

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**DR. SAMİ ULUS ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**BAŞHEKİM : PROF.DR.AYŞE ÖNER**  
**KLİNİK ŞEFİ : DOÇ.DR.TANSU SİPAHİ**

**AKUT ENFEKSİYONUN HEMATOLOJİK**  
**PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR.TÜLİN KÖKSAL**  
**ANKARA-2002**

## TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, eğitimimdeki katkılarından dolayı hastanemiz baş hekimi Sayın Prof.Dr.Ayşe Öner'e teŐekkür ederim.

Asistanlık hayatımın tüm aŐamalarında bilgi ve tecrübesi ile her konuda yardımcı olan, bu tezin planlanmasında ve hazırlanmasında deneyimlerinden faydalandığım sayın hocam Doç.Dr.Tansu Sipahi'ye en içten teŐekkürlerimi sunarım.

sTfR düzeylerinin çalıŐılmasındaki destek ve yardımlarından dolayı A.Ü.T.F. Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Nejat Akar'a ve Biyolog Hafize Gökçe'ye teŐekkür ederim.

Dört yıl boyunca Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde birlikte çalıŐtığım hocalarıma, başasistanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve eŐime teŐekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNFLAMASYON ANEMİSİ.....	3
DEMİR METABOLİZMASI.....	19
MAYERYAL METOD .....	41
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA .....	83
SONUÇ VE ÖZET .....	88
KAYNAKLAR .....	90

## TABLolar

<b>Tablo I</b>	: Kronik Hastalık Anemisi ile İlgili Olan Hastalıklar
<b>Tablo II</b>	: Hemoglobin ve Hematokritin Yaş ve Gruplarına Göre Normal ve – 2SD Değerleri
<b>Tablo III</b>	: MCV, MCH, MCHC Değerlerinin Yaş ve Cinsiyete Göre Ortalama ve Normal Alt Limit (-2SD) Değerleri
<b>Tablo IV</b>	: Normal Bir İnsandaki Demir Dağılımı
<b>Tablo V</b>	: Hastalıklardaki sTfR Düzeyleri
<b>Tablo VI</b>	: Demir Absorbsiyonunu Etkileyen Faktörler
<b>Tablo VII</b>	: Demir eksikliği Anemisi ve İnflamasyon Anemisindeki Demir Çalışmaları
<b>Tablo VIII</b>	: Çalışma grubundaki hastaların 1.gün klinik ve hematolojik bulguları
<b>Tablo IX</b>	: Çalışma grubundaki hastaların 3.gün klinik ve hematolojik bulguları
<b>Tablo X</b>	: Çalışma grubundaki hastaların 15.gün klinik ve hematolojik bulguları
<b>Tablo XI</b>	: Kontrol grubundaki hastaların klinik ve hematolojik bulguları
<b>Tablo XII</b>	: Çalışma grubundaki Hb değerlerinde artan, azalan hasta sayısı ve oranları
<b>Tablo XIII</b>	: Kontrol ve çalışma grubunun hematolojik parametre ortalamalarının karşılaştırılması ve anlamlılık düzeyleri
<b>Tablo XIV</b>	: Hematolojik parametrelerin grup içi karşılaştırmaları ve anlamlılık düzeyleri

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1</b>	: İnflamasyonda Sitokinler ve Hematolojik Değişiklikler
<b>Şekil 2</b>	: Laktoferrinin nötrofillerden salınımı ve demire olan afinitesi
<b>Şekil 3</b>	: Normal Bir Organizmadaki Demir Dağılımı
<b>Şekil 4</b>	: Transferrin Siklusu
<b>Şekil 5</b>	: Dimerik Transferrin Reseptörünün Yapısı
<b>Şekil 6</b>	: Ferritin ve TfR'ünün Sentez Regülasyonu,

## GRAFİKLER

Değişik hematolojik parametrelerin zamana karşı değişimleri

- Grafik 1** : Hb'deki değişim
- Grafik 2** : Htc'deki değişim
- Grafik 3** : Eritrosit sayısındaki değişim
- Grafik 4** : MCV'deki değişim
- Grafik 5** : MCH'deki değişim
- Grafik 6** : MCHC'deki değişim
- Grafik 7** : RDW'deki değişim
- Grafik 8** : RTC'deki değişim
- Grafik 9** : BK'deki değişim
- Grafik 10** : CRP'deki değişim
- Grafik 11** : ESR'deki değişim
- Grafik 12** : SD'deki değişim
- Grafik 13** : SDBK'deki değişim
- Grafik 14** : TS'deki değişim
- Grafik 15** : Serum ferritinindeki değişim
- Grafik 16** : sTfR'deki değişim
- Grafik 17** : sTfR/log ferritin'deki değişim

## KISALTMALAR

BFU-E	: Burst Forming Unit-Eritroid
BK	: Beyaz Küre
CFU-E	: Koloni Forming Unit-Eritroid
CFU-G	: Koloni Forming Unit-Granülosit
CFU-M	: Koloni Forming Unit-Megakaryosit
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
D	: Dalton
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DMT	: Divalan Metal Transporter
EBV	: Ebstein Bar Virüsü
EIE	: Enzyme Immuno Assay
EPO	: Eritropoetin
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
Fe	: Demir
FEP	: Serbest Eritrosit Protoporfirini
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimülatör Faktör
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granülosit Monosit Koloni Stimülatör Faktör
GÜS	: Genitoüriner Sistem
Hb	: Hemoglobin
HİB	: Hemofilus İnfluenza Tip B
Htc	: Hematokrit
IL	: İnterleukin
IRE	: Iron Responsive Element
IRP-BP	: Iron Responsive Element Binding Protein
IRP	: Iron Regulatory Protein
KHA	: Kronik Hastalık Anemisi
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
MCH	: Ortalama Eritrosit Volümü

MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Voltümü
NO	: Nitrik Oksit
NSAİD	: Non Steroid Antiinflamatuvar Drug
RA	: Romatoid Artrit
RDW	: Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
rHuEPO	: Rekombinant Human Eritropoetin
RTC	: Retikülosit
SD	: Serum Demiri
SDBK	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
sTfR	: Solubl Transferrin Reseptörü
sTfR/log ferritin	: Solubl Transferrin Reseptör/Logaritma Ferritin
TfR	: Transferrin Reseptörü
TGF	: Transforming Growth Faktör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

## GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamasyon anemisi; enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar ve malign olaylarda meydana gelen hafif anemiden, ciddi anemiye kadar değişebilen bulguların oluşturduğu klinik bir tablodur. İnflamasyon anemisi, çocukluk çağında görülen anemiler arasında, demir eksikliği anemisinden sonra ikinci sıklıkta rastlanmaktadır(1,2).

Hafif veya orta şiddetteki anemisi olan çocukların değerlendirilmesinde, immün ve konjenital hemolitik anemi, kan kaybı göz önünde bulundurulmalıdır. Periferik yaymanın dikkatli bir şekilde incelenmesi bu hastalıkları ayırmada çok faydalıdır. İnflamasyon anemisinde, öykü, fizik muayene ile birlikte tam kan sayımının normositik veya mikrositik olması, hafif veya orta şiddette bir aneminin görülmesi ve periferik yaymanın normal olması ile tanı konur. Bu anemi inflamasyonun derecesine bağlı olarak 3 ay kadar sürebilir. İnflamasyonun yatışması ile anemi düzelebileceğinden kan transfüzyonu veya demir tedavisinden kaçınılır. Genelde hafiften ortaya doğru olan bu anemi hiçbir tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzelir(1,2).

Kronik inflamasyon anemisinde eritropoetin düzeyi aneminin derecesine bağlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavide rekombinant human eritropoetin (rHuEPO) kullanımı etkili ancak pahalı bir yöntemdir(3-5).

Uzun süre inflamasyon anemisinin çocuk ve adultlarda sadece kronik inflamatuvar hastalıklarda görüldüğü kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu aneminin sıklıkla malignensi, romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise bakteriyel menenjitli, özellikle hemofilus influenza menenjitli hastalarda hemoglobin(Hb) konsantrasyonunda düşüklük saptanmıştır. Bu yapılan çalışmalara, hepsi hastanede yatan ve ağır enfeksiyonu olan hastalar alınmıştır(1-5). Literatürde yalnız bir çalışmada ayaktan takip edilen, akut enfeksiyonu olan çocuklarda anemi araştırılmıştır. Ancak bu çalışmada sadece Hb değeri ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) karşılaştırılmıştır(6).

Yapılan bir başka çalışmada ise üst solunum yolu enfeksiyonu, otit, gastroenterit gibi hafif enfeksiyonların, bir yaşına kadar izlenen infantlarda demir eksikliğine zemin hazırladığı gösterilmek istenmiştir(7).

Biz bu çalışma ile; polikliniğimize baş vuran, üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenteriti ve idrar yolu enfeksiyonu gibi hafif enfeksiyonu olan, ayaktan takip edilen hastalarda aneminin görülüp görülmediğini araştırmak istedik.

Bu çalışmadaki amacımız;

1.Akut basit enfeksiyon hastalıklarının tam kan sayımı üzerine etkisi ve bu etkinin akut faz reaktanları ile ilişkisi, akut enfeksiyon düzeldikten sonra, tam kan sayımındaki düzelmenin derecesini araştırmak,

2. Akut enfeksiyonların demir parametreleri olan serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonunu nasıl etkilendiklerini göstermek,

5.Son yıllarda demir eksikliği anemisinin tanısında çok güvenilir bir laboratuvar parametresi olarak kabul edilen, solubl transferrin reseptör düzeyleri üzerine akut enfeksiyonların etkilerini incelemek istedik.

## GENEL BİLGİLER

### İNFLAMASYON ANEMİSİ

#### KRONİK HASTALIK ANEMİSİ

Kronik hastalık anemisi(KHA) bir veya iki aydan daha uzun süren enfeksiyonlar, inflamatuvar, travmatik veya neoplastik hastalıklara eşlik eden, sıklıkla hafif veya orta derecede anemiye neden olan bir klinik tablo olarak tanımlanabilir (1-8).Aslında “kronik hastalık anemisi” idealden uzak bir terimdir. Alternatif bir terminoloji olarak “inflamasyon anemisi”düşünülebilirse de bu tip aneminin inflamasyondan daha farklı bir komponenti vardır. Kronik hastalık anemisi “kronik bozukluklara bağlı anemi”, “enfeksiyon anemisi”, “malignensi anemisi”, “sitokin ilişkili anemi” gibi farklı isimlerle de anılabilir( 3-5,8-10).

KHA'nin tipik bir klinik bulgusu yoktur. İsminden de anlaşılacağı gibi sadece anemi ile giden bir durum olmayıp bir çok hastalık ile birlikte görülebilen bir tablodur. Vakalarda altta yatan veya birlikte olan hastalık bulguları daha belirgin olduğu için anemi belirgin olmayabilir. Hb 7-11 g/dl arasındadır. Eğer hasta uzun süre hastanede yatıyorsa veya sedanter bir yaşam sürüyorsa anemi genellikle hafif derecededir veya semptom vermeyebilir.KHA, düşük serum demiri, düşük transferrin düzeyi, yüksek ferritin düzeyi ile karakterizedir. Bu sendromun karakteristik özelliği retiküloendotelyal hücrelerde bol miktarda demir birikmesidir.Anemi sadece demir metabolizmasındaki bu değişikliklerle değil, süpresör sitokinlerin etkileri sonucu da meydana gelir( 1-8).

KHA ile birlikte olan hastalıklar 3 büyük grupta toplanmıştır. Bunlar enfeksiyonlar, inflamasyonlar ve neoplazilerdir.Bu sınıflandırmaya daha sonra bir çok alt grup eklenmiştir(Tablo I). Ancak değişik mekanizmalarla anemi oluşturabilecek renal, endokrinolojik, veya hepatik hastalıklar dahil edilmemiştir (1,5,8,11).

**TABLO I: Kronik Hastalık Anemisi ile ilgili olan hastalıklar.**

- A.Kronik Enfeksiyonlar
- 1.Pulmoner Enfeksiyonlar
    - Abseler
    - Amfizem
    - Tüberküloz
    - Pnömoni
  - 2.Subakut bakteriyel endokardit
  - 3.Pelvik inflamatuvar hastalık
  - 4.Osteomyelit
  - 5.Kronik idrar yolu enfeksiyonları
  - 6.Kronik fungal hastalık
  - 7.Menenjit
  - 8.HIV enfeksiyonu
  - 9.Mikobakteriyel enfeksiyonlar
- B.Kronik inflamasyonlar
- 1.Romatoid artrit
  - 2.Romatizmal ateş
  - 3.SLE
  - 4.Ağır travmalar
  - 5.Termal hasarlar
  - 6.Steril abseler
- C. Neoplaziler
- 1.Karsinom
  - 2.Hodgkin hastalığı
  - 3.Lenfosarkom
  - 4.Lösemi
  - 5.Multiple myelom
- D.Diğerleri
- 1.Alkolik karaciğer hastalığı
  - 2.Konjestif kalp yetmezliği
  - 3.Tromboflebit
  - 4.İskemik kalp hastalığı
  - 5.İnflamatuvar barsak hastalıkları
- E.İdiopatik

**ÇOCUKLARDA AKUT İNFLAMASYON ANEMİSİ**

İnflamasyon anemisi ile ilgili yapılan yayınlar ve çalışmalar daha çok KHA ile ilgilidir.Akut enfeksiyonlarda hematolojik değişikliklerle ilgili çok az bilgi vardır.

Yapılan çalışmalarda, orta veya şiddetli inflamasyonlarda başlangıçtan itibaren ilk hafta içinde Hb konsantrasyonunda önemli düşüklük meydana geldiği görülmüştür(1,2,6,7). Hem retrospektif hem de prospektif yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, akut inflamasyon sırasında Hb düşüşü ortalama 5.

günde 1.8 gr/dl'dir. İnflamasyonun düzelmesinden sonra Hb'nin yükselmesi ortalama 2 gr/dl olarak bulunmuştur(1). Çocukların büyük bir kısmında hafiften orta dereceye kadar olan bu anemilerin çoğu tedavi verilmeden düzelir.Ancak orta, ciddi enfeksiyonların yol açtığı ağır anemilerde tedavi gerekebilir(1,2,6,7).

### **ÇOCUKLARDA ANEMİ VE AKUT İNFEKSİYON**

Son yıllarda çeşitli enfeksiyonlara eşlik eden anemilerle ilgili araştırmalar yoğunlaşmıştır.Kancalı kurt enfestasyonlarında kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi meydana gelmektedir. Mikoplazma pnömonisi, Ebstein-Barr virüs(EBV), cytomegalovirüs(CMV) enfeksiyonlarında immünite bağımlı hemolitik anemi oluşmaktadır.Malarya intravasküler hemoliz yaparak çok şiddetli anemiye yol açmaktadır.Viral hepatitler ve tüberküloz kemik iliği depresyonu yaparak anemi oluştururlar(1,5,12,13).

Malignensi , immün yetmezliği olanlar veya konjenital hemolitik anemisi olan hastalar arasında parvovirüs enfeksiyonlarına sekonder hipoproliferatif anemi en iyi bilinenidir. Parvovirüs ve kazanılmış eritroid hipoplazi arasındaki ilişki literatürde belirtilmektedir(14).

Hemofilus influenza tip b (HİB) enfeksiyonlarında hemolitik anemi olduğu çalışmalarda belirtilmektedir.Bu çalışmalarda inflamasyonla uyumlu olarak serum ferritininin arttığı, hemoliz ve serum demirinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. HİB enfeksiyonlarındaki hemolizin patogenezi, eritrositin yüzeyindeki HİB bağlayan kapsüller polisakkaride mikroorganizmanın bağlanmasıyla olduğu şeklinde açıklanmaktadır.HİB eritrosite bağlandığı zaman kompleman sistemi aktive olup eritrositlerde immün mekanizma ile yıkım meydana gelmektedir(intravasküler hemoliz).Aynı zamanda şekil bozukluğu meydana gelen eritrositler karaciğer ve dalak makrofajları tarafından yıkılmaktadır(ekstravasküler hemoliz)(15,16).

Yapılan başka bir çalışmada, hemofilus influenza menenjitli hastalarla diğer bakteriyel menenjitli ve aseptik menenjitli hastalar karşılaştırılmış, bakteriyel menenjitlilerin hepsinde anemi meydana gelmiştir. Ancak hemofilus

influenza menenjitinde anemi hem daha şiddetli hem de yaygındır. Aseptik menenjitli hastalarda ise nadiren aneminin görüldüğü belirtilmiştir (17).

Diğer enfeksiyonlar da eritrosit membranında değişiklik yaparak hemolize neden olurlar. Klostridyum perfringens nörominidaz enzimi sayesinde T-kriptantijeni açığa çıkararak eritrositlerde yıkıma neden olmaktadır. Son zamanlarda alfa-lesitinaz toksini ile mikroorganizmanın ağır hemolize neden olduğu gösterilmiştir (18).

Yapılan bir çalışmada son 3 ayda üst solunum yolu ve diyaresi olan hastalar incelendiğinde ESR'i yüksek , Hb değeri, serum demir konsantrasyonu düşük, ferritin ve eritrosit protoporfirin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hem akut enfeksiyonu olanlarda inflamatuvar anemiye benzer değişikliklerin olduğu gösterilmek istenmiş, hem de tekrarlayan enfeksiyonların demir eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir (7).

Olivares ve arkadaşları canlı atenü kızamık aşısı olan infantların %25'inde immünizasyondan 1.5-2 hafta sonra Hb konsantrasyonunda belirgin düşüklük saptamışlar, aşı sonrası olan bu aneminin bazı vakalarda 1 ay kadar sürebildiğini belirtmişlerdir (19).

Hafif enfeksiyonlar sonrası düzelmenin 1 aydan uzun sürdüğü, hatta inflamasyonun şiddetine bağlı olarak 3 aya kadar uzayabildiği bildirilmektedir (1,2).

## İNFLAMASYON ANEMİSİNİN LABORATUVAR BULGULARI

### Anemi:

Hb'in yaşa göre referans değerinin %95'inin altına düşmesine, anemi denir.Tablo II'de Hb ve hematokrit(Htc) değerlerinin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve -2SD dağılımları gösterilmiştir (20).

**TABLO II :** Hemoglobin ve Hematokritin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve -2SD değerleri (20).

YAŞ	Hb(gr/dl)		Htc(%)	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kordon kanı	16.5	13.5	51	42
1-3 günlük	18.5	14.5	56	45
1 haftalık	17.5	13.5	54	42
2 haftalık	16.5	12.5	51	39
1 aylık	14.0	10.0	43	31
2 aylık	11.5	9.0	35	28
3-6 aylık	11.5	9.5	35	29
6 ay-1 yaş	12.0	10.5	36	33
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35
12-18 yaş (Kız)	14.0	12.0	41	36
12-18 yaş (Erkek)	14.5	13	43	37

Kullanılan elektronik sayıcılar ile Hb, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, RDW gibi eritrosit indekslerini ayrıntılı şekilde öğrenmek mümkündür. Sayılan her bir eritrositin ortalama volumunun(MCV), ortalama hemoglobin konsantrasyonuna (MCH) karşı grafiğinin çizilmesi ile eritrosit sitogramları elde edilmiştir.Eritrosit sitogramları da elektronik sayıcılarla elde edilebilir(21,22).

Anemi semptomları ortaya çıktığında, Hb genellikle 8gr/dl'nin altındadır. Eritrosit indekslerindeki değişimin derecesi, aneminin süre ve şiddetine bağlıdır.Hb ölçümlerinde, hata payı yüksek iken MCV, MCH ölçümlerinde hata payı düşüktür.Alınan kan miktarı çok etkili olmamaktadır.Bu nedenle tam kan sayımı değerlendirilirken MCV ve MCH düzeylerine mutlaka bakmak ve güvenmek gerekir(21,22).

Enfeksiyon anemisi, inflamasyon anemisi, demir eksikliği anemisi(DEA), talesemi taşıyıcılığı ve HbE hastalığında da MCV, MCH değerleri düşük saptanır. MCV ve MCH aşağıdaki formüllerle hesaplanır(23).

$$\text{MCV: } \frac{\text{HTC}(\%)}{\text{Eritrosit sayısı}(10^6/\mu\text{lt})}$$

$$\text{MCH: } \frac{\text{Hb}(\text{g/dl})}{\text{Eritrosit sayısı } (10^6/\mu\text{lt})}$$

MCHC ise eritrositin hücresel dehidratasyonunu gösterir. MCHC'nin 30 g/dl'nin altında olması mikrositik anemilerde veya belirgin lökositöz durumlarında görülür(23).

İnflamasyon anemisinde %2-8 hastada MCV 80 fl altında bulunmaktadır.MCHC ise 26-32 g/dl arasındadır. Hipokromi mikrositozdan fazla görülür. Mikrositöz demir eksikliği anemisindeki gibi fazla görülmez.MCV nadiren 72 fl'nin altındadır. Hafif anizositoz ve poikülositoz olabilir(4).

Tablo III'de MCV, MCH, MCHC değerlerinin yaş ve cinsiyete göre ortalama ve normal alt limit (-2SD) değerleri gösterilmiştir (20).

**TABLO III:** MCV,MCH, MCHC Değerlerinin Yaş ve Cinsiyete Göre Ortalama ve Normal Alt Limit (-2SD) Değerleri(20).

	MCV(fl)		MCH(pg)		MCHC(gr/dl)	
	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD
6 ay-2 yaş	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	86	77	29	25	34	31
12-18 yaş Kız	90	78	30	25	34	31
Erkek	88	78	30	25	34	31
18-49 yaş Kız	90	80	30	26	34	31
Erkek	90	80	30	26	34	31

İnflamasyon anemisinin büyük çoğunluğunda (%80'inde) Htc değeri %30-40 arasındadır; yani belirgin bir anemi yoktur.Ancak hastaların yaklaşık %20'sinde Htc değerleri %25'in altındadır(8).

Hastaların periferik yayması incelendiğinde eritrosit morfolojisinin çoğunlukla normokrom ve normositer olduğu gözlenir.Çok az bir kısmında hipokromi ve mikrositer morfoloji bulunur. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) hücre volümü heterojenitesinin bir göstergesi olup, KHA'de artmıştır.İnflamasyon anemisinde major anemi mekanizması, azalmış eritrosit yapımı olduğu için retikülosit miktarı normal veya hafifçe yükselmiş bulunabilir.Kemik iliği incelemesinde belirgin bir patoloji saptanmaz ancak demir dağılımındaki değişiklikler gözlenebilir. Demir kullanımındaki bozukluklar nedeniyle eritrosit prekürsörlerinin defektif hemoglobinizasyonu saptanmıştır(1-5,24,25).

#### **Demir Çalışmaları:**

İnflamasyon anemisinin en belirgin özelliği demir dağılımındaki değişikliklerdir. Hastaların serum demiri, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu düşük olarak saptanır. İnsan ve hayvanlarda ateş sonrası, yaralanma veya akut enfeksiyonlarda 24 saat içinde serum demiri düşer. Ateş kısa sürerse serum demiri normale döner ve anemi gelişmez. Uzamış enfeksiyonlarda anemi gelişir.Transferrin seviyesindeki düşüklük, serum demir seviyesindeki düşüklükten sonra gelişir.Çünkü transferrinin yarılanma ömrü uzundur(8-11 gün). Demirin yarılanma ömrü 90 dakikadır(1,4,8).

Serum ferritin düzeyi inflamasyon anemisi olmayan hastalarda demir depolarını gösterir (26). İnflamasyon anemisinde serum ferritin düzeyi retiküloendotelyal demir depolarının göstergesidir.Serum ferritin düzeyi inflamatuvar hastalıklarda, enfeksiyonlarda, ateşte genellikle artar.Çünkü ferritin akut faz proteini dir. Kemik iliği preparatları prusya mavisi ile boyandığında; makrofaj stoplazmasında, kırmızı kürelerin çekirdeklerinde depolanmış demir görülür.Demir eksikliği anemisinde hem sideroblastlar hem de makrofaj demiri kaybolmuştur.İnflamasyon anemisinde ise sideroblastlar azalır, makrofaj demiri artar. Bu inflamasyon anemisi için karakteristiktir(1,3,24).

Major ve minör cerrahi, demir depoları yeterli olduğu halde, serum demirinde düşüklüğe sebep olur. İnflamasyon anemisinin bu geçici formu cerrahinin büyüklüğü ile ilgilidir. Bu anemi, cerrahi sonrası akut faz cevabı ile açıklanmaktadır. Ayrıca cerrahi sonrası ilk haftalarda demir verilmesi ineftiftir (27,28).

#### **Diğer Laboratuvar Bulguları:**

Fibrinojen, haptoglobin, laktoferrin, alfa-1 antitripsin ve C-reaktif protein (CRP) gibi proteinler inflamasyonun derecesine göre artar (11). Bu proteinlerin artması akut faz cevabı olarak adlandırılır. İnflamasyonun 6 ile 10. saatlerinde ilk yükselen protein CRP'dir. CRP hepatositler tarafından IL-6'nın uyarısı ile sentezlenir (29). Diğer akut faz reaktanlarına göre CRP çok hızlı yükselir ve kısa sürede yarılanır. Diğer proteinler (fibrinojen, haptoglobin gibi) CRP'ye kıyasla daha yavaş yükselir. İnflamasyon derecesini göstermede CRP'nin üstünlüğü açıkça görülmesine rağmen laboratuvarında eritrosit sedimentasyon hızına (ESR) daha çok güvenilir. ESR kırmızı kürelerin birbirini itmesi sonucu oluşur. İnflamasyon esnasında artan plazma proteinleri kırmızı kürelerin etrafını sarar. Kırmızı kürelerin membranlarında elektronegatif değişiklik olur ve birbirlerini iterler. Bu itmenin derecesine göre ESR yükselir. Aneminin ağırlığı ile ilişkili olarak ESR artabilir (1).

İlk yapılan çalışmalarda inflamasyon anemisinde serum bakır miktarında artma gösterilse de daha sonra bu durumun bir akut faz reaktanı olan seruloplazmindeki artışla ilgili olduğu açıklanmıştır (8,28). Bunların yanı sıra karaciğerdeki sentezinin az olması ve sirkülasyondaki ömrünün kısa olması nedeniyle transferrin gibi bazı plazma proteinlerinin miktarı düşük olarak bulunabilir (4,8,11). Ayrıca inflamasyon anemisinde serum demirinde düşüklük olduğu gibi serum çinko düzeyinde de düşüklük görülür (28).

İnflamasyon anemisinde, demir eksikliği anemisinde olduğu gibi tipik olarak serbest eritrosit protoporfirin miktarı artmıştır. Serbest eritrosit protoporfirini çok yavaş artar, anemi belirgin hale geldiğinde anormal düzeye ulaşır (4,8).

## İNFLAMASYON ANEMİSİNDE TANI:

İnflamasyon anemisi olan hastalarda anemi genellikle hastalığın tek başına bir bulgusu değildir. Bu hastalarda ateş, titreme, eklem ağrıları, kilo kaybı gibi yakınmaların yanında altta yatan hastalığın diğer bulgularıda vardır. Çok az vakada spesifik belirti ve semptomların olmaması tanıda güçlük yaratmaktadır. Böyle durumlarda demir metabolizmasının iyi bilinmesi inflamasyon anemisini DEA gibi anemilerden ayırt etmede yardımcı olur.

Bir sonraki basamak ise altta yatan hastalığın tanımlanması olmalıdır. Nonspesifik bulguları olan kronik hastalıklardaki anemide rutin kan tetkikleri, örneğin artmış ESR veya lökositoz gibi bulgular tanıda çok az yardımcıdır (1,3,4,8,24).

İnflamasyon anemisindeki tanı koydurucu laboratuvar bulgularını şu şekilde özetleyebiliriz (11).

1. Anemi: -Hb ↓

-Htc: %80'de 30-40, %20'sinde 25 ↓

-PY: Genellikle normokrom normositer, çok az hipokromi ve mikrositoz

-RDW: Normal/ ↑

-Rtc: Normal

-Kİ: Demir dağılımı bozuk, eritrosit prekürsörlerinde defektif hemoglobinizasyon

2. Demir çalışması: -SD ↓, SDBK ↓, TS ↓, serum ferritini normal/ ↑

-Kİ: Depo demiri ↑

3. Diğer tetkikler: -ESR ↑, CRP ↑, seruloplazmin ↑

## İNFLAMASYON ANEMİSİNDE PATOGENEZ:

Yapılan araştırmalara göre inflamasyon anemisi patogenezinde öne sürülen mekanizmalar şunlardır (1,3,5,8,11):

1. Azalmış eritrosit ömrü
2. Eritropoetin (EPO) yapımında azalmaya sekonder inefektif kemik iliği
3. Anormal demir metabolizması

#### 4. Azalmış eritropoetik cevap

-İneftif eritropoez

-İnhibitör

-“Stem cell” defekti

##### **1.Azalmış Eritrosit Ömrü:**

İnflamasyon anemisi olan hastaların bir kısmında eritrosit ömrü normal, bir kısmında ise azalmıştır.Eritrositlerin yarılanma ömrü yaklaşık %20-30 azalmıştır.Fakat laboratuvarıda, idrar veya plazmada serbest Hb, serum bilirubininde artma, laktat dehidrogenazda artma gibi hemolitik aneminin bulguları olmaz.Burada eritrositlerin yıkımının ekstrakorpüsküler bir mekanizmaya bağı olduğı düşünölmektedir. Artritli hastaların kanlarının sağılıklı insanlara verildiğinde eritrosit ömrünün normal, ancak kendi dolaşımalarında kısa olması da bu hipotezi desteklemektedir.Bu mekanizma tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir. Ancak makrofajların artmış fagositik aktivitesi ile açıklanabilir. Antijen-antikör kompleksi, bakteriyel toksinler, bakteri veya virüs, ateş durumlarında eritrositlerin membranları hasarlanır.Hasarlanmış veya sensitize olmuş eritrositleri makrofajlar fagosit eder (1,3,5,8,11).

İnflamasyon anemisinde eritrositlerin azalmış ömürleri için başka mekanizmalar da öne sürölmüştür. Ateşli hastalıklarda ateşin eritrosit membranını harap etmesi, bazı tümörlerin hemolizin oluşturması, bazı bakteriyel toksinlerin hemoliz yapması ve vasküler hasar sonucunda lokalize eritrosit haraplanması bunlardan bir kaçıdır(1,3,5).

##### **2.Relatif Eritropoetin Eksikliği:**

İnflamasyon anemisi olan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda plazma EPO düzeylerinin relatif olarak azalmış olduğı bulunmuştur; yani diğere anemilerde, örneğın DEA’de olduğı gibi yükselmiş değildir. Hayvanlarda inflamasyon oluşturulduğunda, hipoksiye cevap olarak eritropoetinın daha düşük düzeylerde salgılandığı görölmüştür. Bazı kronik bozukluklarda rekombinant

human eritropoetin (rHuEPO) verilmesinin anemiyi parsiyel veya tam olarak düzeltebileceği belirtilmiştir(1,5,11).

Eritropoetin'in inflamasyon esnasında azalma nedeni tam olarak bilinmiyor, ancak yapılan birkaç çalışmada dışarıdan verilen eritropoetin'in kemik iliğini çok az uyardığı gösterilmiştir(1).

Teorik olarak EPO stimulusunda azalma şunlara bağlıdır(9):

- EPO üretiminde azalma
- EPO stimulusuna periferik rezistans

Kronik hastalık anemisi olan RA'li hastalarda, anemisi olmayan RA'li hastalara göre EPO seviyesi yüksek bulunmuştur. Ancak aneminin derecesi ile EPO'nin artması arasında ilişki yoktur. EPO rezistansının özünü proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 ve IFN- $\gamma$ ) EPO reseptörleri için EPO ile yarışması açıklar. Sitokin düzeyi yüksek olan hastalarda EPO tedavisine cevap yoktur (9).

IL-1 ve TNF- $\alpha$ ; kanser, HIV enfeksiyonu, RA'lilerde EPO sentezini süprese edip anemiye katkıda bulunur. IL-1 ve TNF- $\alpha$  in vitro koşullarda EPO'ni mRNA düzeyinde inhibe ederler. EPO inflamasyonda negatif akut faz reaksiyonu gibi davranır (9,30).

### **3. Anormal Demir Metabolizması:**

İnflamasyon anemisinde bir diğer major mekanizma, retikuloendotelial demirin yeni hemoglobin sentezi için mobilizasyonundaki defektidir. Yeni eritrositlerin yapımı için kullanılacak demirin %95'inin yıkılmış eski hücrelerden açığa çıkan Hb olduğu düşünülecek, olursa demirin reutilizasyonundaki böyle bir boğun önemi açıktır (3,4,8)

Retikuloendotelial sistemdeki (RES) demir depolarındaki artmaya rağmen serum demirindeki düşüklük inflamasyon anemisinin patogeneğinde önemli rol oynar (1,3,5,11,31).

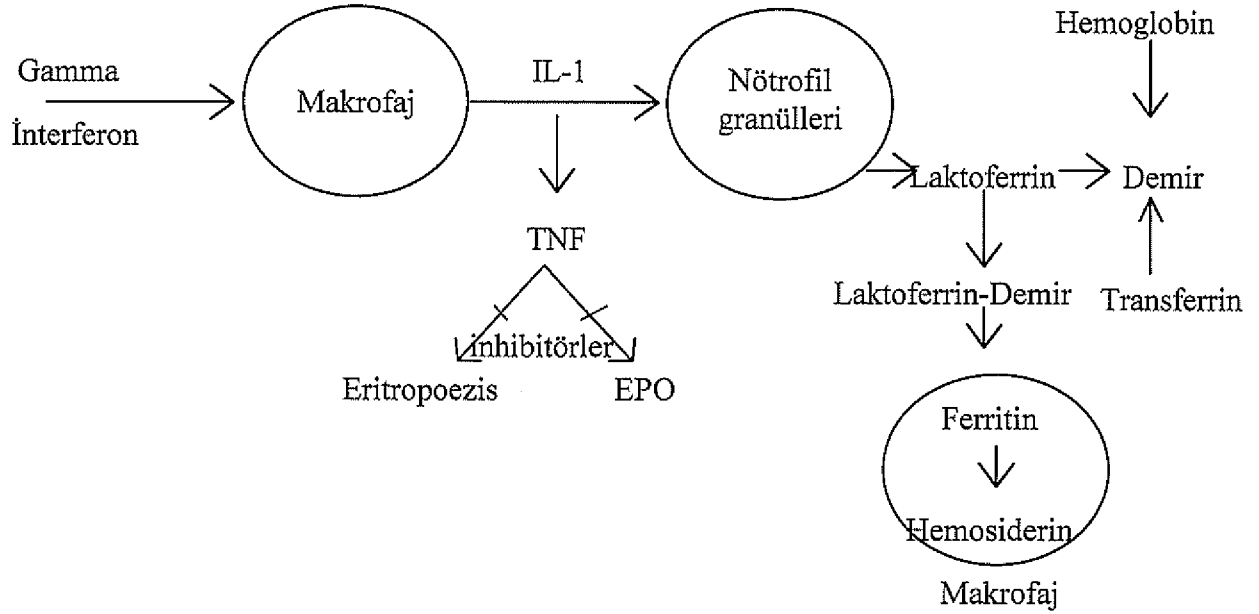
Demir süpresyonu enfeksiyonun ilk 24 saatinde olur. Araştırmalar konakta bakteriyel organizmaların demiri tuttuğunu göstermiştir. İnflamasyonda

demirin barsaklardan absorpsiyonu da azalmıştır. İntestinal mukozalardan demirin kana verilmesinde bozukluk vardır(1,3,5,8,10).

İnflamasyon anemisi olanlarda demir azlığının nedeni, demirin transferrinden ayrılıp, ferritin olarak depolanmasıdır. Makrofajlar iki yolla demiri alırlar; hızlı yol yaşlı kırmızı kürelerin yıkımından oluşan demiri almaları, yavaş yol ise depolardan demiri almalarıdır.İnflamasyon anemisinde yavaş yol baskındır, ve demir birikimi olur(4).

Normalde demir plazmada serbest halde bulunur. Ancak inflamasyon esnasında apoferritin artar ve plazmadaki demiri hücre içine taşır.Apoferritin akut faz proteinlerine benzer şekilde, inflamatuvar ve malign durumlarda karaciğerde sentezi artar, ve hücrelerde kullanılmayan demirin fazlasını bağlar (4,8).

İnflamasyon anemisindeki anormal demir metabolizmasını açıklayan başka bir hipotez, laktoferrin hipotezidir.Laktoferrin nötrofil spesifik granüllerde bulunan transferrin benzeri proteindir.Nötrofiller IL-1'le sitümlü olduklarında, fagositoz esnasında salınır.Düşük PH'da laktoferrin, transferrinden daha çok demir bağlar.Demirle bağlı laktoferrin makrofajlardaki reseptörlerine bağlanır, endositoz olur ve ferritinle birleşir.Dolayısıyla demir kemik iliğindeki eritroid hücrelere bağlanmamış olur (1).Şekil 1'de laktoferrinin nötrofillerden salınması ve demire olan afinitesi görülmektedir(1).



**ŞEKİL 1:**Laktoferrinin nötrofillerden salınımı ve demire olan afinitesi (1).

### 5.Azalmış Eritropoetik Cevap:

Normalde kemik iliği, eritrosit ömründe bir miktar azalma olsa bile eritrosit yapım hızını 6-8 kat arttırarak bunu kompanse edebilir.Kronik hastalıklarda kemik iliğinde yetmezlik meydana gelir ve üretim kapasitesi bozular (4,8).

-İnefektif eritropoez: İnflamasyon anemisinde, inefektif demir “turnover”ı olduğu dolayısıyla inefektif eritropoez görüldüğü bildirilmiştir.

- İnhibitör: İnflamasyon anemisi olan hastaların serumunda veya deney hayvanlarının plazmalarında EPO inhibitörlerine rastlanmamış, fakat in vitro çalışmalarda eritroid kolonilerin inflamasyon anemisi olan hastaların serumu veya makrofajları ile inhibe olduğu rapor edilmiştir (32,33).

-“Stem cell” defekti: Yapılan bir çalışmada kanserli hastalarda görülen KHA’de kemik iliği eritroid hücrelerinin EPO’ye cevabında intrensek bir defekt olabileceği öne sürülmüştür (34).

## İNFLAMASYON ANEMİSİ VE SİTOKİNLER:

İnflamasyon anemisinde sitokinlerin rolü tam olarak açıklık kazanmamıştır.Kemik iliğinde makrofaj ve fibroblastların aktivasyonu ile sitokinler salınır.Aktive olmuş makrofajlardan salınan interlökin-1'in (IL) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$ 'nın (TNF- $\alpha$ ), eritroid koloninin büyümesini suprese ettiği gösterilmiştir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  nötrofillerin spesifik granüllerinden, demir bağlayıcı protein olan laktoferrinin salınımını da indükler. Laktoferrin transferrine benzer bir proteindir ve demiri bağlamak için transferrinle yarışır. Bağladığı demiri makrofajlara transfer eder,dolayısıyla demir kemik iliğindeki eritroid hücrelere bağlanmamış olur(1,10,28,35).

IL-1 ve IL-6 farklı hücre tipleri tarafından sentezlenebilirler. Bunlar, monosit, makrofaj, fibroblast, endotelial hücreler, T ve B lenfositler ve epidermal keratinositlerdir.Transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) benzer şekilde çok hücre tarafından sentezlenebilir (36). TNF'nin esas kaynağı T lenfositler, natural killer hücreler ve makrofajlardır.İnterferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), T lenfosit ve natural killer hücreler tarafından sentezlenir (37).

IL-1'in akut faz cevabında mediatör olduğu Dinarello tarafından gösterilmiştir (38). IL-1 ve TNF eritropoezisi inhibe eder.Fakat bu etkinin daha çok TNF'e ait olduğu düşünülmektedir.TNF'in primitif eritroid prekürsörün proliferasyonunu inhibe etmek yoluyla eritropoezi suprese ederek, anemiye yol açtığı gösterilmiştir (38,39).Bu iki sitokinin eritropoetin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  hedef hücrelerde spesifik reseptörleri etkileyerek sistemik reaksiyonlar oluştururlar. Ateş, lökositoz, ESR yüksekliği, adrenokortikotropik ve glukokortikoid hormonların artması, kömpleman aktivasyonu ve pıhtılaşma kaskadının artması sistemik etkilerinden bazılarıdır(30). Ayrıca yapılan çalışmalarda şiddetli malaryada da inflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 düzeyinin arttığı görülmüştür (40).

TNF- $\alpha$  aktive makrofajlardan salınır, IL-1 ve IFN- $\gamma$  yapımını arttırır.İnsan kemik iliği kültürlerinde BFU-E ve CFU-E'i süprese ettiği gösterilmiştir.Son çalışmalarda bu etkiyi indirekt olarak, stromal hücrelerde

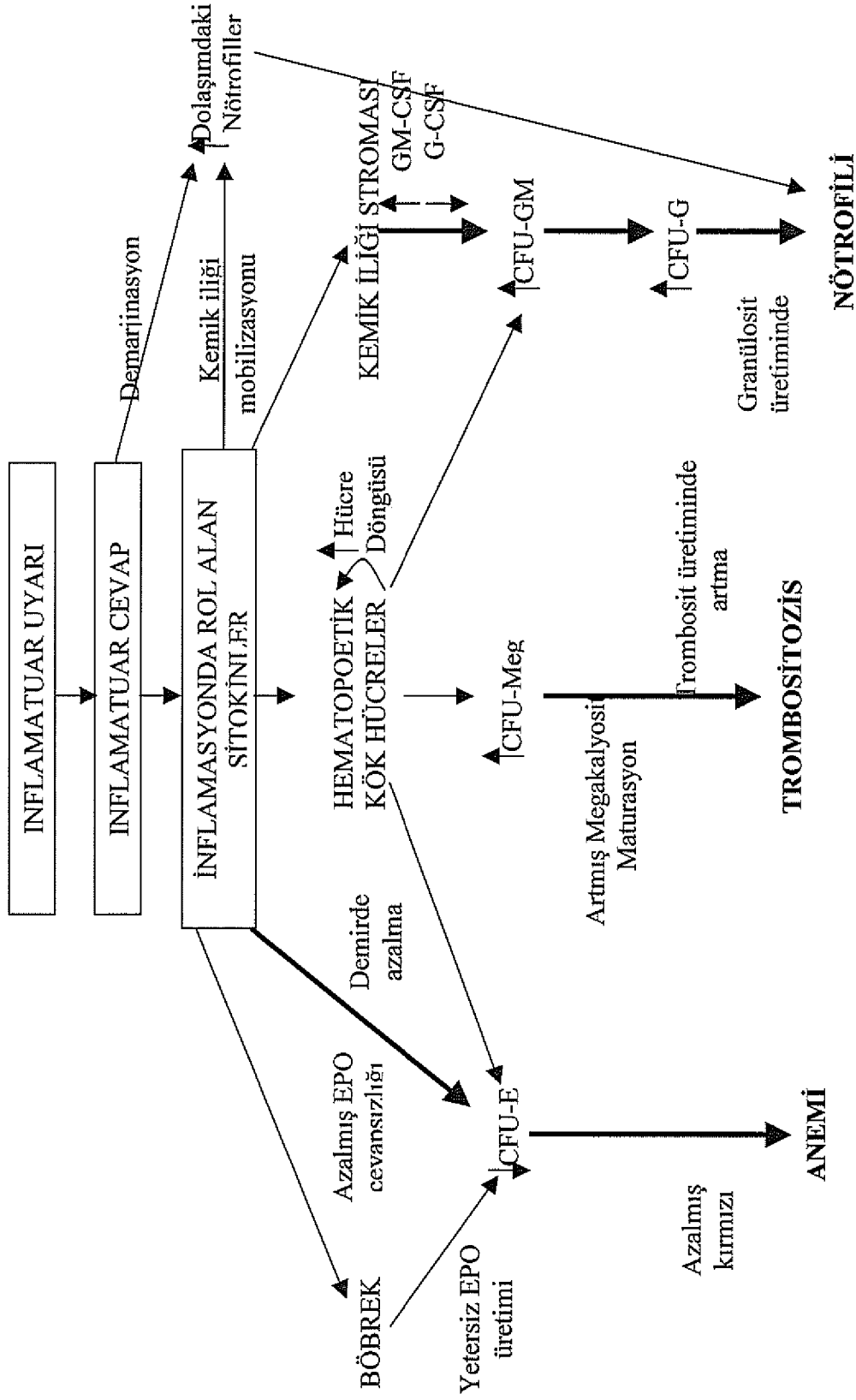
TNF'nin ürünü olan beta interferonun yaptığı söyleniyor(1,4,9,11).TNF- $\alpha$  ve IL-1'in süpresif etkilerinde asıl payı olan TNF'nin T hücrelerinden salınımına neden olduğu gama interferonun insan CFU-E'yi direkt inhibe etmesidir (4).

IL-6 da inflamasyon anemisinin patogenezinde rol alan sitokindir. RA'li hastaların serumlarında IL-6 artmış olarak bulunmuştur.IL-6 eritropoezi inhibe ederek değil, plazma volümünü arttırarak dilüsyonel anemiye neden olur.Aynı zamanda demirin RES'e transferini artırır ve ferritin sentezini artırır (1,4,11).

İnflamasyonda trombositöz akut faz cevabı olarak meydana gelir.IL-6 ve IL-11 platelet üretimini stimüle eder, ancak diğer akut faz cevabı ile ilgili proteinler(TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) inhibe eder.Trombositler inflamatuvar cevapta, yara iyileşmesine katkıda bulunurlar.Trombositler TGF- $\beta$  salgılayarak, bölgesel makrofajları stimüle edip inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olurlar (28).

Yapılan çalışmalarla hemoliz, sıvı yüklenmesi ve ciddi bir kan kaybı olmaksızın birkaç günde Hb'deki 2 g/dl'lik düşüşün nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Anand ve Chandrashekar kronik şiddetli anemisi olan hastalarda, Hb'deki düşüşü endotelden salınan nitrik oksidin (NO) artması sonucu damarlarda vazodilatasyona bağlamışlardır (41).Ancak bu yorum daha sonra süpekülatif olarak kabul edilmiştir (1).Demirin hücre metabolizmasının düzenlenmesinde intrasellüler nitrik oksit (NO) önemli rol oynar.T helper-1 hücrelerinden salınan IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi sitokinler, makrofajları uyararak NO sentaz enziminin salınımını artırır.NO de hücre içinde demir birikimine neden olur. NO demir düzenleyici protein-1 ve 2 üzerinden demir dağılımını kontrol eder(9,24).

IL-1 ve TNF- $\alpha$  deney hayvanlarına enjekte edildiğinde serum demirinde düşme görülmüştür.İnflamatuvar durumlarda demirin azalması bakteri öldürmeye katkıda bulunur ve Fe<sup>2+</sup>'nin konak hücresine vereceği zarar azatılmış olur(28,35).Şekil 2'de inflamasyonda sitokinler ve hematolojik değişiklikler gösterilmiştir(28).



ŞEKİL 2: İnflamasyonda sitokinler ve hematolojik değişiklikler(28).

## DEMİR METABOLİZMASI

Canlı hücrenin enerji metabolizmasındaki önemli rolü nedeni ile demir, yaşam için temel eser elementlerden biridir. Hücrelerin enerji gereksinimi organik maddelerin oksidasyonu ile sağlanır. Bu oksidasyon için gerekli olan oksijen dokulara eritrosit içindeki Hb demiri ile taşınır. Oksijen verebilen bir çok pigment ve enzimin yapısında da demir bulunur (42,43). Sağlıklı bir erişkin erkekte toplam vücut demiri 3.5g (50 mg/kg) , kadında ise 2.5g (40 mg/kg)'dır(44,45). Erişkin insanın vücudundaki demir dağılımı Tablo IV'de gösterilmiştir(42).

**TABLO IV:** Normal bir insandaki demir dağılımı (42)

Kompartman	Doku	Demir(mg)	Total vücut demiri (%)	Foksiyon
Hemoglobin	Eritrosit	2500	65	Kanda O <sub>2</sub> taşınması
Myoglobin ve diğer kas prateinleri	Kas	500	6	Kasda O <sub>2</sub> taşınması
Hem enzimleri ve sitokromlar	Tüm hücreler	50	1	O <sub>2</sub> taşınması ve kullanımı
Nonhem demir bağımlı enzimler ve proteinler	Tüm hücreler	200	5	O <sub>2</sub> taşınması ve demir depolanması
Ferritin ve hemosiderin	Karaciğer kemik iliği ve dalak	500	22	Depo demiri
Transferrin	Plazma ve ekstrasellüler sıvı	14	<1	Demir taşınması
Toplam		3800		

Miadında yenidoğanın vücudunda 80 mg/kg oranında demir bulunmaktadır. Süt çocukluğu döneminde demir rezervleri, büyüme için kullanıldığından, 6ay-2 yaş arasında demir depoları boşalmıştır. Daha sonra demir depoları oluşmaya başlar. Çocukluk döneminde ise 5 mg/kg oranında demir depoları oluşmuştur.15-30 yaş arasında demir rezervi artmış, 10-12 mg/kg

düzeyine ulaşmıştır (toplam 1 gr).Menapoz dönemi öncesi ise kadınlarda total demir rezervi 300 mg civarındadır.Menstruasyonla kadınlar, 1.4-2 mg demir kaybederler (~ayda 30ml kan). Gebelik döneminde ise kadınların demir kaybı, toplam 0.5-1 gr'a ulaşmıştır (44). Premenapozal kadınların, gebelerin ve büyüme çağındaki çocukların diyetle alınması gereken demir miktarı daha fazladır (5).

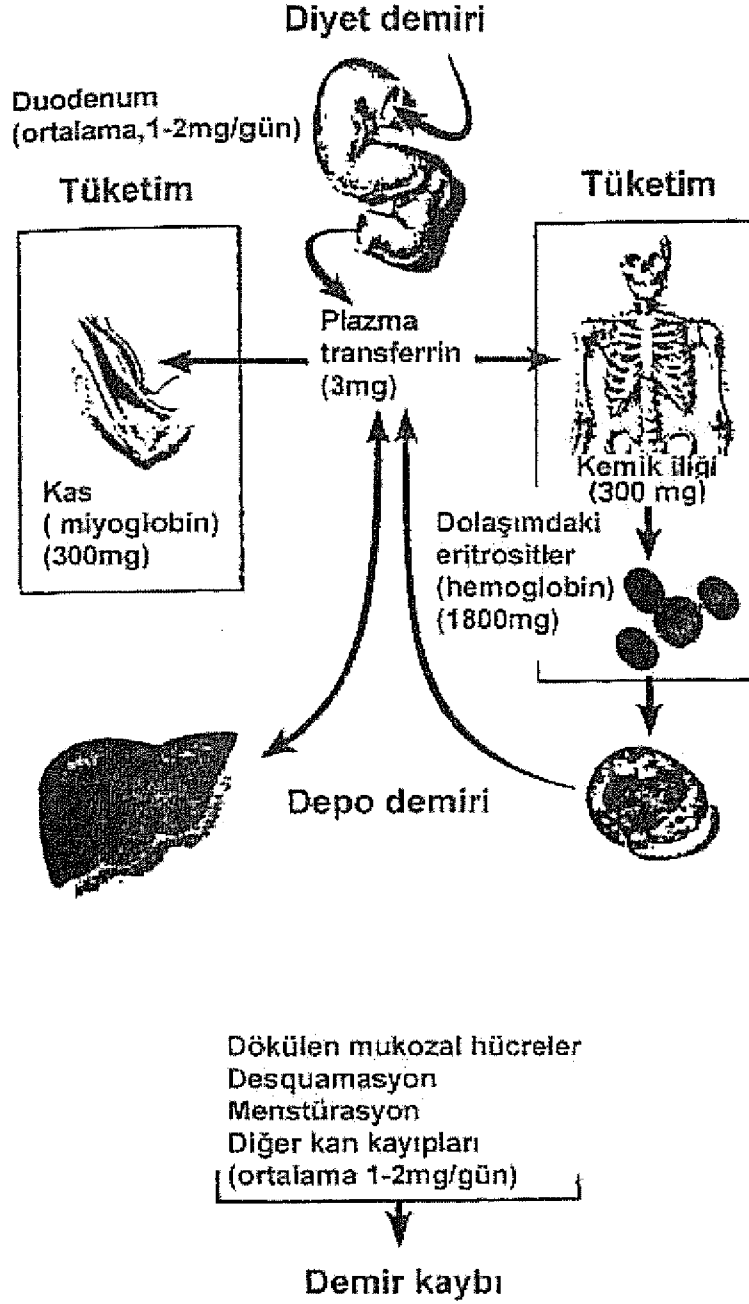
Eritroid hücrelerin demiri hücre içine alması, diferrik transferrinin transferrin reseptörüne bağlanması, yani reseptör aracılı endositoz yoluyla olmaktadır. Her bir eritrosit, milyonlarca demir atomu içerir.Her gün  $2 \times 10^{20}$  atom demir, eritroid seri tarafından hücre içine alınır. Sonuçta, demir eksikliğinden en fazla eritroid hücreler etkilenir ve anemi gelişir.

Karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajlarında yer alan demir, depo demiridir. Karaciğer diyetle alınan besinlerin, ilk geçiş yeridir. Plazmadaki transferrinin bağlama kapasitesini aşan demir, karaciğer parankim hücreleri tarafından alınır ve depolanır (44-46).

Retiküloendotelyal makrofajlar ise ömrünü tamamlamış eritrositleri hücre içine alır, hemoglobini katabolize ederler. Açığa çıkan demir, transferrine bağlanarak yeniden kullanılır. Yeni eritrosit sentezi için günlük 20 mg demir gereksinimi vardır. Bunun yalnızca 1-2 mg'ı günlük alınan besinlerle karşılanırken, kalan büyük kısmı, demir döngüsü ile temin edilmektedir (45).

Organizmada demir atılımı için özgün bir mekanizma yoktur (47-49).Demir dengesi, absorpsiyon düzeyinde temin edilir. Organizmadan günde 1 mg demir kaybı olmaktadır. Bunun 2/3'ü barsak mukozasından, geri kalanı ise deri, saç, tırnak ve üriner sistemden hücre dökülmesi yoluyla gerçekleşir (49).

Şekil 3'de normal bir organizmadaki demir dağılımı görülmektedir (45).



**ŞEKİL3:**Normal bir insandaki demir dağılımı:Denge halinde, organizmaya günde 1-2 mg demir alınır ve atılır. Diyetteki demir, duodenal enterositler tarafından absorbe edilir. Absorbe edilen demir, plazmada transferrine bağlı olarak dolaşır. Vücuttaki demirin büyük kısmı, eritroid öncülleri ve matür eritrositlerdeki hemoglobün yapısında yer alır. Kalan %10-15'lik kısmı ise kas liflerinde, myoglobün yapısında, diğer dokularda, enzim ve sitokrom yapısında bulunur (45).

## **VÜCUTTA DEMİR İÇEREN BİLEŞİKLER:**

Vücutta demir içeren bileşikler üç grupta incelenebilir.

1. Metabolik ve enzimatik fonksiyonu olanlar
2. Demirin taşınması ile ilgili proteinler
3. Demirin depolanması ile ilgili proteinler

## **METABOLİK VE ENZİMATİK FONKSİYONU OLAN PROTEİNLER**

### **HEMOGLOBİN**

Tüm vücut demirinin %65'inden fazlasını oluşturur. Akciğerlerden dokulara dolaşım yoluyla oksijen taşıma fonksiyonunu üstlenmiştir. Hb dört globin zincirinden yapılabir tetramerdir. Her bir zincir demir atomu içeren bir hem grubu ile bağlanır. Hb'in molekül ağırlığı 66.000 daltondur(D) (44,50). Eritrosit proteininin %90'ından fazlası Hb'dir. 1 gr Hb, 3.4 gr demir içerir (42,43).

Ortamda demir varsa hem sentezi artar. Sentezlenen hem ise transferrinden daha fazla demir alımını inhibe eder. Böylece hücrenin ihtiyacı kadar hem sentezlenmiş olur. Hem molekülünün fizyolojik degradasyonundan, hem oksijenaz enzimi sorumludur. Bu enzimin baskı altında olması ile eritroid progenitör hücreler farklılaşmaya başlar. Eritroid sistemde, hem oksijenaz enzim aktivitesindeki dalgalanmalar sonucunda belirlenen hem düzeyi, hem ve globin sentezinin koordinasyonunda önemlidir. Hem sentezi globin sentezini uyarır, ancak ortamda hem yoksa globin sentezide inhibe olur. Hem ve globin hücrede orantılı şekilde sentezlenir, herhangi birinin fazlalığı söz konusu değildir (44,51). Hem molekülünün, organizmadaki en önemli rolü, çok sayıdaki hem proteinlerinin yapısına katılmasıdır. Hem prostetik grup olarak hemoglobinin yapısına katılır ve oksijen taşınmasında rol alır. Siklooksijenaz enziminin yapısına katılarak, prostoglandin sentezinde, katalaz ve peroksidaz enzimlerinin yapısına katılarak da hidrojen peroksit'in ( $H_2O_2$ ) parçalanmasında rol oynar. Hem molekülü, mitokondriyal ve mikrozomal sitokrom p450 yapısına katılabilir. Oksijen molekülünün inaktivasyonu, pek çok molekülün oksidasyonu ve ilaç detoksifikasyonu gibi olaylarda da rol oynar. Ayrıca hem molekülünün kemik

iliğinde, stromal hücrelerden sitokin salınımını (CSF) uyarıcı etkisi olduğu da gösterilmiştir. Bu etkinin hematopoezde önemli olduğu düşünülmektedir (51).

### **MYOGLOBİN**

Total vücut demirinin %4,5'ini teşkil eder. Molekül ağırlığı 17000 D'dur. Tek bir hem grubu ve ona bağlı globin zincirinden oluşmuştur. Hemoglobine göre oksijene afinitesi daha fazladır. Kas dokusunda oksijen rezervi olarak davranır (44).

### **ENZİMLER**

Mitokondri çok sayıda demir içeren, hem ve nonhem enzimleri içerir. Bunlar sitokrom a,b,c; suksinat dehidrogenaz ve sitokrom oksidazdır. Tüm bu enzimler, elektron transport zincirini oluşturur; ATP üretiminde önemlidir (44). Krebs siklusu enzimlerinin yaklaşık yarısı demir içermektedir. Süksinat dehidrogenaz, NAD dehidrogenaz, açıl koenzim A dehidrogenaz, demir içeren kreps siklusu enzimlerindedir (50). Diğer demir içeren enzimler; katalaz, laktoperoksidaz, triptofan pirolaz, xantin oksidaz ve akonitazdır (44).

### **DEMİR TAŞINMASI İLE İLGİLİ PROTEİNLER**

#### **TRANSFERRİN**

Transferrin total vücut demirinin, yalnızca 4 mg'ını içermesine rağmen, demir transportunda hayati önem taşıyan bir proteindir. Her gün 30 mg demir bu kompartmandan geçer. Transferrin 330 aminoasitten meydana gelen, tek zincirli bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı 79500 D'dur (44,46). Plazmada ve ekstravasküler alanda bulunur. Plazmada yarılanma ömrü 8-11 gündür. Transferrin geni 3. kromozom üzerinde yer alır. Vücudun demir durumuna göre, karaciğerde sentezlenir (5,44). Vücutta demir depoları az ise transferrin sentezi artar, demir depoları fazla ise transferrin sentezi azalır.

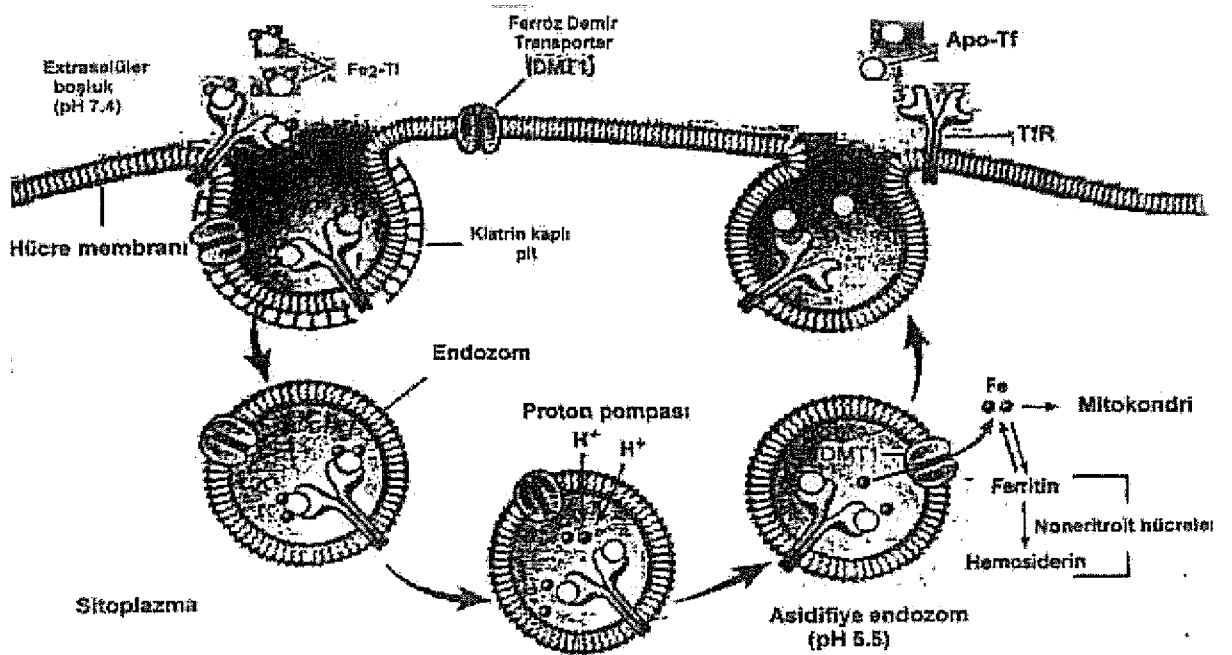
Testislerde sertoli hücreleri, MSS'nde oligodendrositler, kas hücreleri, lenfositler transferrin sentezleyebilme özelliğine sahiptir. Kan-testis bariyeri, dolaşımdan seminifer tübül lümenine, transferrin molekülünün geçişini engeller. Bu nedenle transferrin, sertoli hücreleri tarafından lokal olarak sentezlenir ve spermatozoid gelişiminde önemlidir. MSS'nde de kan-beyin bariyeri tarafından transferrin molekülünün geçişi engellenir. Burada da oligodendrositler, transferrini

lokal olarak sentezler. MSS'nde demir, nörotransmitterlerin sentezinde (gama amino bütirik asit vb.) ve beyin hücrelerinin metabolik işlevlerinin devamında gereklidir. Aktive olmuş CD4+ Th lenfositler de transferrin sentezleyebilir (5).

Transferrinin plazma düzeyi 1.8-2.6 gr/dl'dir. Her bir transferrin molekülüne, iki atom ferrik demir, bağlanabilir. Transferrinin ortalama 1/3'ü demirle satüredir. Bunun da %10'u, diferrik transferrin şeklindedir (5,50,52). N ve C terminalindeki her iki bağlanma bölgesi, 3 tirozin, 2 histidin ve 1 arjinin içerir. Demirin bağlanabilmesi için, bir anyonun daha olaya katılması gerekir. Bu anyon genellikle bikarbonattır (44). Demir bağlandığı zaman transferrin molekülü, şekil değiştirir. Demirin transferrine bağlanmasının sağladığı avantajlar aşağıda sıralanmıştır (53).

- 1.Fizyolojik koşullar altında, demirin çözünürlüğü temin edilmiş olur.
- 2.Demirin neden olduğu, serbest radikal toksisitesi önlenmiş olur.
- 3.Demirin ,hücelere taşınması kolaylaşmış olur (47).

Transferrin başta eritroid seri olmak üzere, vücuttaki pek çok dokuya demir temin eden en önemli moleküldür (47,54). Şekil 4' de transferrin siklusu görülmektedir(45).

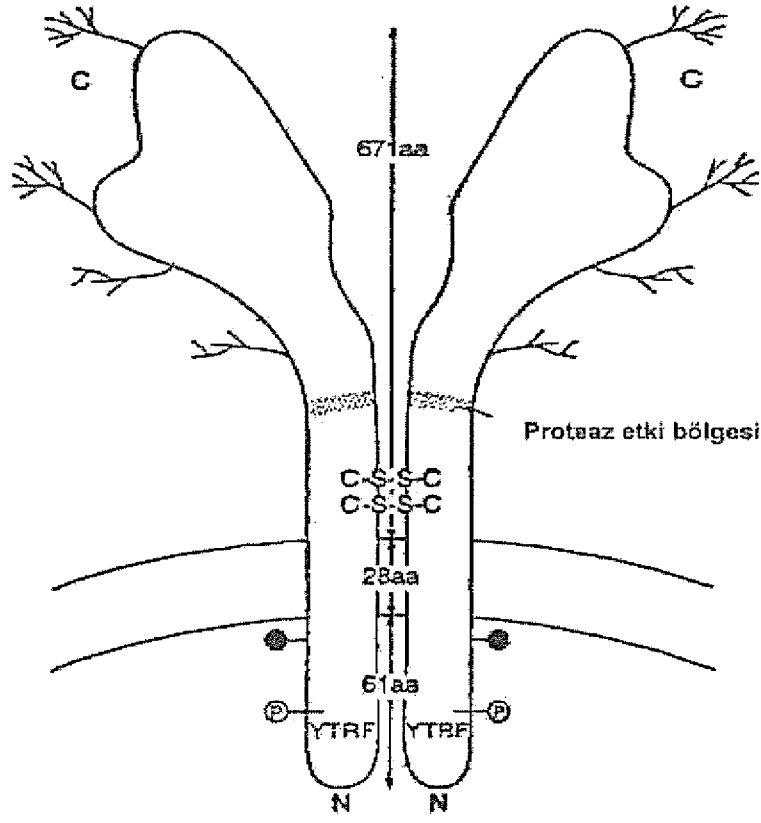


**ŞEKİL 4:** Transferrin siklusu: Demir yüklü transferrin ( $Fe_2$ -TfR), eritroid prekürsör hücrelerin yüzeyindeki TfR'lerine bağlanır. Sitoplazmik membranın invagine olması ile klatriin kaplı çukurcuklarla endozomlar oluşturulur. TfR- $Fe_2$ Tf kompleksleri bu endozomlar içine alınır. Proton pompası endozom içine hidrojen iyonu girişini sağlayarak, endozom içi pH'yı düşürür. Bu durum transferrin konfigürasyonunda değişiklik oluşturarak, demirin transferrinden ayrılmasını temin eder. DMT1 (Divalent Metal Transporter1) proteini, serbest kalan demirin, endozomal membrandan stoplazmaya geçmesini sağlar. Bu arada apotransferrin ve TfR'ü tekrar siklusa girmek üzere hücre yüzeyine iletilir. Eritroid hücrelerde demirin büyük bir kısmı mitokondride hem sentezine girerken, noneritroid hücrelerde demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır (45).

### **TRANSFERRİN RESEPTÖRÜ**

Transferrin reseptörü (TfR) disülfid bağları ile bağlı iki monomerden meydana gelir. Glikoprotein yapısında bir transmembran proteinidir. Her bir subünite bir transferrin molekülü bağlayabilir. Molekül ağırlığı 180000 D'dur. TfR geni de, transferrin geni gibi 3. kromozom üzerinde lokalizedir (44,46). Matür eritrositler dışında, tüm hücrelerde TfR sentezlenebilir. Hb sentezleyen hücreler, plasenta, hızlı bölünen hücreler ( normal veya malign ) daha fazla oranda TfR sentezler (46,54).

Şekil 5'de dimerik transferrin reseptörünün yapısı görülmektedir (5).



**ŞEKİL 5:** Dimerik Transferrin Reseptörünün Yapısı: Her iki subünitenin N terminali, hücre içinde yer almakta, C terminali ise hücre dışına doğru uzanmaktadır. 61 aminoasitlik intraselüler domain kısmı, endositozda rol oynar. Transmembran domain kısmı 28, ekstrasellüler domain kısmı 671 aminoasitten oluşur. 100-101. aminoasitlerin arasında proteaz enziminin etki edebileceği bir kısım yer alır (5).

Kohgo ve arkadaşları (55) 1986 yılında dolaşımda bulunan soluble transferrin reseptör'ünü (sTfR) tanımlamışlar ve bunun düzeyinin, hücre yüzeyindeki reseptör düzeyini yansıttığını belirtmişlerdir. sTfR 65000 D molekül ağırlığındadır. Hücre yüzeyindeki reseptörün ekstrasitoplazmik parçasıdır (53,55,56).

sTfR düzeyi, eritropoetik aktivitenin bir göstergesidir (5,57-59). sTfR seviyesindeki artma EPO stimülasyonu ile orantılı bulunmuştur (61). İnefektif eritropoezin olduğu hemolitik anemilerde, çeşitli hematolojik malignitelerde, megaloblastik anemide sTfR düzeyi yüksek bulunurken, aplastik anemide sTfR düzeyi düşük bulunur (5,57,61,62). sTfR düzeyi ferritin, demir, MCV ve MCH ile ters orantılı, transferrin ve eritrosit sayısı ile doğru orantılıdır(63).

sTfR düzeyi, enflamasyondan etkilenmeden, doku demir ihtiyacını belirleyen en iyi parametre olarak tanımlanmıştır. Demir eksikliği anemisinde, sTfR düzeyi yüksek bulunur (5,53,63-65).Demir eksikliği olmadığına da kırmızı hücre prekürsörlerinin miktarını tayin etmede kullanılan kemik ilğinden daha az invaziv ve çok sensitif yöntemdir (64).Romatoid artritli hastalarda inflamasyon anemisi ve NSAID kullanımına bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi gelişebilir. Bunu ayırmada sTfR ölçümü anlamlıdır (66).

Yeni çalışmalarda gebelik esnasında demir eksikliğinin en iyi göstergesinin sTfR olduğu belirtilmektedir (67,68).Ancak gebeliğin her trimesterinde annede ve kord kanında eritropoez arttığı için sTfR seviyesi artar, bu nedenle sTfR/ ferritin oranının artması sensitif ve spesifiktir. sTfR/ ferritin oranının yüksek olması demir ihtiyacı ve eritropoezde kullanılan demirin yetersiz olduğunu gösterir (67,68).İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda da yapılan çalışmalarda sTfR, sTfR/ ferritin oranının, inflamasyon anemisi ile demir eksikliği anemisini ayırmada kullanılabilecek, iyi bir yöntem olduğudur (69).sTfR kızlarda daha fazla olmak üzere her iki cins de yaşla birlikte artar. Bunun nedeni tüm dokuların büyümesi ve kan volümünün artmasıdır (70).

sTfR/log ferritin vücut demir durumunu ortaya koymada çok değerlidir. Çünkü demir depolarının göstergesi olan ferritin enfeksiyonlarda akut faz cevabı olarak artar.Bu durumda sTfR ve sTfR/log ferritin demir eksikliğinde yüksek sensitivitesi olan bir laboratuvar testi olarak gösterilmiştir (57,59,62,63).Latent demir eksikliğinde, yani demir depoları azalmakla birlikte hemoglobun düzeyi halen referans limitin altına inmemiş hastalarda sTfR/log ferritin değerli bir parametredir. Latent demir eksikliğinde referans değerlere göre yüksek düzeydedir. Son yayınlarda sTfR/log ferritin vücut demir depolarının azalması durumunu en erken gösteren parametre olduğu belirtilmektedir (57,71).sTfR'nin çocuklarda farklı yaşlardaki normal değerleri, henüz sistematik olarak belirlenmemiştir.Bu konuda araştırmalara ihtiyaç vardır.Ayrıca bu test için çok az miktarda serum gerekmesi de çocuklar açısından diğeri bir avantajdır (62,72).İleriki yıllarda sTfR ve sTfR/log ferritin serum demiri, transferrin saturasyonu, ferritin gibi konvansiyonel laboratuvar tetkiklerinin yerini alacağı düşünülmektedir (54).

Hastanede yatan kronik inflamasyon anemisi olan, yaşlı hastalarda yapılan yeni bir çalışmada, demir eksikliği anemisini ayırt etmede sTfR'nin ferritine üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir (73).

Malaryalı hastalarda yapılan çalışmalarda, hemoliz sonucu eritropoetik aktivitenin arttığı, eritropoetin üretiminin stimüle olduğu ve bu mekanizmayla ilgili olarak sTfR'nin arttığı belirtilmektedir. Bu nedenle malaryanın yaygın olduğu bölgelerde demir eksikliğini ayırt etmenin güç olduğu söylenmektedir (12,74).

Kronik renal yetmezlikte, romatoid artrit, malignansili hastalardaki inflamasyon anemisinde rHuEPO kullanılır. Hastalara EPO vermeden önce ve verdikten sonra sTfR bakılarak hematolojik cevabın olup olmadığına bakılır. EPO verildikten sonra sTfR artmış ise eritropoezisin arttığını yani hematolojik cevabın olduğunu gösterir (75,76). Tablo V'de hastalıklarda sTfR düzeyi özetlenmektedir (63).

**TABLO V:**Çeşitli hastalıklarda sTfR düzeyi(63)

sTfR konsantrasyonu	Hastalıklar
Arttığı durumlar	Eritroid proliferasyon olan durumlar: Hemoliz Otoimmün hemolitik anemiler Hereditör sferositoz $\beta$ -Talasemi/HbE Hemoglobin H hastalığı Orak hücre anemisi Polisitemia vera Demir depolarının azaldığı durumlar: Demir eksikliği anemisi
Normal veya artmış	Myelofibrozis Myelodisplastik sendrom Kronik lenfositik lösemi
Normal	Hemokromatozis Akut veya kronik myelositer lösemi Lenfoid malignansiler Solid tümörler
Azaldığı durumlar	Kronik hastalık anemisi Kronik renal yetmezlik Aplastik anemi Kemik iliği transplantasyonu sonrası

## DEMİR DEPOLANMASI İLE İLGİLİ PROTEİNLER

### FERRİTİN

Metabolik olarak inaktif olan demir, hücre içinde ferritin ve hemosiderin olarak depolanır. Depo demiri, total vücut demirinin %22'sini oluşturur. Ferritin, kompleks bir moleküldür. 24 tane H (heavy) veya L (light) subünitesinden oluşan heteropolimerdir. H ve L subünitelerinin genleri, 11 ve 19. kromozomlar üzerindedir. L subünitesinin molekül ağırlığı 19700 D, H subünitesinin molekül ağırlığı 21000 D dur. Subüniteler santral bölgesinde kavite olan küresel bir yapı oluşturur. Bu küresel yapının molekül ağırlığı 480000 D'dur. 4500 atom demir, "polidemir fosfat oksit" şeklinde bu yapının içinde depolanır (44).

Ferritin küresel yapısı içinde, hidrofilik aminoasit rezidülerinin oluşturduğu 8 kanal, hidrofobik aminoasit rezidülerinin oluşturduğu 6 kanal yer alır. Hidrofilik kanallar, ferritin molekülüne demir giriş-çıkışı temin ederler. Ferritinin yapısına giren demir ferröz formdadır. Daha sonra, H ferritin ferrosidaz aktivitesi tarafından, ferröz demir ferrik forma çevrilir (5,44,53,77).

Ferritin molekülü içindeki demirin nasıl mobilize olduğu, henüz anlaşılammıştır. Ferritin molekülünün, lizozomlar tarafından yıkılarak, demirin açığa çıkarıldığı düşünülmektedir (44).

Her dokunun ferritini, farklı oranlarda H ve L subünitesi içerir. Karaciğer dokusunun ferritini L subünitesinden zenginken, kalp dokusunun ferritini H subünitesinden zengindir. Bir dokunun H subünitesi ne kadar fazla ise demir mobilizasyonu o kadar fazladır. Hem sentezi veya hücre proliferasyonunun arttığı durumlarda H/L oranı yüksektir. Buna karşın L subünitesi fazlalığında demir depoları artar (5).

Ferritin büyük kısmı hücre içinde lokalizedir, ancak serumda da az miktarda ferritin yer almaktadır. Ekstraselüler ferritinin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte, nekroze olan hücrelerden açığa çıktığı düşünülmektedir. Dolaşımdaki ferritin büyük oranda L subünitesinden oluşmaktadır. Ayrıca intraselüler ferritin tersine dolaşımdaki ferritin %60'ı glikozillenmiştir. Bu durum dolaşımdaki ferritin, makrofajlar ve karaciğer parankim hücrelerinde endoplazmik

retikulum ve golgiden geçerek sekrete edilmiş olabileceğini düşündürmektedir (5,44).

Karaciğer hastalığı, enfeksiyon hastalıkları ve kronik enflamatuvar hastalıklar dışında, serum ferritin düzeyi vücut demir depolarını yansıtan bir parametredir. Demir eksikliğinde serum ferritin düzeyi düşüktür. Süt çocuğu ve çocukluk çağında 10-12 ng/ml düzeyinin altına düşmesi demir eksikliğinin göstergesi kabul edilir (5). İnflamasyon durumunda serum ferritin düzeyi 2-3 kat artar. Osteomyelit, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlarda, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, lösemi, hepatoma ve meme kanseri gibi bazı tümörlerde serum ferritin düzeyi yüksektir. Çocuklarda nöroblastomada, serum ferritin düzeyi önemli bir prognostik faktördür (5,53).

Son yıllarda yüksek serum ferritin düzeyi ve konjenital bilateral nükleer katarakt kombinasyonundan oluşan "Herediter Hiperferritinemi-Katarakt Sendromu" adında yeni bir genetik hastalık tanımlanmıştır (78-80). Otozomal dominant geçiş gösterir. Serum ferritin düzeyi 950-2259 µg/l'te dek yükselmiştir. Bu hastalıkta, serum demiri ve transferrin saturasyonu düşüktür. Herediter hemokromatozide olduğu gibi, parankimal organlarda demir birikimi olmaz (78). Bu hastalarda 19. kromozom üzerinde ferritin L subünitesini kodlayan genin, 5' untranslated bölgesinde mutasyon tespit edilmiştir (78-80). Bu mutasyon beş nükleotid içeren (CAGUG) IRE (iron responsive elements) bölgesini kapsar. "Verona mutasyonu" olarak adlandırılır. IRE bölgesi ferritin sentez regülasyonunda önemlidir. Bu regülasyon bozulunca, ferritin fazla miktarda sentezlenir (78).

### **HEMOSİDERİN**

Demir fazlalığında, ferritin molekülü lizozomal enzimler tarafından parçalanır ve son ürün olarak hemosiderin oluşur. Hemosiderin soluble, nonkristalize amorf yapıda bir protein-demir kompleksidir. Prusya mavisi ile boyandığı takdirde, ışık mikroskopunda görülebilir. Demir/protein oranı %37 olup, ferritinin demir/protein oranı olan %20'den daha yüksektir. Demirin hemosiderinden ayrılması ferritine oranla daha yavaş ve güçtür (5,44).

Hemosiderin ve ferritin, hücre içinde denge halindedir. Ferritin demiri ise transferrine bağlı demirle denge halindedir. Organizmanın ihtiyacına göre demir, bir formdan diğerine geçer (5,11,44).

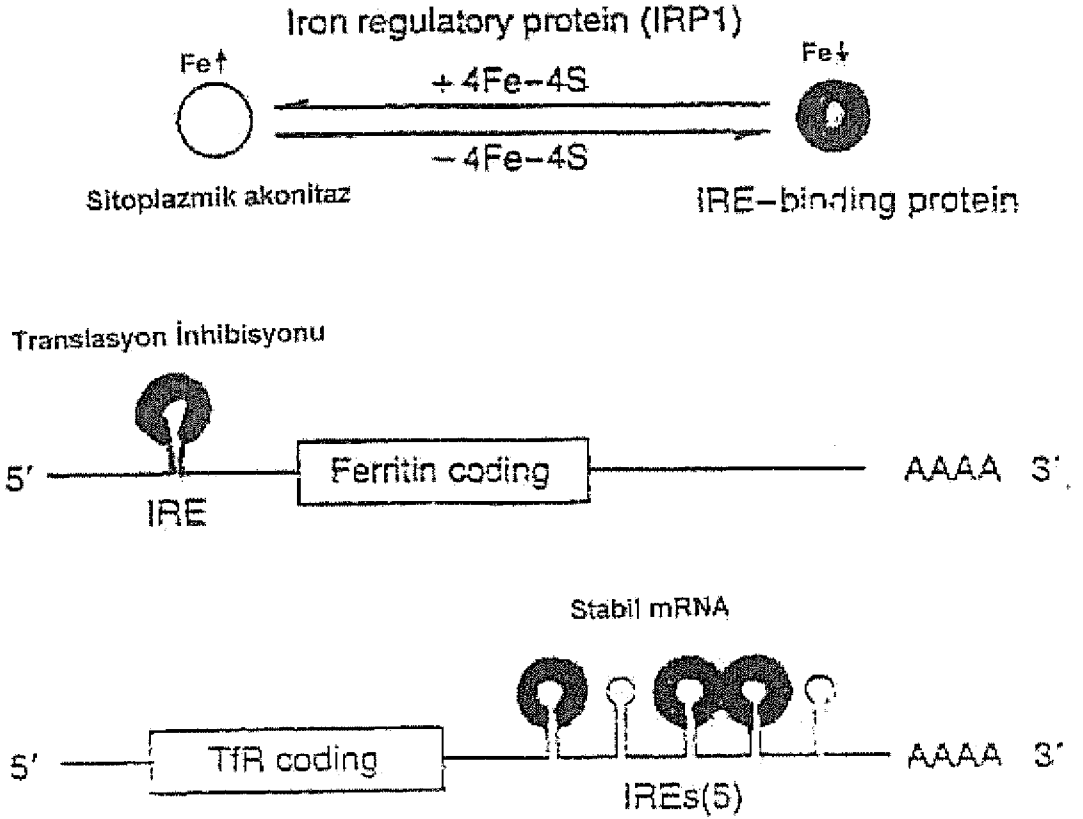
### **İNTRASELÜLER FERRİTİN VE TRANSFERRİN RESEPTÖR SENTEZ REGÜLASYONU**

Demir mobilizasyonunda rol alan proteinlerin çoğu, mRNA düzeyinde, iki stoplazmik demir bağımlı protein tarafından kontrol edilir. Bunlar IRP-1 ve IRP-2 (iron regülatory protein) olarak adlandırılır. IRP'ler, IRE adı verilen, mRNA bölgesine bağlanarak, protein sentezini kontrol edebilme yeteneğine sahiptir. IRP-1 98000 D ağırlıklı, 9. kromozom tarafından kodlanan bir proteindir. IRP-2 105000 D ağırlığındadır, henüz rolü kesinlik kazanmamıştır.

TfR mRNA 'sının 3' untranslated bölgesi 5 tane IRE içerirken, ferritin mRNA'sının 5' untranslated bölgesi 1 tane IRE içermektedir (Şekil 5).

İntraselüler demir fazla olduğu zaman; IRP-1, 4Fe-4S (demir-sülfür grubu) ile birleşir, stoplazmik akonitaz olarak, fonksiyon görür, IRE'ye afinitesi azalır. Demir düşük düzeyde olduğu zaman, 4Fe-4S grubu ortamda yer almaz, IRP-1, IRE'ye yüksek afinite ile bağlanır (5,44,81,82).

İntraselüler demir düzeyi düşükken, IRP'nin IRE bölgesine bağlanması, TfR mRNA'sını degradasyondan korurken; ferritin mRNA'sının translasyonu inhibe eder. Tersine intraselüler demir fazla miktarda ise IRP, IRE'ye bağlanmaz. Ferritin mRNA'sının translasyonu artarken TfR mRNA'sının stabilitesi ve translasyonu azalır. Bir başka hipoteze göre IRP'nin azalması demir uptake ve depolanmasında artmaya sebep olur (9). Şekil 6'da ferritin ve TfR sentezinin düzenlenmesi şematize edilmiştir (44).



**ŞEKİL 6:** Ferritin ve TfR sentezinin düzenlenmesi (44).

### DEMİR ABSORBSİYONU

Demir emiliminde, diyetle alınan demir miktarından çok, vücudun demir ihtiyacı ve alınan demirin biyoyararlanımı önemlidir. Erişkin bir insan günde ortalama 15 mg demir alır. Bu miktarın yaklaşık yarısı, barsak lümeninde çözünür. Bunun 3 mg'ı mukozal hücreler tarafından alınır, yalnızca 1 mg'ı portal dolaşıma ulaşır. Demir eksikliğinde bile günlük maksimum demir absorpsiyonu 3-4 mg'dan fazla değildir (44).

Demirin atılımı için fizyolojik bir mekanizma olmadığından, diyetle alınan demirin intestinal absorpsiyonu, total vücut demirinin dengede tutulmasında çok önemlidir. Duodenal kript hücreleri olgunlaşır ve absorptif enterositlere dönüşür. Gastrointestinal bileşkede yer alan villusların üzerini kaplayan enterositler, demir absorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir (44,45).

Demirin diyetteki miktarı, diyetin kompozisyonu ve gastrointestinal faktörler demir absorpsiyonunu etkiler (44,50). İnflamatuvar hastalıklardaki anemilerde demirin intestinal emilimi azalmıştır (7).

Diyetteki demirin büyük bir kısmı nonhem demiri olup, tahıl kaynaklıdır. Daha az bir kısmı ise hem demiridir, kırmızı et kaynaklıdır. Hem demiri, nonhem demirine oranla daha kolay emilir. Hayvani gıdalar diyetin çok az bir kısmını oluştursa bile, hem demirinin biyoyararlanımı fazladır. Ayrıca etin içinde bulunan henüz izole edilmemiş, bir ligand, nonhem demirinin biyoyararlanımını artırır. Böylece az miktardaki hayvani gıdanın bile demir emilimine etkisi fazladır (44).

Demir duodenumdan maksimum oranda, jejunumdan daha az oranda absorbe edilir. Çünkü alkali ortam “insoluble ferrik hidroksil kompleksleri” oluşturur. Küçük molekül ağırlıklı maddeler; örneğin, şeker ve askorbik asit solubl demir şelatları oluşturarak, demirin intestinal mukozaya tutunmasını kolaylaştırır. Ayrıca askorbik asit, demiri ferröz formda tutarak, absorpsiyonunu artırır. Diyette fosfat ve fitatlar varsa nonhem demirine bağlanarak, absorpsiyonunu inhibe eder. Alkali ajanlar ve çay da demir absorpsiyonunu azaltırlar (5,44).

Antiasit kullanımı, nonhem demirinin absorpsiyonunu azaltıcı yönde etkilidir. Terapötik ferröz demir tuzları, boş mideden çok iyi absorbe edilir. Tok karına alındığında; örneğin etle birlikte alınırsa, et ve demir aynı liganda bağlandıkları için diyetteki nonhem demirinin absorpsiyonu azalır. Hem demiri, luminal faktörlerden çok az etkilenir (5,44). Tablo VI’da, demir absorpsiyonunu etkileyen faktörler görülmektedir(44).

**TABLO VI:** Demir absorpsiyonunu etkileyen faktörler(44).

DEMİR ABSORBSİYON ETKİLEYEN FAKTÖRLER	
ARTTIRANLAR	AZALTANLAR
<b>Diyetle ilgili faktörler</b>	
-Hem demiri -Hayvani gıdalar -Ferröz demir tuzları	-Azalmış hem demiri -Azalmış hayvani gıdalar -Ferrik demir tuzları
<b>Luminal Faktörler</b>	
-Asit PH(gastrik HCl) -Küçük molekül ağırlıklı soluble şelatlar (vitamin ,aminoasitler,şekerler) -Et içindeki ligand (henüz izole edilmemiş)	-Alkaliler(pankreatik sekresyonlar) -İnsoluble demir kompleksleri (fitat,tannat,çay)
<b>Sistemik Faktörler</b>	
-Demir eksikliği -Artmış eritropoez(örn:kanama sonrası) -İnefektif eritropoez -Hamilelik -Hipoksi	-Demir aşırı yüklenmesi -Azalmış eritropoez -İnflamatuvar hastalıklar

### **HAFİF ANEMİLERDE AYIRICI TANI, TEDAVİ VE DEĞERLENDİRME**

Hafif anemi, ayaktan takip edilen mikrositik olan veya olmayan Hb değeri 11 gr/dl'den düşük okul öncesi çocuklarda tanımlanmıştır.Okul çağı çocuklarda ve adolesanlarda Hb'de hafif bir artış görülür.Yetişkin kızlarda Hb'nin alt sınırı 12gr/dl erkeklerde 14gr/dl'dir.Yaşamın ilk 5 yılında mikrositoz vardır, MCV 72 fl'den

düşüktür. Ancak MCV giderek artar ve normal bir yetişkinde alt sınır 80 fl olur. Okul öncesi çocuklarda hafif anemilerin ayırıcı tanısı zordur (1,11).

Hafif mikrositik veya normositik anemisi olan 1 yaşındaki çocuklarda düşünölebilecek hastalıklar:

-Hafif infeksiyonlar

-Alfa veya beta talasemi taşıyıcılığı

-Hemoglobin E hastalığı

-Kronik hastalıklar (kalp, böbrek, karaciğer hastalıkları, malnütrisyon, kollagen vasküler hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları )

-Maligniteler

-Sideroblastik anemi

-Kurşun zehirlenmesi

-Bakır eksikliği

Makrositik anemiler, retikülosit yokluğu ile giden kemik iliği yetmezliğine bağlı anemiler, kan kaybına bağlı anemiler ve hemolitik anemiler bu listenin dışında tutulmuştur. Bütün olgularda PY oldukça yardımcıdır (1,11).

Hafif anemilere çoğunlukla 9 ay ile 15 ay arası çocuklarda rastlanır. Bu yaş grubundaki hafif anemilere yaklaşımla ilgili değerlendirmeler şu şekilde sıralanabilir:

1)Anemi için yüksek risk altındaki 6 aylık ve sağlıklı 9 –15 aylık infantlar araştırılmış.

2)Bu infantların ; beslenme öyküleri, son günlerde enfeksiyon geçirip geçirmediikleri, kan kaybı olup olmadığı, sarılık öyküsü, ailede sarılık, anemi, safra taşı, transfüzyon olup olmadığı öğrenilmiş.

3)Hastaların hemogramları değerlendirilmiş.

Eğer sonuçlar şunları gösteriyorsa:

-Hb 11 gr/dl altında veya MCV 72 fl'den düşükse,

- Periferik yayma (PY) normalse,
- Demir eksikliği için uygun yaşta (6-18 ay),
- Son günlerde geçirilen enfeksiyonu yoksa,

4)3 mg/kg/gün'den elementer demir sabahları vitamin-C içeren meyve suları ile verilir.

5)1 ay sonra tam kan sayımı, retikülosit sayısı ve PY tekrarlanır.Eğer Hb'de 0.5 ile1 gr/dl'lik artış varsa, tedavi 2 aya tamamlanır.Muhtemel tanı demir eksikliği anemisi'dir.

6)Eğer 1 aylık tedaviye cevap yoksa şunlara bakılır:

▪Feritin, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, serbest eritrosit protoporfirini

▪Hb elektroforezi

▪ESR, Tam idrar, gaitada parazit

▪PY

▪Anne ve babanın tam kan ve PY'sine bakılır.

7) Hb'nin 10gr/dl'nin altında olup, 6 ayın altında veya 18 ayın üstündeki çocuklarda görülmesi durumunda 6. maddedeki tetkikler öncelikle yapılır (1).

Aneminin nedenini ve derecesini değerlendirmede PY'nin incelenmesi önemlidir(1,11).

Demir eksikliği gelişme riski olan infantlar 6 aylık olunca araştırılmalıdır. Yüksek risk grubuna; düşük doğum ağırlıklı, doğum esnasında kanama öyküsü olan, Hb'ni düşük olan, sık enfeksiyon geçiren, diyetlerinde yeterince demir almayan infantlar girmektedir (1).

### **İNFLAMASTON ANEMİSİNDE AYIRICI TANI**

1)Demir eksikliği anemisi

2) Talasemiler ve diğer hemoglobinopatiler

3)Renal bozukluklar

- 4)Maligniteler
- 5)Kurşun intoksikasyonu
- 6)Sideroblastik anemiler
- 7)Bakır eksikliği
- 8)Hb E hastalığı

**1) Demir eksikliği anemisi:** Demir eksikliği anemisi dünyada ve ülkemizde en sık süt çocukluğu döneminde görülmektedir.DEA'de Hb, Hct , yaş ve cinsiyetine göre olması gereken değerden %95 daha düşüktür. Periferik kanda hipokromi, anizositoz, poikilositoz izlenir. MCV'de azalma, MCH'nin 27 pg altına düşmesi, MCHC'nin %30'un altında olması, serum demirinde azalma, serum demir bağlama kapasitesinde artma, transferrin saturasyonunda azalma(%16'nın altında) görülür (77).Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır, ancak inflamasyon anemisinde daha fazla artar.DEA'de retikülosit sayısı genellikle normaldir.Kanamaya bağlı DEA'de retikülosit sayısında artış olabilir.Plazma ferritin düzeyi düşüklüğü depo demir kompartmanındaki azlığı yansıtır.DEA'de kemik iliği hipersellüler olup eritroid hiperplazi vardır, myeloid ve eritroid seri elemanları normaldir. İnflamasyon anemisinde demir çalışmalarından; serum demirinde düşüklük, serum demir bağlama kapasitesinde azalma, transferin konsantrasyonunda azalma olur. Transferrin saturasyonu düşer ancak DEA'de daha çok düşük bulunur.DEA'de demir depolarını göstermede kullanılan ferritin inflamasyon anemisinde akut faz cevabı olarak artmıştır.İnflamasyon anemisinin aksine DEA'de kemik iliği prusya mavisi ile boyandığında demir görülmez. DEA'de hem makrofaj demiri hem de sideroblastlardaki demir azalmıştır. İnflamasyon anemisinde ise sadece sideroblastlardaki demir azalmış, makrofaj demirinde artış görülür(3,4, 9-11).

DEA ve inflamasyon anemisi arasında bu kadar çok farklılık olmasına rağmen, bazı durumlarda iç içe girmiş olabilir.Örneğin romatoid artritli hastalarda hem inflamasyon anemisi vardır, hem de NSAID kullanımına bağlı gastrointestinal sistemden kanama nedeni ile DEA gelişebilir.Bu hastalarda ferritin akut faz reaktanı olduğu için yükselir ve DEA'ni gizleyebilir(21,83).Bu durumlarda ayırıcı tanıda sTfR'ü,değerli bir parametredir,çünkü inflamasyondan etkilenmez(4,21,66,84).

Tablo VII'de DEA ve inflamasyon anemisindeki demir çalışmaları özetlenmiştir (1).

**TABLO VII:**DEA ve inflamasyon anemisindeki demir alışmaları (1).

Test	Normal	İNF	DEA
Serum demiri(mcg/dL)	50-120	35-210	20
Total demirbağlama(mcg/dL)	250-400	210	430
Transferrin saturasyonu(%)	20-30	16	5
FEP(mcg/dL RBC)	30-90	95	120
Serum ferritinin g/mL	30	140	10
Makrofaj demir boyası	1-2 +	3-4 +	0

## 2)Talasemiler ve diğer hemoglobopatiler

**a)β talasemi:** β talasemi tayıcılarında, Hb A<sub>2</sub> ve /veya HbF yüksekliliği, anne veya babada aynı özelliğin bulunması, kesin tanıyı koydurur ( 21,44,85). Kronik hastalık anemisi ile birlikte bulunabilir. Ancak kronik hastalık anemisinde şiddetli mikrositoz vardır (3,8).

**b) α talasemi:** α talasemi yenidoğan döneminde mikrositoz ile karakterizedir. Hb elektroforezinde %3-5 Hb Barts (γ 4) tespit edilmesi kesin tanıyı koydurur.Yenidoğan döneminden sonra Hb Barts tespit edilemez. HbF ve HbA<sub>2</sub> normal düzeylerdedir. Bunlarda da yine mikrositozun çok belirgin olması ile inflamasyon anemisinden ayrılabilir (3,8).

**3)Renal bozukluklar:**Renal bozukluklarda kemik iliğinde relatif yetmezlik ve kırmızı kre yaşamında kısalma olur. Serum demir seviyesi normal veya normalden yüksektir. Renal bozukluklarda kreatinin, kan üre nitrojeni artmıştır. İnflamasyon anemisi ile renal bozukluklardaki anemiye ayırt etmek zordur (3).

**4)Maligniteler:** Karsinoma veya lenfomalarda kemik iliği tutulduğunda inflamasyon anemisini taklit eder.Serum demir konsantrasyonu genellikle normal veya artmıştır. Periferik kanda poikilositoz, normoblastlar, immatür myeloid hücreler görülür.Serum alkalin fosfataz düzeyi, x-ray veya MRI tanıda yardımcıdır.Ama direkt kemik iliği incelemesi ile tanı konur.İnflamasyon anemisinde kemik iliği normaldir, malignitelerde ise malign hücrelerin kemik iliğini istila ettiği görülür (3).

**5) Kurşun zehirlenmesi:** Kurşun zehirlenmesi de mikrositer anemilerden biridir.Kurşun zehirlenmesinde kan kurşun düzeyinin yüksek olması, serbest eritrosit protoporfirin değerinin çok yüksek olması ve idrarda koproporfirinojenlerin artışı, tanı koydurucudur. Hem sentezinin son basamağı olan demirin protoporfirin halkasına katılması reaksiyonu, ferroşelataz enzimi tarafından katalizlenir.Kurşun ferroşelataz enzimini inhibe ederek, serbest eritrosit protoporfirininin kanda çok yüksek düzeylere çıkmasına neden olur (21,86).

**6) Diğerleri:** HbE hastalığı, bakır eksikliği ve sideroblastik anemi diğer mikrositik anemi nedenlerindedir (21).

## İNFLAMASYON ANEMİSİNDE TEDAVİ

Eğer fizik muayene veya anamnezde inflamasyon anemisinden şüpheleniyorsa, ileri tetkik yapmadan önce inflamasyonun çözülmesini beklemek en iyi yaklaşımdır. Hafif anemilerde Hb 8-9 gr/dl arasındadır. İnflamasyon anemisi 1-3 hafta kadar sürer. Önemli olan inflamasyon anemisini tam olarak saptamak ve altta yatan hastalığı dikkatle araştırmaktır. Oral demir tedavisi faydasızdır.Romatoid artritte destekleyici olarak verilen demir sülfat, serum ferritinini artırır ancak Hb konsantrasyonunu arttırmaz. Hb düzeyi 7 gr/dl'nin altında ve semptomları olan hastalarda transfüzyon tedavisi yapılmaktadır (1-11).

İnflamasyon anemisinin tedavisinde rHuEPO kullanılması ile ilgili çalışmalar vardır (65,88,89). Kronik inflamasyon anemisi olup Hb düzeyi 7-8 gr/dl veya altında olanlarda rHuEPO tedavisi yararlıdır. Bu tedavi en çok böbrek yetmezliğine bağlı anemide faydalıdır (1). Spivak, kanserli hastalarda aneminin tedavisinde eritropoetin rolünü yeniden gözden geçirmiş ve buna ilave olarak myeloid displaziyle ilgili anemiler, radyasyon anemisi ve kemoterapiye bağlı anemilerde eritropoetin kullanımını öne sürmüştür (87). Pincus ve arkadaşları

romatoid artrit ve diğerk kronik hastalık anemilerinde eritropoetin kullanımını incelemişler, 16 hastanın 11'de Hb'in normale döndüğünü göstermişlerdir (88).

Diğerk çalışmalarda da inflamasyon anemisini düzeltmek için eritropoetine ihtiyaç olduğuna odaklanılmıştır.Çünkü bazı hasta gruplarına uygun şekilde eritropoetin verildiğinde kemik iliğinin yeterli cevap verdiği görülmüştür (89).

Diyalizli hastalarda demir tedavisine cevap suboptimaldir.Yiyeceklerdeki demirin absorpsiyonu ve oral demir tedavisinin etkisi sınırlıdır. rHuEPO tedavisi ile demir absorpsiyonu beş misli artar (90,91).

4) Kontrollere gelmeyen hastalar bu çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

## **DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER**

Çalışma grubundaki hastalar başvurdukları gün(1.gün), 3.gün ve 15.günde aşağıdaki laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmiştir.

1.Tam kan sayımı

2.Serum demir çalışmaları; SD, SDBK, TS oranı

3.Periferik kan yayması bulguları ve retikülsit sayımları

4.Ferritin, sTfR, sTfR/log ferritin düzeyi

TfR kitinin kısıtlı olması nedeniyle, rastgele örnekleme yöntemiyle örnek seçilerek, çalışma grubundan 47 hastada, kontrol grubundan 23 hastada TfR çalışılmıştır.

## **METOD**

**Tam Kan Sayımı:**EDTA'lı tüpe 2cc kan örneği alınıp, Coulter Max M cihazı kullanılarak, kalorimetrik metodla Hb, Htc, KK, BK, MCV, MCH, MCHC, RDW değerleri ölçülmüştür.

**Periferik Yayma:**Lamel Üzerine kan örnekleri yayılarak, Wright boyası ile boyanıp ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir.

**CRP:** Düz tüpe 2cc kan örneği alınıp, nefrometrik yöntemle, BN II (Dode Behring, Marburg Germany) cihazı ile ölçülmüştür.(3.5mg/dl'nin altındaki değerler normal olarak değerlendirilmiştir).

**ESR:** Sodyum sitratlı tam kanda, Westergreen metodu ile çalışılmıştır.(Normal aralığı 0-10 mm/st).

**Retikülosit:**Lamel üzerine yayılan kan örnekleri, Brilliant Cresyl Blue boyası ile boyanmış, 1000 eritrosit sayılarak % olarak hesaplanmıştır.

**Serum Demiri, Serum Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Saturasyonu:**Deiyonize Tüpe 1.5cc kan örneği alınıp, Hitachi-911 Boehringer Mannheim automatic Analyzer cihazıyla kalorimetrik metodla ölçülmüştür.(SD

## **MATERYAL METOD**

### **ÇALIŞMANIN TANIMLAMALARI**

#### **ÇALIŞMA GRUBU**

Bu çalışma, Ekim 2000-Ekim 2001 tarihleri arasındaki, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri Polikliniğine başvuran akut enfeksiyonu olan 113 çocukta, prospektif olarak yapılmıştır. Bu çocukların; 61'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, 16'ında akut sinüzit, 10'unda akut otitis media, 12'sinde alt solunum yolu enfeksiyonu, 11'inde kriptik tonsillit, 3 tanesinde ise akut gastroenterit bulunmaktaydı. Akut ve kronik enfeksiyonu olmayan, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan tamamen sağlıklı yaş ve cinsiyet dağılımı çalışma grubumuza uyan 43 çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Fizik muayene ile enfeksiyonu saptanan hastalardan baş vurdukları gün yani 1. gün, 3. gün ve 15. gün kan örnekleri alınmıştır. Bu günlerdeki enfeksiyon parametreleri, serum demir çalışmaları, eritrosit indeksleri değerlendirilip karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubundan 47 hastaya, kontrol grubundan 23 hastaya sTfR düzeyi bakılıp değerlendirilmiştir.

#### **HASTA KRİTERLERİ**

- 1) Daha önce tamamen sağlıklı olup son bir haftadır yakınmaları olan ve ÜSYE, akut tonsillit, akut otitis media, bronkopnömoni, akut sinüzit ve akut gastroenterit tanıları alan 6ay-12 yaş arası çocuklar çalışmaya alınmıştır.
- 2) Hastaların son 3 aydır demir preparatı kullanmamış olmalarına, başlangıç Hb değerinin 9 gr/dl'nin altında olmamasına dikkat edilmiştir.
- 3) Kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı,juvenil romatoid artrit vb. kronik hastalığı olanlar, metabolik ve genetik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

normal aralığı 35-140 µ/dl, SDBK normal aralığı 245-400 µg/dl). Transferrin Saturasyonu ise SD/SDBKx100 oranı hesaplanarak elde edilmiştir.

**Ferritin:** Düz tüpe 1cc kan örneği alınıp Hitachi-911 Automatic Analyzer cihazında Turbidimetric yöntemle ölçülmüştür.( Normal değer aralığı: 12-140 ng/ml)

**Serum Soluble Transferrin Reseptörü (sTfR):** Düz tüpe 2cc kan örneği alınıp, santrifüj edilerek ayrılan serumlar -70 °C'de saklanıp, serum sTfR ölçümleri, "Ramco" laboratuvarında üretilen (Houston, Texas, 77006) ticari TfR kiti kullanılarak EIA (Enzim Immuno Assay) yöntemiyle yapılmıştır. (sTfR normal değerleri: 2.9-8.3 ng/ml, ortalama 5.55±1.35 ng/ml) (92).

**sTfR/log Ferritin:**sTfR düzeyi, ferritin 10 tabanına göre logaritmasına oranlanarak elde edilmiştir.

## İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler, SPSS for Windows paket programı (SPSS Inc, Chiago, IL) kullanılarak yapılmıştır. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşlarının karşılaştırılmasında "Chi Square Testi" kullanılmıştır.Çalışma ve kontrol grubunun hematolojik parametrelerinin karşılaştırılmasında ise "Tek Yönlü Varyans Analizi" kullanılmıştır.Çalışma grubunun 1.gün, 3.gün, 15.gün'lerin kendi aralarındaki karşılaştırmada "Paired t Testi" kullanılmıştır. Gruplar arasında bulunan anlamlı farklılığın, hangi ölçümlerden kaynaklandığını saptamak için "Bonferroni Testi" ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.Çalışma grubundaki hastaların enfeksiyonun başlangıcında ve iyileşme döneminde Hb'de olan değişimleri görmek için "Wilcoxon Signed Ranks Testi" kullanılmıştır. Tüm bu testler için p değerinin <0.05 olması en düşük anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.P<0.001 veya p=0.0000 olması anlamlılık derecesini belirtmesi bakımından değerlidir.

## **BULGULAR**

### **ÇALIŞMANIN BULGULARI**

#### **Hastaların Cinsiyet ve Yaşları**

Enfeksiyonu olup ayaktan takip edilen hasta grubunu oluşturan 113 hastanın (68 erkek, 45 kız); yaşları 6ay-144 ay arasında olup yaş ortalamaları  $59.02 \pm 38.92$  idi.Kontrol grubunu oluşturan 43 hastanın (25 erkek, 18 kız) yaşları 6 ay-144 ay (Ortalama: $54.48 \pm 38.33$ ) arasında değişmekteydi. Gruplar arasında yaş bakımından , istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) .

#### **Hastaların Hematolojik Parametreleri:**

Çalışma grubu ve kontrol grubunun başlangıç ve takiplerindeki, tüm klinik ve hematolojik bulguları aşağıdaki tablolarda görülmektedir.

Tablo VIII, IX, X'da çalışma grubundaki hastaların 1.gün,3.gün ve 15.gündeki klinik ve hematolojik parametreleri görülmektedir.

Tablo XI'de ise kontrol grubundaki hastaların klinik ve hematolojik parametreleri görülmektedir.

**Tablo VIII:Çalışma grubundaki hastaların 1-gün klinik ve hematolojik parametreleri**

1. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK $10^{12}/L$	BK $mm^3$	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD $\mu$ /dl	SDBK $\mu$ g/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
1	11 y	K	15,1	43,3	5,36	9500	80,6	28,2	35	12,2	1,6	14	8	17	385	4	57	3,7	2,11
2	12 y	K	14,9	43,4	5,17	5100	84	28,8	34,3	11,8	0,8	3,5	12	88	349	25	43,6	4,2	2,57
3	11 y	E	15,1	43,1	5,32	13000	81,1	28,4	35	12,9	0,2	177	32	15	337	4	147,1	5,8	2,68
4	11 y	E	13,8	40,5	4,88	16700	83	28,4	34,2	12,3	2	22,4	45	22	358	6	335,2	4,6	1,82
5	6 y	E	13	38	4,79	6800	81,3	27,1	33,4	10,9	0,3	3,5	15	87	336	25	46,2	4,6	2,77
6	5 y	E	12,9	38,7	5,04	8500	76,8	25,6	33,4	13,1	1	8,6	11	60	370	16	40	7,5	4,68
7	3 y	E	11,9	33,9	4,53	11900	74,8	25,6	34,2	12,1	0,4	3,5	20	66	327	20	14,3	3,7	3,21
8	10 ay	K	11,6	34,1	4,65	13200	73,3	25	34,1	15,9	2	16,2	20	63	365	18	51,6	6,3	3,68
9	11 y	E	14,1	41	5,03	13500	81,4	27,9	34,3	11,9	0,4	21,7	17	20	277	7	173,6	3,8	1,7
10	30 ay	E	12,9	38,2	5,05	12900	75,7	25,4	33,6	14,1	1	3,5	5	29	280	10	2,4	5	13,15
11	32 ay	K	12	35,1	4,31	8400	81,3	27,8	34,2	13,9	0,5	29,7	25	20	309	6	38,7	5,3	3,35
12	6 y	E	14	41,6	5,03	11900	82,6	27,8	33,7	12,8	3,3	3,5	5	37	371	9	9,8	6,8	6,86
13	1 y	E	12,6	37	4,57	10200	81	27,6	34	12,2	1,2	3,5	6	58	343	16	7,5	4,3	4,94
14	27 ay	E	11,4	34,6	4,65	18600	74,4	24,5	32,9	13	0,2	40,8	7	33	302	10	45,8	4,4	2,65
15	11 y	K	14,9	43	5,1	6100	85	29,4	35,4	11,1	0,6	3,5	5	77	481	16	31,6	5	3,35
16	5 y	E	12,4	37,1	4,8	7900	77,4	25,9	33,5	13,2	0,5	12	20	37	261	14	18,9	8	6,29
17	5 y	E	11,7	33,4	4,19	7800	79,7	27,8	34,9	12,4	1,3	3,5	21	37	342	10	50,6	3,6	2,11
18	6 y	K	13	36,2	4,5	25200	80,4	28,9	36	12,7	2,9	161,3	34	20	233	7	184,9	2,8	1,23
19	10 y	E	13,9	40,3	4,89	8400	82,4	28,4	34,5	12,7	1	3,5	7	80	283	28	40,2	4,8	3
20	16 ay	E	11,3	34	4,84	9500	70,1	23,3	33,2	16,8	1	3,5	8	35	387	9	5,7	11	14,66
21	7 y	E	12	35,4	4,61	10700	76,8	26	33,9	13,9	0,5	48,3	20	13	355	3	4,2	7,8	12,58
22	4 y	K	13,1	38,2	4,47	20300	85,4	29,3	34,2	11,9	1,2	125,5	72	22	262	8	131,3	4,3	2,03
23	11 ay	E	10	30	4,23	14300	70,9	23,6	33,3	14,4	0,5	17	65	17	343	4	32,1	7,8	5,2
24	11 ay	E	11,4	33,2	4,52	14700	73,5	25,2	34,3	14,2	0,1	3,5	7	55	369	14	23,6	5,7	4,16

Tablo VIII (Devamı)

1. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
25	9 y	E	14	41,6	5,58	21400	74,5	25,1	33,8	12,5	3,1	40,8	5	12	365	3	72,5	5,6	3,01
26	9 y	K	11,1	29,1	3,56	5900	81,8	31,1	38	11,3	0,2	5,6	18	68	485	14	71,5	3,6	1,94
27	8 y	E	11,4	34,7	4,9	11300	70,9	23,4	32,9	16,6	0,5	3,5	53	36	341	10	13,7	9,5	8,4
28	1 y	K	12,7	37,4	4,65	15300	80,4	27,2	33,9	12,9	0,2	9,6	58	71	321	22	76,9	5,8	3,08
29	8 y	E	13,7	40	5,06	8400	79,2	27	34,1	12,5	0,2	6	8	42	373	11	51,9	6,8	3,97
30	3 y	K	11,3	33,7	4,17	11700	80,8	27,2	33,6	15,3	0,5	3,5	8	75	320	23	34	5,2	3,39
31	6 y	E	13,3	40	4,97	13200	80,3	26,8	33,4	12,9	0,1	43,3	60	33	332	9	142,6	5,2	2,41
32	10 y	E	12,8	38,2	4,8	4800	79,7	26,6	33,4	12,6	0,2	5,6	15	116	389	29	96,8	7,3	3,68
33	3 y	E	10,9	32,8	5,79	8200	56,7	18,9	33,8	16,1	0,4	3,5	5	33	348	9	30,7	7,8	5,27
34	1 y	E	12,3	37,1	5,27	5200	70,4	23,3	33,1	16,8	0,4	3,5	5	16	389	4	11	8,8	8,46
35	5 y	K	13,2	39,6	4,69	5100	84,4	28,1	33,3	12,5	0,6	7,6	9	54	365	14	14,7	5,7	4,91
36	8 y	E	12,8	37,4	4,58	7200	81,6	27,6	34,2	12,5	0,9	3,5	11	56	398	14	9,8	8,5	8,58
37	2 y	K	11,8	34,2	4,34	10900	78,7	27,2	34,6	14,1	1	3,5	43	67	436	15	58	4,9	2,78
38	3 y	E	12,8	38,1	4,72	9700	80,7	27,1	33,6	12,3	0,8	10	49	33	481	6	72,1	6,3	3,4
39	5 y	E	12,2	36,4	4,67	3200	77,9	26,1	33,5	14,6	0,4	3,9	13	85	386	22	33,8	7,3	4,8
40	6 y	E	12,8	38,8	4,65	10200	83,3	27,6	33,1	13,1	0,4	3,5	15	66	402	16	23	7,3	5,36
41	18ay	K	10,4	31,5	5,2	14200	60,6	20	32,9	17,4	0,7	58	33	11	324	3	33,7	8,2	5,4
42	7 y	E	11,5	33,4	4,51	18300	74,1	25,6	34,5	12,1	0,2	137,6	83	6	282	2	186,2	4	1,76
43	2 y	K	12,4	37,1	4,61	9200	80,3	27	33,6	14,8	0,9	3,5	5	100	387	25	31,5	4,2	2,81
44	2 y	K	11,6	34,7	4,67	7900	74,3	27,7	33,3	14,9	0,5	3,5	8	27	381	7	7,4	6,8	7,9
45	6 y	E	11,3	34,3	4,52	10400	76	25,1	33	11,5	1,1	3,5	63	19	258	7	17,6	3,8	3,06
46	18ay	E	11,3	34,3	5,15	4200	66,6	21,9	32,8	18,7	0,6	3,5	8	9	397	2	5	10,2	14,78
47	2 y	K	12,3	35,7	4,42	11300	80,7	27,9	34,6	11,2	0,4	3,5	7	60	350	17	60	3,7	2,1
48	8 y	E	13,8	41,1	4,92	12200	83,5	28,1	33,5	13,5	0,2	58	33	11	357	3	114,1	.	.

**Tablo VIII (Devamı)**

I. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TFR ng/ml	TFR/log fer
49	27ay	E	13,1	38,2	4,78	4200	80	27,4	34,2	13,7	0,4	3,5	10	20	373	5	26,7	.	.
50	33ay	E	13	38,1	4,33	8600	88	29,9	34	12,1	1	63,8	12	28	339	8	89	.	.
51	7 y	E	11,3	33,1	4,39	11100	75,6	25,8	34,1	13	1	3,5	30	23	318	7	30,6	.	.
52	12 y	E	14	41,7	4,96	6700	84,1	28,1	33,4	12,1	1,5	3,5	5	93	351	26	62,7	.	.
53	9 y	E	13,4	40,2	5,33	7100	75,4	25,1	33,2	13	0,7	3,5	14	55	370	14	31,4	.	.
54	7 y	E	14,3	42,1	5,24	22500	80,5	27,4	34	12,8	0,3	19,8	22	9	277	3	53	.	.
55	8 y	E	13,2	39,8	4,71	4300	84,6	28,1	33,2	13	1	10,9	17	21	328	6	80,3	.	.
56	1 y	K	10,8	31,7	4,19	4800	75,6	25,8	34,2	16,4	1	19,6	14	8	369	2	13,6	.	.
57	7 y	K	13	37,1	4,58	17400	81	28,4	33,4	12,8	1,3	19,3	22	14	287	4	52,2	.	.
58	7 y	E	14,3	42,7	4,79	20400	89,1	29,8	33,4	14,2	1,5	3,5	7	51	449	11	23,1	.	.
59	2 y	K	11,7	34,9	4,3	10600	81,3	27,3	33,5	12,8	0,7	10,1	19	54	403	13	122,7	.	.
60	7 y	K	13,9	40,9	4,69	7500	85,7	29,7	34,6	11,6	2	3,5	4	79	288	27	26,6	.	.
61	8 y	K	13,1	38,3	4,57	8000	83,7	28,6	34,2	12,6	0,5	5	13	85	390	21	65,3	.	.
62	5 y	E	11,7	34,3	4,13	7800	83	28,3	34,1	11,9	1	3,5	8	55	401	13	27,6	.	.
63	1 y	E	11,2	33,8	5,02	10900	67,3	22,2	33	16,5	1,5	3,5	10	18	426	4	3,1	.	.
64	4 y	K	9,5	27,8	3,81	12400	72,9	25	34,2	13,9	1	234	120	10	294	3	352,3	.	.
65	4 y	K	12,9	37,7	4,69	9300	80,4	27,6	34,3	12,5	1	8,3	22	71	313	22	25,5	.	.
66	3,5 y	E	12,2	36,1	4,39	6100	82,4	27,8	33,7	13,8	1,8	13,3	10	27	264	10	106,5	.	.
67	8 y	E	13,6	39,2	4,87	23600	80,4	27,9	34,6	12	1	46,3	43	12	269	4	126,4	.	.
68	4 y	K	13,3	38,9	4,94	9800	78,7	27	34,3	12	1	6,9	40	74	291	25	65,7	.	.
69	7 y	E	11,8	34,1	4,21	22300	81	28,1	34,6	12,2	0,7	88,8	51	96	304	31	85,4	.	.
70	26ay	E	11,6	36,1	5,29	20200	68,2	21,9	32,1	16,8	1	34,4	1	20	320	6	30	.	.
71	2 y	E	12	36,9	4,44	11600	83,1	27	32,5	13,2	1	4,1	31	28	312	8	44,6	.	.
72	26ay	E	11,5	33,7	4,48	10800	75,1	25,6	34,1	12,7	1	18,2	51	24	308	7	60,2	.	.

Tablo VIII (Devamı)

1. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK $10^{12}/L$	BK $mm^3$	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD $\mu$ /dl	SDBK $\mu$ g/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
73	2 y	E	10,7	31,5	4,26	10700	73,9	25,1	34	14,1	2	8,7	17	12	438	2	25,8	.	.
74	5 y	K	14,6	42,2	5,03	7800	83,4	29	34,8	11,7	1,5	3,5	10	30	350	8	40	.	.
75	2 y	E	12,6	36,4	4,66	11400	78,2	27,1	34,6	15	0,5	8,6	10	19	359	5	9,5	.	.
76	13ay	K	12	35	4,7	16000	75,2	24,8	33,4	14	1,5	3,5	15	35	364	9	17,8	.	.
77	1 y	K	10,8	33,2	5,16	14400	64,3	20,9	32,5	16,9	1	3,5	14	20	423	4	32	.	.
78	10 y	E	14,2	42,7	5,13	5200	83,6	27,8	33,4	12,1	1	4,3	6	58	299	19	100,7	.	.
79	2 y	K	12,5	36,6	4,61	11000	79,4	27,2	34,2	12,6	2	3,5	7	136	306	44	32,2	.	.
80	9 ay	K	12,6	36	4,58	11800	78,6	27,5	35	13,6	1	3,5	4	55	293	18	35,2	.	.
81	4 y	K	12,7	36,1	4,49	9400	80,3	28,2	35,1	13,2	1,5	3,5	1	71	298	23	34,5	.	.
82	18ay	K	12,5	36,8	4,73	12300	77,9	26,4	33,8	13,4	0,5	8,2	14	25	310	8	19,2	.	.
83	7 y	E	13,7	39,2	4,56	18900	87	30,1	34,5	11,8	1	33,9	10	20	327	6	47,9	.	.
84	8 y	E	15	45,5	5,42	4300	83	27,7	33	12,1	1	7,9	40	99	305	32	95,4	.	.
85	2 y	K	13,1	37,3	4,77	10900	78,2	27,4	35,1	13,2	0,9	3,5	8	22	319	6	47,3	.	.
86	6 y	K	12,7	37,5	4,35	7600	84	29,1	33,8	12,1	0,5	40,5	49	7	291	2	130,4	.	.
87	7 y	E	14	43	5,49	4000	79,1	25,8	32,6	11,8	1	10	15	21	371	5	132,2	.	.
88	5 y	K	14,4	43,2	5,04	8800	85,7	28,7	35,7	15,2	1	3,5	20	20	370	5	63,1	.	.
89	6 y	K	13,3	40,1	4,86	6700	82,4	27,4	33,2	12,2	0,6	5,8	11	124	325	38	55,2	.	.
90	15ay	E	11,4	32,5	4,55	5600	71,4	25	35	13,6	1,2	3,5	17	17	369	4	55,9	.	.
91	30ay	E	13,6	39,9	5,14	7600	77,7	36,4	34	14	1,5	3,5	10	45	352	12	22,8	.	.
92	6 ay	E	12	36,4	4,6	8700	79,3	26	32,8	14,8	1	3,5	10	42	370	11	35,6	.	.
93	2 y	E	10,4	32,8	5,34	18200	61,3	19,4	31,6	17,4	1,8	3,5	22	11	429	2	11	.	.
94	6 y	K	13,8	40,9	5,08	7600	80,7	27,2	33,7	12,8	0,8	3,5	15	22	379	5	49,9	.	.
95	7 y	K	12,4	37,6	4,55	4600	82,6	27,2	32,9	11,3	0,5	18,4	27	40	360	11	34,1	.	.
96	1 y	E	9,5	29,4	4,64	21500	63,3	20,5	32,4	18,1	2,1	26,8	46	20	390	5	10	.	.

Tablo VIII (Devamı)

1. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
97	6 y	E	12,5	39,3	5,15	8300	76,3	24,3	31,8	13,4	1	19,6	17	40	380	10	30	.	.
98	7 y	E	12,6	37,5	4,94	5600	76	25,5	33,5	12,5	0,5	3,5	20	6	311	1	57,3	.	.
99	9 y	E	12,9	37,5	4,56	9600	82,2	28,3	34,4	12,1	0,8	3,5	27	65	413	15	78,5	.	.
100	36 ay	E	10,9	33,2	4,55	9500	73	23,9	32,8	13,2	0,7	3,5	81	22	272	8	277,7	.	.
101	11 y	K	13,6	41,1	4,44	6200	92,5	30,7	33,2	12,2	1,7	3,5	5	91	483	18	73	.	.
102	1 y	E	10,5	31,2	4,48	12800	69,6	23,6	33,9	17,2	2,8	7,7	45	41	341	12	39,1	.	.
103	20 ay	K	12,2	37	4,67	7100	79,2	26,2	33,1	12,9	0,5	3,5	8	25	316	7	18,5	.	.
104	4 y	K	15,5	47,1	5,59	6200	84,3	27,7	32,9	12,3	1	3,5	21	24	299	8	54,8	.	.
105	7 y	E	12,4	36,5	4,43	23100	82,2	28	34,1	13,3	2	93	32	45	283	15	156,6	.	.
106	11 y	E	13,9	40,9	5,24	6100	78	26,6	34,1	15,9	0,5	10,2	43	45	330	13	43,2	.	.
107	2 y	K	11,1	33,5	4,67	11500	71,6	23,8	33,3	16	1	27,4	29	16	326	4	11,6	.	.
108	7 y	K	12,7	38,3	4,57	7500	83,7	27,7	33,1	13,7	1	3,5	12	107	372	28	27,4	.	.
109	7 y	K	12,7	37,2	4,67	5800	79,6	27,1	34	13,3	0,7	3,5	10	109	381	28	36,3	.	.
110	1 y	K	12,5	37,9	5,35	11400	70,9	23,3	32,9	17,4	0,7	7,9	15	23	340	6	14,4	.	.
111	9 y	E	12,7	37,8	4,65	7500	81,5	27,4	33,6	12,7	0,9	31,4	45	53	301	17	73,3	.	.
112	1 y	K	10,3	32,3	5,48	10300	58,9	18,9	32	18,8	0,7	3,5	3	25	445	5	8,3	.	.
113	7 ay	E	10,6	31,8	4,68	12800	68	22,7	33,4	15,8	1	3,5	8	30	404	7	5	.	.

**Tablo IX:Çalışma grubundaki hastaların 3.gün klinik ve hematolojik parametreleri**

3. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
1	11 y	K	15,2	45,5	5,45	9100	83,6	28	33,5	11,9	1	11,5	10	63	328	19	59,5	4,1	2,31
2	12 y	K	14,4	45,5	5,45	4600	84,6	29,5	34,7	11,6	1	3,5	10	66	433	12	33,9	3,2	2,1
3	11 y	E	15,2	41,6	4,9	7000	82,3	28,5	34,6	13,8	0,7	3,5	10	72	360	20	95,5	4,2	2,12
4	11 y	E	13,4	44	5,34	4900	85,2	28,6	33,6	12,6	2,7	74,6	57	72	393	8	224,2	10,2	4,34
5	6 y	E	12,6	40	4,69	7600	80,4	27,6	34,3	10,7	0,4	3,5	20	66	283	23	68	3,8	2,07
6	5 y	E	12	36,9	4,58	4700	76,4	25,5	33,4	13,1	0,8	4	11	79	375	21	59,8	3,4	1,92
7	3 y	E	12,7	35,8	4,69	11400	75,2	25,7	34,1	11,6	0,8	3,5	2	45	290	15	6,9	3,6	4,33
8	10ay	K	10,4	37,1	4,93	7900	72,5	24,8	34,2	15,9	3	3,5	20	63	345	18	51,6	6,3	3,68
9	11 y	E	12,4	34,5	4,2	9400	82,4	27,6	33,6	11,8	0,5	10	15	65	281	23	139,3	2,8	1,3
10	30ay	E	12,7	37	4,49	11600	75,9	24,7	32,5	14	0,7	3,5	12	80	400	20	10	5,7	5,7
11	32ay	K	12,3	38,9	5,13	7200	80,1	28	35	14,1	1,1	10,4	20	27	300	9	13,1	3,8	3,42
12	6 y	E	13,6	35	4,37	6100	80,9	28,4	35,2	12,4	2,5	3,5	6	55	366	15	9,1	7,3	7,68
13	1 y	E	11,9	38,7	4,78	10900	81,4	27,7	34	12,5	2	3,5	5	20	257	7	34,9	4,6	2,98
14	27ay	E	12,6	35	4,3	9700	76	25,6	33,6	12,8	0,3	5,6	23	89	360	24	53,1	3,5	2,03
15	11 y	K	14,8	37,6	4,94	6300	86	30,4	35,4	11,1	1	3,5	7	91	396	22	26,8	4,8	3,38
16	5 y	E	12,4	42	4,88	8900	79,4	26,3	33,1	12,9	1	3,5	24	86	260	33	25,3	3,8	2,71
17	5 y	E	12,5	37,5	4,73	6800	79,7	26,6	33,4	12,4	0,5	3,5	18	38	391	9,7	54,6	4	2,31
18	6 y	K	13	37,5	4,7	8700	81,3	29,1	35,8	12,5	1	30,3	27	72	217	33	13,9	2,7	2,36
19	10 y	E	13,8	36,3	4,47	7600	80	28,1	35,1	12,9	1,5	3,5	2	107	358	29	31,7	3,9	2,6
20	16ay	E	11	39,4	4,92	9200	70,4	23,6	35,5	16,8	2	3,5	12	60	433	13	9,1	9,3	9,78
21	7 y	E	11,7	32,7	4,64	5400	76,4	26	34,1	13,6	1,3	13,3	12	30	394	7	51,9	8,8	5,14
22	4 y	K	12,6	34,4	4,51	6900	85,4	28,2	33,1	11,6	1	29,3	52	72	282	25	93,5	3,9	1,97
23	11ay	E	10	38,2	4,48	12200	70	23,6	33,4	14,6	1,2	11,9	58	12	327	3	14,6	8,2	7,06
24	11ay	E	11,4	29,5	4,21	19600	74,2	25,5	34,3	14,3	0,8	3,5	7	68	457	14	15,4	5,8	4,91

Tablo IX (Devamı)

3. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
25	9 Y	E	12,4	33,1	4,46	8800	74,6	25,1	33,6	12,8	1,4	35,4	11	70	408	17	95,2	3,9	1,97
26	9 Y	K	13,8	39,6	4,95	6400	83,9	28,9	34,5	11,5	0,4	6,4	11	130	339	38	29,5	4,7	3,21
27	8 Y	E	11,8	40	4,77	8700	71,2	23,6	33,2	16,3	0,8	3,5	40	96	520	9	16,3	7,3	6,03
28	1 Y	K	12	35,4	4,98	15000	77,3	25,9	33,5	12,5	1	4,9	48	42	365	11	85,3	7	3,62
29	8 Y	E	13,2	35,8	4,63	5800	80,5	27,3	33,9	12,1	1	3,5	5	66	436	15	54,9	4,8	2,77
30	3 Y	K	11,4	38,8	4,82	9700	82,4	28,2	34,2	15	1,7	6,4	8	21	351	5	34,6	6,3	4,11
31	6 Y	E	13,2	33,4	4,05	16300	77,6	26,7	34,4	12,6	0,1	19,1	54	38	340	11	121,2	5,4	2,59
32	10 Y	E	13,3	38,2	4,92	7100	80,3	27,3	34	13,1	0,5	3,5	11	50	374	13	68,4	5,8	3,16
33	3 Y	E	10,5	39,1	4,87	6900	56,6	18,1	32	15,9	0,2	3,5	3	78	349	22	30,7	9,8	6,62
34	1 Y	E	11,9	32,9	5,82	5300	72,5	23,7	32,7	16,3	0,9	3,5	2	25	362	6	6,1	11,5	14,74
35	5 Y	K	12,6	36,4	5,02	6300	79,8	28,1	27,6	12,2	0,4	3,5	7	133	449	29	15,2	6,3	5,33
36	8 Y	E	12,4	36,4	4,56	5400	79,4	27,1	34,2	12,4	1	3,5	7	56	452	12	26,5	7,3	5,14
37	2 Y	K	11,9	36,4	4,59	8400	78,4	26,5	33,8	13,5	1,2	3,5	20	70	370	18	37,2	5,9	3,75
38	3 Y	E	13,5	35,1	4,35	8400	83,4	29	34,8	12,4	1,2	10	42	77	321	23	63,3	7	3,88
39	5 Y	E	12	38,7	4,64	4700	76,9	26,6	34,5	14,2	0,7	265	7	54	291	18	15	7	5,98
40	6 Y	E	13	34,7	4,51	12400	80,5	26,5	32,9	13,5	0,6	3,5	20	50	432	11	30,9	4,7	3,17
41	18ay	K	10,6	39,6	4,91	21600	60,8	19,8	32,6	17,3	0,2	8,2	23	20	340	5	38	6,3	4,01
42	7 Y	E	11,2	32,4	5,34	5900	74,7	25,9	34,7	12,1	0,6	38	98	74	318	23	230,4	4,2	1,77
43	2 Y	K	12,2	32,4	4,33	12800	81,4	27,3	33,6	14,7	0,6	3,5	12	14	431	3	32,8	5,7	3,77
44	2 Y	K	12,1	36,2	4,44	8700	72,9	24,5	33,7	14,2	0,4	3,5	15	48	333	14	3,5	4,7	8,7
45	6 Y	E	11,6	36	4,94	8800	78,6	25,8	32,8	11,5	0,9	5,8	61	21	303	6	218,8		
46	18ay	E	11	35,4	4,5	12200	67	22,2	33,2	19,1	0,3	6,2	9	35	430	8	10	9,5	9,5
47	2 Y	K	12,4	33,3	4,96	8700	85,1	28,6	34,5	11,5	0,7	3,5	7	122	347	35	35,9	3,2	2,06
48	8 Y	E	12,6	36	4,35	6100	82,2	26,7	32,5	13,7	0,4	17,1	8	80	340	23	50		

Tablo IX (Devamı)

3. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
49	27ay	E	12,7	38,8	4,72	6900	78,4	26	33,2	13,2	0,5	3,5	8	30	378	7	50,6	.	.
50	33ay	E	13,1	38,2	4,88	8000	88,2	29,6	33,6	12,2	0,6	73,5	17	83	303	27	72,8	.	.
51	7 y	E	11,1	39,1	4,44	7700	76,2	25,3	33,2	13,3	1,5	3,5	23	73	419	17	50	.	.
52	12 y	E	13,7	33,3	4,37	5000	83	28	33,1	12,1	1,5	3,5	7	134	395	33	23,4	.	.
53	9 y	E	13,3	40	4,7	5700	77,4	26,4	34,1	13,3	0,3	3,5	16	28	198	9	2,5	.	.
54	7 y	E	13,3	38,8	5,02	10900	79,8	26,6	33,3	12,9	0,2	22	11	65	299	21	70,1	.	.
55	8 y	E	13,2	40	5,04	2900	84,9	28,8	33,9	12,7	1,5	3,5	9	69	311	22	40,9	.	.
56	1 y	K	10,2	39,1	4,6	3100	74,3	25,3	34,1	15,1	2	3,5	8	37	329	11	32,6	.	.
57	7 y	K	14,3	30,1	4,05	6900	84,7	28,7	33,9	12,3	1,5	28,1	26	66	284	23	45,5	.	.
58	7 y	E	13,2	42,3	5	9700	90	29,4	32,7	14	1	3,5	10	66	411	16	31,2	.	.
59	2 y	K	11,7	40,5	4,5	11500	79,7	27	33,8	13,3	1,3	3,5	15	99	345	28	129,3	.	.
60	7 y	K	14,5	34,6	4,34	8000	83,3	29	34,8	11,9	4	3,5	2	50	275	18	26,6	.	.
61	8 y	K	12,4	41,7	5,01	8400	81,9	27,8	33,9	12,3	1	3,5	5	94	406	23	67,6	.	.
62	5 y	E	12,2	36,6	4,46	11400	83,5	27,8	33,3	11,8	0,5	11,3	14	56	418	13	4,2	.	.
63	1 y	E	11,6	36,7	4,39	16100	68,7	22	32,1	16,4	2	33,4	3	30	385	7	4,1	.	.
64	4 y	K	9,4	36	5,24	6200	73,9	25,4	34,4	14,5	1,5	150,7	80	10	246	4	269,2	.	.
65	4 y	K	12,6	27,3	3,7	7700	81,6	26,8	32,9	12,1	2	3,5	14	85	368	23	19,7	.	.
66	3,5y	E	13,2	38,2	4,68	14700	82,5	28,4	34,4	13,2	2	24	15	10	372	2	78,7	.	.
67	8 y	E	13	38,4	4,66	6800	81,1	27,6	34,1	12,1	1,5	14,6	32	84	255	32	82,4	.	.
68	4 y	K	13,6	38,2	4,71	15800	79,7	26,9	33,7	12,2	1,5	14,2	38	51	299	17	19,5	.	.
69	7 y	E	11,8	40,3	4,64	4700	81,5	27,3	33,5	12,2	1	24	35	50	316	15	45	.	.
70	26ay	E	10,9	35,1	4,3	22200	68,2	22,2	32,5	16,2	1,5	152,2	45	10	297	3	32,5	.	.
71	2 y	E	12,1	33,4	4,89	7700	82,7	26,6	32,1	12,8	1,5	3,5	33	42	284	14	40	.	.
72	26ay	E	12,2	37,5	4,54	12900	73,2	25,5	34,8	12,7	1	3,5	40	50	450	11	45	.	.

Tablo IX (Devamı)

3. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK $10^{12}/L$	BK $mm^3$	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD $\mu$ /dl	SDBK $\mu$ g/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TFR ng/ml	TFR/log fer
73	2 y	E	11,4	35	4,78	13900	72,1	24,2	33,5	14,4	2	3,5	14	31	407	7	23,3	.	.
74	5 y	K	13,6	34,2	4,74	10200	81,7	28,5	34,8	11,6	1,5	3,5	5	32	296	10	42,7	.	.
75	2 y	E	12,7	38,9	4,76	10400	78,6	27,1	34,5	15,1	1,2	19,1	12	14	329	4	56,7	.	.
76	13ay	K	11,7	36,8	4,69	15700	73,1	24,2	33,1	13,5	2	3,5	12	67	383	17	20,5	.	.
77	1 y	K	11,8	35,3	4,83	11300	66,6	21,4	32,1	16,6	1,5	3,5	10	34	419	8	28,9	.	.
78	10 y	E	13,5	36,7	5,51	4800	80,6	27,8	34,5	11,8	1	3,5	3	94	341	27	108,4	.	.
79	2 y	K	12,8	39	4,84	10600	78,7	26,9	34,1	13,1	0,5	3,5	5	94	279	33	11,1	.	.
80	9 ay	K	11,6	37,5	4,77	11600	75,7	26,3	34,8	13,5	3	3,5	3	60	310	19	30,4	.	.
81	4 y	K	13	33	4,36	7600	83,3	28,3	34	12,9	2	3,5	5	65	354	18	28,6	.	.
82	18ay	K	11,8	38,3	4,6	14700	74,7	25,5	34,5	13	1	3,5	30	61	323	18	11,3	.	.
83	7 y	E	12,9	34,7	4,64	10000	86	30	34,1	11	1	3,5	16	50	340	14	16	.	.
84	8 y	E	12,6	38	4,3	8100	84,4	28	33,2	12,4	1,3	3,5	45	43	340	12	98,4	.	.
85	2 y	K	12,4	37,9	4,49	15000	77,6	27,2	35	12,9	1	8	10	50	370	13	54,3	.	.
86	6 y	K	12,8	36,9	4,68	6100	84,1	27,8	33,1	12,6	1,2	30	47	90	256	35	152,3	.	.
87	7 y	E	13,9	38,8	4,61	3700	79,1	25,8	32,6	11,8	1	5,7	8	36	329	10	94,4	.	.
88	5 y	K	13,9	42,7	5,4	6000	82,9	28,5	34,4	12,1	1,2	3,5	7	75	350	21	50,7	.	.
89	6 y	K	13,1	40,3	4,86	5700	81,6	27,2	33,3	12,1	0,5	3,5	9	128	284	45	37,3	.	.
90	15ay	E	11,1	39,2	4,8	9000	70,5	23,4	33,2	13,6	1,4	3,5	17	30	348	8	34,9	.	.
91	30ay	E	12,1	33,6	4,76	5700	79,1	26,7	33,7	14,4	1,4	3,5	9	26	305	8	17,4	.	.
92	6 ay	E	11,6	35,9	4,54	9400	77	25,2	32,7	14,7	1,2	3,5	10	52	403	12	22,2	.	.
93	2 y	E	9,1	35,3	4,59	14400	58,9	18,9	32,1	18,4	1	3,5	20	15	430	3	17	.	.
94	6 y	K	12,8	28,5	4,84	2900	79,5	27,1	34,1	12,6	0,5	15	12	49	298	16	91,7	.	.
95	7 y	K	12,9	37,6	4,72	4100	81,8	27,5	33,6	11	0,5	8,4	30	55	380	14	25,4	.	.
96	1 y	E	9,9	38,3	4,68	17400	63,4	20,3	32,1	17,4	2	6,8	20	25	450	5	12,1	.	.

**Tablo IX (devamı)**

3. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR Ng/ml	TfR/log fer
97	6 y	E	12,7	30,7	4,85	6400	74,2	23,8	32	12,9	1	3,5	18	46	410	11	32,3	.	.
98	7 y	E	13	39,5	5,32	6000	75,6	25,6	33,7	12,2	0,5	7	30	29	293	9	158,2	.	.
99	9 y	E	13,3	38,5	5,09	8500	83,3	28,1	33,7	12,1	1,3	3,5	15	102	379	26	52,3	.	.
100	36ay	E	10,4	39,5	4,74	7800	72,5	24,3	33,5	12,9	0,6	26	45	30	350	8	160,2	.	.
101	11 y	K	13,7	31	4,28	5600	93,8	31,9	33,7	12,2	2	3,5	5	103	323	31	33,1	.	.
102	1 y	E	10,6	40,6	4,33	9300	69,4	23,6	34	17,2	2,4	3,5	33	34	378	8	7,1	.	.
103	20ay	K	12,2	31,2	4,5	12500	77,4	25,7	33,2	12,6	0,7	3,5	9	114	474	24	14,1	.	.
104	4 y	K	13,1	36,6	4,73	6800	83,2	28,4	34,1	12,4	1	3,5	18	62	346	17	80,6	.	.
105	7 y	E	13	38,6	4,64	7900	83,7	29,2	34,9	12,7	2	40,9	52	12	311	3	153,7	.	.
106	11 y	E	13,6	37,4	4,47	7100	80,8	26	32,2	12,1	0,7	4,1	27	50	480	10	40	.	.
107	2 y	K	11	42,4	5,25	10000	71,1	30,7	33,1	15,5	1,4	13	41	26	363	7	10	.	.
108	7 y	K	12,3	25,6	3,6	8100	84,3	27,9	33,1	13,3	1,2	3,5	10	110	380	28	37,3	.	.
109	7 y	K	12,7	37,3	4,42	6000	79,6	26,8	33,7	13,2	0,8	4,3	14	55	310	17	48,1	.	.
110	1 y	K	12	37,6	4,72	8700	82,5	28,6	34,7	11,9	1	9,3	18	30	370	8	20,6	.	.
111	9 y	E	13,4	34,7	4,2	5100	80,2	26,7	33,3	12,9	1	6,9	35	108	342	31	67,2	.	.
112	1 y	K	9,8	40,3	5,03	10300	59	18,9	32	18,4	1,1	3,5	3	23	440	5	4,3	.	.
113	7ay	E	10,4	45,5	5,45	17900	68,5	22,1	32,3	15,5	1	22,8	33	10	361	2	3,9	.	.

**Tablo X: Çalışma grubundaki hastaların 15.gün klinik ve hematolojik parametreleri**

Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
1	11 y	K	15	43,8	5,38	8700	81,4	27,8	34,1	12,1	0,6	3,5	4	68	349	19	39,1	4,6	2,89
2	12 y	K	13,6	39	4,73	5400	82,3	28,7	34,9	12,1	1	3,5	4	118	434	27	24,1	3,5	2,53
3	11 y	E	16,2	46,6	5,73	6600	81,3	28,3	34,8	13,7	0,7	3,5	14	84	379	22	79,8	5,6	2,94
4	11 y	E	14,5	41,7	5,04	13900	82,6	28,5	34,8	12,7	0,1	23,6	23	33	460	7	129,8	4,7	2,22
5	6 y	E	12,4	36,9	4,39	10800	83,4	28,1	33,7	10,9	1,2	3,5	20	62	312	19	42,8	4,6	2,82
6	5 y	E	13,1	39,4	4,96	8500	79,4	26,5	33,4	12,9	0,5	3,5	20	82	474	17	81,7	6,8	3,56
7	3 y	E	12,8	37,3	4,83	11400	76,9	26,3	34,2	12,6	1,4	3,5	14	132	364	36	35,8	3,2	2,06
8	10ay	K	11,6	33,3	4,41	16800	75,7	25,6	33,8	16,1	2,2	29,6	22	38	302	9	43	5,9	3,61
9	11 y	E	13,3	39,9	4,73	6100	84,5	28,2	33,3	12	0,5	3,5	9	51	319	15	127,8	5,8	2,76
10	30ay	E	12,7	37,7	5,09	14600	74	24,9	33,7	13,6	1	3,5	10	88	407	20	9,9	6	6,06
11	32ay	K	12,2	35,7	4,46	10700	80,1	27,3	34,1	13,5	1	3,5	12	102	371	27	51,8	6,3	3,68
12	6 y	E	14,1	40,9	5,17	3500	79	27,3	34,6	12,9	0,7	31,9	19	34	280	12	64,7	4	2,2
13	1 y	E	12,3	36,4	4,45	11400	81,9	27,7	33,8	12,3	1	3,5	6	51	304	16	33,6	4,6	3,02
14	27ay	E	11,9	35,3	4,58	8500	77	25,9	33,6	13,8	2,2	3,5	8	45	306	14	41,1	4,3	2,67
15	11 y	K	13,6	39,3	4,65	3900	84,6	29,3	34,6	11,2	0,4	3,5	5	64	418	15	32,6	4,2	2,78
16	5 y	E	11,6	34,7	4,49	10000	77,3	25,9	33,4	13,4	2	38,5	7	87	346	25	20,8	3,4	2,6
17	5 y	E	11,9	32,4	4,13	6100	78,3	26,9	34,3	13	0,6	3,5	13	47	380	12	49,6	3,7	2,18
18	6 y	K	12,9	37,5	4,61	10500	81,3	28	34,4	13,9	1	10,7	15	49	316	15	114,8	4	1,95
19	10 y	E	12,9	37,7	4,7	8100	80,2	27,4	34,2	13,1	0,8	3,5	5	53	376	14	33,4	4,6	3,02
20	16ay	E	10,8	32,4	4,71	7100	68,7	22,8	33,1	17,3	1,2	3,5	10	10	351	2	5,1	11,3	16,14
21	7 y	E	12,9	37,7	4,81	7200	78,5	26,9	34,3	13,8	1	3,5	20	25	409	6	16,1	10,8	9
22	4 y	K	13,3	37,7	4,61	8100	81,7	28,8	35,3	12,2	2	50,2	24	46	316	14	105,5	4	1,98
23	11ay	E	10,7	31,7	4,5	10800	70,4	23,9	33,9	15	1,4	3,5	30	21	435	4	30,7	9,5	6,41
24	11ay	E	11,2	32,8	4,49	12600	73	25	34,2	14,6	0,4	3,5	15	21	440	4	16,5	6,2	5,12

Tablo X (Devamı)

15. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
25	9 y	E	13,5	39,9	5,17	7300	77,2	26	33,7	12,1	1	5,8	10	108	367	29	70	5,4	2,93
26	9 y	K	13,2	38,5	4,51	5100	85,4	29,3	34,3	11,5	0,2	3,5	15	136	344	39	43,7	3,8	2,31
27	8 y	E	12	36	4,99	8000	72	23,7	33,4	15	0,4	3,5	20	40	480	8	30	5,2	3,53
28	1 y	K	12,5	36,5	4,76	11000	77	25,7	33,7	13	0,5	3,5	25	40	380	10	90	8	4,1
29	8 y	E	13,2	39,1	4,91	6300	76,6	26,9	33,8	12,3	0,5	3,5	3	50	450	11	60	.	.
30	3 y	K	11,6	33,6	4,05	5700	82,3	28,6	34,7	14,6	0,1	3,5	8	50	341	14	42,4	5,4	3,33
31	6 y	E	12,8	37,8	4,8	10000	78,8	26,7	33,9	12,8	0,3	9,7	48	38	240	15	44,2	.	.
32	10 y	E	13,4	40,1	4,94	7500	81	27,1	33,4	13,8	0,5	3,5	4	60	358	16	27,2	.	.
33	3 y	E	10,8	34,5	5,94	7700	58,1	18,2	31,4	16,1	0,4	3,5	6	30	360	8	15	7,3	6,23
34	1 y	E	12,4	37,6	5,16	5600	72,7	24,1	33,1	15,7	0,6	3,5	7	29	430	6	16	10	8,33
35	5 y	K	13	39	4,74	6500	80,1	27,8	34,7	13	0,2	3,5	10	50	400	15	30	.	.
36	8 y	E	12,8	37,4	4,62	4500	81,3	27,6	34	12,2	0,8	3,5	5	70	416	16	13,1	7	6,3
37	2 y	K	12,8	37,9	4,63	9500	81,9	27,7	33,8	13,6	0,7	3,5	12	34	339	10	47,1	4,9	2,93
38	3 y	E	12,3	36,3	4,47	15800	81,2	27,5	33,9	13,6	1,5	6	6	47	333	14	31,1	.	.
39	5 y	E	12,5	38	4,78	4300	79,4	26,2	33	13,9	0,3	3,5	12	84	424	19	15,8	7,8	6,55
40	6 y	E	12,4	38	4,61	14700	82,4	26,9	32,7	13,7	0,1	3,5	2	68	416	16	13,7	.	.
41	18 ay	K	10,4	32,4	5,18	9400	62,4	20,1	32,2	17,2	0,3	9,7	16	62	301	20	15,9	.	.
42	7 y	E	11,8	35,1	4,53	6900	77,4	26	33,6	12,9	0,3	37,3	20	88	312	28	97	.	.
43	2 y	K	13,1	39,1	4,8	8900	81,6	27,3	33,4	14,1	0,5	3,5	18	52	339	15	28,3	.	.
44	2 y	K	11,8	35,2	4,92	10400	71,5	23,9	33,5	13,8	0,6	3,5	5	48	333	14	3,5	.	.
45	6 y	E	12,9	39,2	5,03	7200	77,8	25,6	32,9	11,9	1,2	3,5	20	138	347	39	5,3	.	.
46	18 ay	E	11,3	35,3	5,11	11700	69,1	22,2	32,1	17,9	0,5	3,5	3	31	414	7	4,5	.	.
47	2 y	K	12	35,5	4,37	8700	81,1	27,3	33,7	11,5	0,6	3,5	6	89	307	28	38,6	3	1,89
48	8 y	E	13,6	40,4	4,93	6500	82	28	33,6	14,2	0,2	3,5	10	107	355	30	44,6	.	.

Tablo X (Devamı)

15. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
49	27ay	E	11,9	34,1	4,52	7500	79,1	27,5	34,8	12,4	0,3	3,5	5	34	368	9	9,9	.	.
50	33ay	E	13,3	39,6	4,7	8600	84,3	28,3	33,5	12,6	0,4	40,7	10	23	375	6	68,3	.	.
51	7 y	E	12,2	36	4,69	5500	76,8	26	33,9	13,8	0,8	3,5	20	31	312	9	291,7	.	.
52	12 y	E	13,8	41,3	4,92	6600	84	28,1	33,4	11,9	1	3,5	15	27	348	7	29,7	.	.
53	9 y	E	12,5	37,9	4,9	5000	77,4	25,5	32,9	12,9	0,5	3,5	22	36	319	11	26	.	.
54	7 y	E	13,1	39,3	4,9	6200	80,2	26,7	33,3	12,8	0,2	3,5	10	70	310	22	50	.	.
55	8 y	E	13,2	38,1	4,39	5500	86,8	30	34,5	13,1	1	8,2	5	118	349	33	32,2	.	.
56	1 y	K	11,2	33,3	4,42	5800	75,2	25,3	33,6	15,6	1	3,5	9	56	314	17	10,2	.	.
57	7 y	K	13,1	38	4,6	6800	82,6	28,5	34,6	12,5	0,8	3,5	15	172	351	49	52,9	.	.
58	7 y	E	14	41,8	4,66	6900	89	29,1	33,2	14	1	3,5	5	60	450	13	25,6	.	.
59	2 y	K	10,9	31,6	3,89	11300	81,2	28	34,4	13,5	1	3,5	9	104	433	24	83,4	.	.
60	7 y	K	14,8	44	5,23	5900	84,2	28,2	33,5	11,6	2	3,5	5	58	443	13	51	.	.
61	8 y	K	12,3	36,3	4,45	4800	81,6	27,6	33,8	12,6	0,5	10,1	20	90	400	22	50,1	.	.
62	5 y	E	12,7	37,8	4,52	7500	83,6	28,1	33,6	12,4	0,8	7,3	6	84	525	16	19,4	.	.
63	1 y	E	11,9	36,7	5,39	12100	68	22,1	32,6	15,9	1	20	2	11	407	2	3,8	.	.
64	4 y	K	10,6	31,5	4,16	5000	75,7	25,4	33,6	15,6	0,8	3,5	35	70	329	21	39,3	.	.
65	4 y	K	11	31,8	4,04	7000	78,8	27,4	34,7	12,2	1,6	3,5	7	136	303	44	43,3	.	.
66	3,5y	E	12,8	37,2	4,52	10400	82,4	28,4	34,4	13,4	1,6	3,5	5	118	323	36	60,3	.	.
67	8 y	E	13,7	40,4	4,96	10300	80,4	27,6	33,8	12,7	1	3,5	8	76	292	26	67,2	.	.
68	4 y	K	12,5	37,4	4,64	8800	81,1	26,8	33,1	12,2	0,7	3,5	23	103	338	30	40,6	.	.
69	7 y	E	12,3	36,1	4,52	7900	79,9	27,2	34,1	12,8	0,6	3,5	14	95	336	28	39,3	.	.
70	26ay	E	10	31	4,56	5000	66	22	31,7	15,8	1	5,5	28	33	336	9	28	.	.
71	2 y	E	11,2	33,4	4,08	8600	81,9	27,5	33,6	13,4	1	3,5	9	70	336	20	70,2	.	.
72	26ay	E	11,4	33,3	4,48	11000	74,4	25,4	34,1	13,7	1	3,5	5	150	507	29	33,8	.	.

Tablo X (Devamı)

15. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK $10^{12}/L$	BK $mm^3$	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD $\mu/dl$	SDBK $\mu g/dl$	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
73	2 y	E	11,1	34,6	4,8	8500	72,1	23,2	32,2	14,5	2	3,5	10	18	394	4	6,6	.	.
74	5 y	K	14	41,8	5	6900	82,6	28,9	34,6	11,7	1,3	3,5	2	40	350	11	35	.	.
75	2 y	E	11,8	35,1	4,6	11900	76,2	25,7	33,7	14,7	1,6	3,5	15	43	357	12	28,5	.	.
76	13 ay	K	12,1	35	4,64	13700	75,4	26,2	34,7	14,2	1,8	8,6	13	65	390	16	15,3	.	.
77	1 y	K	10,8	35,6	4,98	10700	65,6	21,8	33,2	16,1	1	4,5	28	14	345	4	48,1	.	.
78	10 y	E	13,9	41,8	4,95	5000	82	27,6	33,2	12,3	1	3,5	2	75	330	22	92,7	.	.
79	2 y	K	13,1	39,7	5,02	13100	79,1	26,1	33	13,1	2	3,5	6	89	427	20	43,7	.	.
80	9 ay	K	12,2	35,8	4,45	8900	77,3	27,1	34,9	13	2	3,5	2	58	315	18	20,3	.	.
81	4 y	K	13,5	39,9	4,83	7300	82,5	27,9	33,9	12,6	1,8	3,5	8	80	272	29	12,9	.	.
82	18 ay	K	12,5	36,7	4,66	11500	78,6	26,8	34,1	13,7	0,6	3,5	6	33	321	10	9,5	.	.
83	7 y	E	13,3	39,3	4,51	4500	87,2	29,4	33,7	11,5	1,5	3,5	15	70	321	21	40	.	.
84	8 y	E	13,2	39	4,7	5300	85	28,2	33,2	12,4	0,5	3,5	10	132	365	36	47,5	.	.
85	2 y	K	12,7	38,1	4,91	9900	77,7	25,9	33,4	13	0,6	16	10	62	357	17	71,9	.	.
86	6 y	K	12,5	37,5	4,42	5900	85	28,2	33,2	12,9	0,5	4,7	44	83	299	27	59,2	.	.
87	7 y	E	13,7	40,5	5,16	5000	78,5	26,6	33,9	11,9	1	3,5	2	103	381	27	38,1	.	.
88	5 y	K	14,3	41,9	4,85	7000	86,3	29,5	34,2	12	0,9	3,5	5	109	362	30	31,8	.	.
89	6 y	K	12,8	38,1	4,51	5900	84,6	28,3	33,5	12	0,5	3,5	10	104	316	32	29	.	.
90	15 ay	E	12,1	34,9	4,94	7400	70,8	24,4	34,5	13,2	1	3,5	5	78	428	18	3,9	.	.
91	30 ay	E	12,2	36,2	4,6	4400	78,6	26,6	33,8	13,6	1,5	3,5	9	54	355	15	13	.	.
92	6 ay	E	10,8	32,9	4,22	7600	78,1	25,7	32,9	15,3	0,4	4,7	9	41	369	11	13,1	.	.
93	2 y	E	9,3	29	4,8	13700	60,4	19,3	31,9	17,9	0,9	3,5	7	15	363	14	5,5	.	.
94	6 y	K	14,1	40,5	5,12	4700	79,3	27,3	34,6	12,6	0,6	3,5	6	66	351	18	42,1	.	.
95	7 y	K	13,6	37,9	4,75	4100	79,8	28,6	35,8	11,5	0,5	3,5	8	70	450	15	15,8	.	.
96	1 y	E	10,2	31,2	4,98	10800	63,9	21,2	32,8	17	2	3,5	10	27	480	5	9,8	.	.

Tablo X (devamı)

15. GÜN (ÇALIŞMA GRUBU)																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µg/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
97	6 y	E	12,1	36,2	5	8600	72,4	24,3	33,5	13,1	1,2	3,5	4	98	436	22	12,1	.	.
98	7 y	E	12,9	38	4,98	5400	77,1	26,1	33,9	12,4	0,5	3,5	14	95	294	32	84,6	.	.
99	9 y	E	12,7	29,1	3,59	8600	80,9	35,3	34	12,1	0,8	3,5	8	64	372	17	42,1	.	.
100	36ay	E	10,6	32,3	4,35	5900	73,2	24,2	33,4	13,1	0,5	10,2	24	30	420	7	90,8	.	.
101	11 y	K	14,6	42,4	4,57	5000	92,7	31,9	34,4	12	1	3,5	2	113	359	31	37,2	.	.
102	1 y	E	10,9	32,9	4,68	10800	70,3	23,2	33	18,1	2,2	3,5	10	40	430	9	8,6	.	.
103	20ay	K	11,2	33,9	4,4	8900	77	25,5	33	13	0,9	3,5	8	82	389	21	16,8	.	.
104	4 y	K	13,1	38,3	4,61	9900	83,1	28,4	34,2	12,1	1,2	6,3	25	70	390	17	50,8	.	.
105	7 y	E	13,4	37,9	4,59	6800	84,2	29,4	34,9	13,1	2	20,2	30	50	380	13	90,3	.	.
106	11 y	E	13,8	40,9	5,26	9000	77,8	26,2	33,7	13,2	0,5	3,5	18	108	533	20	40,5	.	.
107	2 y	K	11	33,7	4,75	11400	71	23,2	32,7	16,1	1,2	3,5	14	28	400	7	28,4	.	.
108	7 y	K	12,6	38,5	4,6	6800	83,9	28,1	33,8	13,6	1	3,5	5	118	395	29	45,3	.	.
109	7 y	K	12,5	36,8	4,59	5200	80,2	27,2	34	12,8	0,9	3,5	7	68	307	22	18,4	.	.
110	1 y	K	12	36,3	5,08	13700	71,6	23,7	33,1	15,5	0,5	3,5	6	36	355	10	30,1	.	.
111	9 y	E	12,7	38,3	4,65	3800	82,4	27,4	33,3	13,1	0,7	3,5	10	78	367	21	37,5	.	.
112	1 y	K	9,7	30,4	5,2	7200	58,4	18,7	32	18,2	0,9	3,5	3	17	498	3	1,6	.	.
113	7ay	E	9,5	29,2	4,31	16100	67,7	21,9	32,4	15	1	12,7	43	17	338	5	33,2	.	.

**Tablo XI: Kontrol grubundaki hastaların Klinik ve hematolojik bulguları**

KONTROL GRUBU																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HtC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RtC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
1	4 Y	K	13,1	39	4,58	6900	80,3	28,7	33,6	12,2	1	3,5	5	56	284	19,3	26	5,5	3,9
2	8 ay	E	12,3	36,7	4,8	6800	75,8	27,8	34,2	14,2	0,9	3,5	8	40	224	18	46	3,5	2,1
3	1,5y	E	11,8	34,8	5,2	7500	76,2	22,2	34,3	15,3	1,5	3,5	2	48	265	18	34	6,3	4,11
4	1,5y	E	13	38,3	4,86	7700	76,7	26,1	34	12,6	1	3,5	10	48	236	20	28	8	5,55
5	1 Y	E	12,5	36,6	4,7	10400	74,7	25,5	34,1	13,4	1,2	3,5	5	54	265	20,3	37	6,3	4,03
6	3 Y	K	13,5	38,3	4,8	13800	77,2	27,1	35,1	13	0,5	3,5	4	52	268	19,4	47	5	3
7	5 Y	K	13,7	40,3	4,8	5400	83,3	28,3	34	13	0,7	3,5	7	72	232	31	84	3,4	1,77
8	2 Y	E	12,6	37,1	4,64	6200	80	27,1	33,9	13,4	1	3,5	5	58	260	22	36	6,8	4,38
9	1,5y	K	12,2	35,4	4,8	10000	80,6	27,8	34,5	12,5	1	3,5	10	74	299	24,7	35,6	4	2,58
10	8 ay	E	13	39,5	4,9	10900	75,9	25,1	33	15,2	0,5	3,5	2	80	270	29	42	5,7	3,51
11	1,5y	E	13,3	38	5	8400	76,1	26,5	34,9	12,5	0,6	3,5	5	85	326	26	88	4	2,06
12	1,5y	E	12,7	37,7	4,93	7400	76,4	25,8	33,8	12,2	1,2	3,5	1	79	356	22	123	4,3	2,06
13	4 Y	K	12,7	36,4	4,57	6800	79,7	27,7	34,8	12,7	1	3,5	2	57	296	19,2	19,8	8	6,2
14	9 ay	E	12,4	36,7	4,63	11800	79,2	26,7	33,7	15,1	1,5	3,5	8	80	378	21	42,8	3,9	2,4
15	1 Y	K	12,3	36,6	4,77	10500	71	23,9	33,4	15,3	1,8	3,5	5	42	230	18,2	16	8,3	6,91
16	2 Y	E	13,2	40,5	5,2	8700	77,7	25,3	34	12,8	0,8	3,5	2	128	446	28,6	51,8	3,4	1,98
17	8 ay	K	11,8	34,1	4,9	11100	74	22	33,6	15,1	1,5	3,5	9	52	302	17,2	31,2	6	4,02
18	1 Y	E	12,8	35,8	4,56	12100	78,4	28	35,7	12,9	1	3,5	4	62	346	18	62,9	5	2,8
19	1 Y	K	12,4	35,6	5	10400	71,2	24,8	34,9	14,6	0,5	3,5	6	56	285	19,6	37,6	4,3	2,73
20	4 ay	K	12,4	36,7	4,42	14100	83	28	33,8	11,8	1,4	3,5	10	65	327	20	44	4,1	2,5
21	2 Y	K	12,6	38,1	5,02	7500	76	25,1	33	13	0,9	3,5	3	51	308	16,8	61,7	3,2	1,78
22	2 Y	E	12,7	37,6	4,82	6400	79,6	28	35,2	12	1	3,5	4	74	311	23,7	20,3	5,5	4,23
23	2 Y	E	13	37,1	4,55	5000	81,6	28,6	35,1	13,5	0,6	3,5	2	52	258	20	42	5,5	3,4

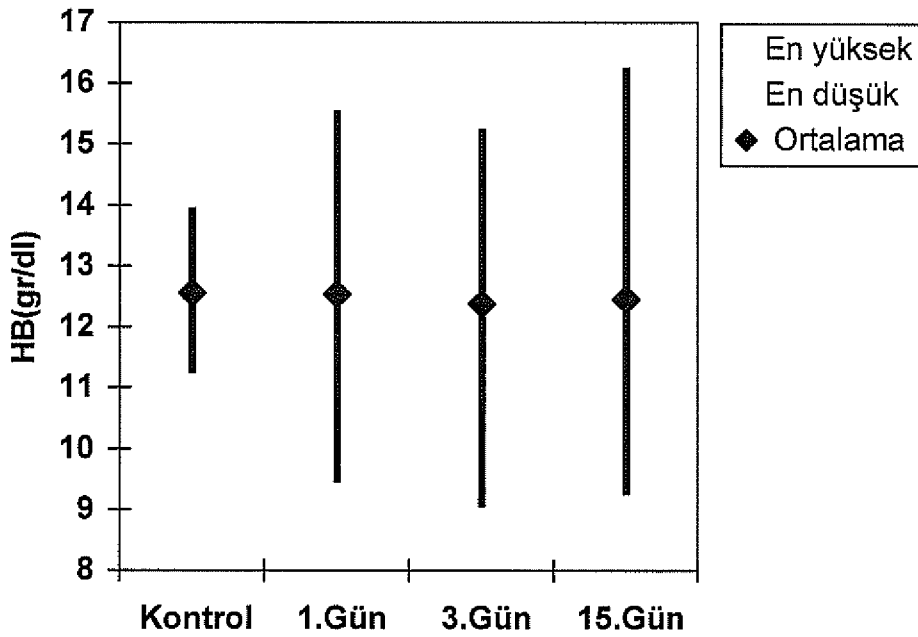
**Tablo XI (Devami)**

KONTROL GRUBU																			
Vaka No	Yaş	Cins	Hb gr/dl	HTC %	KK 10 <sup>12</sup> /L	BK mm <sup>3</sup>	MCV fl	MCH pg	MCHC gr/dl	RDW %	RTC %	CRP mg/l	Sedim mm/st	SD µ/dl	SDBK µg/dl	TS %	Ferritin ng/ml	TfR ng/ml	TfR/log fer
24	7 y	K	12,3	37,2	4,51	6700	82,5	27,3	33,1	13,5	0,7	3,5	14	122	350	34	23,91	.	.
25	9 y	E	11,3	34,4	4,38	6700	78,4	25,8	32,9	14	0,9	3,5	5	62	273	23	25,3	.	.
26	6 y	E	13,4	39,4	4,99	13700	78,9	26,8	34	13	2	3,5	2	100	460	21	37,7	.	.
27	6 y	E	13,6	38,6	4,71	7000	82,1	28,9	35,3	12,4	1	3,5	6	131	382	34	30,4	.	.
28	7 y	K	12	35,8	4,46	5000	80,3	27	33,6	12,5	1,2	3,5	13	60	310	19	37,1	.	.
29	8 y	E	12,4	37,3	4,53	7100	82,3	28,6	34,7	11,7	0,4	3,5	14	129	470	27	26,5	.	.
30	9 y	K	12,4	36	4,3	6700	83,8	28,9	34,5	12,4	0,5	3,5	8	70	344	20	17,33	.	.
31	7 y	E	12,2	35,6	4,56	6700	78,2	26,7	34,1	13,6	0,6	3,5	24	80	353	22	23,33	.	.
32	5,5y	K	11,5	34,5	4,21	6400	81,9	27,4	33,4	12,5	1,2	3,5	8	85	480	17	30,8	.	.
33	10 y	K	13,9	40,3	4,84	6000	83,3	28,8	34,6	12,7	1,3	3,5	5	76	400	19	53	.	.
34	12 y	E	13,1	39,3	4,8	10500	81,8	27,2	33,3	13,1	0,5	3,5	3	178	359	49	22,49	.	.
35	9 y	K	12	35,1	4,1	7000	83,4	28,3	34	11,9	0,8	3,5	5	70	380	18	21,24	.	.
36	5,5y	E	12,4	35,4	4,37	7100	81	28,3	35	12,9	1,2	3,5	5	70	340	20	26,4	.	.
37	8 y	K	11,9	33,8	4,38	7300	77,1	27,3	35,4	14,9	1,2	3,5	20	65	350	18	16,37	.	.
38	9 y	E	12,1	33,8	4,46	7100	75,8	27	35,7	13,1	0,8	3,5	15	49	300	16	16,81	.	.
39	6,5y	K	11,3	32,8	4,2	9000	78,1	27	34,5	12,1	0,4	3,5	20	70	48	14	15,4	.	.
40	6 y	E	11,6	34,3	4,61	8000	74,3	25	33,7	14	1,8	3,5	26	68	450	15	14,8	.	.
41	6,5y	E	13	37,6	4,47	5600	84,1	29	34,5	13,1	0,7	3,5	5	56	386	14	14,04	.	.
42	6 y	E	12,6	34,1	4,54	5900	75	27,7	36,9	13,1	0,4	3,5	7	75	435	17	15,4	.	.
43	8 y	E	12,9	38,2	4,46	8900	85,7	29	33,8	12,7	1	3,5	14	56	485	11	5,45	.	.

## 1.Hb

Çalışma grubunun ortalama Hb değerleri 1.gün  $12.5 \pm 1.2$  g/dl ( $X \pm SD$ ) (aralık:9.5-15.5), 3.gün  $12.4 \pm 1.2$  g/dl (aralık:9.1-15.2) , 15.gün  $12.4 \pm 1.2$  g/dl (aralık:9.3-16.2) iken kontrol grubunun ortalama Hb değeri  $12.5 \pm 0.6$  g/dl (aralık:11.3-13.9) bulunmuştur. Ortalama Hb değerleri açısından çalışma grubunda 1.gün ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ( $p < 0.05$ ), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )(Tablo XIII,XIV).

Grafik 1'de çalışma grubunun ( 1.gün,3.gün,15.gün) ortalama Hb değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.



**Grafik 1. Gruplardaki Hemogloblin Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi**

**Tablo XII:**Çalışma grubundaki Hb değerlerinde artan, azalan hasta sayısı ve oranları.

	Artan (n %)	Azalan (n %)	Değişmeyen (n %)	Toplam (n)	P
1.gün-3.gün	41 (%32.2)	63 (%55.7)	9 (%7.9)	113	0.009
3.gün-15.gün	61 (%53.9)	46 (%40.7)	6 (%5.3)	113	0.181
1.gün-15gün	45 (%39.8)	60 (%53)	8 (%7)	113	0.260

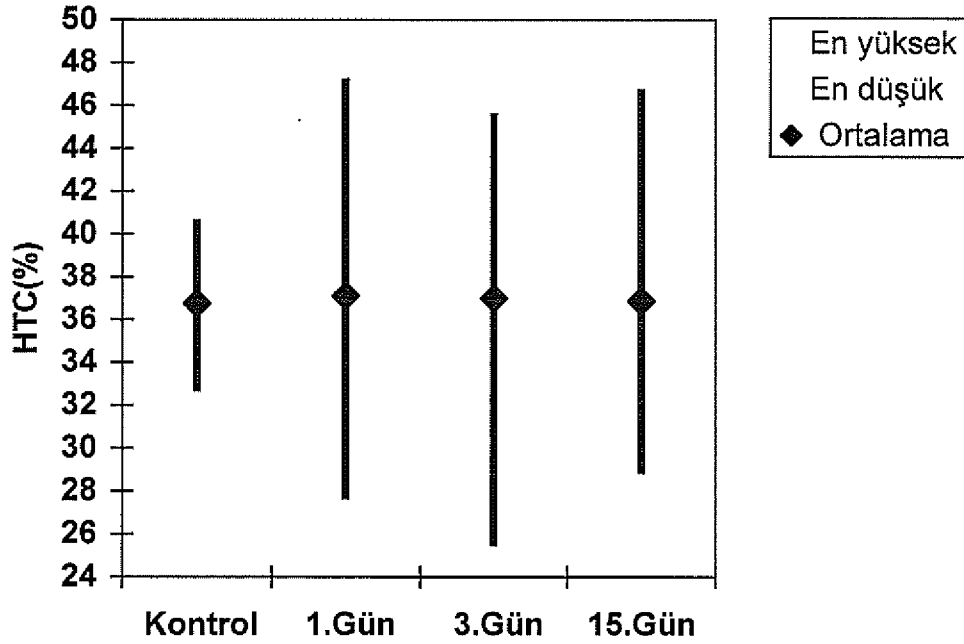
Çalışma grubundaki hastalara tek tek baktığımız zaman 63 (%55.7) hastanın 3.günde Hb'ninde 0.10-2.40gr/dl (ortalama:0.60 ± 0.50gr/dl) azalma olduğu görülmektedir (p=0.009). Enfeksiyonun iyileşme dönemi olan 15.günde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, Hb değerlerinde düşüklük 60 (%53) hastada devam etmektedir (Tablo XII).

Hastaların Hb değerlerinde 3.günde 41(%32.2) hastada, 15.günde 45(%39.8) hastada 0.10gr/dl ile 2.10gr/dl (ortalama:0.60 ± 0.40gr/dl) arasında yükselme olduğu görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).Yani başka bir deyimle hastaların iyileşmiş oldukları 15.günde Hb'lerindeki düşüklük biraz düzelmekle birlikte hala başlangıç düzeyine gelmemiştir.

## 2.Htc

Çalışma grubunun ortalama Htc değerleri 1.gün  $37.1 \pm 3.7$  (aralık:27.8-47.1), 3.gün  $36.9 \pm 3.5$  (aralık:25.6-45.5) , 15.gün  $36.8 \pm 3.3$  (aralık:29.0-46.6) iken, kontrol grubunun ortalama Htc değeri  $36.7 \pm 1.9$  (aralık:32.8-40.5) bulunmuştur. Çalışma grubu 1. gün,3.gün,15.gün ile kontrol grubu arasında ve 1.gün, 3.gün,15.gün kendi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ )(Tablo XIII,XIV).

Grafik 2’de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama Htc değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

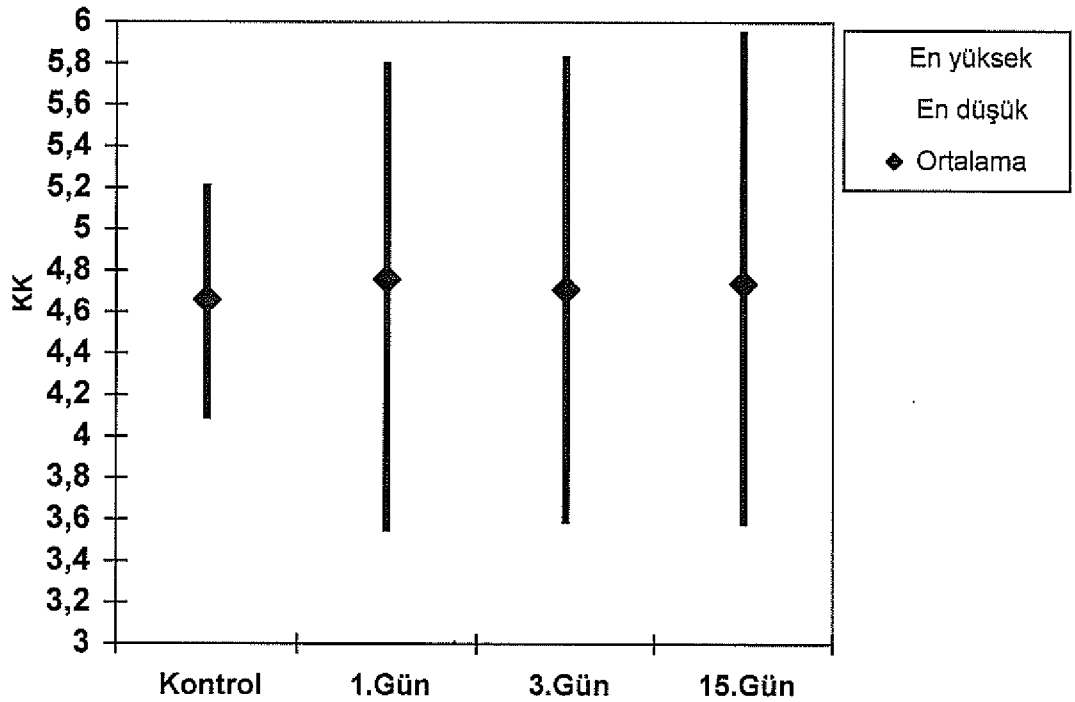


**Grafik 2. Gruplardaki Hematokrit Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi**

### 3.Eritrosit Sayısı

Çalışma grubunun ortalama eritrosit sayıları 1.gün  $4.7 \pm 0.4 \times 10^{12}/L$  (aralık:3.56-5.79), 3.gün  $4.7 \pm 0.3 \times 10^{12}/L$  (aralık:3.60-5.82) ,15.gün  $4.7 \pm 0.4 \times 10^{12}/L$  (aralık:3.59-5.94) iken, kontrol grubunun ortalama eritrosit sayısı  $4.6 \pm 0.2 \times 10^{12}/L$  (aralık:4.10-5.20) bulunmuştur.Çalışma grubunun 1.gün,3.gün,15.günü ortalama değerleri ile kontrol grubu ortalama değerleri arasında ve çalışma grubunun günlerinin kendi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p>0.05$ ).

Grafik 3'de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama eritrosit değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

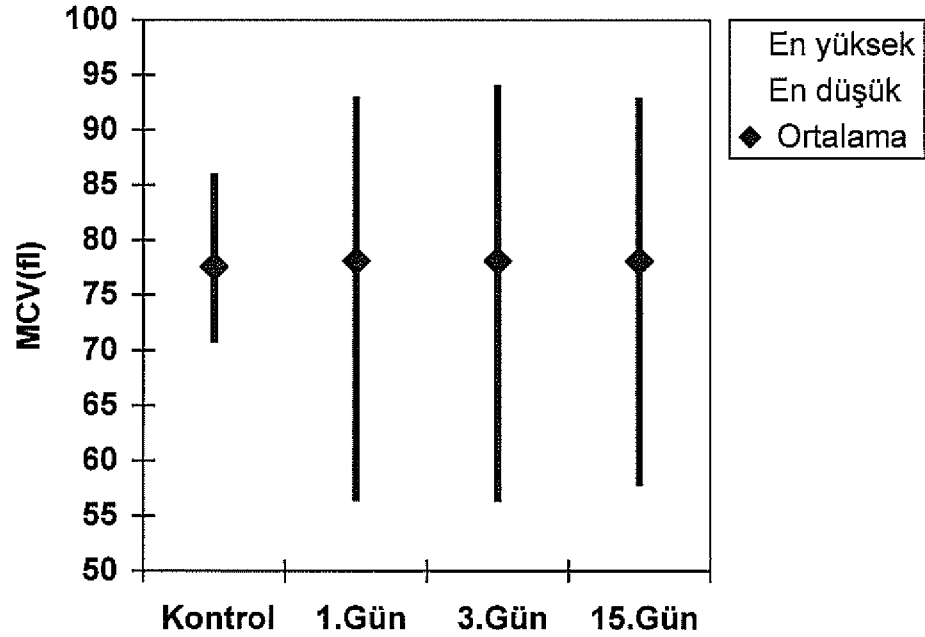


Grafik3. Gruplardaki Eritrosit Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

#### 4.MCV

Çalışma grubunun ortalama MCV değerleri 1.gün  $78.1 \pm 6.3$  fl (aralık:56.7-92.5), 3.gün  $78.1 \pm 6.4$  fl (aralık:56.6-93.8), 15.gün  $78.1 \pm 6.2$  fl (aralık:58.1-92.7) iken, kontrol grubunun ortalama MCV değeri  $77.6 \pm 8.5$  fl (aralık:71-85.7) bulunmuştur. Çalışma grubu 1.gün,3.gün,15.günü ortalama MCV değerleri ile kontrol grubu MCV değeri arasında ve 1.gün,3.gün,15.günlerin değerleri aralarındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p>0.05$ ) (Tablo XIII,XIV)

Grafik 4'de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama MCV değerlerinin zamana bağlı değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

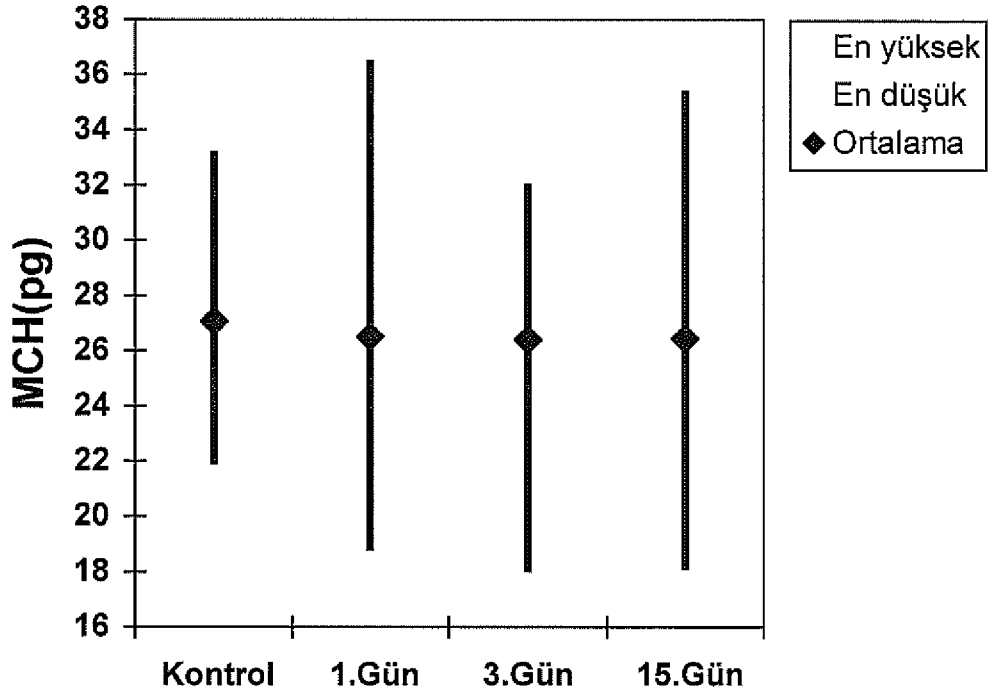


Grafik 4. Gruplardaki MCV Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi

## 5.MCH

Çalışma grubunun ortalama MCH değerleri 1.gün  $26.5 \pm 2.6$  pg (aralık:18.9-36.4) ; 3.gün  $26.4 \pm 2.5$  pg (aralık:18.1-31.9), 15.gün  $26.4 \pm 2.5$  pg (aralık:18.2-35.3) iken kontrol grubunun ortalama MCH değeri  $27.0 \pm 1.9$  pg (aralık:22-33.1) bulunmuştur. Tüm grupların ortalama MCH değerleri açısından kontrol grubu ile aralarında fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo XIII, XIV).

Grafik 5'de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama MCH değerlerinin zamana bağlı değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

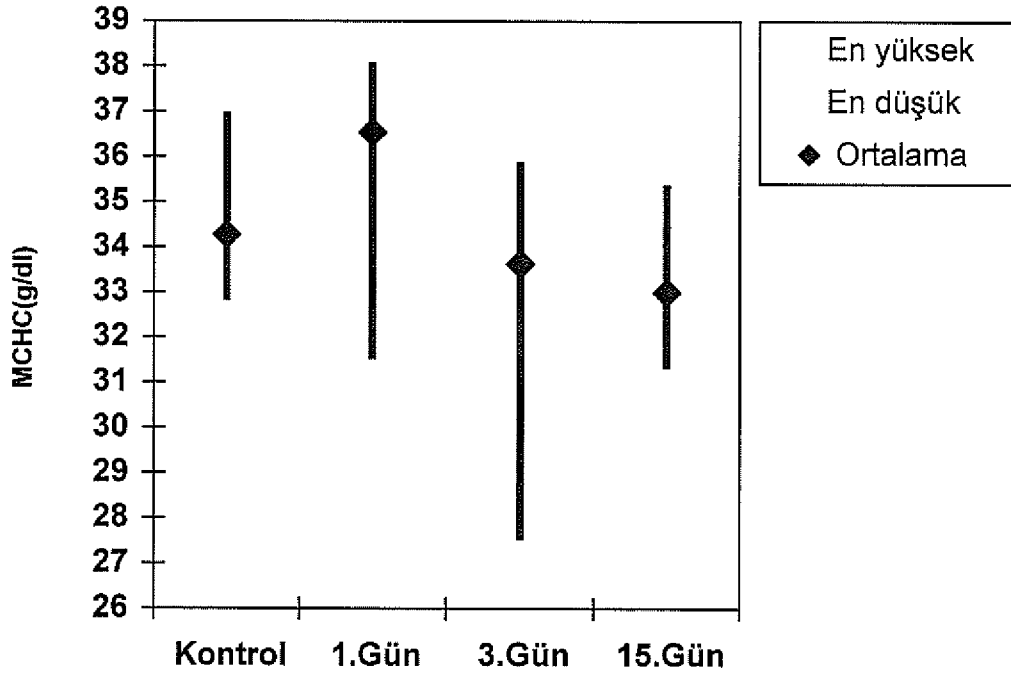


Grafik 5. Gruplardaki MCH Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

## 6.MCHC

Çalışma grubunun ortalama MCHC değerleri 1.gün  $36.5 \pm 29.3$  g/dl (aralık:31.6-38.0), 3.gün  $33.6 \pm 1.0$  g/dl (aralık:27.6-35.8), 15.gün  $36.5 \pm 28.9$  g/dl (aralık:31.4-35.3) iken, kontrol grubunun ortalama MCHC değeri  $34.2 \pm 0.8$ g/dl (aralık:32.9-36.9) bulunmuştur. Tüm grupların ortalama MCHC değerleri açısından, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo XIII,XIV).

Grafik 6'da çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama MCHC değerlerinin zamana bağlı değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

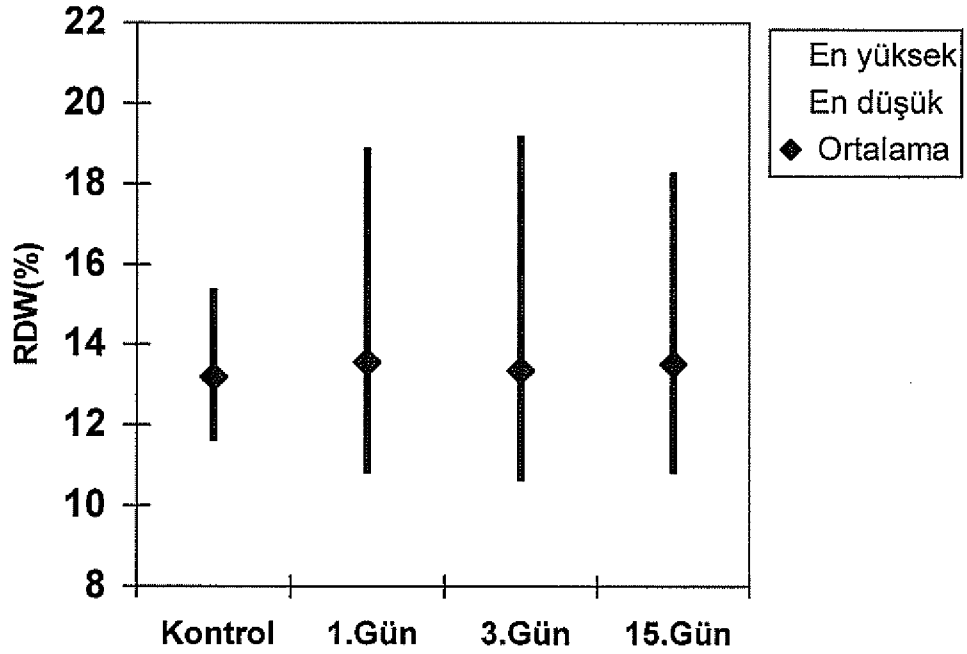


Grafik 6. Gruplardaki MCHC Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

## 7.RDW

Çalışma grubunun ortalama RDW değerleri 1.gün  $13.5 \pm 1.8$  (aralık:10.9-18.8), 3.gün  $13.3 \pm 1.7$  (aralık:10.7-19.1), 15.gün  $13.5 \pm 1.6$  (aralık:10.9-18.2) iken, kontrol grubunun ortalama RDW değeri  $13.2 \pm 1.0$  (aralık:11.7-15.3) bulunmuştur. Tüm grupların ortalama RDW değerleri açısından kontrol grubu ile aralarında fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (TabXIII,XIV).

Grafik 7'de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama RDW değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

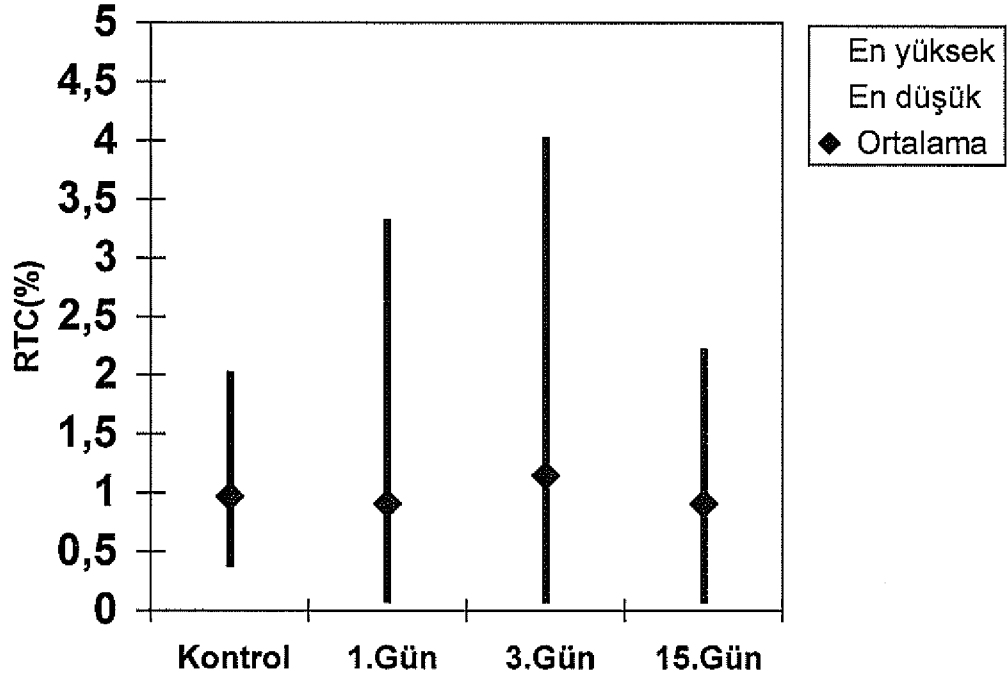


Grafik 7. Gruplardaki RDW Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

## 8.RTC

Çalışma grubunun ortalama RTC değerleri 1.gün  $0.9 \pm 0.6$  (aralık:0.1-3.3), 3.gün  $1.1 \pm 0.6$  (aralık:0.1-4.0), 15.gün  $0.9 \pm 0.5$  (aralık:0.1-2.2) iken, kontrol grubunun ortalama RTC değeri  $0.9 \pm 0.4$  (aralık:0.4-2.0) bulunmuştur. Kontrol grubu ile çalışma grubunun günleri arasında ve 1.gün ile 15.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Çalışma grubundaki 1.gün ile 3.gün ( $p = 0.001$ ), 3.gün ile 15.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo XIII, XIV).

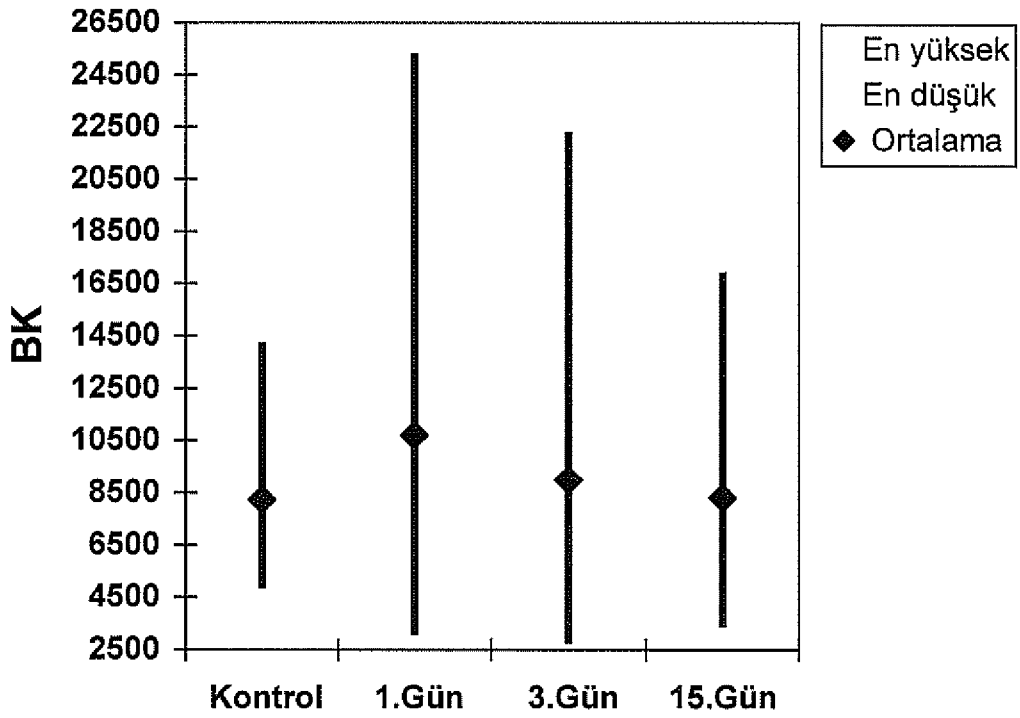
Grafik 8'de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama RTC değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.



Grafik 8. Gruplardaki RTC Değerlerinin Zamana Bağlı Değişim.

## 9. BK

Çalışma grubunun ortalama BK değerleri 1.gün  $10697 \pm 4953 /\text{mm}^3$  (aralık:3200-25200), 3.gün  $9002 \pm 3861/\text{mm}^3$  (aralık:2900-22200), 15.gün  $8294 \pm 2981 /\text{mm}^3$  (aralık:3500-16800) iken, kontrol grubunun ortalama BK değeri  $8237 \pm 2413/\text{mm}^3$  (aralık:5000-14100) bulunmuştur. Kontrol grubu ile 3.gün,15.gün arasındaki fark anlamlı bulunmazken ( $p>0.05$ ); kontrol grubu ile 1.gün ( $p<0.001$ ),1.gün ile 3.gün ( $p=0.001$ ), 1.gün ile 15.gün ( $p<0.001$ ), 3.gün ile 15.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). BK sayısı başlangıçta yüksekken enfeksiyonun düzelmesiyle giderek düşmüş, 15.günde kontrol grubu değerlerine ulaşmıştır (Tablo XIII, XIV). Grafik 9'da çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) BK ortalama değerlerinin zamana bağlı değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

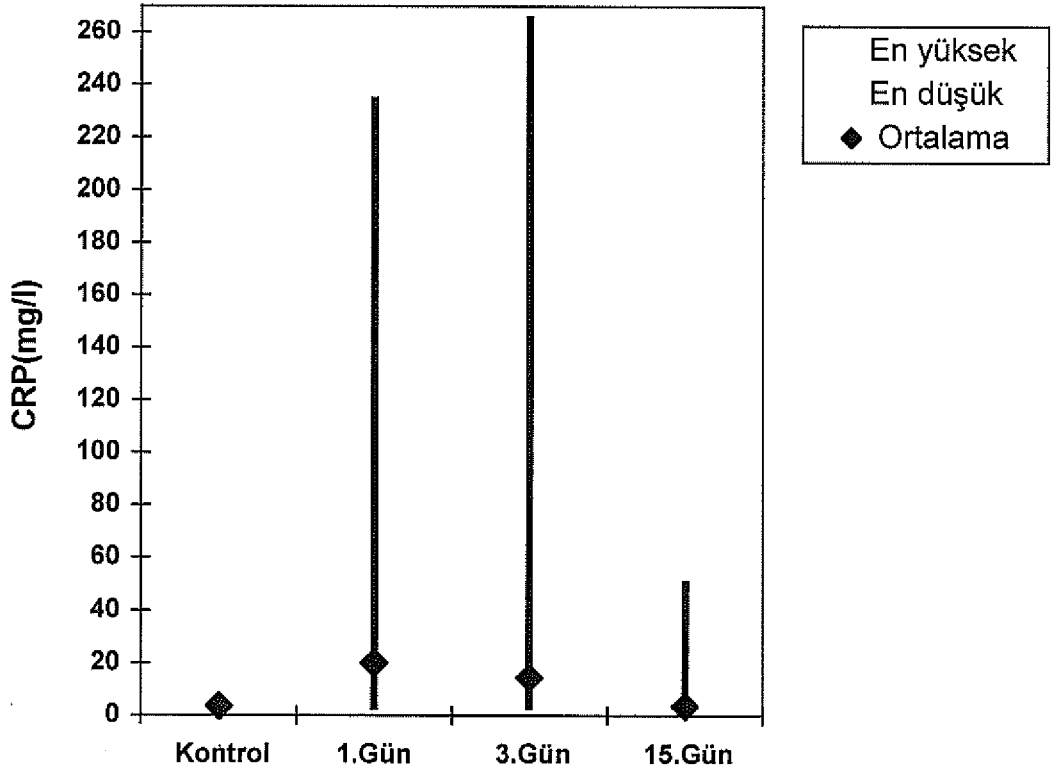


Grafik 9. Gruplardaki BK Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

## 10.CRP

Çalışma grubunun ortalama CRP değerleri 1.gün ortalama  $20.1 \pm 39.9$  mg/l (aralık:3.5-234), 3.gün  $14.4 \pm 32.7$  mg/l (aralık:3.5-265), 15.gün  $6.5 \pm 8.4$  mg/l (aralık:3.5-50.2) iken kontrol grubunun ortalama CRP değeri  $3.5 \pm 0.0$  mg/l (aralık:0-3.5) bulunmuştur. Kontrol grubu ile 3.gün, 15.gün arasında ve 1.gün ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p > 0.05$ ); kontrol grubu ile 1.gün, 1.gün ile 15.gün ( $p < 0.001$ ), 3.gün ile 15.gün arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo XIII, XIV).

Grafik 10'da çalışma grubunun (1.gün, 3.gün, 15.gün) ortalama CRP değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

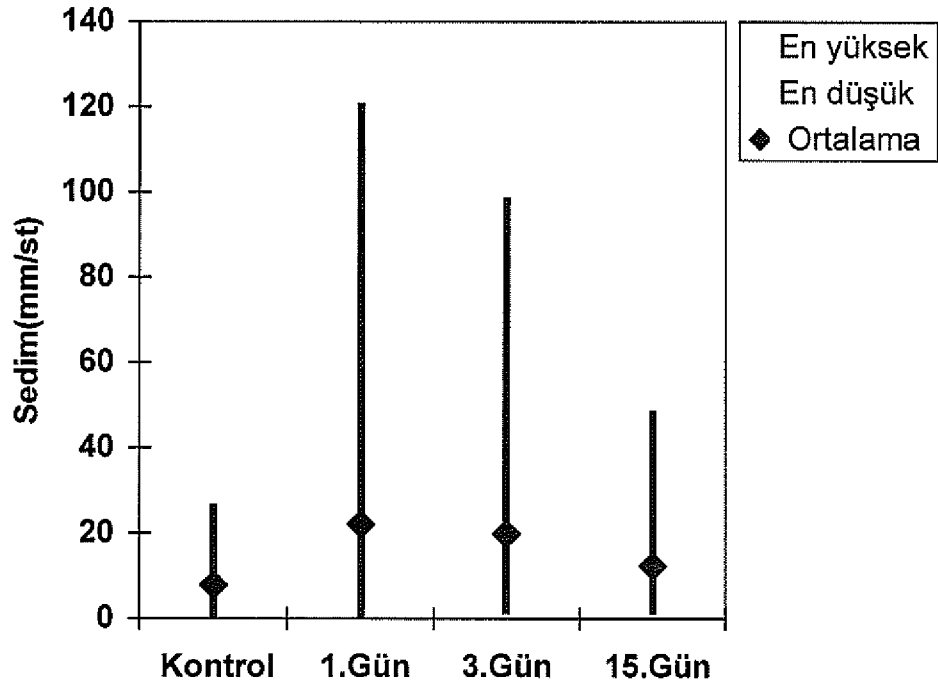


Grafik 10. Gruplardaki CRP Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

## 11. ESR

Çalışma grubunun ortalama ESR değerleri 1.gün  $22.0 \pm 20.2$  mm/st (aralık:1-120); 3.gün  $19.8 \pm 17.3$  mm/st (aralık:2-98), 15.gün  $12.2 \pm 9.0$  mm/st (aralık:2-48) iken, kontrol grubunun ortalama ESR değeri ise  $7.8 \pm 6.0$  mm/st (aralık:1-26) bulunmuştur. Çalışma grubunda ortalama ESR değerlerinin giderek düştüğü görülmüş. Enfeksiyonun başlangıcında (1.gün) kontrol grubunun ortalama ESR değeri ile belirgin farklılık varken ( $p < 0.001$ ), 15.günde bu farklılık ortadan kalkmıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo XIII, XIV).

Grafik 11’de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama ESR değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.



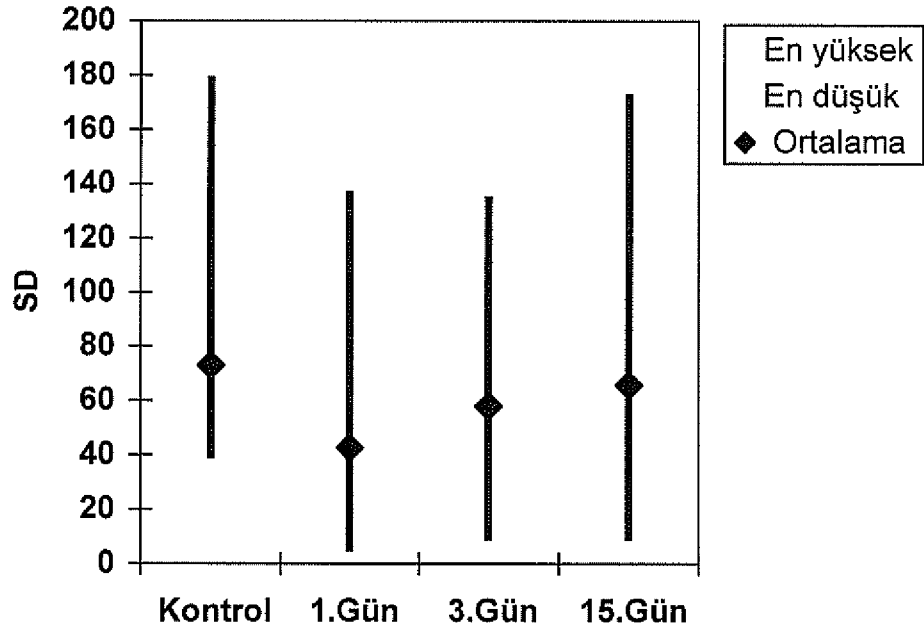
Grafik 11. Gruplardaki ESR değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

## 12. SD

Çalışma grubunun ortalama SD değerleri 1.gün  $42.7 \pm 29.7$   $\mu$ /dl (aralık:6-136), 3.gün  $58.0 \pm 30.2$   $\mu$ /dl (aralık:10-134), 15.gün  $65.7 \pm 34.3$   $\mu$ /dl (aralık:10-172) iken, kontrol grubunun ortalama SD değeri  $72.9 \pm 27.8$   $\mu$ /dl (aralık:40-178) bulunmuştur Çalışma grubunda SD başlangıçta kontrol grubuna göre belirgin olarak düşükken, 15. günde giderek artarak kontrol grubu ile yakın değerlere ulaşmış, aradaki fark ortadan kalkmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo XIII).

Çalışma grubunda hastalar tek tek SD değerleri açısından incelendiğinde kontrol grubunun en düşük SD düzeyi temel alındığında hastalığın başlangıcı kabul edilen 1.günde 64 (%56.6) hastada SD'i 40  $\mu$ /dl'nin altında bulunmuştur. 3.günde 35 (%30.9) hastada, 15.günde 28 (%24.7) hastada SD 40 $\mu$ /dl'in altında saptanmıştır.

Grafik 12’de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama SD değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

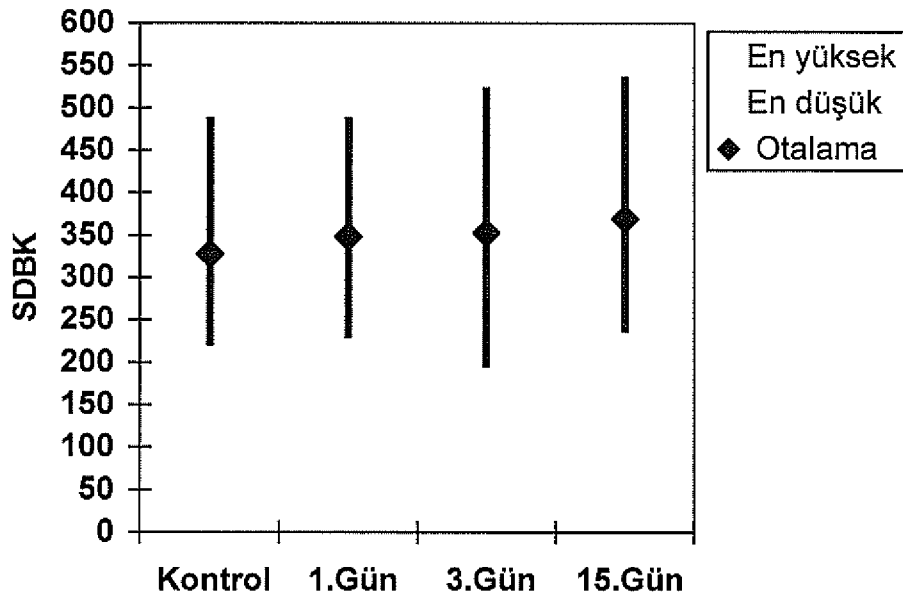


**Grafik 12. Gruplardaki SD Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.**

### 13.SDBK

Çalışma grubunun ortalama SDBK değerleri 1.gün  $348.0 \pm 52.5$   $\mu\text{g/dl}$  (aralık:233-485), 3.gün  $353.6 \pm 59.3$   $\mu\text{g/dl}$  (aralık:198-520), 15.gün  $369.9 \pm 56.4$   $\mu\text{g/dl}$  (aralık:240-533) iken, kontrol grubunun ortalama SDBK değeri  $328.5 \pm 84.2$   $\mu\text{g/dl}$  (aralık:224-485) bulunmuştur.Kontrol grubu ile 1.gün, 3.gün ve 1.gün ile 3.gün karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p < 0.05$ ).Ancak kontrol ile 15.gün ( $p < 0.05$ ),1.gün ile 15.gün ( $p = 0.001$ ), 3.gün ile 15.gün aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Grafik 13'de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama SDBK değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

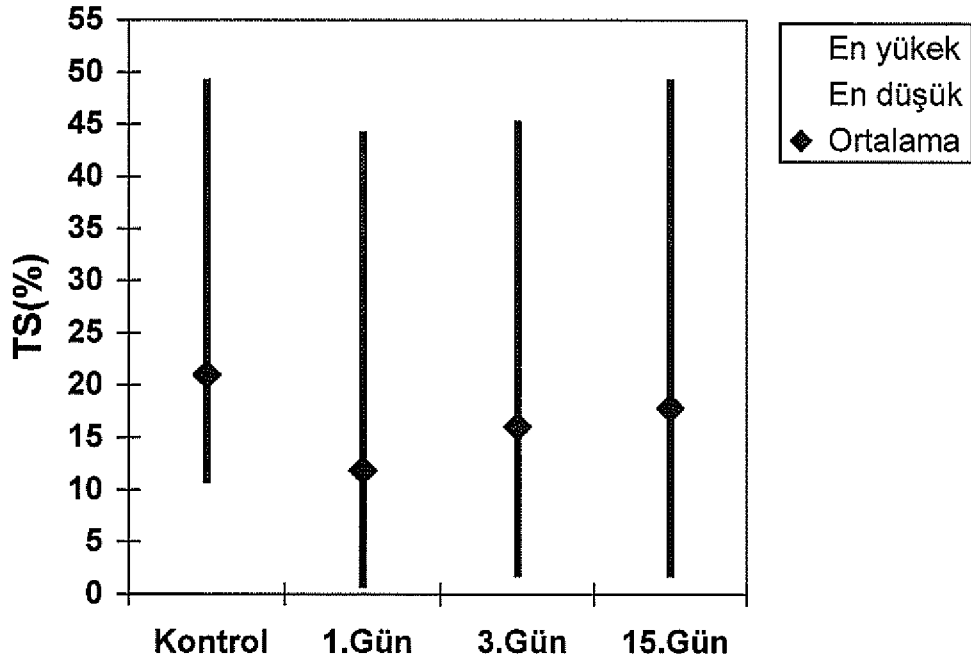


**Grafik 13. Gruplardaki SDBK Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.**

## 14.TS

Çalışma grubunun 1.gün ortalama TS değeri  $11.8 \pm 8.7$  (aralık:1-44); 3.gün ortalama TS değeri  $16.0 \pm 9.2$  (aralık:2-45), 15.gün ortalama TS değeri  $17.8 \pm 9.6$  (aralık:2-49) bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama TS değeri ise  $21.4 \pm 6.5$  (aralık:11-49) idi. TS değerleri çalışma grubunda 1 ve 3.günlerde kontrol grubuna göre belirgin düşük iken giderek yükselmiş 15.günde kontrol grubuna göre yakın değerlere ulaşmıştır (Tablo XIII).

Grafik 14'de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama TS değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

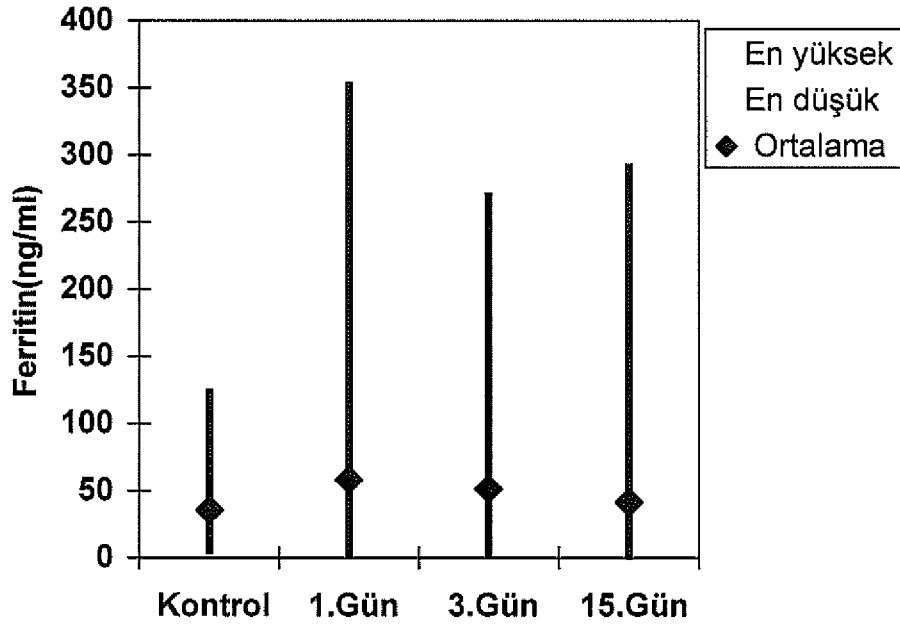


Grafik 15. Gruplardaki TS değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.

## 15.Ferritin

Çalışma grubunun 1.gün ortalama serum ferritin değeri  $57.9 \pm 60.1$  ng/ml (aralık:2.4-352.3); 3.gün ortalama serum ferritin değeri  $51.6 \pm 50.5$  ng/ml (aralık:2.5-269.2), 15.gün ortalama serum ferritin değeri  $41.4 \pm 36.3$  ng/ml (aralık:1.6-291.7) bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama serum ferritin değeri ise  $35.5 \pm 22.3$  ng/ml (aralık:5.4-123) idi. Serum ferritin düzeyleri açısından, çalışma grubunun başlangıçtaki değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak yüksek iken giderek azalmış, 15.günde kontrol grubu ile fark istatistiksel olarak artadan kalkmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo XIII).

Grafik 15’de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama ferritin değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

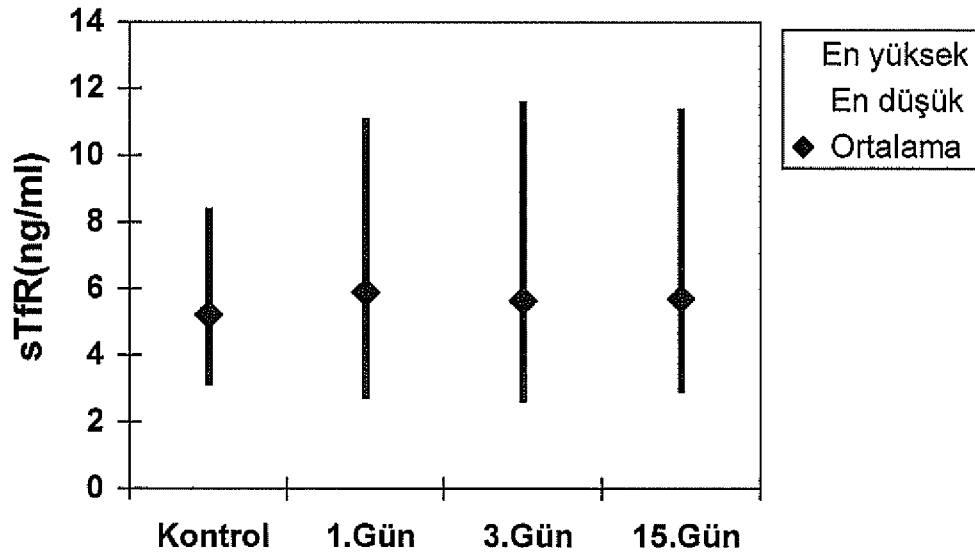


**Grafik 15. Gruplardaki Serum Ferritin Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.**

## 16.TfR

Çalışma grubundaki hastaların ortalama sTfR değerleri 1.gün ortalama sTfR değeri  $5.9 \pm 1.9$  ng/ml (aralık:2.8-11); 3.gün  $5.6 \pm 2.1$ ng/ml (aralık:2.7-11.5), 15.gün  $5.6 \pm 2.1$ ng/ml (aralık:3-11.3) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise ortalama sTfR değeri  $5.9 \pm 1.9$  ng/ml (aralık:3.2-8.3) idi. sTfR ortalama değerleri açısından, gerek çalışma grubunun kendi arasında gerekse kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır( $p>0.05$ ) (Tablo XIII,XIV).

Grafik 16'da çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama sTfR değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

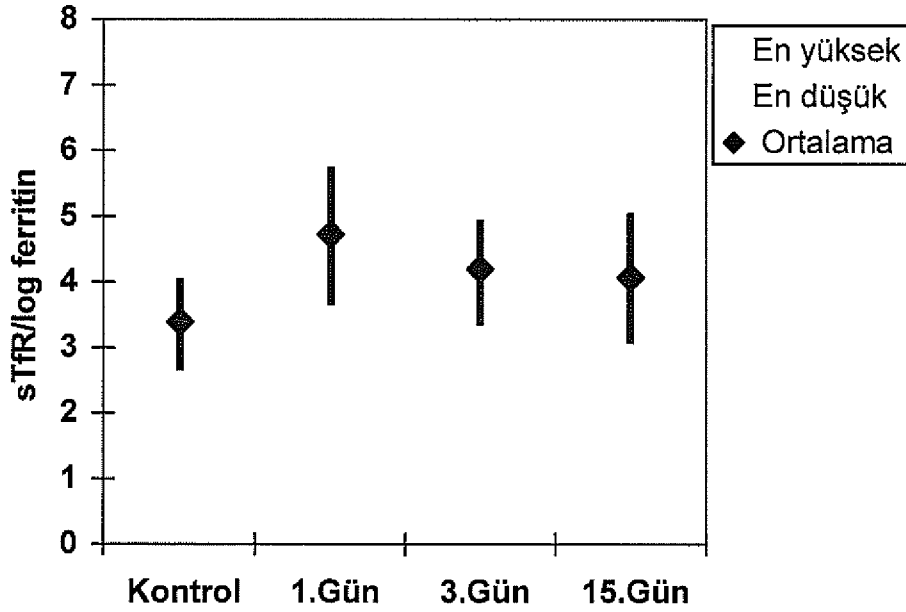


**Grafik16. Gruplardaki sTfR Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.**

## 17.sTfR/log ferritin

Çalışma grubundaki hastaların ortalama sTfR/log ferritin değerleri 1.gün  $4.7 \pm 3.4$  (aralık:1.23-14.78); 3.gün  $4.2 \pm 2.6$  (aralık:1.30-14.74), 15.gün  $4.0 \pm 2.8$  (aralık:1.89-16.14) bulunmuştur. Kontrol grubundan bakılan 23 hastanın ortalama sTfR/log ferritin değeri ise  $3.4 \pm 1.4$  (aralık:1.98-6.91) idi. sTfR/log ferritin değerleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak sTfR ve sTfR/ log ferritin düzeylerinin enfeksiyondan etkilenmediği görülmüştür (Tablo XIII,XIV).

Grafik 17’de çalışma grubunun (1.gün,3.gün,15.gün) ortalama sTfR/log ferritin değerlerinin zamana göre değişimi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.



**Grafik 17. Gruplardaki sTfR/log ferritin Oranı Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.**

**Tablo XIII: Kontrol ve Çalışma Grubunun Hematolojik Parametre Ortalamalarının Karşılaştırılması ve Anlamlılık Düzeyleri**

Değişken	Kontrol	1. Gün	Kontrol ile karşılaştırma (1. Gün)	3. Gün	Kontrol ile karşılaştırma (3. Gün)	15. Gün	Kontrol ile karşılaştırma (15. Gün)
	X ± SD	X ± SD	P	X ± SD	P	X ± SD	P
<b>HB (gr/dl)</b>	12.5 ± 0.6	12.5 ± 1.2	>0.05	12.4 ± 1.2	>0.05	12.4 ± 1.2	>0.05
<b>HTC (%)</b>	36.7 ± 1.9	37.1 ± 3.7	>0.05	36.9 ± 3.5	>0.05	36.8 ± 3.3	>0.05
<b>KK (10<sup>12</sup>/L)</b>	4.6 ± 0.2	4.7 ± 0.4	>0.05	4.7 ± 0.3	>0.05	4.7 ± 0.4	>0.05
<b>MCV (fl)</b>	77.6 ± 8.5	78.1 ± 6.3	>0.05	78.1 ± 6.4	>0.05	78.1 ± 6.2	>0.05
<b>MCH (pg)</b>	27.0 ± 1.9	26.5 ± 2.6	>0.05	26.4 ± 2.5	>0.05	26.4 ± 2.5	>0.05
<b>MCHC (gr/dl)</b>	34.2 ± 0.8	36.5 ± 29.3	>0.05	33.6 ± 1.0	>0.05	36.5 ± 28.9	>0.05
<b>RDW (%)</b>	13.2 ± 1.0	13.5 ± 1.8	>0.05	13.3 ± 1.7	>0.05	13.5 ± 1.6	>0.05
<b>RTC (%)</b>	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.6	>0.05	1.1 ± 0.6	>0.05	0.9 ± 0.5	>0.05
<b>BK (mm<sup>3</sup>)</b>	8237 ± 2413	10697 ± 4953	<0.001	9002 ± 3861	>0.05	8294 ± 2981	>0.05
<b>CRP (mg/l)</b>	3.5 ± 0.0	20.1 ± 36.9	<0.001	14.4 ± 32.7	>0.05	6.5 ± 8.4	>0.05
<b>Sedim (mm/st)</b>	7.8 ± 6.0	22.1 ± 20.2	<0.001	19.8 ± 17.3	<0.001	12.2 ± 9.1	>0.05
<b>SD (µ/dl)</b>	72.9 ± 27.8	42.7 ± 29.7	<0.001	58.0 ± 30.2	<0.05	65.7 ± 34.3	>0.05
<b>SDBK (µg/dl)</b>	328.5 ± 84.2	348.0 ± 52.5	>0.05	353.6 ± 59.3	>0.05	369.9 ± 56.4	<0.05
<b>TS (%)</b>	21.4 ± 6.5	11.8 ± 8.7	<0.001	16.0 ± 9.2	<0.05	17.8 ± 9.6	>0.05
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	35.5 ± 22.3	57.9 ± 60.1	<0.05	51.6 ± 50.5	>0.05	41.4 ± 36.3	>0.05
<b>sTfR (ng/ml)</b>	5.2 ± 1.5	5.9 ± 1.9	>0.05	5.6 ± 2.1	>0.05	5.7 ± 2.1	>0.05
<b>sTfR/log ferritin</b>	3.4 ± 1.4	4.7 ± 3.4	>0.05	4.2 ± 2.6	>0.05	4.0 ± 2.8	>0.05

**TabloXIV: Hematolojik Parametrelerin Grup İçi Karşılaştırılmaları ve Anlamlılık Düzeyleri**

Değişken	1. Gün X ± SD	3. Gün X ± SD	15. Gün X ± SD	1. Gün-3. Gün P değerleri	1. Gün-15. Gün P değerleri	3. Gün-15. Gün P değerleri
<b>HB (gr/dl)</b>	12.5 ± 1.2	12.4 ± 1.2	12.4 ± 1.2	<0.05	>0.05	>0.05
<b>HTC (%)</b>	37.1 ± 3.7	36.9 ± 3.5	36.8 ± 3.3	>0.05	>0.05	>0.05
<b>KK (10<sup>12</sup>/L)</b>	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.3	4.7 ± 0.4	>0.05	>0.05	>0.05
<b>MCV (fl)</b>	78.1 ± 6.3	78.1 ± 6.4	78.1 ± 6.2	>0.05	>0.05	>0.05
<b>MCH (pg)</b>	26.5 ± 2.6	26.4 ± 2.5	26.4 ± 2.5	>0.05	>0.05	>0.05
<b>MCHC (gr/dl)</b>	36.5 ± 29.3	33.6 ± 1.0	36.5 ± 28.9	>0.05	>0.05	>0.05
<b>RDW (%)</b>	13.5 ± 1.8	13.3 ± 1.7	13.5 ± 1.6	>0.05	>0.05	>0.05
<b>RTC (%)</b>	0.9 ± 0.6	1.1 ± 0.6	0.9 ± 0.5	=0.001	>0.05	<0.001
<b>BK (mm<sup>3</sup>)</b>	10697 ± 4953	9002 ± 3861	8294 ± 2981	=0.001	<0.001	<0.05
<b>CRP (mg/l)</b>	20.1 ± 39.9	14.4 ± 32.7	6.5 ± 8.4	>0.05	<0.001	<0.05
<b>Sedim (mm/st)</b>	22.0 ± 20.2	19.8 ± 17.3	12.2 ± 9.1	<0.05	<0.001	<0.001
<b>SD (µ/dl)</b>	42.7 ± 29.7	58.0 ± 30.2	65.7 ± 34.3	<0.001	<0.001	<0.001
<b>SDBK (µg/dl)</b>	348.0 ± 52.5	353.6 ± 59.3	369.9 ± 56.4	>0.05	=0.001	<0.05
<b>TS (%)</b>	11.8 ± 8.7	16.0 ± 9.2	17.8 ± 9.6	<0.001	<0.001	>0.05
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	57.9 ± 60.1	51.6 ± 50.5	41.4 ± 36.3	>0.05	=0.001	<0.05
<b>sTfR (ng/ml)</b>	5.7 ± 1.9	5.6 ± 2.1	5.7 ± 2.1	>0.05	>0.05	>0.05
<b>sTfR/log ferritin</b>	4.7 ± 3.4	4.2 ± 2.6	4.0 ± 2.8	>0.05	>0.05	>0.05

## TARTIŞMA

İnflamasyon anemisine, çocukluk çağında görülen anemiler arasında demir eksikliği anemisinden sonra ikinci sıklıkla rastlanmaktadır(1,2). Aynı zamanda demir eksikliği ile en çok karışan ve tedavi konusunda çelişkilerin yaşandığı bir durumdur. Geçmiş yıllarda, akut inflamasyon anemisi olan çocukların Hb'inde 1.8-2.4gr/dl kadar bir düşüklüğün olduğu görülerek, bu çocuklara demir tedavisi verilmiştir. Ancak daha sonra inflamasyonun yatışması ile aneminin düzeldiği, Hb değerlerinin normale geldiği ve hiçbir tedaviye gerek kalmadığı görülmüştür (1,11).

İnflamasyon anemisinde öykü, fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı ve diğer hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi ile tanı konur. Literatürde akut inflamasyonda hematolojik parametrelerdeki değişikliklerle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar daha çok malignensi, romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda görülen anemi ile ilgilidir(1,3,4,9,10).

Abshire ve Reeves(2) tarafından yapılan çalışmada, daha önce tamamen sağlıklı iken 5 günden daha kısa süren semptomlarla hastaneye başvuran, orta ve ciddi akut çeşitli enfeksiyonlar nedeni ile hastanede yatan 27 çocuk araştırılmıştır. Bu hastaların %78'inde enfeksiyonun seyri sırasında ortalama Hb değerlerinde 1,8 gr/dl'lik bir düşme saptanmış, iyileşmeyi takiben ortalama Hb değerlerinde 2,4 gr/dl yükselme olduğu rapor edilmiştir.

Çalışma grubumuz ortalama Hb değerleri açısından incelendiğinde, çok hafif bir düşme saptanmışsa da bu düşme kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak hastalar tek tek değerlendirildiğinde 113 hastanın 63'ünde (%55.7) Hb değerlerinde 3.günde 0.10-2.40 gr/dl (ortalama:  $0.60 \pm 0.5$  gr/dl) oranında düşme saptanmıştır. 15.günde de 60(%53) hastada Hb'de düşüklüğün devam ettiği görülmüştür. Bu da klinik olarak hastalar düzelmiş olmasına rağmen enfeksiyonun etkisinin devam ettiğini göstermektedir.

Çalışma grubumuzda HTC, KK, MCV, MCH, MCHC, RDW gibi parametreler açısından kontrollerde (1,3,15.günlerde) herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır. Yani bu parametrelerin ortalama değerleri enfeksiyon başlangıcı ve iyileşme döneminde çok fazla etkilenmiyor gibi görülmektedir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların BK, CRP ve ESR değerlerine baktığımız zaman, bu parametrelerin en yüksek değerlerinin hastalığın başlangıcında olduğu dikkati çekmektedir. Bu parametreler enfeksiyonun düzelmesi ile giderek düşmüş, 15.günde normal sınırlara inmiş ve kontrol grubu ile aralarındaki fark ortadan kalkmıştır ( $p>0.05$ ). Bu bulgularda literatürle uyumludur (1,11).

Akut ateşli hastalıklarda veya deneysel amaçlı oluşturulmuş ateş durumlarında insanlarda ve hayvan modellerinde 24 saat içerisinde serum demirinin düştüğü bildirilmiştir (4,93,94). Çalışma grubumuzda da literatürle uyumlu olarak enfeksiyon başlangıcında 64 (%56.6) hastada SD düşük bulunmuştur. SD, SDBK, TS değerleri; akut faz reaktanlarının yükselip aktif enfeksiyonun olduğu çalışmanın başlangıcında en düşük düzeyde iken, giderek artıp 15.günde normal değerlere ulaşmıştır (Tablo XIII).

Serum ferritin düzeyleri açısından çalışma grubuna bakıldığında başlangıçtaki değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, enfeksiyonun düzelmesinden sonra kontrol grubu değerlerine düştüğü görülmüştür. Serum ferritin düzeyi organizmada depo demirini göstermekle birlikte aynı zamanda enfeksiyon durumlarında akut faz reaktanı olarak görev yapmakta ve yüksek değerlere ulaşabilmektedir. Bu nedenle akut enfeksiyon anemisini değerlendirmede tek başına yeterli bir parametre olmamaktadır (4,5).

sTfR düzeyi inflamasyondan etkilenmeden doku demir ihtiyacını belirleyen en iyi parametre olarak tanımlanmıştır. Demir eksikliği anemisinde sTfR düzeyi yüksek bulunmakadır (5,53,63-65). Latent demir eksikliğinde ise yani demir depoları azalmakla birlikte Hb düzeyi halen referans limitin altına inmemiş hastalarda, sTfR/log ferritin değerli bir parametredir. Latent demir eksikliğinde referans değerlere göre yüksek düzeydedir. Son yayınlarda sTfR/log ferritin vücut demir depolarının azalması durumunu en erken gösteren parametre olduğu belirtilmektedir (57,71). Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1999-2000 yılları arasında 117 çocukta yapılan bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olanlarda sTfR ve sTfR/log ferritin değerlerinin arttığı gösterilmiş ve demir eksikliğini saptamada çok önemli parametreler olduğu vurgulanmıştır (95).

Akut enfeksiyonu olan hastaların alındığı bizim çalışmamızda; sTfR ortalama değerleri ve sTfR/log ferritin değerleri açısından gerek çalışma grubunun kendi arasında gerekse kontrol grubu ile karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da akut enfeksiyonun sTfR ve sTfR/log ferritin değerleri üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Akut enfeksiyonda vücut demir durumu ile ilgili literatürde yapılan çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Ulaşılabilen çalışmalar da daha çok hastanede yatan ve ağır enfeksiyonu olan kısıtlı sayıda vakayı içeren çalışmalardır (2,7,15). Kaplan ve Oski(17) tarafından yapılan bir çalışmada, hemofilus influenza hastalardaki hematolojik parametreler ile diğer bakteriyel menenjit ve aseptik menenjitli hastaların hematolojik parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; hemofilus influenza menenjitli olan yaşları 3ay-24ay arasında değişen hastaların, Hb düzeyleri ölçülmüş, diğer bakteriyel menenjitli ve aseptik menenjitli hastaların Hb düzeylerinden düşük bulunmuştur. Bu araştırmada diğer bakteriyel menenjitlilerde de anemi görülmüş, ancak hemofilus influenza menenjitinde anemi daha belirgin olmuştur. Bunun nedeni olarak da HİB'de gelişen hemoliz sorumlu tutulmaktadır. HİB enfeksiyonlarında eritrosit yüzeyindeki HİB bağlayan kapsüller polisakkaride mikroorganizmanın bağlanması ile birlikte kompleman sisteminin aktive olması sonucu eritrositlerde yıkım meydana gelmektedir. Ayrıca şekil bozukluğu meydana gelen eritrositler de karaciğer ve dalak makrofajları tarafından fagosite edilmektedir. Böylece hem intravasküler hem de extravasküler hemoliz sonucu eritrositler yıkılmaktadır (15,16).

Sills ve ark. (16) tarafından Buffalo üniversitesinde yapılan prospektif bir çalışmada daha önce tamamen sağlıklı iken menenjit tanısı alan hastalar incelenmiştir. Yaşları 3ay-8 yıl arasında değişen hemofilus influenza menenjitli tanısı alan 19, pnömokok menenjitli tanısı alan 5, aseptik menenjit tanısı alan 11 hastada eritrositlerin filtre edilebilirliğinin normal ve aseptik menenjitlilere göre HİB menenjitinde azaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmada, hemofilus influenza menenjitli olanlarda eritrositlerde şekil bozukluğunun meydana geldiği ve hemolizin olduğu belirtilmektedir.

O'Brien ve ark(15) hemofilus influenza menenjitisi olan 22 vakada aneminin yüksek prevalansa sahip olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların 12'sinde serum demir konsantrasyonu düşük bulunmuş, aneminin şiddeti ile serum demir konsantrasyonunun belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların %90'nın hastanede yattıkları esnada Hb'lerinin 0.5 g/dl'den daha fazla düştüğü dikkati çekmiştir.

Jansson ve ark.(6) tarafından, ayaktan takip edilen 6ay-12 yaş arası GIS'i ve solunum sistemini tutan hafif viral veya bakteriyel enfeksiyonları olan çocuklarda akut enfeksiyon anemisi araştırılmıştır. Hb'deki düşüşün yaklaşık 1mg/dl kadar olduğu belirtilmektedir. Hb'deki bu düşüşü sadece eritrositlerdeki yıkım veya yapımdaki azalmanın tek başına açıklayamayacağını belirterek, akut enfeksiyonda hemolizin olabileceğini ve ateşin demirin intestinal emilimini azaltarak anemiye katkıda bulunabileceğini savunmuşlardır.

İnflamasyon anemisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda plazma EPO düzeylerinin relatif olarak azalmış olduğu bulunmuştur; yani diğer anemilerde, örneğin DEA'de olduğu gibi yükselmiş değildir. Hayvanlarda inflamasyon oluşturulduğunda hipoksiye cevap olarak EPO'nin daha düşük düzeyde salgılandığı görülmüştür. Bazı kronik hastalıklarda rHuEPO verilmesinin anemiyi parsiyel veya tam olarak düzeltebileceği belirtilmiştir(1,5,11). EPO'nun inflamasyon esnasında azalma nedeni tam olarak bilinmiyor, ancak dışarıdan verilen EPO'nun kemik iliğini çok az uyardığı düşünülmektedir (1).

İnflamasyon anemisinde oral demir tedavisinin hiç bir yararı yoktur. Son yıllarda rHuEPO kullanılması ile ilgili çalışmalar vardır. Özellikle kronik inflamasyon anemisi olup, Hb düzeyi 7-8 gr/dl veya altında, serum ferritin düzeyi 100 µg/dl'nin altında olanlarda rHuEPO tedavisinin yararlı olduğu savunulmaktadır (1).

İnflamasyon anemisi olan RA'li hastalarda, anemisi olmayan RA'li hastalara göre EPO seviyesi yüksek bulunmuştur. Ancak aneminin derecesi ile EPO'nin artması arasında ilişki yoktur. EPO rezistansının özünü proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 ve IF-γ) EPO reseptörleri için EPO ile yarışması açıklar. Sitokin düzeyi yüksek olan hastalarda EPO tedavisine cevap yoktur (9).

Biz bu çalışma ile ayakta takip edilen hafif enfeksiyonu olan hastalarda Hb'nin 0.10-2.40 gr/dl kadar düşebileceğini ve bu nedenle akut inflamasyonlu çocuklarda demir eksikliğinin değerlendirilmesinde acele edilmeden, enfeksiyon geçtikten sonra değerlendirilmesinin doğru olacağını vurgulamak istedik. Görüldüğü gibi akut ve ağır olmayan yani hastaneye yatırılarak takibe gereksinim duyulmayan enfeksiyonlarda görülen anemi ile ilgili literatürde çok az çalışmaya rastlanmıştır. Bu konuyla ilgili özellikle akut inflamasyonda aneminin mekanizmasını ve enfeksiyonun hematopoetik sistem üzerindeki etkisini açıklayabilecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ ve ÖZET

Bu çalışma, Ekim 2000-Ekim 2001 tarihleri arasındaki dönemde, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 159 çocukta prospektif olarak yapılmıştır. Bu çocuklardan akut enfeksiyon tespit edilen ve başka önemli hastalığı olmayan 113 çocuk çalışma grubunu, akut enfeksiyon saptanmayan, yaş ve cinsiyet dağılımı çalışma grubumuza uyan 46 çocuk ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Akut enfeksiyon saptanan hastaların 1.gün, 3.gün ve 15.gün de tam kan sayımları, RTC, BK, CRP, ESR, SD, SDBK, TS, ferritin, TfR, TfR/log(fer) ölçümleri yapılmıştır. Kontrol grubu da çalışmanın başlangıcında aynı parametreler açısından incelenmiştir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışma grubumuz ortalama Hb değerleri açısından incelendiğinde 3.günde düşme saptanmış, hastalığın başlangıcı ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuş ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastalar Hb değerleri açısından tek tek değerlendirildiğinde enfeksiyonun başlangıcında 113 hastanın 63'ünde (%55.7) 0.10-2.40 gr/dl (ortalama:  $0.60 \pm 0.50$  gr/dl) oranında düşme saptanmıştır.

2. Çalışma grubumuzda HTC, KK, MCV, MCH, MCHC, RDW gibi parametreler açısından kontrollerde (1,3,15.günlerde) herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır. Yani bu parametrelerin ortalama değerleri enfeksiyon başlangıcı ve iyileşme döneminde çok fazla etkilenmiyor gibi görülmektedir.

3.Ortalama CRP, ESR, BK, serum ferritin değerlerinin hastalığın başlangıcı yani 1.günde en yüksek değerde olduğu, daha sonra giderek düştüğü 15.günde normale döndüğü görülmektedir.

4.SD, SDBK, TS değerleri aktif enfeksiyonun olduğu çalışmanın başlangıcında en düşük düzeyde iken, giderek artmış 15.günde normal değerlere ulaşmıştır.

5.sTfR ve sTfR/log ferritin değerlerinin akut enfeksiyondan etkilenmediği görülmüştür.

Sonuç olarak akut enfeksiyonlarda Hb deęerlerinde 0.10-2.40 gr/dl (ortalama:  $0.60 \pm 0.50$  gr/dl) dūşme görülebilir. Bu nedenle anemisi olan hastalar hemen tetkik ve tedavi edilmemeli akut enfeksiyonları geçtikten sonra yeniden deęerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Abshire CT: The Anemia of Inflammation. The Pediatric Clinic of North America/ Haematology ed by Buchanan GR, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996;43(3):623-637.
2. Abshire CT, Reeves JD: Anemia of Acute Inflammation in Children. J Pediatr 1983;103:868-871.
3. Erslev AJ: Anemia of Chronic Disease. Williams Hematology. Sixth edition. 2001;41 :481-487.
4. Means RT: The Anemia of Chronic Disorders. Wintrobe's Clinical Hematology ed by Lee GR, Lukens J, Greer JP, Foerster J, Paraskevas F, Rodgers GM, Tenth edition. Mass Publishing Company, Egypt 1999;1011-1021.
5. Andrews NC, Bridges KR, Nathan DG: Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In : Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5 th ed. Philadelphia. W.B Saunders Company; 1998;11;423-461.
6. Jansson LT, Kling S, Dallman PR: Anemia in Children With Acute Infections Seen in a Primary Care Pediatric Outpatient Clinic. Pediatr Infect Dis 1986;5:424-427.
7. Reeves JD, Lt. Col. USAF MC, Yip R, Kiley VA, Dallman PR: Iron Deficiency in Infants: The Influence of Mild Antecedent Infection. J Pediatr 1984;105:874-879.
8. Çamur S, Öztürk R, Doğru D: Kronik Hastalık Anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995;16(3):403-411.
9. Bertero MT, Cappio FC: Anemia of Chronic Disorders in Systemic Autoimmune Diseases. Haematologica 1997;82:375-381.
10. Means RT, Krantz SB: Progress in Understanding the Pathogenesis of the Anemia of Chronic Disease. Blood 1992;80:1639-1647.
11. Sipahi T: Kronik Enflamasyon Anemisi Ders Notları. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Eğitim Dersi 1999;1-8.

12. Verhoef H, West EC, Ndeto P, Burema J, Beguin Y, Kok JF :Serum Transferrin Receptor Concentration Indicates Increased Eritropoiesis in Kenyan Children With Asymptomatic Malaria. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 767-75.
13. Barret-Connor E: Anemia and İnfektion. *Am J Med* 1972;52:242.
14. Shaw PJ, Eden T, Cohen BJ: Parvovirus B19 as a Cause of Chronic Anemia in Rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1993; 72: 945.
15. O'Brien RT, Santos JI, Glasgow L, Landaw SA: Pathophysiologic Basis for Anemia Associated with Haemophilus İnfluenzae Meningitis: Preliminary Observations. *J Pediatr* 1981;98:928-931.
- 16 . Sills RH, Caserta MT, Landaw SA: Decreased Erythrocyte Deformability in the Anemia of Bacterial Meningitis. *J Pediatr* 1982; 101:395-98.
17. Kaplan KM, Oski FA: Anemia with Haemophilus Influenzae Meningitis. *Pediatrics* 1980; 65:1101-1104.
18. Hubl W, Mostbeck B, Hartleb H: Investigation of the Pathogenesis of Massive Hemolysis in a Case of Clostridium Perfringens Septicemia. *Ann Hematol* 1993; 67:145.
19. Olivares M, Walter T, Osorio M, et al: Anemia of a Mild Viral Infection: The Measles Vaccine as a Model. *Pediatrics* 1989; 84: 851
20. Lanskowsky P: Hematologic Reference Values. İn *Manuel of Pediatric Haematology and Oncology*, Third Edition. Churchill Livingstone Inc, New York 2000; 753.
21. Wharton BA: Iron Deficiency in Children: Detection and Prevention. *Br J Haematol* 1999; 106:270-280.
22. Lee RG: Disorders of Iron Metabolism and Heme Synthesis: İn *Wintrobe's Clinical Haematology*. Tenth edition. Mass Publishing Company, Egypt 1999;979-1004.
23. Sıphahi T: Tam Kan Sayımı. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Eğitim Dersi 1997;1-12.

24. Konijn AM: Iron Metabolism in Inflammation. *Clin Haematol.* 1994;7:829-49.
25. Jurado RL: Iron, Infections, and Anemia of Inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25:888-95.
26. Wittle DL: Can Serum Ferritin Be Effectively Interpreted in the Presence of the Acute-Phase Response? *Clin Chem* 1991;37:484-85.
27. Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJM, Wiel A: Iron Metabolism and Erythropoiesis After Surgery. *Brit J Surg* 1998;85:41-45.
28. Trey JE, Kushner I: The Acute Phase Response and The Hematopoietic System: The Role of Cytokines. *Crit Rev Oncol Hemat* 1995;21:1-18
29. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC: Interleukin-6 The Major Regulator of Acute-Phase Protein Synthesis in Man and Rat. *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:87-99.
30. Leng HMJ, Folb PI: Erythropoiesis and Erythropoietin Synthesis During Aseptic Acute Inflammation. *Inflamm Res* 1996;45:541-45.
31. Arthur CK, Isbister JP: Iron Deficiency. Misunderstood, Misdiagnosed and Mistreated. *Practical Therapeutics.* 1987;33:171-182.
32. Reid CDL, Prouse PJ, Baptista LC, et al: The Mechanism of the Anemia in Rheumatoid arthritis: Effects of Bone Marrow Adherent Cells and of Serum on *In-vitro* Erythropoiesis. *Brit J Haematol* 1984;58:607.
33. Ward HP, Gordon B, Pickett JC: Serum Levels of Erythropoietin in Rheumatoid Arthritis. *J Lab Clin Med* 1969;74:93.
34. Spivak JL: Application of Recombinant Human Erythropoietin in Oncology. *Cancer Invest* 1990; 8(2):301-302.
35. Silver BJ, Hamilton BD, Toossi Z: Suppression of TNF- $\alpha$  Gene Expression by Hemin: Implications for The Role of Iron Homeostasis in Host Inflammatory Responses. *J Leukocyte Biol* 1997;62:547-52.
36. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T: Biology of Multifunctional Cytokines: IL-6 and Related Molecules (IL1 and TNF). *FASEB J* 1990;4:2860-2867.

37. Oppenheim JJ, Saklatvala J: Cytokines and Their Receptors. In Oppenheim JJ, Rossio JL, Gearing AJH. Clinical Applications of Cytokines: Role in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. New York: Oxford University Press. 1993;3-15.
38. Dinarello CA: Interleukin-1 and The Pathogenesis of The Acute-Phase Response. *N Engl J Med* 1984;311:1413.
39. Ulich TR, Shin SS, del Castillo J: Haematologic Effects of TNF. *Res Immunol* 1993;144(5):347-54.
40. Day NPJ, Hien TT et al: The prognostic and Pathophysiologic Role of Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in severe Malaria. *J Infect Dis* 1999;180:1288-97.
41. Anand IS, Chandrashekar Y: Reduced Inhibition of Endothelial-Derived Relaxing Factor Causes the Hyperdynamic Circulation in Chronic Severe Anemia. *Med Hypotheses* 1993;41:225.
42. Provan D: Mechanisms and Management of Iron Deficiency Anemia. *Br J Haematol* 1999;105(Supplement 1):19-26.
43. Walters M.C, Abelson HT: Interpretation of the Complete Blood Count. *The Pediatric Clinic of North America/Haematology* ed by Buchanan an Aboriginal Community in North West Australia. *Med J Australia* 1997;166:241-244.
44. Pippard M.J, Hoffbrand AV. Iron : In Postgraduate Haematology ed by Hoffbrand A.V, Lewis S.M, Tuddenham E.G.D, Fourth Edition. Butterworth Heinemann Company, Oxford 1999;3:23-46.
45. Andrews NC: Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-1995.
46. Ponka P. Iron metabolism: Physiology and Pathophysiology. *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:73-83.
47. Viteri F: Weekly Compared with Daily Supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:610-11.

- 48.Liu XN, Liu PY: The Effectiveness of Weekly Iron Supplementation Regimen in Improving the Iron Status of Chinese Children and Pregnant Women. *Biomed Env Sci* 1996;9:341-47.
- 49.Schultink W, Gross R, Gliwitzki M, Karyadi D,Matulessi P: Effect of Daily vs. Twice Weekly Iron Supplementation in Indonesian Preschool Children with Low Iron Status. *Am J Clin Nutr* 1995;61:111-15.
- 50.Dallman PR, Yip R, Oski FA:Iron Deficiency and Related Nutritional Anemias:In *Haematology of Infancy and Childhood* ed by Nathan DG, Oski FA, Fourt Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993;413-38.
- 51.Abraham NG: Molecular Regulation-Biologic Role of Heme in Hematopoiesis.*Blood Rev* 1991;1:19-28.
- 52.Oski FA. Iron Deficiency in Infancy and Childhood. *N Engl J Med* 1993;329(3):190-93.
53. Sipahi T: Demir Eksikliği anemisi Ders Notları. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Eğitim Dersi. 2000.
- 54.Ponka P,Beaumont C,Richardson R: Funktion and Regulation of Transferrin and Ferritin; *Semin Hematol* 1998;35:1;35-54.
- 55.Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H:Serum Transferrin Recaptor as a new Index of Erithropoiesis. *Blood* 1987;70:1955-58.
- 56.Hubers HA, Beguin Y, Pootrakul P,Einspahr D:Intact Transferrin Receptors in Human Plasma and Their Relation to Erithropoiesis.*Blood* 1990;1:102-107.
- 57.Punnoen K, Irjala K, Rajamaki A:Serum Transferrin Receptor and its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency.*Blood* 1997;89:1052-57.
- 58.Tancabelik J, Sheth S,Paik M,Pionelli S: Serum Transferrin Receptor as a Marker of Erithropoiesis Supression in Patients on Chronic Transfusion. *Am J Ped Hem Oncol* 1994;266-270.

59. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopoulou Ch, Kalmanti M: Soluble Transferrin Receptor Levels and Soluble Transferrin Receptor/Log Ferritin Index in the Evaluation of Erythropoietic Status in Childhood Infections and Malignancy. *Acta Paediatr* 2000;89:1169-73.

60. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G: Quantitative Assessment of Erythropoiesis and Functional Classification of Anemia Based on Measurements of Serum Transferrin Receptor and Erythropoietin. *Blood* 1993;81:1067-76.

61. Schrezenmeier H, Noe G, Raghavachar A, Rich I.N, Heimpel H, Kubanek B. Serum Erythropoietin and Serum Transferrin Receptor Levels in Aplastic Anemia. *Brit J Haematol* 1994;88:286-94.

62. Holmberg L, Soluble Transferrin Receptor in the Diagnosis of Anemia and Iron Deficiency in Childhood. *Acta Paediatr.* 2000;89:1152-53.

63. Feelders RA, Kuiper-Kramer EPA, Eijk HG: Structure, Function and Clinical Significance of Transferrin Receptors. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(1):1-10.

64. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD: Serum Transferrin Receptor. *Annu Rev Med* 1993;44:63-74.

65. 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(5):437-442.

66. Feelders RA., Vreugdenhil G, Manger B, Eijk HG., Swaak AJG.: Serum Transferrin Receptor Levels in Anemia of Rheumatoid Arthritis and Effects of Iron Chelation Treatment. *Eur J Haematol* 1994;52:61-62.

67. Choi JM., Kim CS., Pai SH.: Erythropoietic Activity and Soluble Transferrin receptor Levels in Neonates and Maternal Blood. *Acta paediatr* 2000;89:675-9.

68. Halvorsen S : Iron Balance Between Mother and Infant During Pregnancy and Breastfeeding. *Acta Paediatr* 2000;89:625-7.

69.Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, Yaniv I, Shamir R: Serum Transferrin Receptor in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:585-589.

70. Samuelson G, Lönnerdal B, Kempe B, Elverby JE, Bratteby LE: A Follow-up Study of Serum Ferritin and Transferrin Receptor Concentration in Swedish Adolescents at Age 17 Years Compared to Age 15. *Acta Pediatr* 2000;89:1162-8.

71.Punnoen K, Irjala K, Ramajaki A: Serum Transferrin Receptor, Ferritin and TfR-F Index in Identification of Latent Iron Deficiency. *Eur J Haematol* 1998;60:135-37.

72.Ahluwalia N : Diagnostiv Utility of Serum Transferrin Receptors Measurement in Assessing Iron Status. *Nutr Rev* 1998;56:133-141.

73.Joosten E, Loon RV, Billen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans W: Serum Transferrin Receptor in the Evaluation of the Iron Status in Elderly Hospitalized Patients With Anemia. *Am J Hematol* 2002;69:1-6.

74.Stoltzfus RJ, Chwaya HM., Montresor A, Albonico M, Savioli L, Tielsch J.M: Malaria, Hookworms and Recent Fever Are Related to Anemia and Iron Status Indicators in 0-to 5-y Old Zanzibari Children and These Relationships Change with Age. *J Nutr* 2000;130:1724-1733.

75.Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, Chonko A: Markers of Masked Iron Deficiency and Effectiveness of EPO Therapy in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:532-41.

76. Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, et al: Prediction of Response to Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) in Anemia of Malignancy. *Haematologica* 1996;81:434-41.

77.Koerper MA., Dallman PR.: Serum Iron Concentration and Transferrin Saturation in the Diagnosis of Iron Deficiency in Children: Normal Developmental Changes. *J Pediatr* . 1977;91:870-874.

78.Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, Olivieri O, De Franceschi, Zelante L., Gasparini P: Molecular Basis for the Recently Described Hereditary

Hyperferritinemia- Cataract Syndrome:A Mutation in the Iron-responsive Element of Ferritin L-Subunit Gene (the 'Verona Mutation') *Blood* 1995;86(11):4050-53.

79.Camaschella C, Zecchina G, Lockitch G, Roetto A, Campanella A, Arosio P, Levi SA: New Mutation (G51C) in the Iron Responsive Element of L-ferritin Associated with Hyperferritinaemia-cataract Syndrome Decreases the Binding Affinity of the Mutated IRE for Iron-regulatory Proteins. *Brit J Haematol* 2000;108:480-82.

80.Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, Arbustini E, Grasso M, Vercesi E, Barosi G, Bianchi P, Cario G, Arosio P:Hereditary Hyperferritinemia-Cataract Syndrome: Relationship Between Phenotypes and specific Mutations in the Iron-Responsive Element of Ferritin Light-Chain mRNA. *Blood* 1997;2:814-21.

81.Melefors Ö, Hentze MW: Iron Regulatory Factor-the Conductor of Cellular Iron Regulation. *Blood Rev* 1993;1:251-58.

82.Hoffbrand AV, Herbert V: Nutritional Anemias. *Sem Hematol* 1999,36(4):13-23.

83.Frewin R,Henson A, Provan D:Iron Deficiency Anemia. *BJM* 1997;314:360-63.

84.Lubin HB : Reference Values in Infancy and Childhood. In *Haematology of Infancy and Childhood* ed by Nathan DG, Oski FA. Fourth Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993, Appendix iii.

85.Gümrük F, Altay Ç: Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi.*Katkı Pediatri Dergisi* 1995;16(3):265-87.

86.Bessman JD, Gilmer PR, Gardner F.N. et all: Improved Classification of Anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;110(4):529-43.

87.Spivak JL: Recombinant Human Erithropoietin and the Anemia of Canser. *Blood* 1994;84:997.

88.Pincus T, Olsen NJ, et all: Multicenter Study of Recombinant Human Erythropoietin in Correction of Anemia in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 1990;89:161.

**89.**Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et all: Prediction of Response to Erythropoietin Treatment in Chronic Anemia of Canser. Blood 1994;84:1056.

**90.**Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C:Erythropoietin, Iron, and Erythropoiesis. Blood 2000;96:823-33.

**91.**Skikne BS, Ahluwalia N, Fergusson B, Chonko A, Cook JD.: Effects of Erythropoietin Therapy on İron Absorption in Chronic Renal Failure.J Lab Clin Med 2000;135:452-58.

**92.**Cook JD, Shihne BS, Baynes RD:Serum Transferrin Receptor. Annu Rev Med 1993;44:63.

**93.**Cartwright GE, Lee GR : The Anemia of Chronic Disorders. Brit J Haematol 1971;21:147.

**94.**Kampschmidt RF, Upchurch HF, Johnson HL: Iron Transport After İnjection of Endotoxin in Rats. Am J Physiol 1965;208:68.

**95.**Tavil B:Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde İntermitant ve Klasik Tedavilerin Karşılaştırılması. Pediatri Uzmanlık Tezi 2001;1-88.