

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ, KRONİK HASTALIKLAR ANEMİSİ VE KRONİK HASTALIKLAR ANEMİSİ + DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA SERUM TRANSFERRİN RESEPTÖR DÜZEYLERİ

SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR (s-TfR) LEVELS IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA, THE ANEMIA OF CHRONIC DISEASE and IRON DEFICIENCY ANEMIA + THE ANEMIA OF CHRONIC DISEASE

Mehmet GÜNDOĞDU, Salim B. TEKİN, Hasan KAYA, H. Zeki TONBUL
Mehmet BAYRAMOĞLU, Güngör AKÇAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Bu çalışma, 11-14 Nisan 1996 tarihinde İstanbul'da yapılan Ulusal Hematoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur

Özet

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla serum transferrin reseptörü (s-TfR)'nün doku demir yetmezliğinin belirlenmesinde önemli bir parametre olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışma, s-TfR'ünün demir eksikliği anemisi (DEA) ile kronik hastalıklar anemisi (KHA)'nin ayırımında ve demir eksikliği anemisi ile kronik hastalıklar anemisi (DEA + KHA)'nin birlikte olduğu hastalarda, demir eksikliğini ortaya çıkarmada uygun bir parametre olup-olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı. Hastalar dört gruba ayrıldı. Birinci grubu DEA olan 25 hasta (16 K), ikinci grubu KHA olan 19 hasta (8 K), üçüncü grubu DEA + KHA olan 12 hasta (8 K), dördüncü grubu da 20 (9 K) sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturuyordu. s-TfR ve ferritin ELİSA yöntemiyle belirlendi. DEA grubunda s-TfR 7.57 ± 0.77 $\mu\text{g/ml}$, KHA grubunda 3.58 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$, DEA + KHA grubunda 6.34 ± 0.29 $\mu\text{g/ml}$ ve kontrol grubunda 3.36 ± 0.19 $\mu\text{g/ml}$ bulundu. s-TfR ortalaması DEA olan grupta kontrol grubuna göre yüksekti ($p < 0,001$). DEA olan hastalar KHA olanlarla karşılaştırıldığında da s-TfR düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,0001$). DEA olan grup, DEA + KHA grubunda olan hastalarla s-TfR yönünden karşılaştırıldığında ise, yine birinci grupta s-TfR daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). DEA + KHA olan hastalar s-TfR yönünden KHA ile karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı derecede fark olduğu görüldü ($p < 0,0001$). Sonuç olarak, bu çalışmada s-TfR'nün DEA ile KHA'nin ayırımında ve demir eksikliğini birlikte olduğu KHA'nin tanınmasında önemli, güvenilir ve diğer parametrelere üstün olduğu kanaatine varıldı.

Summary

The studies performed recently have put forward that s-TfR is a significant parameter in the determination of tissue iron deficiency. This study was carried out to determine whether s-TfR can be a suitable parameter in the diagnosis of iron deficiency in patients in whom iron deficiency anemia and the anemia of chronic disease (IDA + ACD) are together and to discriminate iron deficiency anemia (IDA) from the anemia of chronic disease (ACD). Patients were divided into four groups. The first group consisted of 25 (16F) patients with IDA, second group 19 (9F) patients with ACD, third group 12 (8F) patients with IDA + ACD, and fourth group 20 (9F) healthy people as a control group. s-TfR and ferritin were determined by ELISA method. s-TfR was found to be 7.57 ± 0.77 $\mu\text{g/ml}$ in IDA group, 3.58 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$ in ACD group, 6.34 ± 0.29 $\mu\text{g/ml}$ in IDA + ACD group and 3.36 ± 0.19 $\mu\text{g/ml}$ in control group. s-TfR was significantly higher in the group with IDA than that of the control group ($p < 0,001$). s-TfR level was found to be significantly higher when patients with IDA were compared to the patients with ACD ($p < 0,0001$). When the group with IDA was compared to the patients in the group with IDA + ACD in respect to s-TfR, s-TfR was found to be meaningfully higher in the first group ($p < 0,05$). When patients with IDA + ACD were compared to ACD in respect to s-TfR, a significant difference between them was observed ($p < 0,0001$). Finally, it can be concluded that s-TfR is an important, reliable and superior parameter in the discrimination of IDA and ACD, and in the diagnosis of iron deficiency in addition to ACD.

Anahtar kelimeler: s-TfR, Demir Eksikliği Anemisi, Kronik Hastalıklar Anemisi

Key words: s-TfR levels, Iron deficiency anemia, Chronic disease anemia

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Ortalama Değerler ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	DEA (n=25)	KHA (n=19)	DEA +KHA (n=12)	Kontrol (n=20)
Hb (gr/dl)	7.69±1.70	8.90±1.05	8.48±0.87	14.84±1.27
MCV (fl)	67.82±6.73	86.79±8.1	88.66±20.33	89.03±3.86
Demir (µg/dl)	14.60±11.62	37.68±27.31	72.16±53.18	101.40±39.05
TDBK (µg/dl)	534.0±477.43	232.52±90.11	218.66±116.81	333.60±30.52
Ferritin (µg/L)	7.83±2.45	351.00±342.54	56.66±5.16	83.10±16.60
s-TfR (µg/ml)	7.57±0.77*	3.58±0.66**	6.34±0.29***	3.36±0.49****

*p < 0.001 s-TfR yönünden DEA grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; **p < 0.0001 s-TfR yönünden DEA grubu KHA olan grubu ile karşılaştırıldığında; ***p < 0.05 s-TfR yönünden DEA olan grup DEA +KHA ile karşılaştırıldığında; ****p < 0.0001 s-TfR yönünden KHA olan grup DEA +KHA grup ile karşılaştırıldığında
DEA = Demir Eksikliği Anemisi, KHA = Kronik Hastalıklar Anemisi

Giriş

Anemi tanısında en sık karşılaşılan problemlerden biri demir eksikliği anemisi (DEA) ile kronik hastalıklar anemisi (KHA)'nin ayrımıdır (1,2). KHA ile DEA'nin kombine olduğu durumlarda, demir eksikliğini tesbit etmek daha güçleşmektedir. Karaciğer hastalıkları, kronik inflamasyon ve malignite durumlarında serum ferritin düzeyinin uygunsuz olarak artması nedeniyle, bu gibi durumlarda demir eksikliğini tesbit etmek için sıklıkla kemik iliğinin incelenmesi gerekir (2,3). Kemik iliği araştırmaları ise hastaları rahatsız etmesi, değerlendirilme güçlüğü ve pahalı olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Bu nedenle son yıllarda bu hastalarda fonksiyonel demir eksikliğini tanısında s-TfR düzeyi ve dolaşımdaki hipokrom eritrositlerin oranı gibi yeni indikatörler üzerinde durulmaktadır (3-6). Serum ferritin düzeyi cinsler arasında belirgin bir farklılık göstermektedir. Bu nedenle değerlendirme güçlüğü söz konusudur. Halbuki, s-TfR düzeyi normal kadın ve erkeklerde hemen hemen aynıdır (7-11). Serum ferritin aksine, s-TfR'nin inflamasyon ve karaciğer hastalıklarından etkilenmediği bildirilmiştir (3,10,12). Demir durumunun göstergesi olarak s-TfR nin iki önemli avantajı daha belirlenmiştir. Birincisi s-TfR konsantrasyonundaki artış, MCV de azalma veya eritrosit protoporfirinindeki artıştan daha erken ortaya çıkar. İkincisi s-TfR ile fonksiyonel demirde oluşan eksiklik arasında önemli bir ters ilişki vardır (12). Serum ferritininin demir depolarının, dolaşan s-TfR'nün erken doku demir eksikliğini ve hemoglobinin ilerlemiş demir eksikliğini bir ölçüsü olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (13). Çalışmanın amacı KHA, DEA ve DEA +KHA olan olgularda, serum s-TfR düzeylerini tayin ederek ayırıcı tanıda kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma kapsamına İç Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniklerine başvuran toplam 56

anemili hasta alındı. Bu hastaların 25'inde DEA, 19'unda KHA ve 12'sinde KHA +DEA vardı. Sağlıklı 20 kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastalara teşhis klinik hikaye, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkiklerine göre kondu. DEA tanısı klinik hikaye ve fizik muayene bulgularının yanı sıra hemoglobin değerlerinin düşük olması, MCV nin 80 fl nin altında, serum demirinin erkeklerde 50 ug/dl (Normali: 60-170 ug/dl), kadınlarda 40 ug/dl nin altında (Normali: 50-170 ug/dl), TDBK nın 420 ug/dl nin üzerinde ferritinin 10 ng/dl nin altında olmasına göre kondu. Bu kriterlerin hepsinin bir arada bulunduğu hastalar kesin demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi. KHA tanısı ise altta yatan kronik bir hastalığın (Romatoid artrit, tüberküloz, malignite vs.) yanı sıra serum demirinin düşük, hemoglobinin düşük, MCV nin normal veya düşük, TDBK nın normal, ferritinin normal veya yüksek olması kriterlerine dayandırıldı. KHA +DEA olan grupta kemik iliği aspirasyonu yapılarak demir boyası (prusya mavisini) ile boyandı. Son bir ay içinde kan transfüzyonu yapılanlar ile hemolize ait herhangi bir bulgusu (retikülosit artışı, AST, LDH ve indirek bilirübin yüksekliği), renal yetmezlik bulgusu (serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'den yüksek olanlar) olanlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Olguların tamamında kan örnekleri alınarak hemoglobin, MCV Cell Dyn 3500 isimli otomatik kan sayım cihazında; serum demiri, TDBK Hitachi 717 marka otomatik kan analizörü kullanılarak belirlendi. Serum ferritini ve s-TfR düzeylerinin belirlenmesinde ELİSA yöntemi kullanıldı. s-TfR düzeyi için Quantikine TM-Human TfR immunoassay (katalog no:DTFRO) test kiti, ferritin düzeyi için Ferritin Enzyme Immunoassay (katalog no:KIF4053, Medix Biotech Inc.) test kiti kullanıldı. Sonuçların istatistikî açıdan incelenmesinde parametreler arasındaki fark student's t-test ile (GB-STAT version 3.0 bilgisayar paket programı kullanılarak) belirlendi (14,15).

Bulgular

DEA olan grupta yaş ortalaması 36 yıl (yaş aralığı 24-48), KHA olan grupta 57 yıl (yaş aralığı 41-74),

KHA +DEA olan grupta yaş ortalaması 49 yıl olup (yaş aralığı 38-60 idi) ve kontrol grubunda ise 38 yıl (20-56 yıl) idi. DEA' i olan grupta s-TfRnin ortalama değeri 7.57 ± 0.77 $\mu\text{g/ml}$, KHA olan grupta 3.58 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$, DEA +KHA olan grupta 6.34 ± 0.29 $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda 3.36 ± 0.19 $\mu\text{g/ml}$ idi. DEA olan grupta ortalama s-TfR düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti. İstatistiki açıdan da aralarında çok önemli farklılık vardı ($t=21.1$, $p<0,0001$). DEA olan grup ile KHA olan grup ortalama s-TfR düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiki olarak çok önemli farklılık vardı ($t=18.03$, $p<0,0001$). (DEA olan grupta s-TfR 7.57 ± 0.77 $\mu\text{g/ml}$, KHA olan grupta 3.58 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$ idi). s-TfR düzeyi, DEA olan grupta KHA +DEA olan gruba göre daha yüksekti (7.57 ± 0.77 $\mu\text{g/ml}$ 'ye karşılık 6.34 ± 0.29 $\mu\text{g/ml}$). Bu iki grup arasında da istatistiki bakımdan anlamlı farklılık vardı ($t=3.77$, $p<0,05$). KHA olan grup ile kontrol grubu s-TfR bakımından karşılaştırıldığında aralarında belirgin bir fark olmadığı görüldü (3.58 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$ 'ye karşılık 3.36 ± 0.19 $\mu\text{g/ml}$). İstatistiki açıdan da aralarında anlamlı bir farklılık belirlenemedi ($t=1.17$, $p>0,05$). DEA +KHA olan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEA +KHA olan grupta s-TfR düzeyini daha yüksek bulundu (6.34 ± 0.29 $\mu\text{g/ml}$ 'ye karşılık 3.36 ± 0.19 $\mu\text{g/ml}$). İstatistiki açıdan aralarında çok anlamlı farklılık mevcuttu ($t=9.84$, $p<0.0001$). Hasta ve kontrol grubundan elde edilen sonuçlar Tablo 1'de görülmektedir.

Tartışma

DEA tanısı klinikte genellikle kolay konmaktadır. Son yıllarda s-TfR nin de ölçülebilir hale gelmesiyle tanya çok rahat ulaşılmaktadır. Klinikte kronik hastalıklar anemisine de çok sık rastlanmaktadır. Hatta DEA den sonra dünyada en sık görülen ikinci anemi tipi olduğu belirtilmektedir (16). DEA ile KHA nin bir arada olduğu kombine anemilerde bu iki anemi tipinin birbirinden ayırımı ise oldukça güçlük arz etmektedir. İşte bu karışık problemin çözümünde s-TfR düzeylerinin bir yararının olabileceği hususu üzerinde durulmaktadır. Bir çok çalışmada DEA olan hastalarda s-TfR düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir (11,17,18). Hatta eritroid hiperplazisinin olduğu durumlarda (Polistemia vera) dahi yükseldiği ortaya konmuştur (17). Çalışmamızda DEA tanısı konan hastalarda s-TfR düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubuna göre arttığı belirlendi. Hasta grubu ile kontrol grubu istatistiki açıdan karşılaştırıldıklarında aralarında çok önemli farklılığın bulunduğu görüldü ($t=21.12$, $p<0.0001$). Huebers ve ark.(17) DEA olan hastalarda hemoglobün düzeylerinin azalması ile s-TfR düzeylerinin yükselmesi arasında anlamlı ilişki olduğunu belirlediler. Çalışmamızda s-TfR ile

hemoglobün arasında böyle bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 1 Hb: 7.69 ± 1.70 , s-TfR: 7.57 ± 0.77). Kuvibidila ve ark.(19) s-TfR'nin hemoglobün ile negatif bir ilişkisi olduğunu belirlediler. Klinikte önemli problemlerden birisi de DEA ile KHA nin ayırımıdır (10). DEA ve KHA nde serum ferritin düzeyi ile TDBK hariç tutulursa demir durumu ile ilgili laboratuvar ölçümler benzerlik göstermektedir (3). s-TfR'ü fonksiyonel demir eksikliğinde kantitatif ölçüm sağlarken, KHA ile DEA'nın ayırımında önemli bir parametre olduğu bildirilmektedir (2,12). Cook ve ark.(2) uzun süren enfeksiyonlar sonrası anemi gelişen hastalarda başlangıç düzeylerine göre s-TfR konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmadığını tesbit ettiler. Klemow ve ark.(20) multipl myelomalı ve non-Hodgkin lenfomalı, anemisi olan hastalarda s-TfR düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını buldular. Cook ve ark.(21) s-TfR düzeyinin DEA de yükseldiğini, enflamasyon ve neoplaziye bağlı anemilerde normal olduğunu rapor ettiler. Petterson ve ark. (22) DEA olan 11 hastada s-TfRnin enflamasyona bağlı gelişen anemik 10 hastaya göre belirgin olarak yükseldiğini ortaya koydular. Ferguson ve ark (3) kronik karaciğer hastalığı ve kronik inflamasyonu olan hastalarda serum ferritin düzeyinin demir depoları ile ilişkisiz olarak orantısız bir şekilde arttığını belirlediler. s-TfR düzeylerinde ise bu hastalıklar ile ilişkili herhangi bir değişiklik olmadığını gösterdiler. Ayrıca, KHA olan hastalardaki s-TfR düzeyleri ile sağlıklı kişilerdeki değerler arasında hiç bir fark olmadığını belirlediler. DEA olan hastalarda ise s-TfR düzeylerini KHA'ne göre belirgin yüksek olarak tesbit ettiler. Bu çalışmada, aynı şekilde KHA olan hastalarda ortalama s-TfR düzeyinin normal sağlıklı kişilerden farklı olmadığı belirlendi. DEA li hastalarda s-TfR düzeyi KHA olan hastalara göre artmış olarak tesbit edildi. DEA tanısında serum ferritin düzeyi kullanılırken, hastalarda infeksiyöz, inflamatuvar bir durumun olmadığı belirlenmelidir. Subnormal değerlerdeki serum ferritininin DEA nin bir işareti olarak gösterilmesine rağmen normal veya yükselmiş bir değer demir depoları ile ilgili kararlarda kullanılmaması gerektiği rapor edilmiştir (23). KHA ile DEA nin birlikte olduğu durumlarda demir eksikliğini ispat etmek oldukça güçtür. Bu gibi durumlarda demir eksikliğinin kesin tanısı için demir depolarının durumunu anlamak üzere kemik iliği incelemesine ihtiyaç vardır. Ancak bu uygulama invaziv bir girişimdir (3). Son yıllarda s-TfR nin bu gibi durumlarda demir eksikliğinin duyarlı bir göstergesi olabileceği yönünde araştırmalar vardır. Serum ferritininin aksine s-TfR enfeksiyonlardan veya inflamasyondan etkilenmez. s-TfR demir eksikliği gelişimi ile birlikte yükselmeye başlar ve doku demir yetmezliğini diğer testlerden daha iyi yansıtır (3). s-TfR nin kombine demir eksikliği ve kronik

inflamasyonu olan hastalarda DEA nin major komponent olduğu durumda yükseldiği belirlenmiştir. s-TfR nin bu grup hastalarda DEA nin belirlenmesinde kemik iliği incelemesinin yerine kullanılabilmesi belirtilmektedir (2). Petersson ve ark (22), s-TfR düzeylerini inflamasyona bağlı anemisi olanlarda, DEA veya inflamasyonla birlikte demir eksikliğinin olduğu hastalara göre düşük bulmuşlardır. s-TfR nin inflamasyona bağlı anemi ile DEA'nin ayırımında ve kronik enflamasyonlu hastalarda demir eksikliğinin tesbitinde yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır. Kuvibidila ve ark.(19), DEA olan hastalardaki ve kronik enflamasyonla birlikte DEA olan hastalardaki s-TfR düzeylerini normal kişilere göre yüksek olarak belirlemişlerdir. Serum ferritin düzeyinin düşük veya yüksek olduğu bir grup enflamasyonlu hastada kemik iliği incelemeleri sonucunda demir depolarının boşaldığını belirlemişlerdir. Sonuçta serum ferritinine bakarak DEA tanısı konamayan inflamasyonlu hastalarda s-TfR ölçümünün kemik iliği incelemelerine alternatif olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda KHA tanısı alan 31 hastanın 12'sinde s-TfR düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu hastalarda serum ferritin düzeyleri subnormal düzeylere yakındı ve KHA olan hastalarınkinden düşüktü. Latent demir eksikliğinin ortaya çıkarılması için de kemik iliği incelemesi yapıldı ve demir depolarının boşaldığı belirlendi. Demir eksikliğinin KHA'ne eklendiği hastalarda s-TfR düzeyinin yalnızca KHA olanlara göre arttığı belirlendi (p<0,0001). DEA olan hastalarda ise s-TfR düzeyini demir eksikliğinin eklendiği KHA olan hastalara göre yüksek bulundu (p<0,0001). Sonuçta s-TfR nin DEA ile KHA nin ayırımında ve KHA'ne demir eksikliğinin eklendiği durumlarda ayırıcı tanı bakımından önemli bir laboratuvar parametresi olduğu sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM: The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989; 114:368-377.
2. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD: Serum transferrin receptor. *Annu Res Med* 1993; 44:63-77.
3. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, et al: Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J. Lab. Clin Med* 1992; 19:385-390.
4. Druke TB: r-HuEPO Hyporesponsiveness-who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(20):62-68.
5. Macdougall IC: Poor response to erythropoietin: Practical guidelines investigation and management. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10:607-614.
6. Macdougall IC: How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10(2):92-95.

7. Sayinalp N: Demir eksikliği anemisi. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1995; 8(5):3-6.
8. Cook JD, Dassenko S, Skikne BS: Serum transferrin receptor as an index of iron absorption. *Brith J Haematol* 1990; 75:603-609.
9. Kogho Y, Nishisato T, Kondo H, et al: Circulation transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986; 64:277-281.
10. Christensen DJ: Differentiation of iron deficiency and the anemia of chronic disease. *J. Fam. Pract.* 1985; 20(1):35-39.
11. Kogho Y, Niitsu Y, Kond H, et al: Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987; 70:1955-1958.
12. Cook JD, Baynes KD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr. Res. Rev.* 1992; 5:189-202.
13. Cazzalo M: New tools for clinical evaluation of erythron function in man (Annotation). *Br. J. Haematol.* 1990; 80:278-284.
14. Heperkan Y: Tıpta istatistik yöntem ve uygulamaları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi yayını. Sayı:145. Ankara, Yargıçoğlu Matbaası.
15. Friedman P: GB-STAT Professional Statistics and Graphics. Version 3.0. Dynamic Microsystems, Inc. 1991.
16. Lee GR: The anemia of chronic disorders. In Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Ninth edition. Volume 1. Lee and Febiger, Philadelphia, London, 1993; 840-848.
17. Heubers HA, Beguin Y, Poortrakul P, et al: Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990; 75(1):102-107.
18. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, et al: Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1077-1081.
19. Kuvibidila S, Yu LC, Ode DL, et al: Assessment of iron status of Zairean women of childbearing age by serum transferrin receptor. *Am J Clin Nutr* 1994;60:603-609.
20. Klemow D, Einspahr D, Brown TA, et al: Serum transferrin receptor measurement in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1990; 34:193-198.
21. Cook JD: Iron deficiency anemia. *Br J Haematol* 1994; 7:787-804.
22. Petterson T, Kuvivuori SM, Siimes MA: Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anemic patients with chronic inflammatory disease? *Br J Rheumatol* 1994; 33(8):740-744.
23. Birgegard G, Hallgren R, Killander A, et al: Serum ferritin during infection. *Scand J Haematol* 1978; 21:333-340.

Yazışma Adresi:

Prof.Dr.Mehmet GÜNDOĞDU
Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
Kliniği/Erzurum
Tel.: 0 442 2331122