T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PEDİATRİK HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TALASEMİ TAŞIYICILIĞI AYIRICI TANISINDA ERİTROSİT İNDEKSLERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİ

Dr. Büşra YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/ 2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PEDİATRİK HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TALASEMİ TAŞIYICILIĞI AYIRICI TANISINDA ERİTROSİT İNDEKSLERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİ

Dr. Büşra YİĞİT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim sırasında hem uzmanlık öğrenciliği hayatımda hem de tez hazırlama sürecimde yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve tez danışmanım Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN'a,

Tez çalışmama destek ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Yusuf Çetin DOĞANER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım değerli uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Her zaman her koşulda beni destekleyen bana güvenen, başarılarımda büyük emeği olan annem Zühal YİĞİT ve babam Mustafa YİĞİT'e,

Bana hep destek veren ve her zaman oyun arkadaşım olan kardeşim Mahmut YİĞİT'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Büşra YİĞİT
Ankara- 2023

ÖZET

Dr. Büşra YİĞİT "Pediatrik Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi Ve Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Kullanılabilirliği" Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi Ankara, 2023.

Amaç: Pediatrik hastalarda sık görülen mikrositik anemi sebepleri demir eksikliği anemisi (DEA) ve beta talasemi minördür(BTM). DEA ve BTM'yi ayırt edebilmek ve DEA'yı tedavi edebilmek önemlidir. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında kullanılan tetkiklerin her merkezde yapılması mümkün olmadığı için daha basit ve ulaşılabilir yöntemlerle ayırıcı tanının yapılması önem taşımaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, birinci basamak merkezlerde yapılabilen ve düşük maliyetli olan tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen eritrosit indekslerinin, DEA ile BTM ayrıcı tanısında kullanılabilirliğinin değerlendirildik.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda 1 Temmuz 2021-31 Ağustos 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Kliniğine bağlı Polikliniği'ne başvuran 118 demir eksikliği anemisi 61 beta talasemi minör tanısı konulan 179 pediatrik hasta dahil edildi. Hastaların hemoglobin ve eritrosit hacmi değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre ortalama -2 SS altında olması şartı arandı. DEA için ferritin sınır değeri 12 ng/mL olarak belirlendi. BTM için Hemoglobin A2 düzeyi ≥%3,5 bulunması şartı arandı. Serum ferritini DEA tanısı için sınır değeri 12 ng/mL olarak belirlendi. Her iki gruba dahil olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayı kabul eden hastalardan ve ebeveynlerinden yazılı onamları alındı. Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik özellikleri DEA ve BTM'yi değerlendirmeye yönelik bir anket formu uygulandı.Hastaların laboratuvar bilgi sisteminden bu hastalığıyla ilgili rutin tetkik ve tedavisi sırasında istenmiş ve sonuçlanmış olan tam kan sayımı, ferritin düzeyi içeren kan tetkiklerine hastane bilgi yönetim sistemi (FONET)'nden ulaşılarak hastaların verileri toplama formuna kaydedildi. Veriler, SPPS 26.0 programıyla analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların %72,1'i (n=129) kız, %27,9'u (n=50) erkektir.Katılımcıların %65,9'unda(n=118) demir eksikliği anemisi ve %34,1'i (n=61) beta talasemi minördür , yaş ortalaması 9,44±5,28 yıldır.

Beta talasemi minör grubundaki hastaların Hb, Hct değeri DEA grubuna göre yüksek bulunmuştur.BTM grubunda MCV, MCH değerlerinin ortalaması demir eksikliği anemisi grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi grubunda Rbc, MCHC değerleri BTM'ye göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. RDW değeri için iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör hasta gruplarında 10 eritrosit indeksi için YI hesapladık. Sırasıyla SI(%75,6)>MI (%75,4) =EI(%75,4)> G&K (%73,4) > RDWI(%71,4) > RBC (%69,4) >E&F (%66) > SRI(%23,5) > S&L (%19,4) >RI (%13,5) > RDW (%-11,1) olarak bulduk.

Sonuç: Eritrosit indekslerinden hiçbiri %100 sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Ayırıcı tanı için kaynak ve tetkiklerin yetersiz olduğu ülkelerde özenle seçilmiş hasta popülasyonlarında eritrosit indeksleri test edilip popülasyona göre başarılı bulunan indekslerin ayırıcı tanıda kullanılması yol gösterici olabilir.Ancak populasyonlarda DEA ve BTM 'nin birlikte görülebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Demir eksikliği anemisi, Talasemi Minör, Eritrosit İndeksleri

ABSTRACT

Dr. Büşra YİĞİT "The Usability of Erythrocyte Indexes in the Differential Diagnosis of Iron Deficiency Anemia and Thalassemia Carrier in Pediatric Patients" Gulhane School of Medicine, Department of Family Medicine, Specialization Thesis in Medicine, Ankara, 2023.

Aim: Common causes of microcytic anemia in pediatric patients are iron deficiency anemia (IDA) and beta thalassemia minor (BTM). It is important to be able to distinguish between IDA and BTM and to be able to treat IDA. Since it is not possible to perform the tests used in the differential diagnosis of these two diseases in every center, it is important to make differential diagnosis with simpler and accessible methods. Our aim in this study was to evaluate the usability of erythrocyte indices obtained from complete blood count parameters, which can be performed in primary care centers and which are cost-effective, in the differential diagnosis of IDA and BTM.

Material and Method: In our study, 179 pediatric patients diagnosed with 118 iron deficiency anemia and 61 beta thalassemia minor who applied to the Outpatient Clinic of the University of Health Sciences, Pediatric Health and Diseases Hematology and Oncology Clinic between 1 July 2021 and 31 August 2022 were included. The hemoglobin and erythrocyte volume values of the patients were required to be below -2 SD on average according to age and gender. Ferritin cutoff value for DEA was determined as 12 ng/mL. Hemoglobin A2 level ≥3.5% was required for BTM. The cut-off value off the diagnosis of serum ferritin IDA was determined as 12 ng/mL. Patients in both groups were not included in the study. Written consents were obtained from the patients and their parents who met the criteria for admission to the study and agreed to volunteer to participate in the study. A questionnaire prepared by the researchers was applied to evaluate the sociodemographic characteristics of DEA and BTM. Blood tests including complete blood count and ferritin level, which were requested and concluded during the routine examination and treatment of this disease from the laboratory information system of the patients, were accessed from the hospital information management system (FONET) and recorded in the data collection form of the patients. Data were analyzed with the SPPS 26.0 program.

Results: 72.1% (n=129) of the patients participating in the study were female and 27.9% (n=50) were male. 65.9% (n=18) of the participants had iron deficiency anemia and 34.1% had i (n=61) beta thalassemia minor, mean age 9.44±5.28 years. The Hb, Hct values of the patients in the beta thalassemia minor group were higher than the DEA group. The mean MCV and

MCH values in the BTM group were found to be significantly lower than the iron deficiency anemia group. Rbc and MCHC values were found to be significantly lower in the iron deficiency anemia group compared to BTM. There was no significant difference between the two groups for the RDW value.

We calculated the YI for each erythrocyte index of 10 in the groups of patients with iron deficiency anemia and beta thalassemia minor. We found that SI(75.6%)>MI (75.4%) =EI(75.4%)> G&K (73.4%) > RDWI(71.4%) > RBC (69.4%) >E&F (66%) > SRI(23.5%) > S&L (19.4%) >RI (13.5%) > RDW (-11.1%), respectively.

Conclusion: None of the erythrocyte indices have 100% sensitivity and specificity. In countries where resources and examinations for differential diagnosis are insufficient, erythrocyte indices are tested in carefully selected patient populations and the use of indices that are successful according to the population can be a guide for differential diagnosis.However, it should be remembered that DEA and BTM can be seen together in populations.

Keywords: Iron deficiency anemia, Thalassemia minor, Erythrocyte Indices

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR… i
ÖZET… ii
ABSTRACT…. iv
İÇİNDEKİLER…. vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ. viii
TABLOLAR DİZİNİ… ix
ŞEKİLLER DİZİNİ…. x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER… 2
2.1. Hematopoez 2
2.1.1. Eritropoez..... 3
2.1.2. Hemoglobin Molekül Yapısı..... 4
2.2. Anemilere Genel Yaklaşım 5
2.2.1. Anemi Tanımı..... 5
2.2.2. Anemi Sınıflandırması 6
2.3. Demir Eksikliği Anemisi 7
2.3.1. Epidemiyoloji..... 7
2.3.2. Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisi 8
2.3.3. Demir Eksikliği Anemisi Klinik Bulgular 8
2.3.4. Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Laboratuar Bulguları 9
2.3.5. Demir Esikliği Anemisi Tedavi..... 9
2.4. Talasemi 10
2.4.1. Epidemiyoloji..... 10
2.4.2. Alfa Talasemi..... 10
2.4.2.1. Sessiz Taşıyıcı…. 11
2.4.2.2. Alfa Talasemi Taşıyıcısı 11
2.4.2.3. HbH Hastalığı..... 11
2.4.2.4. Alfa Talasemi Majör (Hb Barts)..... 11
2.4.3. Beta Talasemi..... 12

2.4.3.2. Beta Talasemi İntermedia… 13
2.4.3.3. Beta Talasemi Minör (Taşıyıcı)… 13
2.4.3.4. Talasemi Minima… 13
2.4.4. Talasemilerde Tanı ve Laboratuar Bulguları 13
2.4.5.Talasemilerde Tarama ve Önleme… 14
2.5.Hipokrom Mikrositer Anemilerde Ayırıcı Tanı 15
2.5.1.Eritrosit İndeksleri 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM… 17
3.1.Araştırmanın Amacı ve Şekli 17
3.2.Araştırmanın Yeri ve Tarihi… 18
3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi. 18
3.4.Araştırma Verilerinin Toplanması. 19
3.5.Verilerin Değerlendirilmesi… 19
3.6.Araştırmanın Etik İlkeleri… 20
4. BULGULAR……,… 22
5. TARTIŞMA…. 35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER…. 40
7. KAYNAKLAR… 41
8. ÖZGEÇMİŞ 46
9. EKLER… 47
9.1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU. 47
9.2.ANKET FORMU… 51
9.3.ETİK KURUL ONAY FORMU 53
9.4.TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK) ONAY FORMU. 54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BTM : Beta Talasemi Minör

DEA : Demir Eksikliği Anemisi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

G&K : Green ve King

Hb : Hemoglobin

MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi

MCH : Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC : Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

MI : Mentzer İndeksi

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

RBC : Eritrosit Sayısı

RDW : Eritrosit Dağılım Genişliği

S&L : Shine ve Lal

YI : Youden İndeksi

α : Alfa

β : Beta

γ : Gama

δ : Delta

ε : Epsilon

ζ : Zeta

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Hemoglobin Tipleri…. 5

Tablo 2: Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırılması 6

Tablo 3: Demir Eksikliği Anemisi ve Beta Talasemi Minör Ayrımında Kullanılabilen Eritrosit İndeksleri ve Eşik Değerleri… 16

Tablo 4: Referans Testlere Göre DEA ve BTM Tanısı Olan Hastalarda Eritrosit İndekslerinin DEA ve BTM Tanısı İçin Değerlendirilmesi…. 20

Tablo 5: Hastaların Demografik özelliklerinin Dağılımı ve Tanımlayıcı Bulgular… 22

Tablo 6: Anemi Tipi ve Yaş Gruplarına İlişkin Bulgular… 24

Tablo 7: Anemi Tipi ve Cinsiyete İlişkin Ki Kare Analiz Bulguları 25

Tablo 8: Anemi Tipi ve Yaş Ortalaması Farklılık Bulguları 25

Tablo 9: Kan Değerlerine İlişkin Bulgular…. 26

Tablo 10: Anemi Gruplarına Göre Kan Değerleri Farklılık Bulguları 26

Tablo 11: Katılımcıların Yaş Gruplarına Göre Kan Değerlerine İlişkin Farklılık Analiz Bulguları… 27

Tablo 12: Katılımcıların Anemi Grupları ile Gelir Düzeyi İlişkisi. 28

Tablo 13: Pika Olma Durumunun Kan Değerleri ile İlişkisi…. 28

Tablo 14: Anemi Gruplarında Pika Olma Durumu İlişkisi 29

Tablo 15: Eritrosit İndekslerine İlişkin Bulgular…. 30

Tablo 16: Eritrosit İndekslerinin Eşik Değerlerine Göre Hasta Sayıları…. 31

Tablo 17: Eritrosit İndekslerinin Doğru Tanı Yüzdelerine İlişkin Bulgular 32

Tablo 18: Eritrosit İndekslerinin Sensitivite, Spesivite, PPD, NPD, YI Bulguları…34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Eritrosit Maturasyonu… 4

Şekil 2: Katılımcıların Anemi Tanısına Göre Dağılımı 23

Şekil 3: Katılımcıların Cinsiyet Dağılımı..... 23

Şekil 4: Katılımcıların Anemi Tipi ve Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....24

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) ve eritrosit sayısının (RBC) yaş ve cinsiyet için normal olan değerin 2 standart sapma (SS) altına inmesidir. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocukların '30'u anemiktir. 5-14 yaş grubunda olan çocukların da '48'inin anemik olduğu bildirilmiştir (2).

En sık görülen mikrositik anemiler demir eksikliği anemisi (DEA) ve talasemi taşıyıcılığıdır. Talasemi, çok sayıdaki gen mutasyonu sonucu, hemoglobin globin zincirlerinin sentez hızında azalma veya hiç sentez edilmemesi ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtılan bir hemoglobin hastalığıdır (3).

Türk'ye'de yaklaşık olarak 1.300.000 β-talasemi minör (BTM) olduğu tahmin edilmektedir. Çocuklarda demir eksikliği bilişsel, davranışsal ve motor fonksiyonlarda azalmaya neden olur (4). Demir eksikliği olmayan talasemi taşıyıcılarında gereksiz yere yapılan demir replasman tedavisi, demir birikimi nedeniyle doku ve organ hasarı riskine yol açabilir. Bu nedenle, DEA ve 'TM'yi ayırt edebilmek ve 'EA'yı tedavi edebilmek önemlidir (5).

Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında ferritin, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve hemoglobin elektroforezi kullanılmaktadır (4). Ancak bu tetkiklerin her merkezde yapılması mümkün olmadığı için daha basit ve ulaşılabilir yöntemlerle ayırıcı tanının yapılması önem taşımaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, birinci basamak merkezlerde yapılabilen ve düşük maliyetli olan tam kan sayımı parametrelerinden Hb, Hct, RBC, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerlerinin kullanılmasıyla elde edilen eritrosit indekslerinin, DEA ile BTM ayrıcı tanısında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez

Kan yapımı olarak da adlandırılabilen hematopoez, bir kök hücresinden farklı kan hücrelerinin gelişmesi sürecidir. Yaşamın ilk ayında yolk kesesinde başlayarak fetal hemoglobin (Hb) üretilir. Altın haftada dalak ve karaciğer devralır. Yedinci aya kadar primer sorumlu organlar karaciğer ve dalaktır. Yedinci aydan itibaren kemik iliği en önemli üretim yapan yerdir. Doğumdan sonra tamamına yakını kemik iliğinde gerçekleştirilir (intramedüller hematopoez). Hematopoez erişkin dönemde sadece kemik iliğinde gerçekleşir. Erişkinde ihtiyaç gelişmesi durumunda ekstramedüller hematopoez gerçekleşebilir (6, 7).

İntrauterin hayatta hematopoez mezoblostik dönem, hepatik dönem ve miyeloid dönemlerinden oluşur. Mezoblastik evre; gebeliğin 14. gününde başlayıp 10-12. haftasında sonlanır. Mezoblastik evrede embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücreleri vitellus kesesinde (yolk sac) görülür. Kan adacıkları ve bunların ortasında ilk kan hücreleri olan hemositoblastlar ortaya çıkar (8, 9).

Embriyoda ilk görülen kan hücreleri eritrosit hücreleri serisidir. Bu serinin primitif hücreleri iri çekirdeklidirler ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hemotopoez yaklaşık 6 hafta sürer. Gebeliğin yedinci haftasından itibaren eritrosit yapımı normoblastik eritropoezdir. Hepatik dönem ikinci evredir. Gestasyonel 6-8. Haftadan itibaren başlar. İkinci üç aylık dönem için asıl hematopoez yeri karaciğerdir. Fetal dönemde 5. aydan sonra karaciğerde eritrosit yapımı gittikçe azalır (8).

Miyeloid dönem üçüncü evredir. 8-12 haftalardan itibaren kemik iliğinde hematopoez başlar. Gebeliğin son üç ayında ve doğumdan sonra kemik iliği kan yapımı için başlıca organdır. İntrauterin 3. ayda kısa süreli dalak, timus ve lenf nodlarında da kan yapımı görülür. Gebeliğin son günlerinde fetusda kan yapımı erişkine kıyasla daha hızlıdır (8).

Beş yaşına kadar bütün kemik iliklerinde eritrosit üretimi olur. Yirmi yaşından sonra humerus ve tibianın proksimal bölümleri dışında uzun kemikler artık eritrosit üretimi yapmaz. Yirmi yaşından sonra eritrositler sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemiklerin iliğinde gelişir. Bu kemiklerde yaş ilerledikçe üretim azalır (10).

2.1.1. Eritropoez

Kırmızı kan hücrelerinin birincil işlevi, vücudun metabolik olayları için yeterli miktarda oksijen sağlamaktır (11). Kemik iliğinde bulunan pluripotent hematopoetik kök hücreden farklı kan hücreleri gelişir. Kök hücreler tek yönlü, unipotent stem hücreye dönüşerek eritrosit ve lökosit gibi farklı hücrelerin geliştirirler. İnterlokinler, büyüme faktörleri, extramedüller matriks poteinleri ve diğer stromal yapıların etkisiyle eritrositer seri gelişir (12).

Eritropoezi düzenleyen en önemli faktör renal peritübüler kapiller hücrelerden salınan eritropoetindir. Eritroproteinler eritrositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağladığı gibi bunun yanında apoptozisi de önler (13).

Unipotent kök hücreden uzun süren farklı uyarılmarla çok sayıda proeritroblast hücre oluşur. Proeritroblasttan eritroblastlar gelişir. Eritoblastlar ise sitoplazma boyanma şekli, çekirdek yerleşim yeri ve boyutuna göre 3 farklı gruba ayrılırlar. Proeritroblasttan sonra oluşan ilk hücre bazofil eritroblast adını alır. Bu hücreler olgunlaştıkça kromatin yoğunlaşır, hücreler küçülür. Proeritroblastı eritroblastlardan ayıran en önemli özellik nukleoluslarının olmamasıdır. Bazofil eritroblastalar sitoplazmalarında hemoglobin sentezi yaptığından çok sayıda ribozom içerir, içerdikleri ribozomlar bazofilik boyandığından bu adı almıştır. Eritroblastlardan sonra polikromatofil eritroblastlar oluşur. Bu hücreler hemoglobin oluşturduğu için polikramotofilik görünüme sahiptir. Sonrasında ortokromotik eritroblastlar (normoblast) oluşur. Bu hücreler daha büyük miktarda hemoglobin sentezi olur, nükleusları küçülüp koyulaşmıştır. Normoblastlar son çekirdekli eritrosit prekürsörleridir. Ortokromotik eritroblastlar çekirdeklerini kaybederek retikülosite dönüşürler. Retikülositler sitoplazmada kalan artık bazofilik hücresel elemanlardan (poliribozomlar) dolayı retiküler paternde boyanır. Adını bundan dolayı retikülosit olarak almıştır. Retikülosit kalan maturasyonunu periferik kanda 1-2 gün içerisinde tamamlar. Tüm bunların sonucunda çekirdek, zarlı organelleri, genetik materyal, ribozomlarını kaybedip içi hemoglobin ile dolu eritosit hücreler oluşur. Eritrositlerin ortalama yaşama süresi 100-120 gündür (10, 14).



Şekil 1. Eritrosit Maturasyonu

***Kaynak: Yale University; Histology at Yale, Blood and Bone Marrow Lab http://medcell.org/histology/blood_bone_marrow_lab/erythropoiesis.php Türkçeleştirilerek alınmıştır (15)

Fetal eritropoez, fetusun ürettiği büyüme faktörleriyle kontrol altındadır. Eritropoetin (EPO) eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi olup glikoprotein yapıdadır. Eritropoetin ilk 4 ayına kadar fetal karaciğerden salınır. Yapım son üç aylık dönemde karaciğerden böbreğe geçer. Bu değişimde arter oksijen basınç değişikliği etkilidir. Eritropoetin hipoksi ve anemiyle uyarılır. Erken gebelik dönemlerinde, mezoblastik evrede, eritropoetin kan yapımı üzerine etkili değildir. Fetal eritropoez üzerine maternal faktörlerin etkisi azdır. Eritropoez fetusun kontrolü altındadır (16).

2.1.2. Hemoglobin Molekül Yapısı

Hemoglobin molekülü iki α ve iki β globin zincirlerinden oluşan tetramer yapıda proteindir. Hemoglobinin üç boyutlu yapısı Perutz ve arkadaşları X-ray analizi sonucunda çözümlenmiştir. 1960'lı yıllarda ise hemoglobin molekülünün işlevini Bohr ve Krogh açıklamıştır (17).

Hemoglobin molekülünün %96'sı 4 adet globin zincirinden, kalanı globin zincirlerine bağlı hemden oluşmaktadır. Hemoglobin, demir içeren dört adet hem (Protoporfirin ve demir) ve kovalent bağlarla her birine bağlı globulin zincirlerinden oluşan tetramerik bir yapı gösterir. İnsan erişkin hemoglobininin çoğunluğunu HbA (2α ve 2β zinciri) oluşturur. Az miktarda (%2,5-3,5) HbA2 ve %1'den az miktarda HbF vardır. HbA, iki α-globin zinciri ve iki β-globin zincirinden meydana gelmiştir. Hb A2, iki α-globin zinciri ve iki δ-globin zincirinden oluşmaktadır. Hb F ise iki α-globin zinciri ve iki γ-globin zincirinden meydana gelir (17, 18).

Tablo 1. Hemoglobin Tipleri (19)

	Dönem	**Yapısı**	**Erişkin Değeri**
HbA	Erişkin Hb	$\alpha_2\beta_2$	%96
HbA2	Erişkin Hb	$\alpha_2\delta_2$	%2,5-3,5
HbF	Fetal	$\alpha_2\gamma_2$	%1'den az
Hb Portland	Embriyonik Hb	$\zeta_2\gamma_2$	-
Hb Gower I	Embriyonik Hb	$\zeta_2\varepsilon_2$	-
Hb Gower II	Embriyonik Hb	$\alpha_2\varepsilon_2$	-

Globin zincirleri farklılık göstermektedir. Bunlar alfa, beta, epsilon, gamma, zeta olarak ifade edilir. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılır. Gower-1 hemoglobini 2 zeta ve 2 epsilon zinciri içerir. Daha sonra Portland hemoglobini ortaya çıkar. Beşinci yedinci gebelik haftasında embriyonun hemoglobin yapısı Gower-1, Gower-2, HbF den oluşur. Gestasyonun üçüncü ayından itibaren doğuma kadar HbF hakimdir. Fetus 6 aylık olduğunda total hemoglobinin %90-95 i HbF dir. Bu oran doğuma kadar giderek azalır. Doğumdan itibaren ilk birkaç gün içinde Hb ve eritrosit yapımı hızı azalır. Doğumda %55-85 oranında olan HbF doğumdan sonra hızla düşmeye başlar (16).

2.2. Anemilere Genel Yaklaşım

2.2.1. Anemi Tanımı

Dolaşımdaki eritrositlerin azalmış miktarı olarak tanımlanan anemi, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Son epidemiyolojik çalışmalarda, dünya nüfusunun üçte birinin etkilendiğini göstermektedir (9). Hemoglobin, hematokrit (Hct) ve eritrosit sayısının yaş ve cinsiyete göre belirlenen sağlıklı popülasyona ait değerlerden iki standart sapma (SS) altında olması olarak da tanımlanır (5).

2-6 yaş ve 6-12 yaş arası çocuklarda anemi için sınır kabul edilen Hb değeri 11.5 g/dL'dir. 12-18 yaş arası kızlarda Hb için sınır 12 g/dL iken erkeklerde 13 g/dL'dir. Sırasıyla 2-6 yaş, 6-12 yaş için sınır MCV değeri 75 ve 77 fL'dir. 12-18 yaş arası her iki cinsiyet için sınır kabul edilen MCV değeri ise 78 fL'dir (20).

2.2.2. Anemi Sınıflandırılması

Anemiler fizyolojik ve morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılır. Fizyolojik olarak anemiye neden olan hastalıklarda başlıca yetersiz eritrosit veya hemoglobin yapımı vardır, eritrositler hemoliz veya kanama sonucuyla kaybedilmektedir. Morfolojik sınıflandırmada eritrosit büyüklüğüne, eritrosit indekslerine ve eritrosit şekil özelliklerine bakılır. Ayırıcı tanı yapabilmek için her iki sınıflandırma da kullanılır (4).

Tablo 2. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırılması (21)

Eritrosit üretim bozukluklarına bağlı anemiler	**Eritrosit matürasyon bozuklukları ve inefektif eritropoezis**	**Hemolitik anemiler**
1. Kemik iliği yetersizliği a. Aplastik anemi - Konjenital - Kazanılmış b. Saf eritrosit aplazisi - Konjenital Diamond-Blackfan Send. Aase's sendromu - Kazanılmış Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi Diğerleri c. Kemik iliği tutulumu - Malignensiler - Osteopetrozis - Miyelofibrozis Kronik renal hastalık Vitamin D eksikliği d. Pankreas yetersizliği-kemik iliği hipoplazisi sendromu 2. Eritropoetin üretiminde bozukluk a. Kronik renal hastalık	10. Sitoplazmik matürasyon bozuklukları a. Demir eksikliği b. Talasemi sendromları c. Sideroblastik anemiler d. Kurşun zehirlenmesi 2. Nükleer matürasyon anormallikleri a. Vitamin B12 eksikliği b. Folik asit eksikliği c. Tiamine cevap veren megaloblastik anemi d. Folat metabolizmasına bağlı kalıtsal anormallikler e. Orotik asidüri 3. Primer diseritropoetik anemiler (tip 1, 2, 3, 4) 4.Eritropoietik protoporfiri 5. Pankreas disfonksiyonu ve kemik iliği prekürsörlerinin	1.Hemoglobin defektleri a. Yapısal mutasyon b.Sentez mutasyonu (Talasemi sendromları) 2.Eritrosit membran bozuklukları 3.Eritrositmetabolizma bozuklukları 4.Antikora bağlı hemoliz 5.Eritrositlerin mekanik hasarı 6.Eritrositlerin termal hasarı 7. Oksidanlara bağlı eritrosit hasarı 8.Enfeksiyon ajanlarına bağlı eritrosit hasarı 9. Paroksismal nokturnal hemoglobinüri 10. Plazma lipitlerine bağlı eritrosit membran anormallikle

b. Hipotiroidizm, hipopitüitarizm c. Kronik inflamasyon d. Protein malnütrisyonu e. Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin tipleri	vakuolizasyonu ile giden refrakter sideroblastikanemi	

En sık görülen anemi mikrositer anemi grubudur. Mikrositer anemilerin büyük kısmını demir eksikliği anemisi (DEA) ve talasemiler oluşturur. Kronik hastalık anemisi ve sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik anemi mikrositer aneminin diğer nedenlerinden sayılır (12).

Anemi morfolojik olarak sınıflandırılırken MCV değeri yaşa göre düşük olanlar mikrositer anemi, MCV değeri normal olan normositer anemi, MCV değeri yaşa göre yüksek olanlar makrositer anemi olarak sınıflandırılır (12).

2.3.Demir Eksikliği Anemisi

2.3.1. Epidemiyoloji

Demir eksikliği (DE) tüm dünyada en sık rastlanan nutrisyonel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerdeki okul öncesi çağdaki çocuklar ve gebelerin çoğunda ve gelişmiş ülkelerdekilerin de en az %30-40'ında DE görüldüğü tahmin edilmektedir. DSÖ'nün 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemiktir (2).

Demir eksikliği anemisi her yaşta olmakla birlikte en sık süt çocukluğu döneminde ve büyümenin hızlı olduğu adölesan döneminde görülür (22). Ülkemizde yapılmış farklı çalışmalarda çocukluk çağında demir eksikliği anemisi sıklığının %15,2 ile %62,5 arasında değiştiği bildirilmiştir (2).

2.3.2 Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisi

Çocuklarda demir eksikliği anemisinin en sık sebepleri demirden fakir beslenme, demir emilim bozuklukları, 1 yaşından önce inek sütü ile beslenme, bağırsaklardan gizli kan kaybına neden olan süt alerjileri, parazitoz gibi durumlar, obezite ve prematüritedir (23). Yeterli beslenmeye sahip veya takviye alan anneler tarafından mama ile beslenen veya emzirilen bir yaşından küçük bebeklerde nutrisyonel eksiklik sebebiyle anemi gelişmesi oldukça nadirdir (11).

Çocuklarda demir eksikliği anemisine neden olan faktörler kabaca aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1) Alım eksikliği ve gereksinimin artması: Yenidoğan, yüksek hemoglobin değeri ile doğar, 2-3 aylık sonrasında, term bebeklerde 9 g/dL'ye, pretermlerde ise 7 g/dL'ye kadar düşer (fizyolojik anemi). İleri yaşlara doğru, besinle alım eksikliği, mide asidinin olmaması anemi nedenlerinden sayılabilir. Adolesan çağdaki kızlarda fazla miktarda âdet kanamasında, Von-Willebrand hastalığı düşünülmelidir.

2) Kan kayıpları: Peptik ülser, Meckel divertikülü, polipler, hemanjiomlar, inflamatuar bağırsak hastalıkları, parazitik enfeksiyonlar, gastrointestinal sistemden gizli ya da aşikâr kan kaybına neden olarak DEA'ya neden olabilir.

3) Emilim kusurları: Bağırsak fonksiyonel bozuklukları, duodenal rezeksiyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, fitat, tanin, Ca, P içeren maddelerin tüketilmesi gibi nedenlerle demir emilimi bozulabilir.

4) Enfeksiyonlar: Akut enfeksiyonlar demir kullanımı ve emilimi azaltarak sebep olur (11).

2.3.3 Demir Eksikliği Anemisi Klinik Bulgular

Vücuttaki demir hemoglobin sentezi için kullanıldığından demir eksikliğinin en önemli bulgusu anemidir. Anemi ikincil bir klinik bulgu olabilir veya herhangi bir klinik bulgu olmaksızın laboratuvar muayenesi sırasında da tanı konulabilir (1).

Anemi süresi ve aneminin derinliğine göre bulgular ortaya çıkar. Solukluk, halsizlik, çarpıntı, egzersiz intoleransı, toprak buz gibi maddeleri tüketme (pika) sık görülen klinik bulgulardır. Çocuklarda büyüme gelişme geriliği öğrenme güçlüğü, enfeksiyona yatkınlık, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma olabilmektedir. Bunlara ek olarak, angüler stomatit, atrofik glossit, Plummer Vinson sendromu görülebilir (1, 2).

2.3.4 Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Laboratuar Bulguları

Tüm hastalıklarda olduğu gibi tanıda iyi bir öykü ve fizik muayene önemlidir. Fiziksel bakıda anemiye eşlik edebilecek diğer sistemik hastalıkların bulguları da aranmalıdır. İlk yapılması gereken tam kan sayımı ve periferik yaymadır. Tam kan sayımında Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC ve RBC değerlerinde düşme, RDW değerinde yükseklik görülebilir. Serum Fe, transferrin satürasyonu, ferritin düşük, serum demir bağlama kapasitesinde artış görülebilir. Periferik yaymaya bakıldığında eritrositlerde mikrositoz, hipokromi ve anizositoz görülmektedir (24).

Demir eksikliğinde önce vücutta demir deposu azalır, serum demir, Hb ve Hct normaldir. Sonrasında depo demirine ek olarak serum demiri ve transferrin satürasyonu azalmaktadır. Bunların yanı sıra hemoglobin ve hematokrit değerleri de azalır ve anemi ortaya çıkar (25). Ferritin düzeyi demir depolarının en iyi göstergesi olmakla birlikte aynı zamanda akut faz reaktanıdır (26). Serum ferritin düzeyinin 10-12 µg/L'den daha düşük olması DE'nin kuvvetli destekleyicisidir. Serum demirinin total demir bağlama kapasitesi (TDBK) bölünmesiyle elde edilen değer transferin satürasyonunu gösterir ve DEA'da düşer. Demir ve TDBK de akut faz reaktanlarıdır ve enflamasyonda artarlar. Kemik iliği aspirasyonu DEA tanısında altın standarttır, ancak rutinde kullanılmaz (24, 26).

2.3.5.Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde, demir eksikliğine neden olan durumun araştırılmalı ortadan kaldırılması amaçlanmalıdır. Demir eksikliği anemisi tedavisinde demir, oral veya parenteral verilebilir. Tedavide ucuz az yan etkileri olan oral tedavi tercih edilir. Oral demir tedavisinde demir sülfat, glukonat, fumarat gibi ferröz demir tuzları kullanılır (1).

2.4 Talasemi

Hastalık 1925 yılında Cooley tarafından masif hepatosplenomegali, kemik deformiteleri ve ciddi büyüme geriliği yaşayan derin anemili çocuklarda Cooley Anemisi olarak tanımlandırılmıştır (27).

Talasemiler, oldukça geniş genetik çeşitlilik gösteren otozomal resesif kalıtılan globin sentezinde bozuklukla seyreden sendromlardır. Sentezi bozulmuş olan globin zincirine göre adlandırılmaktadır (3).

Hemoglobin molekül yapısında alfa ve zeta zincirlerinin oluşumundan sorumlu genler 16.kromozomda, beta, epsilon, gamma, delta zincirlerinin oluşumundan sorumlu genler ise 11.kromozda bulunmaktadır (42). Yetişkin hemoglobinin %96'sını oluşturan HbA 2 alfa 2 beta, HbA2 2 alfa 2 delta, HbF 2 alfa 2 gamma olmak üzere 4 globin zincirden oluşmaktadır (28).

2.4.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü 269 milyon talasemi taşıyıcı olduğunu bunun 90 milyonu Uzakdoğuda, 88 milyonu Afrikada, 20 milyonu Ortadoğuda, 15 milyonu Amerikada, 8 milyonu ise Avrupadadır (29). Dünya Sağlık Örgütü yayınlarına göre Dünya nüfusunun %4,5'i talasemi taşıyıcısıdır, Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı ve 4.500 kadar talasemi hastası bulunmaktadır. Ülkemizde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2,1 civarıdır. Bu sayı farklı bölgelerde artarak taşıyıcılık sıklığı %13'e kadar yükselmektedir. Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın fazla olduğu bölgelerdir (30).Türkiye'nin güneydoğusunda Adana ili ve çevresinde yapılan 2 tarama çalışmasında yenidoğan α-TT oranı %2,9 ve %4,1 olarak bildirilmiştir (5)

2.4.2. Alfa Talasemi

16. kromozomda bulunan α globulin zincir geninin biri veya dört taneye kadar hepsinin delesyonu veya nokta mutasyonu sonucu, silinen gen miktarına bağlı olarak sessiz anemiden yaşam ile bağdaşmayan hastalık durumuna kadar farklı klinik özelliklerde karşımıza çıkabilir. α talasemi bütün dünyada görülebilir, ancak Güneydoğu Asya ülkelerinde sıklıkla izlenir (28).

Dört α geninden bir tanesi delesyona uğradığında sessiz taşıyıcı, iki α geni delesyona uğradığında α talasemi taşıyıcılığı, α talasemi minör veya α talasemi trait olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Üç α geni delesyona uğrarsa Hb H hastalığı ortaya çıkar. Dört α geninin tamamı delesyona uğrarsa Hb Bart's (hidrops fetalis) oluşur bu durum yaşamla bağdaşmaz (31).

2.4.2.1 Sessiz taşıyıcı

En hafif tiptir. Bu hastalarda anemi görülmeyebilir ya da hafif mikrositoz ve hipokromi görülebilir. Hastalar asemptomatiktir, rastlantısal olarak saptanır. Tanı sadece DNA çalışmalarıyla konulur. Bu hastaların tedavi ihtiyacı yoktur (31).

2.4.2.2 Alfa Talasemi Taşıyıcısı:

Aynı kromozomdaki ya da 2 kromozomun her birindeki 2 alfa globin geninin delesyonuna (-α/-α veya --/αα) bağlı oluşur. Her iki durumda klinik olarak benzer. Bu hastalarda hafif mikrositer hipokrom anemi görülür. Bu hastaların elektroforezi normaldir, tanı genetik çalışmalarla konulur (17).

2.4.2.3. HbH Hastalığı

Diğer adı alfa talasemi ntermediadır.α globulin genini üç tanesinin (--/-α) etkilenmesi sonucu farklı derecelerdeki kronik anemi ile karşımıza çıkar. A globulin zincirinin az sentezlenmesi sonucu β globulin zincirinin HbH tetramerleri oluşturmasına neden olur. Mikrositer anemi, splenomegali ve hemoliz görülebilir. Akut hastalık dönemi dışında demir ve transfüzyon tedavisine gerek yoktur. Genetik danışmanlık gereklidir (32).

2.4.2.4.Alfa talasemi majör (Hb Barts)

Globin α gen zincirinin dördünün de etkilenmesi sonucu hiç α globulin sentezi olmamaktadır. Fetusda γ-globulin zincirleri bir araya gelerek γ4 tetramer oluştururlar ve bu tetramer Hb Barts olarak adlandırılır. Bu hastalıkta hidrops fetalis izlenir yaşamla bağdaşmaz (33).

2.4.3.Beta Talasemi

β talasemiler, β globulin zincir oluşumunun azalmasına bağlı oluşur ve gen mutasyonu sıklığı toplumlarda %3 ile %10 arasındadır. β talasemi ve buna bağlı bozuklukların olduğu hastalıklar için 200 den fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır (34).

Beta talasemi fizyopataolojisi özetlenecek olursa ;

- Beta zincirin yapımı azaldığı için 2 alfa 2 beta zincirden oluşan HbA'nın sentezi azalacaktır. Gereken HbA az olduğundan mikrositik anemi görülür. DEA de ise mikrositik anemi nedeni hem yapısındaki demirin olmamasındandır.
- Yeterli beta zinciri yapılamadığından delta zincirin yapılmasıyla kompanse edilmeye çalışılır. Böylelikle HbA2 artar. Aynı zamanda HbF üretimi arttırılarak kompanse edilmeye çalışılır. Klinikte HbA2 artışı daha sık görülür. Kemik iliğinde aşırı yapım sonucu iskelet değişiklikleri olur (35).

Eğer bir adet hatalı β globin geni varsa β talasemi minör (β talasemi trait ya da β talasemi taşıyıcılığı) görülürken, iki gen de hatalı ise β talasemi majör (veya β talasemi intermedia) hastalığı oluşur. Akdeniz, Afrika ve Güneydoğu Asya'da sıklıkla izlenmektedir (28).

2.4.3.1 Beta Talasemi Major

Beta talasemi major hastalarında beta globin zinciri hiç sentezlenmemekte veya çok az sentezlenmektedir.β globulin zincirinin oluşmamasına bağlı olarak Hb oluşamamaktadır. Yaşamın ilk aylarında HbF düzeyi yüksek olduğundan 3-4. aylarında başlayan, derin anemi ile seyreden ve sık transfüzyon ihtiyacı olan ciddi bir hematolojik hastalıktır. Bu hastalıkta klinik olarak gelişme geriliği, halsizlik, solgunluk, iştahsızlık, huzursuzluk, enfeksiyona yatkınlık, hepatomegali ve splenomegali izlenir. İnefektif eritropoeze ve ekstrameduller hematopoeze bağlı olarak, yüz ve kafa kemiklerinden başlayan kemiklerde deformiteler ve tipik bir yüz görünümü ortaya çıkar. Hb düzeyi 7 g/dL'nin altındadır. Hb elektroforezinde HbA hemen hemen yoktur ve yerini HbF almıştır. HbA2 normal, düşük veya hafif artmış olabilir (36, 37).

2.4.3.2 Beta Talasemi İntermedia

Talasemi intermedia hastalarında kliniği değişkendir.Bir kısmı erişkin hayata kadar tamamen asemptomatik olabilir.Bir kısmında transfüzyona ihtiyaç olmadan orta düzeyde anemi görülür β globulin zincirinin oluşumunun azalmasına bağlı olarak HbA miktarı azalır. Bir kısım hastalarda ağır anemi, büyüme gelişme geriliği ve hipersplenizm görülürken bazı hastalarda ise düzenli kan transfüzyonu gereksinimi görülür.Genellikle bir yaşından sonra tanı konulur. Hastalarda orta derecede anemi, hiperbilüribinemi ve hepatosplenomegali mevcuttur (33).

2.4.3.3 Beta Talasemi Minör (Taşıyıcı)

β globin genlerinden birinde mutasyon vardır. İki genden etkileneninde ekspresyon durmuştur. Tesadüfen veya aile taraması sırasında tanı konulabilir. Tanı tam kan sayımı, elektroforez, periferik yayma ile konulur.Genellikle tedavi gerektirmezler. Talasemi taşıyıcılarında da bebeklik döneminde iyi beslenememe nedeniyle demir eksikliği gelişebilir. Bu nedenle hastalarda demir eksikliği tanısı konmuşsa demir tedavisi sonrasında değerlendirilmeli ve birlikte bulunabilecek talasemi taşıyıcılığı atlanmamalıdır. Enfeksiyon, gebelik ve stres durumlarında nadiren transfüzyon ihtiyacı duyabilirler (34).

2.4.3.4. Talasemi minima

Sessiz talasemi taşıyıcılığıdır. Bulgular talasemi minördeki gibidir, ancak hemoglobin elektroforezi normal saptanır, tanı gen analizi ile konur (31).

2.4.4. Talasemide Tanı ve Laboratuar Bulguları

Talasemi taşıyıcılığı semptomsuz olup fizik muayeneleri doğal olup, kan sayımı sırasında veya aile öyküsü olanlarda saptanmaktadırlar. MCV, MCH azalmış, eritrosit sayısı ve eritrosit dağılım hacmi (RDW) bu hastalarda artmıştır. Hipokromik ve mikrositer eritrositler vardır. Periferik yaymada target hücreleri, anizositoz, hipokromi, mikrositoz ve bazofiik noktalanma vardır. HbA2 düzeyi 3.5'un üstündedir. Demir eksikliği anemisiyle ayırt etmek gereklidir. Demir eksikliği anemisinde serbest eritrosit protoporfirin artarken, talasemi taşıyıcılığında normaldir. Talasemi intermedia asemptomatik olabildiği gibi, hafif anemi görülebilmektedir. Talasemi tanısı için klinik, hematolojik, moleküler ve genetik tetkikler kullanılabilmektedir (34, 38, 39).

2.4.5. Talasemilerde Tarama ve Önleme

Hemoglobinopati kontrol programı Türkiye'deki tüm evlilik öncesi çiftler için uygulanmaktadır. BTM tanısı koymak için öncelikle tam kan sayımı yapılmalıdır, ardından hemoglobin elektroforezi , genetik analiz ile tanı doğrulanır.Demir eksikliği anemisi tanısı için tam kan sayımından sonra demir parametreleri gereklidir .Bu doğrulayıcı testleri yapmak pahalı ve ulaşılması kolay olamayan bir süreçtir. Eritrosit indeksleri farklı coğrafi bölgelerde değişken performans gösterdiği bölgelere göre kayda değer farklılıklar olduğu bildirilmiştir (40).

Talasemilerde de genetik danışmanlık önemli bir yer tutar. Eğer her iki ebeveyn talasemi taşıyıcı ise her gebelikte %25 ihtimalle normal, %50 ihtimalle talasemi taşıyıcısı, %25 ihtimalle talasemi majör çocuk doğma ihtimali vardır. Eğer ebeveynlerden biri talasemi taşıyıcısı ise doğacak her çocuk %50 ihtimalle taşıyıcı olabilir. Bu nedenle anne ve babaların çocuk sahibi olmayı planlamadan önce talasemi taşıyıcısı olup olmadıklarını bilmeleri önemlidir (30).

Günümüzde Prenatal tanı için koryon villüs örneklemesi ve amniyosentez yöntemleri kullanılmaktadır. Fetusta globin zinciri 19-20. haftalarda sentezlenir. Fetal kan örneğiyle talasemi tanısı konulabilir, fakat bu yöntem fetüsün ölümüne neden olabilmektedir. Diğer bir tanı yöntemi de amniyon sıvısı incelenmesidir. Amniyosentez rutin olarak 16-20. haftalarda uygulanır. Koryon villüs örneklemesi 10-11.haftalarda fetal DNA analizinin yapılabildiği bir diğer yöntemdir (34).

Preimplantasyon genetik tanı (PIGT) yönteminde gebelik öncesi IVF teknikleri kullanılarak talasemi hastası olmayan embriyolar seçilmekte ve bu fetüsler anneye transfer edilmektedir. PIGT'nin önemli bir avantajı hasta çocuk varlığında kemik iliği nakli için donör olabilecek HLA uyumlu embriyo seçme seçeneğini de sunar (41).

Prenatal tanı sonucunda fetusun hasta olduğu belirlendiğinde aileye hastalık hakkında bilgi verilmeli, gebeliğin sonlandırılması veya sürdürülmesi kararı çifte bırakılmalı, yönlendirici olunmamalıdır.

2.5. Hipokrom Mikrositer Anemilerde Ayırıcı Tanı

Mikrositer anemiler dünyada en yaygın görülen anemi türüdür. DEA ve talasemi minör, hipokrom mikrositer anemilerin en sık sebepleridir; bu nedenle bu iki durumun güvenilir şekilde ayrımını yapmak önemlidir (5).

Talasemi minörlü hastalara DEA tanısı koyulup gereksiz Fe tedavileri verilebilmekte ve prenatal tanı ile talasemi majör tanısı için çok geç kalınabilmektedir. Ayırıcı tanıda RBC değeri, RDW değeri, Mentzer indeksi (Mİ) sık kullanılan parametrelerdir. BTM'de RBC artarken, DEA'de azalmıştır. RDW DEA'de artarken, BTM'de normaldir. Mentzer indeksi hesaplanarak 13 ve üzerinde DEA, 13 değerinin altında BTM düşünülür. BTM'de RDW normal, ferritin normal veya artmış serum Fe ve SDBK normaldir. Kesin tanı için Hb elektroforezi yapılması gerekir. DEA'de RDW artmış, ferritin azalmış, serum Fe düşük ve SDBK artmıştır (24, 42).

2.5.1 Eritrosit İndeksleri

Eritrosit indeksleri talasemileri demir eksikliği anemisiyle ayırıcı tanı yapmaya yönelik geliştirilmiş formüllerden elde edilmiş değerlerdir. Günümüzde 45'ten fazla tanımlanmış ayırıcı indeks mevcuttur. Eritrosit indeksleri Hb,RBC, MCV, RDW, MCH, MCHC kullanılan eritrosit parametreleridir. (43).

1970'li yıllarda hemogram parametrelerinden başlıca MCV ve RBC'nin bulunduğu formüller geliştirilmiştir. Formülleri geliştiren araştırmacılar kendi formülünün doğru vakaları teşhis etme açısından çok yüksek ayırt edici olduğunu göstermiş olmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda bu veriler doğrulanamamış ve doğru teşhiste daha düşük değerler bulunmuştur (44–47).

Tablo 3. Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör ayrımında kullanılabilen eritrosit indeksleri ve eşik değerleri (48)

Eritrosit İndeksi	**Formül**	**DEA**	**BTM**
Ehsani İndeksi (Eİ)	MCV- (10 x RBC)	>15	<15
England and Fraser (E&F)	MCV-RBC- (5 x Hb)-3,4	>0	<0
Green and King İndeksi (G&K)	MCV^2x RDW/ Hb X 100	>65	<65
Mentzer İndeksi (Mİ)	MCV / RBC	>13	<13
Ricerca İndeksi (Rİ)	RDW / RBC	>4,4	<4,4
Sirdah İndeksi(Sİ)	MCV-RBC-3XHb	>27	<27
Srivastava İndeksi (SRİ)	MCH / RBC	>3,8	<3,8
Shine and Lal İndeksi (S&L)	MCV^2 x MCH /100	>1530	<1530
RBC	RBC	<5	>5
RDW(Bessman)	RDW	>14	<14
RDW İndeksi (RDWİ)	MCV x RDW / RBC	>220	<220

Hb; Hemoglobin, MCV; Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH; Ortalama Eritrosit Hemoglobini, MCHC; Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu, RBC; Eritosit sayısı, RDW; Eritrosit Dağılım Genişliği.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Amacı ve Şekli

Araştırmamızda 1 Temmuz 2021-31 Ağustos 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Kliniğine bağlı Polikliniği'ne başvuran 118 demir eksikliği anemisi 61 beta talasemi minör tanısı konulan 179 pediatrik hasta dahil edildi. Hastaların tam kan parametrelerinden hemoglobin ve eritrosit hacmi değerlerinin, yaşa ve cinsiyete göre ortalama -2 SS altında olması anemi olarak tanımlandı. DEA için ek olarak ferritin sınır değeri 12 ng/mL olarak belirlendi. BTM için Hemoglobin A2 düzeyi ≥%3,5 bulunması şartı arandı. Serum ferritini DEA tanısı için sınır değeri 12 ng/mL olarak belirlendi. Her iki gruba dahil olan hastaları ayırmak için BTM hastalarında ferritin düzeyi >12 ng/mL olanlar dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayı kabul eden hastalardan ve ebeveynlerinden yazılı onamları alındı. Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik özellikleri DEA ve BTM'yi değerlendirmeye yönelik bir anket formu uygulandı.Hastaların laboratuvar bilgi sisteminden bu hastalığıyla ilgili rutin tetkik ve tedavisi sırasında istenmiş ve sonuçlanmış olan tam kan sayımı, ferritin düzeyi, hemoglobin elektroforezi içeren kan tetkiklerine hastane bilgi yönetim sistemi (FONET)'nden ulaşılarak hastaların verileri toplama formuna aktarılmıştır

Tüm hastaların müracaat sırasında sorumlu hekim tarafından istenmiş olan tetkikleri hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), ferritin değerleri standart bir forma kaydedildi. Mevcut bu değerlerle hastaların Mentzer İndeks (MI), Green&King İndeks (G&K), England&Fraser İndeks (E&F), RDW İndeks (RDWI), Ricerca İndeks (RI), Srivastava İndeks (SI), Shine&Lal İndeks (S&L) değerleri Tablo 3'deki formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

Bu çalışma uzmanlık tezi çalışması olup, demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığının ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Tarihi

1 Temmuz 2021-31 Ağustos 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Kliniğine bağlı polikliniklere başvuran demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör tanısı konulan hastalar üzerinde yapılmıştır.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evreni ve örneklemini Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Kliniğine bağlı polikliniklere başvuran demir eksikliği anemisi veya beta talasemi minör tanısından birine sahip olan hastalar oluşturmuştur.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri;

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine ait polikliniklere başvuran, kayıtlı beta talasemi minör veya demir eksikliği anemisi tanılarından birine sahip olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş
3. 2-18 yaş aralığında olmak
4. Malignite, enfeksiyon, kronik hastalık olmaması
5. Laboratuvar bilgi sisteminde tam kan demir parametreleri, ferritin hemoglobin elektroforezinin bulunması

Çalışmaya dâhil olmama kriterleri;

1. Çalışmaya gönüllü olmak istememesi
2. 2 yaşından küçük ,18 yaşından büyük olmak
3. Malignite, enfeksiyon, kronik hastalık olması

4. Laboratuvar bilgi sisteminde tam kan, demir parametreleri, hemoglobin elektroforezinin olmaması
5. Beta talasemi minör tanısı olanlarda demir eksikliği anemisi eşlik etmesi

3.4 Araştırma Verilerinin Toplanması

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan hastaların ebeveynlerine, sosyodemografik özellikleri ve DEA'ni değerlendirmeye yönelik bir anket formu uygulandı. Hastanın laboratuvar bilgi sisteminden bu hastalığıyla ilgili rutin tetkik ve tedavisi sırasında istenmiş ve sonuçlanmış olan kan tetkiklerine hastane bilgi yönetim sistemi (FONET)'nden ulaşılarak hastaların verileri toplama formuna aktarıldı.

3.5 Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n (%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma (Ort±SS), minimum(min),maksimum(maks) değerleri ile verilmiştir. .Araştırma verilerinin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Karşılaştırma yapılan gruplardan herhangi birinin örneklem sayısının 30'un altında olduğu durumlarda non-parametrik testler kullanılmıştır. Analizlerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında T testi ve Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ANOVA/Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testlerinde anlamlı farklılık bulunduğunda çoklu karşılaştırma testleri yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi ile hangi gruplar arasında fark olduğu belirlenmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson/Spearman korelasyon testleri ile değerlendirilmiştir.Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare testleri ile incelenmiştir. Analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.Eritrosit İndekslerinin her biri için duyarlılık,özgüllük,pozitif prediktif değer,negatif prediktif değer ve Youden indeksi hesaplanmıştır.

Tablo4. Referans testlere göre DEA ve BTM tanısı olan hastalarda eritrosit indekslerinin DEA ve BTM tanısı için değerlendirilmesi

Eritrosit indekslerinin değerlendirilmesi	DEA tanısında	BTM tanısında
Doğru pozitif	Referans testlere göre DEA tanısı olan ve eritrosit indekslerine göre DEA tanısı olan hastalar	Referans testlere göre BTM tanısı olan ve eritrosit indekslerine göre BTM tanısı olan hastalar
Doğru negatif	Referans testlere göre DEA tanısı olmayan ve eritrosit indekslerine göre DEA tanısı olmayan hastalar	Referans testlere göre BTM tanısı olmayan ve eritrosit indekslerine göre BTM tanısı olmayan hastalar
Yanlış pozitif	Referans testlere göre DEA tanısı olmayan ve eritrosit indekslerine göre DEA tanısı olan hastalar	Referans testlere göre BTM tanısı olmayan ve eritrosit indekslerine göre BTM tanısı olan hastalar
Yanlış negatif	Referans testlere göre DEA tanısı olan ve eritrosit indekslerine göre DEA tanısı olmayan hastalar	Referans testlere göre BTM tanısı olan ve eritrosit indekslerine göre BTM tanısı olmayan hastalar

Eritrosit indekslerinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler;

1. Sensitivite (duyarlılık); Doğru Pozitif/(Doğru Pozitif+Yanlış Negatif)
2. Spesifite (seçicilik) ;Doğru Negatif/(Doğru Negatif+Yanlış Pozitif)
3. Pozitif Prediktif Değer; Doğru Pozitif/(Doğru Pozitif+Yanlış Pozitif)
4. Negatif Prediktif Değer; Doğru negatif/(Doğru Negatif+Yanlış Negatif)
5. Youden İndeksi; (Sensivite+Spesifite) -100

3.6 Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmanın planlanması ve yürütülmesi süresince bilimsel etik ilkelere uyulmuştur. Gönüllülere; araştırmaya katılma veya katılmama konusunda özgür oldukları, araştırmadan istedikleri zaman ayrılabilecekleri, çalışmaya özel hiçbir invaziv girişimde bulunulmayacağı, elde edilen verilerin sadece bilimsel amaçlı kullanılacağı konusunda bilgi verilerek gönüllülük esasına göre çalışmaya alınılmıştır. Çalışma için; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulunun 20.05.2021 tarihli kurul toplantısında 2021/236 karar numarası ile onay alınmıştır. Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun (TUEK) 17.06.2021 tarihli 9 nolu toplantısında onay alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 1 Temmuz 2021-31 Ağustos 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine ait Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 118 demir eksikliği anemisi (DEA) 61 beta talasemi minör (BTM) tanısı konulan 179 çocuk hasta dahil edildi. Beta talasemi minör olup demir eksikliği anemisi eşlik eden hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastaların %72,1 (n=129)'i kız, %27,9 (n=50)'u erkekti (Şekil 3). Katılımcıların %65,9 (n=118)'unda demir eksikliği anemisi ve %34,1 (n=61) 'i beta talasemi minördü (Şekil2). Katılımcıların %38 (n=68)'i 2-6 yaş aralığında, %25,1 (n=45)'i 7-12 yaş aralığında, %36,9 (n=66)'u 13-18 yaş aralığındaydı. Hastaların %15,6 (n=28)'sının geliri giderinden az, %74,9 (n=134)'unun geliri giderine eşit, %9,5 (n=17)'inin geliri giderinden fazlaydı. Hastaların %67,6 (n=121)'sının kendisi dahil kardeş sayısı 1, %26,3 (n=47)'ünün kendisi dahil kardeş sayısı 2, %6,1 (n=11)'inin kendisi dahil kardeş sayısı 3'tü (Tablo 5).

Beta talasemi minör (BTM) olanların, %78,7 (n=48)'si talasemi tanısı almadan önce demir tedavisi almamış, %21,3'ü (n=13) talasemi tanısından önce demir tedavisi almıştı (Tablo 5).

Hastaların %2,8'inde (n=5) gelişme geriliği bulunmakta, %97,2 (n=174)'sinde gelişme geriliği bulunmamaktaydı. Hastaların %13,4 (n=24)'ünde pika alışkanlığı bulunmakta, %86,6 (n=155)'sında pika alışkanlığı bulunmamaktaydı (Tablo 5).

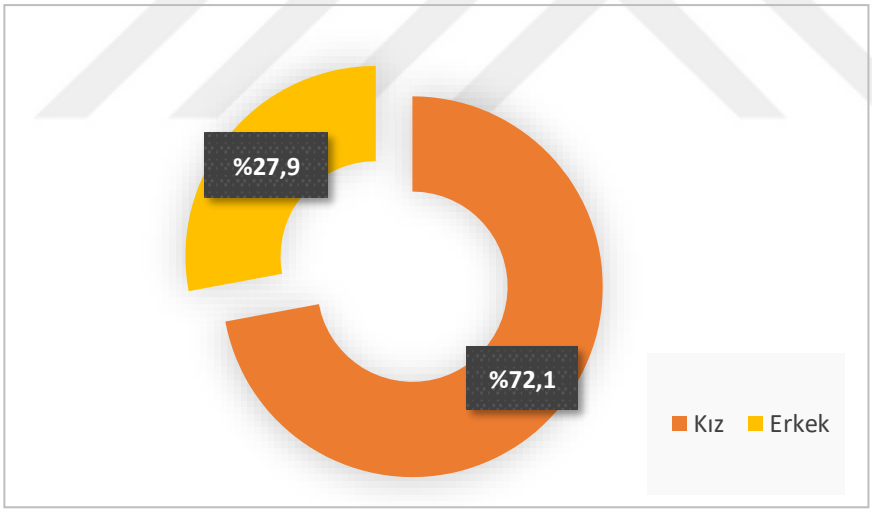
Tablo 5. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı ve Tanımlayıcı Bulgular

Demografik Özellikler		**n (%)**
Cinsiyet	Kız	129 (72,1)
	Erkek	50 (27,9)
Yaş (yıl)	2-6	68 (38,0)
	7-12	45 (25,1)
	13-18	66 (36,9)
Gelir düzeyi	Gelir giderden az	28 (15,6)
	Gelir gidere eşit	134 (74,9)
	Gelir giderden fazla	17 (9,5)
Ailedeki kardeş sayısı (kendisi dahil)	1	121 (67,6)
	2	47 (26,3)
	3	11 (6,1)
Talasemi tanısından önce demir tedavisi aldı mı?	Hayır	48 (78,7)
	Evet	13 (21,3)

Çocuğunuzda gelişme geriliği var mı?	Hayır Evet	174 (97,2) 5 (2,8)
Çocuğunuzda pika var mı?	Hayır Evet	155 (86,6) 24 (13,4)



Şekil 2. Katılımcıların anemi tanısına göre dağılımı



Şekil 3. Katılımcıların Cinsiyet Dağılımı

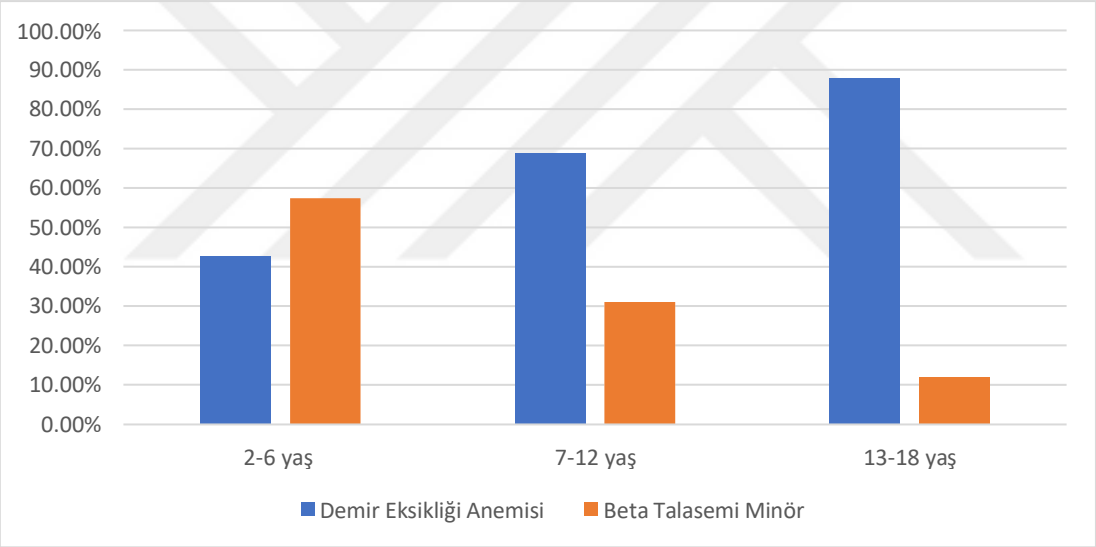
Katılımcıların %38 (n=68)'i 2-6 yaş aralığındaydı. Bunların %42,6 (n=29)'sı DEA, yüzde 57,4 (n=39)'ü BTM grubundaydı. Katılımcıların yüzde 25,1 (n=45) 'i 7-12 yaş arasındaydı. Bunların % 68,9 (n=31)'u DEA, % 31,1 (n=14)'i BTM grubundaydı. Katılımcıların yüzde 36,9 (n=66)'u 13-18 yaş aralığındaydı. Bunların yüzde 87,9 (n=58)'u DEA, yüzde 12,1 (n=8)'i BTM grubundaydı. Demir eksikliği anemisi grubundaki

hastaların %49,2 (n=58)'si 13-18 yaş grubunda, BTM grubundaki hastaların ise %63,9 (n=39)'u 2-6 yaş aralığındaydı (Şekil 4). Bu bulgulara göre hastaların anemi tipi ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir (p<0,001) (Tablo 6).

Tablo 6. Anemi Tipi ve Yaş Gruplarına İlişkin Bulgular

	Anemi Tipi		
Yaş Grupları(yıl)	**Demir Eksikliği Anemisi n(%)**	**Beta Talasemi Minör n(%)**	
2-6 yaş	29(42,6)	39(57,4)	
7-12 yaş	31(68,9)	14(31,1)	p<0,001*
13-18 yaş	58(87,9)	8(12,1)	

*p<0,05 anlamlı fark var



Şekil 4.Katılımcıların anemi tipi ve yaş grupları dağılımı

Hastaların anemi tipi ile cinsiyetleri arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir (p<0,001). DEA grubundaki hastaların %83,1 (n=98)'i kız, %16,9 (n=20)'u erkek, BTM grubundaki hastaların %50,8 (n=31)'i kız, %49,2 (n=30)'si erkektir (Tablo 7).

Tablo 7. Anemi Tipi ve Cinsiyete İlişkin Ki Kare Analiz Bulguları

	Cinsiyet		
	Kız	**Erkek**	
Anemi Tipi	**n(%)**	**n(%)**	
Demir Eksikliği Anemisi	98(83,1)	20(16,9)	p< 0,001*****
Beta Talasemi minör	31(50,8)	30(49,2)	

*p<0,05 anlamlı fark var

Demir eksikliği anemisi grubundaki hastaların yaş ortalaması (10,97±5,14), Beta talasemi minör grubundaki hastaların yaş ortalamasından (6,49±4,22) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 8).

Tablo 8. Anemi Tipi ve Yaş Ortalaması Farklılık Bulguları

	Anemi Tipi	**n**	**Ort±ss**	**p**
Yaş	Demir Eksikliği Anemisi	118	10,97±5,14	p<0,001*
	Beta Talasemi Minör	61	6,49±4,22	

*p<0,05 anlamlı fark var

Katılımcıların yaş ortalaması 9,44±5,28 (2-17) yıldır. Hb değeri ortalaması DEA grubunda 10,26±0,96 (8-13,7)g/dL, BTM grubunda 10,96±1,23 (8,5-14,2) g/dL bulunmuştur..Hct değeri ortalaması DEA grubunda % 33,13±2,69 (26,3-40,6), BTM grubunda %34,63±3,86 (27,1-45,6) olarak, MCV değeri ortalaması DEA grubunda 71,20±7,88 (54,1-88,6) fL, BTM grubunda 59,16±6,37 (49,2-74,7) fL'dir. MCH değeri ortalaması DEA grubunda 22,13±3,17 (16-29) pg, BTM grubunda 19,82±5,79 (26,7-62) pg'dır. MCHC değeri ortalaması DEA grubunda 31,02±1,65(26,9-34,3) g/dL,BTM grubunda 31,59±2,31 (28,9-39,3) g/dL'dir. RBC değeri ortalaması DEA grubunda 4,71±0,60 (3,5-6,1)10^6/µL, BTM grubunda 5,79±0,54 (4,7-7,2) 10^6/µl'dir. Ferritin değeri ortalaması DEA grubunda 6,56±3,74 (1-11,92) ng/mL, BTM grubunda 33,00±18,31 (12-103) ng/mL'dir. RDW değeri ortalaması DEA grubunda %17,63±3,68 (12,8-33,4), BTM grubunda %16,93±1,80 (14,5-22,4)'dir (Tablo 9).

Tablo 9. Kan Değerlerine İlişkin Bulgular

	Demir Eksikliği Anemisi n=118			Beta Talasemi Minör n=61		
Parametre	**Min**	**Ort±ss**	**Max**	**Min**	**Ort±ss**	**Max**
Yaş*(yıl)*	2	10,97±5,14	17	2	6,49±4,22	17
Hb*(g/dL)*	8	10,26±0,96	13,7	8,5	10,96±1,23	14,2
Hct*(%)*	26,3	33,13±2,69	40,6	27,1	34,63±3,86	45,6
MCV*(fL)*	54,1	71,20±7,88	88,6	49,2	59,16±6,37	74,7
MCH*(pg)*	16	22,13±3,17	29	26,7	19,82±5,79	62
MCHC*(g/dL)*	26,9	31,02±1,65	34,3	28,9	31,59±2,31	39,3
Rbc*(10^6/µl)*	3,5	4,71±0,60	6,1	4,7	5,79±0,54	7,2
Ferritin*(ng/ml)*	1	6,56±3,74	11,92	12	33,00±18,31	103
RDW*(%)*	12,8	17,63±3,68	33,4	14,5	16,93±1,80	22,4

Beta talasemi minör grubundaki hastaların Hb (p=0,01), Hct (p=0,042) değeri DEA grubuna göre yüksek bulunmuştur.BTM grubunda MCV, MCH değerlerinin ortalaması demir eksikliği anemisi grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001). Demir eksikliği anemisi grubunda Rbc (p<0,001) ,MCHC(p=0,04) ve Ferritin (p<0,001) değerleri beta talasemi minör hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. RDW değeri için iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Anemi Gruplarına Göre Kan Değerleri Farklılık Bulguları

		Demir Eksikliği Anemisi n=118			Beta Talasemi Minör n=61		
Parametre	**Min**	**Ort±ss**	**Max**	**Min**	**Ort±ss**	**Max**	**p**
Hb(g/dL)	8	10,26±0,96	13,7	8,5	10,96±1,23	14,2	0,001
Hct(%)	26,3	33,13±2,69	40,6	27,1	34,63±3,86	45,6	0,042
MCV(fL)	54,1	71,20±7,88	88,6	49,2	59,16±6,37	74,7	<0,001
MCH(pg)	16	22,13±3,17	29	26,7	19,82±5,79	62	<0,001
MCHC(g/dL)	26,9	31,02±1,65	34,3	28,9	31,59±2,31	39,3	0,004
Rbc(10^6/µl)	3,5	4,71±0,60	6,1	4,7	5,79±0,54	7,2	<0,001
Ferritin(ng/ml)	1	6,56±3,74	11,92	12	33,00±18,31	103	<0,001
RDW(%)	12,8	17,63±3,68	33,4	14,5	16,93±1,80	22,4	0,445

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok

Hastaların yaş gruplarına göre kan değerlerine ilişkin farklılık analiz bulgularında Hb, Hct değerinde yaş gruplarına göre anlamlı farklılık yoktur (p=0,106,p=0,235). MCV ve MCH değeri 7-12 yaş ve 13-18 yaş grubundakilerin ortalaması 2-6 yaş grubundakilerin

ortalamasından anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). MCHC değeri 2-6 yaş grubundakilerin ortalamasının 13-18 yaş grubundakilerin ortalamasından anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,011). RBC değeri 2-6 yaş grubundakilerin ortalaması 13-18 yaş grubundakilerin ortalamasından anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) (Tablo 11).

Ferritin değeri 2-6 yaş grubundakilerin ortalaması 7-12 yaş ve 13-18 yaş grubundakilerin ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) (Tablo 11).

RDW değeri 2-6 yaş grubundakilerin ortalaması 7-12 yaş grubundakilerin ortalamasından anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,006) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların yaş gruplarına göre kan değerlerine ilişkin farklılık analiz bulguları

Kan Değerleri	Yaş(Yıl)	n(%)	Ort±SS	p	Fark
Hb(g/dL)	2-6 yaş[1]	68(38)	10,40±0,91		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	10,73±1,19	0,106	
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	10,44±1,22		
Hct(%)	2-6 yaş[1]	68(38)	33,21±2,76		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	34,09±3,53	0,235	
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	33,78±3,39		
MCV(fL)	2-6 yaş[1]	68(38)	62,21±8,78		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	68,10±7,76	<0,001	1<2
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	71,46±8,57		1<3
MCH(pg)	2-6 yaş[1]	68(38)	20,32±5,71		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	21,47±2,95	<0,001	1<2
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	22,31±3,28		1<3
MCHC(g/dL)	2-6 yaş[1]	68(38)	31,57±1,58		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	31,48±1,66	<0,011	3<1
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	30,66±2,25		
Rbc(106/µL	2-6 yaş[1]	68(38)	5,36±0,62		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	5,10±0,91	<0,001	3<1
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	4,78±0,71		
Ferritin(ng/mL)	2-6 yaş[1]	68(38)	23,009±19,67		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	12,98±11,25	<0,001	2<1
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	9,67±13,60		3<1
RDW(%)	2-6 yaş[1]	68(38)	17,92±3,15		
	7-12 yaş[2]	45(25,1)	16,34±2,58	0,006	2<1
	13-18 yaş[3]	66(36,9)	17,57±3,44		

p>0,05 anlamlı fark yok,p<0,05 anlamlı fark var.

Hastaların anemi tipi ile gelir düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0,801) (Tablo 12).

Tablo 12. Anemi Gruplarına Gelir Düzeyi İlişkisi

	Anemi Tipi		
	Demir eksikliği anemisi n(%)	**Beta Talasemi minör n(%)**	**p**
Gelir Durumu			
Gelir giderden az	19(67,9)	9(32,1)	
Gelir gidere eşit	89(66,4)	45(33,6)	p= 0,801
Gelir giderden fazla	10(58,8)	7(41,2)	

p>0,05 anlamlı fark yok

Hastalarda pika olma durumuna göre Hct, MCV, MCH, RBC değerinde anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). MCHC değerinde pika olmayan hastaların ortalamasının pika olan hastaların ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek olduğu, Pika olan hastaların Ferritin, Hb, MCHC ortalamasından anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,05). Pika olan hasta grubunda RDW değeri ortalaması pika olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Pika Olma Durumunun Kan Değerleriyle İlişkisi

	Pika durumu		
	Hayır (n=155)	**Evet (n=24)**	
Parametre	**Ort±ss**	**Ort±ss**	**p**
Hb(g/dL)	10,59±1,1	9,94±1,03	0,016
Hct(%)	33,81±3,2	32,54±2,8	0,106
MCV(fL)	67,10±9,5	67,13±8,2	0,849
MCH(pg)	21,47±4,5	20,56±3,2	0,358
MCHC(g/dL)	31,32±1,9	30,55±1,7	0,026
Rbc(106/µl)	5,11±0,8	4,90±0,6	0,171
Ferritin(ng/ml)	16,90±17,1	6,97±10,7	<0,001
RDW(%)	17,30±3,3	17,98±2,28	0,04

p<0,05 anlamlı fark var

Hastaların anemi tipi ile pika olma durumu arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir (p=0,009). Bulgular incelendiğinde DEA grubundaki hastaların %18,6'sında pika olduğu, TT grubundaki hastaların ise %3,3'ünde pika olduğu görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. Anemi Gruplarına Pika Olma Durumu İlişkisi

	Pika olma durumu		
	Hayır	**Evet**	**p**
Demir eksikliği anemisi	96(81,4)	22(18,6)	p=0,009*
Beta Talasemi minör	59(96,7)	2(3,3)	

*p<0,05 anlamlı fark var

Ehsani indeksi (Eİ) ortalaması DEA grubunda 24,02±12,99, BTM grubunda 1,26±8,00'dir. England ve Fraser indeksi (E&F) ortalaması DEA grubunda 11,76±7,79, BTM grubunda -4,83±7,67;Green ve King indeksi (G&K) ortalaması DEA grubunda 86,57±18,57, BTM grubunda 55,14±11,58;Mentzer indeksi (Mİ) ortalaması DEA grubunda 15,49±3,35, BTM grubunda 10,30±1,46; RBC ortalaması DEA grubunda 4,72±0,60, BTM grubunda 5,79±0,54;RDW ortalaması DEA grubunda 17,63±3,68, BTM grubunda 16,94±1,80 ;RDW indeksi (RDWİ) ortalaması DEA grubunda 266,91±55,56, BTM grubunda 174,81±33,30 ;Ricerca indeks (Rİ) ortalaması DEA grubunda 3,75±0,67, BTM grubunda 2,96±0,48 ; Shine ve Lal indeksi (S&L) ortalaması DEA grubunda 1168,56±398,81, BTM grubunda 684,13±150,68 ;Sirdah indeksi (Sİ) ortalaması DEA grubunda 35,69±7,65, BTM grubunda 20,49±6,50 ;Srivastava indeksi (SRİ) ortalaması DEA grubunda 4,82±1,17, BTM grubunda 3,46±1,15'tir (Tablo 15).

Tablo 15. Eritrosit İndekslerine İlişkin Bulgular

	Demir Eksikliği Anemisi		Beta Talasemi Minör	
İndeksler	**Min- Maks**	**Ort± SS**	**Min- Maks**	**Ort± SS**
Ehsani indeksi (Eİ)	-6,00±48,10	24,02±12,9	-32,80±24,10	1,26±8,005
England ve Fraser indeksi (E&F)	-3,28±29,03	11,76±7,8	-42,00±7,74	-4,83±7,67
Green ve King indeksi (G&K)	57,65±153,82	86,57±18,5	5,64±91,57	55,14±11,58
Mentzer indeksi (Mİ)	9,03±21,93	15,49±3,35	3,81±14,76	10,30±1,46
RBC	3,57±6,18	4,72±0,607	4,72±7,21	5,79±0,54
Bessman	12,80±33,40	17,63±3,68	14,50±22,40	16,94±1,8
RDW indeksi (RDWİ)	176,97±495,42	266,91±55,56	56,41±283,45	174,81±33,3
Ricerca indeks (Rİ)	2,60±6,37	3,75±0,670	2,19±4,41	2,96±0,49
Shine ve Lal indeksi (S&L)	477,07±2276,49	1168,56±398,81	252,98±1289,00	684,13±150,6
Sirdah indeksi (Sİ)	19,92±49,45	35,69±7,65	-17,20±34,54	20,49±6,5
Srivastava indeksi (SRİ)	2,59±7,20	4,82±1,17	2,68±11,70	3,46±1,15

Ehsani indeksi(Eİ) >15 hesaplanan katılımcıların %98,9 (n=91)'u DEA grubunda, %1,1 (n=1)'i BTM grubunda yer alırken; <15 hesaplanan katılımcıların %69 (n=60)'u BTM grubunda, %31,0 (n=27)'i DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

England ve Fraser indeksi (E&F) >0 hesaplanan katılımcıların %87 (n=109)'si DEA grubunda, %12,8 (n=16)'i BTM grubunda yer alırken; <0 hesaplanan katılımcıların %83,3 (n=45)'ü BTM grubunda %16,7 (n=9)'si DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

Green ve King İndeksi (E&F) >65 hesaplanan katılımcıların %91,4 (n=106)'ü DEA grubunda %8,6 (n=10)'sı BTM grubunda yer alırken; <65 hesaplanan katılımcıların %81 (n=51)'i BTM grubunda %19 (n=12)'u DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

Mentzer İndeksi (Mİ) >13 hesaplanan katılımcıların %98,9 (n=91)'u DEA grubunda %1,1 (n=1)'i BTM grubunda yer alırken; <13 hesaplanan katılımcıların %81 (n=51)'i BTM grubunda, %19 (n=12)'u DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

RBC <5 olan katılımcıların %98,8 (n=84)'i DEA grubunda, %1,2 (n=1)'si BTM grubunda yer alırken; >5 olan katılımcıların %63,8 (n=60)'i BTM grubunda, %36,2 (n=34)'si DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

RDW >14 olan katılımcıların %63,3 (n=105)'ü DEA grubunda, %36,7 (n=61)'si BTM grubunda yer alırken; <14 olan katılımcıların %100 (n=13)'ü DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

RDW İndeksi (RDWİ) >220 hesaplanan katılımcıların %94,1 (n=96)'i DEA grubunda, %5,9 (n=6)'i BTM grubunda yer alırken; <220 hesaplanan katılımcıların %71,4 (n=55)'ü BTM grubunda, %28,6 (n=22)'sı DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

Ricerca İndeksi (Rİ) >4,4 hesaplanan katılımcıların %94,7 (n=18)'si DEA grubunda %5,3 (n=1)'sı BTM grubunda yer alırken; <4,4 hesaplanan katılımcıların %62,5 (n=100)'i BTM grubunda %37,5 (n=60)'i DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

Shine ve Lal İndeksi (S&L) >1530 hesaplanan katılımcıların %100 (n=23) 'ü DEA grubunda yer alırken; <1530 hesaplanan katılımcıların %60,9 (n=95)'u DEA grubunda, %39,1 (n=61)'i BTM grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

Sirdah İndeksi (Sİ) >27 hesaplanan katılımcıların %95,2 (n=99) 'si DEA grubunda, %4,8 (n=5)'i BTM grubunda yer alırken; <27 hesaplanan katılımcıların %74,7 (n=56)'si BTM grubunda, %25,3 (n=19)'ü DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

Srivastava İndeksi (Sİ) >3,8 hesaplanan katılımcıların %72,1 (n=111)'i DEA grubunda, %4,8 (n=5)'i BTM grubunda yer alırken; <3,8 hesaplanan katılımcıların %72 (n=18)'si BTM grubunda, %28 (n=7)'i DEA grubunda yer almaktaydı (Tablo 16).

Tablo 16. Eritrosit İndekslerinin Eşik Değerlerine Göre Hasta Sayıları

Eritrosit İndeksleri	**Eşik değer**	**Demir Eksikliği Anemisi n(%)**	**Beta Talasemi Minör n(%)**
Ehsani indeksi (Eİ)	>15	91(98,9)	1(1,1)
	<15	27(31,0)	60(69,0)
England ve Fraser indeksi (E&F)	>0	109(87,2)	16(12,8)
	<0	9(16,7)	45(83,3)
Green ve King indeksi (G&K)	>65	106(91,4)	10(8,6)
	<65	12(19,0)	51(81,0)
Mentzer indeksi (Mİ)	>13	91(98,9)	1(1,1)
	<13	27(31,0)	60(69,0)
RBC	<5	84(98,8)	1(1,2)
	>5	34(36,2)	60(63,8)
RDW (Bessman)	>14	105(63,3)	61(36,7)
	<14	13(100,0)	0(0,0)
RDW indeksi (RDWİ)	>220	96(94,1)	6(5,9)

	<220	22(28,6)	55(71,4)
Ricerca indeks (Rİ)	>4,4	18(94,7)	1(5,3)
	<4,4	100 (62,5)	60(37,5)
Shine ve Lal indeksi (S&L)	>1530	23(100,0)	0 (0,0)
	<1530	95 (60,9)	61(39,1)
Sirdah indeksi (Sİ)	>27	99 (95,2)	5 (4,8)
	<27	19 (25,3)	56 (74,7)
Srivastava indeksi (SRİ)	>3,8	111(72,1)	43(27,9)
	<3,8	7(28,0)	18(72,0)

Eritrosit İndekslerinin doğru teşhis koyma yüzdeleri sırasıyla; G&K (%87,71) >E&F (%86,04) >Ehsani (%84,36) >RDWİ(%84,35) >Mİ(%84,34) >RBC (%80,44) >SRI (%72,06) >RDW(%58,66) >S&L (%46,92) > Rİ (%43,57) 'dir (Tablo 17).

Tablo17. Eritrosit İndeksleri Doğru Tanı Yüzdelerine İlişkin Bulgular

İndeksler	**DEA n(%)**	**BTM n(%)**	**Doğru Tanı n(%)**
Ehsani indeksi (Eİ)			
DEA>15	91(50,84)	1(0,56)	151(84,36)
BTM<15	27(15,08)	60(33,52)	
England ve Fraser indeksi (E&F)			
DEA>0	109(60,9)	16(8,93)	154(86,04)
BTM<0	9(5,03)	45(25,14)	
Green ve King indeksi (G&K)			
DEA>65	106(59,21)	10(5,59)	157(87,71)
BTM<65	12(6,7)	51(28,5)	
Mentzer indeksi (Mİ)			
DEA>13	91(50,84)	1(0,56)	151(84,34)
BTM<13	27(15,10)	60(33,52)	
RBC			
DEA<5	84(46,92)	1(0,56)	144(80,44)
BTM>5	34(19)	60(33,52)	
RDW			
DEA>14	105(58,66)	61(34,07)	105(58,66)
BTM<14	13(7,27)	0(0)	
RDW indeksi (RDWİ)			
DEA>220	96(53,63)	6(3,35)	151(84,35)
BTM<220	22(12,3)	55(30,72)	
Ricerca indeks (Rİ)			

DEA>4,4	18(10,05)	1(0,56)	78(43,57)
BTM<4,4	100(55,87)	60(33,52)	
Shine ve Lal indeksi (S&L)			
DEA>1530	23(12,85)	0(0)	84(46,92)
BTM<1530	95(53,08)	61(34,07)	
Sirdah indeksi (Sİ)			
DEA>27	99(55,3)	5(2,79)	155(86,58)
BTM<27	19(10,61)	56(31,28)	
Srivastava indeksi (SRİ)			
DEA>3,8	111(62,01)	43(24,03)	129(72,06)
BTM<3,8	7(3,91)	18(10,05)	

DEA:Demir Eksikliği Anemisi,BTM:Beta Talasemi Minör

DEA tanısı koymada indekslerin sensitivitesi SRI (%94) > E&F (% 92,3) G&K (%89,8) >RDW (%88,9) > SI (%83,8) > RDWI (%81,3) > MI (%77,1)=EI (%77,1) > RBC (%71,1) >S&L (%19,4) >RI (%15,2) olarak sıralanmaktadır (Tablo 18).

BTM tanısı koymada indekslerin sensitivitesi S&L(%100) > EI (%98,3) =MI (%98,3)=RI (%98,3)= RBC (%98,3)> SI(% 91,8)> RDWI (%90,1) > G&K (%83,6) > E&F (%73,7) >SRI (%29,5) >RDW (%0) olarak sıralanmaktadır (Tablo 18).

DEA tanısı koymada indekslerin spesifitesi S&L(%100)> EI (%98,3) =MI (% 98,3)=RI(%98,3)=RBC(%98,3)>SI(% 91,8)> RDWI(%90,1) > G&K(%83,6) > E&F(%73,7)>SRI(%29,5)>RDW(%0) olarak sıralanmaktadır (Tablo 18).

BTM tanısı koymada indekslerin spesifitesi SRI (%94) > E&F (% 92,3) G&K(%89,8)>RDW(%88,9)>SI(%83,8)>RDWI(%81,3)>MI(%77,1)=EI(%77,1>RBC(% 71,1)>S&L (%19,4)>RI(%15,2) olarak sıralanmaktadır (Tablo 18).

Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör hasta gruplarının eritrosit indeksleri için YI karşılaştırdığımızda sırasıyla SI(%75,6)>MI (%75,4) =EI(%75,4)> G&K (%73,4) > RDWI(%71,4) > RBC (%69,4) >E&F (%66) > SRI(%23,5) > S&L (%19,4) >RI (%13,5) > RDW (%-11,1) olarak bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo18. Eritrosit İndekslerinin Sensitivite,Spesivite PPD, NPD, YI Bulguları

Eritrosit İndeksleri		Sensitivite(%)	Spesifite(%)	Pozitif Prediktif Değer(%)	Negatif Prediktif Değer(%)	Youden İndeksi
EI						
	DEA	77,1	98,3	98,9	68,9	75,4
	BTM	98,3	77,1	68,9	98,9	
E&F						
	DEA	92,3	73,7	87,2	83,3	66
	BTM	73,7	92,3	83,3	87,2	
G&K						
	DEA	89,8	83,6	91,3	80,9	73,4
	BTM	83,6	89,8	80,9	91,3	
MI						
	DEA	77,1	98,3	98,9	68,9	75,4
	BTM	98,3	77,1	68,9	98,9	
RBC						
	DEA	71,1	98,3	98,8	63,8	69,4
	BTM	98,3	71,1	63,8	98,8	
RDW						
	DEA	88,9	0	63,2	0	-11,1
	BTM	0	88,9	0	63,2	
RDWI						
	DEA	81,3	90,1	94,1	71,4	71,4
	BTM	90,1	81,3	71,4	94,1	
RI						
	DEA	15,2	98,3	94,7	37,5	13,5
	BTM	98,3	15,2	37,5	94,7	
SI						
	DEA	83,8	91,8	95,1	74,6	75,6
	BTM	91,8	83,8	74,6	95,1	
SRI						
	DEA	94	29,5	72	72	23,5
	BTM	29,5	94	72	72	
S&L						
	DEA	19,4	100	100	39,1	19,4
	BTM	100	19,4	39,1	100	

EI;Ehsani İndeksi, E&F;England and Fraser, G&K;Green and King, MI;Mentzer İndeksi, RBC; Eritrosit sayısı,RDW;Eritrosit Dağılım Genişliği,RDWI;RDW İndeksi,RI;Ricerca İndeksi,Sirdah İndeksi,SRI;Srivastava İndeksi,S&L;Shine and Lal İndeksi

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 2 ila 18 yaş arası 176 çocukta DEA ve BTM gruplarında her bir yaş grubu için referans gösterilen Hb, MCV, MCH alt sınır değerlerini kullandık (40). Bununla birlikte DEA grubu için demir eksikliği tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğundan düşük serum ferritin seviyesi (<12 ng/mL) olanları dahil ettik. BTM hasta grubunu oluştururken altın standart olan hemoglobin elektroforezi tetkiklerinde HbA2 %3,5 üzerinde olanları gruba dahil ettik. DEA ve BTM birlikteliği olan hastaları güncel çalışmalarda olduğu gibi çalışmaya dahil etmedik (49–51). Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör hasta gruplarının eritrosit indeksleri için YI karşılaştırdığımızda sırasıyla SI>MI =EI> G&K > RDWI > RBC >E&F> SRI> S&L >RI > RDW olarak bulduk. DEA tanısı koymada sensitivitesi en yüksek 3 indeks SRI, E&F,G&K iken en düşük olan 2 indeks S&L ,RI'dir. BTM tanısı koymada sensitivitesi en yüksek 3 indeks S&L, EI, MI iken sensitivitesi en düşük 2 indeks SRI ve RDW'dir.

Çalışmamızda beta talasemi minör grubundaki hastaların ortalama MCV değerini demir eksikliği anemisi grubuna göre anlamlı olarak düşük, RBC değerini ise anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu bulgumuz literatürdeki farklı çalışmalarla uyumludur (50–52).

Bizim çalışmamızda beta talasemi minör hastalarında ortalama MCH değerini anlamlı olarak daha düşük bulduk. Demir ve ark. eritrosit indekslerini ayırt ediciliğini incelediği çalışmadaki bulguları çalışmamızla paralellik göstermektedir (53)

Bizim çalışmamızda beta talasemi minör hastalarında DEA grubuna göre ortalama MCV, MCH değerini anlamlı olarak daha düşük; Rbc ve MCHC değerleri anlamlı olarak daha yüksek; RDW değerinde anlamlı farklılık olmadığını bulduk. Pornprasert ve arkadaşlarının Tayland'da okul çağında yaşları 8-14 arasında değişen 77 çocuk hastalarla yaptıkları çalışmada BTM grubuna ait Hb, MCH, MCV, MCHC değerlerini DEA grubuna göre anlamlı düşük RBC, RDW değerlerini anlamlı olarak yüksek ve ayırıcı tanıda en başarılı 3 indeksi sırasıyla Sirdah (96,4), Srivastava (96,4), Ehsani (94,6) bulmuşlardır (54). Bizim çalışmamızda da en başarılı olarak Sirdah indeksi (75,6) olarak bulduk.Çalışmamızda vaka sayımız bu çalışmadan iki kat fazla olmasına rağmen çalışmamızda 8-14 yaş aralığında 58 (%49,15) hasta vardır. Örneklemlerin yaş grupları benzerlik gösterkmekte olduğundan en başarılı bulduğumuz indeksin bu çalışmayla

benzerlik göstermesini vakalarımızın neredeyse yarısının bu çalışmayla benzer yaş gubunda olmasıyla açıklayabiliriz

Çalışmamızda her iki hasta grubumuzda da RDW değeri eşik değer olan %14'ün üzerinde bulduk. BTM grubu hastalarıyla DEA grubu karşılaştırıldığında RDW değerlerinde anlamlı farklılık bulamadık.Çalışmamızda RDW, S&L, RI indekslerinin YI değerlerini düşük bulduk. Yapılan birçok çalışmada mikrositik anemilerin birbirinden ayrımında RDW'nin değerli olduğu gösterilmiştir (55, 56). BTM'de gen mutasyonu nedeniyle eritrosit üretimi devamlı olarak küçük boyutta hipokromik mikrositik eritrositler üretilir bu sebepten RDW'nin normal olması beklenir. DEA'da RDW artmış olarak beklenir.Bu nedenle RDW' nin DEA ile BTM' nin ayırıcı tanısındaki yeri bir çok araştırmada değerlendirilmiştir (55). Ancak beklenenin tersine yapılan bu araştırmaların çoğunda RDW'nin etkinliği düşük bulunmuştur (52, 57). Biz de çalışmamızda RDWI, RI YI düşük bulduk bu indekslerin formüllerinde RDW parametresi kullanıldığından bu indeksleri ayırcı tanıda düşük başarısı olduğunu açıklamaktayız.

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör hasta gruplarında 10 eritrosit indeksi için YI hesapladık. Sırasıyla SI(%75,6)>MI (%75,4) =EI(%75,4)> G&K (%73,4) > RDWI(%71,4) > RBC (%69,4) >E&F (%66) > SRI(%23,5) > S&L (%19,4) >RI (%13,5) > RDW (%-11,1) olarak bulduk.Çalışmamızda YI en yüksek 3 indeks olan SI,MI ve EI formüllerinde DEA ve BTM ayırımında en yararlı parametreler olarak bilinen RBC ve MCV değerlerinin kullanılması ortaktır. Çalışmamızda MCV ve RBC değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. SI formülünde MCV ve RBC'ye ek olarak Hb değeri bulunmaktadır. Çalışmamızda BTM ve DEA gruplar arasında Hb değerleri için anlamlı farklılık olduğunu bulduk. SI ,MI,EI olarak üç indeksi en başarılı olarak bulduk.Bunu bu formüllerde kullanılan parametrelerin çalışmamızdaki gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğundan ayırt edici olduğunu açıklayabiliriz.

Bizim çalışmamızda BTM için sensitivitesi en yüksek indeks S&L (%100) , en düşük ise RDW'dir (%0). Shen ve ark. 300 hasta ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak BTM tanısında en yüksek sensitiviteye sahip olan S&L indeks (%99.2) ve en düşük RDW (%0) bulmuşlardır (58).

Çalışmamızda indekslerin doğru teşhis etme oranına bakıldığında oranı en düşük olan iki indeks Rİ (%43,75) ve S&L(46,92) 'dir. Vehapoğlu ve ark. yaptığı çalışmada

doğru tanı en düşük olan iki indeks Rİ (%60), S&L (%57,9) bulmuşlardır (59). Bu bulgular çalışmamızla paralellik göstermektedir.

RBC YI değeri %69,4 bulduk. Beta talasemi minör hastala grubumuzda MCV'nin ortalaması 59,16±6,37 (20,2-74,7) fL, RBC ortalaması 5,79±0,54 (4,7-7,2) 10^6/µl; DEA hastalarında MCV ortalama 71,20±7,88 (54,1-88,6) fL, RBC ortalama 4,71±0,60 (3,5-6,1)10^6/µl olarak bulduk.

Bizim çalışmamızda BTM için sensitivitesi en yüksek indeks S&L(%100), en düşük ise RDW'dir (%0). Shen ve ark. 300 hasta ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak BTM tanısında en yüksek sensitiviteye sahip olan S&L indeks (%99.2) ve en düşük RDW (%0) bulmuşlardır (58).

Çalışmamızda RBC'nin YI değeri %69,4 bulduk. Demir ve ark. 2 ila 16 yaş arasında olan 63 hastayla yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızda da olan sekiz eritrosit indeksine bakmışlardır. En başarılı 2 indeksi RBC ve RDWI bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu indeksler en iyi 5. ve 6. olarak bulduk. Demir ve ark. yapmış olduğu çalışmada hasta gruplarının minimum Hb ve RBC değeri çalışmamızdaki hastaların minimum değerlerinden yüksektir.

Çalışmamızda BTM sensitivitesi yüksek olan beş indeks sırasıyla S&L, EI, MI, RI, RBC olarak bulduk. Vehapoğlu ve ark. 290 pediatrik hastayla yaptığı çalışmada BTM sensitivitesi en yüksek olan 5 indeksi S&L, RI, MI, RBC, EI bulmuşlardır. Bu da çalışmamızdakiyle paralellik göstermektedir (59).

Çalışmamızda en yüksek 3.YI değerine sahip olan indeks G&K olarak bulduk. Ntaios ve arkadaşları 493 hastada eritrosit indekslerini değerlendirerek G&K indeksi en yüksek YI 70,86% ile en güvenilir eritrosit indeksi olarak tespit etmişlerdir (52) Green & King indeksi (MCV^2xRDW / Hb x 100) formülü ile hesaplanmaktadır. MCV, RDW ve Hb değerleri bulunan bu formülde gruplarımızdaki farklılıklar ön plana çıkmıştır. BTM grubunda DEA'ne göre Hb'nin daha yüksek, MCV'nin daha düşük bulduk. RDW ise gruplarımız arasında anlamlı farklılık olmadığını bulduk. Hb ve MCV değerlerinde anlamlı farklılık olması sebebiyle formülün başarısının yüksek olmasını açıklıyoruz.

BTM tanısı olanlarda MCV ve MCH düzeylerinin düşük bulunması beklenirken, Hb düzeyi normal veya hafif düşük bulunabilir. Çalışmamızda hipokrom mikrositer

anemilerin en sık iki sebebi olan BTM ve DEA olan hastalarda ayırıcı tanı yapmayı amaçladığımızdan MCV ve MCH düzeyleri düşük bulunan, ancak Hb değerleri normal seviyelerde olan çocuklar BTM ya da DEA gruplarımızda yer almamaktadır. Bu durum formüllerde Hb değeri içeren Sirdah, E&F, G&K indekslerinin Literatürdeki farklı çalışmalarda başarısını farklı bulunmuş olabilir.

. Çalışmamızda indekslerin YI'leri en yüksekten düşüğe SI, MI, EI, G&K, RDWI, RBC olup G&K ve RBC en iyi 4. ve 6. indekslerdir. Beyan ve ark. 111 yetişkin hastanın değerlendirildiği çalışmada RBC, G&K, MI, RDWI en yüksek YI'ne sahip indeksler olarak bulmuşlardır (60). Çalışmamızdaki YI'ler arasında belirgin farklılıklar vardır. Bu durumu örneklemlerin büyüklüğü ve farklılığı ve kullanılan cut-off değerinin yeniden hesaplanıp hesaplanmaması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda S&L indeksi YI sıralamsında 9. sırada olarak bulduk. Okan ve ark. 200 yetişkin hasta grubuyla yaptıkları çalışmada YI sıralaması S&L > G&K > E&F > RBC = RDWI > MI > SRI > RI > RDW bulmuşlardır (61). Bu farklılık bizim çalışmamızın pediatrik hasta grubuyla yapılması dolayısıyla hasta grupları için yaşa göre Hb, MCV, MCH referans değerlerinin farklılık göstermesiyle açıklanabilir. Ayrıca örneklemlerinde HbA_2 %4 üzeri olanları BTM grubuna dahil etmişlerdir.

BTM tanısı olanlarda MCV ve MCH düzeylerinin düşük bulunması beklenirken, Hb düzeyi normal veya hafif düşük bulunabilir.Çalışmamızda hipokrom mikrositer anemilerin en sık iki sebebi olan BTM ve DEA olan hastalarda ayırıcı tanı yapmayı amaçladığımızdan MCV ve MCH düzeyleri düşük bulunan, ancak Hb değerleri normal olan çocuklar BTM ya da DEA gruplarımızda yer almamaktadır.Bu durum formüllerde Hb değeri içeren Sirdah, E&F, G&K indekslerinin başarısını farklı bulmamıza yol açmış olabilir.

Hipokrom mikrositer anemili hastarda demir parametreleri ve hemoglobin elektroforezi normalse alfa talasemi tanısı olabileceği akla gelmelidir.Kesin tanı genetik test ile konulur (39). Çalışmamızda altın standart testlere göre demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör grubu oluşturduk.Fakat bu gruplar içerisinde alfa talasemi taşıyıcıları dışlanamamıştır. Çalışmamızda BTM grubuna dahil ettiğimiz hastaların bir kısmına α talasemi taşıyıcılığı eşlik ediyor olabilir. Bundan kaynaklı eritrosit fenotipi daha farklı

etkilenmiş olabilir. Bu durum incelediğimiz eritrosit indekslerinin değerlerini dolayısıyla YI değerlerini etkilemiş olabilir.

Demir eksikliği HbA_2 düzeylerinde azalmaya yol açarak aslında BTM olan bireylerin tanısını engelleyebileceğini bu sebeple demir eksikliği olan bireylerde sonrasında HbA2'nin yükselebileceği bildirilmiştir (62). Çalışmamızda hemoglobin elektrofezinde HbA2 %3,5 altında olup demir eksikliği olan hastaları DEA grubuna dahil etmiş olabiliriz. Bu hastaların demir tedavisi verildikten sonra hemoglobin elektroforezi tekrarlanabilseydi daha sağlıklı karşılaştırma yapabilirdik.

Çalışmamızda katılımcılar 2-17 yaşları arasındadır.Katılımcılarda13-18 yaş grubunun çoğunluğunu demir eksikliği anemisi oluşturmaktadır. 2-6 yaş grubunun çoğunu ise beta talasemi minör hastaları oluşturmaktadır.Çalışmamızdaki hastaların yaş grupları dağılımı dengeli değildir.Literatürde çocuklarda yapılan farklı çalışmalar farklı yaş grupları baz alınarak yapılmıştır.Eritrosit indekslerinin başarısının değerlendirildiği farklı çalışmalarda bakılan YI'nin farklı sonuçlar vermesinin sebebini yaş gruplarının heterojenitesine bağlayabiliriz.

Eritrosit indekslerinin etkinliklerinin değişken olmasıyla alakalı pek çok çalışma yapılmıştır.Rund ve ark., BTM hastalarının MCV değerleri ile talasemi mutasyonunun şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon gösterdiğini böylelikle çeşitli beta talasemi mutasyon tiplerinin farklı MCV değerleriyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(63). Talasemi minörde farklı mutasyon türleri olduğundan ve buna bağlı olarak hematolojik fenotipler farklılık gösterebileceğinden değişik popülasyon ve bölgelerde yapılan çalışmalarda eritrosit indeksleri farklılık göstermektektedir (49, 50, 64).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde şu şekilde özetleyebiliriz.

Demir eksikliği anemisi ve beta talasemi minör hasta gruplarında 11 eritrosit indeksi için YI hesapladık. Sırasıyla SI(%75,6)>MI (%75,4) =EI(%75,4)> G&K (%73,4) > RDWI(%71,4) > RBC (%69,4) >E&F (%66) > SRI(%23,5) > S&L (%19,4) >RI (%13,5) > RDW (%-11,1) olarak bulduk.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) hem DEA hem de BTM hasta grubumuzda yüksek bulduk. Buna bağlı olarak da DEA ve BTM ayırıcı tanısında RDW indeksinin YI değeri düşük bulduk.Çalışmamız ve literatür incelendiğinde RDW değeri ve S&L indeksi DEA ile BTM ayırımında güvenilir bulunmadı

Klinisyenlerin pratiğinde poliklinik şartlarında her bir formülü ve cut off değerlerini akılda tutmak zor olabilir, bu durum eritosit indekslerinin kullanımına kısıtlılık getirebilir.

Klinisyenler eritrosit indeksleri ile ayırıcı tanı yapılmadan önce DEA ve BTM tanılarının hastalarda aynı anda birliktelik gösterebileceğinin farkında olmalıdır.

Tanı için kaynakların ve tetkiklerin yetersiz olduğu yerlerde seçilmiş hasta gruplarında öncelikle MCV'nin formül içerisinde olduğu eritrosit indeksleri test edilip popülasyona göre başarılı bulunan indekslerin ayırıcı tanıda kullanılması yol gösterici olabilse de sadece eritrosit indeksleri ile kesin tanı koymak yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açacaktır.Tanıyı doğrulamakiçin altın standart testlere ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Khan L. 2018. Anemia in childhood. Pediatr Ann 47:e42–e47.
2. Özdemir N. 2015. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi 50:11.
3. IRWIN JJ, KIRCHNER JT. 2001. Anemia in Children. Am Fam Physician 64:1379–1387.
4. Chaparro CM, Suchdev PS. 2019. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci 1450:15–31.
5. Düzenli Kar Y, Özdemir ZC, Emir B, Bör Ö. 2020. Erythrocyte Indices as Differential Diagnostic Biomarkers of Iron Deficiency Anemia and Thalassemia. J Pediatr Hematol Oncol 42:208–213.
6. Kern W. 2005. Hematopoez ve Kemik İliği, 1st ed.
7. Ekinci O DC. 2020. Hematopoez, Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı Tedavi. Nobel Kitapevi.
8. Kierszenbaum Abraha, Tres L. 2019. Histology & Cell Biology: An Introduction to Pathology. Elsevier.
9. Sankaran VG, Weiss MJ. 2015. Anemia: Progress in molecular mechanisms and therapy. Nat Med 21:221.
10. Guyton A. 1989. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
11. Hermiston ML, Mentzer WC. 2002. A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatr Clin North Am 49:877–891.
12. Behrman RE, Vaughan VC, I. 1983. Nelson textbook of pediatrics. Nelson textbook of pediatrics.
13. Gupta R, Musallam KM, Taher AT, Rivella S. 2018. Ineffective Erythropoiesis, Anemia and Iron Overload. Hematol Oncol Clin North Am 32:213.
14. Moras M, Lefevre SD, Ostuni MA. 2017. From erythroblasts to mature red blood cells: Organelle clearance in mammals. Front Physiol 8:1076.

15. Erythropoiesis. http://medcell.org/histology/blood_bone_marrow_lab/erythropoiesis.php. Retrieved 11 May 2023.

16. Neyzi O, Ertuğrul T. 1993. PediatriPediatri Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri.

17. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. 2001. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. International Edition, USA.

18. Murray RK, Bender DA, Rodwell VW, Weıl PA, Botham KM, Kennelly PJ. 2009. Harper's İllustrated Biochemistry28th edition. McGraw Hill.

19. Berkarda B. 2003. Kan Hastalıklarında Genel Tanı . İ.Ü. Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, İstanbul.

20. Kilinç M, Yüregir GT, Ekerbiçer H. 2002. Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia. Eur J Haematol 69:280–283.

21. ÖZKAN DrEA. 2018. Çocuklarda Anemiye Yaklaşım. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 10:17–21.

22. Yıldız İ. 2009. Demir eksikliği anemisi Derleme. Turk Pediatri Ars 44:4–8.

23. Baker RD, Greer FR, Bhatia JJS, Abrams SA, Daniels SR, Schneider MB, Silverstein J, Stettler N, Thomas DW, Grummer-Strawn L, Hubbard VS, Marchand V, Silverman BM, Soto V, Burrowes DL. 2010. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 126:1040–1050.

24. SMITH NJ, ROSELLO S. 1993. Iron Deficiency in Infancy and Childhood. https://doi.org/101056/NEJM199307153290308 1:275–286.

25. Booth IW, Aukett MA, Booth W, Aukett MA. 1997. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. Arch Dis Child 76:549–554.

26. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. 1992. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med 7:145–153.

27. Cooley T. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes.

28. HERBERT L. MUNCIE JR, CAMPBELL JS. 2009. Alpha and Beta Thalassemia. Am Fam Physician 80:339–344.

29. Canatan Duran. DÜNYADA VE TÜRKİYE DE TALASEMİ VE ANORMAL HEMOGLOBİNLER . Talasemi Federayonu.

30. Sönmez Ç, Öztürk-Kaymak A, Güntas G. 2014. Laboratory on thalassemia which is a public health problem. Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 71:221–228.

31. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. 2015. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, Inherited Bone Marrow Failure Syndromes Associated with Isolated Cytopenias.

32. Sheeran C, Weekes K, Shaw J, Pasricha SR. 2014. Complications of HbH disease in adulthood. Br J Haematol 167:136–139.

33. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. 2013. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica 98:833.

34. Olivieri NF. 1999. The β-Thalassemias. https://doi.org/101056/NEJM199907083410207 341:99–109.

35. Apak Hilmi. 2001. Hemoglobinopatiler ve Talasemiler, p. 149–152. *In* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekl Tıp Eğitimi EtkinlikleriAnemiler Sempozyumu. İstanbul .

36. Rund D, Rachmilewitz E. 2005. β-Thalassemia. https://doi.org/101056/NEJMra050436 353:1135–1146.

37. Porter JB, Garbowski M. 2014. The Pathophysiology of Transfusional Iron Overload. Hematol Oncol Clin North Am 28:683–701.

38. Viprakasit V, Ekwattanakit S. 2018. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am 32:193–211.

39. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. 2008. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. NCBI Bookshelf 2–7.

40. BALCI T, AYAN D, TÜRKYÜREK C, BAYRAM E. 2021. Evaluation of diagnostic accuracy tests of erythrocyte indexes in the differential diagnosis of beta thalassemia minor and iron deficiency anemia: A preliminary report. Cukurova Medical Journal 46:1009–1017.

41. Sinan Beksac M, Gumruk F, Gurgey A, Cakar N, Mumusoglu S, Ozyuncu O, Altay C. 2011. Prenatal Diagnosis of Hemoglobinopathies in Hacettepe University, Turkey. http://dx.doi.org/103109/088800182010507690 28:51–55.

42. Lanzowsky P. 2005. Manual of pediatric hematology and oncology, 5th ed. Elsevier.

43. Kottke-Marchant Kandice, Davis BH, International Society for Laboratory Hematology. 2012. Laboratory hematology practice. Wiley-Blackwell/International Society for Laboratory Hematology. https://www.wiley.com/en-us/Laboratory+Hematology+Practice-p-9781405162180. Retrieved 10 May 2023.

44. Bordbar E, Taghipour M, Zucconi BE. 2015. Reliability of Different RBC Indices and Formulas in Discriminating between β-Thalassemia Minor and other Microcytic Hypochromic Cases. Mediterr J Hematol Infect Dis 7:2015022.

45. England JM, Fraser PM. 1973. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. Lancet 1:449–452.

46. Shine I, Lal S. A strategy to detect b-thalassemia minor: Lancet 1977; 692. http://www.sciepub.com/reference/135547. Retrieved 10 May 2023.

47. Sirdah M, Al Mghari K, Abuzaid AH, Al Haddad RM. 2018. Should sex differences be considered when applying mathematical indices and formulas for discriminating β- thalassemia minor from iron deficiency? Pract Lab Med 11:1–9.

48. Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. 2002. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. Pediatrics International 44:612–616.

49. Sirdah M, Tarazi I, Al Najjar E, Al Haddad R. 2008. Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the β-

thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population. Int J Lab Hematol 30:324–330.

50. Nalbantoğlu B, Güzel S, Büyükyalçin V, Donma MM, Güzel EÇ, Nalbantoğlu A, Karasu E, Özdilek B. 2012. Indices Used in Differentiation of Thalassemia Trait from Iron Deficiency Anemia in Pediatric Population: Are They Reliable? http://dx.doi.org/103109/088800182012705230 29:472–478.

51. Matos JF, Dusse LMSA, Stubbert RVB, Ferreira MR, Coura-Vital W, Fernandes APSM, de Faria JR, Borges KBG, Carvalho M das G. 2013. Comparison of discriminative indices for iron deficiency anemia and β thalassemia trait in a Brazilian population. https://doi.org/101179/1607845412Y0000000054 18:169–174.

52. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Saouli Z, Girtovitis F, Tsapanidou M, Kaiafa G, Kontoninas Z, Nikolaidou A, Savopoulos C, Pidonia I, Alexiou-Daniel S. 2007. Discrimination indices as screening tests for β-thalassemic trait. Ann Hematol 86:487–491.

53. Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. 2002. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. Pediatrics International 44:612–616.

54. Pornprasert S, Panya A, Punyamung M, Yanola J, Kongpan C. 2014. Red Cell Indices and Formulas Used in Differentiation of β-Thalassemia Trait from Iron Deficiency in Thai School Children. http://dx.doi.org/103109/036302692014930044 38:258–261.

55. Çocuklarda demir eksikliği tarama testi olarak eritrosit indekslerinden RDW ve MCV'nin irdelenmesi - Evren Akgüneş, Canan Hasbal, Reyhan Dedeoğlu, Bağdagül Yavaş, Leyla Yolar, Sami Hatipoğlu | Sobiad Atıf Dizini. https://atif.sobiad.com/index.jsp?modul=makale-detay&Alan=sosyal&Id=AXAaXEO8yZgeuuwfV863. Retrieved 21 May 2023.

56. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. 1983. Improved classification of anemias by MCV and RDW. Am J Clin Pathol 80:322–326.

57. Flynn MM, Reppun TS, Bhagavan N V. 1986. Limitations of Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Evaluation of Microcytosis. Am J Clin Pathol 85:445–449.

58. Shen C, Jiang YM, Shi H, Liu JH, Zhou WJ, Dai QK, Yang H. 2010. Evaluation of indices in differentiation between iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait for Chinese children. J Pediatr Hematol Oncol 32:e218–e222.

59. Vehapoglu A, Ozgurhan G, Demir AD, Uzuner S, Nursoy MA, Turkmen S, Kacan A. 2014. Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia. Anemia 2014.

60. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. 2007. Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait. Eur J Haematol 78:524–526.

61. Okan V, Cigiloglu A, Cifci S, Yilmaz M, Pehlivan M. 2009. Red cell indices and functions differentiating patients with the beta-thalassaemia trait from those with iron deficiency anaemia. J Int Med Res 37:25–30.

62. Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. 1977. Hemoglobin A2 Levels in Health and Various Hematologic Disorders. Am J Clin Pathol 67:219–226.

63. Rund D, Filon D, Strauss N, Rachmilewitz E, Oppenheim A. 1992. Mean Corpuscular Volume of Heterozygotes for β-Thalassemia Correlates With the Severity of Mutations. Blood 79:238–243.

64. Rosatelli C, Leoni GB, Tuveri T, Scalas MT, Mosca A, Galanello R, Gasperini D, Cao A. 1992. Heterozygous beta-thalassemia: relationship between the hematological phenotype and the type of beta-thalassemia mutation. Am J Hematol 39:1–4.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Büşra YİĞİT

Doğum yeri ve tarihi: Meram, 30.06.1994

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşı

Medeni durumu: Bekar

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Güventaş Anadolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

Tıp Doktoru, Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencisi

IV- Mesleki Deneyimi

Niğde Ömer Halisdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Kliniğinde Uzmanlık Öğrencisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-

VI- Bilimsel İlgi Alanları

-

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:-

Ödüller:-

Projeleri:-

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-

VIII- Diğer Bilgiler

9. EKLER

9.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALAR İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Pediatrik Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Kullanılabilirliği
Sorumlu Araştırıcının Adı: Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN
Diğer Araştırıcıların Adı: Uzm.Öğr.Dr. Büşra YİĞİT
Doç. Dr. Yusuf Çetin DOĞANER
Doç. Dr. Orhan GÜRSEL
Destekleyici (varsa): Yok.

Sevgili……
Benim adım Dr. Büşra YİĞİT.Senin şu andaki hastalığın olan, Demir Eksikliği Anemisi/ Talasemi Taşıyıcılığı konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın tanısının konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr. Büşra YİĞİT ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten sana yapılacak olan kan tetkiklerinde bu araştırma yürütülecektir.Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:
Çocuğun imzası: Tarih:
Velisinin adı- soyadı:
Velisinin imzası: Tarih:
İmza:

Araştırıcının adı-soyadı, unvanı: Uzmanlık Öğrencisi Dr. Büşra YİĞİT
Adres: General Dr.Tevfik Sağlam Cd. No:1 Etlik / Ankara Posta Kodu: 06010
Tel: 0 312 3043147

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARIN EBEVEYNLERİ İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Pediatrik Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Kullanılabilirliği

Sorumlu Araştırıcının Adı: Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN

Diğer Araştırıcıların Adı: Uzm.Öğr.Dr. Büşra YİĞİT
Doç. Dr. Yusuf Çetin DOĞANER

Doç. Dr. Orhan GÜRSEL
Destekleyici (varsa): Yok.

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "Pediatrik Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Kullanılabilirliği" isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda Demir Eksikliği Anemisi/Talasemi Taşıyıcılığı hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında zaten ondan alınacak olan kanda/yapılacak olan tetkikinde yürütülecektir.Çocuğunuzun hastalığı nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında ondan alınan kanda (5 ml) tam kan ferritin,demir,demir bağlama kapasitesi hemoglobin elektroforezi isimli maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 12-15 ay olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Araştırma kapsamında çocuğunuzu bekleyen herhangi bir risk bulunmamaktadır. Tanı konulması için yapılan doğal süreç aynı şekilde ilerleyecektir

Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Amacımız, bu hastalığın tanısının konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve çocuğunuzdaki gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr.Büşra YİĞİT

TELEFON 0 312 3043147

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr.Büşra YİĞİT tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Büşra YİĞİT, TEL: 0 312 3043147 'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, unvanı: Araştırma Görevlisi Dr. Büşra YİĞİT

Adres: General Dr.Tevfik Sağlam Cd. No:1 Etlik / Ankara Posta Kodu: 06010

Tel: 0 312 3043147

İmza:

9.2.Anket Formu

Anket No:

Sayın Katılımcı;

Talasemi hastalığı ve Demir eksikliği anemisi, ülkemizde oldukça sık görülen kan değerlerinde düşüklükle seyreden iki hastalıktır. Bu iki hastalığın birbirinden ayrılması önem arz eder. Bu amaçla, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji polikliniğinde bilimsel bir araştırma yapmaktayız.

Siz bu araştırmamıza katılımcı olarak katılmayı kabul ederseniz, size bir anket uygulaması yapılacaktır. Gönüllü katılımcılara 18 soruluk anket formundaki sorular sorulacaktır. Bu sırada araştırmacı olarak Araştırma Görevlisi Dr. Büşra YİĞİT olarak ben, size rehberlik edeceğim. Tüm bu işlemler için bana 7-10 dakika zaman ayırmanız gerekmektedir ve bu anket formu bir kez uygulanacaktır. Bu araştırmada kimlik bilgileriniz ve tıbbi kayıtlarınız kayıt altına alınacaktır. Bu kayıtlar, sonrasında gizlilik kurallarına uyulacak ve kimlik bilgileriniz ifşa edilmeyecek ve mahremiyetinize özen gösterilecek ve 3. kişilerle kesinlikle paylaşılmayacaktır. Bu çalışma sırasında karşılaşabileceğiniz herhangi bir rahatsızlık veya risk yoktur.

Bu çalışmada, merkezimize başvuran çocukların ebeveynleri olarak 18 soruluk anketi formunu uygulayıp sosyodemografik özellikleri ile ilgili bilgi toplamak ve bu bilgileri kıyaslamak hedeflenmektedir. Araştırmanın sizin tedavinize bir faydası yoktur. Araştırmaya katılıp katılmamanıza bakılmaksızın tedavinize olması gerektiği gibi devam edilecektir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz, araştırma başladıktan sonra da devam etmek istemediğinizde vazgeçebilirsiniz. Gerekli görürsek biz de sizi araştırma dışı bırakabiliriz. Bu araştırma için, siz ve sosyal güvencenizi sağlayan kurum ek mali yük altına girmeyecektir. Katılımcı olarak araştırmaya katıldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda araştırmacı olarak bana 0 312 3043147 nolu telefondan ulaşabilirsiniz.

Katılımınız ve katkılarınız için teşekkür ederiz.

Araştırmanın Amacı: 18 maddelik anketimiz ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Polikliniğine başvuran çocuk hastalar ile ilgili bilgi toplamak ve bu bilgileri kıyaslamak hedeflenmektedir.

Araştırmaya Katılan Merkez: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Polikliniği Kliniği Etlik/ANKARA

Danışman: Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN

Sorumlu Araştırmacı: Araştırma Görevlisi Dr. Büşra YİĞİT

Katılımcı:
Adı ve Soyadı:
Tarih:
İmza:

ANKET SORULARI

1. Cinsiyet? ☐ Kız ☐ Erkek
2. Doğum tarihi: …….
3. Doğum yeri:…….
4. Ailenin aylık gelir düzeyi:
   ☐ Gelir giderden az ☐ Gelir gidere eşit ☐ Gelir giderden fazla
5. Ailedeki kaç kardeş sayısı (kendisi dahil):…….
6. Çocuğunuz ailenin kaçıncı çocuğu: …….
7. Çocuğunuza talasemi tanısı ne zaman konuldu?.....ay/yıl önce
8. Çocuğunuza talasemi tanısı konulduktan sonra demir eksikliği anemisi nedeniyle tedavi aldı mı? ☐ Hayır ☐ Evet …. defa
9. Çocuğunuzun talasemi dışında başka bir kronik hastalığı var mı?
   ☐ Hayır ☐ Evet (yanıtınız evet ise hastalığınızın belirtiniz):…….
10. Çocuğunuzda bağırsak hastalığı (Çölyak, crohn, ülseratif kolit gibi) tanısı var mı?
    ☐ Hayır ☐ Evet
11. Çocuğunuzda gelişme geriliği var mı? ☐ Hayır ☐ Evet
12. Çocuğunuzda toprak, kil vb. yeme alışkanlığı (pika) var mı? ☐ Hayır ☐ Evet

9.3. Etik Kurul Onay Formu

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926 20.05.2021

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

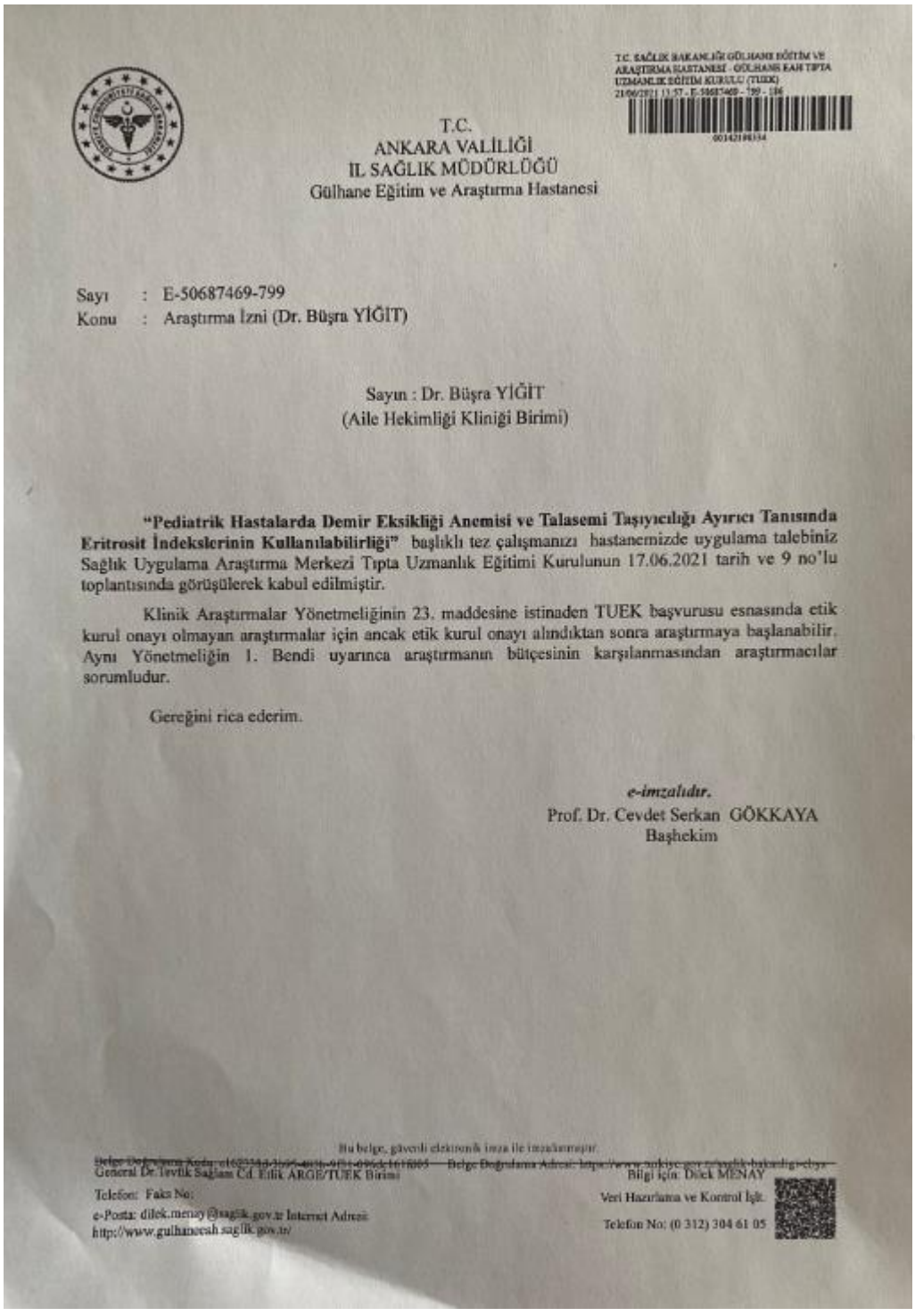
TOPLANTI TARİHİ : 20 MAYIS 2021 PERŞEMBE
TOPLANTI SAATİ : 13:00 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2021/10
PROJE/ KARAR NO : 2021-236 (Değerlendirilme Tarihi: 20.05.2021)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Ümit AYDOĞAN sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Büşra YİĞİT, Doç. Dr. Yusuf Çetin DOĞANER ve Doç. Dr. Orhan GÜRSEL'in yardımcı araştırmacı oldukları, 2021/236 kayıt numaralı, **"Pediatrik Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Kullanılabilirliği"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR(Üroloji AD Bşk.lığı)
4	Prof. Dr. Levent KENAR(KBRN, Enstitü)
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Beyin ve Sinir Cerr. AD.Bşk.lığı)
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN(Genel Cerr. AD Bşk.lığı)
7	Prof. Dr. Suat DOĞANCI(Kalp Damar Cerr. AD Bşk.lığı)
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI(Göğüs Hast. AD Bşk.lığı)
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD.Bşk.lığı)
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI(Histoloji AD.Bşk.lığı)
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ(Hemşirelik Fakültesi)
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter
13	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa GÜNEY(Mikrobiyoloji AD Bşk.lığı)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etlik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

9.4. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) Onayı



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE KAN TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. Büşra YİĞİT)

Sayın : Dr. Büşra YİĞİT
(Aile Hekimliği Kliniği Birimi)

"Pediatrik Hastalarda Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndekslerinin Kullanılabilirliği" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 17.06.2021 tarih ve 9 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden TUEK başvurusu esnasında etik kurul onayı olmayan araştırmalar için ancak etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

General Dr. Tevfik Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi
Telefon: Faks No:
e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi: http://www.gulhanesah.saglik.gov.tr

Bilgi için: Dilek MENAY
Veri Hazırlama ve Kontrol İşl.
Telefon No: (0 312) 304 61 05