktadır. Hem demirin emilimi için, inorganik demir için gerekli olan düşük duodenal pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Hem demiri besinlerde bulunan demir bağlayıcılarından da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (77).

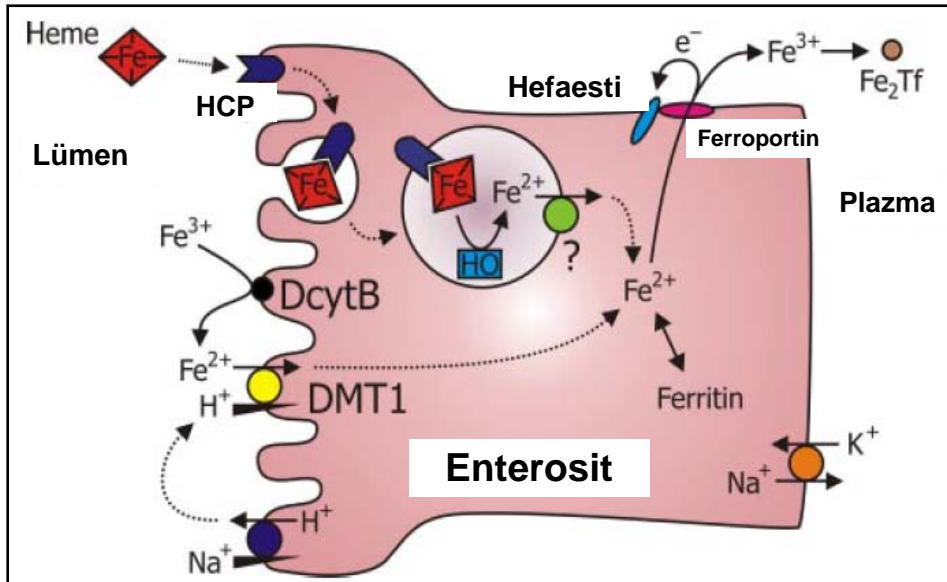
Demir, gastrointestinal traktusun her bölümünden emilebilmekle birlikte, emilimin en önemli bölümü duodenumda gerçekleşir. Bağırsakların distal kısmına doğru emilim giderek azalır (80,81). Hem proteinlerdeki demirin emilimi ise farklı bir mekanizma ile olur. Hem, bağırsak lümeninde globülin kısmından ayrılır ve değişmeden emilir. Hem demiri ferröz formda olup, demir eksikliği olduğunda emilimi 2–3 kat artmakta, duodenal enterositlere *hem taşıyıcı protein (HCP) 1* denilen ve yeni keşfedilen özel bir taşıyıcı ile girmektedir (Şekil 3) (82). Demir metabolizmasında ve demir eksikliğinde önemli yeri olan bu proteinin bakteriyel metal-tetrasiklin taşıyıcısının benzeri olduğu, en çok duodenumda üretildiği ve hipoksiye duyarlı olduğu gösterilmiştir. Enterosite alınan hem demiri, plazmaya geçiş için inorganik demirle aynı yolu kullanmaktadır (77).

İnorganik Hem Demirinin Emilimi

Diyetteki demirin %90'ı hem-dışı demir olup sebze, tahıl ve bitkilerde bulunur. Hem-dışı demir diyetinde ferrik (Fe^{+3}) bileşimler şeklinde bulunur. Besinin içerdiği fitat, fosfat, oksalat ve tannat ferrik(Fe^{+3}) demir ile bağlanarak çökmesine ve emilmeyecek makromoleküller oluşmasına yol açar (83). Enterosite alınımı için lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinim vardır. Emilim için önce ferrik demirin epitelyal yüzeyde

redüktazlar tarafından ferröz şekle indirgenmesi gerekmektedir. Bunların en iyi bilineni membrana bağlı bir redüktaz olan askorbat bağımlı *duodenal sitokrom b (DcytB)*'dir. Ferröz hale gelen demir olgun enterositin lümene bakan yüzeyinde bulunan *divalan metal taşıyıcı (DMT) 1* yoluyla enterosit içine alınır (84). Bu yapı, hem dışı demirin enterosite alınımını sağlayan en önemli proteindir ve emilim için proton gradiyenti gerektirir. DMT-1 sadece düşük pH da etkili olup; nötral pH da çok az veya hiç etkisi yoktur. DMT-1 yaygın olarak bulunur fakat demir eksikliği olan hayvanlarda duodenal seviyeleri dramatik olarak artmaktadır (85).

Hem ve hem dışı demir, enterosite alındıktan sonra organizmanın demir gereksinimine göre en az iki yolda kullanılır. Hücre içinde kalır ve daha sonra enterositin ölümüyle birlikte intestinal lümene atılarak kaybedilir veya bazolateral membrandan vücuda transfer edilir. Hücre içinde kalan demir ya *ferritin* şeklinde depolanır ya da hücresel metabolizmada kullanılır. Bazolateral membranda çok önemli bir demir taşıyıcısı olan *ferroportin* ['*iron regulated transporter 1*' (*IREG1*)] ile plazmaya verilir (86). Bu işlem sırasında seruloplazmin benzeri bir transmembran proteini olan *hefaestin(HFA)*, ferröz demiri yeniden ferrik hale çevirerek plazma Tf'ine yüklenmeye hazır hale getirir. Bunun nedeni kandaki demir taşıyıcısı olan Tf'in ferrik demire afinitesinin çok daha fazla olmasıdır. Hem ve hem dışı demirin enterositten emilimi Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 3. Enterositten demir emilimi (Kaynak 85)

Normalde diyetteki non-hem demirin sadece %10'u duodenumdan geçerek absorbe edilmektedir. Bununla birlikte demir eksikliğinde bu değer belirgin olarak artmaktadır (87). Tersine demir yüklenmesinde azalmakla birlikte tam olarak absorpsiyon hiç olmamaktadır. Bu da demir depolarının absorpsiyonu düzenlediğini göstermektedir. Finch ve diğer araştırmacılar bu modeli depo regülasyonu olarak tanımlamışlardır. Ek olarak hem demir eksikliği anemisi hem de anemiyle ilişkili inefektif eritropoez demir absorpsiyonunda belirgin bir artışa neden olmaktadır. Bu etki demir depolarının etkisinden daha fazladır (87).

B. 1. b. Demir Döngüsü ve Depolanması

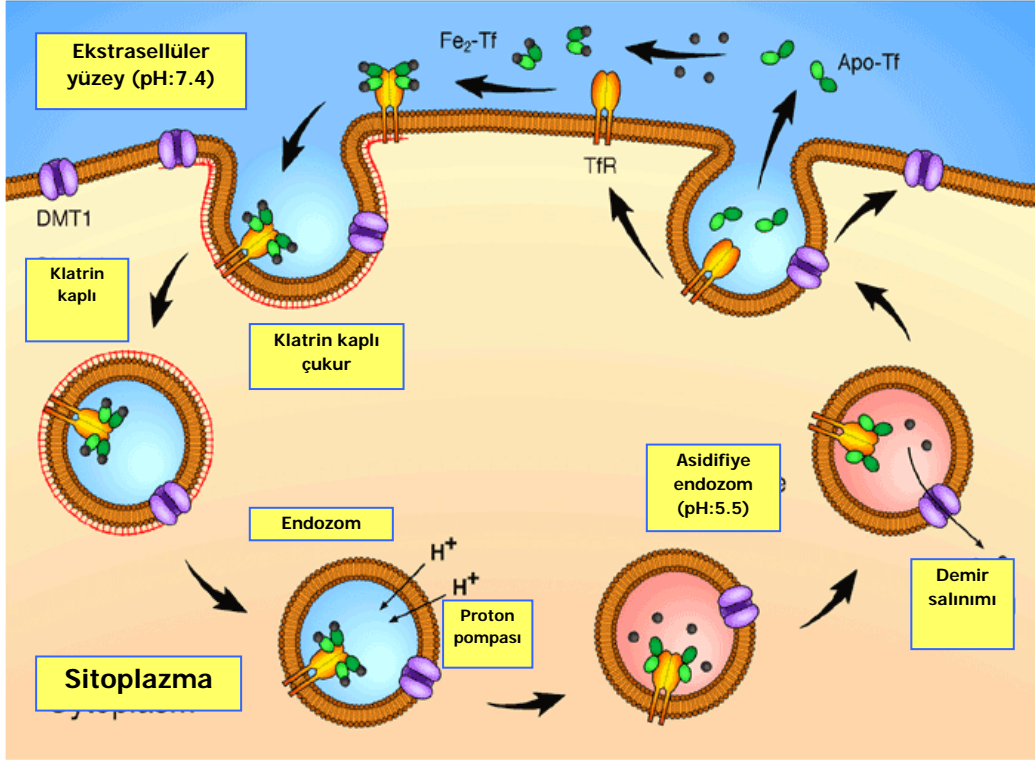
Demir plazmada karaciğerde üretilen bir glikoprotein olan *Transferrin (Tf)*'e bağlanarak taşınmaktadır. Enterositin bazolateral tarafından *ferroportin* ile dışarı verildikten ve *hephaestin* ile ferrik hale getirildikten sonra Tf'e bağlanan demir, başta kemik iliği eritrosit öncülleri olmak üzere tüm vücut hücrelerine taşınır. Her Tf molekülü iki tane ferrik demiri güçlü bir şekilde bağlar. Transferrin üç amaca hizmet eder:(1) fizyolojik durumlar altında demiri soluble halde tutar (2), demirin ilişkili olduğu serbest radikal toksisitesini önler (3), demirin hücrelere girişini kolaylaştırır (64).

Tf, başlıca demir transport proteinidir ve 4 mg demir içerir. Karaciğer transferrinin en çok sentezlendiği ve sekrete edildiği organdır. Testisin sertoli hücreleri, santral sinir sisteminin oligodentrositleri, lenfositler, kas hücreleri de bu proteini üretmektedir (88). Tf, iki demir atomu bağlama kapasitesindedir. Molekül ağırlığı 95 bin daltondur. Tf geni 3. kromozomda lokalizedir. Jel elektroforezi ile 21 farklı genetik varyant belirlenmiş olup aralarında en yaygını *transferrin C*'dir. Serumda 200 mg/dl düzeyinde bulunur. Günde 30 mg demirin plazma ile demire ihtiyacı olan hücrelerin transferrin reseptörüne(*TfR*) transportundan sorumludur. Plazma ile ekstravasküler alanda bulunan tek zincirli glikoproteindir. Depo demiri, Tf sentezinin regülasyonunu sağlar. Plazma Tf konsantrasyonu demir eksikliğinde artarken, vücutta demir birikiminde azalır (89). Gebelikte ve gebelik önleyici ilaçların kullanımında Tf düzeyi yükselirken; malnütrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybı yapan bağırsak bozukluklarında ve hemolizde Tf azalır (90). Tf ile ilgili olarak daha yaygın kullanılan ölçüm, serum demirinin *serum demir bağlama kapasitesine (SDBK)* oranının 100 ile çarpımı olan *transferrin satürasyon yüzdesi (TSI)*'dir. Tf'nin ortalama 1/3'ü satüredir. Serum demirinin sabahları yüksek, akşamları düşük olarak saptanması, serum demir bağlama kapasitesinde böyle bir değişikliğin olmaması nedeni ile TSI de diüurnal varyasyon gösterir. Tf'in demire afinitesi diğer bütün demir bağlayan ajanlardan daha yüksektir. Tf, demirin sadece plazmada taşınmasında değil, eritrositlere taşınmasında da rol oynar (90).

Değişik hücreler demiri farklı yollardan almaktadırlar. Makrofajlardaki demir döngüsü demir metabolizmasının en az anlaşılan konularından birisidir. Yaşam sürelerinin sonunda insan eritrositleri özellikle dalak ve karaciğerde makrofajlar tarafından fagosite edilerek sindirilir ve hemoglobinden ayrılan demir fagozom membranından DMT1 yoluyla makrofajlara geçer. Makrofajlara geçen demir ya yeniden kullanım için makrofaj *ferroportini* yoluyla plazmaya verilmekte, ya da makrofaj içinde diğer hücrelerde olduğu gibi ferritin şeklinde depolanmaktadır. Enterositte olduğu gibi, makrofaj dışına demir taşıyan tek molekül *ferroportin*dir. Makrofaj içinde asidik etkiyle ferröz hale gelen demirin, Tf'e yüklenebilmesi için plazmaya verilmeden tekrar ferik hale getirilmesi gereklidir. Bu oksidasyon işini plazmada bakır bağlayan bir ferooksidaz olan ve karaciğerde sentezlenen *seruloplazmin* yapmaktadır. Seruloplazminin ferroportinle doğrudan ilişkisinin olup olmadığı hala açık değildir (91). Seruloplazmin eksikliği olan hastalarda makrofajlardan demir salınımında bir yetersizlik, buna bağlı orta düzeyde anemi ve makrofajlarda orta derecede demir birikimi olmaktadır. Bu da seruloplazminin oksidasyon işleminde kısmi görev aldığını düşündürmektedir. Bunun yanında ferroportin makrofaj demir döngüsünde zorunludur ve ferroportin eksikliği olan farelerde şiddetli anemi ile makrofajlarda şiddetli demir birikimi gözlenmektedir (86).

Normal şartlarda Tf'in demirle saturasyonu yaklaşık %30 oranındadır. Transferrinin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda, plazmada Tf'e bağlı olmayan serbest demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer ve kalp hücrelerine kolaylıkla girebilir ve hücre düzeyinde hasar oluşturabilir. Hepatositler TfR ile portal dolaşımdan alıp depoladıkları demiri gerektiğinde ferroportin yardımıyla tekrar dolaşıma verirler. Hepatositlerin diğer hücrelere göre serbest demiri alım hızları daha fazladır ve diğer hücrelere göre göreceli daha düşük ferroportin içerikleri nedeniyle demir depolanmasında ana bölge haline gelmişlerdir (92). Bunların dışındaki tüm hücreler, demiri yüzeylerinde bulunan transferrin reseptörünü (*TfR*) kullanarak plazma Tf'inden almaktadır. Demir diferrik (Fe_2 -Tf veya holotransferrin), transferrin reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır (93). Demir yüklü transferrine çok yüksek afinitesi olan reseptörler plazma membranının dış yüzeyinde bulunur. Diferrik transferrin reseptöre olan afinitesi hem monoferrik transferrinden hem de apotransferrinden daha fazladır (94). Bu endozomun içindeki pH, proton pompası yardımıyla endozom içine alınan hidrojen (H^+) iyonları tarafından düşürülmektedir. Asidik etkiyle Tf demirden ayrılmakta ve ferrik demir tekrar ferröz şekline redükte edilmektedir. Demirin endozomal membrandan sitoplazmaya geçişi ise DMT1 yoluyla olur. Sitoplazmadaki demir ya

mitokondride hem sentezinde, ya da diğer metabolik işlerde kullanılır. Gereksinim fazlası demir ise ferritin şeklinde depolanır. Demirini hücre içine bırakmış apotransferrin (apoTf)-TfR kompleksi tekrar hücre yüzeyine gönderilir ve Tf yeniden kullanılmak üzere plazmaya salınır (Şekil 4).



Şekil 4. Hücreye demir alımı ve transferrin döngüsü. (Kaynak 78)

B. 2. Transferrin Reseptörü ve Solubl Transferrin Reseptörü

Transferrin reseptörü (*TfR*) özellikle kemik iliğinde hemoglobin üretimi yapan eritroid prekürsörlerinde ve fetüse demir sağlayan plansentada bulunur. TfR iki tane 95-kDa polipeptid zincirinden oluşan 188 kDa bir transmembran glikoproteinidir (5). İki ayrı genle kodlanan iki farklı tür TfR vardır (*TfR1* ve *TfR2*). Bunlardan *TfR1* duodenal kript bazolateral membranında ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde (özellikle de kemik iliği eritroid öncüllerinde) bulunurken, *TfR2* en çok karaciğerde, kan hücrelerinde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur. Vücuttaki demirin % 80'inden daha fazlası eritropoezis için kullanıldığından, vücuttaki total TfR'nün % 75-80'i kemik iliği eritroid serisinde bulunmaktadır (95).

Hücre yüzeyindeki TfR konsantrasyonu hücrenin demir gereksinimini göstermektedir. Hücrenin metabolik gereksinimleri için hücre içindeki demir azaldığında hücre membranındaki TfR artar; hücre içinde yeterli demir varsa hücre membranındaki TfR azalır.

TfR'nden 85 kDa ayrılmasıyla oluşan dolaşımdaki transferrine bağlanan serumdaki formu solubl TfR (*sTfR*)'dir(5). Dolaşan sTfR konsantrasyonları tüm vücudun TfR konsantrasyonunun göstergesidir; sTfR nin majör kaynağı kemik iliği eritroid prekürsörleridir (6). Ferrokinetik çalışmalar dolaşımdaki sTfR seviyeleri ile eritroid prekürsör kitlesi arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermiştir (96).

Eritroid proliferasyonunun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Eritroid prekürsörlerinin yüzeyindeki TfR artmasına yol açan durumlar dolaşımdaki sTfR artmasına neden olurlar. Demir eksik eritropoezis sTfR nin artmasına sebep olan en yaygın sebeptir (7). Demir eksik eritropoez olmaksızın demir depoları azalmışsa, sTfR seviyeleri artmaz; bu durumun en iyi göstergesi düşük ferritin seviyesidir. Demir eksikliği artarak devam eder ve eritropoez için yeterli demir sağlanamazsa sTfR seviyeleri artmaya başlar. Bu artma demir eksikliğinin diğer standart ölçümlerinden hiçbirinde değişiklik başlamadan önce olur (97).

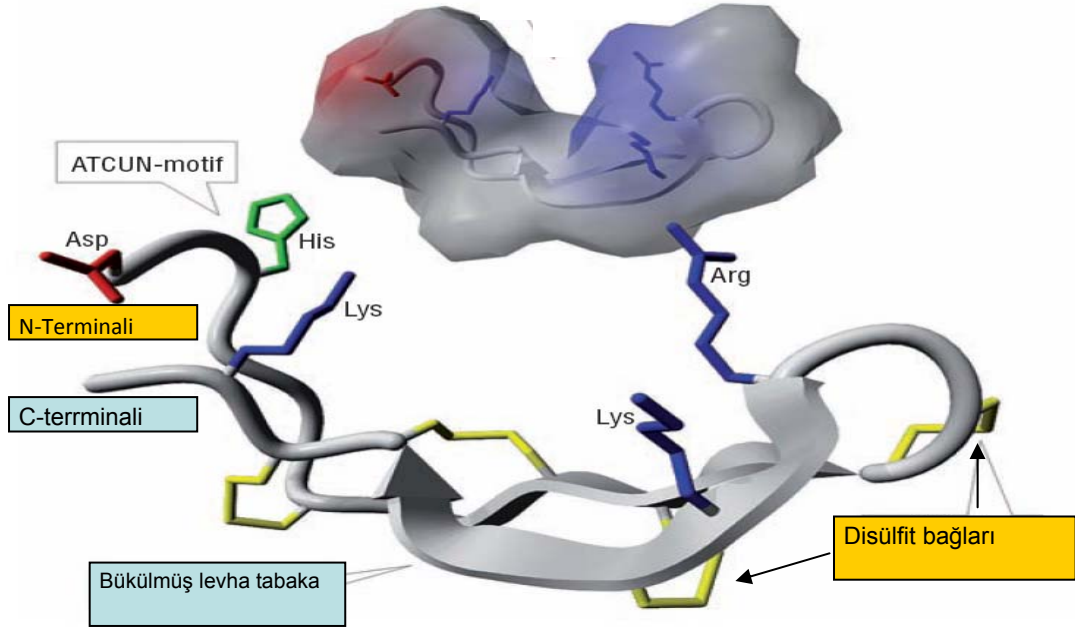
sTfR'nin eritropoezisin önemli derecede arttığı hemolitik anemide, inefektif eritropoezle ilişkili miyelodisplastik sendromda, eritropoetin gibi eritropoezi stimüle eden ajanların kullanımında da arttığı akılda tutulmalıdır (98). Dolaşımdaki sTfR nin hepsi eritroid prekürsörlerden kaynaklanmamaktadır. sTfR seviyeleri şiddetli demir eksikliğinde genellikle normalin üç katından daha fazla artmaz. Çok yüksek sTfR seviyeleri talasemiler gibi inefektif eritropoezin kronik hemolize bağlı olarak çok belirgin olduğu durumlarda görülmektedir (99).

sTfR ölçümü, kronik enflamasyon anemisi ile demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında faydalıdır (100). Serum ferritin ve transferrin seviyelerinin aksine, sTfR seviyeleri kronik enflamasyon hastalıklarına bağlı anemilerden etkilenmezler. Kronik enflamasyonda sTfR artmazken, demir eksikliğinde artmaktadır. sTfR demir eksikliği ve kronik enflamasyon anemisi birlikte olduğu durumlarda da faydalıdır. Bu durumda demir eksikliği varsa, ferritin ve transferrin enflamasyona bağlı olarak artacağı için sTfR artan bir tanı değerine sahiptir (101). Düşük sTfR seviyeleri aplastik anemi ve saf eritrosit aplazisinde görülmektedir.

B. 4. HEPSİDİN

Hepsidin, ağırlıklı olarak karaciğerde sentezlenen, biyoaktif formu 25 aminoasitten oluşan, 2-3 kDa molekül ağırlığında, sistein içeriği yüksek, disülfid köprüleri içeren, saç tokası şeklinde yapısı olan (Şekil 5), demir metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan, aynı zamanda antibakteriyel ve antifungal aktivitesi de bulunan, küçük katyonik bir peptid hormondur (9).

Hepatositlerde 84 aminoasitlik pre-propeptid (*PRE-PROHEPSİDİN*) şeklinde sentezlenir. Pre-prohepsidin N-terminalinden bir parça ayrılarak hepsidin oluşmaktadır. İlk olarak 2000 yılında karaciğerden salgılanan antimikrobiyal bir peptid (*'liver-expressed antimicrobial peptide'* LAEP-1) olarak tanımlanmış, hemen ardından hem karaciğerden sentezlendiği hem de antimikrobiyal etkisi olduğu için "*hepsidin*" olarak adlandırılmıştır (9). Çok az miktarda böbrekte de yapıldığı gösterilmiştir (34). Geni, kromozom 19q13.1 bölgesinde bulunan *HAMP* (*'hepcidin antimicrobial peptide'*) genidir (102). Sistemik demir metabolizmasındaki işlevini barsaktan demir emilimi ve makrofajların demir salınımının düzenlenmesi yoluyla yapmaktadır. Antimikrobiyal etkisini ise mikroorganizma membranında hasar yaparak ve inflamasyonda serum demirini düşürüp mikroorganizmalara uygunsuz bir çevre oluşturarak göstermektedir.



Şekil 5. Hepsidin yapısı. (Kaynak 103)

Hepatositlerde 84 aminoasitlik pre-propeptid (*PRE-PROHEPSİDİN*) şeklinde sentezlenir. Pre-prohepsidin N-terminalinden bir parça ayrılarak hepsidin oluşmaktadır. İlk olarak 2000 yılında karaciğerden salgılanan antimikrobiyal bir peptid (*'liver-expressed antimicrobial peptide'* LAEP-1) olarak tanımlanmış, hemen ardından hem karaciğerden sentezlendiği hem de antimikrobiyal etkisi olduğu için "*hepsidin*" olarak adlandırılmıştır (9). Çok az miktarda böbrekte de yapıldığı gösterilmiştir (34). Geni, kromozom 19q13.1 bölgesinde bulunan *HAMP* (*'hepcidin antimicrobial peptide'*) genidir (102). Sistemik demir metabolizmasındaki işlevini barsaktan demir emilimi ve makrofajların demir salınımının

düzenlenmesi yoluyla yapmaktadır. Antimikrobiyal etkisini ise mikroorganizma membranında hasar yaparak ve inflamasyonda serum demirini düşürüp mikroorganizmalara uygunsuz bir çevre oluşturarak göstermektedir.

Farelere sentetik hepsidin enjekte edildiğinde 1 saat içinde hipoferremi meydana gelmektedir (103). Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden alınan demirin plazmaya çıkışını ve karaciğerdeki depolardan demir hareketini engeller. Hepsidin eksikliği ve aşırı salınımı durumlarında meydana gelen değişiklikler transgenik fare modellerinde ve insanlardaki hastalıklarda araştırılmıştır (104). Hepsidin tam eksikliği demir emiliminde artış ve aşırı demir depolanması görülen juvenil hemakromatozis hastalığına yol açmaktadır. Hepsidin aşırı salınımı durumlarında ise yüksek ya da normal demir içeren diyet alınmasına rağmen demir emilimi azaldığı için ağır demir eksikliği anemisi meydana gelmektedir.

Hepsidin vücuttan atılımı idrarla olur. İdrarda ağırlıklı olarak 25 aminoasitlik biyoaktif formunun yanında inaktif 20 ve 22 aminoasitlik formu ile çok az miktarda aktif yıkılım ürünleri saptanmaktadır (9). Hepsidin vücuttan atılımı böbrek yetmezliğinde azalır. Çok küçük yapıda olduğu için hemodiyalizle etkili biçimde temizlenebilir (105).

B. 4. a. Hepsidin Ferroportin İlişkisi

Ferroportin, demirin hücreden plazmaya geçişini ve bir ferooksidaz olan hefaestinin yardımıyla plazmadaki Tf'e bağlanarak taşınmasını sağlayan tek membran proteindir (86). Ferroportin özellikle duodenumda olmak üzere en çok ince barsaklarda, hepatositlerde, makrofajlarda, embriyonik ve plasental hücrelerde bulunur.

Hepsidin reseptörü bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Vücuttaki demir yoğunluğuna paralel olarak artan hepsidin ferroportine bağlanarak, bu yapının hücre içine alınıp lizozomlarda yıkımına, dolayısıyla hücre membranından kaybına yol açar. Ferroportinin hücre yüzeyinden kaybı, demirin hücreden plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucunda ince barsaktan demir emilimi azalır, makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artar, plazmaya daha az demir geçer, Tf saturasyonunda azalma olur ve eritropoeze ayrılan demir miktarı azalır. Ferroportin mutasyonları otozomal dominant kalıtmı hemakromatozis tip 4'e yol açar (106).

B. 4. b. Hepsidin Üretiminin Düzenlenmesi

Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında karaciğer hepsidin üretimi baskılanırken organizmaya demir yüklenmesi ve inflamasyon durumlarında hepsidin üretimi artmaktadır (12).

Enflamasyon anemisinde oluşan hipoferrinemi hastanın savunma mekanizmalarından biridir. Bu durumdan sorumlu hormon da hepsidindir. IL-6 ve diğer sitokinlerle hepsidinin arttığı, hemoglobin sentezi ve eritropoez için kullanılacak demiri, demir emilimini engelleyerek ve retiküloendotelyal sistemde demir blokajı yaparak azalttığı, hepsidinin arttığı bütün durumlarda anemi olduğu gösterilmiştir. Hepsidinin hipoferrinemi yapıcı etkisi yanında eritroid öncü hücrelerinin çoğalmalarını ve yaşamlarını bozarak eritropoezi baskılayıcı etkisi de gösterilmiştir. Ayrıca enfeksiyonlarda oluşan süperoksit ve hidrojen peroksidin de, demir regülatuar proteinin (IRP), demir responsive elementlere (IRE) bağlanmasını azaltarak, demir metabolizmasına olumsuz etkileri de bilinmektedir (107).

Canlılara oral veya parenteral demir verilmesi hepsidinin uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır (108). Bu uyarılma normal plazma demir düzeylerine erişinceye kadar devam etmektedir. Plazma demir yüksekliği ve dokulardaki demir depolarının artışı hepsidin sentezini arttırmaktadır. Cevap olarak hepsidin de yükselmekte, demirin enterosit ve makrofajlardan plazmaya salınımını azaltmaktadır. Demire hepsidin cevabının gelişmesindeki detaylar hala tam bilinmemektedir. Ancak son çalışmalar plazma *Fe2-Tf* yoğunluğunun hepsidini düzenlemede önemli rolü olduğunu göstermektedir. İn vitro ortamda *Fe2-Tf*, hepatositlerde hepsidin mRNA'sını doza bağımlı olarak arttırmaktadır (109). Tek doz demir verilen insanlarda üriner hepsidinin ve Tf saturasyonunun arttığı gösterilmiştir. Sistemik demir durumundaki değişiklikler serum Tf saturasyonunda değişikliğe neden olmakta, bu da hepatositlere *Fe2-Tf* tarafından yansıtılmakta ve demir durumunun algılanmasını sağlamaktadır.

Demir eksikliği anemisi, inefektif eritropoezisle giden herediter anemiler, kanama ve hemoliz durumlarında hepsidin düzeyi düşmektedir (110). Anemi birden fazla mekanizmayla hepsidini baskılayabilmektedir (111). Bunlar aneminin kendisi, karaciğerdeki hipoksi, eritropoetin ve eritropoetik aktivitenin artışı ve demir yararlanımının artmasıdır. Pak ve ark (112), kanama ve eritropoetin (EPO) verilmesiyle hepsidin baskılanma mekanizmasını çeşitli ajanlarla eritropoezisi inhibe ederek incelemiştir. Eritropoezisin inhibe edilmesinin, kanama ve eritropoetin verilmesiyle oluşan hepsidin baskılanmasını önlediği, çelişkili olarak anemiye rağmen hepsidinin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları hepsidin

üretimini, anemi ve hipoksiden bağımsız olarak direk eritropoetik aktivite tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Benzer şekilde başka bir çalışmada radyasyon ve eritrosit transfüzyonuna ikincil polisitemi ile eritropoezisin inhibe edilmesi sonrasında hepsidinin dramatik olarak arttığı görülmüştür (113).

Hepsidinin eritropoetik aktivite ile düzenlenmesi, beta talasemi ve konjenital diseritropoetik anemi gibi demir birikimi olan anemilerde önemlidir. Transfüzyon yapılmayan beta talasemi intermedialı hastalarda yüksek serum ve doku demirine karşılık üriner hepsidin düzeyleri oldukça düşüktür (110,114). Bu durum eritropoetik aktivitenin hepsidini regüle etme özelliğinin demire göre çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hepsidinin çok güçlü baskılanması, artmış demir emilimi ve sistemik demir yüklenmesine neden olmakta, talasemi intermediyada olduğu gibi kan transfüzyonu olmasa bile karaciğer ve miyokarda demir birikerek ölümcül hasara yol açabilmektedir (110). Bu hastalarda gelecekte dışarıdan hepsidin verilerek demir birikimi ve buna bağlı hasar önenebilir.

Hipoksik atmosferde bekletilen hepatik hücrelerde hepsidin yapımı azalmaktadır. Hipoksinin hepsidini nasıl baskıladığı tam bilinmemektedir. Transkripsiyonel faktörlerden biri olan '*Hypoksia-inducible factor*' (*HIF*), oksijenle düzenlenen genlerin üretiminde yer alan en önemli araçtır. Peyssonnaux ve ark (115), farelerde HIF üretiminin arttırılmasıyla hepsidin mRNA değerlerinin önemli ölçüde düştüğünü göstermişlerdir. Bu ve benzeri çalışmalar, HIF'in in vivo olarak hepsidin üretimini düzenlediğini düşündürmektedir.

B. 5. Demir Eksikliğinin Evreleri

Demir eksikliği anemisinin gelişimi, birbirini izleyen 3 dönemde incelenebilir:

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

İkinci dönem: Serum demiri azalır, SDBK artar, TSI düşer. Latent demir eksikliği dönemidir. Birinci ve ikinci döneme *biyokimyasal demir eksikliği* de denir. Eritropoezis elde edilen demir miktarının azalması nedeniyle sınırlanmaya başlar, sTfR seviyeleri artar (64).

Üçüncü dönem: Yukarıdakilere ilave olarak hemoglobin değerlerinde düşme, eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi saptanır. Belirgin demir eksikliği dönemidir (Tablo 1).

Demir eksikliği anemisi vücuttaki demir depolarının ciddi olarak azaldığı durumlarda ortaya çıkan hematolojik ve klinik bir tablodur (116,117).

Tablo 1. Demir eksikliği anemisinin dönemleri (Kaynak 2)

	I. Dönem	II. Dönem	III. Dönem
Ferritin	Azalmıştır	Azalmıştır	Azalmıştır
Demir	Normal	Azalmıştır	Azalmıştır
STfR	Normal	Artmıştır	Artmıştır
SDBK	Normal	Artmıştır	Artmıştır
TSI	Normal	Azalmıştır	Azalmıştır
MCV	Normal	Normal	Azalmıştır
RDW	Normal	Normal	Artmıştır
Hb	Normal	Normal	Azalmıştır
Htc	Normal	Normal	Azalmıştır

B. 6. Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular

Anemi demir eksikliğinin en belirgin bulgusu olmasına rağmen, anemi olmadan bile demir eksikliğinin diğer önemli sekelleri ortaya çıkabilir. Organ ve doku disfonksiyonu, bozulmuş immünite, azalmış kas performansı ve nörokognitif fonksiyon, azalmış kilo alımı ile birlikte demir eksikliği olabilir (64).

Demir eksikliği anemisi semptomları, aneminin oluşum hızıyla ilişkilidir. Kronik, yavaş kan kaybı durumlarında devreye giren adaptasyon mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük hemoglobin düzeylerini (<7 g/dl) bile son derece az semptom vererek tolere edebilir. Hemoglobinin düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değerlerin altında ise deri ve mukozaların solukluğu belirgindir (89).

Demir eksikliği anemisi, klinik olarak asemptomatik veya semptomatik olabilir. Sadece depoların azaldığı hafif vakalarda herhangi bir klinik yakınma veya bulgu yoktur. Genellikle semptom olmadan rutin laboratuvar incelemesi sonrasında tanı konulur (4). Hastalığın erken fazında irritabilite, huzursuzluk, anoreksi, halsizlik gibi özgül olmayan

belirtiler bulunur. Solukluk özellikle konjunktivada, mukoz membranlarda, avuç içi ve ayak tabanında daha belirgindir. Ağır anemide sıklıkla kalpte üfürüm (yumuşak, apikal ve sistolik), taşikardi, kardiyomegali, dispne, tırnaklarda kolay kırılma, beyaz çizgilenme, anguler stomatit, tat alma bozukluğu, yutma güçlüğü, aşırı uyuma, dikkat yeteneğinde azalma, letarji, baş ağrısı, kulakta çınlama, davranış bozuklukları görülebilir (118). Kronik demir eksikliği anemisinde mavi sklera, epitel, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak olguların %30'unda, hepatosplenomegali %10-15'inde görülebilir. Kronik vakalarda hemolitik anemiler gibi diploe mesafesinde genişleme olabilir. Tedavi ile bu bulgular geriler (118).

Demir eksikliği ile bozulmuş nörokognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki çok iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Özellikle nörokognitif gelişim açısından kritik dönemde olan infantlar bu etkiler açısından risk altındadır (119). Anemi olmaksızın demir eksikliği olması bile bozulmuş mental ve motor fonksiyonla ilişkilidir (120). Ek olarak demir eksikliğinin derecesi ile infantlardaki gelişimsel bozukluğun derecesi arasında korelasyon olabilir (121). Okul öncesi anemisi olmayan çocuklarda düşük mental gelişim skorları vardır; okul çağı ve adolosanlarda düşük matematik ve verbal skorları vardır (122).

Santral sinir sistemi bulgularını, bazı araştırmacılar "*mono-amino-oksidaz*" (MAO) enzimidaki azalmaya bağlamaktadır (123). Demir eksikliğinin infantların mental ve motor gelişimini duraklattığına ilişkin pek çok gözlem vardır. Demir eksikliği, MAO aktivitesinin azalmasına neden olarak dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin üretilmesini veya katabolizmasını etkilemektedir (123). Bu durum çocukların entellektüel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır (124). Katılma nöbeti ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. Katılma nöbetli çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir. Demir eksikliği bulunan çocuklarda çinko eksikliği de bulunabileceği için bu çocuklarda çinko düzeyleri de araştırılmalıdır (125).

Toprak, kil, buz, duvar sıvaları gibi alıılmamış maddelerin yenmesi olarak tanımlanan *pika*, demir eksikliği anemisinde sık görülür. Bu maddeler bağırsakta demiri bağlar ve emilimini azaltarak anemiye daha da şiddetlendirirler. İnsidansı %50'nin üzerindedir (89).

Demir eksikliği anemisinde enfeksiyonlara eğilim artar. Demir eksikliği olanlarda menenjit, gastroenterit, pnömoni sıklığı yüksektir (126). Hücrel immünite ve NBT testi bozular. T lenfositlerin sayı ve fonksiyonu, nötrofillerin hücre içi bakteri öldürme fonksiyonu,

PPD cevabı, blastik formasyon ve kemotaksiste azalma gösterilmiştir. Demir tedavisi ile hemoglobinde önemli değişiklik olmadan 4-7 günde immünite düzelir (80).

B. 7. Demir Eksikliğinde Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği progresif olarak ilerlediğinde biyokimyasal ve hematolojik bulgular ortaya çıkar. Öncelikli olarak doku demir depolarını yansıtan kemik iliği hemosiderini kaybolur. Enflamatuvar bir hastalık olmadığında depo demir proteini olan ferritinin serum seviyeleri vücut demir depolarını rölatif bir şekilde doğru olarak yansıtır. Normal değerleri yaşa göre değişmekle birlikte azalmış ferritin seviyeleri, demir eksikliğine eşlik eder (127)

Demir eksikliğinde ilk bulgu serum ferritin düzeyinin 12 ng/ml'nin altında oluşudur. İkinci aşamada serum demiri azalırken (<30 µg/dl), SDBK artar (>350 µg/dl) ve TSI düşer (<% 15). TSI, %10-15 düzeylerine indiğinde hemoglobin sentezi için demir olmadığından, serbest eritrosit protoporfirini (*FEP*) olarak adlandırılan hem prekürsörleri artış gösterir (21). Demir eksikliği anemisi oluştuğunda, eritrositlerin normalden daha küçük (*mikrositer*) ve içlerindeki hemoglobinin azalmış (*hipokrom*) olduğu dikkati çeker. Bu morfolojik değişikliği en iyi MCV, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), yaşa göre normal değerlerinin altına düşerek yansıtır.

Demir eksikliği anemisinde MCV<80 fl olmakla birlikte yaş ve cinsiyete göre değerlendirilir (**Tablo 2, 3**) (128).

MCV'nin alt sınırı (fl) = 70+yaş (yıl) şeklinde hesaplanabilir (128).

MCH, normal değeri 29±2 pikogramdır. Demir eksikliği anemisinde MCH düşer.

Tablo 2. Yaşa ve cinsine göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri (Kaynak 129)

Yaş (yıl)	Hb (g/dl)		Htc (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
0,5-1,9	12,5	11	37	33	77	70
2-6	12,5	11,5	37	34	81	75
6-12	13,5	11,5	40	35	86	77
12-18 K	14	12	41	36	90	78
12-18 E	14,5	13	43	37	88	78

Tablo 3. DEA tanısında yaşa göre serum ferritin, TSI, FEP değerleri (Kaynak 132)

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

RDW, eritrosit dağılım genişliği, anizositozun göstergesidir. Normal değeri $13,4 \pm 1,2$ 'dir. Demir eksikliği anemisinde artmıştır (RDW>%15) ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda büyük önem taşır. Talasemi minör, enfeksiyon ve enflamasyon durumunda RDW normaldir.

Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür. Bu bulgular hemoglobin 10 gr/dl'nin altına düştüğü zaman belirgin olur. Retikülosit sayısı normal veya hafif artmıştır. Ciddi Demir eksikliği anemisinde %3-4'e kadar artabilir (21). Lökosit sayısı normal olmakla birlikte %20'sinde hafif bir lökopeni görülebilir. Trombositoz veya trombositopeni görülebilmekle birlikte; genellikle trombositoz vardır (81).

Kemik iliği aspirasyonunda hipersellülarite ve eritroid öncülerinde artış görülebilir. Bunun yanında retikulum hücreleri ve normoblastlarda prusya mavisi ile boyanan demir çok düşük miktardadır veya hiç saptanamaz. Bu test tanıda altın standart kabul edilir (79).

B. 8. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırt edilmelidir. Demir eksikliği, en sık α ve β -talasemi taşıyıcılığı ile karışır. Bu durumları ayırmanın en basit yolu eritrosit sayısına bakmaktır. Talasemi taşıyıcılığında mikrositoz ve hafif anemi varlığına rağmen eritrosit sayısı normalin üstündedir, buna karşın demir eksikliğinde ise MCV ve hemoglobin ile beraber eritrosit sayısı da düşüktür. α ve β talasemi taşıyıcılığı ile demir eksikliği arasındaki bir farkta demir eksikliğinde RDW'nin artmasıdır (127).

β -talasemi taşıyıcılığı artmış hemoglobin A₂ ve/veya hemoglobin F, normal serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin ile karakterizedir (127).

Klinikte α talasemi taşıyıcılığının tanısı eğer hastada ailesel hipokrom mikrositer anemi öyküsü varsa ve demir çalışmaları, Hb F, Hb A₂ seviyeleri ve hemoglobin elektroforezi normal ise varsayılabılır. α talasemi için spesifik tanı yöntemi moleküler tanı olup bunlar prenatal tanı içinde önemlidir (127).

Komplike olmamış demir eksikliği anemisinde, hemoglobin, MCV, ferritin ve serum demiri azalır, SDBK artar. Özellikle hafif vakalarda demir tedavisine başlandıktan 1-2 hafta sonra retikülositoz görülmesi tanıyı kesinleştiren bir bulgudur (21). Eğer hastada, kronik hastalık anemisiyle birlikte demir eksikliği mevcutsa, demir eksikliği tanısında kullanılan parametrelerle tanı koymak güçleşir. Böyle karışık vakalarda kemik iliği aspirasyonu yapmak ve demir boyaları kullanarak organizmanın demir durumunu değerlendirmek gerekebilir. Ancak bu işlem kesin tanı metodu olmakla birlikte invaziv, zaman alıcı, pahalı ve değerlendirme subjektif kriterlere dayalıdır (129). Böyle enflamatuvar durumlarda hem serum demiri hem de demir bağlama kapasitesi düşmüş hem de ferritin seviyeleri normal veya artmıştır. Solubl transferrin reseptörü akut faz reaktanı olmadığı için demir eksikliği anemisinin kronik hastalık anemisinden ayırımında kullanılan serum belirteçidir (95).

B. 9. Demir Eksikliğinde Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde amaç, demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması olmalıdır. Demir eksikliği anemisi tedavisinde demir, oral veya parenteral verilebilir. Tedavide ekonomik ve yan etkileri az olması nedeniyle oral tedavi tercih edilir. Oral demir tedavisinde *demir sülfat*, *glukonat*, *fumarat* gibi ferröz demir tuzları kullanılır. (2).

Ferrik demir tuzları, absorpsiyonu az ve inefektif olduğu için tercih edilmemektedir (130). Oral demir preparatlarının elementer demir olarak, 4-6 mg/kg/gün, 3'e bölünmüş dozda, aç karına, 6-12 hafta verilmesi yeterli olmaktadır (90). Yeterli demir tedavisi verilirken aile hastanın diyeti konusunda eğitilmeli ve süt tüketimi tercihen 500 ml/gün veya daha az miktara kadar kısıtlanmalıdır. Bu azalma ikili etki yapar, demirden zengin yiyeceklerin miktarı artar ve inek sütü protein intoleransına bağlı kan kaybı azalır (127).

Efektif demir tedavisi sonucu hemoglobin yükselme hızı yaklaşık 0,1-0,2 g/dl/gün, 3-4 haftada yaklaşık 2 g/dl olmaktadır (130).

Parenteral tedavinin tercih edildiği durumlar; oral tedaviyi tolere edemeyenler, aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlar, GIS emilim bozukluğu, oral alımdan fazla gastrointestinal demir kaybı ve akut diyare durumlarıdır (130) .

Eritropoetin tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında gelişen fonksiyonel demir eksikliği tedavisinde parenteral demir verilmesi daha anlamlıdır (130).

Parenteral tedavide en çok IV veya IM yolla verilebilen *demir dekstran* tercih edilmektedir.

Parenteral demir gereksinimi şu formülle hesaplanır (130):

(Normal Hb - Hasta Hb/100) X kan volümü (ml) X 3,4 X 1,5

Parenteral demir tedavisinde anafilaktik reaksiyon (%0,5-1) gelişebilir. Ateş, bulantı, kusma, yüzde kızarma, titreme, ürtiker, lenfadenopati, atralji, lokal reaksiyon sık görülen yan etkilerdir. Intravenöz demir preparatları, resüsitasyon malzemelerinin hazır olduğu sağlık kuruluşlarında, yakın monitörizasyonla verilmelidir (130).

Komplikasyonsuz demir eksikliği anemisinde kan transfüzyonunun yeri yoktur. Ancak ani kan kayıpları, hemoglobin seviyesinin hızla yükseltilmesi gereken dekompanze kalp yetmezliği, angina, ciddi pulmoner hastalık ve serebral iskemide gerekebilir (130).

Tedaviye başlanması ile hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur ve kilo alımı başlar (131). Oral demir tedavisine yanıt, intrasellüler demir enzimlerinin yerine konması, subjektif iyileşme, azalmış huzursuzluk, artmış iştah (12-24 saat), birincil kemik iliği yanıtı, eritroid hiperplazi (36-48 saat), retikülositozu (48-72 saat), hemoglobin artışını (4-30 gün) ve demir depolarının dolmasını (1-3 ay) içerir (127). Mikrositoz, 3-4 ay civarında düzelir. Demir depolarını doldurmak için tedaviye 3-4 ay devam edilmelidir (131). Epitelyal bozukluklar daha uzun sürede iyileşir (89). Orta ve hafif anemilerde retikülosit cevabı izlenmeyebilir. Hemoglobin 0,25–0,4 mg/dl/gün, hematokrit ise günde %1 oranında artar (90).

B. 10. Demir Eksikliğinden Korunma

Hayatın ilk yılında, anne sütü veya formüle sütle beslenme önerilmektedir (130). Anne sütündeki demir miktarı fazla olmamakla birlikte biyoyararlanımı yüksek olduğu için anne sütüyle beslenmenin önemi vurgulanmalıdır. Anne sütü yoksa litresinde 6-12 mg demir içeren formül mamalar tercih edilmeli, inek sütü önerilmemeli ya da mecbur kalınırsa günde 500 ml'den fazla verilmemelidir (131). Diyetle kırmızı et, balık ve demir emilimini kolaylaştıran C vitamini içeren besinler tavsiye edilirken, demir emilimini bozan çay, fitat ve fosfat verilmemelidir (89).

Çocuklarda demir eksikliği anemisini önlemek için, term bebeklere 4. aydan itibaren 1 mg/kg/gün, prematürelere ise 2. aydan itibaren 2 mg/kg/gün demir verilmesi önerilmektedir. Bu önerilerle süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliği prevalansının azalacağı ileri sürülmektedir (90). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin profilaktik demir dozları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde profilaktik demir dozları (Kaynak 2)

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 23.06.2009 tarih ve 17. Etik kurul kararıyla onay alınmış ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak çalışılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anne veya babaları, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır.

Çalışma, Mayıs-Kasım 2009 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Poliklinikte demir eksikliği anemisi tanısı alan 20 çocuk, beta talasemi minör tanısı alan 21 çocuk ve kontrol grubu olarak sağlıklı 22 çocuk çalışmaya alındı.

Demir eksikliği anemisi tanısı için, Hb ≤ 11 g/dl ve ferritin < 10 ng/ml olması esas alındı. Hb A₂ $> 3,4$ ve ferritin ≥ 10 ng/ml olan hastalar β -talasemi minör olarak tanımlandı. Polikliniğine aşı veya rutin kontrol amacıyla gelen, sağlıklı çocuklar ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Son 4 hafta içinde ateşli hastalık geçirenler, C-reaktif protein > 8 mg/L üzerinde olanlar, bilinen kronik hastalığı olanlar, demir veya ilaç tedavisi alanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm çocuklardan tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan örneği alındı. Her hastanın parmak ucundan periferik yayma yapıldı. Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, C-reaktif protein, sTfR ve prohepsidin düzeyleri için düz polistren tüpe 4 ml venöz kan örneği alındı.

Kan örneklerinden hemogram, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, C-reaktif protein değerleri aynı gün çalışıldı. sTfR ve prohepsidin çalışmaları için düz tüpe alınan kanlar 1500 devirde santrifüj edilerek, ayrılan serumları $-80^{\circ} C$ 'de çalışmanın yapıldığı güne kadar saklandı.

Hematolojik ve Biyokimyasal ölçümler

Tam kan sayımı ve lökosit formülü, kalibrasyonu günlük yapılan otomatik flowsitometreyle (Beckmann-Coulter Hmx), C-reaktif protein düzeyi ise nefelometre yöntemiyle (Beckmann-Coulter Immage) ölçüldü. Serum demir düzeyi kolorimetre yöntemiyle (Roche-Cobas Integra 800); serum demir bağlama kapasitesi ferrozine ile direkt ölçüm yöntemiyle (Roche-Cobas Integra); ferritin immünotürbidimetre yöntemiyle (Roche-E170), transferrin düzeyleri nefelometrik yöntemle (Beckmann-Coulter Immage) çalışıldı.

Serum prohepsidin düzeyi, enzim immünoassay yöntemi ile ‘*DRG hepcidin prohormone ELISA (EIA-4644)*’ kitiyle ölçüldü (DRG Instruments, Marburg, Germany). sTfR düzeylerinin ölçümü, çalışma kitleri (Biovendor Laboratory Medicine, Inc.) temin edildiğinde, "Sandwich" Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) metodu kullanılarak değerlendirildi. Mentzer indeksini hesaplamada MCV/RBC formülü kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk W testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde ise anlamlı farka neden olan grup/grupları tespit etmek amacıyla; “post hoc Tukey” veya non-parametrik çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson’un Ki-Kare testiyle incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman’ın Korelasyon testiyle araştırıldı.

Kontrol ve vaka gruplarını ayırt etmede prohepsidin ve sTfR ölçümlerinin etkili olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde en iyi kesim noktası Youden İndeks kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ve tanısal doğruluk düzeyleri hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan çocukların 30'u kız (%47,6), 33'ü erkek (%52,4) idi. Hastaların yaş ortalaması $7,1\pm 4,3$ (yaş aralığı 2-15 yıl) yıldı. Talasemi minör olan çocukların 12'si kız (%57,1), 9'u erkek (%42,9); kontrol grubundaki çocukların 11'i kız (%50), 11'i erkek (%50); demir eksikliği anemili 20 hastanın 7'si kız (%35), 13'ü erkek (%65) idi. Her üç grup arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Demir eksikliği anemili 20 çocuk hastanın yaş ortalaması $4\pm 3,9$ yıl (yaş aralığı 2-15 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması $8,4\pm 4$ (yaş aralığı 2-14 yıl) yıldı. Demir eksikliği anemilili çocuklar kontrol grubu ile yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. Beta talasemi minör grubunda hastaların yaş ortalaması $8,7\pm 3,7$ (yaş aralığı 3-15 yıl) yıldı. Talasemi minör grubu, kontrol grubu ile yaş ortalaması bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark yok iken, anemi grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Çocukların Demografik Özellikler

	DEA Grubu (n=20)	BTM Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=22)
Yaş(yıl)	$4,0\pm 3,9$ ^{a,b}	$8,7\pm 3,5$ ^b	$8,5\pm 4,0$ ^a
(min.-max.)	(2-14)	(3-15)	(2-15)
Cinsiyet			
Kız	7 (%35,0)	12 (%57,1)	11 (%50,0)
Erkek	13 (%65,0)	9 (%42,9)	11 (%50,0)

a Kontrol grubu ile Anemi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

b Anemi grubu ile Talasemi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

DEA: Demir eksikliği anemisi, BTM: Beta talasemi minör

Demir eksikliği anemisi grubu, kontrol grubu ve talasemi minör grubu kilo, boy persantil yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı. Fakat anemi grubunda 2 hastada, talasemi grubunda 3 hastada büyüme gelişme geriliği saptandı.

Grupların hematolojik ve biyokimyasal sonuçları Tablo 6,7,8’de gösterilmiştir. Demir eksikliği anemili çocukların hemoglobin (9,6 ±1,2 g/dl), htc (%29,6±2,9), MCV (64±7,7 fl), MCH (21,1±3,3 pg), MCHC (21,1±3,3 g/dl), demir (30,8±12,9 µg/dl), transferrin saturasyon indeksi (%7,4±3,6) ve ferritin (5,8±2,1 ng/ml) düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük bulundu, istatistiksel olarak anlamlıydı; RBC değeri (4,6 ±0,34 x10⁴/µl) kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,103) (Tablo 6). Demir eksikliği anemisi grubunun RDW (%18,9±2,9), PLT (419,5±154 x10³ µL), total demir bağlama kapasitesi (427,3±75,5 µg/dl), sTfR (3,52±2,3 µg/ml) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu iki grup prohepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,906).

Tablo 6. Demir Eksikliği Anemisi Grubunun Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Sonuçları ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.

	DEA Grubu	Kontrol Grubu	P
RBC x10 ⁴ /µl	4,6 ±0,34	4,8 ±0,32	0,103
Hb (g/dl)	9,7±1,2	13,4±0,9	<0,001
Htc (%)	29,6±2,9	39,8±2,8	<0,001
MCV (fl)	64±7,7	82,3±4,1	<0,001
MCH (pg)	21,1±3,3	27,8±1,5	<0,001
MCHC (g/dl)	32,1±2,9	33,8 ±0,5	<0,001
RDW (%)	18,9±2,9	12,7±0,7	<0,001
PLT (X 10 ³) (µL)	419,5±154	291,5±55,4	<0,001
WBC (X 10 ³) (µL)	8,4±1,8	7,0±1,9	0,002
Serum Demiri (µg/dl)	30,8±12,9	97,3±30,3	<0,001
TDBK(µg/dl)	427,3±75,5	369,2±39,2	0,007
TSI (%)	7,4±3,6	26,7±9,5	<0,001
Ferritin (ng/ml)	5,8±2,1	33,7±13,6	<0,001
sTfR (µg/ml)	3,52±2,3	1,23±0,3	<0,001
Prohepsidin (ng/ml)	75,9±32,4	73,5±26,1	0,906

Beta talasemi minörlü çocukların hemoglobin (11,6±0,9 g/dl), MCV (61,7±3 fl), MCH (19,5±0,9 pg) ve MCHC (31,7±0,6 g/dl) düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük; RBC (5,9±0,4 x10⁴/µl), RDW (%15,2±1,4), PLT (387±96,4 x10³ µL), sTfR (2,4±0,9 µg/ml) düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 7). Beta talasemi minörlü çocukların htc (%37,4±5,3), demir (75,1±30,5 µg/dl), total demir bağlama kapasitesi (354,3±42,9 µg/dl), transferrin saturasyon indeksi (%21,7±9,6) düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı. İki grup prohepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında benzer sonuçlar bulundu (p=0,906).

Tablo 7. Beta Talasemi Minör Grubunun Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Sonuçları ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.

	BTM Grubu	Kontrol Grubu	P
RBC x10⁴/µl	5,9 ±0,4	4,8 ±0,32	<0,001
Hb (g/dl)	11,6±0,9	13,4±0,9	<0,001
Htc (%)	37,4±5,3	39,8±2,8	0,118
MCV (fl)	61,7±3	82,3±4,1	<0,001
MCH (pg)	19,5±0,9	27,8±1,5	<0,001
MCHC (g/dl)	31,7±0,6	33,8 ±0,5	<0,001
RDW (%)	15,2±1,4	12,7±0,7	<0,001
PLT (X 10³) (µL)	387±96,4	291,5±55,4	<0,001
WBC (X 10³) (µL)	7,5±1,5	7±1,9	0,062
SerumDemiri (µg/dl)	75,1±30,5	97,3±30,3	0,035
TDBK(µg/dl)	354,3±42,9	369,2±39,2	0,166
TSI (%)	21,7±9,6	26,7±9,5	0,105
Ferritin (ng/ml)	38,5±21,1	33,7±13,6	0,840
sTfR (µg/ml)	2,4±0,9	1,23±0,3	<0,001
Prohepsidin (ng/ml)	77,2±25,6	73,5±26,1	0,906

Beta talasemi minör grubunda RBC, hemoglobin, htc, demir, transferrin saturasyon indeksi, ferritin düzeyleri, demir eksikliği anemisi grubuna ait verilerle karşılaştırıldığında

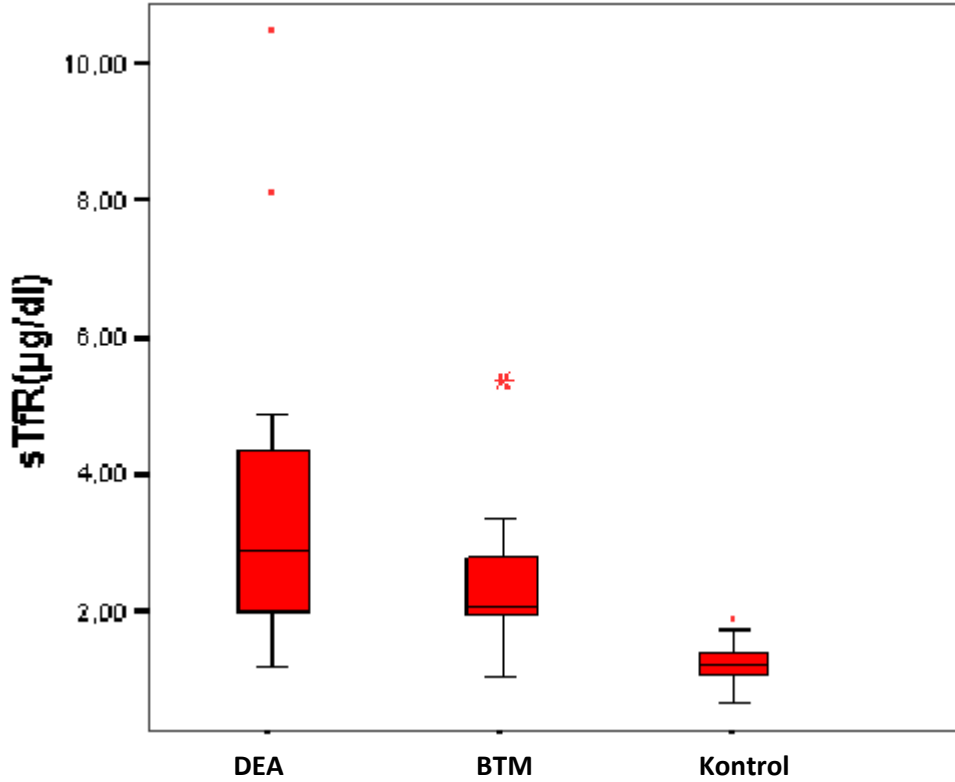
istatistiksel olarak anlamlı yüksek; RDW, MCHC, total demir bağlama kapasitesi düzeyleri ise anlamlı düşük saptandı (Tablo 8). Bu iki grup arasında MCV, PLT, sTfR ve prohepsidin seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8. Demir Eksikliği Anemisi Grubu İle Beta Talasemi Minör Grubunun Hematolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DEA Grubu	BTM Grubu	P
RBC x10⁴/µl	4,6 ±0,34	5,9 ±0,4	<0,001
Hb (g/dl)	9,7±1,2	11,6±0,9	<0,001
Htc (%)	29,6±2,9	37,4±5,3	<0,001
MCV (fl)	64±7,7	61,7±3	0,085
MCH (pg)	21,1±3,3	19,5±0,9	0,024
MCHC (g/dl)	32,1±2,9	31,7±0,6	0,002
RDW (%)	18,9±2,9	15,2±1,4	0,002
PLT (X 10³) (µL)	419,5±154	387±96,4	0,911
WBC (X 10³) (µL)	8,4±1,8	7,5±1,5	0,173
Serum Demiri (µg/dl)	30,8±12,9	75,1±30,5	<0,001
TDBK(µg/dl)	427,3±75,5	354,3±42,9	<0,001
TSI (%)	7,4±3,6	21,7±9,6	<0,001
Ferritin (ng/ml)	5,8±2,1	38,5±21,1	<0,001
sTfR (µg/ml)	3,52±2,3	2,4±0,9	0,150
Prohepsidin (ng/ml)	75,9±32,4	77,2±25,6	0,906

Gruplar arasındaki en yüksek sTfR seviyeleri, demir eksikliği anemisi olan grupta izlendi (Grafik 1). Demir eksikliği anemili çocuklarda ortalama sTfR düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekken (p<0,001), beta talasemi minörlü çocuklarla anlamlı farklılık göstermedi (p=0,15). Beta talasemi minörlü çocukların ortalama sTfR düzeyi kontrol grubundaki çocuklardan daha fazlaydı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Grafik 1. sTfR'nin gruplar arasındaki dağılımı.



DEA: demir eksikliği anemisi, BTM: beta talasemi minör

sTfR'nin kontrol grubu ile anemi grubu arasında kesim noktası 1,75 alındığında, ayırıcı tanıdaki sensitivitesi %95, spesifisitesi %95, pozitif prediktif değeri (PPD) %95, negatif prediktif değeri (NPD)%95 olarak saptandı. sTfR'nin kesim noktası 1,54 alındığında, kontrol grubu ile talasemi grubu arasındaki ayırıcı tanıdaki sensitivitesi ise %95 iken, spesifisitesi %86, pozitif prediktif değeri %87, negatif prediktif değeri %95 olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Ayırıcı Tanıda sTfR'nin Tanısal Gücü.

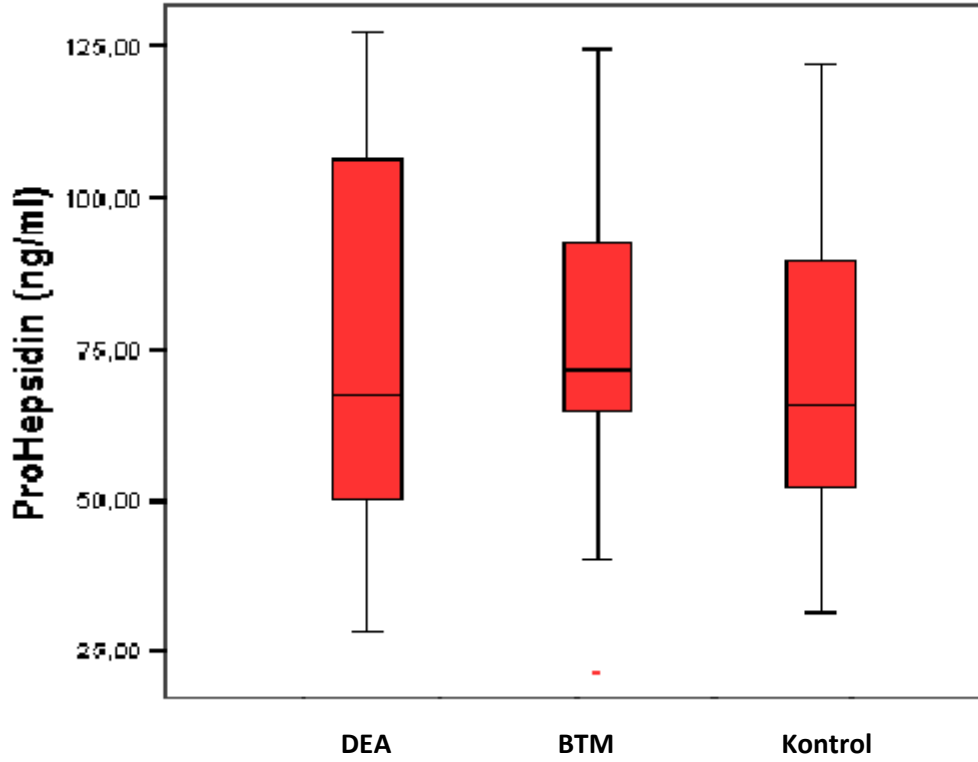
Göstergeler	Kontrol-DEA	Kontrol-BTM
Olgu Sayısı	42	43
Sensitivite	19/20 (%95,0)	20/21 (%95,2)
Spesifite	21/22 (%95,5)	19/22 (%86,4)
PPD	19/20 (%95,0)	20/23 (%87,0)
NPD	21/22 (%95,5)	19/20 (%95,0)

sTfR ile diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon araştırıldığında, DEA grubunda sTfR'nin, Hb ($r=-0,86$; $p<0,001$), Hct ($r=-0,78$; $p<0,001$), MCV ($r=-0,87$; $p<0,001$), MCH ($r=-0,85$; $p<0,001$) ve MCHC ($r=-0,73$; $p<0,001$) ile anlamlı olarak negatif korelasyon,

RDW ($r=0,56$; $p=0,009$), PLT ($r=0,50$; $p=0,02$) ve TDBK ($r=0,49$; $p=0,02$) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Beta talasemi minör grubunda sTfR'nin Hct ($r=-0,4$; $p=0,02$), RDW ($r=0,54$; $p=0,01$), PLT ($r=0,45$; $p=0,03$) ile korele olduğu izlendi.

Prohepsidin düzeylerinin her üç grup arasında anlamlı farklılığa sahip olmadığı görüldü. Her üç grup prohepsidin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında Grafik 2'de görüldüğü gibi tüm gruplarda benzer sonuçlar elde edildi. Gruplar arasında, serum prohepsidin düzeyleri ile diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon araştırıldığında ise anlamlı ilişki bulunmadı.

Grafik 2. Demir Eksikliği Anemisi, Beta Talasemi Minör ve Kontrol Gruplarında Prohepsidin Düzeyleri.



DEA: Demir eksikliği anemisi, BTM: Beta talasemi minör

Mentzer indeksi, kontrol grubunda en yüksek değere, talasemi grubunda ise en düşük değere sahipti, her 3 grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). sTfR/ferritin oranının demir eksikliği anemisi grubunda en fazla olduğu, bunu sırasıyla

talasemi ve kontrol gruplarının izlediği görüldü. Bu oranın gruplar arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p<0,001$),(Tablo 10).

Tablo 10. Mentzer İndeksleri, Prohepsidin/Ferritin ve sTfR/ferritin Oranları

	DEA Grubu	BTM Grubu	Kontrol Grubu	P
Mentzer İndeksi	14,0 (3,48) ^{a,c}	10,4 (1,54) ^{b,c}	17,2 (2,37) ^{a,b}	<0,001
Prohepsidin/Ferritin	13,6 (10,12) ^{a,c}	1,9 (1,50) ^c	2,1 (1,80) ^a	<0,001
sTfR/Ferritin	0,56 (0,55) ^{a,c}	0,06 (0,07) ^{c,d}	0,04 (0,04) ^{a,d}	<0,001

a Kontrol grubu ile Anemi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

b Kontrol grubu ile Talasemi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

c Anemi grubu ile Talasemi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

d Kontrol grubu ile Talasemi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,026$).

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısı hipokrom mikrositer anemilerin en sık görülen sebepleri olmaları nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada, beta talasemi minörde prohepsidin düzeyleri, demir eksikliği anemisiyle ayırıcı tanısında sTfR, prohepsidin, sTfR/ferritin oranı ve prohepsidin/ferritin oranının kullanışlılığı araştırılmıştır.

Beta talasemi minörde eritropoez artmaktadır. Serum transferrin reseptörü düzeylerinin artması, bunun bir göstergesidir. Talasemi majörlü hastalarda artan demir yüküne rağmen eritropoetik aktivitenin artması ile hepsidin seviyeleri düşmektedir. Buna bağlı olarak barsaktan artan miktarda demir Emilimi olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda talasemi majörlü hastalarda hepsidinin azaldığı gösterilmiştir (132). Fakat beta talasemi minörde hepsidin düzeylerinin nasıl etkilendiğine dair bir çalışma yapılmamıştır. Bilindiği kadarıyla bu çalışma bu konuda yapılan ilk araştırmadır.

Beta talasemi minörde inefektif eritropoeze bağlı olarak eritrosit sayısı artar, genellikle beş milyonunu üzerinde bulunur (2). Urrechaga'nın (133) yaptığı bir çalışmada beta talasemi minörlü hastalarda eritrosit sayısı hem kontrol grubundan hem de demir eksikliği olan gruptan daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada beta talasemi taşıyıcılığının tespit edilmesinde eritrosit sayısının sensitivitesi %92 spesifitesi %87 olarak bulunmuştur.

Lafferty ve ark'ın (134) yaptığı çalışmada beta talasemi minörden şüphelenilmesinde, tam kan sayımındaki en güvenilir parametrenin RBC olduğu söylenmiştir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak RBC değerleri, beta talasemi minör grubunda, kontrol ve demir eksikliği anemisi grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Demir eksikliği olan hastalarda da RBC genellikle azalır. Çalışmamızda, demir eksikliği anemisi grubunun RBC değerleri, kontrol grubuna göre düşük saptanmakla birlikte bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Beta talasemi minör grubunda yüksek RBC değerleri ile birlikte hafif azalmış hemoglobin değerleri beklenir (127). Çalışmamızda beta talasemi minör grubunda hemoglobin değeri, demir eksikliği anemisi grubundan daha yüksekken, kontrol grubundan daha düşük olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobin değerleri diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı.

Talasemilerde MCV önemli bir parametredir (135). Clarke ve ark'nın (135) yaptığı çalışmada MCV' nin 72 fl nin altında olması talasemi sendromlarından şüphelenilmesi için

maksimum sensitif ve spesifik değer olarak gösterilmektedir. Bizim alışmamızda ise beta talasemi minör grubunda tüm hastalarda MCV değeri 72 fl nin altında tespit edilmiştir.

Demir eksikliği anemisinde ise MCV değerleri olayın akut ve kronik olmasına göre normal ve düşük olabilir. Fakat MCV değerinin beta talasemi minör grubundaki kadar azalması nadirdir (26). Çalışmamızda, beta talasemi minör grubunda MCV değeri, diğer iki gruba göre düşüktü. Ancak bu sonuç, demir eksikliği anemisi grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değilken, kontrol grubu esas alındığında anlamlı olarak farklı sonuçlandı.

Hipokrom mikrositer anemi değerlendirilirken, talasemi minör tanısında kolaylık sağlaması amacıyla bazı formüller geliştirilmiştir (48,49). Fakat bu ayırt edici fonksiyonların hiçbirisi mutlak değildir. Bununla beraber, klinikte kullanılan Mentzer indeksi, tarama testi olarak faydalıdır. RBC sayısının MCV değerine bölünmesiyle elde edilir (49). Ehsani ve ark (136) yaptıkları çalışmada, demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısında Mentzer indeksinin %95 oranında doğru tanı koymayı sağladığını ve doğru tanı koymada en önemli indeks olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubundaki 20 çocuktan 14’nde Mentzer indeksi 13’ünün üzerinde iken, beta talasemi minör grubundaki 21 çocuğun tamamında Mentzer indeksi 13’ünün altında çıkmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda Mentzer indeksinin doğru tanı koyma oranı % 90 olarak hesaplanmıştır.

Roberts ve ark’ın (137) yaptıkları çalışmada, beta talasemi minörde MCH ve MCV değerlerinin demir eksikliği anemisinden daha düşük olduğu fakat %95 oranında benzer olduğunu belirtilmektedir. Çalışmamızda, literatürü destekler nitelikte, MCH değerleri beta talasemi minör grubunda, demir eksikliği anemisi olan gruptan daha düşük saptanmıştır. Fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir. Demir eksikliği anemisi grubuna ait MCH değeri ise, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Beta talasemi minörde MCHC değeri genellikle normaldir fakat birlikte demir eksikliği varsa MCHC değerinde düşme olabilir (26). Çalışmamızda MCHC değeri kontrol grubunda, diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Anemili hastanın değerlendirilmesinde periferik kan yaymasında saptanan anizositoz ve poikilositoz demir eksikliği anemisi için anlamlıdır. Anizositozun otomatik kan sayıcılarındaki göstergesi RDW’dir, demir eksikliği anemisinde artar. Beta talasemi minörde ise eritrosit dağılım genişliği normal veya hafif artmıştır (2). Romero ve ark (138) alışmalarında RDW’ nin hipokrom mikrositer aneminin tanımlanmasında MCV den daha

sensitif bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da RDW, literatür ile uyumlu olarak, demir eksikliği anemisi grubunda diğer iki gruptan daha yüksek olarak bulundu. Beta talasemi minör grubundaki RDW ise kontrol grubuna kıyasla daha fazlaydı. Urrechaga'nın (133) yaptığı bir araştırmada ise çalışmamızdan farklı olarak, RDW değerleri hem kontrol grubunda hem de demir eksikliği anemisi grubunda, beta talasemi minör grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Serum transferrin reseptörü (sTfR) dolaşımında transferrine bağlı olarak bulunur ve transferrin reseptöründen (TfR) 85 kDa'luk bir parçanın ayrılmasıyla oluşur. Dolaşımdaki sTfR, tüm vücuttaki TfR konsantrasyonunun bir göstergesidir (96). Normal koşullar altında sTfR nin ana kaynağı eritroid prekürsörleridir (99). Eritropoezin devamı için, dolaşımdan devamlı bir demir desteğine ihtiyaç vardır. Bu nedenle eritroid proliferasyonunun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Eritroid prekürsörlerinin yüzeyindeki TfR artmasına yol açan durumlar, dolaşımdaki sTfR düzeyinin de yükselmesine neden olurlar. sTfR nin artmasına sebep olan en yaygın sebep, demir eksik eritropoezistir (7). Organizmada, demir eksik eritropoez olmaksızın sadece demir depoları azalmışsa, sTfR seviyeleri artmaz; bu durumun en iyi göstergesi düşük ferritin seviyesidir. Demir eksikliği artarak devam eder ve eritropoez için yeterli demir sağlanamazsa sTfR seviyeleri artmaya başlar. Bu artış, demir eksikliğinin diğer standart ölçümlerinden hiçbirinde değişiklik başlamadan önce olur (97).

sTfR ölçülmesi, özellikle demir depolarının azaldığı gebelik, infant ve okul öncesi dönem de faydalıdır. Bunların önemli bir kısmında anemi olmaksızın demir eksik eritropoez vardır; bu durumu yükselen sTfR seviyeleri gösterir (139). Chouliaras ve ark'ın (140) okul öncesi çocuklarda demir eksikliği anemisi, beta talasemi minör, demir eksikliği gruplarında yaptıkları çalışmada sTfR düzeylerinin, tüm gruplarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. sTfR değerleri en yüksekten en düşüğe doğru sıralandığında demir eksikliği anemisi, beta talasemi minör, demir eksikliği, kontrol grubu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da sTfR seviyeleri kontrol grubuna göre demir eksikliği anemisinde 3 kat, beta talasemi minör grubunda 2 kat yüksek bulunmuştur. Danise ve ark'nın (141) çalışmasında anemi olmaksızın demir eksikliği olanlar ile beta talasemi minörlü hastalarda sTfR düzeyleri benzer olarak saptanmıştır. Demir ve ark (8) ise, demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minörü karşılaştırdıkları çalışmalarında; sTfR seviyelerinin talasemi minör grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Ong ve ark'nın (142) yaptığı başka bir çalışmada, sTfR seviyeleri beta talasemi minörle birlikte demir eksikliği anemisi olanlarda izole demir eksikliği anemisi olanlardan hafif yüksek olarak bulunmuştur; fakat bu yükseklik anlamlı

değildir. Aynı çalışmada beta talasemi minör grubunda sTfR seviyeleri demir eksikliği anemisi grubundan düşük, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubunda sTfR seviyeleri, kontrol ve beta talasemi minör grubundan daha yüksek olarak bulundu. sTfR'nin en yüksek olarak demir eksikliği anemisinde saptanması en fazla eritropoezin bu grupta olduğunu, beta talasemi minör grubunda ise eritropoezin arttığı fakat demir eksikliği anemisindeki kadar fazla olmadığını göstermektedir. Ong ve ark (142) tarafından demir eksikliği anemisi ile talasemi minör ayırıcı tanısında sTfR düzeylerin kullanılabilirliğine ilişkin yapılan çalışmada, sTfR düzeylerinin, hastanın talasemi taşıyıcılığı bilinmeden faydalı olamayacağı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada demir eksikliği anemisinde sTfR düzeyleri beta talasemi minörden daha yüksek çıkmıştır. Çalışmamızda da sTfR seviyeleri demir eksikliği anemisinden yüksek çıkmakla birlikte beta talasemi minörle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Chouliaras ve ark (140) yaptıkları çalışmada beta talasemi minörlü hastaların sTfR düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise (8), sTfR düzeyi, beta talasemi minörde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksektir. Bu sonuç beta talasemi minördeki artmış eritropoezin derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Yine Ong ve ark (142), beta talasemi minörlü hastalarda inefektif eritropoeze bağlı olarak sTfR seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, beta talasemi minör grubunda sTfR seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Genel olarak yapılan çalışmalarda talasemi minörde sTfR düzeylerinin arttığı bildirilse de, Jayarane ve ark'ın (143) yaptığı hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısında sTfR'nin kullanılabilirliği konusundaki çalışmada, sTfR düzeylerinin talasemi grubunda, kontrol ve kronik enflamasyon anemisinden farklı olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada sTfR'nin kronik enflamasyon anemisinde ferritin değerinin 60 µg/l'nin üzerinde olduğunda daha selektif olduğunu vurgulanmaktadır.

Solubl transferrin reseptör düzeyleri kronik enflamasyon ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında da faydalıdır (144). CRP, sadece kronik enflamasyon varlığının faydalı bir göstergesi olabilir. Ayrıca sTfR kronik enflamasyon anemisi ve demir eksikliği anemisi birlikte olduğunda da değerlidir. Bu hastalarda sTfR'nin arttığı görülmektedir (101).

Çalışmamızda, sTfR ile hematolojik ve biyokimyasal demir parametreleri arasındaki korelasyon da araştırıldı. Sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda sTfR ile serum ferritin ve diğer demir durumunu gösteren parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Beta

talasemi minör grubunda ise sTfR, htc ile ters zayıf korelasyon, RDW, ve PLT sayısı ile zayıf direkt korelasyon gösterdi. Diğer hematolojik ve biyokimyasal değerler ile sTfR arasında korelasyon bulunamadı.

Demir eksikliği anemisi grubunda ölçülen sTfR düzeyleri, hb, htc, MCV, MCH, ve MCHC ile anlamlı şekilde ters korelasyon gösterdi ($p<0,001$). Fakat serum demiri ile arasında korelasyon saptanmadı. Demir eksikliği anemisinde aneminin ağırlaşması ile birlikte hemoglobin, hematokrit, MCV, MHC ve MCHC değerleri düşmektedir, eş zamanlı olarak artan eritropoeze bağlı olarak sTfR düzeyleri artmaktadır. Bu sonuçlar Jayarane ve ark'ın (143) yaptıkları çalışma ile benzerdir. Jayarane ve ark, sTfR ile ferritin arasında ters korelasyon olduğunu göstermişlerdir, oysaki bizim çalışmamızda bu anlamlılık gösterilememiştir. Danise ve ark (141) da, çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada sağlıklı çocuklarda sTfR ile serum ferritin ve hemoglobini arasında anlamlı negatif korelasyon varken, MCV arasında; beta talasemi minör grubunda sTfR ile ferritin, hemoglobin ve MCV arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.

Literatürde sTfR ile ferritin arasındaki negatif değişikliklerden faydalanılarak geliştirilen sTfR/ferritin oranının, demir eksikliği derecesini ölçen bir belirteç olduğu bildirilmektedir (97). sTfR/ferritin oranı demir eksikliği anemisinde yüksek değerlere sahipken, kontrol grubu ile beta talasemi minörde düşük değerlerde olduğu bulunmuştur (143). Yapılan diğer çalışmalarda da sTfR ve sTfR/ferritin değerleri, demir eksikliğinin artmasıyla yükselmektedir. Çalışmamızda sTfR/ferritin oranı, literatür ile uyumlu şekilde, anemi grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak bu oran, talasemi minör grubunda kontrol grubuna nazaran daha yüksek olarak saptanmış olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç talasemi minör grubunda artan eritropoeze bağlı olarak sTfR düzeyinin, kontrol grubuna nazaran yine anlamlı ölçüde daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Lopez ve ark (145) demir eksikliği anemisinde sTfR ve sTfR/ferritin seviyelerinin faydalı parametreler olduğunu, fakat demir eksikliği anemisi ve enfeksiyonun birlikte olduğu durumlarda, sTfR/ferritin oranının ferritin artışı nedeniyle önerilmediğini belirtmektedirler.

Kemna ve ark'ın (146) çalışmalarında talasemi majör ve demir eksikliği anemisinde sTfR seviyeleri yükselirken, hepsidin düzeyleri anlamlı ölçüde düşük olduğu bulunmuş; aynı zamanda hepsidin ile sTfR arasında ters yönde kuvvetli korelasyon saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise hepsidin mRNA seviyeleri ile sTfR seviyeleri arasında ters korelasyon saptanmıştır. Bunun artan eritropoetik aktivite ile hepsidin salınımının azalmasıyla ilişkili

olduğu düşünölmüştür (132). Bizim çalışmamızda eritropoetik aktivitenin artmış olduğu durumlar olan demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör grubunda beklenildiği gibi sTfR seviyeleri yüksek bulunmuştur fakat prohepsidin seviyelerinde azalma izlenmemiş olup, sTfR ile prohepsidin arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Camberlein ve ark'ın (147) beta talasemi majörlü hastalarda demir metabolizmasını düzenleyen genler ve hepsidin mRNA'sının salınması üzerine yapmış oldukları çalışmada, hepsidin salınımının iki zıt faktör (eritropoetik aktivite artışı ve demir yüklenmesi) tarafından etkilendiği, bunlardan eritropoetik aktivitenin, demir yüklenmesinden daha kuvvetli düzenleyici bir faktör olduğu ve talasemi majörlü hastalarda hepsidin mRNA düzeylerinin, artan eritropoeze yanıt olarak düştüğu gösterilmiştir.

Üriner hepsidin seviyeleri ile hepatic hepsidin seviyeleri arasında iyi tanımlanmış korelasyon vardır (132). Kearney ve ark (110), talasemi majörlü hastalarda üriner hepsidin seviyelerinin geniş bir aralıkta dağıldığını fakat ortalama hepsidin düzeylerinin normal kontrollerden farklı olmadığını söylemişlerdir. Çalışmamızda da prohepsidin düzeyleri, beta talasemi minör ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur.

Kearney ve ark'ın (110) konjenital kronik anemilerde üriner hepsidin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarında talasemi intermedialı hastalar normal grupla karşılaştırıldıklarında üriner hepsidin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu izlenmiştir. Bu hastalarda barsaktan demir emilimi arttığı için hepsidin seviyeleri düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada hepsidin/ferritin oranı, demir yüklenmesinin derecesini belirlemede, hepsidin salınımının uygun bir ölçümü olarak önerilmektedir. Bu oran, talasemi majör ve intermediada 1'in altında olup kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır. Çalışmamızda değerlendirilen prohepsidin/ferritin oranı, beta talasemi minör grubu ile kontrol grubunda benzerken, demir eksikliği anemisi grubunda her iki grup ile arasında anlamlı farklılık olacak şekilde yüksekti.

Tiker ve ark (148), sağlıklı preterm ve term bebeklerde, tam kan sayımı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, serum ferritini ile prohepsidin ilişkisini araştırmışlardır. Serum prohepsidini ile serum demiri, serum ferritini, transferrin seviyeleri arasında hem term hem de preterm yenidoğanlarda anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda prohepsidin düzeyleri, serum demir parametreleri ile korelasyon göstermedi.

Demir eksikliği anemisinde, hepsidin düzeyi düşmektedir (110,114). Pak ve ark (112), hepsidin üretiminin, anemi ve hipoksiden bağımsız olarak direk eritropoetik aktivite tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubunda

artan eritropoezin göstergesi olarak sTfR seviyeleri, her iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat prohepsidin seviyelerinde azalma beklenirken, prohepsidin düzeyi kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Tsuchihashi ve ark (149) erişkin hemodiyaliz hastalarındaki prohepsidin düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Fakat demir eksikliği olan hemodiyaliz hastalarında prohepsidin seviyeleri demir eksikliği olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Demir eksikliği olanların takibinde demir tedavisi verilmezse prohepsidin seviyelerinin anlamlı olarak düşmeye devam ettiği; demir tedavisinin verilmesi ile prohepsidin seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında fonksiyonel demir eksikliğinde prohepsidin bir belirteç olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.

Kulaksız ve ark (150) ile Hadley ve ark (151), ELİSA yöntemiyle serum prohepsidin düzeylerinin ölçülmesinin direk olarak serum hepsidin düzeyiyle korele olacağını bildirmişlerdir(152). Biz de çalışmamızda hepsidin düzeylerini prohepsidin düzeylerine bakarak tespit etmeye çalıştık. Ancak Ulukol ve ark (153) tarafından demir eksikliği anemisi olan infantlar ile anemik olmayan sağlıklı infantlar arasında prohepsidin düzeylerinin karşılaştırılmasında her iki grupta prohepsidin düzeyleri benzer olarak bulunmuş, ek olarak prohepsidin düzeylerinin gerçek hepsidin düzeylerini yansıtmayabileceği bu nedenle prohormonun klinik amaçlar için faydalı bir belirteç olmayacağı belirtilmiştir. Çalışmamızda da Ulukol ve ark'ın çalışmasına benzer şekilde demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubu arasında prohepsidin seviyeleri açısından fark saptanmamıştır. Brookes ve ark (154) tarafından, hepsidin ELİSA yöntemi kullanılarak fonksiyonel olmayan prekürsör aminoasit kısmının tespit edildiğini ve bu durumun hastalardaki demir parametreleri ile prohepsidin arasında korelasyon gösterilememesinin nedeni olabileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde Roe ve ark (155) da, serum prohepsidin demir metabolizmasında fonksiyonel bir rolü olmadığını bu nedenle faydalı bir belirteç olmadığını söylemişlerdir.

Prohepsidin hepsidin ile korelasyonunun araştırıldığı bir çalışmada (146) yaptığı çalışmada, hepsidin seviyelerinin beklenildiği üzere demir eksikliği anemisi ve talasemi majör grubunda kontrol grubuna göre azaldığı saptanırken, prohepsidin düzeylerinin demir eksikliği anemisi, talasemi majör ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği ve serum prohepsidin düzeyleri ile serum hepsidin düzeyleri arasında da korelasyon olmadığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda tüm gruplar arasında prohepsidin düzeyleri yönünden herhangi bir farklılık olmaması, tüm gruplarda benzer prohepsidin seviyelerinin olması, sTfR ve diğer demir parametreleri ile arasından hiçbir şekilde korelasyon göstermemesi nedeniyle, prohepsidin ölçümünün aktif hepsidin düzeyini yansıtmadığını ve prohepsidin klinikte kullanışlı bir belirteç olmadığını saptadık. Bundan dolayı beta talasemi minör grubunda ve diğer gruplarda gerçek hepsidin düzeylerini tespit edemediğimizi, sTfR ile arasındaki ilişkiyi ortaya koyamadığımızı düşünüyoruz. Çalışma sonuçlarımıza dayanarak, sTfR, sTfR/ferritin oranının vücut demir durumunu göstermede faydalı olabileceğine düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Solubl transferrin reseptör düzeyi hem demir eksikliği anemisinde hem de beta talasemi minörde yüksek bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat, beta talasemi minör grubunda 2 kat artmıştır.

2. Demir eksikliği anemisinin tanısında sTfR'nin sensitivite, spesifitesi oldukça yüksektir. Beta talasemi minörün, kontrol grubundan ayırıcı tanısında sTfR'nin sensitivite, spesifitesi oldukça yüksektir. Fakat demir eksikliğini anemisini, beta talasemi minörden ayırt etmede faydalı bir belirteç değildir.

3. sTfR/ferritin oranının demir eksikliği anemisi grubunda en yüksek olduğu, bunu sırasıyla beta talasemi minör ve kontrol gruplarının izlediği görülmüştür. Bu oran ayırıcı tanıda kullanılabilir.

4. Beta talasemi minör grubunda ise sTfR, htc ile zayıf ters korelasyon; RDW ve PLT sayısı ile zayıf direkt korelasyon, göstermiştir. Diğer hematolojik ve biyokimyasal değerler ile sTfR arasında korelasyon bulunamadı.

5. Demir eksikliği anemisi grubunda sTfR düzeyleri ile hb, htc, MCV, MCH, MCHC ile anlamlı şekilde ters korelasyon göstermiştir. Fakat serum demir ve ferritini ile arasında korelasyon saptanmamıştır.

6. Prohepsidin düzeylerinin her üç grup arasında anlamlı farklılığa sahip olmadığı, tüm gruplarda benzer değerler aldığı görülmüştür.

7. Her üç grupta serum prohepsidin düzeyleri ile, sTfR ve diğer laboratuvar ölçümleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

8. Serum prohepsidin ölçümü aktif hepsidin düzeyini yansıtmayıp, klinikte kullanışlı bir belirteç değildir.

Tablo 11. Beta Talasemi Minör Grubuna Ait Hemogram Sonuçları

Hasta No	RBC x10 ⁴ /µl	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	PLT (X 10 ³)(µL)	WBC (x 10 ³)(µL)
1	6,1	12	37,8	62,2	19,8	31,8	14	411000	8400
2	5,9	10,6	34,1	58,1	18,1	31,1	15,7	403000	8700
3	6	11,7	36,9	61,3	19,4	31,7	17,6	613000	8300
4	5,6	10,4	33,5	59,3	18,5	31,2	16,1	423000	7900
5	6,7	13,1	39,6	59,3	19,6	33	14,1	299000	6400
6	5,8	10,3	32,3	55,6	17,6	31,7	17,8	567000	7800
7	5,9	12,2	38,7	65,9	20,7	31,5	13,5	344000	9600
8	5,9	11,6	36,3	61,3	19,6	31,9	14,3	256000	6500
9	5,7	11,6	37	65,5	20,4	31,2	14,2	357000	6600
10	6,6	12,2	57,2	57,2	18,5	32,2	14,7	485000	10000
11	6	12	38,4	64,3	20,1	31,3	17	317000	6000
12	6	11,7	36,5	60,5	19,3	31,9	17,7	487000	8000
13	5,4	10,2	33,1	61,7	18,9	30,7	15	297000	6100
14	5,8	10,9	34,3	59,1	18,8	31,8	16,5	505000	9800
15	6,5	12,8	39,5	61	19,7	32,4	14,5	377000	7300
16	6,1	12,3	39,2	64,7	20,2	31,2	14	280000	9400
17	5,56	11,7	36,3	65,3	21,1	32,3	15	344000	4500
18	5,4	10,4	33,4	62	19	31,2	14	338000	5800
19	6,54	13,3	42,6	65,2	20,3	31,2	14,6	291000	8400
20	5,2	10,3	31,5	60,1	19,8	32,6	15,5	377000	7000

Tablo 12. Demir Eksikliği Anemisi Grubuna Ait Hemogram Sonuçları

Hasta No	RBC x10 ⁴ /µl	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	PLT (X 10 ³) (µL)	WBC (x 10 ³) (µL)
1	4,6	7,4	25	54,5	16,2	30	18	499000	5400
2	4,6	10,7	32,8	71,1	23,3	32,8	16,9	411000	7400
3	4,28	9,2	28,1	65,6	21,4	32,6	15,9	282000	6000
4	5	11	33,6	66,8	22,3	33,3	14,1	445000	7700
5	4,37	11	33	74,4	25,9	34,8	15	203000	7460
6	4,39	10	30	70,6	23,9	33	21	220000	9090
7	4,66	11	32	68,5	23	34	19	340000	10450
8	4,77	6,5	22,1	46	14	29,4	24	551000	9650
9	4,63	9,4	29,2	63,1	20,3	32,2	20,2	535000	9460
10	4,27	10,3	30,5	71,4	24,1	33,8	16,8	674000	10110
11	4,8	10,8	31,7	66	22,5	34,1	19,3	233000	10700
12	4,53	9,3	28,2	62,3	20,5	33	17,3	311000	10720
13	5,33	7,8	25,3	47,5	14,6	30,8	22,4	694000	10019
14	5,02	10,1	31	62	20,1	32,6	23,1	302000	7340
15	4,54	9,4	29,3	64,5	20,7	32	18	336000	6950
16	4,29	10,5	31	73	24,5	33	16	458000	10750
17	5,33	9,5	30,7	57,5	17,8	21	21	517000	5900
18	4,29	10,3	29,7	69,2	24	34,7	16,6	360000	9920
19	4,25	9,1	27,3	64,2	21,4	33,3	19,3	687000	7730
20	4,97	10,2	31,4	63,2	20,5	32,5	23,6	332000	5530

Tablo 13. Kontrol Grubuna Ait Hemogram Sonuçları

Hasta No	RBC x10 ⁴ /µl	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	PLT (X 10 ³) (µL)	WBC (x 10 ³) (µL)
1	5,15	14,5	41,5	80,6	28,2	35	11,8	401000	5800
2	4,67	12,4	36,6	78,4	26,4	33,7	11,3	309000	6100
3	4,9	12,5	37,4	76,2	25,4	33,3	13,4	326000	6100
4	5,06	13,6	40,7	80,4	27	33,6	13	284000	6900
5	4,52	12,3	36,6	81	27,2	33,6	12,4	365000	5400
6	4,75	14,3	41,5	87,2	30,1	34,5	12,1	320000	5900
7	4,46	11,9	34,5	77,4	26,6	34,4	12,8	259000	8800
8	4,64	13,3	40	86,2	28,7	33,3	12,8	352000	7000
9	4,7	13,7	40,1	85,3	29,1	34,1	13,9	263000	5500
10	4,95	13,7	41,3	83,4	27,6	33,1	13,1	205000	5900
11	5	14,8	43,7	87,4	29,7	34	13,4	214000	5200
12	5,19	13,7	41	79	26,5	33,5	12,8	268000	7300
13	4,75	13,5	40,8	86	28,4	33	11,9	280000	5700
14	5,57	13,9	42	75,3	24,9	33,1	13,3	400000	8400
15	4,41	13	38,2	86,7	29,4	33,9	13,7	248000	6300
16	4,38	12,8	37,5	85,8	29,3	34,2	13,2	287000	6200
17	4,83	13,8	40,6	84	28,5	33,9	12	291000	11700
18	4,79	12,5	36,7	76,6	26	33,9	12,1	287000	10000
19	4,41	12,9	38,4	87,2	29,2	33,5	12,3	303000	6200
20	4,69	12,6	37,6	80,2	26,9	33,6	12,7	236000	5600
21	5,44	16	47,5	87,4	29,4	33,6	12,8	204000	6500
22	5,19	14	40,8	78,7	26,9	34,2	13	311000	11700

Tablo 14. Beta Talasemi Minör Grubuna Ait Biyokimyasal Parametreler

Hasta No	Demir (µg/dl)	TDBK (µg/dl)	TSI (%)	Ferritin (ng/ml)	sTfR (µg/ml)	Prohepsidin (ng/ml)
1	98,5	364,58	27,02	30	1,98	70,36
2	105	330,72	31,75	47,2	3,36	68,36
3	90	387,38	23,23	29,5	3,2	54,13
4	44,1	405,79	10,87	18,9	2,72	73,09
5	138	325	42,46	50,9	1,95	124,77
6	66	333	19,82	26,5	3,01	40,24
7	95	305,1	31,14	29,4	1,04	88,45
8	54,3	335,67	16,18	44,7	2,38	68,69
9	40,9	394,6	10,36	35,6	2,03	64,49
10	74	401,64	18,42	24,2	1,94	109,29
11	59,9	313,36	19,12	25,6	1,64	21,31
12	83	353,32	23,49	37	5,39	92,15
13	86	373,93	23	29,9	1,71	56,1
14	82	426,13	19,24	11,4	2,23	105
15	37,8	336	11,25	86,1	1,72	99,06
16	73,4	292,88	25,06	39,9	1,83	118,35
17	138,6	349,38	39,67	34	2,05	92,15
18	83,4	273,3	30,52	93,2	2,57	71,71
19	23,14	325,36	7,11	65,75	2,86	61,09
20	64	418	15,31	12,8	2,8	78,44
21	40,9	394,6	10,36	35,6	2,03	64,49

Tablo 15. Demir Eksikliği Anemisi Grubuna Ait Biyokimyasal Parametreler

Hasta No	Demir (µg/dl)	TDBK (µg/dl)	TSI (%)	Ferritin (ng/ml)	sTfR (µg/ml)	Prohepsidin (ng/ml)
1	18	461,6	3,9	1,6	8,14	127,54
2	17	439	3,87	9	1,82	125,32
3	59	340	17,35	3,9	2,66	82,55
4	58	481	12,06	4	1,96	56,39
5	30	348	8,62	5	1,16	58,12
6	40	351	11,4	9,1	1,96	28,06
7	32,4	438	7,4	8,3	1,78	46,22
8	24	485	4,95	6	10,49	39,11
9	23,9	555,7	4,3	6,5	3,89	107,84
10	21,1	356,5	5,92	5,2	2,01	55,82
11	28	384	7,29	7,1	2,15	40,02
12	18,1	380	4,76	3	3,15	53,85
13	17,7	418,3	4,23	6,9	4,87	92,15
14	47	452	10,4	7,1	4,41	43,77
15	35	546,8	6,4	8,2	4,31	104,99
16	31	353,3	8,77	7,5	2,23	126,98
17	18	560	3,21	4,1	3,55	82,94
18	43	391	11	5	2,08	74,14
19	32,6	488	6,68	4,9	4,83	60,64
20	21,42	317	6,76	3,8	3,1	111,74

Tablo 16. Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Parametreler

Hasta No	Demir (µg/dl)	TDBK (µg/dl)	TSI (%)	Ferritin (ng/ml)	sTfR (µg/ml)	Prohepsidin (ng/ml)
1	178	334	53,29	71,8	1,39	48,51
2	94	395	23,8	37,2	1,13	88,45
3	103	403	25,56	50,9	1,32	60,19
4	56	335	16,72	38,18	0,66	61,09
5	125	292	42,81	34,85	1,31	48,77
6	139	364	38,19	32,78	1	58,71
7	112	355	31,55	52,4	1,17	86,05
8	78	418	18,66	30,9	1,24	99,5
9	92	299	30,77	40,5	0,8	52,21
10	88	353	24,93	41,9	0,85	77,34
11	125	365	34,25	28,4	1,07	31,32
12	54	341	15,84	16,96	1,22	111,24
13	113	428	26,4	37,3	1,11	101,3
14	84	402	20,9	37,9	1,4	122,06
15	73	384	19,01	26,5	1,9	46,47
16	57	334	17,07	15,84	1,37	89,67
17	125,5	367,16	34,18	33,8	1,11	53,03
18	64,8	409,7	15,83	24,86	1,25	119,93
19	87,9	350,8	25,06	14,27	0,97	58,41
20	92,4	354,1	26,11	36,36	1,45	84,87
21	83,4	433,5	19,25	19,24	1,72	70,36
22	115	404	28,47	18	1,68	47,23

7. KAYNAKLAR

1. Thein SL. Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Haematologica*, 2005; 90(5): 649-60.
2. Şanlılar M. Pediatrik Yaş Grubu Çeşitli Anemik Hastalıkların Ayırıcı Tanısında Serum Solubl Transferrin Reseptörünün Diğer Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.
3. Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization/World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America. *Nutr Rev*, 1997; 55(6): 183-8.
4. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol*, 1999; 106(2): 270-80.
5. 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(31): 19077-81.
6. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med*, 1989; 114(4): 368-77.
7. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood*, 2003; 101(9): 3359-64.
8. Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. Serum transferrin receptor levels in beta-thalassemia trait. *J Trop Pediatr*, 2004; 50(6): 369-71.
9. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 2001; 276(11): 7806-10.
10. Nemeth E, Preza GC, Jung CL, Kaplan J, Waring AJ, Ganz T. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. *Blood*, 2006; 107(1): 328-33.
11. 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 hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002; 110(7): 1037-44.
12. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, Goldberg YP, Sakellaropoulos N, Ganz T, Nemeth E. Hpcidin in iron overload disorders. *Blood*, 2005; 105(10): 4103-5.
13. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, Liu Y, Amariglio N, Rechavi G, Rachmilewitz EA, Breuer W, Cabantchik ZI, Wrighting

- DM, Andrews NC, de Sousa M, Giardina PJ, Grady RW, Rivella S. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*, 2007; 109(11): 5027-35.
14. Filon D, Faerman M, Smith P, Oppenheim A. Sequence analysis reveals a beta-thalassaemia mutation in the DNA of skeletal remains from the archaeological site of Akhziv, Israel. *Nat Genet*, 1995; 9(4): 365-8.
 15. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*, 2001; 79(8): 704-12.
 16. Clegg JB, Weatherall DJ. Thalassemia and malaria: new insights into an old problem. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999; 111(4): 278-82.
 17. Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye' de Talasemiler ve Hemoglobinopatiler. Ed: Arcasoy A, Canatan D, Köse M, Üstündağ M. Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi. 1.basım, s.13-7, Siyah Grafik Matbaacılık Ltd. Şti, Antalya, 2002.
 18. Grosveld F, Dillon N, Higgs D. The regulation of human globin gene expression. *Baillieres Clin Haematol*, 1993; 6(1): 31-55.
 19. Giambona A, Passarello C, Renda D, Maggio A. The significance of the hemoglobin A(2) value in screening for hemoglobinopathies. *Clin Biochem*, 2009; 42(18): 1786-96.
 20. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest*, 2007; 67(1): 11-25.
 21. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları, Anemiler. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. 3. basım, s.1042-64, Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir, 2002.
 22. Gümrük F, Altay C. Talasemiler. *Katkı Pediatrici Dergisi*, 1995; 16(3): 265-86.
 23. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am*, 1992; 76(3): 649-68.
 24. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. *Semin Hematol*, 2001; 38(4): 343-9.
 25. Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 2004; 124(3): 264-74.
 26. Melody JC, Vijay GS, David GN, Stuart HO. The Thalassemias. Ed: Orkin S, Nathan David G, Gingsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, pp.1015-76, W.B. Saunders, Philadelphia, 2009.

27. Treisman R, Orkin SH, Maniatis T. Specific transcription and RNA splicing defects in five cloned beta-thalassaemia genes. *Nature*, 1983; 302(5909): 591-6.
28. Rietti F. Ittero Hemolitico Primitivo. *Atti Accad Sci Med Nat Ferrara*, 1925; 2: 14-19.
29. Wintrobe MM, Mathews E, Pollack R, Dobyns BM. Familial Hemopoietic Disorders In Italian Adolescents and Adults Resembling Mediterranean Disease (Thalassemia). *JAMA*, 1940; 114(16): 1530-8.
30. Valentine WN, Neel JV. Hematologic and Genetic Study of Transmission of Thalessemia (Cooley Anemia= Mediterrean Anemia). *Arch Intern Med*, 1944; 74(3): 185-96.
31. Weatherall DJ. The Thalassemias. Ed: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. *Williams Hematology*. 6 th edition, pp.547-79, McGraw- Hill, New York, 2001.
32. Thompson RB, Odom J, Warrington R, Bell WN. Thalassemia with Complete Absence of Hemoglobin A2 in an Adult. *Acta Haematol*, 1965; 33: 186-90.
33. Ota Y, Yamaoka K, Sumida I, Fujita S, Fujimura T. Homozygous delta-thalassemia first discovered in Japanese family with hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Blood*, 1971; 37(6): 706-15.
34. Galanello R, Podda A, Melis MA, Monne M, Cao A. Interaction between deletion delta-thalassemia and beta zero-thalassemia (codon 39 nonsense mutation) in a Sardinian family. *Prog Clin Biol Res*, 1989; 316B: 113-21.
35. Huisman TH, Punt K, Schaad JD. Thalassemia minor associated with hemoglobin-B2 heterozygosity. A family report. *Blood*, 1961; 17: 747-57.
36. Bunn HF. Subunit assembly of hemoglobin: an important determinant of hematologic phenotype. *Blood*, 1987; 69(1): 1-6.
37. Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol*, 1977; 67(3): 219-26.
38. Pearson HA, Mc FW, King ER. Erythrokinetic studies in thalassemia trait. *J Lab Clin Med*, 1960; 56: 866-73.
39. Mazza U, Saglio G, Cappio FC, Camaschella C, Neretto G, Gallo E. Clinical and haematological data in 254 cases of beta-thalassaemia trait in Italy. *Br J Haematol*, 1976; 33(1): 91-9.
40. Weatherall DJ. Biochemical Phenotypes of Thalassemia in the American Negro Population. *Ann N Y Acad Sci*, 1964; 119(2): 450-62.
41. Pootrakul P, Wasi P, Na-Nakorn S. Haematological data in 312 cases of -thalassaemia trait in Thailand. *Br J Haematol*, 1973; 24(6): 703-12.

42. Gilman JG. The 12.6 kilobase DNA deletion in Dutch beta zero-thalassaemia. *Br J Haematol*, 1987; 67(3): 369-72.
43. Wilkie AO, Zeitlin HC, Lindenbaum RH, Buckle VJ, Fischel-Ghodsian N, Chui DH, Gardner-Medwin D, MacGillivray MH, Weatherall DJ, Higgs DR. Clinical features and molecular analysis of the alpha thalassaemia/mental retardation syndromes. II. Cases without detectable abnormality of the alpha globin complex. *Am J Hum Genet*, 1990; 46(6): 1127-40.
44. Kaltsoya-Tassiopoulou A, Zoumbos N, Loukopoulos D, Fessas P, Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Wood WG, Weatherall DJ. 'Silent' beta thalassaemia and normal HbA2 beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 1980; 45(1): 177-8.
45. Hegde UM, White JM, Hart GH, Marsh GW. Diagnosis of alpha-thalassaemia trait from Coulter Counter 'S' indices. *J Clin Pathol*, 1977; 30(9): 884-9.
46. McClure S, Custer E, Bessman JD. Improved detection of early iron deficiency in nonanemic subjects. *JAMA*, 1985; 253(7): 1021-3.
47. Miguel A, Linares M, Miguel-Borja JM. Red cell distribution width analysis in differentiation between iron deficiency and thalassaemia minor. *Acta Haematol*, 1988; 80(1): 59.
48. England JM, Fraser P. Discrimination between iron-deficiency and heterozygous-thalassaemia syndromes in differential diagnosis of microcytosis. *Lancet*, 1979; 1(8108): 145-8.
49. Mentzer WC, Jr. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*, 1973; 1(7808): 882.
50. Meloni T, Gallisai D, Demontis M, Erre S. Free erythrocyte porphyrin (FEP) in the diagnosis of beta-thalassaemia trait and iron deficiency anaemia. *Haematologica*, 1982; 67(3): 341-8.
51. Kanavakis E, Wainscoat JS, Wood WG, Weatherall DJ, Cao A, Furbetta M, Galanello R, Georgiou D, Sophocleous T. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 1982; 52(3): 465-73.
52. Onur O, Sivri A, Gumruk F, Altay C. Beta thalassaemia: a report of 20 children. *Clin Rheumatol*, 1999; 18(1): 42-4.
53. Robin KO, Robert DC. Hemoglobin Disorders: Thalessemias Syndromes. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 th edition, pp.2033-4, W.B.Saunders, Philadelphia, 2007.

54. El-Nawawy A, Massoud MN, El-Bordiny M, Hegazy S. Evaluation of serum soluble transferrin receptors and erythropoietin levels as indicators for erythropoietic activity among multi-transfused beta-thalassemic patients. *J Trop Pediatr*, 2002; 48(1): 33-8.
55. Janka GE, Mohring P, Helmig M, Haas RJ, Betke K. Intravenous and subcutaneous desferrioxamine therapy in children with severe iron overload. *Eur J Pediatr*, 1981; 137(3): 285-90.
56. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassaemia major. *Prog Clin Biol Res*, 1989; 309: 77-83.
57. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid*, 2002; 12(2): 151-4.
58. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002; 24(4): 291-3.
59. George A, Bhaduri A, Choudhry VP. Development of secondary sex characteristics in multitransfused thalassemic children. *Indian J Pediatr*, 1997; 64(6): 855-9.
60. Wolman IJ, Ortolani M. Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules. *Ann N Y Acad Sci*, 1969; 165(1): 407-14.
61. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*, 1999; 341(2): 99-109.
62. Wonke B. Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol*, 2001; 38(4): 350-9.
63. Mentzer WC, Cowan MJ. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia: the University of California San Francisco experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000; 22(6): 598-601.
64. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. Ed: Orkin S, Nathan David G, Gingsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, pp.521-33, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2009.
65. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World Health Organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr*, 1999; 129(9): 1669-74.
66. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem*, 2003; 49(10): 1573-8.
67. Çetin E. İstanbul'da Yaşayan Çocuk ve Adelosanlarda Anemi Prevalansının Araştırılması İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1997.

68. Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinin Epidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2000; 43(1): 3-10.
69. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne Sütü, İnek Sütü ve Formula İle Beslenenlerde Dokuzuncu Ayda Demir Durumu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 1996; 5: 249-10.
70. Coutinho GG, Goloni-Bertollo EM, Bertelli EC. Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. Sao Paulo Med J, 2005; 123(2): 88-92.
71. Bothwell TH, Baynes RD, MacFarlane BJ, MacPhail AP. Nutritional iron requirements and food iron absorption. J Intern Med, 1989; 226(5): 357-65.
72. Gillooly M, Bothwell TH, Charlton RW, Torrance JD, Bezwoda WR, MacPhail AP, Derman DP, Novelli L, Morrall P, Mayet F. Factors affecting the absorption of iron from cereals. Br J Nutr, 1984; 51(1): 37-46.
73. Brotanek JM, Halterman JS, Auinger P, Flores G, Weitzman M. Iron deficiency, prolonged bottle-feeding, and racial/ethnic disparities in young children. Arch Pediatr Adolesc Med, 2005; 159(11): 1038-42.
74. Ani-Kibangou B, Bouhallab S, Molle D, Henry G, Bureau F, Neuville D, Arhan P, Bougle D. Improved absorption of caseinophosphopeptide-bound iron: role of alkaline phosphatase. J Nutr Biochem, 2005; 16(7): 398-401.
75. Tunnessen WW, Oski FA. Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. J Pediatr, 1987; 111(6): 813-6.
76. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006; 290(2): 199-203.
77. Avcı Z. Karaciğer Nakli Yapılan Çocuklarda Serum Prohepsidin Düzeyinin Eritrosit Göstergeleri, Serum Demir Değişkenleri ve Karaciğer Demir Yoğunluğu İle İlişkisinin Araştırılması. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.
78. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med, 1999; 341(26): 1986-95.
79. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. Türk Pediatri Arşivi, 2009; 44(Sup 1): 14-8.
80. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. N Engl J Med, 1993; 329(3): 190-3.
81. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolism. Pediatr Clin North Am, 2002; 49(5): 893-909.
82. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday 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(5): 789-801.
83. DeMaeyer EM, Dalman PR, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. WHO, Geneva 1989.
84. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005; 289(6): 981-6.
85. Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Govoni G, Gros P. The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999; 111(4): 283-9.
86. 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(3): 191-200.
87. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood*, 1994; 84(6): 1697-702.
88. Gerber MR, Connor JR. Do oligodendrocytes mediate iron regulation in the human brain? *Ann Neurol*, 1989; 26(1): 95-8.
89. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol*, 1999; 105 Suppl(1): 19-26.
90. Yıldız İ, Yüksel L. Kan Hastalıkları. Ed: Onat T. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. 1. basım, s.611-56, Eksen Yayınları, İstanbul, 1996.
91. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18(2): 394-400.
92. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*, 2000; 275(26): 19906-12.
93. Iacopetta BJ, Rothenberger S, Kuhn LC. A role for the cytoplasmic domain in transferrin receptor sorting and coated pit formation during endocytosis. *Cell*, 1988; 54(4): 485-9.
94. Huebers H, Csiba E, Huebers E, Finch CA. Molecular advantage of diferric transferrin in delivering iron to reticulocytes: a comparative study. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1985; 179(2): 222-6.
95. Matsuda A, Bessho M, Mori S, Takeuchi T, Abe T, Yawata Y, Mori H, Omine M, Nakamura Y, Furusawa S, Maeda T, Haginosita S, Hirasawa Y, Kinugasa E, Akizawa T, Kawakami N, Nagata A, Hirashima K. Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases: the first multi-institutional joint study in Japan. *Haematologia (Budap)*, 2002; 32(3): 225-38.

96. R'Zik S, Beguin Y. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors. *Exp Hematol*, 2001; 29(6): 677-85.
97. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*, 1990; 75(9): 1870-6.
98. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med*, 1993; 44: 63-74.
99. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*, 2008; 83(11): 872-5.
100. Nielsen OJ, Andersen LS, Hansen NE, Hansen TM. Serum transferrin receptor levels in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest*, 1994; 54(1): 75-82.
101. Asobayire FS, Adou P, Davidsson L, Cook JD, Hurrell RF. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infections: a study in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr*, 2001; 74(6): 776-82.
102. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*, 2008; 93(1): 90-7.
103. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*, 2005; 106(6): 2196-9.
104. 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(10): 3776-81.
105. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H, Ishikawa I. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using Protein Chip System. *Blood*, 2006; 108(4): 1381-7.
106. De Domenico I, Ward DM, Musci G, Kaplan J. Iron overload due to mutations in ferroportin. *Haematologica*, 2006; 91(1): 92-5.
107. Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması. *Türk Hematoloji Derneği 6. İlk Basamak Kursu Bildiri Kitabı*, s. 9-15. *Türk Hematoloji Derneği İlk Basamak Kursu*, Ankara, 16 Ekim 2007.
108. 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 hepcidin. *J Clin Invest*, 2004; 113(9): 1271-6.

109. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood*, 2007; 110(6): 2182-9.
110. 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(1): 57-63.
111. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol*, 2008; 15(3): 169-75.
112. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*, 2006; 108(12): 3730-5.
113. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res*, 2006; 55(6): 667-74.
114. 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(5): 583-8.
115. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, Nizet V, Johnson RS. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*, 2007; 117(7): 1926-32.
116. Choi JW, Pai SH. Reticulocyte subpopulations and reticulocyte maturity index (RMI) rise as body iron status falls. *Am J Hematol*, 2001; 67(2): 130-5.
117. Suominen P, Virtanen A, Lehtonen-Veromaa M, Heinonen OJ, Salmi TT, Alanen M, Mottonen T, Rajamaki A, Irjala K. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor in children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem*, 2001; 47(5): 935-7.
118. Gümrük F, Altay C. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1995; 16(3): 265-86.
119. Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. *Am J Dis Child*, 1979; 133(3): 315-22.
120. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr*, 2004; 93(10): 1391-6.
121. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, Wolf AW, Urrutia JJ. Developmental deficits in iron-deficient infants: effects of age and severity of iron lack. *J Pediatr*, 1982; 101(6): 948-52.

122. Pollitt E. The developmental and probabilistic nature of the functional consequences of iron-deficiency anemia in children. *J Nutr*, 2001; 131(2): 669-75.
123. Youdim MB, Grahame-Smith DG, Woods HF. Some properties of human platelet monoamine oxidase in iron-deficiency anaemia. *Clin Sci Mol Med*, 1976; 50(6): 479-85.
124. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*, 2003; 112(4): 846-54.
125. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma Nöbetli Çocuklarda Demir Tedavisinin Önemi. *Ege Pediatri Bülteni*, 2003; 10(2): 61-4.
126. Wharton BA. Iron Deficiency. Ed: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V. *Pediatric Hematology*. 2 th edition, pp.127-44, Churchill London, Livingston, 1999.
127. Robin KO, Robert DC. Diseases of the Blood. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 th edition, pp.1630-4, W.B.Saunders, Philadelphia, 2004.
128. Lanzkowsky P. Hematologic Reference Values. Ed: Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 3 th edition, pp.751-73, Academic Press, California, 2000.
129. R'Zik S, Loo M, Beguin Y. Reticulocyte transferrin receptor (TfR) expression and contribution to soluble TfR levels. *Haematologica*, 2001; 86(3): 244-51.
130. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol*, 1999; 105 Suppl (1): 19-26.
131. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2004; 16(3): 327-45.
132. Kattamis A, Papassotiriou I, Palaiologou D, Apostolakou F, Galani A, Ladis V, Sakellaropoulos N, Papanikolaou G. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica*, 2006; 91(6): 809-12.
133. Urrechaga E. Red blood cell microcytosis and hypochromia in the differential diagnosis of iron deficiency and beta-thalassaemia trait. *Int J Lab Hematol*, 2009; 31(5): 528-34.
134. Lafferty JD, Crowther MA, Ali MA, Levine M. The evaluation of various mathematical RBC indices and their efficacy in discriminating between thalassemic and non-thalassemic microcytosis. *Am J Clin Pathol*, 1996; 106(2): 201-5.

135. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin Chem*, 2000; 46(8 Pt 2): 1284-90.
136. Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS, Seighali F, Rashidi A. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients. *Pak J Biol Sci*, 2009; 12(5): 473-5.
137. Roberts GT, El Badawi SB. Red blood cell distribution width index in some hematologic diseases. *Am J Clin Pathol*, 1985; 83(2): 222-6.
138. Romero Artaza J, Carbia CD, Ceballo MF, Diaz NB. (Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias). *Medicina (B Aires)*, 1999; 59(1): 17-22.
139. Lozoff B, Lu Angelilli M, Zatakia J, Jacobson SW, Calatroni A, Beard J. Iron status of inner-city African-American infants. *Am J Hematol*, 2007; 82(2): 112-21.
140. Chouliaras GL, Premetis E, Tsiftis G, Drosatou P, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Lycopoulou L. Serum transferrin receptors: Distribution and diagnostic performance in pre-school children. *Blood Cells Mol Dis*, 2009; 43(2): 163-8.
141. Danise P, Maconi M, Morelli G, Di Palma A, Rescigno G, Esposito C, Avino D, Talento B. Reference limits and behaviour of serum transferrin receptor in children 6-10 years of age. *Int J Lab Hematol*, 2008; 30(4): 306-11.
142. Ong KH, Tan HL, Tam LP, Hawkins RC, Kuperan P. Accuracy of serum transferrin receptor levels in the diagnosis of iron deficiency among hospital patients in a population with a high prevalence of thalassaemia trait. *Int J Lab Hematol*, 2008; 30(6): 487-93.
143. Jayarane S, Sthaneshwar P. Serum soluble transferrin receptor in hypochromic microcytic anaemia. *Singapore Med J*, 2006; 47(2): 138-42.
144. 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(4): 385-90.
145. Angeles Vazquez Lopez M, Molinos FL, Carmona ML, Morales AC, Munoz Vico FJ, Munoz JL, Munoz Hoyos A. Serum transferrin receptor in children: usefulness for determinating the nature of anemia in infection. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006; 28(12): 809-15.
146. 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(3): 339-46.

147. Camberlein E, Zanninelli G, Detivaud L, Lizzi AR, Sorrentino F, Vacquer S, Troadec MB, Angelucci E, Abgueguen E, Loreal O, Cianciulli P, Lai ME, Brissot P. Anemia in beta-thalassemia patients targets hepatic hepcidin transcript levels independently of iron metabolism genes controlling hepcidin expression. *Haematologica*, 2008; 93(1): 111-5.
148. 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(4): 293-7.
149. Tsuchihashi D, Abe T, Komaba H, Fujii H, Hamada Y, Nii-Kono T, Tanaka M, Fukagawa M. Serum pro-hepcidin as an indicator of iron status in dialysis patients. *Ther Apher Dial*, 2008; 12(3): 226-31.
150. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut*, 2004; 53(5): 735-43.
151. Hadley KB, Johnson LK, Hunt JR. Iron absorption by healthy women is not associated with either serum or urinary prohepcidin. *Am J Clin Nutr*, 2006; 84(1): 150-5.
152. Jayarane S, Sthaneshwar P, Sokkalingam S. Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis. *Pathology*, 2009; 41(2): 178-82.
153. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels and relationship with ferritin in healthy non-anaemic infants. *Acta Haematol*, 2007; 118(2): 70-2.
154. Brookes MJ, Sharma NK, Tselepis C, Iqbal TH. Serum pro-hepcidin: measuring active hepcidin or a non-functional precursor? *Gut*, 2005; 54(1): 169-70.
155. Roe MA, Spinks C, Heath AL, Harvey LJ, Foxall R, Wimperis J, Wolf C, Fairweather-Tait SJ. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men; and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment, or pregnant women. *Br J Nutr*, 2007; 97(3): 544-9.