

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ, ANEMİK ROMATOİD ARTRİT VE ANEMİK
KARACİĞER SİROZU OLGULARINDA SERUM DEMİR
PARAMETRELERİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

108238

Uzmanlık Tezi

Dr. Perihan Özkan
İSTANBUL - 2001

P. Özkan

TEŐEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken baŐta İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Hüsrev Hatemi olmak üzere, eğitime katkıda bulunmuş olan bütün değerli hocalarıma, bu tez çalışmasını yöneten Sayın Hocam Prof. Dr. Teoman Soysal'a, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımcı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Abdullah Sonsuz'a, laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Ph. Dr. Huriye Balcı'ya, değerli meslektaşlarım Dr. Beytullah Yıldırım'a, Dr. Emre Özlüer'e ve Dr. Özlem Sofu'ya, Hepatoloji, Romatoloji, Hematoloji bilim dallarında görevli asistan, hemşire ve personele, sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim Dt. Haluk Gümüşkaya ve sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Perihan Özkan

KISALTMALAR

sTfR: Solubl Transferrin Reseptörü

Fe: Demir

SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi

TS: Transferrin Satürasyonu

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)

RDW: Red Cell Distribution Width

Plt: Platelet

Sedim: Sedimentasyon

CRP: C- Reaktif Protein

RA: Romatoid Artrit

FA: Folik Asit

NSAID: Non steroidal Antiinflammatory Drug

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-4
2. HASTALAR VE YÖNTEM.....	5-7
3. BULGULAR.....	8-23
4. TARTIŞMA.....	24-28
5. ÖZET.....	29-30
6. SUMMARY.....	31-32
7. KAYNAKLAR.....	33-38

GİRİŞ ve AMAÇ

Çevre kanında Hb miktarının kişinin yaş ve cinsiyetine göre normal kabul edilen değerlerin altına inmesi anemi olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü erişkin erkeklerde Hb< 13 g/dL, erişkin kadınlarda ise Hb<12g/dL olması durumunu anemi olarak tanımlamıştır.(1).

Dünya genelinde anemilerin en yaygını ve pratik hekimlikte en fazla karşılaşılanı demir eksikliği anemisi; dünya nüfusunun %30'unu etkilediği tahmin edilmekte olup, 1994 yılında yapılan bir çalışmada tahminen dünyada 500 milyon insanın demir eksikliği anemisi olduğu belirtilmiştir (2). Demir eksikliği anemisinde etiolojide sık karşılaşılan nedenler arasında menometroraji, gastrointestinal sistem kaynaklı kanamalar, diyetle yetersiz alım, hamilelik, gastrik aklorhidri, gastrojejunostomi sayılabilir (3). Günlük pratikte anemili bir olguda düşük serum demir seviyesi, yüksek serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), ferritin düzeyinde azalma (<15ng/mL), transferrin saturasyonunda düşme (<%16) varlığı gibi bulgular demir eksikliği anemisinin tanısında en sık kullanılan parametrelerdir.

Kronik hastalık anemisi demir eksikliğinden sonra en sık rastlanan anemi nedenidir. Gelişiminde rol oynayan faktörler makrofajlardan plazmaya demir akımının bozulması eritrosit yaşam süresinin hafifçe azalması, kemik iliğinin bu hemolizi kompanse edememesi, eritropoetinin rölatif eksikliği, sitokinler nedeniyle eritropoezin inhibisyonudur. Kronik hastalık anemisi hospitalize hastalarda en çok görülen anemi çeşidi olup Hct genellikle %25-35 arasında bulunur, daha seyrek olarakta %5 vakada %20'nin altındadır. Kronik hastalık anemisi tanı kriterleri (3,4);

- Düşük demir seviyesi,
- Düşük serum demir bağlama kapasitesi,
- Ferritin değerinin normal yada yüksek olması,
- Transferrin saturasyonu=%10-%20 arası olmasıdır.

Sıkça karşılaşılan diğer bir anemi türü ise karaciğer hastalıklarında oluşan anemidir ve kronik karaciğer hastalarının yaklaşık %75'inde görülür (4). Bunun nedeni progressif lipoprotein anormalliği ve buna bağlı olarak eritrosit membranında lipid depolanmasıyla normositik normokromik eritrositlerin makrositlere ve de akantositlere dönüştürülmesi, dalakta akantositlerin sferositlere çevrilmesi ile esnekliğini ve yapısını kaybeden eritrositin yaşam süresinin kısalmasıdır.

Demir eksikliği anemisi karaciğer hastalıklarında varislerden ve/veya koagülasyon faktörlerinin defektif sentezinden dolayı oluşan kanamalar nedeni ile oluşmaktadır. Kronik hastalıklarda ise (örn. romatoid artrit) NSAID kullanımına bağlı gastrointestinal kanama nedeniyle kombine demir eksikliği anemisi sık görülmektedir (3).

Modern tıp sayesinde anemiyi göstermek basit laboratuvar tetkikleriyle mümkündür; fakat yukarıda belirtildiği gibi kombine anemilerin bir arada bulunduğu durumlarda tanı zorlaşmakta, ek tetkiklere gerek duyulmaktadır.

Düşük demir seviyesi demir eksikliği anemisini belirlemede tek başına tanısız olmayıp bununla birlikte MCV, transferrin saturasyonu, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinin de belirlenmesi gerekmektedir. Fakat bu parametreler infeksiyon, inflamasyon, kanser ve karaciğer hastalığı gibi diğer birçok nedenden de etkilendiği için bu durumlara eşlik eden demir eksikliği anemisi tanısında yardımcı olamamaktadır (3). Örneğin karaciğer harabiyetinde ferritin deposu boşalarak serum ferritin düzeyi artabilmekte (5,6-11) romatoid artritte ferritin bir akut faz reaksiyonu neticesinde, demir eksikliği olduğu halde, yüksek bulunabilmektedir (5,12). Kronik hastalık anemisinin 2/3'ü normositer, 1/3'ü mikrositer anemi şeklinde karşımıza çıkar. Karaciğer hastalarında megaloblastik değişim nedeniyle demir düşük olduğu halde genelde MCV>100fl. olduğundan bu parametreden de yararlanılamamaktadır. Transferrin saturasyonu akut ve kronik inflamasyonda demir eksikliği anemisinde görülen düzeylere (<%16) inebilmektedir (4). Ayrıca yaşlı hastalarda ferritin

düzeıi gençlere göre daha yüksek bulunmaktadır. İşte tüm bu nedenlerden ötürü siroz veya kronik bir hastalığa eşlik eden demir eksikliği anemisinin kesin tanısında altın standart olarak nitelendirilen kemik iliği demir boyaması invazif bir işlem olduğundan daha pratik, noninvazif ve güvenilir bir parametreye ihtiyaç duyulmuştur (3). Bu parametre "serum solubl transferrin reseptör "düzeyidir.

Serum sTfR düzeyinin kronik hastalıklardan etkilenmediği pek çok çalışmada gösterilmiştir (5,13-18). Ancak bu parametrenin sirozdan da etkilenmediğini gösteren çalışma sayısı çok azdır (19).

Serum sTfR düzeyi erişkinde demir eksikliği anemisinde güvenilir bir veridir (20,21). Akut faz yanıtı olarak ferritini yüksek anemik hastaların değerlendirilmesinde önem taşır (22-26).

Bu reseptör bir transmembran proteiniıdır. Hüresel demir alımı sTfR aracılığıyla gelişen endositozla oluşur. Bu endositik döngü esnasında TfR'nin eksternalizasyonu ile serumda TfR'nin sitoplazmik ve transmembran domainlerinden yoksun solubl formu oluşur. Serum sTfR konsantrasyonu, total vücut transferrin reseptör düzeyini yansıtır (27- 34). Demir düzeyindeki düşüşe hücrelerin ilk cevabı transferrin reseptör sentezinin artışıdır. Transferrin reseptörleri muhtemelen tüm hücreler üzerinde bulunur, fakat miktarları farklıdır. İmmatür eritroid hücreler, plasental doku ve hızlı bölünen hücreler üzerinde bol miktarda bulunmaktadır (27).

Serum sTfR düzeyi ferritinin aksine, kronik hastalıklar ve karaciğer sirozundan etkilenmediği için bu hastalarda yüksek serum sTfR düzeyi saptandığında demir tedavisine başlanmalıdır (35). Nagral ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik karaciğer hastalığında demir eksikliği tanısında sTfR duyarlılığı %91.6, özgüllüğü %84.6 bulunmuştur (36).

Serum sTfR'ü kronik karaciğer hastalığında aneminin tedavi edilebilir sebebinin tayininde, yine anemik RA'larda demir eksikliği anemisinin saptanmasında yararlı bir parametredir (37 - 38). Çok az miktarda kan örneği test için yeterli olup sTfR, ferritin ve transferrin aynı aparatta 15 dakika içinde değerlendirilebilmektedir (39). Referans aralığı cinsiyet ve yaşla farklılık göstermez (39). Sadece zencilerde ve deniz seviyesinden yüksek yerlerde yaşayanlarda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur . Serum sTfR seviyesindeki artış, boşalmış demir depolarının en duyarlı göstergesidir ve kolayca ELİSA yöntemi ile ölçülebilir (39 - 40).

Bu tez çalışmasında; demir eksikliği anemili, anemik romatoid artritli ve anemik karaciğer sirozlu hastalarda sTfR düzeyinin diğer demir parametreleriyle ilişkisinin gösterilmesi ve demir eksikliği anemisinin tanısında altın standart olarak bilinen fakat invaziv bir işlem olan kemik iliği demir boyaması işlemine alternatif bir yöntem olabilecek sTfR düzeyinin bu hastalık gruplarındaki seyri değerlendirilmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ağustos 2000-Nisan 2001 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran demir eksikliği anemisi tanılı 18 hastayı, Romatoloji Bilim Dalı'nda izlenen romatoid artrit ve anemi tanılı 18 hastayı , Hepatoloji Bilim Dalı'nda izlenen anemili 18 karaciğer sirozu olgusu ile yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından uyumlu 18 kişilik sağlıklı bireyleri kapsamaktadır. Kontrol grubu olarak Genel Dahiliye polikliniğine nonspesifik şikayetlerle başvuran, yapılan muayene ve tetkikler sonucu herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan kişiler ile sağlıklı fakülte öğrencileri alınmıştır. Tüm gruplara bunun bir tez çalışması olduğu söylenmiş ve onayları alınmıştır.

Hastaların çalışmaya alınmasında gruplar arasında eşitlik bozulmamak kaydıyla yaş ve cinsiyette bir kısıtlama yapılmamıştır. Fakat hemakromatoza veya alkole bağlı karaciğer sirozu olanlar (alkol kullanımında transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyinde artma olması nedeniyle) (41,42) , romatoid artrit tedavisinde metotreksat kullananlar, son 3 ay içinde demir preparatı kullanmış olanlar, hipotroidisi olanlar, dehidratasyon bulgusu olan hastalar ve alkol kullanımı gibi inceleme parametrelerinde değişikliğe neden olduğu bilinen ek özelliklere sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma kapsamındaki hastaların 12'si erkek, 42'si kadın olup, yaşları 19-73 arasında değişmektedir(ortalama=40,5±13,6). Kontrol grubunu oluşturan kişilerin ise 6'sı erkek, 12'si kadın olup, yaşları 19-65 (ortalama:37.4±16.2) arasında değişmektedir.

Çalışmada;

1. Grup: Demir eksikliği anemisi olan hastalar,
2. Grup: Kronik hastalık anemili romatoid artrit hastaları,
3. Grup: Anemisi olan karaciğer sirozlu hastalar,
4. Grup: Sağlıklı kontrollerden oluşmuştur.

Çalışmaya dahil edilen her olgudan demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, VitB12, folik asit, CRP, TSH, üre, kreatinin, ALT ve albumin tayini için düz tüpe, sedimentasyon ölçümü için sitratlı tüpe ve hemogram için EDTA'lı tüplere kan alınmış ve tüm tetkikler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır ayrıca tüm hastalardan periferik yayma yapılmış ve Hematoloji Bilim Dalı Servis Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir. Üre, kreatinin, ALT, albumin, CRP parametreleri Olympus Au 800 otoanalizöründe çalışılmış, testlerde Diasis Diagnostic Systems (dds) kitleri kullanılmıştır. Demir, demir bağlama kapasitesi; Hitachi-704 otoanalizörde çalışılmış ve testlerde Roche Diagnostics GmbH kitleri kullanılmıştır. Ferritin, Magia 8000 otoanalizörde çalışılmış teslerde Biotrol Diagnostic kitleri kullanılmış, TSH değeri CIBA-CORNING (ACS-180) otoanalizörde çalışılmış ve Bayer Vital GmbH kitleri kullanılmıştır. Tüm olguların tam kan sayımları aynı kan sayım cihazı (Beckman Coulter analizör) ile çalışılmıştır. Tüm bu kan parametreleri, hastalardan kan örneklerinin alındığı gün çalışılmış, sTfR düzeyi için ayrılan serumlar bu parametrenin çalışıldığı tarihe kadar -70°C'de saklanmıştır. sTfR tayininde immunoassay (ELISA) (R&D Quantikine™ IVD™) kitleri kullanılmıştır.

Çalışma parametrelerinin normal değer aralıkları:

Hb:12-16 g/dL (kadınlar)

14-18 g/dL (erkekler)

MCV:81-99 fl (kadınlar)

80-94 fl (erkekler)

RDW:%11.5-15.5

Fe:55-158 mic/dL

FeBK:250/400 mic/dL

Transferrin saturasyonu : $(Fe / TDBK \times 100 \%)$: 20 – 45 %

Ferritin:20-220 ng/ml (menapoz öncesi kadınlar)

20-340 ng/ml (menapoz sonrası kadınlar)

20-495 ng/ml (erkekler)

VitB12 düzeyi:200-950 pg/mL

Folik asit düzeyi:3-17 ng/mL

CRP:0-8 mg/L

TSH:0.35-5.5 μ U/mL

*sTfR: 51,6 \pm 17,0 nM/L

*Çalışmada kullanılan kitin çalışma kontrol grubunda verdiği ortalama aralıklardır.

Verilerin istatistiksel analizinde hastaların yaş dağılımının belirlenmesinde Kruskal-Wallis, cinsiyet dağılımının belirlenmesinde Kikare testi, gruplar arası kıyaslamalarda ANOVA ve grupların kendi içerisindeki değerlendirilmelerinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı ile ilgili veriler **Tablo-1** de görülmektedir. Bu özellikleri bakımından araştırma gruplarının gerek kendi içerisinde gerekse sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir farklılığı bulunmamaktadır.

	Demir Eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer Sirozu	Sağlıklı kontrol
Erkek	4	3	5	6
Kadın	14	15	13	12
Toplam	18	18	18	18
Yaş ortalaması ve SS	37,3±13,5	42,8±15,8	41,6±11,2	37,4±16,2

Tablo-1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları

Hasta ve kontrol gruplarına ilişkin veriler **Tablo-2** (demir eksikliği anemisi), **Tablo-3** (romatoid artrit), **Tablo-4** (karaciğer sirozu), **Tablo-5'** de (sağlıklı kontrol grubu) toplu olarak sunulmuştur.

Olgu No:	Cinsiyet:	Yas:	Hb:	Hct:	MCV:	RDW:	PLT:	Vit.B12:	Folik Asit:	Sedim.:	CRP:	TSH:	Demir:	SDBK:	Trans.Sat.:	Ferritin:	sTfR:
1	K	19	8,8	28,2	55,4	18,1	474000	281	6	10	0,1	2,7	17	412	4,1	2,1	263
2	K	42	9,1	28,4	69,1	18,6	392000	568	5	15	0,6	1,58	25	411	6	5,2	150
3	K	34	7,7	25,6	67,5	17,3	433000	321	8,6	14	2,1	2,97	26	414	6,2	6,1	135
4	E	40	10,8	32	70,6	17,6	369000	227	8,7	20	0,5	4,6	29	484	5,9	10,4	170
5	K	45	9,6	29,7	71	16,7	316000	513	7,7	15	2,5	3,9	28	458	6,1	8,4	170
6	K	67	9,2	28,9	65,6	16,8	324000	351	3,8	37	0,1	1,6	29	352	8,2	10,8	94
7	K	23	7,3	23,9	57,1	20,1	369000	274	7,5	9	1,1	1,45	24	393	6,1	6,2	125
8	K	19	9	27,5	79,4	13,7	219000	405	5,7	15	1	2,11	15	421	3,5	3,4	260
9	K	29	11	34,2	76,2	12,9	255000	422	9,5	9	2,8	2,65	22	401	5,4	5,7	95
10	K	19	10,7	34,1	76,3	16,5	305000	792	7,2	38	9,1	5,5	16	388	4,1	11,9	100
11	E	54	8,3	25,5	64,7	15,9	368000	363	4,6	25	1,2	2,6	19	412	4,6	2,2	200
12	K	52	8,5	27	68,9	17,5	397000	722	9,8	31	3,1	1,7	40	455	8,7	6,9	230
13	K	29	10,6	31,5	75,3	15,6	147000	371	9,5	20	3,2	0,9	39	459	8,4	11,2	90
14	K	50	7,3	24,2	54,4	19,8	323000	248	6,5	31	11,1	3,7	62	484	12,8	<2	>300
15	E	42	8,8	28,1	63,7	15,3	400000	440	5,7	22	3,4	1,7	55	513	10,7	<2	260
16	K	40	10,3	32	76,7	20,6	340000	324	7,4	30	5,2	2,6	33	373	8,8	11,8	76
17	K	40	9,5	29,8	63,1	18,1	294000	368	5,8	44	7,8	0,9	34	495	6,8	10,3	148
18	E	28	11,1	34,9	75	13,2	206000	254	5,3	28	6,4	3,7	28	444	6,3	2,8	74
Ortalama		37,33	9,31	29,19	68,33	16,91	329500	402,44	6,91	22,94	3,41	2,6	30,06	431,61	6,82	6,63	155
Standart Sapma(±)		13,52	1,24	3,37	7,60	2,23	83374,6	157,63	1,81	10,63	3,26	1,28	12,64	44,72	2,41	3,72	66,4

Tablo-2: Demir eksikliği anemili olgulara ilişkin veriler

Olgu No	Cinsiyet:	Yas:	Hb:	Hct:	MCV:	RDW:	PLT:	Vit.B12:	Folik Asit:	Sedim.:	CRP:	ISH:	Demir:	SDBK:	Trans.Sat.:	Ferritin:	sTFR:
1	K	40	10,1	30,3	81,3	15,9	497000	326	18,6	45	5,2	1,62	26	259	10	78,6	74
2	K	32	10,3	31,4	75	16,2	306000	265	6,7	115	1,6	5,16	47	207	22,7	41	71
3	K	64	9,5	30,4	86,4	20,7	326000	250	3	52	0,1	0,17	34	297	11,4	85	76
4	K	56	11,8	33,4	86,8	12,1	243000	258	6,4	32	0,3	0,47	53	323	16,4	49	75
5	K	31	10,7	31,8	81,1	15,4	589000	880	3,4	42	3,6	1,18	48	309	15,5	79	80
6	K	27	8,6	26,6	63,4	21,1	440000	1429	9,1	96	9,5	0,23	21	256	8,2	1480	235
7	E	33	9,3	28	85,3	13,8	641000	235	5,2	115	43	0,42	53	330	16	347	34
8	K	25	11	35	83,5	15,8	525000	482	3,6	72	25,8	2,16	53	301	17,6	105	85
9	K	42	10,5	31,1	88,3	14,4	277000	850	6,2	45	1,1	2,88	56	302	18,5	137	54
10	K	21	9,9	29,9	77,5	15,2	558000	260	24	130	104	1,91	27	209	12,9	433	120
11	K	37	11,2	34,4	80	14,1	272000	380	4	39	0,3	0,5	46	249	18,4	21	85
12	K	29	11	32,6	82,3	14,6	367000	205	7	100	56,1	1,32	42	229	18,3	24	85
13	K	57	10,1	30,2	74,2	15,3	346000	622	2,5	47	69,6	5,08	28	249	11,2	257	70
14	K	73	10,6	30,3	86,7	18,2	183000	880	21,7	63	98,9	0,3	51	247	20,6	256	69
15	E	53	8,6	24,8	86,1	19,8	377000	300	12,3	142	7,9	2,9	47	228	20,6	133	83
16	K	52	9,6	28,3	79,2	16	398000	495	3	64	70,9	0,03	34	227	14,9	183	42
17	K	67	8,3	26,3	71,3	19	386000	294	11,8	78	37,1	1,28	26	205	12,6	30	73
18	E	32	8,6	25,4	80,5	18,4	143000	239	4,8	94	84,7	1,55	40	233	17,1	687	60
Ortalama		42,8	9,98	30	80,49	16,44	381889	480,56	8,51	76,16	34,4	1,62	40,67	258,89	15,71	245,86	81,7
Standart Sapma(±)		15,8	1,02	2,97	6,41	2,53	138870	331,59	6,63	34,08	37,2	1,55	11,42	41,11	3,99	353,16	42,5

Tablo-3: Romatoid artritli olgulara ilişkin veriler

<u>Olgu No:</u>	<u>Cinsiyet:</u>	<u>Yas:</u>	<u>Hb:</u>	<u>Hct:</u>	<u>MCV:</u>	<u>RDW:</u>	<u>PLT:</u>	<u>Vit.B12:</u>	<u>Folik Asit:</u>	<u>Sedim.:</u>	<u>CRP:</u>	<u>TSH:</u>	<u>Demir:</u>	<u>SDBK:</u>	<u>Trans. Sat.:</u>	<u>Ferritin:</u>	<u>sTfR:</u>
1	E	42	10,9	30,7	95,5	12,7	68000	1259	3,8	24	7,6	1,54	56	198	28	260	63
2	K	26	9,4	28,5	82,3	17	90000	946	3,3	56	3,1	2,42	42	258	16,2	263	71
3	K	56	11,1	31	89,2	16,3	54000	888	12,4	26	9,1	0,18	44	176	25	329	72
4	K	42	11,8	33,8	82,1	13,1	86000	666	7,4	30	2	0,38	46	306	15	73	80
5	K	65	9,8	28,1	99,9	18,8	119000	3597	6,8	67	12,8	0,81	81	134	60	669	73
6	E	52	9,4	27	91,2	14,1	91000	1263	7	42	13,5	2,16	33	195	16,9	74	55
7	K	48	10,9	31	101,4	15,5	68000	1320	8,2	28	3,7	0,61	62	144	43	480	44
8	K	36	10,8	31,7	81,5	19,1	78000	1387	3,7	32	4,4	3,65	65	202	32	58	41
9	K	33	8,2	22,6	87,9	23,1	31000	1754	5,5	30	3,7	0,37	100	262	38,1	639	70
10	E	43	9,9	28,7	96,7	14,3	35000	1513	7,5	18	0,5	1,74	57	306	18,6	25	130
11	E	48	11,3	32,3	103,8	17,6	87000	2122	9,1	64	17,9	0,2	113	320	35,3	202	61
12	K	30	8,3	24,2	78,8	15,2	17000	1056	9,1	51	0,1	1,91	36	254	14,1	19	225
13	E	40	11	32,2	91	16,4	44000	487	10,7	32	0,5	0,88	69	239	28,8	25	121
14	K	36	11,4	33,1	99,4	15,7	64000	1741	7,7	13	3,6	2,11	68	245	27,7	664	80
15	K	19	9,8	28,6	97	15	28000	1015	4,9	54	0,5	2,25	60	336	17,8	27	173
16	K	37	9,7	29,7	71,5	21	31000	594	5	43	3,2	1,87	26	247	10,5	53	170
17	K	42	11,5	35,2	97,8	15	94000	1659	16,5	45	29	0,85	75	241	31,1	226	89
18	K	54	9,2	26,3	96,9	15,4	100000	2400	7,5	72	11,7	0,57	96	165	58,1	1566	67
Ortalama		41,61	10,24	29,71	91,33	16,41	65833,33	1425,94	7,56	40,39	7,05	1,36	62,72	234,89	28,68	314	93,61111
Standart Sapma(±)		11,25	1,09	3,31	8,0	2,69	29536,12	745,95	3,29	17,28	7,57	0,96	23,85	59,58	14,27	388,13	50,44291

Tablo-4: Karaciğer sirozu olgularına ilişkin veriler

<u>Olgu No:</u>	<u>Cinsiyet:</u>	<u>Yas:</u>	<u>Hb:</u>	<u>Hct:</u>	<u>MCV:</u>	<u>RDW:</u>	<u>PLT:</u>	<u>Vit.B12:</u>	<u>Folik Asit:</u>	<u>Sedim.:</u>	<u>CRP:</u>	<u>TSH:</u>	<u>Demir:</u>	<u>SDBK:</u>	<u>Trans.Sat.:</u>	<u>Ferritin:</u>	<u>sTfR:</u>
1	K	23	14,9	43,1	85,3	12,1	222000	190	5	5	0,1	0,58	93	298	31,2	261	44
2	E	30	14,6	44,1	81,2	12,6	217000	298	6	5	0,1	1,04	60	341	17,5	84	37
3	E	30	15,8	46,6	83,3	12,6	318000	212	9	4	0,1	0,9	146	362	40	179	54
4	K	29	14,6	43,3	83,2	12,4	381000	460	4,8	10	0,2	0,49	86	335	25	91	39
5	E	65	14,1	41,6	81	13,7	232000	442	10	21	0,2	1,31	61	372	16	82	67
6	K	46	12,6	37	83,3	12,1	311000	387	12,5	25	1,9	1,26	74	325	22	133	39
7	K	24	14	37,8	87	12,2	244000	582	4	7	0,1	0,74	76	357	21	47	43
8	K	55	15,7	46,2	88,6	12,7	142000	248	17	2	0,1	0,8	112	292	38	178	38
9	K	20	12,4	37,8	90,3	12,3	264000	192	5,4	26	0,8	0,83	66	302	21	89	65
10	K	63	16,4	48	87,2	12	212000	231	6	3	0,1	1,1	169	339	49	34	95
11	E	57	16,1	45,1	88,3	11,6	216000	292	6	5	0,1	0,45	126	327	38	139	29
12	K	22	13,4	39,1	81,8	12,8	257000	676	6,6	9	0,1	0,8	118	395	40	83	32
13	E	36	16,1	46,1	81	11,9	264000	724	6,7	10	0,1	0,63	73	309	23	52	68
14	K	60	13,8	39	83,2	11,6	278000	367	8,7	7	0,2	0,58	84	312	26	132	41
15	E	31	15,9	44,6	86,1	11,4	179000	863	12	5	0,1	1,3	133	374	35	128	73
16	K	19	14,9	43,6	85,8	12,1	180000	189	10,8	5	0,4	1,1	160	377	42	34	53
17	K	42	14,2	42,2	76,6	13,6	230000	195	6	9	0,1	0,8	76	417	18,2	28	53
18	K	21	13,5	39,1	91,2	13,1	351000	208	3,5	5	0,8	0,8	85	307	27	40	60
Ortalama		37,4	14,6	42,46	84,69	12,38	249888	375,33	7,78	9,06	0,31	0,86	99,89	341,17	29,44	100,78	51,67
Standart Sapma(±)		16,2	1,22	3,43	3,75	0,64	61246,7	209,22	3,53	7,30	0,46	0,27	34,53	35,99	9,91	62,47	17,08

Tablo-5: Kontrol grubu olgularına ilişkin veriler

I. Anemiye ilişkin genel değerlendirmeler

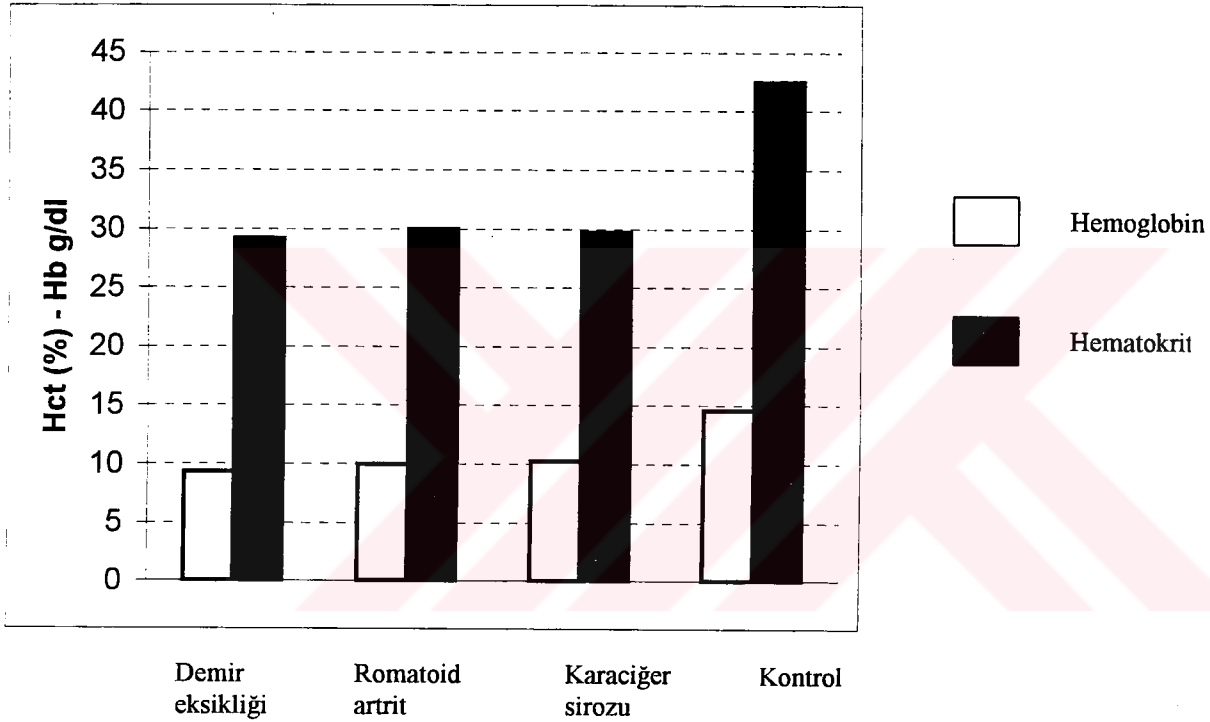
IA: Hemoglobin ve Hematokrit düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarının Hemoglobin ve hematokrit değerleri Tablo-6'da görülmektedir.

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Hemoglobin	9,31±1,24	9,96±0,97	10,21±1,05	14,61±1,22*
Hematokrit	29,19±3,37	30,01±2,97	29,71±3,31	42,46±3,43*

Her üç grup için de $p < 0.005$

Tablo-6: Hasta gruplarının hemoglobin (g/dL) ve hematokrit (%) değerleri



Şekil I: Hasta gruplarının hemoglobin ve hematokrit değerleri

Demir eksikliği anemisi, romatoid artrit ve karaciğer sirozlu hastaların hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

I.B Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve RDW

Hasta ve kontrol gruplarının ortalama eritrosit hacmi (MCV)ve RDW değerleri Tablo-7 de görülmektedir.

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
MCV	68,33±68,33	80,49±6,41	91,32±8,99	84,69±3,749
RDW	16,9±2,22	16,44±2,52	16,4±2,68	12,38±0,64

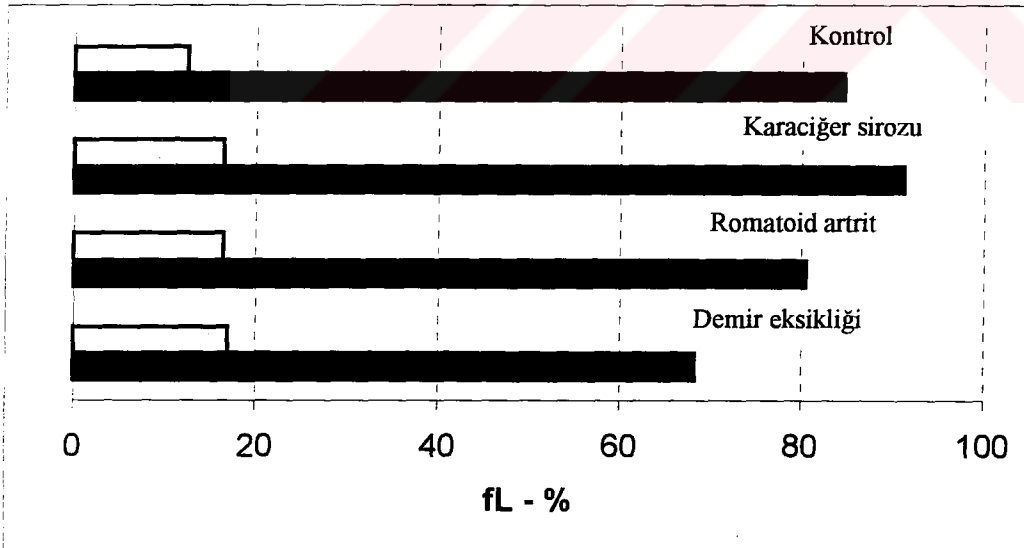
Tablo-7: Hasta gruplarının MCV (fL) ve RDW (%) değerleri

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Demir eksikliği		*	*	*
Romatoid artrit	*		*	
Karaciğer sirozu	*	*		*
Kontrol	* †	†	* †	

MCV için * p < 0.05

RDW için † p < 0.05

Tablo 8: MCV ve RDW değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması



şekil 2: Hasta gruplarının MCV ve RDW değerleri

MCV demir eksikliğinde diğer hasta ve kontrol gruplarından anlamlı olarak daha düşük iken, karaciğer sirozlarında romatoid artritlerden ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

RDW hasta gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grupları arasında ise anlamlı fark gösterilemedi (tablo 7-8).

II. Demir ve ilgili parametreleri

II.A Demir ve demir bağlama kapasitesi

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Demir	30.5 ±12.64	40.6±11.4	62.7±23.8	99.9±34.5
Demir bağlama	431.6±44.7	258.8±41.1	234.8±59.7	341.2±35.9

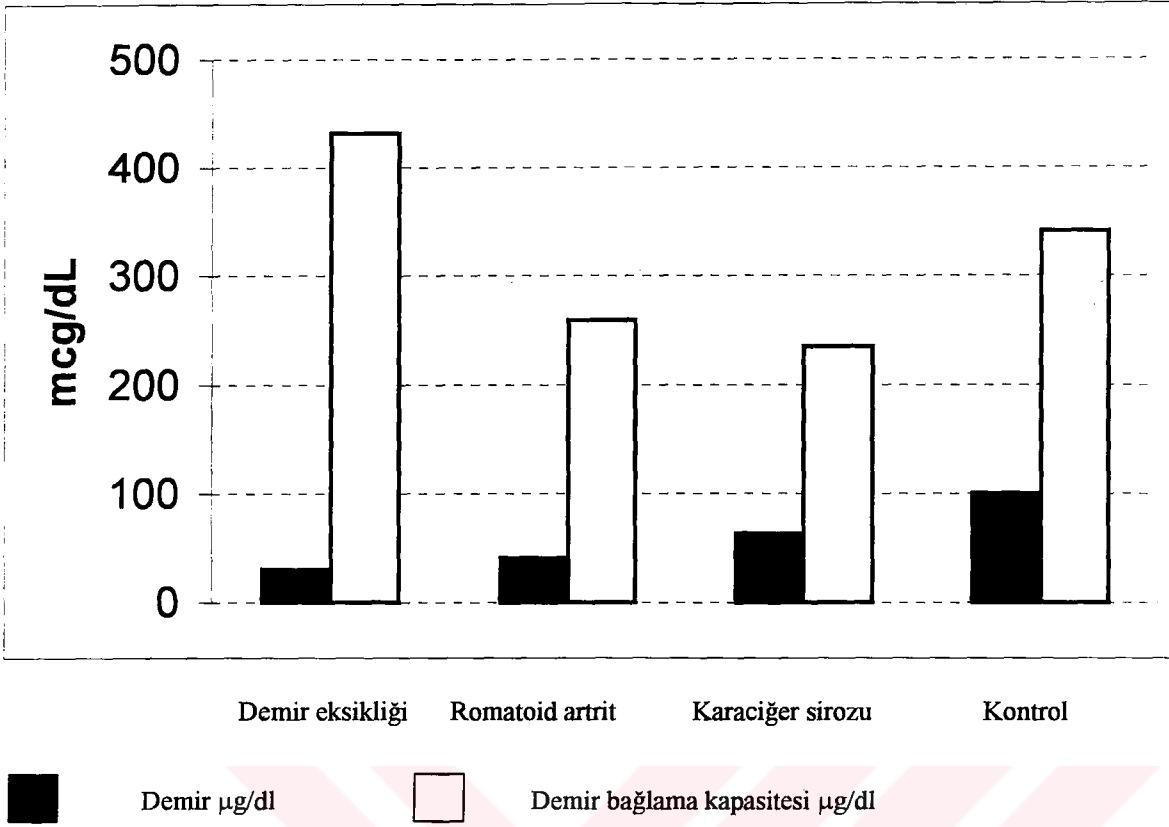
Tablo 9: Demir ve demir bağlama kapasiteleri (µg / dL)

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Demir eksikliği		††	** ††	** ††
Romatoid artrit	††		*	** ††
Karaciğer sirozu	** ††	*		** ††
Kontrol	** ††	* ††	** ††	

Demir için * p < 0.05, ** p<0.01

Demir bağlama kapasitesi için † p < 0.05 †† p < 0.01

Tablo 10: Demir ve demir bağlama kapasitelerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 3: Demir ve demir bağlama kapasitelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Demir değerleri, demir eksikliği anemisinde karaciğer sirozu olguları ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunurken; romatoid artrit olgularında, karaciğer sirozu olguları ve kontrol grubundan; karaciğer sirozu olgularında da kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. SDBK ise demir eksikliği anemisi olgularında tüm gruplardan daha yüksek, romatoid artrit ve siroz olgularında ise kontrollerden daha düşük düzeylerde saptandı (tablo 9 -10).

II.B Transferrin satürasyonu

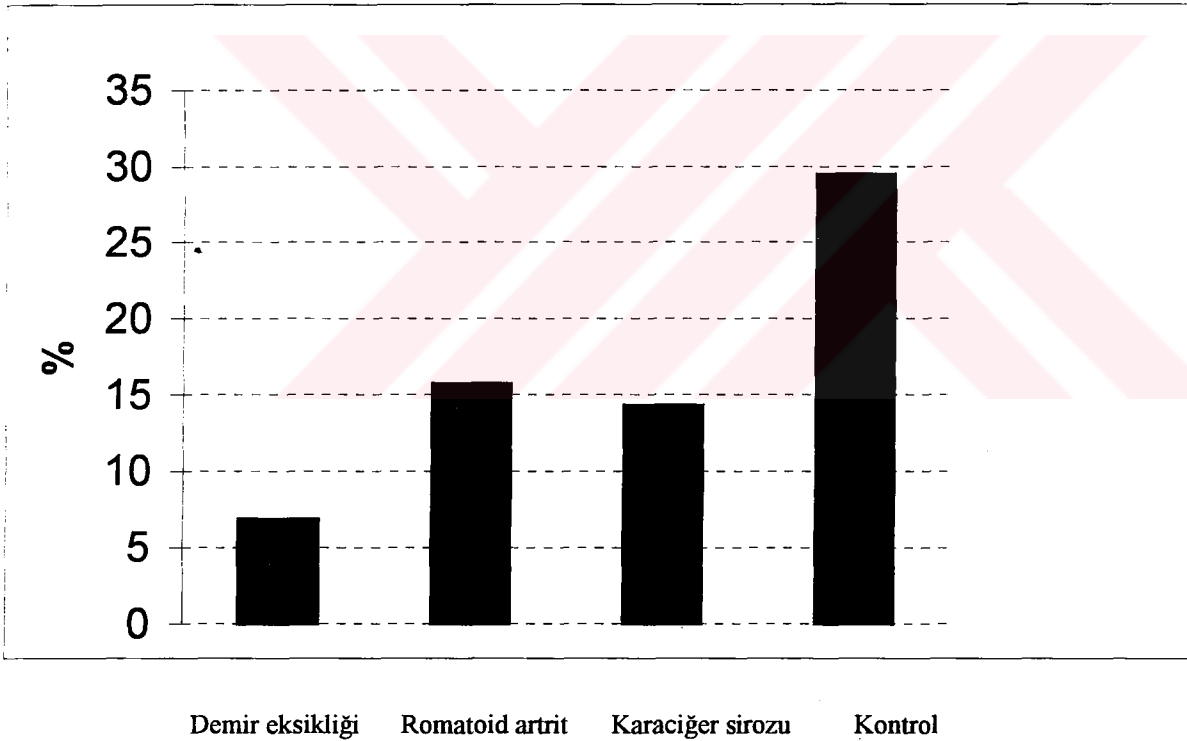
	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Transferrin satürasyonu	6.81±2.4	15.7±3.9	28.7±14.2	29.4±9.9

Tablo 11: Transferrin satürasyonu

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Demir eksikliği		*	**	**
Romatoid artrit	*		**	**
Karaciğer sirozu	**	**		
Kontrol	**	**		

* p < 0.05, ** p<0.01

Tablo 12: Transferrin satürasyonunun gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 4 : Grupların transferrin satürasyonu ortalamalarının karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede transferrin satürasyonu demir eksikliği anemisinde romatoid artrit ($p < 0.05$), karaciğer sirozu ($p < 0.01$) ve kontrol grubundan ($p < 0.1$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Romatoid artritli hastaların transferrin satürasyonları ise sirozlulardan ve sağlıklılarından ($p < 0.01$) düşük bulunmuştur (tablo 11 –12).

II.C Ferritin

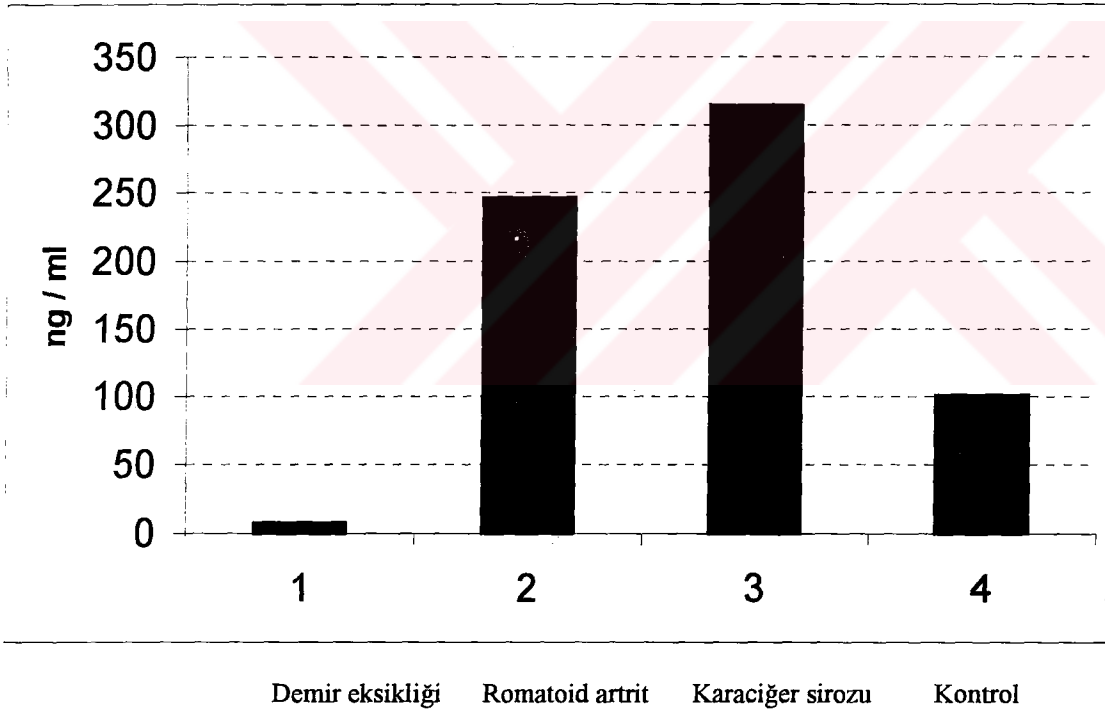
	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Ferritin	7.21±3.52	245.86±353.16	314.00±388.13	100.78±62.47

Tablo 13 : Grupların ortalama ferritin değerleri (ng / mL)

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Demir eksikliği		**	**	**
Romatoid artrit	**			
Karaciğer sirozu	**			
Kontrol	**			

** p < 0.01

Tablo 14: Ferritin değerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 5 : Grupların ortalama ferritin değerlerinin karşılaştırılması

Demir eksikliği anemisinde ferritin düzeyleri diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük bulunurken diğer gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır (tablo 13-14).

II.D Serum transferrin reseptörü (sTfR)

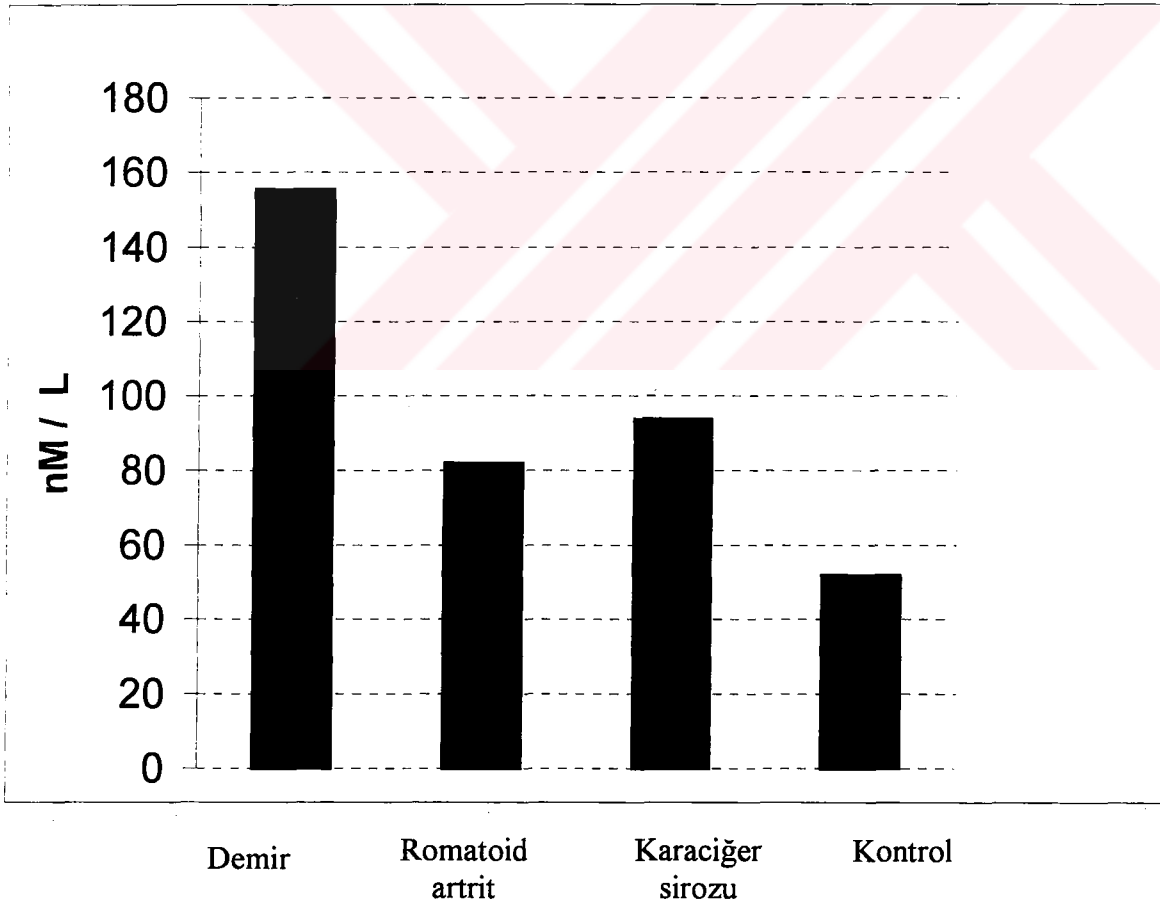
	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
sTfR	155.29±66.4	81.72±42.5	93.61±50.44	51.67±17.08

Tablo 15: Ortalama sTfR düzeyleri (nM/ L)

	Demir eksikliği	Romatoid artrit	Karaciğer sirozu	Kontrol
Demir eksikliği		*	*	*
Romatoid artrit	*			
Karaciğer sirozu	*			
Kontrol	*			

*p < 0.01

Tablo 16: sTfR'nin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 6 : Grupların sTfR ortalamalarının karşılaştırılması

Serum solubl transferrin resptör düzeyleri demir eksikliği anemisinde romatoid artrit, karaciğer sirozu ve sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p < 0.01$), diğer grupların kendi aralarındaki farklar anlamlılık göstermemiştir (tablo 15-16).

III. Anemi düzeyi(Hb), demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu - Ferritin-STFR arasındaki ilişki

Hasta grupları ve kontrollerde yukarıda adı geçen parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 17-20 de görülmektedir.

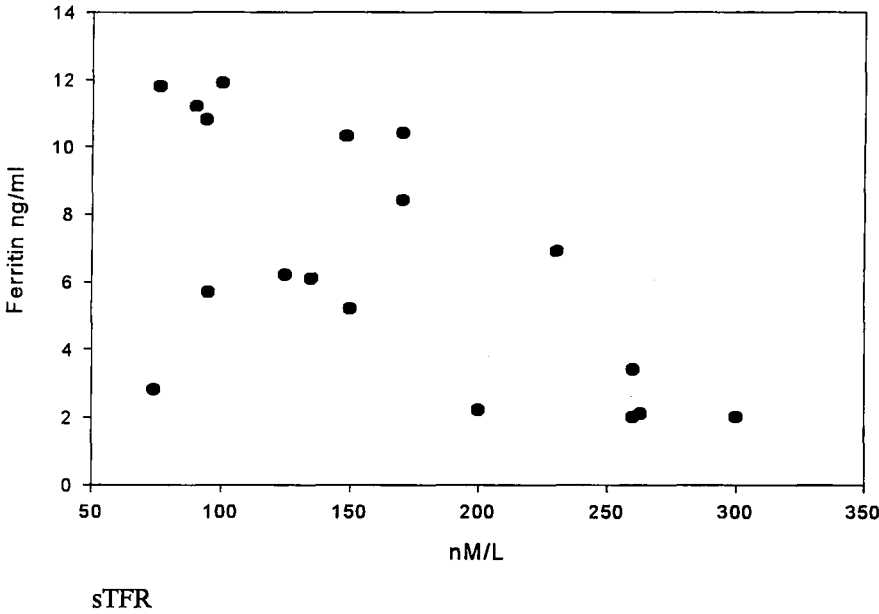
III.A: Demir eksikliği anemisi

	Hb	Demir	DBK	TS	Ferritin	sTfR
Hb					0,482*	-0,608*
Demir				0,936*		
DBK						
TS						
Ferritin	0,482*					-0,623*
sTfR	-0,608*				-0,623*	

* 0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon

Tablo 17: Grup 1'de parametreler arasındaki korelasyon

Ferritin - STFR düzeyleri



Şekil 7: Demir eksikliği anemisinde ferritin-sTfR ilişkisi

Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobin ferritin ile (+) , sTfR ile ise (-) korelasyon göstermektedir. Aynı grupta ferritin ile sTfR arasında da (-) korelasyon görülmektedir (tablo 17).

III.B: Anemik Romatoid Artrit

	Hb	Demir	DBK	TS	Ferritin	sTfR
Hb		0,539*			-0,499*	
Demir	0,539*			0,720*		
DBK						
TS		0,720*				
Ferritin	-0,499*					
sTfR						

* Korelasyonlar 0,05 düzeyinde anlamlıdır

Tablo 18: Romatoid artrit olgularında parametreler arasındaki korelasyonlar

Romatoid artritli olgularda Hb'in demir ile (+) , ferritin ile (-) korelasyon gösterdiği saptandı (tablo 18).

III.C: Karaciğer sirozu

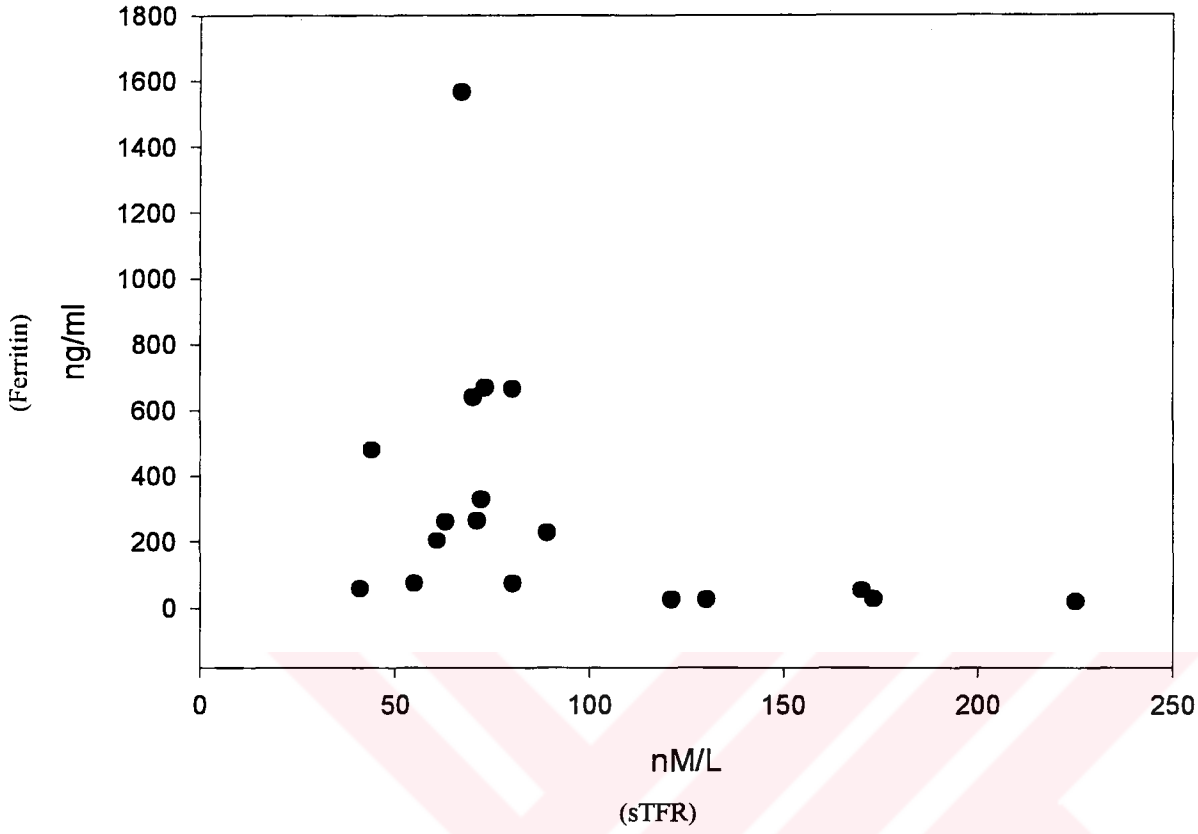
	Hb	Demir	SDBK	TS	Ferritin	sTfR
Hb						
Demir				0,862*	0,485*	
SDBK				-0,478*	-0,519*	
TS		0,862*	-0,478*		0,647*	-0,538*
Ferritin		0,485*	-0,519*	0,647*		-0,482*
sTfR				-0,538*	-0,482*	

*Korelasyonlar 0.05 düzeyinde anlamlıdır

Tablo 19 : Karaciğer sirozu olgularında parametreler arası korelasyonlar

Karaciğer sirozlu olgularda serum demirinin transferrin saturasyonu ve ferritin ile (+) korelasyonu, SDBK ile ferritinin (-) korelasyonu , sTfR'ün transferrin saturasyonu ve ferritin ile (-) korelasyonu olduğu görüldü (tablo 19).

Karaciğer sirozunda Ferritin-STFR



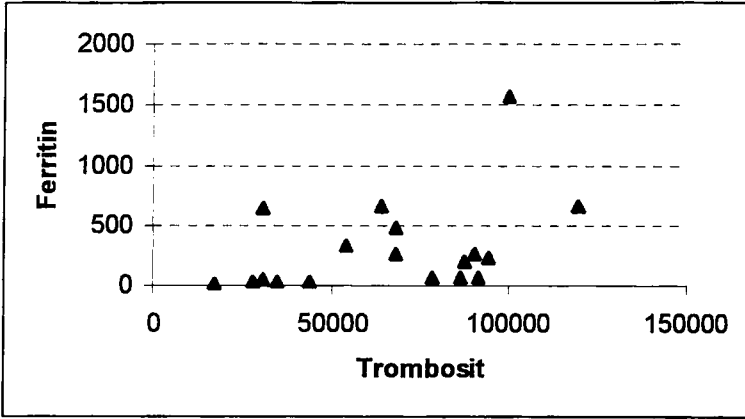
Şekil 8: Karaciğer sirozunda ferritin-STFR ilişkisi

Çalışma verileri içerisinde doğrudan anemi ile ilişkili olmayan ancak anlamlılık gösteren diğer bazı hematolojik parametrelerin de varlığı görülmüştür. Bu kapsamda karaciğer sirozu olgularında trombosit sayısı ile ferritin düzeyleri arasında (+) ve trombosit sayısı ile sTfR düzeyleri arasında (-) korelasyon, demir ile MCV arasındaki (+) korelasyon dikkat çekicidir (tablo 20).

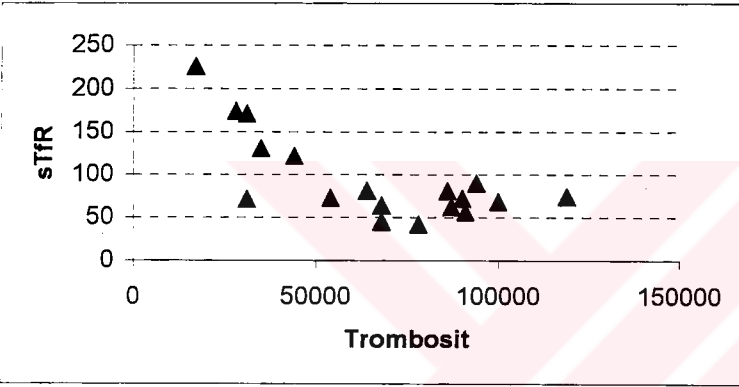
	MCV	Trombosit
MCV		
Trombosit		
Ferritin		0,556 *
Fe	0,637 *	
sTfR		-0,545 *

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır

Tablo 20 : Karaciğer sirozlu olgularda MCV-Fe, trombosit – ferritin- sTfR ilişkileri



Şekil-9: Karaciğer sirozunda ferritin-trombosit sayısı ilişkisi



Şekil-10: Karaciğer sirozunda sTfR-trombosit sayısı ilişkisi

III.D: Kontrol grubu

	Hb	Demir	SDBK	TS	Ferritin	sTfR
Hb		0,540*		0,483*		
Demir	0,540*			0,944*		
SDBK						
TS	0,483*	0,944*				
Ferritin						
sTfR						

*Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır

Tablo 21: Kontrol grubunda parametreler arasındaki ilişkiler

TARTIŞMA

Toplumdaki prevalansının yüksekliği ve kan sayımına hemen her sağlık kurumunda rutin uygulama şeklinde başvurulması sonucu hastanede yatan ya da ayaktan başvuran hastalarda anemiyle sık karşılaşılmaktadır (4). Demir eksikliği anemisi ise en yaygın anemi tipidir.

Kronik hastalık anemisi ve inflamasyonla birlikte olan demir eksikliğinin ayırıcı tanısı klinikte karşılaşılan sorunlar arasındadır. Romatoid artritli hastaların hemen tümünde kronik hastalık anemisi gelişmekte ve bu hastalarda %75'e çıkan oranlarda demir eksikliğine rastlanmaktadır (43 - 47). Karaciğer sirozlu hastalarda da kanamalar nedeniyle demir eksikliği anemisi sıkça görülmektedir. Buna karşılık kronik hastalık anemileri ve kronik karaciğer hastalıklarında MCV , RDW, serum demir ve SDBK düzeyleri , ferritin gibi parametrelerin demir eksikliği tanısında güvenilirlikleri tartışmalıdır.

Anemi tanısında sık kullanılan parametrelerden biri MCV'dir. Yaş ve cinsiyetle farklılık göstermekle birlikte çalışmamızda 80 fl. altındaki değerler düşük olarak değerlendirilmiştir. Grup 1'deki tüm olgularda MCV<80 fl. saptanmış, grup 2'de altı olguda MCV<80 fl. , 12 olguda MCV ≥80 fl. bulunmuş, grup 3'te sadece iki olguda MCV<80 fl. olduğu görülmüştür. Punnonen ve arkadaşlarının çalışmasında da MCV'nin demir eksikliğini göstermede güvenilir bir parametre olduğu belirtilmiştir ($r=0,88$)(48). Ülkemizde Celkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada juvenil RA'lı olgularda sTfR ile MCV arasında ilişki saptanmış, MCV'nin demir eksikliği anemisi ve RA'in kronik hastalık anemisinin ayırımında güvenilir bir parametre olduğu, kronik hastalık anemisinde MCV değerinin düşük olmakla birlikte eşlik eden demir eksikliği anemisi varsa bu değerin daha da düşeceği belirtilmiştir (49). Çalışmamızda grup 1'de MCV $68,33\pm 68,33$ fl. , grup 2'de $80,49\pm 6,41$ fl. , grup 3'te $91,32\pm 8,9$ fl. , grup 4'te $84,69\pm 3,74$ fl. saptanmıştır (Tablo 7). Grup 1'de sTfR ile MCV anlamlı olarak (-) korelasyon ($r=0,038$) göstermesine rağmen grup 2'de böyle bir korelasyon

görülmemekle birlikte bu grupta MCV değeri düşük olan 6 olgudan (olgu no : 2, 6, 10 , 13, 16 , 17) 5'inde sTfR değeri kontrollerde saptanan ortalama sTfR değerinin ($51,6 \pm 17$) üzerinde bulundu. Bu olguların hiçbirisinde ferritin değeri normal sınırların altında değildi. Çalışmamızda MCV'nin bu olgu grubunda demir eksikliğini önemli bir göstergesi olan sTfR ile anlamlı korelasyon göstermemesi olgu sayılarının azlığı ile ilgili olabilir.

Anemik sirozlu olgularda MCV değeri tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Bu bulgu karaciğer sirozunda ortaya çıkan anemilerin genel karakteri ile uyumlu bir veridir. Ancak aynı olgu grubuna ait parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde MCV ile serum demiri arasında (+) bir korelasyon ortaya çıkmış olması nedeniyle bu olgu grubunda MCV değerinin serum demiri ile aynı yönde, bir diğer ifade ile demir eksikliğini tanımlamaya dönük hareket ettiği düşünülebilir. Literatürde MCV ile ilgili benzer bir bilgiye rastlanmamıştır.

RDW anemide sık kullanılan parametrelerden biridir. RDW değeri 1. grupta $\%16,9 \pm 2,22$, 2. grupta $\%16,44 \pm 2,52$, 3. grupta $\%16,4 \pm 2,68$, 4. grupta $\%12,38 \pm 0,64$ bulunmuş, kontrol grubunda diğer olgulardan anlamlı olarak düşük saptanmış ($p < 0,05$), 1,2 ve 3. gruplar arasında ise anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgularla RDW'nin demir eksikliğini tanımasını desteklemede kullanılabileceği düşünülebilirse de diğer hastalık gruplarında da benzer değişiklikler oluşturduğu, bu nedenle diğer tanı parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Serum demiri dikkate alındığında klasik bilgilerden farklı olmayacak şekilde demir eksikliğini anemisi grubu ile kronik hastalık ve anemisi olan grup arasında fark olmadığı buna karşılık SDBK'nin bu iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği, demir eksikliğini anemisi ile karaciğer sirozu ve kontroller karşılaştırıldığında hem serum demiri hem de SDBK açısından anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir. Romatoid artrit olguları ve karaciğer

sirozlu olgularda serum demiri ve SDBK kontrollerden de anlamlı olarak düşük bulunmuştur . Bu bulgular olgu gruplarının genel tanı özellikleri ile ilgilidir..

SDBK, grup 1’de diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Bu beklenen bir bulgudur ve literatür ile uyumludur (50). Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamış fakat her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük görülmüştür ($p<0,01$). Grup 2 de SDBK’nın sTfR ile ilişkisi saptanmamıştır ve RA’e eşlik eden demir eksikliği tanısında güvenilir olmadığı düşünülmektedir. Buna karşılık 3. grupta SDBK’ nin TS ve ferritin ile (-) korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Bu bulgu karaciğer sirozlu olgularda SDBK’nin demir eksikliğini tanımlamaya uygun hareket edebileceğini akla getirmektedir.

TS grup 1’de $6,81\pm 2,4$, grup 2’de $15,7\pm 3,9$, grup 3’te $28,7\pm 14,2$, kontrol grubunda $29,4\pm 9,9$ saptanmıştır. Grup 1’de RA’lı olgulardan ($p<0,05$), sirozlu olgulardan ($p<0,01$) ve kontrol grubundan ($p<0,1$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. TS demir eksikliği anemili olgularda literatüre benzer şekilde <16 bulunmuştur (51) ; fakat RA olgularında da <16 olması iki grup arasında ayırıcı tanının bu parametreyle yapılmasını engellemektedir. Grup 3’te kontrol grubuyla TS açısından fark görülmemiştir. TS’nun sTfR ile (-) korelasyonu ($r=0,021$) nedeniyle anemik sirozda eşlik eden demir eksikliğinin tanısında TS önem taşıyabilir. TS <16 olan sirozlu olgularda sTfR yüksek bulunmuştur (olgu 12 ve 16).

Ferritin depo demiri olması yanında bir akut faz reaktanı olarak da görev yaptığından kronik bir hastalığa veya karaciğer hastalığına eşlik eden demir eksikliği tanısında yardımcı olamamaktadır. Bu konuda literatürde pek çok yayın mevcuttur (22-26). Ferritinin kontrol grubu dışında anlamlı olarak düşük bulunduğu tek grup demir eksikliği olan olgularımızdır. Ferritin düzeyleri grup 1’de ($7,21\pm 3,52$ ng/mL), grup 2 ($245,86\pm 353,16$ ng/mL) ve grup 3 ($314,0\pm 388,13$ ng/mL)’den anlamlı olarak düşük bulunurken, diğer gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır. Literatürde RA ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında bazı ferritin değerleri sınır olarak gösterilmiştir. Porter ve arkadaşları ferritininin >100 ng/mL

olduğu olgularda kemik iliğinde yeterli demir bulmuşlardır(52). Değişik oranlarda sınır ferritin değerlerinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur(45, 46, 47, 52-54). Çalışmamızda RA ve karaciğer sirozu gruplarında ferritin değeri düşük olan az sayıda olgu olduğu için, bu olguların aynı gruplar içinde ferritin değeri yüksek olanlarla karşılaştırılması yapılamamış ve literatür bulgularıyla karşılaştırılabilecek ferritin değeri elde edilememiştir.

Araştırmalar hastalık aktivitesi ile anemi arasında paralellik göstermektedir(48, 54, 55).Ülkemizde Yetgin ve arkadaşları çalışmalarında sedimentasyon ve CRP ile hastalık aktivitesini ilişkili bulmuşlardır (56). Çalışmamızda RA'li hastalarda Hb ile sedimentasyon arasında anlamlı (-) korelasyon saptanmış ($r=0,015$) , CRP ile Hb arasında benzer ilişki görülmemiştir .

Demir eksikliğinin en iyi göstergesinin sTfR düzeyi olduğu belirtilmektedir, çünkü hücredeki TfR yapımı hücrenin demir ihtiyacı ile doğrudan ilgilidir(57). Serum TfR ,demir eksikliği anemisinin , invazif ve zaman alıcı bir işlem olan kemik iliği demir boyamasından sonra en iyi göstergesidir (32-34). Pahalı olması nedeniyle pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır (58). Son çalışmalarda sTfR düzeyine ilgi artmıştır, çünkü bu parametrenin inflamasyon , enfeksiyon ve karaciğer hastalıklarından etkilenmediği gösterilmiştir. Demir eksikliği anemisinde sTfR düzeyi normal aralığın 3 katına kadar çıkmaktadır (59). Çalışmamızda kullanılan sTfR kitinin kontrol grubumuzda vermiş olduğu aralık normal olarak alınmıştır ($51,67\pm 17,08$ nM/L). Bu değer literatürdeki değerlere açıklayamadığımız bir şekilde uymamaktadır (55, 56, 60). Fakat grupların kendi aralarındaki ilişkiler literatür ile uyumludur.

Grup 1'de sTfR düzeyi $155\pm 66,4$ nM/L, kontrol grubunda $51,67\pm 17,08$ nM/L bulunmuştur ve aralarındaki oran literatür bulgularıyla uyumludur. Serum TfR grup 1'de diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Grup 2 ($81,72\pm 42,51$ nM/L) ve grup 3'te ($93,61\pm 50,44$ nM/L) ise sTfR düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı fark

görülmemiş olması inflamasyon veya karaciğer hastalığının sTfR üzerinde etkisi olmadığını düşündürmüştür. Skikne ve arkadaşları benzer şekilde akut veya kronik inflamasyonda veya karaciğer hastalığında sTfR düzeyini normal bulmuşlardır (57).

Anemik karaciğer sirozlu olgularda sTfR düzeyleri ile TS ve ferritin arasında (-) korelasyonun varlığı bu üç parametrenin de demir eksikliğini tanımlar yönünde hareket edebileceğini ortaya koyar niteliktedir. Ayrıca aynı olgu grubunda trombosit sayısı ile sTfR arasında da (-) korelasyon saptandı ($r=0,019$). Literatürde böyle bir bulguya rastlanmadı. Bu ilişki karaciğer sirozlu olgularda trombositopeni derecesi ile orantılı kanamalar sonucunda demir eksikliği ortaya çıkması ve sonuçta sTfR düzeyinin yükselmesiyle açıklanabilir.

Sonuç olarak literatüre benzer şekilde alışılmış tanısal parametrelere ek olarak , sTfR düzeyinin demir eksikliği tanısında güvenilir bir gösterge olduğu anlaşılmaktadır. Karaciğer hastalıklarına model olarak seçilen siroz olgularında da MCV, serum demiri , TS ve ferritin değerlerinde azalma ile SDBK ve sTfR düzeylerinde artış şeklindeki değişimler arasında anlamlı korelasyonların varlığı bu parametrelerin kronik karaciğer hastalığında demir eksikliğini tanımlama yönündeki uyumlarına işaret etmektedir. Siroz grubunda bazı çalışma parametrelerinin demir eksikliği yönündeki değişimlerinin trombositopeni ile de ilişkili olması bu düşüncüyü desteklemektedir. RA olguları demir eksikliği , karaciğer sirozu ve kontrollerle karşılaştırıldığında serum demir , SDBK , TS ve ferritin değerlerinin kronik hastalık anemisi tanımına uygun hareket ettiği görüldü. Buna karşılık sTfR değerlerinin bu olgularda kontrol grubundan ve karaciğer sirozundan farklı olmayıp sadece demir eksikliği olgularından daha düşük bulunması sTfR tayininin kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği anemisini birbirinden ayırmada önemli katkısı olacağını düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada 2. ve 3. grubu oluşturan olguların demir eksikliği olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılarak karşılaştırılmaları olgu sayılarındaki yetersizlik nedeniyle yapılmamıştır. Bunun için daha geniş olgu sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Dünya genelinde en sık görülen anemi nedeni demir eksikliği anemisidir. Fe, SDBK, TS, ferritin, MCV ve RDW ile demir eksikliği anemisi tanısı koymak mümkündür, fakat kronik hastalıkta ve karaciğer hastalığında bu parametreler etkilenmekte ve eşlik eden demir eksikliği anemisinin tanısı zorlaşmaktadır. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi, anemik RA ve anemik karaciğer sirozlu olgularda sTfR Fe, SDBK, TS, ferritin gibi diğer demir parametreleri düzeyinin incelenmesi ve aralarındaki ilişkilerin araştırılması ve demir eksikliğin kesin tanısı için invazif bir işlem olan kemik iliği demir boyaması işlemine alternatif olarak sTfR düzeyi tayininin diğer parametrelerle birlikte demir eksikliği tanısındaki rolünün irdelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18 demir eksikliği anemisi, 18 anemik RA, 18 anemik karaciğer sirozu ve 18 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 72 olgu alınmış ve tüm olgularda tam kan sayımı vitamin B12 düzeyi, FA, sedimentasyon, CRP, TSH, Fe, SDBK, TS, ferritin, sTfR düzeyi ve periferik yaymaları değerlendirilmiştir.

sTfR düzeyi kontrol grubumuzda $51,67 \pm 17,07 \text{ nM/L}$ saptanmış, demir eksikliği anemisi olgularında diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). RA olgularında sTfR düzeyinin hiçbir parametre ile ilişkisinin olmaması, hem anemik RA hem de anemik karaciğer sirozlu olgularında kontrollerden farklı bulunmaması sTfR düzeyinin demir eksikliği tanısındaki önemine işaret eden veriler olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer sirozu olgularında sTfR düzeyinin trombosit sayısı, TS ve ferritin ile (-) korelasyonu ($r=0,019$), MCV'nin Fe düzeyi ile (+) korelasyonu ($r=0,005$) MCV, TS, Fe ve ferritin karaciğer sirozlu olgularda sTfR ile birlikte demir eksikliği anemisi yönünde bulgu verecek şekilde hareket ettiğini göstermektedir.

Kronik hastalık veya karaciğer sirozuna eşlik eden demir eksikliğin tanısında alışılmış demir parametrelerinin sTfR düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi daha güvenilir ve

belkide kemik iliği demir skoru tayinine alternatif bir yaklaşım olacaktır. Bu konuda daha kesin yargılara varabilmek için grup içi karşılaştırmalara imkan verecek daha geniş olgu sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



SUMMARY

Iron deficiency is the most commonly seen anemia , worldwide. It is easily diagnosed by the interpretation of parameters such as iron, iron binding capacity, transferrin saturation, ferritin, MCV and RDW, but as the levels of these parameters are effected in either liver cirrhosis or other chronic diseases , the diagnosis of the accompanying iron deficiency is a problem. In the differential diagnosis of iron deficiency between anemia of chronic disease and liver cirrhosis , the level of sTfR is an important parameter.

In this study , we aimed to show the relationship between sTfR and other parameters of iron metabolism in patients with anemia of iron deficiency, rheumatoid arthritis and liver cirrhosis, and to discuss the value of sTfR , which is not invasive like bone marrow iron staining , in the diagnosis of iron deficiency anemia and rheumatoid arthritis and liver cirrhosis.

The 72 patients included in the study were as following:

- 18 patients with anemia of iron deficiency.
- 18 patients with anemia of rheumatoid arthritis.
- 18 patients with liver cirrhosis and anemia.
- 18 healthy people as group of control.

In each patient we studied complete blood count, the level of vitamin B 12, folic acid, sedimentation, CRP, TSH, iron, iron binding capacity, transferrin saturation, ferritin, the level of sTfR and peripheric formulas. The level of sTfR in the control group was $51,67 \pm 17,08 \text{ nM/L}$. In the patients with iron deficiency anemia, the level of sTfR was significantly increased than other groups ($p < 0,01$). In patients with rheumatoid arthritis, there were no significant relationship between sTfR and other parameters.

In patients with liver cirrhosis and anemia there was a (-) correlation between sTfR and platelets ($r=0,0019$) and also TS and ferritin. The (+) correlation of MCV with iron ($r=0,005$) shows that in liver cirrhosis, the level of MCV together with the level of sTfR may act as an indicator of iron deficiency.

In the diagnosis of iron deficiency accompanying with chronic disease or liver cirrhosis, the interpretation of the parameters of iron metabolism together with the level of sTfR is a reliable approach. Comparative studies with greater number of cases are necessary for a more accurate judgement in this topic.



KAYNAKLAR

- 1- D J Weatherall, AB Provan. Haematology, Red cells I: Inherited Anemias. The Lancet 2000;355:1169-1175
- 2- Drew Provan, David Weatherall. Haematology, Red cells II: Acquired anemias and polycythemia. The Lancet 2000;355:1260-68.
- 3- Kushner JP. Normochromic Normocytic Anemias. In: Cecil Textbook of medicine. Andreoli TE, Mandell GL, Murray JF, Nathan DG, Ockner RK, Smith TW, eds. 21th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.
- 4- Akman N. Erişkinlerde Anemilere Genel Yaklaşım; Öngören Ş. Kronik Hastalıklar Anemisi ve Diğer Sekonder Anemiler. In: Anemiler. Soysal T, Soycan LY, eds. İ.Ü. CTF STE Dizisi. No 25. 2001
- 5- Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Soluble transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic diseases from iron deficiency anemia. J. Lab Clin Med 1992;119:385-90
- 6- Walker EM, Walker SM. Effect of Iron Overload on the Immune System. Ann Clin Lab Sci 2000; 30: 354-65
- 7- Cao Z, Bai Y, Yang X, Liu J, Li B, Li F. Study of iron metabolism abnormality in the hepatocyte damage of hepatitis B. Zhonghua Gan Zang Bing Zz zhi 2001; 9:37-9
- 8- Romanova EA, Levina AA, Tsibulskaja MM, Eremenko LL, Kaplanskaia IB, Shitereva IV, Tsyba NN. Indices of iron metabolism in liver homogenates and leukocytes. Clin Lab Diagnosis 2000;4:24, 33-4
- 9- Levina AA, Zheebtsov LA, Tsibulskaja MM, Korol Ko IV, Andreeva AP, Miteev IG, Tokarev IN. Study of iron metabolism in chronic diffuse disease of liver. Gematol Transfusiol 1990; 35:20-2

- 10- Konikoff F, Shongelfeld Y, Isenberg DA, Theodor F, Moroz C. Placental type iso-ferritins in chronic liver diseases. *Hepatology* 1987;34:65-7
- 11- Nakano S, Kumado T, Sugiyama K, Watahiki H, Takeda I. Clinical significance of serum ferritin determination for hepatocellular cancer. *Am J Gastroenterology* 1984;79:623-7
- 12- Gary M. Brittenham, Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. 2nd Ed. New York, Churchill Livingstone, 1995
- 13- Cook J D, Defining optimal body iron, *Proc Nutr Soc* 1999;58:489-95
- 14- Feelders RA, Kuiper-Kramer EP, Van Eijk HG. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin chem lab med* 1999;37:1-10.
- 15- Vernet M. The transferrin receptor: Its role in iron metabolism and its diagnosis, utility. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57:1, 9-18
- 16- Khumalo H, Gomo IA, Moyo VM, Gordeuk VR, Saungwene T, Rovault TA, Gangaidao IT. Serum transferrin receptors are decreased in the presence of iron overload. *Clin Chem* 1998;44:40-1 .
- 17- Ahluvalia N, Diagnostic utility of serum transferrin receptors, measurement in assessing iron status. *Nutr. Rev* 1998;56:133-41
- 18- Weiss G. Iron and anemia of chronic disease. *Kidney Int Suppl* 1999;69:12-7
- 19- Nagral A, Mehta AB, Gomes AT, Ellis G, Jackson BF, Sabin CA, Mc Intyre N. Serum soluble transferrin receptor in the diagnosis of the iron deficiency in chronic liver disease. *Clin Lab Haematol* 1999;21:93-7
- 20- Hou CC, Wu Sc, Wu S, Chen Tw, Yang WC, Ng YY. Is serum transferrin receptor is a sensitive marker of iron depletion in patients with iron deficiency anemia and Haemodialysis patients. *Chung Hua, Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1999; 62:189-94

- 21- Revel- Vilks, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahau I, Yanru I, Shamir R. Soluble transferrin receptor in children and adolescent with inflammatory Bowel disease. *Eur J Peditatr* 2000;159:585-9
- 22- Punnonen K, Rajamaki A. Evaluation of iron status of Finnish Blood donors using serum transferrin receptor. *Trans Med* 1999; 9: 2,131-4
- 23- Tonbul Hz, Kaya H, Selçuk NY, Tekin SB, San A, Akçay F, Akarsu E. The importance of soluble transferrin receptor level in the diagnosis of functional iron deficiency due to recombinant human erythropoietin treatment in Haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1998; 30:645-51
- 24- Zhu YI, Haas JD. Response of soluble transferrin receptor to iron supplementation in iron depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:271-5
- 25- Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron deficiency anemia is associated with increased concentration of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 1994;40:774-6
- 26- Cook JD. The measurement of soluble transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999;318:269-76
- 27- Porka P, Lok CN. The transferrin receptor role in health and disease. *Int J Biochemistry Cell Biol* 1999;31:1111-37
- 28- Conrad ME; Limbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci* 1999;318:213-29
- 29- Beguin Y. Quantitive measures of erythropoiesis, soluble transferrin receptor. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1993;148:100-4
- 30- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Soluble transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993;44: 63-74
- 31- Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. The physiological significance of circulating transferrin receptor. *Adv Med Biol* 1994; 352:119-26

- 32- Feelders RA, Kuiper-Kramer EP, Van Eijk HG. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1-10
- 33- Dowlati A, Loo M, Bury T, Fillet G, Beguin Y. Soluble and cell associated transferrin receptor in lung cancer. *Br J Cancer* 1997;75:1802-6
- 34- Hikawa A, Nomato Y, Suzuki T, Ozasa H, Yamada O. Soluble transferrin receptor-transferrin complex in serum measurement by latex agglutination nephelometric immunoassay. *Clin Chim Acta* 1996;254:159-72
- 35- Ramacha AF, Sarda MP, Parellada M, Ubeda J, Mantejga R. The role of soluble transferrin receptor in diagnosis of iron deficiency. *Haematologica* 1998;83:963-6
- 36- Nagral A, Mehta AB, Gomes AT, Ellis G, Jackson BF, Sabin CA, Mc Intyre N. Serum soluble transferrin receptor in the diagnosis of the iron deficiency in chronic liver disease. *Clin Lab Haematol* 1999;21:93-7
- 37- Suominen P, Mottunen T, Rajamaki A, Irjala K. Single values of soluble transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000;43:1016-20
- 38- Soluble transferrin receptor levels in anemic patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:75-82
- 39- Vernet M, Doyen C. Assessment of iron status with a new fully automated assay for transferrin receptor in human serum. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:437-42
- 40- Prieto J, Barry M, Sherlock S. Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1975;68:525-33
- 41- Gentry-Nielson MJ, Preheim LC, Lyman KN, Mc Donough KH, Patter BJ. Use of rat models to mimic alterations in iron homeostasis during human alcohol abuse and cirrhosis. *Alcohol* 2001;23:71-81

- 42- Cunte D, Corsetti M, Colli A, Bardella MT, Cocciolo M, Fraquelli AM. Iron related indexes in chronic alcoholics, Effects of alcohol withdrawal. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:534-8.
- 43- Smith RJ, Davis P, Thomson ABR, Wadsworth LB, Fackre P. Serum ferritin levels in the anemia of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatology* 1977; 4:389-92
- 44- Rajapakse C NA, Holt P JL, Perera BS, Heberden Society, Clinical Meeting, June 1980. *Ann Rheum Dis.* 1980;39:596-610
45. Ahluwalia N, Lammi-Keefe CJ, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR. Iron deficiency and anemia of chronic disorders in elderly women: a discriminant-analysis approach for differrentiation. *Am. J. Clin. Nutr* 1995;61:590-6.
46. Kurer SB, Seifert B, Michel B, Ruegg R, Fehr J. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory, rheumatic disease anemia. *Br. J. Haematol* 1995; 91:820-6.
47. Hansen TM, Hansen Ne. Serum Ferritin as indicator of iron responsive anemia in patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann-Rheum. Dis.* 1986; 45:596-602.
- 48- Punnonen K, Irjala, Rajaaki A. Soluble transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis iron deficiency. *Blood* 1997; 89 :1052-7
- 49- Celkan Tiraje. Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisi Ayırıcı Tanısında Solubl Transferrin Reseptör Düzeyi. *Pediatric Üst İhtisas Tezi. İstanbul, 2000*
- 50- Anemias. In: *Practical Haematology* . Dacia JV, Lewis SM, eds. 8th Ed London, Churchill Livington, 1995
- 51- Kirel B, Yetgin S, Saatçi U, Özen S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Anemia in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheum.* 1996;15; 236-241
- 52- Porter DR, Sturrock RD, Capell HA. The use of serum ferritin estimation in the investigation of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatology* 1994;12:179-182

- 53- Gale E, Torrance J, Bothwell T. The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow. *J. Clin Invest* 1963; 42:1076-82
- 54-Troels Mørk Hansen and Niels Ebbe Hansen. Serum ferritin as indicator of iron responsive anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1986;45:596-602
- 55- Kari Punnonen, Kerttu Irjala, Allan Rajamaki. Iron deficiency anemia is associated with high concentration of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 1994;40:774-776
- 56- Yetgin S, Özen S, Saatçi S, Bakkaloğlu A, Kirel B. Myelodysplastic features in juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Hematol* 1997;54:166-169
- 57-Skikne BS, Lowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-1876
- 58- Joachim P, Kaltwasser and Rene Gottschalk. Erythropoietin and iron. *Kidney international* 1999;55:49-56
- 59-Beverly J. Ferguson, Barry S. Skikne, Karen M. Simpson, Roy D. Baynes and James D. Cook. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;19:385-90
- 60- Angel F, Remacha Maria P, Sarda, Mercedes Parellada, Josep Ubeda, Rosa Manteiaga. The role of soluble transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. *Haematologica* 1998; 83:963-966