

## DEMİR EKSİKLİĞİ TANISINDA SERUM TRANSFERRİN RESEPTÖRÜ

Zümrüt Uysal\* • Vildan Çulha\*\* • Şükrü Cin\*\*\*

### ÖZET

Kırkdört demir eksikliği anemili hastanın serum transferrin reseptör (sTfR) düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüş, ortalama değerin 47.85–28.00 nmol/L olduğu, normal değerlerden (8.7–28.1 nmol/L) oldukça yüksek olduğu görülmüştür. sTfR konsantrasyonu yaş ve cinse göre değişiklik göstermemektedir. Serum ferritin düzeyi 10 ng/ml'in üzerinde olan dokuz hastada (%20) sTfR 29.35–9.90 nmol/L gibi yüksektir ve demir eksikliği vardır. Ferritinin sTfR ile korelasyonu bulunmamış, akut faz reaktanı olarak sedimentasyon hızı ile korelasyonu olduğu görülmüştür. sTfR-F indeksi (sTfR/log ferritin) hesaplanması, akut enfeksiyon varlığında bile organizma demir metabolizmasının değiştiğini, demir ihtiyacının azaldığını göstermesi açısından yararlıdır. Sadece demir eksikliği olanlarda sTfR indeksi 112.21–150.11 iken, enfeksiyonla birlikte demir eksikliği olduğunda 35.94–51.01 şeklindedir ( $p < 0.001$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, Serum transferrin reseptörü

### SUMMARY

#### *The Serum Transferrin Receptor In The Diagnosis Of Iron Deficiency*

The serum transferrin receptor (sTfR) concentration has been measured by an ELISA method in 44 patients with iron deficiency anemia, and the mean level has been found as 47.85–28.00 nmol/L, a value quite above the normal range which is 8.7–28.1 nmol/L. The sTfR concentration does not change with age and sex. In nine (20%) of the 44 patients whose serum ferritin level is above 10 ng/ml, sTfR is high (mean level–standard deviation; 29.35–9.90 nmol/L), and those patients have iron deficiency. The serum ferritin level is not found to correlate with sTfR, but it shows significant positive correlation, like an acute phase reactant, with the erythrocyte sedimentation rate. The calculation of the sTfR-F index (sTfR/log ferritin) is useful in that it can show, even in the presence of an acute infection, the change in the iron metabolism of the organism and the reduction in iron need. The mean sTfR index value is significantly higher in patients with only iron deficiency than in patients with iron deficiency along with infection (112.21±150.11 vs 35.94–51.01;  $p < 0.001$ ).

**Key Words:** Iron deficiency anemia, Serum transferrin receptor

Demir eksikliği anemisi, dünyada en yaygın görülen nutrisyonel anemidir. Demir eksikliği belirtilerinin en ağır olduğu dönem de en fazla gereksinimin olduğu ve eksikliğine uyumun en zor olduğu çocukluk ça-

ğıdır. Erişkin dönemde eritropoez ve diğer metabolik fonksiyonlar için gereken demirin %95'i yaşlı eritrositlerin yıkımı ile sağlanıp, sadece %5'inin besinle dışarıdan alınması gerekirken, çocuklarda besinle alınma-

\* Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

\*\* Uz. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

\*\*\* Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

sı gereken demir günlük eritropoez gereksiniminin %30'udur. Yaşlı eritrositlerin yıkımından sadece %70'i karşılanabilir. Bu nedenle çocuklarda besindeki eksiklikler, erişkinlere göre çok daha kolay olarak demir eksikliğine yol açmaktadır (1).

Gelişmekte olan ülkelerde; bitkisel kaynaklı düşük proteinli besinle alınan inorganik demirin daha fazla tüketilmesi, bunun emiliminin, etle alınan hem demirine göre azlığı ve besin içeriğinden önemli ölçüde etkilenmesi, demir eksikliğinin oldukça yaygın görülmesine neden olmaktadır (1,2). Beslenmesi daha çok bitkisel kaynaklı besinlere dayanan ülkemizde de demir eksikliği önemli bir sorundur (3).

Çocuk polikliniklerine başvuran hastaların çoğunluğunu enfeksiyon hastalıkları oluşturmakta ve bu çocukların büyük bir kısmında da birlikte demir eksikliği anemisi görülmektedir. Enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında, interlökin 1 (IL1), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi çeşitli sitokinlerle yönlendirilen akut faz cevabı olur (1,4). Bu sitokinlerin eritropoezi baskılayıcı etkileri yanında, retikuloendotelial sistemde demir blokajı ve demir emiliminin engellenmesi gibi eritropoeze demir verilmesini azaltıcı etkileri de vardır. IL1, TNFa (4), IL6 (5), IL4 ve IL13'ün (6) makrofaj kaynaklı demirin salınımını azaltıp depolanmasını artırdıkları, ferritin düzeyini yükselttikleri gösterilmiştir. Ayrıca enfeksiyonlar da oluşan süperoksit ve hidrojen peroksidin de, demir regülatuar protein'in (IRP), demir responsive element'lere (IRE) bağlanmasını azaltarak, demir metabolizmasına olumsuz etkileri de bilinmektedir (4). Akut faz yanıtında artan birtakım plazma proteinleri (başlıca da fibrinojen) sedimentasyon hızının artmasına yol açar (7). Ferritinin de enfeksiyon enflamasyon sitokinleri ile düzeyinin değişmesi, akut faz reaktanı gibi davranması nedeniyle, organizma demir deposunu doğru olarak yansıtmadaki önemi azalmıştır (1,4,8).

Enfeksiyonu, enflamasyonu olan çocuklarda bu nedenle, demir eksikliğinin olup olmadığını söylemek için, normalde kullanılan laboratuvar testleri yetersiz kalmaktadır (8,9). Serum transferrin reseptörünün (sTfR) 1986 yılında Kohgo ve arkadaşları tarafından tanımlanması ve serum düzeyinin sensitif bir immünojenik testle ölçülmesinin, demir eksikliği araştırmalarında önemli katkısı olmuştur (9).

Hücreler, transferrin ile gelen demiri, yüzeylerinde bulunan transferrin reseptörü yolu ile alırlar. Transferrin reseptörü bir 95 kDa proteindir ve disülfid bağları ile birleşen iki subunitten yapılmıştır. Transferrinle birlikte TfR genomu, üçüncü kromozomda yerleşmiş-

tir. Eritrositler haricinde tüm hücrelerde TfR bulunur. Hücre yüzeyinde bulunan TfR sayısı hücrenin demir ihtiyacını yansıtır. Diferrik transferrin, TfR'ne bağlanır ve hücre membranına tutunur. Membranda oluşan endositik vezikül ile hücreye alınan diferrik transferrin-transferrin reseptör kompleksinin demiri, endozomun asidifikasyonu ile hücreye verilir. Demiri boşalmış apotransferrin-transferrin reseptör kompleksi tekrar hücre yüzeyine döner (1,4,9,10).

Transferrin reseptörünün bir sitozolik, bir de transmembran parçası bulunmaktadır. Proteolitik yıkımla membran reseptörünün sitozolik kısmından ayrılan reseptör parçası serumdaki transferrin reseptörünü oluşturur. Serumda ölçülen sTfR, 85 kDa moleküller ağırlıkta ve transferrinle kompleks haldedir. sTfR serum konsantrasyonunun organizmadaki total sTfR kütesini yansıttığı gösterilmiştir. Serumdaki TfR'nin major kaynağı kemik iliği eritropoetik hücreleri (%80) ve dolaşımdaki retikülositlerdir. Karaciğer ve plasenta gibi fazlaca sTfR içeren diğer dokuların, serum sTfR havuzuna katkısı azdır. Bu nedenle sTfR direk olarak eritropoetik aktiviteyi ve fonksiyonel demir gereksinimini göstererek, organizmanın demir durumu hakkında objektif bir ölçüm sağlamaktadır (9,10,11). Demir eksikliği olduğunda sTfR yükselmektedir. Özellikle çocuk yaş grubunda, kolay, doğru ve enfeksiyondan ve enflamasyondan etkilenmediği belirtilen (10) sTfR gibi bir parametrenin kullanılabilir olması, özellikle bu çağın önemli bir sorunu olan demir eksikliğinin erken tanı ve tedavisine büyük katkı sağlamaktadır.

Biz de bu çalışmada, demir eksikliği anemisi olan hastalarda, aşağıda sıralanan sorulara yanıt bulmak amacıyla, serum transferrin reseptör düzeylerini ölçtük. Bu çalışmanın amaçlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

- 1- Demir eksikliği anemisi olan hastalarda serum transferrin reseptör düzeyleri nedir?
- 2- Demir eksikliği anemisinde, sTfR bugüne kadar yararlandığımız diğer kan parametreleri ile nasıl bir korelasyon göstermektedir?
- 3- Ferritin yüksekliği ile sTfR ilişkisi ve son olarak sTfR-F indeks olarak tanımlanan sTfR/log Ferritin'in (8) demir eksikliği ile birlikte enfeksiyon olduğunda, demir eksikliği tanısına katkısı nedir? Organizmanın demir ihtiyacını belirlemede sTfR-F indeks tayini önemli midir?

## MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışma; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Pediatrik Hematoloji polikliniğine sadece so-

lukluğu nedeniyle tetkik için getirilen veya genel poliklinikte görülüp, otit, üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, stomatit, basit üriner sistem enfeksiyonu gibi tanılar alıp, bu arada anemisi fark edilerek hematoloji polikliniğine sevk edilen, demir eksikliği anemisi tanısı konulan 44 hastada yapılmıştır. Hastaların en küçüğü beş aylık, en büyüğü 16 yaşındadır.

Hastalardan; tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi (PY), serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin düzeyi, sedimentasyon hızı ve serum transferrin reseptörü ölçümleri için, sabah aç karnına, hiçbir tedavi verilmeden venöz kan alınmıştır. Serum transferrin reseptörü analizi için, alınan karnın serumu ayrılıp, sonra çalışılmak üzere -70 °C de saklanmış, diğer tetkikler aynı gün içinde sonuçlandırılmıştır.

Hastaların hiçbirinde organizma demir durumundan bağımsız olarak sTfR düzeyini azalttığı bildirilen aplastik anemi (11,12), artırdığı bildirilen hemolitik anemi (11,12), hematolojik malignite (11,13,14), megaloblastik anemi (15) yoktur.

Örneklerin analizi: Hastaların kan sayımları Coulter Counter CT ile otomatik olarak yapılmış, serum demiri, transferrin/TDBK demir tayini metoduna göre manuel olarak ölçülmüştür. Transferrin saturasyonları; SD/TDBKx100 olarak hesaplanmıştır. Serum ferritin düzeyi Immulite Ferritin ile Immulite otomatik analiz cihazında (Immulite Ferritin Euro/DPC Ltd, United Kingdom) ölçülmüştür. Serum transferrin reseptör tayini R and D System Inc, Minneapolis, MN, USA) Quantikine InVitro Diagnostik kitleri (Catalog Number DTFR1) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatistiksel analizler: Verilerin analizi AÜTF Biyoistatistik bölümünde yapılmış, grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında Student t testi, ferritin karşı-

laştırılmaları için Mann Whitney U-testi kullanılmıştır (15a).

## BULGULAR

Kırkdört anemili hastanın yaş ortalaması 4.45-4.51 yıl ve 30'u erkek, 14'ü kızdır. Hastaların kan sayımı, transit ve depo demir durumunu gösteren parametreler açısından sonuçları Tablo 1 ve 2'de görülmektedir. Hastaların hepsinde yüksek RDW ile birlikte hipokrom mikrositer anemi vardır. Bilindiği gibi hipokrom mikrositer anemi olduğunda, demir eksikliğini talasemi taşıyıcılığından ayırdetmede RDW; serum ferritini, transferrin saturasyonu, hatta serum demirinden daha duyarlıdır ve ayırıcı tanıda ilk basamak olarak kullanılmaktadır (16) (Tablo 1). Hastalarda ikinci basamak olarak yapılan serum demir profilinde görüldüğü gibi, serum demirinde düşme, total demir bağlama kapasitesinde artma ve transferrin saturasyonunda düşme bu hastaların hepsinde demir eksikliği anemisi olduğunu göstermiştir (Tablo 2).

Demir eksikliğinde, anemi geliştiği zaman, organizma demir depolarını gösteren serum ferritini de azalmıştır. Çocukluk yaş grubunda 12 ng/ml altında ferritin, demir depolarının azaldığını, demir eksikliği olduğunu göstermektedir (16). Bizim laboratuvarımızda ferritin analizinde kullanılan ticari kit'in referans aralığı 9-370 ng/ml olarak belirtilmektedir. Biz de 10 ng/ml altında ferritini, düşük kabul etmekteyiz. Tablo 2'de görüldüğü gibi, demir eksikliği olan 44 hastanın serum ferritin düzeyi ortalaması normal bulunmuştur (13.93-31.88 ng/ml). Hastaların ferritin sonuçları çok geniş bir dağılım göstermiştir (1.20-193 ng/ml, %20'si>10). Bu kadar geniş dağılım gösteren ve pek çok hastada demir eksikliği olduğu halde yüksek bu-

**Tablo 1: Hastaların kan sayımı sonuçları (ortalama ± standart sapma) ve çocuklarda demir eksikliğini gösteren sınırlar**

	Hastalarda	Demir Eksikliğinde (16)
Hemoglobin (g/dl)	9.32±1.34	<10.7
Eritrosit sayısı (milyon/mm <sup>3</sup> )	4.39±0.61	
OEV (fl)	67.41±8.00	<70
RDW (%)	17.93±2.78	>14.5

**Tablo 2: Hastaların demir durumu**

Demir durumunu gösteren parametreler	Hastalarda*	Demir Eksikliğinde (16)
SD (mg/dl)	38.70±24.00	
TDBK (mg/dl)	612.98±148.91	
TS (%)	6.68±4.63	<16
Ferritin (ng/ml)	13.93±31.88	<10
sTfR (nmol/L)	47.85±28.00	>28.1**

\* Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

\*\* Normalin üst sınırı

**Tablo 3: Yaş ve cinsiyetin sTfR'ne etkisi (Hastaların değerleri ortalama±standart sapma olarak verilmiştir).**

	3 yaş ve altı	3 yaş üstü	Kız	Erkek
n	27	1	14	30
sTfR (nmol/L)	46.09±16.01	50.63±40.94	60.63±42.60	41.88±15.26
P	>0.05		>0.05	

lunan ferritinin, demir eksikliği tanısında yararının az olduğu görülmüştür.

Kırkdört hastanın serum transferrin reseptör ortalaması ise 47.85–28.00 nmol/L'dir (Normal referans aralığı 8.7-28.1 nmol/L). Hastalarda sTfR düzeyinin, 1.5-2 kat kadar yükselmiş olması ile sTfR'nin demir eksikliğini çok iyi şekilde yansıttığını söyleyebiliriz (Tablo 2).

sTfR'nin yaş ve cinse göre değişmediği belirtilmektedir (8-11). Gruplarda hasta sayıları az olmasına rağmen, 3 yaş ve altı (n=27) ile 3 yaş üstü (n=17) hastaların sTfR ortalamaları sırasıyla 46.09–16.00, 50.63–40.94 olarak karşılaştırılmış ve farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu görülmüştür (p>0.05). Kızların (n=14) sTfR düzeyi ile erkeklerin (n=30) sTfR düzeyi ortalamaları sırasıyla 60.63–42.60, 41.88–15.26'dır ve fark yine önemsizdir (p>0.05) (Tablo 3).

Serum transferrin reseptör düzeyinin, bugüne kadar kullandığımız diğer parametrelerle korelasyonunu araştırdığımızda, Tablo 4'de gösterilen bulguları elde ettik. Beklendiği gibi sTfR hemoglobin, MCV ve SD ile negatif ve anlamlı korelasyon gösteriyordu. Bunlar ne kadar düşükse, sTfR o kadar yükselecekti. RDW ile ise anlamlı pozitif korelasyonu vardı. Demir eksikliğinde RDW yüksektir, sTfR de yüksek bulunmuştur ve fonksiyonel demir eksikliğinin en iyi göstergesi olarak tanımlanan, bu çalışmada da doğrulanan sTfR yüksekliğinin, beklendiği şekilde RDW ile pozitif korelasyonu anlamlıdır. Ferritinle sTfR arasında ise, anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni ferritinin sadece demir depolarını yansıtmaması, aynı zamanda enfeksiyona ve enflamasyona yanıt olarak yükselen bir akut faz proteini olmasıdır. Ferritinin diğer parametrelerle korelasyon analizi yapıldığında sadece sedimentasyonla anlamlı pozitif korelasyon göstermesi de akut faz proteini özelliğini bu çalışmada doğrulamaktadır.

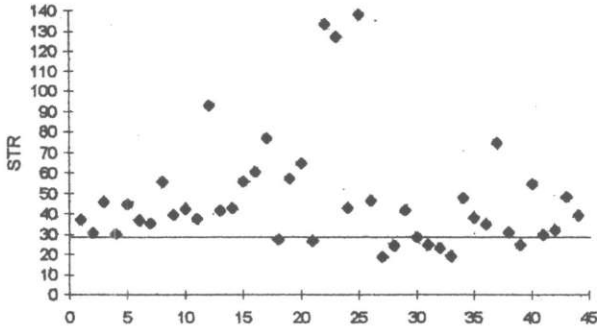
Bu çalışmanın bir amacı da, demir eksikliği anemisi akut enfeksiyonla birlikte olduğunda, kan parametrelerinde değişiklik olup olmadığını, enfeksiyona rağmen sTfR'nün demir eksikliğini gösterip gösterme-

diğini araştırmaktır. Kırkdört hastanın sTfR değerlerinin tek tek görüldüğü şekil 1'i incelediğimizde, bazı hastalarda sTfR düzeyinin normal düzeyin 3-4 katına kadar yükseldiğini, bazılarında daha düşük olduğunu, 9 hastada da normal değerler içine girdiğini görmekteyiz. Bu 9 hastaya baktığımızda, hepsinin enfeksiyonlu olan ikinci gruptaki 19 hastanın içinde olduğunu gördük ve ferritin düzeyleri de 10 ng/ml'in üzerindedir. Bunların sTfR düzeyi ortalaması 29.35–9.90 nmol/L bulundu. Tablo 5'de görüldüğü gibi serum ferritin düzeyleri 10 ng/ml'in altında olan hastaların sTfR düzeyi ortalaması 52.60–29.23 nmol/L bulundu ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). Hastaların tümü ele alındığında sTfR ile ferritin arasında korelasyon bulunmazken, ferritini 10 ng/ml'in altındakilerin sTfR düzeyi ile ferritini 10 ng/ml'in üstünde olanların sTfR düzeyleri arasında anlamlı farklılığın olması önemli bir bulgudur. Enfeksiyonda sedimentasyon gibi ferritin de akut faz reaktanı olarak yükseldiğinde, sTfR'nün de etkilendiği görülmektedir.

Hastaları demir eksikliği anemisi dışında sağlıklı olanlar (25 hasta), demir eksikliği anemisine ek olarak akut enfeksiyonu olup, sedimentasyon hızları 20 mm/saat'nin üzerinde olanlar (19 hasta) diye iki gruba ayırdığımızda, sonuçlar ve karşılaştırmalar tablo 6'da görülmektedir. İkinci grupta MCV, TDBK, TS daha yüksektir ve bu yönlerden gruplar arasındaki fark anlamlıdır. Serum ferritin düzeyi birinci grupta 4.44–8.36 ng/ml iken, ikinci grupta 26.41–45.22 ng/ml olmuş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur

**Tablo 4: Hastalarda serum transferrin reseptör düzeyi ile diğer kan parametrelerinin korelasyonu**

Parametre	Median	r	P
Hb (g/dl)	9.45	-.4652	<0.01
MCV (fl)	66.40	-.4496	<0.01
RDW (%)	17.35	+.3374	<0.05
SD (mg/dl)	3.00	-.4222	<0.01
Ferritin (ng/ml)	3.20	-.2043	>0.05



Şekil 1: 44 hastada serum transferrin reseptörü (STR) düzeyi dağılımı.

( $p < 0.01$ ). Burada da yine ferritinin demir durumunu belirlemede (enfeksiyon varlığında) iyi bir parametre olmadığını görüyoruz. sTfR ise hem 1. grupta hem 2. grupta yüksektir. Hastalarda enfeksiyon olsa da, sTfR demir eksikliğini göstermektedir. Fakat enfeksiyondan etkilendiği de görülmektedir. Sadece demir eksikliği olanlarda sTfR 56.94–32.52 nmol/L iken, demir eksikliği olan hastada enfeksiyon olduğunda 35.88–14.02 nmol/L olduğu görülmüştür. İki grup arasındaki fark da anlamlıdır ( $p < 0.01$ ) (Tablo 6, şekil 2).

Son olarak enfeksiyonun demir metabolizmasına, organizma demir durumuna etkisini Punnonen ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde araştırdığımızda (8) sTfR /log ferritin her iki grupta da değerlendirildi. Birinci grupta sTfR indeksi (112.21–150.21 iken ikinci grupta 35.94–51.01 gibi oldukça farklı olarak bulundu ( $p < 0.01$ ) (Tablo 6, şekil 3). Enfeksiyon varlığında demir eksikliğini net olarak ayırttığını gördüğümüz sTfR'nün, ferritin logaritması ile oranlandığında daha çarpıcı olarak organizmanın gerçek demir ihtiyacını yansıtacağı gösterildi.

Tablo 6: Sadece Demir eksikliği anemisi (I. grup) ve enfeksiyonla birlikte demir eksikliği anemisi olan (II. grup) hastaların kan değerleri

Parametre	Grup I (n=25)	Grup II (n=19)	P
Hb (g/dl)	9.14±1.18	9.56±1.52	>0.05
KK (mil/m <sup>3</sup> )	4.58±0.56	4.14±0.59	<0.05
MCV (fl)	63.52±5.76	72.53±7.76	<0.001
RDW (%)	18.30±2.69	17.44±2.89	>0.05
SD (µg/dl)	34.84±25.86	43.79±20.89	>0.05
TDBK (µg/dl)	671.75±126.46	538±144.51	<0.01
TS (%)	4.88±2.96	8.95±5.39	<0.01
Ferritin (ng/ml)	4.44±8.36	26.41±45.22	<0.001
sTfR (nmol/L)	56.94±32.52	35.88±14.2	<0.01
sTfR - F indeksi	112.21±150.11	35.94±51.01	<0.001

Tablo 5: Hastalarda serum ferritin düzeyine göre sTfR düzeyleri

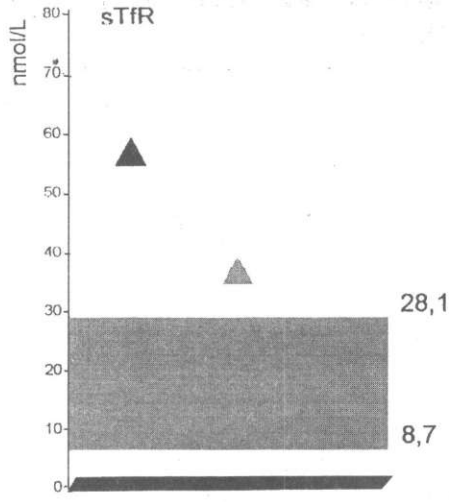
	Ferritin > 10 ng/ml (n=9)	Ferritin < 10 ng/ml (n=35)
sTfR (nmol/L)	29.35±9.96	52.60±29.23
	$p < 0.05$	

## TARTIŞMA

Demir eksikliğinin en belirleyici testi, altın standart olarak tanımlanan, Prussian mavisi ile boyanmış kemik iliği aspirasyon yaymalarında demirin olmadığı gösterilmesidir (8,17). Fakat invaziv, ağrılı, pahalı ve zaman alıcı bu işlemin, rutin olarak yapılması mümkün değildir. Bunun yerine, metabolik, transit ve depo havuzunu ölçen testler kullanılmaktadır.

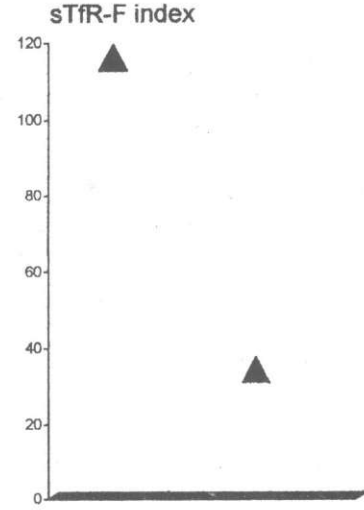
Demir eksikliğinde, eritrosit yapımı için gereken demir yeterli değilse, depolar boşalmışsa, hemoglobin düşmektedir ve hipokrom mikrositer anemi görülmektedir. Demir profilinde de, serum demiri düşer; TDBK artar; transferrin saturasyonu azalır. Demir deposunu gösteren serum ferritin düzeyidir. Ferritin normal değerlerin altında ise (<10 ng/ml) demir eksikliği anemisi olduğuna karar vermek zor değildir. Fakat ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı da olduğu için, enfeksiyona yanıtta, hatta bu çalışmada olduğu gibi akut enfeksiyonlara yanıtta da yükselmektedir. Enfeksiyonda hangi ferritin düzeyinin düşük kabul edileceği çok tartışmalıdır. Literatürde 220 µg/L ferritin düzeyi olduğu halde demir eksikliği olan hasta bildirilmiştir (17). Bizim hastalarımız arasında da 193 ng/ml ferritin düzeyi olduğu halde, serum transferrin reseptörü





- ▲ Demir eksikliği anemisi  $56,94 \pm 32,52$   
 ▲ Demir eksikliği anemisi + Enfeksiyon  $35,88 \pm 14,02$

**Şekil 2:** Demir eksikliği anemisi ve enfeksiyon ile birlikte demir eksikliği anemisi olan gruplarda sTfR konsantrasyonları ortalamaları. (Gölgelenmiş alan sTfR için normal sınırları göstermektedir.)



- ▲ Demir eksikliği anemisi  $112,21 \pm 150,11$   
 ▲ Demir eksikliği anemisi + Enfeksiyon  $35,94 \pm 51$

**Şekil 3:** Demir eksikliği anemisi ve enfeksiyon ile birlikte demir eksikliği anemisi olan gruplarda sTfR indeks (sTfR/log ferritin) değerlerinin ortalamaları.

41.70 nmol/L şeklinde demir eksikliği gösteren hasta vardır.

Son yıllarda demir eksikliği tanısını, kemik iliğinin demir boyası ile incelenmesi kadar duyarlı şekilde gösteren sTfR ölçümü gündeme gelmiş, özellikle kronik enfeksiyon anemilerini aydınlatmada çok yol gösterici olmuştur.

Serum transferrin reseptör konsantrasyonu demir eksikliğinde yükselmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, kemik iliği demir boyası ile demir eksikliği kanıtlanmış hastalarda sTfR de yüksek bulunmuş (8) ve sTfR'nün demir eksikliğinin iyi bir göstergesi olduğu doğrulanmıştır (8,9,10). Bizim çalışmamızda da demir eksikliği anemisi olan 44 hastada sTfR yüksek bulunarak, demir eksikliğini iyi bir şekilde yansıttığı görülmüştür.

Çocuk yaş grubunda sTfR ile yapılan az sayıda çalışma vardır. Kanada'dan bildirilen 485 sağlıklı bebekte sTfR düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada; sTfR'nün erişkin hastalarda bildirildiği şekilde (8,9,10,11), bizim çalışmamızda da olduğu gibi, yaş ve cinsle değişmediği, enfeksiyondan etkilenmediği, doku demir eksikliğinin duyarlı, kantitatif bir ölçümü olduğu belirtilmektedir (18). Tayland'da 1861 anemik çocukta; Hb, ferritin ve sTfR ölçülmüş, anemi varken sTfR'nün yükseldiği, ferritinin ise yükselmediği, enfeksiyon

varlığında ferritinin tanısal değerinin az olduğu, sTfR'nün en iyi Hb ile korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır (19). Çocuklarda (57 çocukta) sTfR ile yapılan bir çalışmada da pubertal gelişim sırasında demir depolarının azalmasını en iyi gösteren parametrenin sTfR/ferritin oranı olduğu yolunda sonuç elde edilmiştir. Demir tedavisi ile bu parametrenin normale dönmesini yazarlar, sTfR ve ferritinin eritropoezden çok organizmanın demir durumunu göstermesine bağlamışlardır (20). Malarya enfeksiyonu olan 0.5-16 yaş grubunda 40 çocukta sTfR çalışılmış ve bunun demir durumunu göstermede, ferritine göre çok daha duyarlı bir indeks olduğu ileri sürülmüştür (21). Bu çalışmaların hepsinde sTfR düzeyleri ve birimleri oldukça farklı olduğu için, sTfR normal değerlerinin, kullanılan ticari kit ile aynı laboratuarda normal sağlıklı kişilerin incelenmesi ile belirlenebileceği kanaatine varılmıştır.

Diğer kan parametreleri ile sTfR korelasyonu araştırıldığında, sonuçlarımızın beklenene ve literatüre uygun olduğu görülmüştür. Tamamen sağlıklı kişilerde sTfR, ferritinle de korelasyon göstermektedir. Ferritin azalırken sTfR artmakta ve sTfR, hafif doku demir eksikliğini (marjinal demir eksikliği) bile yansıtan değerli bir parametre olarak bildirilmektedir (22).

Serum transferrin reseptör konsantrasyonunun ölçümü, en fazla enfeksiyon ve enflamasyon durumlara

rında yol gösterici olmaktadır. En zor durum, kronik enfeksiyon anemisinin demir eksikliğinden ayırdedilmesidir. Bu durumda sTfR demir durumundan bağımsız olarak yükselmekte midir? Bu konuda yapılan çalışmalar, kemik iliği incelemeleri ile de desteklendiğinde, sTfR'nün kronik enfeksiyon anemisinde yükselmediği, sadece demir eksikliğinde yüksek bulunduğu, fakat demir eksikliği kronik enfeksiyonla birlikte ise sTfR'nün yüksek olduğu gösterilmiştir (8,10). Kronik enfeksiyon anemisinde; demir eksikliği olmadan sTfR de yükselme olmamaktadır. Çalışmamızda, demir eksikliği ile birlikte akut enfeksiyonlu hastalarda, yüksek sTfR değeri ile demir eksikliği olduğu gösterilmiştir (ferritinleri ve sedimentasyon hızları yüksek). Fakat sTfR konsantrasyonlarının, enfeksiyonu olmayan demir eksikliklerine göre önemli derecede düşük olması, sTfR'nün enfeksiyondan etkilendiği izlenimini vermiştir. Ayrıca serum ferritin konsantrasyonu 10 ng/ml'in üzerinde olan hastalarda da sTfR'nün önemli derecede farklılık göstermesi de yine bu kanıyı güçlendirmektedir.

Ferritinle sTfR'nün birlikte yorumlandığı, sTfR/log ferritin hesabı ile sTfR-F indeks olarak belirtilen parametrenin (8) gerçekten çok yararlı olduğu görülmüştür. Enfeksiyonu olan demir eksikliği anemili hastalarımız-

da çok önemli derecede ( $p<0.001$ ) (tablo 6, şekil 3) farklılık göstermesi, demir durumunu ve enfeksiyonu birlikte yansıtan iki değişkenin birleştirilmesi, sTfR ölçümüne daha da değer katmaktadır. Bu durumda sTfR yüksek olsa bile sTfR-F indeksi düşük ise bu, organizmanın o sırada demire gereksiniminin fazla olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Enfeksiyonlarda demir metabolizmasındaki değişikliğin, enfeksiyon geçse bile bir süre devam ettiği bilinmektedir (7). Demiri organizmanın gerçekten demire ihtiyacı olduğu ve onu eritropoizde kullanabileceği zaman vermenin, yani enfeksiyon tamamen geçtikten sonra demir tedavisi yapmanın doğruluğu bir kez daha ortaya çıkmıştır. Enfeksiyonu olan demir eksikliği anemili hastalarda, enfeksiyon geçtikten sonra aynı parametrelerin tekrar çalışılması ile bu konunun aydınlatılması planlanmıştır. Araştırmamız devam etmektedir. Hasta sayıları arttıkça, daha kesin yorumlara varılabilecektir.\*

*\* Bu çalışmada katkılarından dolayı Biyoistatistik BD'dan Nazmiye Kurşun'a, Hematoloji laboratuvarımızdan Nurcihan Yeşil ile Hafize Gökçe'ye ve Moleküler Patoloji BD'dan Ömer Uzunali'ye teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

1. Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 423-38.
2. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. Seminars in Hematology 1998; 35:27-34.
3. Cin Ş, Çavdar A, Arcasoy A. Değişik ekonomik koşullarda çocuk ve gençlerde iz elementlerin incelenmesi (çinko, demir, bakır ve magnezyum). Ankara: Nuray Matbaası, 1978.
4. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. Seminars in Hematology 1998; 35:35-54.
5. Cazzola M, Ponchio L, Benedetti F ve ark. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. Blood 1996; 87:4824-30.
6. Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13. The Journal of Immunology 1997; 158:420-5.
7. Abshire TC. The anemia of inflammation. Pediatric Clinics of North America 1996; 43:623-37.
8. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 1997; 89:1052-7.
9. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. The physiological significance of circulating transferrin receptors. Allen L, King J, Lönnnerdal B, eds. New York: Plenum Press, 1994:119-26.
10. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. Clinical Chemistry 1997; 43:1641-6.
11. Huebers HA, Beguin Y, Pöotrakul P ve ark. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. Blood 1990; 75:102-7.
12. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. J Lab Clin Med 1989; 114:368-77.
13. Klemow D, Einsphar D, Brown TA ve ark. Serum transferrin receptor measurements in hematologic malignancies. American Journal of Hematology 1990; 34:193-8.
14. Beguin Y, Lampertz S, Groote D ve ark. Soluble CD23 and other receptors (CD4, CD8, CD25, CD71) in serum of patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1993; 7:2019-25.

15. Carmel R, Skikne BS. Serum transferrin receptor in the megaloblastic anemia of cobalamin deficiency. *Eur J Haematol* 1992; 49:246-50.
- 15a. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Birinci baskı. Ankara: Çağ Matbaası, 1987.
16. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43:599-622.
17. North M, Dallalio G, Donath AS ve ark. Serum transferrin receptor levels in patients undergoing evaluation of iron stores: Correlation with other parameters and observed versus predicted results. *Clin Lab Haem* 1997; 19:93-7.
18. Yeung GS, Zlotkin SH. Percentile estimates for transferrin receptor in normal infants 9-15 mo of age. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:342-6
19. Kuzion MD, Madriaga JR, Desnacido JA ve ark. Iron status of Filipino infants and preschoolers using plasma ferritin and transferrin receptor levels. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27:343-9.
20. Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: The transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. *Pediatr Res* 1997; 41:224-8.
21. Kuvibidila S, Mark JA, Warriar RP ve ark. Soluble transferrin receptor as an index of iron status in Zairian children with malaria. *J Trop Med Hyg* 1995; 98:373-8.
22. Zhu YI, Haas JD. Response of serum transferrin receptor to iron supplementation in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 271-5.