

Demir eksikliği anemisinin hemoglobin alt tipleri üzerine etkisi: Tedavi öncesi ve sonrası HbA1c, HbA2 ve HbF

*The effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin subtypes:
HbA1c, HbA2 and HbF before and after treatment*

Saadet Akarsu, Abdullah Kurt*, Oya Çakıcı*, A. Neşe Çıtak Kurt*, İsmail Şengül*, Yaşar Şen*

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Hemoglobin (Hb) alt tipleri üzerine etki eden bazı etkenler bilinmektedir. Daha önce, erişkin yaş grubunda; demir eksikliği anemisinin (DEA) Hb alt tipleri üzerine etkisine ait farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çocukluk yaş grubunda da bu etkinin varlığı araştırılmak istendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamına DEA olan 48 olgu alındı. Tedavi öncesi ve sonrası Hb alt tipleri düzeylerindeki değişiklikler araştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaş 48,6 ay olarak belirlendi. Olguların 15'i kız ve 33'ü erkek idi. Tedavi öncesi Hb 9,7 g/dl, MCV 67,7 fl, RDW %17,8, serum demiri (Fe) 28,6 µmol/L, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) 340,5 µg/dL, ferritin (F) 14,9 µg/L, HbA1c %4,7±0,9, HbA2 %2,2±0,6 ve HbF %4,4±0,2 idi. Tedavi sonrası Hb 12,6 g/dl, MCV 80,6 fl, RDW %13,9, Fe 69,8 µmol/L, TDBK 285,6 mg/dL, F 40,9 µg/L, HbA1c %4,7±0,8, HbA2 %2,6±0,5 ve HbF %2,8±0,5 olarak saptandı. Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ile sonrası arasında, HbA1 ve HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ancak DEA tedavi öncesi ve sonrası HbA2 ve HbF düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptandı (p<0,05).

Çıkarımlar: Demir eksikliği anemisi, HbA2 üzerinden konulacak tanı ve tedavi ölçütleri üzerine etkili iken HbA1c üzerinden konulacak tanı ve tedavi ölçütleri üzerine etkili değildir. Olgularımızdaki HbF düzeyindeki istatistiksel anlamlı düşüşün nedeni, olguların yaşları nedeniyle; normal fizyolojik süreç olarak değerlendirildi. Buna rağmen olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 9-13*)

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, HbA1c, HbA2, HbF

Summary

Aim: There are some known factors that have effects on hemoglobin subtypes. There are varied results previously reported, about effects of iron deficiency anemia (IDA) on Hb subtypes at adult age. It was aimed to investigate the status of this effect the at pediatric age group.

Material and Method: A total of 48 children with IDA were involved in the study. Changes in pre- and post-treatment levels of hemoglobin subtypes were investigated.

Results: Mean age of the participants was 48.6 months. Of the cases 15 were females and 33 were males. Pre-treatment levels were as follows: of Hb 9.7 g/dl, MCV 67.7 fl, RDW %17.8, serum iron (Fe) 28.6 µmol/L, total iron binding capacity (TIBC) 340.5 µg/dL, ferritin (F) 14.9 µg/L, HbA1c 4.7±0.9%, HbA2 2.2±0.6% and HbF 4.4±0.2%. Post-treatment levels were as follows: Hb 12.6 g/dl, MCV 80.6 fl, RDW 13.9%, serum Fe 69.8 µmol/L, TIBC 285.6 µg/dL, F 40.9 µg/L, HbA1c 4.7±0.8%, HbA2: 2.6±0.5% and HbF 8±0.5%. There was no significant difference between pre- and post-treatment levels of HbA1 and HbA1c. But pre- and post treatment levels of HbA2 and HbF were significantly different (p<0.05).

Conclusions: IDA has effects on diagnosis and treatment criteria with HbA2 levels while not effective on such criteria with HbA1c levels. Because of cases' age, statistically significant reduction at HbF levels of our cases, is accepted as a normal physiologic process. Nevertheless, it is needed to carry out larger studies. (*Türk Arch Ped 2008; 43: 9-13*)

Key words: HbA1c, HbA2, HbF, Iron deficiency anemia

Giriş

Hemoglobin (Hb) kemik iliğinde 4-6 günlük olgunlaşma sürecinde eritroid öncül hücrelerinde sentezlenir. Hemoglobin moleküllü hücrenin 120 günlük yaşam süresi boyunca tamamen

canlı kalır. İnsan Hb'si iki çift birbirine benzemeyen alt tiplerin oluşturduğu bir tetramerdir. Bu alt tipler $\alpha_2\beta_2$ olup her biri oksijen taşıma yeteneği olan bir hem grubuna bağlanır. Dolaşımında kaldıkları uzun süre boyunca, eritrosit içindeki Hb'de enzimatik olmayan glikozilasyon gibi çeşitli yapısal değişiklikler olabilir (1).

Normal erişkin Hb'si, %97 HbA (yani HbA0), %2-3,5 HbA2 ve %0,2-7 HbF'den oluşur (Şekil 1). HbA $\alpha_2\beta_2$ globülin zincirlerinden oluşan en önemli Hb kısmıdır. HbA'ya ilaveten erişkinlerde normal olarak iki küçük Hb de bulunur. Bunlar HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ve HbF ($\alpha_2\delta_2$)'dir. Kalan küçük kısımlar HbA'nın posttranzisyonel değişiklikleridir (2, 3).

Enzimatik olmayan glikolizlenme ile in vitro ve in vivo değişime uğradığı ilk gösterilen protein Hb'dir. HbA1 erişkin eritrositinin başlıca Hb'si olan HbA'dan (HbA0) enzimatik olmayan glikolizlenme ile oluşur. HbA1 diğer şekerlerin ve bilinmeyen karbonhidratın HbA0'a bağlanması ile oluşur. HbA1 bileşenleri ilk olarak 1958'de, yüksek performanslı likid kromatografisi ve iyon değişim kromatografisi ile elde edilmiştir. Normal erişkin Hb'si, kolon kromatografisi ile dikkatlice incelendiğinde; ana HbA'dan birkaç küçük bileşen tespit edilebilir. Elusyon sırasına göre adlandırılmış HbA1a (HbA1a1, HbA1a2), HbA1b ve HbA1c alt tiplerin toplamından oluşur. HbA1a 1978'de McDonald ve ark.'ları tarafından HbA1a1, HbA1a2 olmak üzere iki alt parçaya ayrılmıştır. HbA1c normal insan eritrositlerinde en bol bulunan küçük Hb'dir. HbA1c kandaki ana glikolize Hb'dir (GHb) ve HbA1'in ortalama %80'ni oluşturur. HbA1c total Hb'nin %3-7'sini oluşturur. 1968'lere gelindiğinde bu küçük bileşenin diyabetli hastalarda 2-3 kat arttığı tespit edilmiştir. HbA1c glikoz ve Hb'nin eritrosit içerisinde yoğunlaşmasıyla geriye dönüşümsüz ve yavaş olarak oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içerisine hızlandırılmış difüzyonla girer. Buna göre eritrosit içerisindeki HbA1c yüzdesi plazma glukozunun toplam ortalamasını yansıtır. Glikolize Hb'ler ifadesi daha genel bir ifadedir. HbA1 ve diğer Hb-glukoz yapılarını içerir. Toplam GHb ise, afinite kromatografi ile ölçülen HbA1c ve glukozun Hb'deki diğer yerlere bağlanması sonucu oluşan ürünleri tanımlar (1-5).

Hemoglobin alt tipleri bazı klinik durumların (β talasemi taşıyıcıları, kontrolsüz diyabet hastaları) tanısında önemlidir (6). Fakat bu alt tipler üzerine etkili bazı etmenler de bilinmemektedir. Özellikle HbA2 düzeyinin, demir eksikliği anemisi (DEA) tablosunda azaldığı bilinmektedir. Normalde %2-3,5 olan HbA2 düzeyinin, DEA'da normal veya azalmış olduğu belirtilmektedir. Demir eksikliği anemisinde, Hb'de azalmış konsantrasyon; farklı Hb alt tiplerinin yüzdesini etkileyebilir. Demir eksikliği bu teşhis aracı olan testlerle interferansa giren önemli bir nedendir. Demir eksikliği anemisi ile birlikte β talasemi taşıyıcılığı var ise HbA2 düzeyi düşük olarak saptanır (1-3). Demir eksikliği anemisinde HbF düzeyi de $<1\%$ 'in altında saptanmıştır (2).

Çalışmamızda, diyabetik olmayan DEA olgularında; tedavi öncesi ve sonrası HbA1c, HbA2 ve HbF düzeyleri değerlendirildi. Çocukluk yaş grubunda, DEA'nın Hb alt tipleri üzerine etkisinin varlığı araştırılmak istendi.

Gereç ve Yöntem

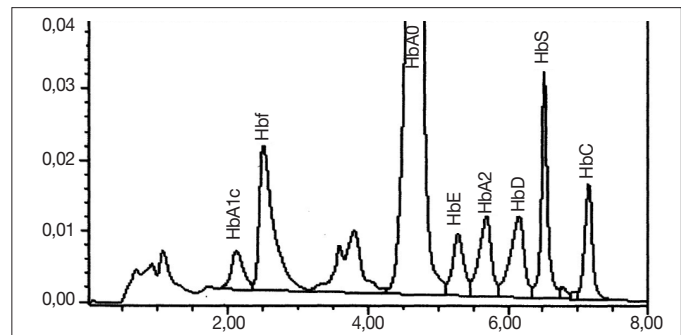
Çalışma kapsamına 48 DEA olan hasta alındı. Bütün hastalar 4 mg/kg/gün ağızdan +2 değerlikli demir ile üç ay tedavi edildi. Tedavi öncesi ve sonrası Hb alt tipler düzey-

lerindeki değişiklikler araştırıldı. Diyabet mellitus, hemoglobinopati, hemolitik anemi, böbrek yetersizliği ve diğer kronik hastalıklar nedeniyle gelişen enflamasyon anemisi olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Hematolojik değerlendirmeler (beyaz küre sayısı [WBC], eritrosit [RBC], hemoglobin [Hb], hematokrit [Hct], ortalama eritrosit volümü [MCV], ortalama eritrosit hemoglobini [MCH], ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu [MCHC], eritrosit dağılım aralığı [RDW], trombosit [Plt]) ve Hb elektroforezi için kan örnekleri saat 8.00-10.00 arası, açlık venöz kan, 2 ml EDTA'lı tüplere, demir tedavisi öncesi ve sonrası alındı. Enfeksiyöz nedenlerin etkisini engellemek için eritrosit çökme hızı ve C reaktif protein değerleri de istendi. Hematolojik incelemeler için alınan kan örnekleri "CellDyn 1700 electronic counter (Sequoia-Turner Corporation, California, USA)" kullanılarak alımının 2-3 saati içinde çalışıldı. Hb alt tip miktarının tayini için örnekler alınmalarının iki saati içinde 3500 rpm'de, 20 dakika santrifüje edildi. Serumları 2-4 °C'de yedi gün saklandı ve HbA1c "iyon exchange mikrokolon kromatografisi" yöntemi (Biosystems, Barcelona, Spain) ile çalışıldı. Normal elektroforez görünümü Şekil 1'de verildi (4, 7, 8).

İstatistiksel değerlendirme paired T testi ile yapıldı ve $p<0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 48.6 ± 50.2 ay (5-156 ay) olarak belirlendi. Olguların 15'i (%31) kız ve 33'ü (%69) erkek idi. Tedavi öncesi Hb $9,7\pm 1,6$ g/dl, MCV $67,7\pm 8,9$ fl, RDW $17,8\pm 4,5$, RBC $4,6\pm 0,47$ milyon/mm³, serum demiri (Fe) $28,6\pm 21,3$ μ mol/L, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) $340,5\pm 97,9$ mg/dL, ferritin (F) $14,9\pm 12,7$ mg/L, HbA1c $4,7\pm 0,9$, HbA2 $2,2\pm 0,6$ ve HbF $4,4\pm 0,2$ idi. Tedavi sonrası Hb $12,6\pm 0,9$ g/dl, MCV $80,6\pm 5,0$ fl, RDW $13,9\pm 1,7$, RBC $4,7\pm 0,3$ milyon/mm³, serum demiri (Fe) $69,8\pm 45,2$ μ mol/L, demir bağlama kapasitesi (TDBK) $285,6\pm 57,4$ μ g/dL, ferritin (F) $40,9\pm 25,2$ mg/L, HbA1c $4,7\pm 0,8$, HbA2 $2,6\pm 0,5$ ve HbF $2,8\pm 0,5$ olarak saptandı (Tablo 1 ve Tablo 2). Bir yaş ve altında toplam 10 olgu vardı: tedavi öncesi ve üç aylık tedavi sonrası HbF değerleri: Olgu 1 [5 ay, kız]: %20-%4, olgu 2 [6 ay, kız]: %10-%3,5, olgu 3 [7 ay, kız]: %10-%1,5, olgu 4 [8 ay, erkek]: %9-%1,5, olgu 5 [9 ay, erkek]: %2-%1, olgu 6 [11 ay, erkek]:



Şekil 1. Hemoglobin elektroforezinde farklı hemoglobin türlerinin bulunduğu bölgeler

%3-%1, olgu 7 [11 ay, erkek]: %5-%1, olgu 8 [11 ay, erkek]: %1-%0, olgu 9 [12 ay, erkek]: %2-%0, olgu 10 [12 ay, kız]: %1-%0. Bir yaş ve altındaki 10 olguda tedavi öncesi HbF ortanca değeri 4 (6,3±6,0) iken tedavi sonrası 1 (1,3±1,3) olarak saptandı (p<0,05). Bir yaş üzeri grupta ise tedavi öncesi HbF ortanca değeri 0 (0±7,7) iken tedavi sonrası 0 (0±0) olarak saptandı (p>0,05). Tüm olgu grubunda ise tedavi öncesi HbF ortanca değeri 5 (4,4±0,2) iken tedavi sonrası 1 (2,8±0,5) olarak saptandı (p<0,05).

Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında, HbA1 ve HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak DEA tedavi öncesi ve sonrası gerek HbA2 gerekse HbF düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Tartışma

Glikolize Hb, enzimatik olmayan yol ile glüköz kalıntısı ilave edilmiş Hb'yi tanımlamak için kullanılmıştır. Glikohemoglobin ifadesi hatalı bir ifadedir. Glikoproteinler karbonhidrat kalıntılarının enzimatik olarak yapıya katıldığı proteinlerdir. Oysa, glikolize Hb oluşumu enzimatik olmayan yani enzimin işe karışmadığı kendiliğinden gelişen bir olaydır (5).

HbA β zincirinin enzimatik olmayan geri dönüşümsüz glikolizasyonu, artmış elektroforetik mobilite özelliği; stabil küçük Hb olan HbA1c oluşumuna yol açar (3, 9). Glikolize Hb'nin en önemli şekli HbA1c'dir. HbA1c parçası kronik hiperglisemik diyabetik hastalarda anormal olarak yükselir (10). HbA1c'nin oluşum hızı dolaşan glüköz konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır (3, 9). HbA1c sitrat çözeltisinde PH 6,2'de agar jel elektroforezde HbF'ye yakın hareket eder (4). Glikolize Hb geçmiş 2-3 aylık dönemdeki glisemik kontrolü yansıtır. Her ne kadar HbA1c, 120 günlük eritrosit yaşam süresince oluşursa da; son zamanlardaki gliseminin daha fazla etkisi vardır. Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c seviye-

leri genç olanlara göre anlamlı şekilde yüksektir. HbA1c'nin %50'sinin örnek alınmasından önceki ay içinde, %25'inin ondan önceki ay, kalan %25'inin ise önceki 2-4 ay içinde olduğu gösterilmiştir. Bu değişim, eritrositlerin devamlı yıkılarak yerine yenilerinin yapılmasından kaynaklanmaktadır. Demir eksikliği anemisinin de test sonuçlarını yükselttiği ile ilgili sürülmüştür (1, 5, 11, 12).

Glikolize Hb'ler kan glüköz konsantrasyonu ile orantılı olarak HbA0-β zincirinin ilerleyici glikozilasyonu ile oluşur. Glikolize Hb olan HbA1c'nin içindeki şeker glükozdur. HbA1c diyabetik hastalarda uzun süreli kan glüközünü değerlendirmek için kullanılmıştır (3, 9).

Glikolize Hb değerleri yalnızca kan glüköz seviyesine bağlı olmayıp aynı zamanda eritrosit yaşam süresine de bağlıdır. Klinisyenler HbA1c düzeylerini doğrudan etkilediği gösterilmiş olan DEA, kronik böbrek yetersizliği ve kısalmış eritrosit yaşam süresi gibi etmenleri de göz önünde bulundurmalıdır (1). Eritrosit ömrünü kısaltan veya ortalama eritrosit yaşını düşüren durumlar (akut kan kaybından sonraki iyileşme dönemi, hemolitik anemi) yanlış olarak düşüklüğe neden olur. Hemoglobinozemi tipi ve ölçüm yöntemine göre sonuçlar yanlış olarak artmış veya azalmış bulunabilir. Orak hücre hastalığı, homozigot HbC hastalığı, HbSC hastalığı, ve β talasemiye sıklıkla HbA2 ve HbF gibi küçük Hb'lerin artışı eşlik eder (5).

Üremili hastalarda HbA1c'nin normalin altındaki seviyeleri eritrosit yaşam süresindeki azalmayla açıklanabilir. Eritrosit yıkımının yavaşladığı kronik hastalık anemisi ve DEA gibi anemilerde HbA1c düzeylerinin yüksek olması beklenebilir (1, 12).

2,3-DPG, Hb işlevlerini değiştirir. En önemli parçaya göre (HbA0), glikolize küçük Hb'lerden HbA1c'nin oksijen ilgisinde azalmaya sebep olmaktadır. HbA1a1 ve HbA1a2'nin oksijene eğilimi HbA0'dan daha azdır (1). Kronik anemi HbA1c düzeyini yükseltirken (1, 11-15), hemolitik durumların ise düşüşe neden olduğu bilinmektedir (16, 17). Talasemi minör, DEA ve sağlıklı grupta yapılan bir çalışmada; talasemi minörde diğer iki gruptan daha düşük HbA1c değeri saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi ve sağlıklı kontrol değerleri arasında fark saptanmamıştır. HbA1c değeri, DEA ve talasemi minörün ayırımında faydalı olabilir (18, 19). Demir eksikliği anemisinde tedavi öncesi yüksek HbA1c seviyeleri tespit edilmiş ve tedavi ile birlikte HbA1c seviyelerinde anlamlı düşme olduğu bildirilmiştir (1, 12, 14). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada demir tedavisi ile HbA1c'deki önemli miktarda azalma (tedavi öncesi %6,15, tedavi sonrası %5,25) meydana gelmiştir (6, 18). Elli erişkin hastada yapılan bir çalışmada, sağlıklı olgularda HbA1c %5,9 olarak saptanırken DEA grubunda %7,4 olarak saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi grubunda HbA1c tedavi sonrasında %6,2 ile belirgin olarak azalmıştır (13).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda demir tedavisi ile HbA1c değeri düşmüştür (16, 19). Demir eksikliği olan diyabetli çocuk hastalarda HbA1c değeri kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Demir eksikliği olan diyabetli hastaların tedavisi ile HbA1c değeri %10,1'den %8,2'ye

Tablo 1. Çalışma grubunda demir tedavisi öncesi ve sonrası elde edilen değişiklikler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
RBC (milyon/mm ³)	4,6±0,47	4,7±0,3	>0,05
Hb (g/dl)	9,7±1,6	12,6±0,9	<0,05
MCV (fl)	67,7±8,9	80,6±5,0	<0,05
RDW (%)	17,8±4,5	13,9±1,7	<0,05
Fe (mmol/L)	28,6±21,3	69,8±45,2	<0,05
TDBK (mg/dL)	340,5±97,9	285,6±57,4	<0,05
F (mg/L)	14,9±12,7	40,9±25,2	<0,05

Tablo 2. Demir tedavisi öncesi ve sonrası Hb elektroforez değerlerindeki değişim

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
HbA ₁ (%)	97,3±1,8	97,3±0,5	>0,05
HbA ₂ (%)	2,2±0,6	2,6±0,5	<0,05
HbA _{1c} (%)	4,7±0,9	4,7±0,8	>0,05
HbF (%)	4,4±0,2	2,8±0,5	<0,05

azalmıştır ($p<0,05$). Demir eksikliği olan diyabeti olmayan hastaların tedavisi ile ise HbA1c değeri %7,6'dan %6,2'ye azalmıştır ($p<0,05$). Demir eksikliği anemisinde HbA1c değeri yüksek bulunmuştur. Demir tedavisi hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan olgularda HbA1c değerini düşürmüştür (11, 20). Bunun tam bir açıklaması yoktur. Ancak demir alımı ile uyarılan mide yakınmaları özellikle şeker olmak üzere daha az yiyecek alımına sebep olabilir (21, 22). Çalışma grubumuzda ise DEA'nın tedavisi ile HbA1c düzeyinde değişiklik olmamıştır. Kırksekiz gibi yeterli bir olgu sayısı olmasına rağmen, bu durum daha fazla olgu sayısı ile değişiklik gösterebilir. Literatürdeki çalışmalar çoğunlukla erişkinlerde yapıldığı için bu durum çocuk yaş grubunda farklı olabilir.

HbA2 düzeylerinin DEA, sideroblastik anemi ve α talasemide azaldığı bilinmektedir (10). Talasemi tarama programlarında normal bulunan HbA2, DEA düzeltildikten sonra yeniden test edilmelidir (23). HbA2'nin oksijene eğilimi HbA'dan hafifçe daha yüksektir. Eritrosit zarına HbA'dan daha iyi bağlanır (2). Yediyüzotuz üniversite öğrencisinde yapılan bir çalışmada, demir tedavisi ile HbA2 %1,89'dan %2,19'a istatistiksel olarak anlamlı artma göstermiştir (6, 18). Delta, β , γ ya da α globin zincirleri arasında yapısal fark yoktur. Alfa zincirinin daha fazla eksikliği daha düşük a2 δ 2 tetramer oluşumu ve HbA2 seviyesine neden olur. HbA2 α talasemi defektlerini taşıyanlarda %2,5'un altında ve pratik teşhiste %2'nin altında saptanmaktadır. Demir tedavisi öncesi ve sonrası düşük HbA2 düzeyleri olan bireylerin, moleküler incelemeleri yapılabilirse; büyük çoğunluğunda α talasemi saptanması beklenmektedir. Yirmi haftalık demir tedavisinden sonra HbA2 ve MCV hala düşük ise α talasemi ile uyumludur (21, 22). Olgularımızın tümünde demir tedavisi ile hem Hb hem de MCV değerleri normal değerlere ulaşmıştır. Olgularımızda ise tedavi ile HbA2 değeri %0,4 gibi bir artma göstermiştir. Bu şekilde, literatürle uyumlu olarak; beklendiği üzere DEA'da HbA2 düşük saptanmıştır. Tedavi ile HbA2 değerinde istatistiksel anlamlı artma olmuştur.

Dietilaminoetil (DEAE) selüloz kolonunda HbA2'nin tanımlanmasında örneklerin RBC ve MCH değerleri ile ilgili artefaktlar olabilir. Lizatın sabit hacmi yüklendiği zaman, ayrılma süresince devamlı örnek kaybından dolayı; HbA2 parçası daha yoğun örneklerde daha yüksek ve daha düşük RBC ve MCH değerli kişilerde göreceli olarak daha düşük olacaktır. Teknik artefakt olarak sulandırılmış örneklerde daha düşük HbA2 ölçülebilir (6). Beta talasemide α zinciri az değil fazladır. Bu nedenle lizat dilüsyonu ya da DEA'ye bağlı HbA2 düşük çıkmaz (21, 22).

HbF seviyesinin megaloblastik anemi, aplastik anemi ve lösemi gibi edinsel hematolojik hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Eritroblastozis fetalis gibi artmış eritrosit döngüsü olan yenidoğanlarda HbF normalden daha hızlı olarak azalır. Hemoglobinin tüm bileşenlerinin sentezinin göreceli oranı, eritroid gelişimin son evrelerinde azalır (2, 3). Demir tedavisi öncesi ve sonrası HbF düzeyi beklendiği gibi %1'in altındadır. Bu tetramerde DEA ve α talasemi ile ilgili de-

ğişiklik beklenmez (21, 22). Bazı çalışmalarda, DEA'nın tedavisinde; HbF değerlerinde değişme saptanmamıştır. Demir tedavisi öncesi %0,94 olan değer, tedavi sonrası %0,95 olarak değişme göstermemiştir (6, 18). Olgularımızdaki HbF düzeyindeki istatistiksel anlamlı düşüşün nedeni, olguların yaşları nedeniyle; normal fizyolojik süreç olarak değerlendirildi.

Erişkin yaş grubunda DEA'nın Hb alt tipleri üzerine etkisine ait çalışmalar yapılmıştır (6, 11, 16, 18-20). Çocuk yaş grubunda sınırlı sayıda çalışma vardır (11, 20). Bazı çalışmalarda DEA'nın HbA1c seviyesini artırdığı (1, 6, 10-14, 16, 18-20), çoğunluğunda HbA2 düzeyini azalttığı (6, 18, 21, 22) ve bazılarında da HbF düzeyini etkilemediği (6, 18, 21, 22) belirtilmektedir. Bizim verilerimizde, demir tedavisi ile HbA1c değerlerinde değişiklik saptanmasak dahi; HbA2 ve HbA1c temelinde teşhis ve tedavi yapılmadan önce, DEA'nın tedavi edilmesi gerekmektedir (18).

Erişkin olgularda Hb alt tiplerinde demir tedavisi ile meydana gelen anlamlı değişiklikler, çocuk yaş grubumuzda yalnızca HbA2 ve HbF düzeylerinde saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi, Hb alt tipleri üzerinden konulacak tanı ve tedavi ölçütleri üzerine etkili bulunmuştur. Bu nedenle, Hb alt tipleri temelinde tanı alacak hastalarda; DEA'nın varlığı değerlendirilmelidir. Yine de, çocuk yaş grubunda; olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Alıcı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. Van Tıp Dergisi 2001;8:105-9.
2. Ezekowitz RAB, Stockman JA. Hematologic manifestations of systemic diseases. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Hematology of Infancy and Childhood. Sixth Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; 1784.
3. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Hematology of Infancy and Childhood. Sixth Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; 843-5.
4. Huisman TH, Schroeder WA, Brodie AN, Mayson SM, Jakway J. Microchromatography of hemoglobins. II. A simplified procedure for the determination of hemoglobin A2. J Lab Clin Med 1975;86:700-2.
5. Kurt İ. Glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. Gülhane Tıp Dergisi 2003;45:387-95.
6. Giordano PC. The effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. Clin Lab Haematol 2003;25:203.
7. Abraham EC, Reese A, Stallings M, Huisman TH. Separation of human hemoglobins by DEAE-cellulose chromatography using glycine-KCN-NaCl developers. Hemoglobin 1976-1977;1:27-44.
8. Betke K, Marti HR, Schlicht I. Estimation of small percentages of foetal haemoglobin. Nature 1959;184:1877-8.
9. Stettler C, Mueller B, Diem P. What you always wanted to know about HbA1c. Schweiz Med Wochenschr 2000;130:993-1005.
10. Passare G, Fastbom J, Törning O, Viitanen M. Drug use and increased HbA1c levels in non-diabetic very elderly persons: the Kungsholmen project. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:121-6.
11. Tarım O, Küçükdoğan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int 1999;41:357-62.
12. Alıcı S, Vural H, Ecirli Ş. Demir eksikliği anemisinde HbA1c ve fruktozamin değerleri. Türkiye Tıp Dergisi 1997;4:371-5.

13. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004;112:126-8.
14. Brooks AP, Metcalfe J, Ay JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated HbA1. *Lancet* 1980;2:141.
15. De Block CE, Van Campenhout CM, De Leeuw IH, et al. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1384-8.
16. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med* 1990;227:133-6.
17. Frietsch T, Segiet W, Schutz P, Haux P, Lorentz A. Perioperative monitoring of hemoglobin fractions in homozygous sickle cell disease. *Anaesthesist* 1999;48:231-5.
18. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:285-9.
19. Davis RE, McCann VJ, Nicol DJ. Influence of iron-deficiency anaemia on the glycosylated haemoglobin level in a patient with diabetes mellitus. *Med J Aust* 1983;1:40-1.
20. Aslan D, Gursel T. The usefulness of glycosylated hemoglobin (HbA1C) in discriminating between iron deficiency and thalassaemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:307-15.
21. Harthoorn-Lasthuizen EJ, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Influence of iron deficiency anaemia on haemoglobin A2 levels: possible consequences for beta-thalassaemia screening. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:65-70.
22. Weatherall DJ, Old JM. Antenatal diagnosis of the haemoglobin disorders by analysis of foetal DNA. *Mol Biol Med* 1983;1:151-5.
23. Madan N, Sikka M, Sharma S, Rusia U. Haematological parameters and HbA2 levels in beta-thalassaemia trait with coincident iron deficiency. *Indian J Pathol Microbiol* 1998;41:309-13.