

■ Araştırma Makalesi

Gastrointestinal sistem maligniteli hastalarda demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında soluble transferrin reseptör düzeylerinin yeri

The role of soluble transferrin receptor levels in the differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in patients with gastrointestinal malignancy

ID Perihan Perkin¹, ID Esra Zeynelgil^{2*}, ID Fatih Bakır³, ID Burak Civelek¹, ID Sercan Aksoy⁴, ID Ekrem Abaylı⁵

¹ Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

² Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara Atatürk Senatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

³ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Lokman Hekim Üniversitesi, Ankara, Türkiye

⁴ Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

⁵ Dahiliye Kliniği, Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Anemi, gastrointestinal malignite hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Bu çalışma, anemik gastrointestinal maligniteli hastalarda serum soluble transferrin reseptör (sTfR), sTfR/log ferritin indeksi ve hepsidin seviyelerinin demir eksikliği anemisi (DEA) ile kronik hastalık anemisi (KHA) ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmayı amaçladı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen gastrointestinal maligniteli 126 anemik hasta dahil edildi. Serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12, folik asit, sTfR ve hepsidin seviyeleri ölçüldü ve sTfR/log ferritin indeksi hesaplandı. Transferrin saturasyonuna göre hastalar DEA (transferrin saturasyonu $\leq$ %20) ve KHA (transferrin saturasyonu $>$ %20) olarak iki gruba ayrıldı. sTfR ve sTfR/log ferritin indeksinin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: sTfR düzeyi ve sTfR/log ferritin indeksi DEA grubunda KHA grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). sTfR'nin DEA'yı belirlemede duyarlılığı %77,1 ve özgüllüğü %67,9 olarak bulundu (1,65 mg/L kesim noktası). Ferritin için duyarlılık %57,1, özgüllük ise %76,8 olarak hesaplandı. Hepsidin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: sTfR ve sTfR/log ferritin indeksi, gastrointestinal maligniteli hastalarda DEA ile KHA ayırıcı tanısında faydalı parametrelerdir. Hepsidin seviyeleri, akut faz reaktanı özelliği nedeniyle ayırıcı tanıda etkili olmayabilir. sTfR ölçümünün standardizasyonu ve farklı hasta grupları için optimal kesim noktalarının belirlenmesi amacıyla daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: soluble transferrin reseptörü (sTfR), sTfR/log ferritin indeksi, hepsidin, gastrointestinal malignite

Sorumlu Yazar*: Esra Zeynelgil, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara Atatürk Senatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

E-posta: esra23.05@hotmail.com

Orcid: 0000-0001-7200-9440

Doi: 10.18663/tjcl.1637448

Geliş Tarihi: 11.02.2025 Kabul Tarihi: 07.05.2025

Abstract

Aim: Anemia is a common complication in patients with gastrointestinal malignancies. This study aimed to investigate the role of serum soluble transferrin receptor (sTfR), sTfR/log ferritin index, and hepcidin levels in the differential diagnosis of iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease (ACD) in anemic patients with gastrointestinal malignancies.

Material and Methods: The study included 126 anemic patients with gastrointestinal malignancies followed at Ankara Numune Training and Research Hospital. Serum iron, total iron-binding capacity, ferritin, vitamin B12, folic acid, sTfR, and hepcidin levels were measured, and the sTfR/log ferritin index was calculated. Based on transferrin saturation, patients were classified into two groups: IDA (transferrin saturation $\leq 20\%$) and ACD (transferrin saturation $> 20\%$). The diagnostic performance of sTfR and sTfR/log ferritin index was assessed using ROC analysis.

Results: The sTfR level and sTfR/log ferritin index were significantly higher in the IDA group compared to the ACD group ($p < 0.001$). The sensitivity and specificity of sTfR for identifying IDA were 77.1% and 67.9%, respectively, with a cutoff value of 1.65 mg/L. Ferritin showed lower sensitivity (57.1%) but higher specificity (76.8%). No significant difference was found in hepcidin levels between the two groups.

Conclusion: sTfR and the sTfR/log ferritin index are useful parameters for distinguishing IDA from ACD in patients with gastrointestinal malignancies. Hepsidin levels may not be effective due to their acute-phase reactant properties. Standardization of sTfR measurement and further large-scale studies are needed to determine optimal cutoff values for different patient populations.

Keywords: soluble transferrin receptor (sTfR), sTfR/log ferritin index, hepcidin, gastrointestinal malignancy

Giriş

Serum hemoglobin konsantrasyonunun yaşa ve cinsiyete göre ortalama değerin altında olması olarak tanımlanan anemi gastrointestinal malignitesi olan hastalarda sık karşılaşılan bir problemdir. Bu hasta grubunda anemi prevalansı kolon kanseri için %42,6, mide kanseri için %33,3 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur [1].

Aneminin tedavi edilmediği takdirde kanser hastalarında yaşam kalitesinde azalma, daha kötü performans durumu, kognitif fonksiyonlarda bozulma, eşlik eden kardiyovasküler ve respiratuvar komorbid hastalıkların alevlenmesi, kemoterapi toleransında azalma ve tümör progresyonuna bağlı olarak erken ölümlerle ilişkili olduğu bilinmektedir [2].

Bu nedenle takibinde anemi saptanan malign hastalarda mutlaka etiyolojik neden araştırılarak düzeltilebilir nedenler varsa saptanmalı, nutrisyonel eksiklikler yerine konmalı, transfüzyon desteği veya eritropoetin (EPO) stimüle edici ajanlarla tedavi denenmelidir. Bu sayede anemi ile ilişkili halsizlik gibi semptomlar azalır, yaşam kalitesi artar, transfüzyon ihtiyacı azalır, kemoterapi toleransı artar, bilişsel fonksiyonlar düzelir.

Maligniteye sekonder kronik hastalık anemisi (KHA) ve kan kaybı veya geçirilmiş cerrahiye bağlı olarak demir eksikliği anemisi (DEA) bu hasta grubunda aneminin en sık karşılaşılan nedenleri olup konvansiyonel tetkikler bu iki hastalığın ayırıcı tanısında yetersiz kalabilmektedir.

Ferritin vücuttaki demir depolarının göstergesi olarak demir eksikliği tanısında oldukça önemli olmakla birlikte aynı zamanda akut faz reaktanı olması nedeniyle özellikle kronik hastalık anemisine eşlik eden demir eksikliği anemisinin tanımlanmasında yetersiz kalabilmektedir.

Serum soluble transferrin reseptörü (sTfR) demir eksikliği varlığında eritroid öncül hücrelerin demir ihtiyaçlarına bağlı olarak serumda arttığından ve enfeksiyon, inflamasyon gibi durumlardan etkilenmediğinden demir eksikliğini göstermede güvenilir bir belirteçtir [3-5]. Yine sTfR düzeyinin ferritin logaritmasına bölünmesiyle elde edilen sTfR/log ferritin indeksinin DEA, KHA ayırıcı tanısında sensitivite ve spesifitesi yüksek bir metod olarak kullanılabileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir [6,7].

Hepsidin karaciğerde üretilen, duodenal demir absorpsiyonunu ve makrofajlardan demir salınımını inhibe eden bir proteindir [8]. Demir eksikliği varlığında demir absorpsiyonunu arttırmak için hepsidin düzeyi azalır. Ancak ferritin gibi hepsidin molekülü de bir akut faz reaktandır ve enfeksiyon, inflamasyon durumlarında düzeyi yükselir [9,10].

Bu çalışmada gastrointestinal sistem malignitesi olan anemik hastalarda aneminin en sık nedenleri olan DEA ve KHA ayırıcı tanısında sTfR, sTfR/log ferritin indeksi ve hepsidin düzeylerinin yeri araştırılmış ve farklı parametrelerin tanı değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği'nde gastrointestinal sistem (mide, kolon) malignitesi nedeniyle takipli, anemisi olan 126 hasta dahil edilmiştir. Poliklinik kontrolleri esnasında anemisi saptanan (kadınlar için Hb < 12 gr/dL, erkekler için Hb < 13,5 gr/dL) hastaların demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleriyle birlikte hastanemizde rutin kullanılmayan sTfR ve hepsidin düzeylerinin değerlendirilmesi için hastalardan onamları alınarak fazladan bir tüp kan alındı. Transferrin saturasyonu (TS) ve sTfR/log ferritin indeksi hesaplanarak bulundu.

Daha sonra hastalar transferrin saturasyonuna (TS) göre %20 ve altında olanlar demir eksikliği anemisi (DEA), TS>20'nin üstünde olanlar kronik hastalık anemisi (KHA) olarak kabul edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, malignitenin yerleşim yeri, evresi (metastatik- non metastatik), yapılan cerrahi, geliş şikayeti, aldığı tedavi, numune sırasında aktif kemoterapi alıp almaması, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, B12, folik asit, sTfR, hepsidin, sTfR/log ferritin indeksi, daha önce transfüzyon alıp almadığı, transfüzyon sayısı, son transfüzyon tarihlerine bakılarak veriler kaydedildi.

sTfR ve hepsidin düzeyleri DRG tarafından sağlanan ELISA kitleri ile çalışıldı. sTfR düzeyi için sandwich immunassay tekniği kullanılırken hepsidin düzeyi ölçümünde solid faz immunoassay ölçüm tekniği kullanıldı. Hepsidin için beklenen değerler (erişkin hastalar için) 13,3-54,4 ng/mL iken aynı grupta sTfR için 0,9-3,3 mg/L olarak rapor edilmektedir. ELISA okumaları için synergy microplate okuyucu kullanılmıştır.

İnsan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi'nin daha sonraki değişikliklerine veya eşdeğer etik standartlara uygundur. Bu kesitsel çalışma için onay, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.07.2011 tarih ve 211/2011 karar numarası ile verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (çeyrekler arası genişlik) ya da ortanca (en küçük – en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile incelendi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Demir eksikliği anemisi olan ve olmayan grupları ayırt etmede sTfR ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı ROC analizi ile eğri altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde en iyi kesim noktası Youden İndeks kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ile doğruluk oranları hesaplandı. Demir eksikliği anemisi olan ve olmayan grupları ayırt etmede ferritin ve sTfR düzeylerinin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle araştırıldı. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya gastrointestinal sistem malignitesi nedeniyle takipli olan 126 hasta dahil edildi. Hastaların temel özellikleri Tablo-1'de özetlendi. Hastaların ortanca yaşı 62 (min-max: 28-86), 51'i (%43,7) kadındı. Tümör yerleşim yeri 66 (%52,4) hastada mide, 48 (%38,1) hastada sol kolon (rektum, rektosigmoid bölge ve inen kolon), 12 (%9,5) hastada sağ kolon idi.

Hastalar transferrin saturasyonlarına göre $TS \leq \%20$ olanlar DEA ve $TS > \%20$ KHA olarak iki gruba ayrıldığında 70 (%55) hastanın DEA, 56 hastanın KHA (%45) olduğu görüldü. DEA olan hastaların 29'u (%41,4) kadın, 41'i (%58,6) erkek, KHA olan hastaların ise 26'sı (%46,4) kadın, 30'u (%53,6) erkekti. DEA ve KHA olan hastalar tümör lokalizasyonuna göre karşılaştırıldığında DEA olan 70 hastadan 36'sının (%51,4) mide, 7'sinin (%10,0) sağ kolon, 27'sinin (%38,6) sol kolon (rektum, rektosigmoid ve sol kolon) malignitesi olduğu görüldü. KHA olan hastaların ise 30'u (%53,6) mide, 5'i (%8,9) sağ kolon, 21'inde (%37,5) sol kolon malignitesi vardı. Uygulanan cerrahi yönteme göre DEA ve KHA görülme oranları açısından anlamlı fark bulunmadı. TS değerine göre DEA ve KHA olan hasta grupları klinik ve demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, yapılan operasyon dağılımları açısından anlamlı fark yoktu

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	51	43,7
	Erkek	75	56,3
Tümör lokalizasyonu	Mide	66	52,4
	Sağ kolon	12	9,5
	Sol kolon*	48	38,1
Evresi	Metastatik	26	20,6
	Non-metastatik	100	79,4
Yapılan cerrahi	Total gastrektomi	24	19,0
	Subtotal gastrektomi	36	28,6
	Sağ kolektomi	13	10,3
	Sol kolektomi	46	36,5
	Palyatif cerrahi	1	0,8
	Yok	6	4,8
Geliş şikayeti	Anemi	8	6,3
	Kanama	33	26,2
	Diğer	85	67,5
Aldığı tedavi	KT	40	31,7
	KT+RT	55	43,7
	İzlem	31	24,6
Numune sırasında aktif kemoterapi	Var	4	3,2
	Yok	122	96,8
	Hayır	94	74,6

Tablo 2. Transferrin saturasyonuna göre demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri.

	DEA (n=70)	KHA (n=56)	p
Yaş	61,0±13,3	60,8±9,9	0,926
Cinsiyet			0,574
Kadın	29 (%41,4)	26 (%46,4)	
Erkek	41 (%58,6)	30 (%53,6)	
Yerleşim yeri			0,964
Mide	36 (%51,4)	30 (%53,6)	
Sağ kolon	7 (%10,0)	5 (%8,9)	
Sol kolon	27 (%38,6)	21 (%37,5)	
Yapılan operasyon			
Total gastrektomi	11 (%15,7)	13 (%23,2)	0,287
Subtotal gastrektomi	20 (%28,6)	16 (%28,6)	-
Sağ kolektomi	8 (%11,4)	5 (%8,9)	0,647
Sol kolektomi	25 (%35,7)	21 (%37,5)	0,836
Palyatif cerrahi	-	1 (%1,8)	-

Hastaların 32'sine (%25,4) takipleri süresince ortalama 3 ünite (1-40) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmıştı. Hastalar hematolojik parametrelerine göre karşılaştırıldığında transfüzyon alan hastaların ortalama ferritin değeri transfüzyon almayan hastalara göre daha yüksek, Hb değeri ise daha düşük bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Tüm olgular içerisinde kan transfüzyonu alan (T) ve almayan (Tx) grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.

	T	Tx	p
Ferritin (ng/mL)	60,5 (326,5)	33,5 (75,2)	0,036
sTfR (mg/L)	0,5 (1,0)	1,0 (1,0)	0,240
Hepsidin (ng/mL)	23,2 (8,8)	23,0 (13,7)	0,915
Demir (µg/dL)	62,0 (70,7)	46,5 (37,7)	0,297
Demir bağlama kapasitesi (mg/dL)	257,5 (113,0)	289,5 (131,7)	0,134
Hemoglobin (gr/dL)	10,9±1,1	11,8±1,0	<0,001
Hematokrit	33,0±3,2	35,9±2,9	<0,001

Serum demiri, TDBK, sTfR ve hepsidin düzeyleri arasında transfüzyon alan ve almayan grup arasında anlamlı fark yoktu. DEA ve KHA olan gruplar klinik ve demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, yapılan operasyon dağılımları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Değerlendirme anında tüm hastaların ortalama Hb değeri 11,7 gr/dL iken (8,4 gr/dL-13,4 gr/dL) kadın hastaların ortalama Hb değeri 11,2 gr/dL, erkek hastaların ortalama Hb değeri 11,8 gr/dL idi. MCV değerlerine bakıldığında toplamda 26 (%20,6) hastanın MCV değeri 80'in altındaydı. DEA olan hastaların %30'unda, KHA olan hastaların ise %8,9'unda mikrositer anemi mevcuttu.

Hastalar tümör lokalizasyonuna göre Hb, Hct, demir, TDBK, sTfR, hepsidin, ferritin düzeylerine göre karşılaştırıldığında mide kanseri olanlarda Hb değeri sol kolon kanseri olanlardan anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p = 0,014). Diğer hematolojik parametrelerin tümör lokalizasyonuna göre anlamlı olarak değişmediği görüldü.

DEA ve KHA olarak gruplanan hastaların ferritin ve sTfR değerlerine bakıldığında DEA grubunda ortalama ferritin değeri 22 ng/mL iken KHA grubunda 59 ng/mL (p < 0,001), sTfR düzeyi DEA grubunda 2,2 mg/L iken KHA grubunda 1,5 mg/L (p < 0,001) bulundu. sTfR/log ferritin indeksi değerlerine bakıldığında DEA grubunda bu oran ortalama 1,5 iken KHA grubunda 0,8 idi (p < 0,001) (Tablo 4).

Tablo 4. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan hastaların ferritin, sTfR, sTfR/log ferritin indeksi ve hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması.

	DEA (n=70)	KHA (n=56)	p
Ferritin (ng/mL)	22,0 (65,5)	59,0 (99,5)	<0,001
sTfR (mg/L)	2,2 (1,3)	1,5 (0,6)	<0,001
Hepsidin (ng/mL)	21,7 (12,4)	23,6 (11,5)	0,456
sTfR/log ferritin indeksi	1,5 (2,2)	0,8 (0,5)	<0,001
<1	20 (%28,6)	36 (%64,3)	
1-2	21 (%30,0)	19 (%33,9)	
>2	29 (%41,4)	1 (%1,8)	

Hastalar sTfR/log ferritin indeksine göre 1'in altında olanlar, 1-2 arası olanlar ve 2'nin üstünde olanlar olarak gruplandırıldığında DEA olan hastaların %41,4'ünde 2'nin üstünde, %30'unda 1-2 arasında, %28,6'sında ise 1'in altında, KHA olan hastaların ise %64,3'ünde 1'in altında, %33,9'unda 1-2 arasında, %1,8'inde ise 2'nin üstündeydi. sTfR düzeyinin 1,65 mg/L'nin üzerinde olmasının DEA varlığını gösterdiği düşünülerek yapılan analizler sonucunda sTfR'nin DEA varlığını göstermede sensitivitesi %77,1 spesifitesi %67,9 bulundu. Ferritin için ise 30 ng/ml kesim noktası alındığında sensitivite % 57,1 spesifite %76,8 bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan grupları ayırt etmede kesim noktalarına göre sTfR ve ferritin tanılal performans düzeyleri.

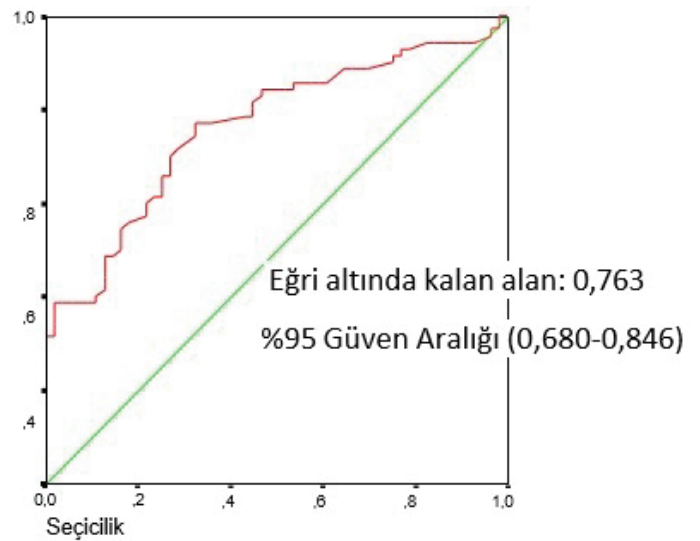
		sTfR	Ferritin
Olgu Sayısı		N=126	N=126
Kesim Noktası		>1.65	≤30
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	54/70 (%77,1)	40/70 (%57,1)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	38/56 (%67,9)	43/56 (%76,8)
PTD	GP/(GP+YP)	54/72 (%75,0)	40/53 (%75,5)
NTD	GN/(YN+GN)	38/54 (%70,4)	43/73 (%58,9)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	92/126 (%73,0)	83/126 (%65,9)
p değeri		<0,001	<0,001
GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer			

Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre demir eksikliği anemisi (DEA) olan ve kronik hastalık anemisi (KHA) olan grupları ayırt etmede sTfR ve ferritin etkileri incelendiğinde sTfR için 1,65 mg/L kesim noktası alındığında odds oranı 5,83 ferritin için ise 3,27 bulunmuştur. Ferritin için gastrointestinal maligniteli hastalardan oluşan bu popülasyonda kesim noktası 30 ng/ml kabul edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan grupları ayırt etmede sTfR ve ferritin etkilerinin birlikte incelenmesi.

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
sTfR>1.65	5,832	2,571-13,227	<0,001
Ferritin≤30	3,271	1,403-7,625	0,006

DEA varlığında ferritin değerinin 30'un altında olması beklenirken sTfR düzeyi için farklı çalışmalarda farklı kesim noktaları bulunmuş olmakla birlikte bizim çalışmamızda sTfR için yapılan ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,763 ve kesim noktası 1,65 mg/L bulundu (Şekil 1).



Şekil 1. Demir eksikliği anemisi olan ve kronik hastalık anemisi olan grupları ayırt etmede serum TFR'ye ilişkin ROC eğrisi.

Tartışma

Gastrointestinal sistem malignitesi olan hastalarda demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi sık karşılaşılan problemlerdir. Gastrointestinal sistem malignitesi olan anemik hastalarda enflamatuvar olaylardan etkilenmeyen, fonksiyonel demir durumu ve eritropoetik aktiviteyi değerlendirmede güvenilir bir parametre olan sTfR'nin DEA ile KHA ayırıcı tanısındaki yerini araştırdığımız bu çalışmada DEA olan hastalarda sTfR düzeyi KHA olan hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Lee ve ark. yaptığı çalışmada erişkin, anemik, endoskopik olarak malign lezyonu olan hastalarda DEA tanısında ferritin için 44 ng/ml kesim noktası kabul edildiğinde sensitivitesinin %72, spesifitesinin ise %70 olduğu gösterilmiştir [11]. Bizim çalışmamızda gastrointestinal sistem malignitesi olan hastalarda DEA varlığını göstermede ferritin için 30 ng/ml kesim noktası alınmış ve sensitivitesi %57, spesifitesi %76 bulunmuştur.

Demir eksikliği durumunda hücrelerin artan demir ihtiyacına bağlı olarak hücre yüzeyinde TfR ve serumda ölçülen sTfR düzeylerinde artış olur. Suominen P. ve arkadaşlarının romatoid artritli anemik hastalarda sTfR ve sTfR/log ferritin indeksinin DEA varlığını göstermede tanılal değerini incelediği çalışmada retrospektif olarak bakıldığında oral demir tedavisinden fayda gören hastaların bazalde bakılan sTfR konsantrasyonu ve sTfR/log ferritin indeks değerlerinin demir tedavisinden sonra anlamlı olarak değiştiği ve bu değerlerin kemik iliği demir depolarının boyanması ve ferritin değerlerine kıyasla daha etkili olduğu (sTfR, sTfR/log ferritin indeks, kemik iliği boyanması ve ferritin için sırasıyla etkinlik değerleri, %93,3, %93,3, %83,8, %80,7) bulunmuş olup sTfR ve sTfR/log ferritin indeksi değerlerinin

DEA, KHA ayırıcı tanısında kullanışlı parametreler olduğu ve kemik iliği depo demirinden bağımsız olarak fonksiyonel demir eksikliğini de gösterebilecekleri sonucuna ulaşılmıştır [12]. Bizim çalışmamızda da DEA olan hastalarda sTfR düzeyi KHA olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş olup ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir parametre olduğu gösterilmiştir.

Frank ve arkadaşlarının farklı parametrelerin DEA ile KHA ayırıcı tanısında tanısal güçlerini değerlendirdiği bir çalışmada laboratuvar testlerinin tanısal gücü $TDBK > sTfR > MCV > TS = RDW > \text{serum demir konsantrasyonu}$ şeklinde olduğu bulunmuş ve sTfR değerinin rutin ölçümünün TDBK ölçümüne göre bir üstünlüğü olmadığı ve ek yarar sağlamayacağı sonucuna ulaşılmıştır [13]. Ancak bu çalışmada hastalar ferritin değerlerine göre DEA ve KHA olarak gruplandırılmış olup ferritin KHA olan hastalarda demir depolarını göstermede sensitivite ve spesifitesinin düşük olmasından dolayı sTfR'nin etkinliği düşük bulunmuş olabilir. Bizim çalışmamızda hastalar TS değerine göre DEA ve KHA gruplarına ayrılmış olup sTfR ölçümünün ferritinden daha sensitif olduğu bulunmuştur.

Kemoterapinin sTfR düzeyini düşürücü etkisi bilinmekle birlikte kemoterapiden bağımsız olarak malignitenin başlı başına sTfR düzeyini düşürücü etkisinin olup olmadığı net değildir. Farklı çalışmalarda solid malignitesi olan hastalarda EPO düzeyinin anemi derecesine göre düşük saptandığı, anemiye yetersiz EPO yanıtı olduğu, ayrıca kemoterapiye bağlı kemik iliği supresyonunun sTfR düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir [14]. Bu nedenle sTfR düzeyinin KHA olan hastalarda DEA varlığını göstermede uygun olmayacağını söyleyen çalışmalarda KHA olan hasta popülasyonunda malignitesi olan hastaların varlığı sonuçları etkilemiş olabilir. Spesifik olarak solid malignitesi olan hasta gruplarında sTfR ve sTfR/log ferritin indeksinin DEA ve KHA ayırıcı tanısındaki yeri kesin olarak belirlenmemiştir.

Berlin ve arkadaşlarının anemisi olan, ferritin değeri normal veya yüksek olup sTfR düzeyi yüksek olan hastalarda yapılan endoskopi sonuçlarını incelediği çalışmada sTfR düzeyi yüksek olan hastaların %68'inde kolonik polip, kolon kanseri, duodenal ülser, mide kanseri, kolit, atrofik gastrit, eroziv gastrit ve anjiodisplazi gibi demir eksikliğine neden olacak bir patolojik bulguya rastlanmıştır ve yüksek sTfR düzeylerinin gastrointestinal kanamaya bağlı DEA varlığını göstermede ferritin normal veya yüksek olduğunda iyi bir belirteç olacağı sonucuna varılmıştır [15].

DEA varlığını ve DEA, KHA birlikteliğini göstermede hem vücut demir depoları, hem demirin eritropoez için kullanılabilirliği, hem de kemik iliğindeki total eritroid kütleinin değerlendirilmesine olanak sağlayan sTfR/log ferritin indeksinin bu iki parametrenin

ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha sensitif ve spesifik bir gösterge olabileceği Punnonen K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir [6]. sTfR/log ferritin indeksinin 1'in altında olması KHA tanısını desteklerken DEA ve DEA, KHA birlikte olması durumunda bu oran 2'nin üstünde olmaktadır [6,7]. Ancak bunun aksine sTfR ve sTfR/log ferritin indeks ölçümünün tanısal gücünün incelendiği 10 farklı çalışmadan derlenen Infusino I. ve arkadaşları tarafından derlenen bir metaanaliz sonucunda ise hem sTfR, hem sTfR/logferritin indeksinin DEA ve KHA ayırımında kullanılabileceği belirtilmekle birlikte sTfR için odds oranı 22.9, sTfR/log ferritin indeksi için odds oranı 9.5 olmasına dayanarak sTfR'nin tek başına sTfR/log ferritin indeksinden daha etkili olduğu gösterilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda da DEA olan hastaların sadece %41,4'ünde sTfR/logferritin indeksi 2'nin üstünde, %30'unda 1-2 arasında iken %28,6'sında ise 1'in altındaydı. KHA olan hastaların ise %64,3'ünde 1'in altında, %33,9'unda 1-2 arasında, %1,8'inde 2'nin üstündeydi. DEA ve KHA olan gruplar arasında bu oran karşılaştırıldığında ise sTfR/log ferritin indeksi DEA grubunda ortalama 1,5 iken KHA grubunda 0,8 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Yapılan farklı çalışmalarda DEA varlığını belirlemede sTfR düzeyi için farklı kesim noktaları belirlenmiştir. sTfR ve sTfR/log ferritin indeksinin DEA tanısındaki yerinin araştırıldığı 9 ayrı çalışmanın değerlendirilmesinden oluşan Koulaouzidis A. ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede bulunan sTfR kesim noktası değerleri ve sTfR, sTfR/log ferritin indeksinin sensitivite ve spesifite analizlerinin sonuçları incelendiğinde sTfR için DEA olanlarda ortalama değer Punnonen ve ark. 1997 yılında yaptığı çalışmada $6,2 \pm 3,5$ mg/L, Suominen ve ark. 2000 yılında yaptığı çalışmada $2,92 \pm 0,76$ mg/L, Hanif ve ark. 2005 yılında yaptığı çalışmada ise $9,68 \pm 2,48$ mg/L bulunmuştur [17]. Bizim çalışmamızda DEA olan hastalarda ortalama sTfR değeri $2,2 \pm 1,3$ mg/L, DEA tanısı için sTfR kesim noktası olarak 1,65 mg/L bulundu. Hastaların %96,8'i aktif kemoterapi almıyor olmasına rağmen sTfR düzeylerinin yapılan farklı çalışmalarda bulunan değerlerden düşük saptanması malignitenin kemoterapiden bağımsız olarak başlı başına sTfR düzeyini düşürücü etkisi olmasına bağlı olabilir. Ayrıca sTfR ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması ve farklı hasta grupları için normal referans aralıklarının net belirlenmemiş olması da bu farklılıklara yol açabilir.

DEA ve KHA ayırıcı tanısında ve DEA ile KHA birlikteliğini göstermede sTfR ve sTfR/logferritin indeks ölçümünün tanısal gücünün incelendiği Infusino I. ve arkadaşları tarafından 2012

yılında yayınlanan bir metaanaliz sonucunda ise sTfR için genel olarak sensitivite %86 (%82-89), spesifite %75 (%71-79) bulunmuştur [16]. Bizim çalışmamızda DEA varlığını göstermede sTfR'nin sensitivitesi %77, spesifitesi %68, ferritinin ise sensitivitesi %57, spesifitesi %76 bulunmuştur. Tanısal doğruluk değerlerine baktığımızda sTfR için 92/126 (%73,0), ferritin için 83/126 (%65,9), odds oranı ise sTfR için 5,832 ferritin için 3,271 olduğu görülmüştür. sTfR için daha önce yapılan diğer çalışmalardan daha düşük sensitivite ve spesifite sonuçlarının bulunması hastaların DEA ve KHA olarak gruplandırılmasında TS değerinin baz alınmasından, kemik iliği incelemesi yapılmamış olmasından ve hasta grubumuzun malignitesi olan hastalardan oluşuyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hepsidin demir metabolizmasındaki anahtar rolünün keşfinden sonra DEA tanısındaki yeri üzerine çok sayıda çalışma yapılan bir moleküldür. İntestinal demir absorpsiyonunu ve makrofajlardan demir salınımını engelleyerek negatif demir dengesi sağlayan hepsidin molekülünün düzeyi demir eksikliği varlığında vücudun artan demir gereksinimine bağlı olarak düşer. Ancak hepsidin aynı zamanda inflamasyon varlığında özellikle IL-6 ve diğer sitokinler aracılığıyla sentezi artan ve kronik hastalık anemisi patogenezinde anahtar rol oynayan bir moleküldür. Pasricha SR ve arkadaşlarının 261 anemik olmayan hastanın serum ferritin, sTfR/log ferritin indeks ve hepsidin konsantrasyonlarını ölçerek hepsidin düzeyinin DEA tanısındaki yerini araştırdığı çalışmada hepsidin için 8 ng/mL sınır alındığında sensitivite %41,5, spesifite %97,6, 18 ng/mL sınır alındığında sensitivite %79,2, spesifite %85,6 bulunmuştur [18]. Ancak bu çalışmada hasta popülasyonu sağlıklı, anemisi olmayan reproduktif dönemdeki kadınlardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda DEA ve KHA olan hastalar arasında hepsidin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı, DEA olan hastalarda hepsidin düzeyinde düşüş olmadığı görülmüştür. Bu durum malignite varlığının hepsidin düzeyinde artışla sonuçlanmasına bağlı olabilir. Kronik hastalıkların seyrinde görülen anemi patofizyolojisinde hepsidin artışına bağlı ortaya çıkan fonksiyonel demir eksikliği önemli bir yer tutmaktadır. Thomas C ve arkadaşları hepsidin düzeyinin DEA ile KHA ayırıcı tanısındaki yerini araştırmışlar ve retikülosit hemoglobin içeriği ile kombine edildiğinde hepsidin düzeyi ölçümünün ayırıcı tanıda kullanılabileceği sonucuna varmışlardır [19]. Goodnough LT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEA varlığında vücudun demir ihtiyacındaki artışa bağlı hepsidin düzeyinde artış olduğu, KHA varlığında ise patogenetik olarak ortaya çıkan sitokinlerin etkisiyle

hepsidin düzeyinde artış olduğu gösterilmiş olup ayırıcı tanıda hepsidin düzeylerinin kullanılabileceği fakat KHA'ya eşlik eden DEA varlığında kullanışlı olmayacağı sonucuna varılmıştır [20]. Bizim çalışmamızda da DEA ve KHA olan hastalar arasında hepsidin anlamlı olarak değişmediği gösterilmiş olup bu sonuç malignitesi olan hastalarda DEA olsada sitokin ilişkili hepsidin artışının daha etkili olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak gastrointestinal sistem malignitesi olan anemik hastalarda DEA ve KHA ayırıcı tanısında sTfR ölçümü ferritin ölçümünden daha sensitif bir yöntem olarak kullanılabilir. sTfR/log ferritin indeksi DEA olan hastalarda sTfR artışı ve ferritin düşüşüne paralel olarak yükselmekte olup malignitesi olan hastalarda bu oran için kesim noktalarının belirlenmesi açısından daha geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir. Hepsidin düzeyi malignitesi olan hastalarda akut faz yanıtı olarak yükseldiğinden KHA'ya eşlik eden DEA varlığını göstermede etkili değildir. sTfR ölçümü sensitivite ve spesifitesi tanı için ideal altın standart olarak kullanılacak bir test olmadığını gösterse de DEA, KHA ayırıcı tanısında ferritinden daha etkili, sensitivitesi ve doğruluk oranı daha yüksek bir yöntem olarak malignitesi olan hastalarda özellikle kronik hastalık anemisine eşlik eden demir eksikliğini göstermede tanısal test olarak tercih edilebilir. Konvansiyonel tetkiklerin ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı ve kemik iliği incelemesi yapılamayacak hastalarda sTfR düzeyine bakılarak, yüksek saptanması durumunda demir tedavisi başlanıp yanıt izlenebilir ancak ölçüm yöntemlerinin standardize edilmesi gerekmekte olup, farklı hasta gruplarındaki kesim noktası değerlerinin belirlenmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Araştırmacıların herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

Etik kurul onayı

Bu çalışma için, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.07.2011 tarih ve 211/2011 karar numarası ile onay verilmiştir.

Yazarların katkısı

PP: çalışmanın tasarımı, verilerin toplanması, istatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesi ve makalenin yazımı, EZ: çalışmanın genel denetimi, yazının düzenlenmesi ve bilimsel açıdan eleştirel değerlendirilmesi, FB: rutin tetkikler dışında sTfR ve hepsidin düzeylerinin laboratuvar analizlerini gerçekleştirdi; sTfR/log ferritin indeksi hesaplamalarını yaptı, BC: çalışma fikrinin oluşumuna katkı sağladı; yazım sürecinde bilimsel değerlendirme ve düzenlemelerde yer aldı, SA:

çalışmanın planlanmasında destek verdi; yazının gözden geçirilmesi ve bilimsel katkı sağlanması süreçlerine katıldı, EA: akademik danışmanlık sağladı ve araştırmanın genel yönlendirilmesine katkıda bulundu.

Kaynaklar

1. Ge JN, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Gu YC. Investigation of tumor related anemia in 10,218 patients with cancer in the digestive system. *Chin J Gastrointest Surg* 2011; 14: 340-2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-29.
3. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. The physiological significance of circulating transferrin receptors. In: Ailen L, King J, Lönnerdal B, eds. New York: Plenum Press; 1994. p.119-26.
4. Fleming DJ, Jacques P, Tucker K, Massaro J, Wilson P. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 638-46.
5. Joosten E, Van Loon R, Bilen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans W. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anaemia. *Am J Hematol* 2002; 69: 1-6.
6. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011.
8. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
9. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron-regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-6.
10. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1906-10.
11. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689-92.
12. Suominen P, Mottonen T, Rajama A, Irjala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1016-20.
13. Wians FH Jr, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 112-8.
14. Lee MH, Park E, Lee J, et al. Cutoff values of serum ferritin and TIBC saturation for the evaluation of gastrointestinal neoplasms in adult anemic patients. *Int J Hematol* 2012; 96: 214-21.
15. Berlin T, Meyer A, Rotman P, Natur A, Levy Y. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 96-8.
16. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia: a meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 642-9.
17. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 345-52.
18. Pasricha SR, McQuilten Z, Westerman M, Keller A, Nemeth E, Ganz T, Wood E. Serum hepcidin as diagnostic test of iron deficiency in premenopausal female blood donors. *Haematologica* 2011; 96: 1099-105.
19. Thomas C, Kobold U, Thomas L. Serum hepcidin-25 in comparison to biochemical markers and hematological indices for the differentiation of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 207-13.
20. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion* 2012; 52: 1584-92.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).