



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN TROMBOZUN PATOGENEZİNE
YAKLAŞIM: KOAGULASYONUN TROMBOELASTOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AZİZE CEREN KILCI

ANKARA / 2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN TROMBOZUN PATOGENEZİNE
YAKLAŞIM: KOAGULASYONUN TROMBOELASTOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AZİZE CEREN KILCI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LALE OLCAY

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından
onaylanmış (Proje no: KA16/18) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca
desteklenmiştir

ANKARA / 2016

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a, Başkent Üniversitesi Dekanı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na ve başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN olmak üzere pediatri uzmanlık eğitimimde rolü olan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine en derin saygılarımı sunarım .

Tez yazım aşamasında desteğini esirgemeyen, tez danışmanlığımı üstlenen Prof. Dr. Lale OLCAY'a, veri toplamamda yardımcı olan Dr Beril ÖZDEMİR'e , tüm pediatri bölümü hemşirelerine, ayrıca tromboelastografi cihazını kullanmamda yardımcı olan Çağdaş KIZILENİŞ've tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Ahmet Gül'e şükranlarımı sunarım.

Son olarak beni yetiştiren, sabırlı ve şefkatli anneme ve babama teşekkür ederim.

Dr. Azize Ceren KILCI
ANKARA, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
SUMMARY	xiii
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	3
II.1.1. Demir	3
II.1.1.1. Demir Kompartmanları	3
II.1.2. Demir Emilimi	4
II.1.3. Demir Emiliminin Düzenlenmesi	7
II.1.4. Demir Depolanması	8
II.1.5. Demirin Atılımı	8
II.2. Demir Eksikliği Anemisi	9
II.2.1. Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular	11
II.2.2. Demir Eksikliğinin Evreleri	14
II.2.3. Demir Eksikliğinde Laboratuvar Bulguları	15
II.2.4. Demir Eksikliğinin Ayırıcı Tanısı	16
II.2.5. Demir Eksikliğinde Tedavi	18
II.2.6. Demir Eksikliğinde Tedaviye Cevap	18
II.2.7 Demir Eksikliği Anemisinden Korunma	19
II.3. Hemostaz Fizyolojisi	19
II.3.1. Endotel ve Trombositlerin Hemostazdaki Yeri	20

II.3.2. Koagulasyon Faktörlerinin Koagulasyondaki Yeri	26
II.3.3. Ekstresek Pıhtılaşma Yolağı	27
II.3.4. İntresek Pıhtılaşma Yolağı	28
II.3.5. İntresek ve Ekstresek Yolağın Laboratuvar Belirteçleri	30
II.3.6. Koagulasyonun Sınırlandırılması ve Antikoagulan Yol	31
II.3.7. Fibrinolitik Sistem	32
II.3.8. Kan Akımının, Hücre Membranının ve Endotelin Koagulasyonun Engellenmesindeki Rolü	33
II.4. Tromboz	34
II.4.1. Anormal Damar Duvarı	35
II.4.2. Anormal Kan Akımı	36
II.4.3. Anormal Kan İçeriğı	37
II. 5. Demir Eksikliği Anemisi ve Tromboz	39
II.6. Tromboelastogram	51
II.6.1. Tromboelastografi Parametreleri	56
II.6.2. Tromboelastogram Parametrelerinin Normal Değerleri	61
II.6.3. Çeşitli Koagulasyon Bozukluklarındaki TEG Eğrilerinin Topluca Değerlendirilmesi	61
II.6.4. Tromboelastografi Çalışma Prensibi	64
II.6.5. Tromboelastografi Kullanım Alanları	65
III. AMAÇ	69
IV. MATERYAL METOD	70
V. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	73
VI. BULGULAR	74
VI.1. Hasta ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	74
VI.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Tam Kan ve Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi	76
VI.3. Hasta ve Kontrol Grubunun TEG Parametrelerinin Değerlendirilmesi	81

VI.4. Tromboelastografi Sonuçlarının Anemi Ciddiyetine Göre Değerlendirilmesi	86
VI.5. Grupların Tromboelastografi Ölçümleri ile Hemogram Parametreleri Arasındaki İlişki	88
VI.6. Tüm Bulguların Topluca Özeti	91
VII. TARTIŞMA	94
VII.1. Çalışmada Saptanan Tromboza Eğilim Mekanizması	95
VII.2. Trombosit Fonksiyon Bozukluğu	96
VII.3. Çalışmamızdaki Korelasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	98
VII.4. Trombositoz	98
VII.5. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)	99
VII.6. Tromboelastografi ve Hemostaz Araştırmalarındaki Yeri	100
VII.7. Demir Eksikliğinde Trombozun Önemi	102
VIII EK 1. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tromboelastogram Traseleri	106
IX: KAYNAKLAR	126

KISALTMALAR

Demir eksikliği:	DE
Demir eksikliği anemisi:	DEA
Hemoglobin:	Hb
Deoksiribonükleik asit:	DNA
Tromboelastografi:	TEG
Ferröz:	Fe+2
Ferrik:	Fe +3
Divalan metal taşıyıcı:	DMT
Transferrin:	Tf
Hefaestin:	HFA
Gamma aminobütirik asit	GABA
Dopamin	D2
Monoaminooksidaz	MAO
Saflaştırılmış protein türevi	PPD
Reaktif oksijen partikülü	ROP
Tiroid peroksidaz	TPO
Tiroksin	T4
Triiodotironin	T3
Tiroid stimulan hormon	TSH
Nikotinamid adenin dehidrogenaz	NADH
Hematokrit	Hct
Serum demiri	SD
Kırmızı küre dağılım genişliği	RDW
Serbest eritrosit protoporfirini	SEP
Transferin saturasyonu indeksi	TSI

Total demir bağlama kapasitesi	TDBK
Ortalama eritrosit hacmi	MCV
Ortalama eritrosit hemoglobini	MCH
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu	MCHC
Eritrosit sayısı	ES
Antitrombin 3	AT 3
Doku plazminojen aktivatörü	TPA
Prostasiklin	P GI2
Nitrik oksit	NO
Ektoadenozin difosfataz	ADPaz
Doku tipi plazminojen aktivatörü	t-PA
Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü	u-PA
Plazminojen aktivatör inhibitörü	PAI
Siklik adenzin monofosfat	CAMP
Siklik guanozin monofosfat	CGMP
Von Willebraund faktör	vWF
Adenzin difosfat	ADP
Glikoprotein	Gp
Proteazın aktive edici reseptör	PAR
Delta granül	δ granül
Alfa granül	α granül
Trombosit aktive edici faktör	PAF
Parsiyel tromboplastin zamanı	aPTT
Protrombin zamanı	PT
Kalibre edilmiş otomatik trombografi	CAT
Doku faktör yolu inhibitörü	TFPI
Reaksiyon zamanı	R

Pıhtı başlama zamanı	K
Maksimum amplitud	MA
30.dakikadaki lysis	LY30
Estimated percent lysis	EPL
Süperoksit dismutaz	SOD
Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat	NADPH
Glutasyon peroksidaz	GSH-Px
Katalaz	CAT
C-reaktif protein	CRP
Endotel nitrit oksit sentetaz	eNOS
Alanin transferaz	ALT
Beyaz küre	BK
Ortalama trombosit hacmi	MPV
Trombosit dağılım genişliği	PDW

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Normal TEG trasesi	53
Şekil 2a Pıhtı oluşumunun gecikmesi, kanamalı hasta.....	53
Şekil 2b Heparin etkisi (heparinazlı ve düz kap testleri	53
Şekil 2c Düşük trombosit sayısı, kanamalı hasta	54
Şekil 2d Primer fibrinoliz	54
Şekil 2e Sekonder fibrinoliz	55
Şekil 2f Disemine intravasküler koagülasyon, faz 2	55
Şekil 2g Cerrahi hasta, disemine intravasküler koagülasyon yokluğunda.....	56
Şekil 3a Tromboelastografi parametreleri	56
Şekil 3b TEG parametrelerinin ilişkili olduğu bileşenler	57
Şekil 4 TEG şeması ve sırasıyla koagülasyonun aşamalarının geleneksel testlerdeki karşılığı.....	57
Şekil 5. Çeşitli koagülasyon bozukluklarındaki TEG eğrilerinden örnekler	62
Şekil 6. TEG trasesine göre klinik durum hakkında yorum verme konusunda düzenlenmiş algoritma	63
Şekil 7 TEG cihazı	65
Şekil 8 TEG ve ROTEM'in çalışma prensibi.....	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Demir eksikliği zemininde tromboz gelişen olguların literatür özeti.....	40-43
Tablo 2 Hastanemize Ait Demir Eksikliği Anemisi Zemininde Gelişen Tromboz Olguları...	44
Tablo 3 TEG Parametreleri	60
Tablo 4 Tromboelastografide Parametrelerin Referans Değerleri.....	61
Tablo 5 Hastaların TEG Trase Sonuçlarına Göre Transfüzyon ve Tedavi Önerileri	68
Tablo 6. Kontrol ve Anemi Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı.....	74
Tablo 7. Kontrol ve Anemi Grubu Arasındaki Cinsiyet Dağılımı.....	74
Tablo 8. Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Değerleri	76
Tablo 9. Hasta Grubunun Tam Kan Sayımı Değerleri	77
Tablo 10. Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri.....	78
Tablo 11. Hasta Grubunun Biyokimyasal Özellikleri.....	79
Tablo 12. Laboratuvar Parametrelerinin Kontrol ve Anemi Grubu Arasındaki Dağılımı..	80
Tablo 13. Trombosit Sayısının Kontrol ve Anemi Grubu Arasında Karşılaştırılması.....	81
Tablo 14. Kontrol grubuna Ait Tromboelastogram Parametreleri	83
Tablo 15. Hasta grubuna ait TEG Parametre Sonuçları	84
Tablo 16 Kontrol ve Anemi Grubunda Tromboelastografik Ölçümlerin Karşılaştırılması	85
Tablo 17. Kontrol ve Hasta Hrubunda Tromboelastografik Ölçümlerin Özeti.....	86
Tablo 18 Tromboelastografi Değerleri Bakımından Ağır Anemi ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	87
Tablo 19. Tromboelastografi Değerleri Bakımından Ağır Anemi ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	87
Tablo 20. Tromboelastografi Değerleri Bakımından Hafif Anemi ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	88
Tablo 21 Grupların Tromboelastografik Ölçümler ile Hemogram Parametreleri Arasındaki İlişki	89
Tablo 22. Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi ve Ferritin Değerleri İle R, K, MA, Angle ve CI Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonuçları.....	91
Tablo 23. Demir Eksikliği Anemisi Olan Gruptaki Tromboelastografik Ölçümler ile Hemogram Değerleri Arasındaki İlişkinin Özeti	91

Tablo 24 Literatürde saptadığımız DEA zemininde tromboz gelişen 32 hastadan yeterli veri bulunanların toplu değerlendirmesi	102
Tablo 25 Kliniğimizde teşhis ve tedavi ettiğimiz tromboz olguları içinde, zemininde DEA olanların topluca değerlendirilmesi.....	102



ÖZET

GİRİŞ: Demir eksikliği (DE), dünyadaki en yaygın nutrisyonel eksikliktir. Literatürde DEA zemininde tromboz gelişmiş olan birçok çocuk ve erişkin olgu sunumu ve ayrıca trombozlu hastalarda DEA sıklığının normal popülasyondan fazla olduğunu gösteren insidans çalışmaları bulunmaktadır. Ancak, DEA’nde tromboz eğilimi olduğunu kanıtlayan ve bunun mekanizmasını sorgulayan herhangi bir prospektif ve karşılaştırmalı klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

AMAÇ: Çalışmamızda koagülasyonun primer ve sekonder hemostaz ve fibrinolitik sistem bölümlerini bütün olarak değerlendiren bir cihaz olan tromboelastografi cihazı kullanılarak, Virshow triadında ifade edilen temel üç faktörden biri olan kan bileşenlerindeki değişiklikler ile DEA’nin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğine başvurup DEA tanısını alan, yaşları 0-18 arasında olan 40 hasta ile 40 sağlıklı çocuktan alınan kan örnekleri tromboelastografi cihazı (TEG ® 5000 Thromboelastograph ® Hemostasis Analyzer) ile ‘düz kap testi’ kullanılarak çalışıldı. Her iki grupta tromboelastografi parametreleri olan reaksiyon (R) zamanı, pıhtılaşma (K) zamanı, alfa (α) açısı ve maksimum amplitüd (MA), 30.dakikadaki maksimum lizis (LY30) ve koagülasyon indeksi (CI) hesaplandı.

BULGULAR: Tromboelastografi ölçüm sonuçları, anemi ve kontrol grubunda sırasıyla reaksiyon zamanı (R) $3.9 \pm 1,41$ ve $4.1 \pm 1,4$ dk (p: 0,569); pıhtı oluşum zamanı (K) $1.45 \pm 0,64$ ve $1.8 \pm 1,07$ dk (p: 0,025); alfa açısı (α) $52.7 \pm 8,34$ ° ve $52.7 \pm 9,5$ ° (p: 0,876); maksimum amplitude (MA) $70.3 \pm 5,41$ ve $66.8 \pm 8,2$ (p 0,045); koagülasyon indeksi (CI) 0.96 ± 1.47 ve $0.26 \pm 2,14$ (p: 0,12), 30.dakikadaki maksimum lizis (LY 30) 3.29 ± 1.47 ve 2.02 ± 2.14 (p: 0,328) olarak saptandı. Tromboelastografi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde hemoglobin değeri azaldıkça, K zamanının kısalıp MA’nın arttığı, hematokrit değeri azaldıkça ve trombosit sayısı arttıkça K zamanının kısaldığı, eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerleri azaldıkça K zamanının kısaldığı, MA ve CI değerlerinin arttığı görüldü.

SONUÇ: Bu bulgular, DEA’nde hiperkoagülasyona eğilim olduğunu ve DEA’nin şiddeti arttıkça (Hb ve Hct düşüşü, RDW artışı, trombosit artışı), hiperkoagülasyon eğiliminin de arttığını göstermektedir. Elde edilen TEG verisi, bu hiperkoagülasyonun, trombosit fonksiyonlarındaki artışa ve/veya fibrinojen yüksekliğine bağlı olduğuna, DEA grubunda

fibrinojen, FXIII ve diğ er faktör eksikliklerinin bulunmadığına, trombositopeni, trombosit fonksiyon yetersizliği, hiperfibrinoliz bulunmadığına işaret etmektedir. Böylece DEA'nin tromboz oluşumu için hazırlayıcı bir neden olduğu laboratuvar bulguları ile kanıtlanmıştır. Patogeneizde rol alan diğ er mekanizmaların da belirlenebilmesi için ileri çalışmalara gerek vardır.

ANAHTAR KELİMELE ER: Tromboelastografi, TEG, demir eksikliği anemisi, koagulasyon, tromboemboli, trombosit fonksiyon artışı, hiperfibrinojenemi



SUMMARY

INTRODUCTION: Iron deficiency (ID) is the most common type of nutritional deficiency in children. In literature, there are several cases reporting children and adults with thrombosis in relation with IDA. There are also incidence studies showing IDA is more common in patients with thrombosis compared with the normal population. However, there are no prospective and randomized studies to prove the relationship between IDA and its tendency to form thrombosis, or the mechanism of it.

PURPOSE: In this study, tromboelastography – which can evaluate coagulation, primary and secondary hemostasis, and fibrinolytic system- was used to study the correlation between IDA and one of the three factors in Virchow triad-mainly the alterations in the constitution of blood.

METHODS: Blood samples from 40 IDA patients at Baskent University Medical faculty pediatry clinic were taken for the study group, and was compared with 40 healthy controls. Both the study and control groups were between the ages of 0-18. Blood samples were evaluated using tromboelastography (TEG ® 5000 Tromboelastograph ® Hemostasis Analyzer) ‘plain cup test’. In both groups, reaction time (R), coagulation time (K), alpha angle (α), maximum amplitude (MA), maximum lysis in minute 30 (LY30), and coagulation index (CI) which are parameters of tromboelastography, were evaluated.

RESULTS: Tromboelastography results of the study and control groups were respectively; (R) $3.9 \pm 1,41$ and $4.1 \pm 1,4$ min (p: 0,569); (K) $1.45 \pm 0,64$ and $1.8 \pm 1,07$ min (p: 0,025); (α) $52.7 \pm 8,34^\circ$ and $52.7 \pm 9,5^\circ$ (p: 0,876); (MA) $70.3 \pm 5,41$ and $66.8 \pm 8,2$ (p 0,045); (CI) 0.96 ± 1.47 and $0.26 \pm 2,14$ (p: 0,12), (LY 30) 3.29 ± 1.47 ve 2.02 ± 2.14 (p: 0,328) .

The results of tromboelastography and laboratory parameters showed that as hemoglobin decreases, K time decreases but MA increases. And as heamotocrit decreases and trombocyte count increases, K time decreases. As red cell distribution width (RDW) decreases, K time decreases but MA and CI increase.

CONCLUSIONS: These results showed that in IDA, there is a tendency for hypercoagulation to occur, and the severity of IDA (decreased Hb and Hct, increased RDW and trombocyte count) is positively correlated with the hypercoagulation. According to TEG results, this coagulation is related to the increased trombocyte function and/or the increase in fibrinogen. It also showed there is no deficiency of fibrinogen or factors - FIVI or other in the

study group. It also meant thrombocytopenia, thrombocyte function deficiency or hyperfibrinolysis were absent. In conclusion, with these laboratory findings, it was proved that IDA is an underlying cause for thrombosis formation. There is need for more prospective randomized studies for determining its pathogenesis.

KEY WORDS: Thromboelastography, TEG, iron deficiency anemia, coagulation, thromboemboli, increased thrombocyte function, hyperfibrinogenemia



I . GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği (DE), dünyadaki en yaygın nutrisyonel eksikliktir ve çocuklarda en sık anemi sebebidir (1).

Demir, mitokondri solunum zincirinde, DNA sentezinde, hemoglobin (Hb) ve myoglobin ile oksijen bağlanması ve taşınmasında temel molekül olduğundan, tüm hücreler için hayati bir elementtir. Hem demir eksikliği hem de demir fazlalığı tromboembolik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Demir eksikliği olan çocuk ve erişkinlerde görülen trombotik komplikasyonlarla ilişkili birçok vaka bildirimi vardır. Literatürde ilk olarak Belman ve ark.ları (2),1990 yılında serebral venöz trombozu olan demir eksikliği olan bir çocuk bildirmişlerdir. Daha sonra DE ve serebral venöz tromboz (3-13) serebral arteriyel tromboz (4,14-16) ve serebral olmayan bölgelerde arteriyel (17-19), serebral olmayan bölgelerde venöz (8,20,21) tromboz birlikteliği birçok yayında bildirilmiştir.

Venöz tromboemboli patogenezi Virshow triadı ile özetlenmektedir: Kan akımındaki değişiklikler (anormal kan akımı), vasküler endotelyal hasar veya vasküler endotelin fonksiyon bozukluğu (anormal damar duvarı) ve koagülasyon yolunda görev yapan kan bileşenlerindeki değişiklikler (anormal kan bileşenleri) den herhangi birisinin varlığı tromboza neden olabilir (22,23).

Tromboelastografi (TEG), Hartert tarafından tanımlanan hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel koagülasyon testlerine alternatif bir metottur. Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir.

Tromboelastografi, tek bir kan örneğinden hemostatik fonksiyonun global değerlendirilmesine yani trombosit-fibrin etkileşiminden, trombosit agregasyonuna, pıhtının güçlenmesinden, fibrin arasında çapraz bağların oluşup sonunda pıhtı yıkımına kadar olan olayları (primer ve sekonder hemostaz ve antifibrinolitik yolak) bir bütün olarak ortaya koymaya imkan veren bir testtir (24).

Tromboelastografi yöntemi ile koagülasyon zamanı, pıhtı oluşum zamanı, maksimum pıhtı gücü hakkında bilgi edinilir. Dolayısıyla TEG ile konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine, pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında pıhtı oluşumu ve pıhtı kalitesi hakkında bilgi edinilmiş olur (25).

Yaptığımız İngilizce ve Türkçe literatür taramalarında, demir eksikliği anemisi (DEA)'nde tromboz gelişiminin patogenezi açıklamaya yönelik olarak öne sürülmüş çok sayıda hipotez bulunmakla birlikte (1-4,7,13-23, 27-31), bu hipotezleri sınamaya yönelik olarak yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Trombosit fonksiyonları ile ilgili, ikisi de ülkemizde yapılmış olan birkaç çalışma dışında (1,32,33), bu hipotezleri sınamaya yönelik veya sınamaya yarayacak şekilde olarak yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda literatürdeki bu boşluktan hareketle, tromboz gelişimi için gerekli olan ve Virchow triadında ifade edilen temel üç faktörden biri olan koagülasyon yolunda görev yapan kan bileşenlerindeki değişiklikler ile DEA'nin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmamız, koagülasyonun primer ve sekonder hemostaz ve fibrinolitik sistem bölümleri, bir bütün olarak değerlendiren tromboelastografi cihazı kullanılarak yapılmıştır. İncelediğimiz İngilizce literatürde, DEA'nde thromboelastografi aletinin kullanımı ile ilgili bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1 DEMİR

Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Bazı metabolik ve enzimatik tepkimelerde ve büyümede önemli rol oynar. Demir, kan hacminin genişlemesi, dokulara oksijen taşınması, kas kitlesinin büyümesi, enerji yapımındaki birçok enzimin katalizlenmesinde de önemli roller üstlenir. Bağışıklık sistemi ve demir depolarının idamesi için de gereklidir. İnsan vücudunda ferröz(Fe^{++}) ve ferrik (Fe^{+++}) halde bulunur. Kolay değişebilen redoks özellikleri ve oksijenle girdiği etkileşimler ile yaşamsal öneme sahip iken, proteinlere bağlanmadan serbest olarak bulunması durumunda da hücre zedelenmesi yapılabilir.

Demir, dokularda genellikle serbest katyon halinde değil çeşitli proteinlerin yapısı içinde veya bunlara bağlı olarak bulunur. Hem proteinleri, demir flavoproteinleri ve demir içeren çeşitli moleküler konfigürasyondaki proteinler, demir proteinlerinden bazılarıdır. Hem proteinleri, Hb, miyogloblin, sitokrom oksidaz, peroksidaz ve katalazdan oluşur. Sitokrom C redüktaz, süksinat dehidrojenaz, nikotin adenin dinükleotid dehidrojenaz, açıl koenzim A dehidrojenaz ve ksantin oksidaz ise flavoproteinleri oluşturur. (34).

II .1.1 Demir Kompartmanları

Vücutta, anatomik dağılım, kimyasal özellikler ve üstlendikleri görevlere göre altı demir kompartmanı tanımlanmaktadır.

1. Hemoglobin: Ağırlığı 64500 kD olup, bir molekülü dört hem grubu ve dört globin zincirinden meydana gelmektedir. Toplam vücut demiri açısından düşünüldüğünde çocuklardaki vücut demirinin %65'i Hb yapısında bulunmaktadır. Eritrositlerdeki proteinin %95'inden fazlasını oluşturur. Demirin vücuttaki en önemli görevi Hb aracılığı ile dokulara oksijen taşımaktır.

2. Miyoglobin: Miyoglobin molekülü, bir hem grubu ve bunu çevreleyen polipeptid zincirden oluşur. Tüm iskelet kaslarında ve kalp kasında bulunur, oksijen azaldığında hücresel zedelenmeyi önlemek için oksijen deposu olarak görev yapar. Bu protein toplam vücut demirinin %4 kadarını oluşturur.

3. Labil demir havuzu: İntrasellüler proteine kısa süreli bağlanma ve ayrılma bu havuzu oluşturur ve 80–90 mg demirden meydana gelir.

4. Doku demiri: Parankimal demir normalde 6–8 mg'dır, sitokromlar ve bazı enzimleri içerir.

5. Transport demiri: En küçük kompartmandır (3 mg); fakat demir sürekli hareket halinde olup birkaç saat içinde yenilenmektedir. En önemli yapı taşı, bir taşıyıcı protein olan transferrin (Tf) oluşturur. Anne sütü, nötrofiller ve hemen hemen tüm vücut salgılarında bulunan diğer demir içeren taşıyıcı protein olan laktoferrin ise inflamasyon bölgelerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Transferrinden daha yüksek demir afinitesi ile demiri bağlar ve bakteriyostatik etki gösterir.

6. Depo demiri: Ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleri olup büyüklüğü değişkendir (35).

II.1.2 Demir Emilimi

Demir ince barsağın tüm bölümlerinden absorbe edilmekle birlikte özellikle duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Gastrointestinal sistemdeki demirin emilebilir formda olup olmaması, demirin diyetteki miktarı, diyetin kompozisyonu, gastrik sekresyon, intestinal motilite, cerrahi işlemler ve intestinal hastalıklar gibi gastrointestinal faktörler demir absorpsiyon hızını etkileyen faktörlerdir.

Vücutta depo demiri azaldığı zaman demir emilimi artar. Eritropoiezis hızı da demir emiliminin belirlenmesinde rol oynar. Eritropoetik aktivite arttığı zaman demir emilimi de artar (36). Diyetteki demir, Hb ve miyoglobinden elde edilen, 'organik hem demiri' ve

‘inorganik demir’ olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem demiri ve inorganik demirin ince bağırsaktan emilim yolları birbirinden farklıdır .

Hemoglobin ve miyoglobin, birer ‘hem proteini’ olup, kırmızı et ve yumurtada bol miktarda bulunur. İçerdiği demir, ‘+2’ değerli olup, ‘hem demiri’ olarak adlandırılır. Ette bulunan Hb bağırsak enzimlerle hem ve globine ayrılmakta; globin yıkım ürünleri hem ve inorganik demiri çözünür halde tutarak emilimlerini kolaylaştırmaktadır. ‘Hem demiri’nin emilimi için, inorganik demir için gerekli olan düşük duodenal pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Hem demiri besinlerde bulunan demir bağlayıcılarından da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (37).

Diyetteki demirin %90’ı hem dışı demir olup sebze, tahıl ve bitkilerde bulunur. Hem dışı demir, diyetle ferrik (Fe^{+3}) bileşimler şeklinde bulunur. Enterosite alımı için lümen içi pH’ı düşüren mide asiditesine gereksinim vardır. Fasulye, kabak ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda demir olmasına karşın, ‘+3’ değerli oldukları için emilimleri az olmaktadır. Mide asidi, C vitamini, sistein, laktat ve fruktoz demir emilimini artırır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı Fe^{+3} demiri, Fe^{+2} demire indirgeyerek yapmaktadır. Besinlerdeki fosfat, oksalat, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluştururlar ve emilimi azaltırlar (38).

Demir hidrofilik bir metal iyon olup membranlardan kolay geçemez. Bunun için özel transport sistemleri ve membran taşıyıcıları geliştirilmiştir. Redükte edildikten sonra apikal taşıyıcı olan divalan metal taşıyıcı (DMT1) ile enterosit içine alınır. Divalan metal taşıyıcı non-hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Sistein, askorbik asit ve tiyol grubu içeren bazı indirgen maddelerin etkisiyle ‘ Fe^{+3} ’, ‘ Fe^{+} ’ haline indirgenerek daha kolay çözünür hale gelmiş olur. ‘ Fe^{+3} ’ halde alınan demir mide pH’sının etkisi ile ‘ Fe^{+2} ’ haline dönüşümü proksimal ince barsağın lümenal yüzeyinde bulunan duodenal sitokrom b ile katalizlenir. Askorbat bağımlı duodenal sitokrom b, enterositlerin fırçası kenarında demir redüksiyonundan sorumlu bir proteindir . ‘Demir +2’ halde alınan demir duodenuma gelmeden önce mide sıvısında gastroferrin, aminoasitler ve fruktoz ile şelatlar oluşturur ve böylece asidik mide sıvısının bağırsakta nötrleşmesi sırasında ‘ Fe^{+2} ’nin $Fe(OH)_2$ şeklinde çökmesi önlenmiş olur.

Demir ayrıca m sin-integrin-mobilferrin yolu ile de emilir. Ortamda $pH < 3$ olduğunda (Fe^{+3}) stabildir ve m sine bağlanır. Müsin, demiri erir hale getiren bir  elat r gibi davranır ve demiri intestinal absorptif hücreler için emilime uygun hale getirir. Müsin içinde demirin emilimini sağlayan yapı ise apotransferrin (ApoTf)'dir. Karaciğer bir miktar ApoTf'i safra kanalı boyunca duodenuma sekrete eder. İnce bağırsakta bulunan ApoTf serbest demire (Fe^{+3}) bağlanır. ApoTf demirle birleşince Tf'e dönüşür. Daha sonra intestinal epitel hücre membranındaki $\alpha 3$ integrin reseptör proteinine bağlanır. Pinositoz yolu ile bu reseptör kompleksi intestinal epitele aktarır. Hücre membranından integrinle yakın ilişkili olan 'mobilferrin' adlı protein ile demir sitozole geçer. Burada, sistein, askorbik asit ve tiyol grubu içeren bazı indirgen maddelerin etkisiyle ' Fe^{+3} ', ' Fe^{+2} ' haline indirgenir. Daha sonra hücrenin diğer tarafından ferroportin denilen bir taşıyıcı protein ile bir betaglobulin olan ApoTf'le birleşmek üzere hücre dışına çıkar. ApoTf'le birle meden önce ferrooksidaz etkisi ile demir Fe^{+3} hale dönüşür. Ferroportin demiri hücre dışına taşıyan bir membran proteindir.

Hücrelerdeki lokalizasyonu demiri hücre dışına çıkarma fonksiyonuna göre değişir. Özellikle karaciğerde Kupffer hücrelerinde ve duodenum epitelinde bulunur (40).

Ferroportin ile dışarı verildikten ve hefaestin ile ferrik hale getirtildikten sonra Tf'e bağlanan demir, başta kemik iliği eritrosit öncülleri olmak üzere tüm vücut hücrelerine taşınır. Transferrin şeklinde taşınan demire 'transport demiri' de denir. Transferrin    amaca hizmet eder:

- 1- Fizyolojik durumlar altında demiri erir halde tutar,
- 2- Demirin ilişkili olduğu serbest radikal toksisitesini önler,
- 3- Demirin hücelere girişini kolayla tır.

Transferin reseptörü (TfR)-1, Tf'ni bağlayan bir yüzey molekülüdür. Transferrin molekülü, kemik iliğindeki eritroblastların hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Bu bağlantı boyunca demir endositoz yoluyla eritroblastta geçer ve Tf demiri doğrudan hem sentezinin olduğu mitokondriye verir.

Transferrin reseptörünün ifadesi, hücrenin büyüme hızına ve demir ihtiyacına bağlıdır. Demir depolarının azalması ile Tf  retimi artar, demir depolarının artması ile Tf  retimi azalır. En fazla, eritroid öncüllerinde, plasental trofoblast hücrelerinde ve çoğalan hücrelerde bulunur.

Hem ve hem dışı demir, enterosite alındıktan sonra organizmanın demir gereksinimine göre en az iki yolda kullanılır. Birincisinde, hücre içinde kalır ve daha sonra enterositin ölümüyle birlikte intestinal lümene atılarak kaybedilir. İkincisinde bazolateral membrandan vücuda taşınır. Hücre içinde kalan demir, ya ferritin şeklinde depolanır ya da hücrel metabolizmada kullanılır. Bazolateral membranda çok önemli bir demir taşıyıcısı olan ferroportin ile plazmaya verilir. Bu işlem sırasında seruloplazmin benzeri bir transmembran proteini olan hephaestin (HFA), ferröz demiri yeniden ferrik hale çevirerek plazma Tf'ine yüklenmeye hazır hale getirir. Bunun nedeni kandaki demir taşıyıcısı olan Tf'in ferrik demire afinitesinin çok daha fazla olmasıdır (41).

II .1.3 Demir Emiliminin Düzenlenmesi

Duyarlı demir düzenleyici proteinler, demir hemostazını TfR'lerinin, ferritin ve DMT1'in sentezini düzenleyerek sağlar. Bunun sonucunda, demirin fazla olduğu durumlarda, ferritin yapımı artar ve TfR sentezi azalır. Demir azlığında ise, ferritin yapımı azalırken TfR sayısı artar.

HFE geninin bir ürünü olan HFE proteini, TfR ile ilişkilidir. Rolü ise Tf'e bağlanmış olan demirin bağırsak kript hücrelerine geçişini vücut demir depolarına göre düzenlemektir. Hereditör hemokromatosis olgularının çoğundan, HFE genindeki mutasyonlar sorumludur (42).

Duodenal demir taşıyıcısı (duodenal iron transporter, DMT), bağırsak lümeninden demir emilimini sağlayan başlıca proteindir. Duodenal demir transporter, demir dışında çinko, kurşun, bakır gibi diğer ağır metalleri de taşır; özellikle proksimal duodenum hücrelerinde de ifade edilir. Duodenal demir transporter, bağırsak lümeninden demirin emilimini artırır. İntraselüler demir arttığında ise bağırsak villuslarında DMT1 sentezi azalır, diyetle alınan demir emilimi azalır. Demir azaldığında ise tam tersi bir mekanizma işler (43).

Demir emilimi ve intraselüler membran transportu, Tf'in dışında, 'demir taşınmasının uyarıcı' aracılığıyla da düzenlenir.

Hepsidin, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Kronik hastalık anemisinin etiyolojisinde yer alır. Hepsidin, ferroportin üzerine negatif düzenleyici etki eder. Makrofaj, hepatositler ve enterositlerden demir salınımı bu mekanizma ile engellenir. Hepsidinin DMT1 ve duodenal sitokrom B demir redüktaz üzerine de negatif düzenleyici etkisi vardır (44).

II.1.4 Demirin depolanması

Organizmadaki fazla demir, tüm hücrelerde depolanabilmekle birlikte özellikle hepatositlerde ve daha az oranda kalp, böbrek, endokrin organlar, cilt ve kemik iliği retikuloendotelyal hücrelerinde depolanır.

Ferritin, demiri hücre içinde depolayan proteindir. Hücre sitoplazmasında demir, apoferritinle birleşerek ferritin formuna dönüşür. Ferritinin yıkımı sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya hemosiderine dönüşür . Depo havuzundaki demirin küçük bir bölümü oldukça çözünmez bir form olan hemosiderin olarak depolanır. Apoferritinin depolayacağından daha fazla demir olduğunda bu şekilde depolama meydana gelir (45). Serum ferritin düzeyi vücut depo demirini yansıtır; ancak ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan depo demirini belirlemekte yanıltıcı olabilir (36). Depo demirinin 2/3'ü ferritin olarak, 1/3'ü hemosiderin olarak depolanır. Hemosiderin, karaciğer Kupffer hücrelerinde, karaciğer ve kemik iliği makrofajlarında bulunur. Aşırı demir yüklenmesi durumunda tüm dokularda fazla miktarda birikir (46).

III .1.5 Demirin Atılımı

Yaşam döngüsünü tamamlamış olan eritrositler, makrofajlar tarafından hücre içine alınır. Hem oksijenaz aracılığı ile protoporfirin halkasındaki demir serbestleştirilir. Daha sonra serbest demir, dolaşımdaki Tf'e aktarılır. Hücreden demir serbestleşmesi için ferrooksidaz aktivitesine gereksinim vardır. Seruloplazminin de hücre içindeki demirin oksidasyonunu sağlayarak serbestleşmesini sağladığı düşünülmektedir. Çocuklar demir ihtiyacının %70'ini eritrositlerin retikuloendotelyal sistemde yıkılmasından ortaya çıkan demirin tekrar kullanılmasıyla karşılar. Bir kısmı vücuttan atılırken, büyük bir kısmı plazmaya dönerek sıklusa yeniden katılır (47) .

Demirin normal diyetle günlük emilimi 1 mg iken, günlük demir kaybı da hemen hemen buna eşittir. Çocuklarda demir kayıplarının üçte ikisi bağırsak mukozasından hücre yenilenmesi sırasında, geri kalanı da dökülen deri ve üriner sistem hücreleri yoluyla gerçekleşir (48).

II.2 Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği dünyada en sık karşılaşılan beslenme sorunudur ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir. Çocukluk yaş grubunda DEA, en sık 6-24 aylar arasında görülür (41). Demir birçok biyolojik molekülün ya yapısına katılır ya da görev yapmasına yardımcı olur. Bu nedenle, DEA birçok sistemi ilgilendiren belirtiler ile karşımıza çıkar (34).

Demir eksikliği anemisinin etyolojisi dört başlık altında toplanabilir.

1) Yetersiz alım: Demir eksikliğin en önemli nedenidir. Demir ihtiyacı, normal süt çocuklarında 1mg/kg/gün, prematürelerde ise 2 mg/kg/gün'dür. Demirden zenginleştirilmiş mamalardaki demir miktarı 6-12 mg/L arasındadır. Bu mamalar içindeki demirin ancak % 4-6'sı emilir. Anne sütündeki demir konsantrasyonu 0.2-0.4 mg/L'dir (49). Anne sütündeki demirin %50'si, inek sütündeki demirin %10'u emilir. İlk altı ay anne sütü ile beslenme demir eksikliği gelişme riskini azaltır. Altı aydan sonra demirden zengin gıdalarla beslenme önerilir (50).

2) Artmış ihtiyaç: Çocuklarda demir eksikliğin ikinci sıklıkla görülen nedeni süt çocukluğu ve ergenlik döneminde hızlı büyümeye bağlı ihtiyaç artışıdır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, prematürelerde, siyanotik konjenital kalp hastalıklarında, hamilelikte ihtiyaç artar. Term bebeklerde dördüncü, prematürelerde ikinci ay sonunda DE gelişebilir.

Adolesan dönemde ağırlık ve boyda gözlenen hızlı artış, beraberinde eritrosit kitlesinde artışı da getirdiğinden demir ihtiyacı artar. Erkeklerde testosteron hormonunun etkisi ile vücut kitlesi artışı, kızlara oranla daha fazla olduğunda Hb miktarındaki artış da o oranda fazla olmaktadır. Kızlarda ise menarşın başlaması ile birlikte kaybedilen demirin hızla yerine konması gerekir (50).

3) Kan kaybı: Kan kaybı özellikle büyük çocuklardaki DE'nin nedenidir. Burun kanamaları, gastrit, ülser, Meckel divertikülü, süt kaynaklı enteropati, paraziter hastalıklar, varisler, tümör veya polipler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, parazitler özellikle *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*, arteriyovenöz malformasyonlar, kolon divertikülleri, hemoroidler, gastrointestinal sistemden kan kaybı yolu ile sistemik demir kaybı oluşturur.

Ayrıca DE, bağırsak mukozasını bozarak gizli kanamaya neden olabilir. Demir eksikliğinde %50 oranında gaitada gizli kan pozitifliği görülür. Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan beslenme şekli, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri ve yemek yeme bozuklukları (anoreksia nervosa), DE'nin sık görülmesine neden olmaktadır (50).

4) Emilim bozuklukları: İnflamatuvar hastalıklardan Crohn hastalığı ve tropikal sprue gibi bazı hastalıklar bağırsak mukozasının bütünlüğünü veya yüzey alanını bozarak demir emilimini aksatırlar. İnek sütü kullanımı çok sayıda mekanizma ile DE'ye katkıda bulunabilmektedir. İnek sütündeki demirin biyoyararlanımı düşüktür. İnek sütündeki kazeinofosfopeptidler de demir emilimini olumsuz etkileyebilmektedir. İnek sütü eksüdatif enteropatiye neden olup gastrointestinal sistemden kronik kan kaybına ve sekonder olarak DEA'ye neden olabilir. Ayrıca, inek sütü içindeki proteinler gastrointestinal sistemi etkileyerek, düşük düzeyli, fakat kronik kanama ile ağır DEA'ye sebep olabilir (51).

Çevrede demir bol miktarda bulunmakla birlikte hemen tamamına yakını çözünür olmayan sıvı demir tuzları bileşikleridir. Mide asidinin etkisi ile emilebilen hale gelebilmekle birlikte bunun miktarı çok sınırlıdır. Bitkisel kaynaklı gıdaların çoğu demir içermekle birlikte, bunların emilimi ya düşük çözünürlükten dolayı ya da aynı ortamdaki güçlü doğal şelatörlerle bağlı olduğu için bunların emilimi sınırlıdır. Örnek olarak unlu mamüllerin içinde bulunan fitatlar (organik polifosfatlar) demiri büyük bir ilgi ile bağlarlar.

Yüksek mide asiditesi inorganik demirin çözünürlüğünü azaltarak emilimini azaltır. Vagotomi, hemigastrektomi, histamin-2 blokörleri, proton pompa inhibitörleri de aynı etki ile demir emilimini azaltabilir. Kobalt, kurşun gibi çevresel faktörler de demir emiliminde demir

ile yarışmaya girerek diyetle ilgili DEA'nin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Kurşun zehirlenmeleri ve DEA sıklıkla beraber bulunur. (52).

II.2.1 Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisi belirtileri, aneminin oluşum hızıyla ilişkilidir. Hemoglobinin düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, aneminin başlangıcında organizmanın uyum mekanizmalarıyla hemostatik dengeyi sağlar ve bu dönemde az klinik bulgu görülür ya da hiç görülmez (34).

Hastalığın erken fazında irritabilite, huzursuzluk, anoreksi, halsizlik gibi özgül olmayan belirtiler bulunur. Solukluk, özellikle konjunktivada, muköz membranlarda, avuç içi ve ayak tabanında daha belirgindir. Ağır anemide sıklıkla yumuşak, apikal ve sistolik üfürüm, taşikardi, kardiyomegali, dispne, tırnaklarda kolay kırılma, beyaz çizgilenme, stomatit, tat alma bozukluğu, yutma güçlüğü, aşırı uyuma, dikkat yeteneğinde azalma, letarji, baş ağrısı, kulakta çınlama, davranış bozuklukları görülebilir.

Kronik DEA'de devreye giren uyum mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük Hb düzeylerine (<7 g/dl) bile son derece az belirti vererek uyum sağlayabilir. Mavi sklera, epitel ve dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, olguların %30'unda; hepatosplenomegali %10-15'inde görülebilir (53).

Demir eksikliğinde, anemi olmaksızın da organ ve doku disfonksiyonu, immünitede bozulma, kas performansı ve nörokognitif fonksiyonda azalma görülebilir (41).

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemde anguler stomatit, atrofik glossit, dil papillalarındaki atrofiye bağlı olarak dilde düzleşme ve parlaklık, disfaji, tırnak hücrelerinin etkilenmesi ile koilonişi ve kaşık tırnak gelişmesi, tırnaklarda yumuşama ve konkavite gibi bulgular görülebilmektedir. Demir eksikliği anemisinde disfaji, glossit ve özofagial halka birlikteliği ile karşımıza çıkan Plummer Wilson Sendromu görülebilir (54).

Demiri eksik olan eritrositlerin plazma zarları serttir. Kırılgan hücrelerin şekli bozuk olduğu için retiküloendotelial sistem tarafından tutularak parçalanırlar (55).

Yapılan çalışmalarda DEA ile gluten sensitif enteropati ilişkilendirilmektedir. Bu hastalarda hiçbir gastrointestinal sistem bulgusunun olmayabileceği, anemilerinin sadece glutensiz diyetle düzelebildiği belirtilmiştir (56).

Toprak, kil, buz, duvar sıvaları gibi alışılmamış maddelerin yenmesi olarak tanımlanan pika, DEA’nde sık görülür. Bu maddeler, bağırsakta demiri bağlar ve Emilimini azaltarak anemiye daha da şiddetlendirirler (56). Demir eksikliği anemisinde karaciğer, dalak büyüklüğü, cilt bulguları, hipogonadizm, büyüme geriliği, jeofaji ve çinko eksikliği ile karşımıza çıkan bir sendrom olan, ilk olarak 1942’de bir Türk doktoru olan Dr Memduh Tayanç tarafından tanımlanan, hemen ardından Dr Prasad tarafından da tanımlandığı için her iki doktorun birden adını taşıyan ‘Tayanç-Prasad sendromu’ da görülebilir (57).

Merkezi Sinir Sistemi

Demir eksikliğinin önemli bir klinik bulgusu da bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisidir. Motor gelişmede gecikme, nöropsikiyatrik bozukluklar ve davranış bozuklukları da DEA’nde tarif edilen bulgulardandır (58).

Demir eksikliği anemisi olan süt çocuğı ve çocuklarda mental ve motor gelişme ile ilgili testlerde uzun süreli düşük skorlar gözlenmiştir. Kognitif fonksiyon testlerinden en fazla sözel öğrenme ve hafıza etkilenmektedir (59).

Demir eksikliğinde merkezi sinir sistemindeki demir, eritrosit yapımının etkilenmesinden çok önce azalır ve nörokognitif fonksiyonlar bozulabilir (60). Demir eksikliğinde gamma-aminobütirik asit (GABA) sentezi ve dopamin (D2) reseptörleri azalır, dopamin döngüsü hızlanır, serotonin ve fenilalanin artar.

Monoamin oksidaz (MAO) enzimi demir bağımlı bir enzimdir. Nöron terminallerinde bulunur ve sinaptik aralığa sekrete edilen norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin yıkılmasında rol oynar. Demir eksikliğinde MAO enzim aktivitesi azalır ve dopamin klirensi bozulur. Dopamin klirensi dikkat, algı, hafıza, motivasyon ve motor kontrol gibi

fonksiyonlarda oldukça etkilidir. Süt çocuklarında sık görülen çabuk ağlama, korku, çekingenlik, anneye aşırı düşkünlük gibi davranış bozuklukları ortaya çıkar.

Miyelin sentezi için demir gereklidir. Beyinde demir, en çok oligodendrositlerde bulunur. Beyinde demir alımı mikro damarların endotelial yüzeylerindeki Tf reseptörleri ile olur. Bu alım, hızlı beyin büyümesi ve miyelinizasyonun arttığı dönemlerde artar. Miyelinizasyondaki gecikme motor ve mental geriliği açıklayabilir (61).

Demir eksikliğinde çocuklarda senkop, papil ödemi, psödotümör serebri, nadiren de 6. kranial sinir parezisi izlenmektedir. Bu fokal nörolojik değişimler genellikle tedaviyle düzeltilmektedir. Katılma nöbetli çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde DE olabilir ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. (62).

Bağışıklık Sistemi ve Endokrin Sistem

Demir eksikliği anemisinde hücrel immünite ve nitroblue tetrazolium testi bozulur. Menenjit, gastroenterit, pnömoni gibi enfeksiyonlara eğilim artar (34). T lenfositlerin sayı ve fonksiyonu, nötrofillerin hücre içi bakteri öldürme fonksiyonu, PPD cevabı, blastik formasyon ve kemotaksis azalır. Lenfosit deoksiribonükleik asid (DNA) sentezinde ve doku büyümesinde görevli ribonükleotid redüktaz aktivitesindeki azalma sonucu lenfatik dokunun gelişmesi doğrudan etkilenir, lökosit transformasyonu bozulur, mitojenlere T-lenfositlerin blastogenez ve mitogenez cevabı bozulduğu için T-lenfosit sayısında azalma meydana gelir. Çoğu reaktif oksijen partikülünün (ROP) oluşumuna yol açarak hücre içi patojenlerin öldürülmesinden sorumlu olan miyeloperoksidaz aktivitesinde azalma olur (63).

Bazı çalışmalarda DE'nin tiroid metabolizmasını etkilediği bildirilmiştir. Tiroid peroksidaz (TPO) tiroid hücresinin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. Tiroid peroksidaz tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin birleşme reaksiyonunu katalize eder. Aktivitesi için ferriprotoporfirin III'a bağlı bir hem proteine gereksinim duyar. Demir eksikliği anemisi sırasında hem içeren sitokrom oksidaz, miyeloperoksidaz ve süksinat-ubikinin oksidoredüktaz gibi enzimlerin aktivitesi azalır. Aynı şekilde TPO aktivitesi de azalabilir ve bu da tiroidin iyot metabolizmasını etkiler. Ayrıca DE'nin tiroid hormon metabolizmasının santral sinir sistemi tarafından kontrolünü de etkilediği belirtilmiştir Demir eksikliği anemisi, plazma total

tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarını düşürür; T4'ün periferik T3'e dönüşümünü azaltır ve dolaşan tiroid uyarıcı hormon TSH'yı arttırabilir (64).

Biyokimyasal olarak demir eksikliği; hem sentezinin azalmasına, demir içeren enzimlerin ve demiri kofaktör olarak kullanan reaksiyonların azalmasına sebep olabilir. Bunların bir kısmı, hem içeren sitokromlar (b5, P450 gibi), miyoglobin, katalaz (CAT) ve peroksidazdır. Non-hem demir içerenlerden nikotinamid adenin dehidrogenaz (NADH), akonitaz, ribonukleotid reduktaz ve diğerleri ise ya mitokondriyal solunum zincirinde yer alır ya da DNA sentezinde rol oynar. Demir eksikliğinde bu enzimlerin fonksiyonlarında bozukluklar gelişir. Sonuç olarak, nükleik asit sentezi, oksidatif solunum ve mitokondriyal fonksiyonlar, detoksifikasyon ve katekolamin metabolizması etkilenir (65).

Kardiyovasküler Sistem

Demir eksikliği anemisinde Hb düşüklüğü nedeniyle dokulara oksijen taşınımı azalmaktadır. Anemide egzersiz esnasında dokulara normal miktarda oksijen dağıtması için gereken kardiyak çıkış daha fazla arttırılamaz. Hipoksi, periferik damarlarda dilatasyona neden olarak kalbe venöz dönüşü arttırır. Kardiyak çıkış ve kalp hızındaki artış sonucunda, kardiyak hipertrofi, plazma hacminde artış ve kalp yetmezliği ortaya çıkar (65).

II.2.2 Demir Eksikliğinin Evreleri

1.Demir eksikliği: Demir depoları azalmıştır; serum demir yoğunluğu, Hb ve hematokrit (Hct) normaldir. Bu evrede, serum ferritini düşük olabilir.

2.Demir eksikliğinde eritropoez: Depo demirine ek olarak serum demiri (SD) ve total demir bağlama kapasitesi azalmaktadır. Demir eksikliğinden dolayı eritrosit yapımı sınırlanmıştır. Eriyebilir transferrin reseptörü yükselir. Eritrosit kaynaklı ölçümler (Hb, Hct) normal sınırlarda bulunur.

3. DEA: Eritrositlerde mikrositoz, hipokromi, artmış eritrosit dağılım genişliği (RDW) düzeyleri ile ilişkilidir. Serbest eritrosit protoporfirini (SEP) artmış, Hb ve Hct düşmüştür (66).

II.2.3 Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği anemisinde, Hb ve Hct, yaş ve cinse göre olması gereken değerin 2 standart deviasyon altındadır.

Demir eksikliğinde ilk bulgu serum ferritin düzeyinin 11 (bazı kaynaklara göre 12) ng/ml'nin altında olmasıdır. İkinci aşamada SD azalırken ($<30 \mu\text{g/dl}$), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) artar ($>350 \mu\text{g/dl}$) ve TS indeksi (TSI) düşer ($<\%15$; bazı kaynaklara göre $<\%16$) (66).

Demir eksikliği anemisi oluştuğunda, eritrositlerin normalden daha küçük (mikrositer) ve içlerindeki Hb'in azalmış (hipokrom) olduğu dikkati çeker. Bu morfolojik değişikliği en iyi, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit Hb'i (MCH) ve ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu (MCHC), yaşa göre normal değerlerinin altına düşerek yansıtır. Eksiklik ilerledikçe eritrosit şekilleri bozulur; mikrositoz, hipokromi, poikilositoz gelişir ve RDW artar. Ortalama eritrosit hacmi (MCV), DE sürecinde en son bozulan ve tedavi sonrası en geç düzelen mikrositoz göstergesidir. İki yaşın altındaki çocuklarda $<75 \text{ fl}$ mikrositoz için sınır değer olarak kabul edilebilir.

Eritrosit dağılım genişliği, anizositozun göstergesidir. Eritrosit dağılım genişliğinin normal değeri yaklaşık $\%12$ olup (çocuklarda $\% 11,5-14,5$ -48c-) genellikle $\%14$ 'ün üzerindeki değerler DEA lehine kabul edilir (67).

Ortalama eritrosit hacmi ile birlikte RDW, DEA'sinin diğer anemilerden ayırımında yararlı olabilir (67). Eritrosit dağılım genişliği, hemoglobinopatilerde, talasemilerde, hemolitik anemilerde ve nadiren kronik hastalık anemisinde artar. Talasemi taşıyıcılığında, enfeksiyon ve inflamasyon durumunda RDW normaldir.

Beyaz küre sayısı genellikle normal sınırlarda olup, $\%20$ 'sinde hafif bir lökopeni görülebilir. Trombosit sayısı artmış ya da azalmış olabilir. Trombositoz veya trombositopeni görülebilmekle birlikte; genellikle trombositoz vardır. Demir eksikliğinde aynı zamanda megakaryositleri stimüle eden eritropoietin de artar (7). Trombositoz görülmesi, eritropoietinin, yapısal olarak trombopoietinle benzer özelliklerinin olmasından kaynaklanır (68).

Periferik kan yaymasında tipik olarak eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür. Bu bulgular Hb 10 gr/dl'nin altına düştüğü zaman belirgin olur.

Demir eksikliği anemisinde kemik iliği incelemesi çocuklar için gerekli olmayan travmatik bir testtir. Ancak nadiren ciddi DE'de trombositopeninin de görülebileceği ve bu bulgunun diğer kemik iliği hastalıkları ile karışabileceği gözden kaçmamalıdır. Eritroid hiperplazi nedeni ile kemik iliği hiperplaziktir. Eritroid öncülerinde artış görülebilir.

Lökosit ve megakaryositler normal iken normoblastlar zayıf Hb üretimi ile birlikte fragmente sitoplazmaya sahiptir. Kemik iliği yayması, demir boyası (Prusya mavisi) ile boyanarak hücrelerdeki (retikülüm hücreleri ve normoblastlardaki) ferritin ve hemosiderin gösterilmeye çalışılır. Anemide hücrelerin içindeki demir çok düşük miktardadır veya yoktur.

Eritrosit sayısı (ES), DEA gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda azalır (<5 milyon/mm³).

Transferrin saturasyon indeksi, %10-15 düzeylerine indiğinde Hb sentezi için demir olmadığından, SEP olarak adlandırılan 'hem öncülleri' artış gösterir (46e). Serum demiri, satüre olmayan ve total SDBK ve TS, fizyolojik değişikliklerden (açlık, tokluk, inflamasyon olan durumlar) belirgin olarak etkilendiklerinden, tanı değerleri sınırlıdır ve DEA'nin tanısında az kullanılırlar. Hemoglobinin sentezi için demir kullanımı azalacağından serbest SEP artmakla birlikte, kurşun zehirlenmesi ve Hb sentez kusurlarında da etkileneceğinden, SEP, günlük uygulamada önerilmeyen bir testtir (66, 67).

II.2.4 Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı

Demir eksikliği, mikrositoza neden olur ve bu olay yetersiz Hb sentezine bağlıdır. Mikrositoz; kronik enfeksiyon, talasemi, kurşun zehirlenmesi ve sideroblastik anemi gibi durumlarda da, demirin kullanılamamasına bağlı olarak gelişebilir (41).

Kronik Hastalık Anemisi

Normoblastlar tarafından demir kullanımı bozulmuştur. Ayrıca ferritinden demir mobilizasyonunda yetersizlik vardır. Genel olarak normositik, bazen de mikrositik bir anemi vardır. Bu inflamatuvar durumda, SD ve SDBK azalmıştır. Buna karşın serum ferritini normal ya da artmıştır. Serum Tfr düzeyi demir eksikliğinde artarken, kronik hastalık anemisinde normal sınırlardadır (41, 66).

Talasemiler

Hemoglobin sentezinin kalıtsal bozuklukları olan bu hastalıkların laboratuvar bulguları DE'e benzer. β -talasemi majorlu çocuklarda ilk 6 ay ile 2 yaş arasında derin anemi, hepatosplenomegali, sarılık ve gelişme geriliği gelişir. Daha yaygın görülen heterozigot form olan β -talasemi taşıyıcılığı, bunun yanında alfa talasemi taşıyıcılığı da demir eksikliği ile karışabilir.

Talasemide ve talasemi taşıyıcılığında ES normal veya artmıştır. Talasemi taşıyıcılığında Mentzer indeksi (MCV'nin ES 'na oranı) talasemide 12 veya daha düşük iken, DE'nde 13'ün üzerindedir. Eritrosit dağılım genişliği, DE'nde artmış, talasemide ise normaldir. Serbest eritrosit protoporfirini DE'nde artmış olmasına rağmen, talasemide normal sınırlardadır. β -talasemi taşıyıcılığı düşünülen çocuklarda, tanısal Hb elektroforezi yapmadan önce, DE olup olmadığını ortaya çıkarmak önemlidir. Çünkü DE, α - globin zincir sentezini azaltarak bu çocuklarda tanı için beklenen HbA2 yükselmesini gizler. Demir eksikliği olmadığı gösterildikten sonra Hb düşüklüğü ve mikrositozla karakterize bir tabloda yapılan Hb elektroforezinde Hb A2 artışı (genellikle kabul edilen sınır, $>3,5\%$) β -talasemi taşıyıcılığı tanısını destekler.

Alfa-talasemi taşıyıcılığı ise hafif mikrositozla seyreden bir hastalıktır. Tanısı alfa gen analizi ile konulur. Bu hastalar, ailesel hipokromik mikrositik anemisi olan, demir değerleri ve Hb elektroforezi normal olan hastalardır.

Kurşun Zehirlenmesi:

Kronik çevresel kurşun maruziyeti intestinal demir emilimini yarışmalı olarak engeller. Hem DE'nde, hem de kurşun zehirlenmesinde SEP artar. Hipokromi, mikrositoz ve eritrositlerde belirgin bazofilik noktalanma vardır. Ayrıca kan kurşun düzeyi ve üriner koproporfirin düzeyi artar (41).

II.2.5 Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

Demir eksikliği anemisinde demir preparatları oral yolla verilmektedir. Çocuklarda DEA tedavisinde genellikle iki değerli demir tuzları (sulfat, glukonat, fumarat) kullanılır. Toplam miktar (4-6 mg/kg/gün) emilimin iyi olması için, tercihen aç iken verilmelidir. Beraberinde alınan askorbik asit demir emilimini artırır, süt ise azaltır.

Etkin, güvenilir ve ekonomik olması, sistemik ve lokal yan etkilerinin olmaması nedenleri ile genellikle oral tedavi tercih edilir. Hastaların %10-20'sinde demire bağlı yan etkiler görülür. En sık yan etki diyare ve konstipasyondur.

Oral demir tedavisi iyi tolere edilemediğinde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorbsiyon sendromları) ya da oral tedaviye uyumsuzluk olduğunda, parenteral yoldan, demir dekstran, demir sorbitol veya polisakkarit/demir kompleksi kullanılır.

II.2.6 Demir Eksikliği Anemisinde Tedaviye Cevap

Anemik bir çocukta demir uygulamasından sonraki 12-24. saatlerde intrasellüler demir düzeyinin artması ile iritabilite azalır ve iştah artar. Tedaviye başladıktan sonraki 36-48. saatlerde kemik iliği cevabı başlar ve eritroid hiperplazi görülür; 72-96. saatlerde periferik retikülositoz meydana gelir ve beşinci-yedinci günlerde pik yapar. Bu yanıtın yüksekliği aneminin ciddiyeti ile ilgilidir. Retikülositozu, Hb düzeyindeki yükselme izler. İlk 10 gün Hb artışı 0.2-0.4 g/dl, daha sonra Hb artışı 0.1 g/dl olur. Tedaviye başladıktan sonraki 4-30. günlerde Hb artarken depoların dolması 1-3 ayda olur. Mikrositodaki düzelme ise üçüncü

veya dördüncü aylarda olmaktadır. Kan değerleri normale geldikten sonra sekiz hafta daha tedaviye devam edilmelidir. Bunun nedeni depoların dolmasını sağlamaktır. Tedaviye yanıt alınamıyorsa demirin uygun olmayan kullanımı, emilimle ilgili bir sorun, fark edilmeyen ve devam eden bir kanama odağı ya da tanının doğruluğu gözden geçirilmelidir.

II.2.7 Demir Eksikliği Anemisinden Korunma

Günümüzde, çocukları erken yaşta ortaya çıkabilecek DEA'ndan korumak amacıyla hayatın ilk yılında inek sütü verilmemesi, anne sütü alamayan infantlara demir ile güçlendirilmiş mamaların verilmesi, anne sütü alan bebeklerde depo ve eritrositlerdeki demirin kullanılarak tüketildiği dört ila altıncı ayından itibaren ek demir verilmesi önerilmektedir.

Süt çocukları ilk altı ay tek başına anne sütü ile beslenmelidir. Daha sonra demir eklenmiş mama ve yumurta, karaciğer, et gibi demirden zengin ek gıda verilmelidir. Anne sütü alamayan çocuklarda ilk 12 ay demir eklenmiş mama verilmeli ve dördüncü ayda demir içeren ek gıdaya başlanmalıdır.

Anne sütü ya da demir eklenmiş mama alamayan çocuklara dördüncü ayda koruyucu olarak 1 mg/kg/gün demir ilavesi ve prematürelere en geç ikinci ayda 2 mg/kg/gün demir desteği yapılmalıdır (59).

Adölesanlarda yüksek büyüme hızı, diyetteki düzensizlikler ve menstruasyon nedeni ile DE'e eğilim olabileceğinin göz önünde bulundurulması erken tanıda yararlı olacaktır (70).

II.3 HEMOSTAZ FİZYOLOJİSİ

Hemostaz, zedelenmiş kan damarlarında kan kaybının durdurulmasını düzenleyen karmaşık bir fizyolojik sistemdir. Başlıca üç faz şeklinde görev yapar: Vasküler endotel hücrelerinin görev yaptığı 'vasküler faz', trombositlerin görev yaptığı 'primer faz', koagülasyon faktörlerinin görev yaptığı 'sekonder faz'. Dolayısı ile sağlıklı bir hemostazda rol alan başlıca faktörler damar endoteli, trombositler, koagülasyon faktörleri ve ayrıca

koagülasyon sonunda gelişen fibrin pıhtıyı eritmeye yönelik olarak çalışan antikoagulan yolak proteinleridir. Burada, bu faktörler incelenecektir:

II.3.1 Endotel ve Trombositlerin Hemostazdaki Yeri

Endotel hücreleri, kan damarları boyunca sıralanır ve kanın akışından sorumludur. Hormonlar, büyüme faktörleri, koagulan ve antikoagulan proteinler, lipid transfer edici partiküller, nitroz oksit (NO) gibi metabolitler olmak üzere çeşitli biyolojik aktif moleküllere sahiptir. Koruyucu ve alıcı endotelyum aynı zamanda hücre ve hücre matriksi etkileşimini sağlar. Kan damarlarının iç çeperini oluşturan endotel hücrelere ‘vasküler endotelial hücre’ adı verilir. Fonksiyonları sıvı filtrasyonu, vasküler tonusun ve dolayısıyla kan basıncının sağlanmasıdır. Hemostatik cevabı ve nötrofillerin damar lümeninden doku boşluklarına geçişi düzenlerler. Endotel hücrelerinin önemli fonksiyonlarından biri de heparan sülfata bağlı olarak trombojenik olmayan bir yüzey oluşturup, trombositlerin ve öbür hücrelerin endotelyuma yapışmasını engellemesidir. Bu fizyolojik aktivite ile antitrombin III (ATIII)’ü aktive edici kofaktör olarak çalışarak, ATIII’ün pıhtılaşma kaskadından sorumlu birkaç faktörü inaktive etmesi için zemin hazırlar. Böylece endotelial hücreler nontrombojenik ve tromboresistant yüzey sağlar.

Hemostazın gerçekleşebilmesi için, işlev gören trombositlere de ihtiyaç vardır. Dolaşımdaki trombositler, düşük düzeyde asidik fosfolipid içeren dış membranlara sahiptir. Trombosit yüzey proteinlerindeki değişikliklerle ve trombosit granüllerinden prokoagulan faktörlerin salınımı ile birlikte yüzey lipid bileşenindeki bu değişiklik koagulasyonu destekleyen bir yüzey sağlar.

Dolaşımdaki kanda çok sayıda trombosit bulunur; fakat damar duvarının mükemmel yapısı sayesinde, ancak pek azı damar duvarıyla etkileşime girer. Sağlam damar duvarı kan komponentleri ile trombojenik özelliğe sahip subendotel arasında önemli bir engel oluşturur. Aynı zamanda hemostatik tıkaç ve ve fibrin oluşumunda görevli ürünler salgılar. Endotelial heparin benzeri glikozaminoglikanlar, ATIII’ü aktive ederek trombini ve diğer serin proteazları etkin bir şekilde nötralize eder. Spesifik endotelial membran proteini olan ‘trombomodulin’, trombini bağlayarak protein C’nin aktivasyonunu hızlandırır. Endotel hücreleri aynı zamanda endotel yüzeyinde proteini lokalize etmeye yardım eden, ‘aktive

protein C reseptörü'ne sahiptir. Ek olarak, endotel, plazmini aktive edip fibrinin çözülmesini hızlandıran 'doku plazminojen aktivatörünü (tPA)' de salgılar.

Endotel hücreleri, iki önemli trombosit inhibitörünü de salgılar. Bunlar prostasiklin (P GI2) ve NO'dur. Prostrasiklin, hem potent bir vazodilatatördür hem de trombosit içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini arttırarak trombosit aktivasyonunu inhibe eden bir ajandır. Nitrik oksit, vazodilatasyona sebep olmanın yanında trombositlerdeki guanilat siklazı uyarak siklik guanozin monofosfat (c-GMP) seviyelerini arttırır. Endotel yüzeyinde ayrıca trombosit agonisti adenosin difosfat (ADP)'yi yıkan bu enzim de bulunmaktadır.

Bu mekanizmalar ile trombositlerin sağlıklı endotel yüzeyinde toplanması ve fibrin oluşması engellenir. İnflamatuar sitokinler, okside lipidler, immun kompleksler ve daha birçok uyaran, bu yolları engelleyerek, endotel hücrelerinin antitrombotik etkilerini bozar. Şöyle ki, koagülasyon basamaklarının her biri için negatif yüklü bir membran yüzeyi gerekir. Hücreler normalde negatif yüklü fosfolipidleri, iç membran yaprağına pompalayarak nötral bir dış lipid yüzeyi sağlar. Hücrenin hasarı veya aktivasyonu, hücre membranında negatif yüklü fosfolipidlerin ifadesine yol açarak, ileride bahsedileceği gibi, aktifleşen sekonder hemostaz mekanizmalarının çalışması için zemin hazırlar. Bu değişiklikler sonucunda, endotelde trombosit ve fibrin trombüslerinin oluşumu veya trombositlerin vasküler zedelenme bölgeleri boyunca yayılması bir dizi olay gelişir (22).

Damar duvarı hasarının ilk saniyelerinde oluşan trombosit agregasyonu veya primer hemostatik tıkaç, küçük veya orta boy damarlarda hafif yaralanmalar sonucunda gelişen kanamaların durmasını sağlar. Sürecin erken aşamalarında bu agregatlar, aktifleşerek bir araya gelmiş ve granül içeriklerini ortama boşaltmış olan trombositlerden oluşur. Zamanla, az miktarda fibrin, trombositler arasında birikir. Bu fibrin, dokulara yayılır ve yaralanma bölgesini kontrol altına alır (22). Trombositlerin subendotele adezyon ve agregasyonu plazmadaki adeziv glikoprotein (Gp) lerin varlığı yanında, damar duvarı ile etkileşimi de gerektirir (71).

Hemostazdaki ilk olay trombositlerin damar yumağının zedelenmesi sonucunda açığa çıkan subendotelyuma tutunması ya da adezyonudur. Bu işlem üç bölümden oluşur: 1) İlk (geçici) adezyon, 2) Yayılma ve 3) Stabil adezyon (71).

- 1) **Geçici Adezyon:** Trombosit adezyonunun ilk fazı, subendotelyumda bulunan kollajene ve trombosit proteini olan GpP1b'ye bağlanan von Willebrand faktörü (vWF) ile gerçekleşir. Bu bağlanma, trombositleri kollajen reseptörü GpVI aracılığıyla kollajene bağlar (22). Bu süreç, subendotelyal kollajendeki dizilerinin, trombosit kollajen reseptörü aracılığıyla tanınması ile başlar. Trombositlerin kollajene adezyonu ve bunun sonucunda gelişen sinyal mekanizmaları ve aktivasyonun temelinde iki trombosit membran proteini GpIa-IIa ($\alpha 2 \beta 1$) ve (GpV) arasındaki ilişki yatmaktadır. Kollajen aracılıklı trombosit adezyonunda ve kollajen reseptörü $\alpha 2 \beta 1$ 'in aktivasyonu ile trombosit fibrinojen reseptörü olan GpIIb/IIIa'nın aktivasyonlarında GpVI çok önemli rol oynamaktadır (71). Bu aktivasyon, trombosit yüzey reseptörlerinde değişikliğe neden olur ve trombositlerin, taşıdıkları granüllerin içeriklerin degranülasyonunu sağlar. Degranülasyon ile faktör V'in kısmen aktive olmuş bir formu ve depo proteinler ortama salınır (33).
- 2) **Yayılma:** Damar yapısında kırılma ile başlayan ikinci süreçte koagulasyon proteinleri (plazma konsantrasyonlarında), hasarlı bölgeye gelir ve ekstra vasküler hücrelere sunulur. Vasküler yapıyı çevreleyen hücreler doku faktörü (tromboplastin) adı verilen proteinden zengindir. Kan damarları çevresindeki yüksek konsantrasyondaki doku faktörü hemostatik zarfı oluşturur. Bazı doku faktörlerinin halihazırda faktör VIIa bağı vardır ve faktör VII serbest olarak herhangi bir doku faktörüne sıkıca bağlanır. Doku faktörüne bağlı faktör VII hızlıca faktör VIIa'ya çevrilir. Bu dönüşüm, hücrel proteazlar aracılığıyla, öbür faktör VIIa molekülleriyle ya da faktör VIIa-doku faktörü komplekslerinin aktifleştirdiği faktör Xa ile gerçekleşir.

Bu faktör VIIa-doku faktörü kompleksleri, iki reaksiyonu katalizler: Faktör X aktivasyonu ve faktör III aktivasyonu. Oluşan Faktör Xa, trombositlerden salınan parsiyel aktif faktör V ile kompleks oluşturabilir. Bu Xa-Va kompleksi protrombinin bir kısmını trombine dönüştürür. Faktör Xa'nın oluşumu, aynı zamanda düzenlenen antikoagulasyon sürecini başlatır. Şöyle ki, doku faktörü yolak inhibitörü, faktör Xa'ya bağlanır; böylece faktör VIIa-doku faktör kompleksi bir miktar faktör Xa oluşana kadar işlev görmeye devam eder. Faktör Xa, faktör Va ile kompleks içindeyken bol bulunan plazma inhibitörü antitrombinden korunur, ancak kompleksten bir kez salındığında, antitrombin ile faktör Xa inhibisyonu hızlıca gerçekleşir (22).

Vasküler subendotele adezyon gerçekleştikten sonra, adezyon yapmış olan trombositlerin, kan akışı süregelirken damar duvarına dayanıklı biçimde yapışık kalmalarına olanak sağlayan iki mekanizma vardır: Birinci mekanizma, adeze olmuş trombosit kümesinin, Gp IIb/IIIa ($\alpha_2 \beta_3$) ve fibronektin arasındaki etkileşim sonucu çevreye doğru genişlemesi ile gerçekleşir. Bu genişleme işlemi sonucunda, damar subendoteli ile ilişkili olan adeze olmuş trombositlerin yüzey alanı artar ve bu durum trombositlerin damar duvarına daha sıkı tutunmasını sağlar. Kapiller damar yatağı veya yüksek kan akımı bulunan arterlerde dayanıklı trombosit adezyonu gerçekleşebilmesi için ikinci mekanizma işlev görür. Bunun için Gp1b-III reseptör kompleksi ile diğer bir plazma adezyon proteini olan vWF arasında etkileşim olması gerekmektedir.

Trombositler, subendotele adezyonlarından sonra şekil değişikliği, biyolojik olarak aktif mediatörlerin üretilmesi ve degranülasyon işlemi ile kendini gösteren aktivasyon sürecine girerler (71). Başlangıç fazı sırasında oluşan ilk trombin, muhtemelen kaba fibrin oluşumu ve hemostaz için yeterli değildir. Ancak başlangıçta hücre üzerinde oluşan trombin, trombositleri ve kofaktörleri aktive ederek trombositleri başlangıç hemostatik sinyalin büyütüldüğü alana taşır (22). Trombosit aktivasyonu ve sinyal iletimi; önemli membran fosfolipidlerinin hidrolizini, membran-altı hücre iskelet ağında değişiklikleri, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunda geçici bir artışı, fosfolipaz C ve guanilat siklaz gibi önemli intraselüler proteinlerin fosforilasyonunu gerektirir. Trombosit aktivasyonu ve sinyal iletimi, uygun trombosit agonistleri ve bunları tanıyan trombosit reseptörlerinin varlığı ile sağlanır. Bu agonistlerden en önemli ikisi, trombin ve adenosin difosfat (ADP)'dir (71).

Trombin, zimogen prekürsörü protrombinden oluşan ve faktör Xa, faktör V ve fosfolipit etkisi ile üretilen bir serin proteazıdır. En iyi tanımlanmış fonksiyonu fibrinojeni fibrine çevirmek olsa da, koagulasyonda birden çok görevi bulunmaktadır. Glikoprotein Ib'ye bağlanan trombin, PAR-1 ve PAR-4'ü açığa çıkarır. Trombinin, GpIb-III kompleksine bağlanmasının, etkin hücre yüzeyi konsantrasyonunu arttırarak trombinin agonist aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir (71). Trombin, aynı zamanda faktör VIII'i de aktiveleştirir ve faktör VIIa'nın trombosit yüzeyine gitmesinde rol oynar. Faktör VIII, vWF ile kompleks halinde dolaşımdadır. Hem trombin hem vWF, GpIb'ye bağlı olduğundan, faktör VIII'in hızlı aktivasyonunu sağlamak için trombine sunulduğu düşünülmektedir. Trombosit yüzeyindeki trombin, aynı zamanda trombosit yüzeyinde bulunan ve yine trombositte salgılanmış olan 'kısmen aktif faktör V'i tamamen aktive edebilir; bu reaksiyon trombositte salgılanan

polifosfatlarla arttırılabilir. Trombin, plazmadan elde edilen faktör V'i de aktive edilebilir. Trombositlerin trombinle aktivasyonu, trombositlerin kollajene doğrudan bağlanması ile (diğer trombositlere ya da fibrine bağlanan trombositlerin aksine) artar. Bu trombositlerde yüksek oranda asit fosfolipidlerin yanı sıra, faktör X, III, VIII ve V bağlanma faktörleri de vardır (22). Trombin, trombosit içi kalsiyum seviyelerinde çok fazla artışa sebep olmakta, inozitol trifosfat oluşturmak üzere fosfolipid hidrolizini uyarmakta ve trombosit agregasyonu ya da tromboksan üretiminden bağımsız olarak granül sekresyonunu uyarabilmektedir. Bu nedenle trombin güçlü agonist olarak sınıflandırılmaktadır (71). Bu büyüme süreci sırasında, sekonder hemostaz, trombositin üzerinde gerçekleşir ve dolayısı ile bu süreç daha çok trombin ve fibrin üretilmesine imkan hazırlar. Aktive reseptörler ve kofaktörlerle birlikte uygun lipid tabakaya sahip trombositler yüzeye bağlanır. Trombosit yüzeyi üzerinde bulunan trombin, antitrombin inhibisyonundan kısmen korunmuş olur (22).

Bir pürin nükleotidi olan ADP, trombosit agregasyonunu başlattığı bilinen ilk kimyasal ajandır. Hem trombositlerde şekil değişikliğine ve agregasyona sebep olmakta, hem de plazma kalsiyum seviyelerinin hafifçe düştüğü durumlarda granül sekresyonunu uyarmaktadır. ADP, ayrıca önemli miktarda fosfolipid hidrolizine yol açmaksızın trombosit içi kalsiyum seviyelerinde önemli artmaya neden olduğundan, zayıf agonist olarak sınıflandırılmaktadır. Adenozindifosfat'ın trombosit reseptörüne bağlanması; GpIIb-IIIa'nın aktifleşmesi, fibrinojenin bağlanması ve agonist aracılıklı trombosit agregasyonu için temel basamaktır (22, 71).

Trombin ve ADP, en önemli ve üzerlerinde en çok çalışılan agonistler olsa da, trombositlerde biyolojik olarak aktif olan diğer moleküller için de reseptörler bulunur. Bunlardan α_2 adrenerjik reseptörler, epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminlere maruz kalındığında agregasyonu sağlar. 'Tromboksan A2 bağlayan reseptör' ile adenilat siklaz aktivitesini uyaran ve böylece trombosit aktivasyonunu önleyen 'endotelial prostaglandin reseptörü' gibi reseptörler de vardır (22, 66, 71).

Agregasyon, hemostatik plağın oluşturulmasında adezyonu takiben oluşan son basamaktır ve trombosit üzerindeki fibrinojen reseptörü olan GpIIb-IIIa kompleksinin fibrinojeni bağlaması ile oluşur. Komşu trombositler arasında fibrinojen aracılığıyla köprüler oluşması, trombosit plağı oluşumunda en önemli basamaktır. GpIIb-IIIa kompleksine fibrinojenin bağlanması için trombositin daha önceden aktive olması gerekir. Ayrıca aktive

trombositteki bu kompleks (GpIIb-IIIa), fibrinojenden başka, fibronektin, vibronektin ve vWF'ü de bağlar. Fibrinojenin bağlanması ve trombosit agregasyonundan sonra GpIIb-IIIa kompleksinin sitoplazmik kısımları ve trombositin submembranöz hücre iskeletinde yer alan aktin yapısı ile etkileşir. Son olarak GpIIb-IIIa kompleksi trombosit plağını stabilize etmek için pıhtı retraksiyonundan sorumlu olan fibrini bağlar (22).

Trombosit aktivasyon sürecindeki son basamaklardan bir tanesi de açık kanaliküler sistem aracılığı ile trombositlerdeki granüllerin sekresyonudur. Bu granüller primer ve sekonder hemostaz olaylarına ve yara iyileşmesine katkı sağlayan büyüme faktörleri, nükleotidler, vazoaktif aminler, koagülasyon proteinleri ve hidrolitik enzimler gibi aktif biyolojik moleküllerdir (66).

Trombosit granülleri, elektron mikrografik yoğunluklarına ve histokimyasal boyanma özelliklerine göre adlandırılır. Bu granüllerin en önemlileri delta (δ) ve alfa (α) granülleridir. Delta (δ) granülleri vazoaktif amin 5-hidroksi triptofan, adenzintrifosfat (ATP), ADP, magnezyum ve kalsiyum içerir. Alfa granülleri ise trombosit büyüme faktörü, trombosit faktör-4, vWF, fibrinojen, P-selektin, β -tromboglobulin, faktör V, GpIIb-IIIa ve multimerin gibi biyolojik aktif proteinler içerir. Bu proteinlerden vWF gibi bazıları megakaryositte sentez edilirken bir kısmı da plazmadan trombositte alınıp depolanmaktadır.

Trombositin α granüllerinden salgılanan vWF ve fibrinojen, trombosit yüzeyine bağlanarak adezyon ve agregasyonda rol alır. Yine α granüllerinden salgılanan faktör Va, protrombinaz kompleksi için gereklidir. Trombosit faktör-4, trombosit özgün proteinlerden olup yüksek derecede heparin afinitesine sahiptir ve antitrombin III (AT III)'ün heparine bağlı aktivasyonunu inhibe eder. Alfa granüller içinde yer alan beta tromboglobulinin kesin fonksiyonu ise bilinmemektedir.

P selektin adezyon molekülü (CD62P) üzerinde, kan hücreleri ve endotel arasında düzenleyici rolünün bulunması ve çözünür formunun kardiovasküler risk için bir belirteç olması sebebiyle özellikle durulmaktadır. Örneğin trombinin trombositler üzerinde P selektinin ifadesini arttırdığı bilinmektedir.

Aktif hale getirilmiş endotel ve trombositlerin dış hücre yüzeyinde görülmekle birlikte, P-selektin, çoğunlukla trombosit kaynaklıdır. P-selektin lökositlerin ve trombositlerin endotele adezyonundan kısmen sorumludur.

Trombosit fonksiyon bozukluğu, agregasyona karşı artmış yatkınlık ile, ya da alfa granül içeriği (beta tromboglobulin ve trombosit faktör -PF4-) ve P-selektinin çözünür formu gibi trombosit metabolik ürünlerinin idrar ve serum düzeylerinin ölçülmesiyle tanımlanabilir (22).

II.3.2 Koagülasyon Faktörlerinin Koagülasyondaki Yeri

Koagülasyon faktörlerinin, başlamış olan koagülasyon sürecinin sonunda aktifleşerek yaptığı bir dizi değişikik sonucunda fibrinojenin çözünür plazma formundan, çözünmeyen fibrin jeline dönüştürmesi ile fibrin pıhtısı (kalıcı hemostatik tıkaç) oluşur. Bu süreç ‘sekonder hemostaz fazı’ olarak da anılır. Bu süreçte, başlıca, koagülasyon faktörleri rol oynar.

Koagülasyonla ilgili olarak eskiden yapılan şemalarda tüm dolaşan koagülasyon proteinleri, koagülasyon esnasında aktif enzimlere dönüşen zimojenler olarak ele alınmıştır. Koagülasyonda görev yapan tüm proteinler izole edilip yapı ve işlevleri çalışıldığında, koagülasyon fonksiyonunun, kofaktör ile eşleşen aktif bir enzimle gerçekleştiği anlaşılmıştır. Bu faktörün yokluğunda enzimin aktivitesi sınırlı olup koagülasyon enzimini 1000 kata kadar arttırmaktadır. Koagülasyonun her basamağı iki evrede düzenlenir: 1) Zimogenin aktif enzime dönüşmesi 2) Gerekli olan kofaktörün varlığı/aktifleştirilmesi.

Kan Koagülasyon Kompleksleri

Faktör I Fibrinojen

Faktör II Protrombin

Faktör III Doku tromboplastini

Faktör V Proakselerin, labil faktör

Faktör VII Prokonvertin, stabil faktör

Faktör VIII Antihemofilik faktör

Faktör IX Christmas faktör

Faktör X Stuart faktör

Faktör XI Plazma tromboplastin antesedan

Faktör XII Hageman faktörü

Faktör XIII Fibrin stabilize edici faktör

Prekallikrein Fletcher faktör

Trombinin oluşmasını sağlayan pıhtılaşma şelalesi (kaskadı), klasik olarak intrinsek ve ekstrinsik yollar olarak adlandırılır. Her ne kadar sıvı fazda oluştukları düşünülse de, koagülasyon aşamalarının çoğu, gerçekte trombositlerin ve diğer kan hücrelerinin membran yüzeylerinde ve damar duvarı boyunca gerçekleşir. İntrensek yolağın proteinlerinin hepsi sıvı fazda bulunur ve kan, cam gibi yabancı cisimlerle karşılaştığı zaman pıhtılaşmayı başlatırlar. Ekstresek yolak, primer olarak ekstravasküler hücrelerde bulunur ve kan akımında bulunmayan ‘doku faktörü’ ile başlatılır. Ekstresek sistemin birçok durumda hemostazın başlatılması için primer yol olduğu, intrinsek sistemin ise düzenleyici görev yaptığı bilinmektedir (71).

II.3.3 Ekstresek Pıhtılaşma Yolağı

Ekstresek yolak, damarın zedelenmesi üzerine kanın, damar duvarındaki subendotelyal hücrelerin membranından salgılanan bir lipoprotein olan ve doku tromboplastini olarak bilinen doku faktörüne maruz kalması ile başlatılır. Plazmada inaktif olarak bulunan ve %1 veya daha az bir kısmı aktif olarak dolaşan faktör VII, doku faktörüne bağlandığı an sınırlı bir proteoliz ile faktör VIIa’ya dönüşür ve enzimatik aktivitesi belirgin şekilde artar. Doku faktörü- faktör VIIa kompleksi, faktör IX’u aktive ederken diğer bir yoldan da faktör X’u faktör Xa’ya dönüştürür. Aktive olmuş faktör IX (faktör IXa) ve faktör VIIa, faktör X’u aktive eden bir kompleks oluştururlar. Sonuçta aktive olan faktör X (faktör Xa), faktör Va, trombin ve trombosit yüzeyindeki fosfolipidlerin hepsi birlikte “protrombinaz kompleksi”ni oluştururlar ve bu kompleks kalsiyum varlığında protrombini trombine dönüştürür. Trombin, sırası ile fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve trombositlerin aktivasyonunu içeren bir grup reaksiyona doğrudan aracılık eder. Ayrıca, protrombinaz kompleksinin, üzerinde geliştiği trombosit membranı, trombositin aktifleşmesi sonucunda (kollajen, trombin veya komplemanın terminal bileşenleri (C5b-9) ile uyarım sonucunda) dış membran yüzeyleri üzerindeki asidik fosfolipidlerden zengin küçük partikülleri ortama vererek ‘negatif’ yük kazanmıştır. Böylece, koagülasyon basamaklarının her birinin gerçekleşmesi için gerekli olan negatif yüzey sağlanmış olur.

Faktör VII dolaşımda inaktif öncüller halinde bulunur. Doku faktörüne bağlandıktan sonra diğer doku faktörü–faktör VIIa kompleksleri veya faktör Xa ve faktör XIIa'yı içeren proteazlar aracılığı ile çok hızlı bir şekilde faktör VIIa'ya dönüşür.

Faktör Xa, Faktör VIIa tarafından aktive edilmesinin yanında, doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ile etkileşime girerek, doku faktörü-faktör VIIa kompleksinin inaktivasyonuna da katkıda bulunur. Faktör V ve faktör VIII, koagulasyon proteazları olan faktör Xa ve XIIa için enzimatik olmayan kofaktörlerdir. Faktör V ve faktör VIII'in her ikisi de dolaşımda inaktif haldedir ve proteolitik aktivasyonları gerekir. Aktive edici enzimler, trombin ve faktör Xa'dır. Membran yüzeyleri, faktör Xa aracılığıyla faktör V'in aktivasyonunu arttıırırlar.

Faktör VIIIa ve IXa'nın başlangıçta intrinsek yolak ile sınırlı olduğu düşünölmekte iken, doku faktörü-faktör VIIa kompleksinin faktör IX'u da aktive edebildiğinin anlaşılması ile hemostazın ekstrinsek ve intrinsek olarak iki farklı yola ayrılması doğru görölmemekte, Faktör IX ve faktör VIII'in doku faktörü aracılığıyla pıhtılaşmada rol oynadığı düşünölmektedir (66).

II.3.4 İntrensek Pıhtılaşma Yolağı

İntrensek yolağın başlangıcı oldukça karmaşık olup faktör IV'nin kanın kollajen veya cam gibi yabancı bir yüzey ile teması sonucu aktive olması ile başlar. Faktör XII, faktör XI'i aktive ederken aynı zamanda prekallikrein ve plazminojeni de aktive etmektedir. Prekallikreinin uyarılması ile kallikreinden kininojen ve son ürün olarak bradikinin ortaya çıkarken, plazminojenin uyarılması ile de plazmin oluşmaktadır. Mevcut geribildirim mekanizmaları ile kallikrein, kininojen ve plazmin de aynı zamanda faktör XII'i aktive ederler. Faktör XII'nin yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK) ile ilişkisi sonucu oluşan kompleks, faktör XI'i aktive etmekte, faktör XIa da faktör IX'u aktif hale getirmektedir (71).

Başlangıç fazında oluşan faktör IXa trombosit yüzeyine bağlanır. Faktör IXa'nın yarı ömrü bir saat olmasına rağmen, antitrombin III varlığında bile plazmada bulunabilir. Faktör IXa, ya trombosit yüzeyindeki faktör VIIIa'ya, ya da trombosit üzerindeki reseptörlere (Gp1b

ve PAR1) bağlanır ve faktör VIIIa'ya taşınabilir. Faktör IXa/VIIIa kompleksi trombosit yüzeyinde faktör X'u aktive eder. Faktör Xa, ardından faktör Va ile kompleks oluşturmak için hızlıca hareket eder. Sonuçta oluşan Xa/Va kompleksi, güçlü bir fibrin yapısı ve dayanıklı bir pıhtı oluşumu için büyük öneme sahip olan trombinin hızlıca üretilmesini sağlar. Faktör Xa'nın oluşumu, pıhtılaşma sürecini düzenlemede hayati rol oynar. Faktör X aktivasyonunun hızı, trombin oluşumunun hızını ve miktarını belirler. Trombositler üzerindeki trombin oluşumu, faktör XI üzerinden pozitif karşılıklı etkileşim halkasını başlatır. Faktör XI, trombin ile trombositler üzerinde aktive edilebilir.

Koagulasyon şelalesinde (kaskadında), son basamak trombin oluşumudur. Trombin, 'fibrin pıhtı'nın oluşturulmasında oynadığı rolün dışında trombositlerin esas fizyolojik aktivatörü olması ve faktör V, VII, VIII, XI ve XIII'ün geribildirim yoluyla aktivasyonlarını sağlayarak prokoagulan işlev yapmaktadır. Trombin aktivasyonu, trombositlerden salınan polifosfatlarla arttırılır.

Trombosit yüzeyinde, faktör XIa, faktör IX'u aktive eder; faktör Xa ve trombin oluşumunu arttırır. İntravasküler hasar olan bölgeden kan akışı gerçekleştiği durumlarda dolaşımdaki doku faktörü de yayılma fazına katılır. Bazı patolojik durumlarda dolaşımda mikropartiküller şeklinde doku faktörü salgılanır. Bu mikropartiküller üzerinde diğer trombositlerle ya da hasar bölgesindeki diğer hücrelerle bağlanabilen yüzey molekülleri varsa faktör X aktivasyonu ve trombin oluşumu söz konusudur.

Çok düşük miktarlarda trombin, fibrin oluşumunu başlatır ve trombin oluşumunun çoğu pıhtı oluşumundan sonra oluşur. Trombin, saatlerce aktif kalabileceği fibrine bağlanır ve antitrombin olarak adlandırılır. Ayrıca trombosit faktör Xa/Va kompleksleri pıhtı oluşumundan saatler sonrasında aktif kalır ve substrat olarak ortama taze plazma eklendiğinde hızlıca trombin üretebilir. Trombinin fibrine bağlı kalması ve organizmanın uzun süre trombin üretebilme yeteneği, pıhtıyı sağlamlaştırmak için organizmanın geliştirdiği koruyucu mekanizmalardır. Pıhtının yıkımı, trombinin fibrin pıhtısını tazelemek için hemen harekete geçmesi anlamına gelir. Ayrıca, plazmadaki yeni trombin, trombin depolarını tekrar doldurmak ve pıhtıyı sağlamlaştırmak için aktive edilebilir (22).

Trombin, aynı zamanda vazokonstriksiyon ile hasar bölgesinde kan kaybını azaltır. Trombin aktivitesi, faktör XII aktivasyonu ile pıhtının sağlamlaşmasını sağlar.

Fibrinojen, disülfid bağları ile birbirine bağlı üç farklı polipeptid yapıda (α , β ve δ) zincirden oluşan yüksek molekül ağırlıklı bir moleküldür. Trombin, α ve β zincirlerinin amino terminal uçlarındaki bağları hidrolize ederek dolaşıma ‘fibrinopeptid ve B’ salınımına sebep olur. Bu olay fibrin oluşum basamaklarının başlangıcıdır. Alfa ve δ zincirlerinin karboksiterminal bölgeleri uzama göstererek fibrin polimerizasyonu için tutunma yerleri oluştururlar.

Elektronegatif olarak güçlü fibrinopeptidlerin ayrılması ile geriye kalan fibrin monomerleri kolayca hidrojen bağları ile birbirlerine bağlanarak polimerize olurlar. Oluşan fibrin polimerleri faktör XIIIa (fibrin stabilize edici faktör)’nın fibrin içindeki lizin ve glutamin arasında kovalent bağlar oluşturması ile sağlamlaştırılır. Bu şekilde oluşan çapraz bağlı yapı, fiziksel ve proteolitik etkilere daha dayanıklıdır (71).

Trombositler, aynı zamanda, trombinin ek trombositleri aktive ettiği ve fibrin oluşumunu uyardığı sürecin pozitif geribildirim halkasını da oluşturmaktadırlar. Trombosit aktivasyonu, aynı zamanda bir kontrol mekanizmasını temsil eder. Proteazı aktive edici reseptör (PAR)’ın, trombin yıkımı trombosit aktivasyonu için önemlidir ama en son aktivasyon durumu diğer trombosit reseptörleri üzerinden sinyalleşmeye bağlıdır. Kollajene bağlanmış ve böylece GpIV üzerinden sinyal almış olan trombositler, yüksek düzeyde prokoagulan faktörlere sahiptir ve artmış trombin ve fibrin oluşumu ile ilişkilidir. Diğer trombositler, daha az prokoagulan aktiviteye ve fibrin pıhtısını sağlamlaştırmada daha fazla yapısal role sahiptir. Pıhtının büyümesi yapısal trombositlerle desteklenmekte bu nedenle güçlü olarak trombin oluşumunu arttıran pozitif geribildirim halkasını güçlü desteklememektedir (22).

II.3.5 İntrensek ve Ekstrensek Yolakların Laboratuvar Belirteçleri

İntrensek yolak süreci, klinikte standart bir pıhtılaşma testi olan parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile değerlendirilir. Klinikte yaygın olarak kullanılan bir pıhtılaşma testi olan protrombin zamanı (PT) ve ekstrensek yolağın bileşenleri hakkında fikir verir. Bu analizler, koagulasyon fonksiyonunun, başlangıç fazını (protrombin zamanı-PT) ya da yayılma fazını (aPTT) değerlendirir. Bu testler, trombositlerden fakir plazma üzerinde yapıldığından

pıhtılaşmaya trombositin katkısı değerlendirilemez. Başlangıç ve yayılma fazını birleştiren ve trombosit fonksiyonunu içeren diğer testler trombin jenerasyonu (trombogram ya da kalibre edilmiş otomatik trombografi- CAT) ya da tam kan pıhtılaşmasıdır (tromboelastografi) (22).

II.3.6 Koagülasyonun Sınırlandırılması ve Antikoagulan Yol

Temel olarak üç doğal antikoagulan mekanizma vardır. Bunlar: ‘heparin-antitrombin sistemi, protein C antikoagulan yolağı ve TFPI’dir.

Heparin-antitrombin sistemi: Antitrombin III bir serin proteaz inhibitörü olup trombin, faktör Xa ve IXa’ı inhibe eder ve koagülasyonu sınırlayan en önemli mekanizmayı oluşturur. Bu sayede koagülasyon olayının vasküler hasarın olduğu yerde sınırlı kalması sağlanır. Heparin ile etkisi belirgin olarak artar.

Protein C antikoagulan yolağı: Trombin, bir diğer doğal antikoagulan enzim olan protein C’nin aktifleşmesini sağlayarak pıhtılaşmanın düzenlenmesinde bir diğer önemli rolü oynar. Bu süreç, trombinin bir endotel hücre yüzey proteini olan trombomoduline bağlanması ile başlar. Trombomoduline bağlı trombin, fibrinojeni yıkamaz; ancak protein C’yi aktive etme yeteneği kazanır. Protein C’nin aktivasyonu, endotel hücre protein C (EPCR) adı verilen başka bir endotel hücre proteini tarafından uyarılır. K vitaminine bağımlı olan protein C, endotel hücrede protein C reseptörü (EPCR)’ne bağlanır ve trombin-trombomodulin kompleksi aracılığıyla protein C’nin aktivasyonu kolaylaşır. Aktive olmuş protein C, daha sonra protein S’e bağlanır ve oluşan kompleks, faktör Va ve faktör VIIIa’yı proteolitik olarak inaktive eder. Bu iki kofaktör (faktör Va ve faktör VIIIa), protrombin ve faktör X’nun aktivasyonu için gerekli olduklarından dolayı, bunların proteolitik inaktivasyonu trombin üretimini durdurur. Trombin konsantrasyonunun arttığı durumlarda, antikoagulan yanıt artar.

Protein C’nin aktivasyonunda trombositlerin, bu aktivasyonu arttırıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Yine karaciğerde üretilen ve K vitaminine bağımlı bir protein olan protein S, aPC’nin trombosit ve endotel yüzeylerine bağlanmasını kolaylaştırarak aPC’nin antikoagulan etkisini arttırmaktadır. Oluşan aPC’nin yarı ömrü 15 dakika olup, yarı ömrü 10-20 saniye olan trombin ile karşılaştırıldığında çok daha uzundur. Protein S’in %30’u plazmada serbest

dolaşırken kalanı komplemanın C4b proteinine bağlı bulunmaktadır. Aktive protein C, α , antitripsin ve α 2 makroglobulin tarafından inhibe edilir.

Doku faktör ara yolu inhibitörü (TFPI) sistemi: İnhibitör mekanizmalardan biri de doku faktörü ve faktör VIIa aracılığıyla başlayan koagülasyonun TFPI aracılığı ile engellenmesidir . Doku faktör ara yolu inhibitörü %80-85 oranında endotel hücre yüzeyinde, %10 plazmada ve %3-5 de trombositlerde bulunur. Bir parçası ‘doku faktörü-faktör VIIa kompleksi’, diğer parçası da faktör Xa ile birleşerek fonksiyon gören en önemli ‘doku faktörü-faktör VIIa kompleksi’ inhibitörüdür (22).

II.3.7 Fibrinolitik sistem

Fibrinolitik sistem esas olarak plazminojen aktivatörleri ve bunların inhibitörlerinden oluşmaktadır.

Pıhtının çözünmesi, plazminin fibrin üzerindeki etkisi ile sağlanır. Esas olarak karaciğerde sentezlenerek kana verilen plazminojen, proteaz yapıdaki aktivatörlerin etkisi ile plazmine çevrilmektedir. Bunlar, temel intravasküler aktivatör olan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve böbrekte sentezlenen ürokinaz-tipi plazminojen aktivatörü (u-PA)’dır.

Trombüs içindeki fibrin, t-PA’nın aktivasyonu için en önemli uyarıcıdır. Doku plazminojen aktivatörü, trombüs varlığı ile aktifleşince, aktif olmayan plazminojen, aktif plazmine dönüşür. Plazmin de, çapraz bağları olan fibrini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerini (fragman X,Y,E,D) oluşturur.

Fibrinolitik mekanizma da, inhibitör sistemleri tarafından denetlenmektedir. Bunlar plazminojen aktivatör inhibitörleri (p-AI-1 ve p-AI-2) ve antiplazmindir. Dolaşımdaki temel antiplazmin ise α 2- antiplazmin olup, α 2-makroglobulin de fizyolojik bir antiplazmin olarak fonksiyon görmektedir. Doku plazminojen aktivatörü, endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salınan p-AI’ler tarafından inhibe edilmektedir (71).

II.3.8 Kan Akımının, Hücre Membranının ve Endotelin Koagülasyonun Engellenmesindeki Rolü

Sağlıklı bir kişide, ‘normal kan akımı’, pıhtının genişlemesini önleyen önemli bir kontrol mekanizmasını oluşturur. Kan akımının azalması ile venöz tromboz arasında yakın bir ilişki vardır. Normal kan akımı, prokoagulan proteinleri, trombin oluşum bölgesinden uzaklaştırır ve prokoagulan proteinlerin konsantrasyonlarını koagülasyon sağlamak için gereken eşiğin altında tutar. Trombin, faktör Xa ve diğer prokoagulan proteazlar, pıhtının korunmuş alanından uzaklaştırılır ve antitrombin, TFPI ve diğer plazma inhibitörleri ile engellenirler. Bu inhibisyon, endotel hücreler üzerindeki proteoglikanlardaki karbonhidrat içeriği ile artırılır. Ayrıca yüzey ilişkili TFPI'ye sahip endotel hücreler, faktör Xa'nın hızla inaktivasyonunu başlatır (22).

Koagülasyon aktivitesinin ilgili yüzey ile sınırlı olması, koagülasyonu hasarlı bölgelerle sınırlayan güçlü bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Hücrelere bağlanan koagülasyon faktörlerinin görev görebilmesi için, faktörlerin bağlandıkları hücre membranının dış tabakasındaki fosfolipid kompozisyonunun özel bir önemi vardır. Asidik gruba sahip olan fosfolipidler (fosfatidik asit ve fosfatidilserin), koagülasyon faktörlerinin bağlanmasını artırırlar. Ek olarak fosfatidilserin, allosterik bir düzenleyicidir ve fosfatidilserin içeren membranların koagülasyondaki aktifliğinin belirleyicisidir. Hücreler, koagülasyon reaksiyonlarını destekleyen uygun fosfolipid yüzeylere sahip olmanın yanı sıra, koagülasyon reaksiyonlarını kontrol eden düzenleyici bileşenlere de sahiptirler.

Endoteldeki ‘tromboz direnci’nin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır; ancak antikoagulan, fibrinolitik ve antitrombosit faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Endotel, damarı koruyan ve tromboz direnci oluşturan birçok molekülü ifade ederek güçlü bir savunma mekanizması oluşturur. Trombosit aktivasyonunu ve trombosit damar duvarı etkileşimini baskılayan moleküller arasında prostaglandin I₂ (PGI₂), NO ve ekto-adenozin difosfat (ekto-ADPaz) sayılabilir. Koagülasyonu kontrol eden moleküller, yüzeyde ifade edilen trombomodulin (heparine benzer bir molekül), vWF, protein S ve TFPI’dür. Fibrinolizi arttırmak için endotel hücreleri t-PA ve u-PA’yı sentezler ve salgılar. Doku plazminojen aktivatörü aktivitesini nötrlemek için de, endotelden plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) salgılanır. Prostasiklin, hem potent bir vazodilatördür hem de trombosit içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini arttırmak yolu ile trombosit aktivasyonunu

inhibe eden bir ajandır. Nitrik oksit, vazodilatasyona sebep olmasına ek olarak, trombositlerdeki guanilat siklazı stimüle ederek siklik guanozin monofosfat (c-GMP) seviyelerini artırır. Endotel yüzeyinde, bir trombosit agonisti olan ADP'yi yıkan bu enzim de bulunmaktadır. Bu mekanizmalar ile trombositlerin sağlıklı endotel yüzeyinde toplanması ve fibrin oluşması engellenmiş olur.

Trombin de, antikoagulan özelliklerinin bir kısmı endotel üzerinde veya endotele etki ederek gösterir. Şöyle ki, trombin, sağlıklı endotel hücrelerinden PGI₂ ve NO sentezini uyarak vazodilatasyona yol açar ve trombosit aktivasyonunu engeller. Ayrıca, yukarıda bahsedilen ve protein C'nin aktive olmasını kolaylaştıran trombomodulin-trombin birleşmesi de, yukarıda bahsedildiği gibi endotel üzerinde gerçekleşir. Sağlıklı endotel hücreleri, trombin en az iki mekanizmayla inaktive etme özelliğine sahiptir. İlk olarak endotel hücre yüzeyi, heparine benzer molekülleri ile, trombinin nötralize eden antitrombinin kofaktörü olarak çalışır. İkinci olarak trombomoduline bağlı trombin, endotel hücresinin içine alınarak nötrleştirilir. Bu şekilde, endotel hücreleri trombus oluşumuna karşı birçok mekanizma geliştirirken, endotel kaybı ya da endotel fonksiyon bozukluğu trombininin protrombotik özelliklerinin dengelenememesine ve güçlü bir protrombotik çevre oluşmasına neden olur (22).

İnflamatuvar sitokinler, okside lipidler, immün kompleksler gibi çok çeşitli faktörler, endotelde trombosit ve fibrin trombuslarının oluşmasına veya trombositlerin vasküler zedelenme bölgeleri boyunca yayılmasına imkan verir (71).

II.4 TROMBOZ

Trombogeneze, prokoagulan ve antikoagulan yollar arasında, normal şartlarda var olan dengenin, prokoagulan yollar lehine bozulması sonucunda gelişir.

Virchow, 1856'da, trombogeneze gelişimine yol açan ve bugün hala kullanılmakta olan klasik triadını yayınlamıştır. Triadın bileşenleri kan damar duvarının anormalliği, kan içeriğinin anormalliği ve kan akımının anormalliğidir. Virchow'un venöz trombozu temel alan bu içeriği arteriyel tromboza da uygulanabilir.

Günümüzde damar duvarındaki yapısal değişiklikler ve endotel hasarı/fonksiyon bozukluğu, bu triadda bahsedilen anormal damar duvarıyla; bifürkasyonlardaki türbülans, düzensiz aterom içeren damarlar ve stenotik bölgeler anormal kan akımıyla; son olarak da trombositlerde, koagülasyon veya fibrinoliz yollarından birindeki anormallikler anormal kan içeriğiyle ilişkilendirilebilir.

II.4.1 Anormal Damar Duvarı

Endotel hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu, aterogenez patogenezinin ilk aşamasını oluşturur. Endotel hasarında /fonksiyon bozukluğunda, NO gibi vazodilatörlerde azalma olur; endotele bağımlı vazodilatasyon azalır ve normal damar homeostazı bozulur. Bu durum, aterogenezin tüm basamaklarını uyaran endotel mikroçevreyi proinflamatuvar, hiperkoagülabl ya da protrombotik duruma yatkın hale getiren bir ‘endotel aktivasyon durumu’ oluşturur.

Endotel hücrelerinin, daha önce kısmen bahsedildiği gibi, hem damarı trombozdan koruma, hem de tromboz gelişimine karşı karşı damarda direnç geliştirme görevleri olduğu düşünülmektedir. Endotel hücreler, kan dolaşımı ve çevreleyen doku arasında yapısal engel olmanın yanı sıra, vasküler hemodinamiği etkileyen maddeler de salgılar. Bunlar, vazodilatör olarak, daha önce bahsedilen ‘PGI₂ ve NO’; vazokonstriktör olarak da, ‘endotelin’ ve ‘trombosit aktive edici faktör (PAF)’dür. Bu maddeler hücre içi granüllerde depolanmaz; biyolojik etkileri, vasküler hücreler üzerindeki özgün reseptörler aracılığı ile düzenlenir.

Endotel hücre, damar koruyucu (vazoprotektif) olan PGI₂'nin azalmasından sonra, NO sentezleme özelliğini kaybeder; vasküler yapı, hasara uğramaya ve tromboz gelişimine açık hale gelir. Vasküler hasarı takiben gelişen vasküler trombozun klinik ve patolojik özellikleri, damar tipi, hasar şekli, kan akımı ve kayma gerilimine (shear stres) göre farklılık gösterir. Giderek yaygınlaşan bir görüşe göre, hasarın erken fazında endotel hücreler damarı koruyucu moleküller üreterek kan damarlarını hasardan korur. Ancak hasar kronikleştikçe damar koruyucu özellik azalır ve fonksiyonu bozulan endotel prokoagulan aktivite gösterir. Lipoproteinler, trombositler, monositler ve vasküler hücre duvarı ile proteinleri arasındaki etkileşimler sonucunda ateroskleroz, intima hiperplazisi ve akut trombozla sonuçlanan karmaşık değişiklikler gelişir.

Ateroskleroz için bilinen birçok geleneksel risk faktörü, reaktif oksijen türevleri (ROS)'nin aşırı üretimi ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Reaktif oksijen türevleri, NO ile etkileşerek NO'nun biyoyararlanımını azaltır ve akım-ilişkili vazodilatasyonu bozar.

Derin ven trombozunda koagülasyonun aktivasyonu, venöz valvular bileşkede kan akımında gelişen staz ile tetiklenir. Trombin, fibrin oluşumu ve trombosit agregasyonuna yol açarak fibrinden zengin pıhtı oluşturur. Derin ven trombozunda endotel hücrelerinin işlevi, arter trombozuna göre daha azdır. Venöz trombozda endotel hasarı gösterilmiştir; ancak hasar geriye dönüşlüdür. Venöz endotelde görülen kronik hasarın venlerle ilişkili olmayıp, kan akımı, kayma gerilimi ve mekanik stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71).

II.4. 2 Anormal kan akımı

Kanın akım özellikleri hemoreolojik belirteçlerin ve damar duvarındaki kayma geriliminin ölçülmesiyle belirlenebilir.

Duvardaki kayma gerilimi, damar duvarı tarafından kana uygulanan sürtünmeye karşı gelişen kuvvettir. Kayma geriliminin iki bileşeninden biri akım hızı (bitişik sıvı tabakalarının birbirine oranla hareket etme hızı), diğeri ise kan viskozitesidir (kanın akıma karşı direnç gösterme kapasitesi). Kayma geriliminin belirleyicileri, sistolik kan basıncı, çeşitli protrombotik ve proinflamatuvar araçlar (mediatörler), endotel savunma mekanizmalarının (NO ve PGI₂) sentezi ve salınımı, ve damarda çatallanma, kıvrılma ve anevrizma gibi geometrik faktörlerdir.

Dallar, çatallanmalar ve kıvrımlar, kan akımında özgün değişmelere yol açarak kayma geriliminde azalma ve türbülans artışına neden olurlar. Bu alanlarda normal laminar kayma geriliminin bozulmuş olması, endotel kaynaklı NO'nun üretiminin azalmasına ve endojen aterosklerozdan koruyucu mekanizmaların azalmasına yol açarak ateroskleroza yatkınlık oluşturur. Dallar, çatallanmalarda ve kıvrımlarda oluşan aterom, normal laminar kan akımını bozar, türbülansa yol açar ve kayma gerilimini değiştirir. Bu, daha sonra trombosit aktivasyonuna ve agregasyonuna yol açarak trombüs oluşumunu artırır.

Damar duvarındaki kayma gerilimi, laminar akım sırasında en yüksek noktasındadır ve bu gerilim, endotel hücresinin morfoloji ve fonksiyonunu etkiler. Nitrik oksit, PGI₂, t-PA gibi endotelial savunma mekanizmalarının sekresyonu, bu kayma gerilimine bağlıdır. Bu nedenle, akım, endotel aktivitesi ile ilişkilidir ve endotel hasar bölgesindeki fibrin oluşumunu ve trombosit adezyon ve agregasyonunu sınırlar. Doku faktörü, vWF, endotelin, hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) gibi protrombotik ve proinflamatuar endotelial araçların (mediatör) sentez ve salınımı da kayma gerilimiyle ilişkilidir.

Damar duvarındaki yüksek kayma gücü, trombositleri aktive eder ve daha sonra trombositlerin, vWF tarafından uyarılan adezyonu gerçekleşir. Ancak bu güç, trombosit agregatlarını, trombin ve fibrin monomerlerini, santral (aksiyal) akım dinamiğinden uzaklaştırdığından, fibrin oluşumu ve sekonder hemostaz için, internal ya da eksternal baskıyla uyarılan staza ihtiyaç vardır (73).

Aterogenez, genelde arteriyel çatallanma ve kıvrımlarda, damar duvarıyla temas halindeki kan hücrelerinin ve proteinlerin yeniden dolaşıma katılmasının (resirkülasyon) yavaş olduğu, düşük akımlı damar dallanma alanlarında oluşur. Bu tür akım durumlarında, LDL kolesterol ve fibrinojen gibi plazma içeriğinin infiltrasyonu trombosit ve monosit adezyonunu artırır (74).

II.4.3 Anormal kan içeriği

Kanın bileşenleri çok fazla ve değişkendir; ancak fibrinojen ve doku faktörü gibi çözünür koagülasyon faktörleri ve trombositler özellikle önemlidir (73).

Endotel hücre ve megakaryositler tarafından üretilen vWF, hemostatik tıkaç oluşumunda önemli role sahiptir. Hasar görmüş damar duvarına trombosit adezyonu için ligand oluşturur ve özellikle yüksek kayma gerilimi söz konusu olduğunda trombosit agregasyonu için köprü moleküldür. Faktör VIII için bağlanma bölgelerine sahiptir ve aktivitesini güçlendirir. Trombosit adezyonu için, vWF'e ihtiyaç vardır. von Willebrand faktör, hem subendotelial kollajene hem de trombosit Gp1b-IX'a bağlanır; aynı zamanda, agonist tarafından uyarılan trombosit agregasyonunu desteklemek için GpIIb-IIIa'ya

bağlanır. Yüksek kayma gerilimi altında vWF'ün GpIIb-IIIa'ya bağlanması kayma geriliminin uyardığı trombosit agregasyonundaki primer mekanizmadır (22).

Önemli trombojenik trombosit içerikleri, alfa granüllerin içerdiği vWF, fibrinogen, faktör V, trombospondin, alfa-tromboglobulin ve alfa-granül membranları üzerinde ifade edilen adezyon molekülü olan P-selektindir. P-selektin, plazma membranına, trombosit uyarımı ve aktivasyonu ile aktarılır ve trombosit aktivasyonu için belirteç olarak kullanılır.

Ek olarak Gp-IIb-IIIa, trombosit membranına fibrinojen bağlanmasını kolaylaştırmak için şekil değiştirir. Fibrinojen bağlanması, agonistlere cevap olarak trombosit agregasyonunun önemli bir basamağıdır. Trombosit yüzey membran fosfolipidleri, faktör Va ve faktör VIIa gibi koagülasyon kofaktörlerinin bağlanmasını kolaylaştırmak için yapısal değişikliklere giderler. Faktör VIIa'nın bağlanması, VIIa/IXa/Ca kompleksinin (Xaz) bileşimine, faktör X'un Xa'ya dönüşmesine yol açar. Faktör Xa, ardından trombosit yüzeyinde faktör Va'ya bağlanır ve Va/Xa/II /Ca kompleksi (protrombinaz) oluşur. Bu kompleks, protrombinin trombine dönüşümünü kolaylaştırır. Trombinin, daha önce bahsedildiği gibi, hem prokoagulan (trombositleri aktive etme, fibrinojen, FV, FVIII, FXI ve FIVİ'ü aktifleştirme), hem de antikoagulan (protein C sistemini aktifleştirerek) özellikleri vardır. Trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürmesi sonucunda fibrin tıkaçı gelişir. Bu tıkaç, FXIII ile fibrin lifleri arasında çapraz bağlar oluşturularak güçlendirilir. Plazma fibrinojeni, plazma viskozitesi ve kan akımının temel belirleyicisi olan bir koagülasyon faktörüdür. Trombosit agregasyonu ve kan viskozitesini etkiler; plazminojenle etkileşir ve trombüsle birleşerek pıhtı oluşumundaki son aşamaları düzenler. D-dimerin artmış düzeyleri kardiovasküler tromboenez ve fibrin yıkımı için belirteç olan fibrin yıkım ürünleridir.

Kandaki lökositler, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazları ve inhibitörleri trombojeneze katkıda bulunmaktadır.

Aterom içeriği ya da trombozun temel bileşeni olan trombositlerin ateroskleroz patogenezinde oynadıkları rol, uzun zamandır bilinmektedir (72).

II.5 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TROMBOZ

Demir, hücreler için esansiyel bir besin kaynağıdır . Mitokondriyal solunum halkasında, DNA sentezinde, Hb ve myoglobin ile oksijen taşınmasında temel molekül olarak görevleri vardır.

Demir eksikliği büyüme duraksaması ve anemiye yol açarken metalin artmış birikimi toksik radikal oluşumu ve progresif doku hasarı ile ilişkilidir. Hem demir eksikliği hem de demir fazlalığı tromboembolik olaylarda artmış riskle ilişkilidir (93).

Literatürde DEA zemininde inme ve serebral venöz tromboz gelişen birçok olgu sunumu bulunmaktadır. Hartfield ve ark. ın 6-18 ay arasındaki demir eksikliği olan çocuklardan oluşan vaka serisi DE ve DEA ile serebrovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (4). Stolz E ve ark. 121 akut serebral venöz trombozlu erişkin üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, trombozlu olgulardaki ciddi anemi ($Hb < 9$ g/dl) oranının, kontrol grubundakinden anlamlı biçimde fazla olduğunu (%11,7'e karşılık %2, $p:0,005$) göstermişlerdir (6). Diğer taraftan, Hung S-H ve ark., 2522 erişkin venöz tromboemboli olgusu (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) üzerinde yaptıkları bir çalışmada venöz tromboemboli gelişen olgulardaki DEA sıklığını, kontrol olgularından anlamlı biçimde yüksek bulmuştur (%3,41'e karşılık %2,06, $p<0,001$) (94).

Literatürde, DEA zemininde tromboz gelişen olguların özeti aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1). Ayrıca, bölümümüzde izlediğimiz ve DEA si zemininde tromboemboli geçiren dokuz hastanın özellikleri de Tablo2'de sunulmaktadır.

Tablo 1 . Demir eksikliği zemininde tromboz gelişen olguların literatür özeti

	Tromboz Yeri	Yaş / Cins	Olgu Hb / MCV / SD / TSDBK / TS / fer / Trombosit Sayısı	Tedavi / Son durum	Ek Trombofili Etkenleri	Altta Yatan Hastalık
Yokota H. Neurol India 2014; 62: 674- 675 (301)	Serebral sinüs ven trombozu	37, K	Hb 7.7 / MCV 70.1 / SD 13 / TDBK 286 / TS 4 / fer - / trom: 106000	Hidrasyon / oral warfarin / demir tedavisi	Faktör VIII yüksekliği	yok
Fernando Corrales-Medina ve ark. J Child Neurol 2013 (302)	Galen venleri, sinüs rektus Sol transvers sinüs, sol internal serebral ven, sol juguler bulb	13, K	Hb 5,1 / MCV63,6 / SD - / TDBK- / TS- / fer 6 / trom: 483000	Heparin-warfarin / Nörolojik olarak N'e dönmüş ama MRI dasentrum semiovalede gliosis	Protein C ve S eksikliği (sonradan normale dönmüş)	Menoraji
Lee JH ve ark., 2013 J Korean Neurosurg Soc 2013; 54: 47-49 (303)	İzole lateral sinüs trombozu (serebeller infarktüs)	55, E	Hb 7.2 / MCV / SD 54 / TDBK 324 / TS 14 / fer - / trom: 130000	Demir tedavisi, aspirin ve klopidogrel, tam iyileşme	Bakılanlar Normal (ANA, LA, APA: Negatif) Tiroid testleri: N PNH: Normal	yok
Ghosh PS ve ark. 2014 Acta Neurol Belg 2014; 114: 131-132 (304)	Serebral venöz sinüs trombozu	19/12, E	Hb - / MCV - / SD / TDBK / TS / fer - / trom -			
Karakurum G ve ark., 2012 Neuroscience (Riyath) 2012; 17: 374-377 (305)	İzole inferior sagital sinüs	21, K	Hb 8 / MCV / 75 SD 14 / TDBK 276 / TS / 5fer - / trom: 324000	Demir tedavisi, asetozolamid, tam iyileşme	Lipoprotein a yüksekliği	yok
Basak R ve ark., 2008 Mymensingh Med J 2008; 17: 74-77 (306)	(Frontoparietal alanlarda difüz hipodens alanlar)	E, ?	Hb / MCV / SD / TDBK / TS / fer - / trom		Trombositoz	
Beri S ve ark., yıl (7)	İnternal serebral ven, Galen veni, sinüs rektus, sigmoid sinüs ve Rosenthal bazal veni	9/12, E	Hb: 4,1 g / dl / MCV48 / SD: 7 / TDBK- / TS- / fer- / trom: 866000 Ret: 22 (oral demir tedavisinin 7. gününde gelişiyor)	LMWH / Normal	yok	Ateş
Saxena K ve ark., 2005 Clin Pediatr 2005; 44: 175- 180 (308)	Bilateral atrial tro / sağ anterior serebral arterde yeni infarkt, mbüs, 2. gün sağ orta serebral arterde infarkt (heparin altında iken); bilat pulmoner arter trombusu; eksitus; kompanze şok durumunda getirilmiş	4, K	Hb 5,8 / MCV<50 / Tromb: 748000	Heparin	Faktör V Leiden (heterozigot); PT20210 G / A heterozigot; MTHFR 677C / T heterozigot; Antifosfolipid Ab IgG yüksek (ATIII, homosistein: N)	GIS kanama / kompanze şok

Tablo 1(devam). Demir eksikliği zemininde tromboz gelişen olguların literatür özeti

	Tromboz Yeri	Yaş / Cins	Olgu Hb / MCV / SD / TSDBK / TS / fer / Trombosit Sayısı	Tedavi / Son durum	Ek Trombofili Etkenleri	Altta Yatan Hastalık
Ogata T ve ark., 2008 J Stroke and Cerebrovascular Diseases 2008; 17: 426-428 (309)	Superior sagital sinüs ve kortikal venler	55, E	Hb: 8,7; SD 18 / tdbk522 / ts: 3 FER 13,3 tromb: 272000	Demir, ülser tedavisi / Normal	Peptik ülser kanaması, d-dimer ve TAT yüksekliği, (anemi düzelince trombozda rekanalizasyon Prot C, S: ATIII, N ANA, LA, ACA, anti B2, Gp I: Negatif olmuş) CRP: N	Peptik ülser kanaması
Imai E ve ark., 2004 Tohoku J Exp Med 2004; 203: 141-144 (203)	Retinal arter	32, E	Hb: 6,4 / MCV 71.1 SD: 10 TSDBK>K: 539 TS: Fer: 5,2 Tromb: 252000	Stellate ganglion bloğu / hiperbarik oksijen, demir	Sadece DEA Otoimmün testler, hiperkoagubilité testleri, SLE testleri Normal Eko, AC grafisi, boyun USG, beyin ve orbita CT si Normal	yok
Kirkham TH ve ark., 1971 Br J Ophthalmol 1971; 55: 777-780 (310)	Santral retinal ven oklüzyonu	44, K	Hb 6.2 / MCV / SD 30 / TDBK / TS / fer - / trom: 280000	Oral demir tedavisi		Retinal hemoraji
Matsuoka Y ve ark., 1996 Ophthalmologica 1996; 210: 361-366 (311)	Santral retinal arter	?	Hb / MCV / SD / TDBK / TS / fer - / trom:			
Kacer B ve ark., 2001 Ophthalmologica 2001; 215: 128-131 (312)	Santral retinal ven	?	Hb 9.4 / MCV- / SD- / TDBK- / TS - / fer - / trom: -			
Shibuya Y ve ark., 1995 Am J Ophthalmol 1995; 119: 109-110 (313)	Santral retinal ven	?	Hb 7.3 / MCV - / SD - / TDBK- / TS- / fer - / trom: -			

Tablo 1 (devam). Demir eksikliği zemininde tromboz gelişen olguların literatür özeti

	Tromboz Yeri	Yaş / Cins	Olgu Hb / MCV / SD / TSDBK / TS / fer / Trombosit Sayısı	Tedavi / Son durum	Ek Trombofili Etkenleri	Altta Yatan Hastalık
Hartfield DS ve ark., 2014 Pediatri Neurol 1997; 16: 50-53 (4)	Serebral arter ve serebral ven 1. Straight sinüs, talamik infarkt 2. Superior sagittal sinüs 3. Serebral arter 4. Orta serebral arter 5. Superior sagittal sinüs 6. Serebral arter	1. 18/12, K 2. 12/12, K 3. 11/12, K 4. 18/12, K 5. 6/12, E 6. 18/12, K	1. Hb: 6,7 / MCV: 60 / - / - / TS-%5 / <5 / tr 972bin 2. Hb: 7,7 / MCV: 55 / SD: 2, TDBK: 43; TS: %5 / fer: <5 / tr 380bin 3. Hb12,6 / mcv78(SD8 / TDBK57 / TS%14 / fer- / tr 693bin 4. 11,4 / mcv69 / SD / TDBK / TS / FER YOK / Tr 373bin 5. Hb 4,5 / mcv54 / SD1, TDBK 61 / TS%2 / fer2 / tr657bin 6. Hb9,8 / mcv74 / SD: 9 / TDBK: 68 / TS%13, fer - / tromb: 531bin	1. Yalnız demir / Normal 2. Heparinwarfarin / Normal 3. Demir / aspirin / Normal 4. Sd demir / nöbet 5. Demir / aspirin / nöbet, gelişme geriliği 6. Demir / aspirin / Normal	4 olguda PC P S, ATIII N. ANA, 1 olguda negatif	1. Gastroenterit 2. Gastroenterit 3. İdrar yolu enf 4. Gastroenterit 5. Gastroenterit 6. Suçiçeği
Balci K ve ark., 2006 J Clin Neuroscience 2007; 14: 181-184 (3)	1. Derin serebral ven, bilateral talamik ve bazal gangliyon defekti 2. Galen veni ve Rosenthal veni tamamen tıkalı straight ve sol transvers sinüse uzanıyor	1. 38, K 2. 18, K	1. Hb: 6,8 / MCV: 58 / SD: 22 / TSDBK: -- / TS-- / Ferri: 9,9 2. 5,7 / MCV: 52,6; SD: 42, TSDBK: -- / TS-- / ferr: 8,8	LMWH, warfarin, eritrosit nakli, demir / Normal	PC P S, ATIII, ANA, Anti DNA, antifosfolipid Ab, LA, PT, PTT, TT fibrinojen, ANCA, abd USG, toraks abd CT Normal	yok
Kinoshita Y ve ark., 2006 Neurol Med Chir (Tokyo) 2006; 46: 589-593 (5)	1. Superior sagittal sinüsün sonundan sol transvers sinüse uzanan 2. Superior sagittal sinüsün tamamı tıkalı Sol parietal lobda ve sağ temporal lobda intraserebral lobda hemoraji / sağ frontal lobda infarkt	1. 14, E 2. 47, E	1. Hb: 7,4 / MCV: 56,8 / SD: 9 / TDBK: 380; TS: %2 fer: - Tr 289bin 2. Hb: 15,7, MCV: 78,1 / SD: 44 - Tr: 659bin	1. Dehidratasyon tedavisi / LMW dekstran, warfarin / demir Normal 2. Hidrasyon, heparin, warfarin, demir / 2. ayda hafif sol üst eks.de hafif parezi	PC P S, ATIII, ANA, Anti DNA, antifosfolipid Ab, LA, lipid Normal	1. Dehidratasyon, dengesiz beslenme alışkanlığı 2. Dehidratasyon

Tablo 1 (devam). Demir eksikliği zemininde tromboz gelişen olguların literatür özeti

	Tromboz Yeri	Yaş / Cins	Olgu Hb / MCV / SD / TSDBK / TS / fer / Trombosit Sayısı	Tedavi / Son durum	Ek Trombofili Etkenleri	Altta Yatan Hastalık
Akins PT ve ark., 1996 Stroke 1996; 27: 1002 (18)	1. Sağ internal karotid arter 2. Sağ internal karotid arter 3. Sol common karotid arter	1. 44, E 2. 20, K 3. 39, K	1. Hb: 6,6 / MCV: 56,6; SD: <10, TSDBK: 399, fer: <10, Tr: 666000 2. Hb: 6,3, MCV: 54,5, SD: <10, TSDBK: 355, fer: <10, trom: 544000 3. Hb: 7,1 / MCV: 62,9; SD: 20, TSDBK: 404; ferr: <10, trom: 652000	1. Kan transfüzyon, oksijen, aspirin, heparin 2. Heparin, aspirin, demir, kan transfüzyonu / sol üst ekst de beceriksizlik 3. Kan transfüz, demir, warfarin, insülin,	PC P S, ATIII, ANA, antifosfolipid Ab, PNH, TSH, eko, biyokimya, AC gr, PT, PTT, alt ekstremite doppleri Normal	1. Menoraji 2. Migren 3. Menoraji (leiomyoma)
Chang LY. Rev Neurol 1990; 60: 146-14 (501)	Arteriyel serebral infarkt	?	?	?	?	?
Arch Intern Med 1972; 129: 483 (502)	?	?	?	?	?	Trombositoz Papilödem Geçici hemiparezi
Baldwin JG Jr, Sellers GA. South Med J 1983; 76: 662-663 (503)	Sağ hemiparezi, afazi	?	?	?	i.m ve oral demir tedavisi, hemiparezi ve afazi 1 ay sonra düzelmiş	Menoraji Belirgin trombositoz
Heller DS, Pervez NK, Kleinerman J. Mt Sinai J Med 1988; 55: 318 (504)	Serebrovasküler tromboz	K	?	?	?	Hipokromik anemi, trombositoz
Belmanan et al. Stroke Vol 21, No 3, March 1990 (2)	Serebral venöz trombozis	22 ay, E	Hb 6 / MCV57 / SD - / TDBK 427 / TS- / fer 5 / trom: 540000	Deksametazon, antibiyotikler, demir tedavisi	RF, ANA, Hb elektroforezi, anti- thrombin 3, C, S antigen, osmotik fragilite, aptt, PT, 6-GPD normal	Reaktif trombositoz
Nagai T. Intern Med 2005 Oct; 44(10): 1090-1092 (500)	Santral retinal ven oklüzyonu		Hb 4.5 / MCV 55 / SD 5 / TDBK 535 / TS 1 / fer 4 / trom: 1020000	Demir tedavisi	Kemik iliği karyotip normal	trombositoz

Tablo 2. Hastanemizde teşhis ve tedavi edilmiş olup demir eksikliği anemisi zemininde tromboz gelişmiş olan olguların özellikleri

	Yaş (yıl)	Tromboz Yeri	Tromboz Şekli	Sistemik Hastalık		Diğer Trombofili Faktörleri	Faktör Düzeyleri	Demir/Demir Bağ. Kap /Transferrin Sat /Ferritin
				Enfeksiyon	Diğer			
Y.E.E.	6	Abdomen aorta ve dalları	Venöz	-	MTHFR homozigot Faktör V Leiden mut	Pro C,S düşüklüğü Antitrombin 3 düşüklüğü	FI: - FVIII: - vWF: -	41/353/10/6
B.İ.	5,5	Serebral tromboz	Arteryal	-	MTHFR heterozigot		FI: 177 (N) FVIII:70 (N) vWF: -	55/383/13/16
D.A.	2,5	Serebral tromboz	Arteryal	-	MTHFR homozigot		FI: 311(N) FVIII:109 vWF: -	-/-/9,2
O.E.	17	Sigmoid sinüs, int jug ven	Venöz	Mastoidit	PAI 4G/5G		FI: - FVIII: 221 (yüksek) vWF:	236/83/73/25*
N.P.	19	Portal ven trombozu	Venöz	-	OTC eksikliği Karaciğer tx PAI 4G/5G	Pro C, S düşüklüğü	FI: - FVIII: - vWF: -	-/-/5,5
E.T.	7	Hepatik arter trombozu	Arteryal	-	Budd Chiari sendromu Karaciğer tx		FI: 370 (N) FVIII:96 (N) vWF: -	10/339/2,9/4,7
F.Ç.	14,5	Portal ven trombozu	Venöz	-	Polikistik bb Hepatik fibrozis MTHFR 677T heterozigot		FI: 474 (N) FVIII: 206 (yüksek) vWF:	24/370/6/3
E.A.	5	Sağ serebellar hemisfer enfarktı	Arteryal	-	Aort koarktasyonu MTHFR A 1298 C homozigot		FI: 390 (N) FVIII:80 (N) vWF:188(N)	45/336/11/11,6
E.Ç.	4,5	Sigmoid sinüs	Venöz	Mastoidit/otit	MTHFR C677C heterozigot PAI 4G/5G		FI:683 (Y) FVIII 163 (Y) Lipoprotein a 57,9 (Y)	36/258/13,1/21,8*

*Enfeksiyon bulunmasına rağmen, ferritin değerinin alt sınırdan olması ve enfeksiyon düzeldikten sonra TS<=16, ferritin<12 ng/ml olduğu için DEA olarak değerlendirilmiş olan hastalar

Demir eksikliği anemisinde tromboza eğilim gelişmesinin patogenezinde rol oynaması muhtemel olan mekanizmalar, ilgili literatür ışığında şöyle özetlenebilir:

1) Reaktif trombositoz: Demir eksikliğine sekonder oluşan reaktif trombositozun hiperkoagulasyona yol açmış olabileceği (3) düşünülebilir.

Demir, trombopoezin önemli bir düzenleyicisidir. Bazı bireylerdeki tromboz, yetersiz demir düzeylerine bağlı olarak trombopoezin azalmış inhibisyonu ile açıklanabilir. Normal demir seviyeleri trombopoezin inhibisyonu ile trombositozu önler. Bu nedenle, orta hafif DE ile ilişkili trombositozun, trombopoezin inhibisyon eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (4). Normal demir düzeyleri trombopoezi inhibe ederek trombositozu önlemekle birlikte, trombosit üretimini sağlamak için hala az miktarda demir iyonuna ihtiyaç vardır. Bu nedenle, DE ciddi ise trombositopeni oluşabilir. Demir eksikliği tedavisinin başlamasıyla trombositlerin ilk başta aşırı üretilmesinin ardından, demir depoları doldukça trombosit üretimi sabit bir hal alır (4).

Düşük trombosit sayısı ve hemoraji arasında belirgin ilişki olmakla birlikte ve DEA’nde trombosit sayısının yüksek olması ve trombosit sayısı yüksekliği ile tromboz arasındaki korelasyonun zayıf olması trombus oluşumunda trombositozun rol aldığı şeklindeki hipotezi zayıflatmaktadır (8). Vaka serilerinde bildirilmiş olan sekonder trombositoz hafif düzeyde olduğundan ve reaktif tromboz erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda genelde benign (7) olduğundan, çocuklarda gelişen tromboembolik olayların muhtemelen alternatif mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmüştür (3).

Diğer taraftan, DE’nde gelişen trombositoz, kan viskozitesini de arttırabilir. Ancak, hastanemizde yapılan bir çalışmada, DE’ye bağlı trombositozun, kan viskozitesini arttırmadığı gösterilmiştir (104). Dolayısı ile DE’ndeki trombositozun, hiperkoagulasyona ve tromboza eğilim yarattığı düşüncesinin gözden geçirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

2) Mikrositoz: Demir eksikliğinde mikrositoz sonucunda hücre deformabilitesi azalır. Bu, kan viskozitesini arttırarak, negatif basıncın bulunduğu çevresel kan akım paterninde anormalliklere yol açarak (3), hiperkoagulasyon durumunun oluşmasına ve tromboz gelişmesine neden olabilir (93,3).

3) Dehidratasyon ve enfeksiyonlar: Dehidratasyon ve enfeksiyonlar gibi artmış metabolik stresin söz konusu olduğu durumlarda, DE’nde sekonder anemik hipoksi oluşabilir. Beynin artmış metabolik ihtiyacı, özellikle beynin uç arterleri tarafından beslenen bazal gangliyon, talamus, hipotalamus gibi bölgelerinde, düşük Hb nedeni ile karşılanamaz (3,93).

4) Laminer akımda azalma, türbülan akım oluşumu: H. Gareeboo ve arkadaşları (107) anemili hastaların serebral bölgelerinde üfürüm saptamışlardır. Wales ve ark (106) ise bu üfürümü, karotis arter çevresinde daha fazla olmak üzere, hem karotis arter bölgesinde, hem de kraniumda duymuşlardır. Her iki grup araştırmacı da, duyulan bu seslerin anemi tedavisinden sonra kaybolduğunu belirtmişlerdir. Anemide, vücut, oksijen tüketimini kardiyak çıkımı arttırarak karşılar. Bu, başlıca atım hacminin arttırılması, daha az oranda da taşikardi yolu ile olur. Böylece serebral kan akımı da artar. Anemide yaygın vazodilatasyon ve böbrek damarlarında ise vazokonstriksiyon gelişir. Kan viskozitesi azalır. Anemide kraniumda duyulduğu gösterilen üfürüm, vazodilatasyon ve kan viskozitesinde artış sonucunda serebral damarlarda gelişen türbülan akıma bağlanmış (93), üfürümlerin türbülan akımın belirtisi olduğu sonucuna varılmıştır (18). Türbülansın, eşik Reynolds sayısı aşıldığında geliştiği düşünülmüştür. Reynolds sayısı $= rVd/n$ (r:tüpün yarı çapı; V:akımın hızı; d: sıvının dansitesi; n:sıvının viskozitesi) formula ile hesaplanmaktadır. Bundan yola çıkarak anemide, Reynolds sayısının, akım hızı (V) arttığı ve kan viskozitesi (n) azaldığı için yükseldiği sonucuna varılmaktadır (16).

İşte, bu türbülan akım, endotele zarar verebilir. Tromboz görülen demir eksikliği olgularının bir kısmında, tromboz yerleşim yerinin türbülan akımın ve dolayısı ile endotel hasarının en çok olmasının beklendiği karotid damar çatalında olması, türbülan akımın endotele zarar verme yolu ile veya doğrudan trombosit agregasyonunu uyararak tromboza neden olabileceğini düşündürmektedir (98).

5) Oksidan ve antioksidan durumu: Demir eksikliğinde oksidanların artışı ve bunların tedavi ile düzelmesi, antioksidanların azalması, endotel hasarına yol açarak tromboz gelişiminde hazırlayıcı bir rol oynayabilir (118,119,32).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türevleri, serbest radikaller ile antioksidan sistem arasında oluşan dengesizliktir ve bu dengesizlik hücre kompartımanlarında geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Hücre metabolizması sonucu serbest radikaller ve reaktif oksijen

türevleri oluşur. Serbest radikaller etkilerini protein, lipid, karbonhidrat ve DNA oksidasyonu yaparak hücre zarında, organellerinde ve DNA'da patolojik değişiklikler oluşturarak gösterirler. Bunların sonucunda işlev bozukluğu veya hücre ölümü olmakta ya da mutant özellikler kazandırarak tümör oluşturabilmektedirler. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri kompleks bir antioksidan sistem tarafından nötralize edilirler (29).

Hücresinin redoks potansiyeli demire oldukça sıkı bir şekilde bağlıdır. Teorik olarak hücre içinde serbest demir bulunmaz. Ancak in vivo ortamda stres altında süperoksitler aracılığı ile demir içeren moleküllerden demir serbestleşir. Demirin Fenton ve Haber- Weiss reaksiyonları üzerinden hidroksil radikali oluşumuna neden olduğu ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı bilinmektedir, Ferritin bir taraftan serbest demir şelasyonu yaparak oksidatif strese karşı koruyuculuk işlevi görürken, diğer taraftan da ortama serbest demir salarak oksidatif stresi artırır (30).

Demir eksikliği anemisinde hem oksidan miktarının artması hem de antioksidan enzim kapasitesinin azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin arttığı kabul edilmektedir. Demir eksikliğinde lipid peroksidasyonunda artış olduğu gösterilse de DEA olanlarda artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan savunmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir (31).

Demir eksikliğinde sitokrom, miyoglobin, CAT ve peroksidaz gibi demir içeren proteinlerin üretimi de etkilenir. Demir eksikliği anemisi olan hastalar kronik oksidatif hasara maruz kalmaktadır (110).

Eritrosit rijiditesinde çift yönlü etkiye sahip olan demir, eritrosit membranında bulunan ATP-az enzimlerinin kofaktörüdür. Demir eksikliği durumunda ATP-az enzim aktiviteleri azalır ve eritrosit şekil değiştirebilme yeteneği bozulur Mikrositik eritrositlerin oksidanlara daha duyarlı olduğu ve eritrositlerde malonildialdehid yapımının daha fazla olduğu gösterilmiştir. İn vitro yapılan çalışmalarda demir eksikliği olan kişilerin eritrositlerinin hidrojen perokside maruz bırakıldığında normal hücrelerden daha kolay parçalandığı saptanmıştır. Bu durum demir eksikliği olan kişilerin eritrositlerinde oksidatif hasara karşı koruyucu mekanizmalarda bozukluk olduğunu gösterir (7).

Demir eksikliği anemisinde hücreleri oksidatif hasara karşı koruyucu olan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerinin nasıl etkilendiği konusunda

çeşitli araştırmalar vardır. Demir eksikliği olan eritrositlerin oksidan ajanlara karşı artmış duyarlılığa sahip olduklarını ve süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak reaktif oksijen radikallerinin detoksifiye edilemediği savunuların yanında, oksidan-antioksidan sistemlerin kontrol grubuna göre değişmediğini savunan görüşler de vardır (28).

Kurtoğlu ve ark.ının 63 DEA olan erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında malondialdehid gibi oksidan enzim düzeylerinin arttığını ve glutathione peroxidase gibi antioksidan enzim seviyelerinin azaldığını rapor etmiştir. Ayrıca 6 hafta demir tedavisi alan hastalarda oksidan enzim düzeylerinin normale döndüğünü bildirmiştir (111). İşler ve ark. da DEA olan grupta SOD düzeylerinin düşük olduğunu rapor etmiştir (112). Benzer sonuçlar, Perona ve ark.ve Cellerino ve ark. tarafından ayrı ayrı yapılmış olan çalışmalarda da gösterilmiştir (113,114). Yetgin ve ark., DEA olan çocuklarda nötrofil GSH-Px aktivitesini azalmış olarak saptamışlardır (115). Tekin ve ark.ise DE olan grupta GSH-Px düzeyini düşük olarak saptarken, SOD ve katalaz düzeylerinde kontrol grubuna göre fark saptamamışlardır (32). Meral ve ark. ise 19 DEA olan çocuk üzerinde yaptığı çalışmada demir eksikliğinin lipid peroksidasyonuna ve antioksidan enzim düzeylerinde değişime yol açmadığını rapor etmiştir (116). Kumerova ve ark. DE olanlarda pentoz fosfat yolu aktivitesinin de azaldığını rapor etmiştir (117).

Bazı araştırmacılar ise DEA olan hastalarda SOD aktivitesinin ve NADPH üretiminin temel kaynağı olan pentoz fosfat yolu enzimlerinin aktivitelerin arttığını saptamışlardır. Jonsson ve ark. ile Acharya ve ark. ise DEA olanlarda antioksidan enzim seviyelerinin artmış olmasını oksidatif strese karşı kompensasyon ile açıklamışlardır (118,119).

Glutatyon peroksidaz, selenyuma bağımlı bir enzimdir ve selenyum eksikliğinden etkilenebilir. Serum demiri, selenyum konsantrasyonu ve GSH-Px aktivitesi arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Yetgin ve ark. DEA olan grupta serum selenyum konsantrasyonunu anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (120). Glutatyon peroksidazın da selenyum bağımlı bir enzim olduğu için selenyum eksikliğinden etkilenebileceğini düşünmüştür ve yaptığı çalışmada SD, selenyum ve GSH-Px arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Perona ve ark. da 14 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada benzer sonuçları elde etmişlerdir (113).

6) Trombosit agregasyonunda artma: Demir eksikliğinde trombosit agregasyonunun arttığını gösteren araştırmacılar bulunmakla birlikte, agregasyonun azaldığını gösterenler de bulunmaktadır (1,32,33).

Çalışkan ve ark.ları çalışmalarında DEA’nde trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için tam kanda impedans ve trombositten zengin plazmada optik metodlarını kullanarak demir eksikliği olan 42 çocukta tanı anında ve tedavi sonrasında trombosit agregasyon analizi gerçekleştirmişlerdir. Hastalarda kollajenin indüklediği trombosit agregasyonu, her iki metodla da tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalırken ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonu sadece tam kan metodunda azalmıştır. Epinefrin ile trombosit agregasyonu sadece optik metodu ile gerçekleştirildiğinde DEA olan hastalarda değişmemiştir. Trombosit sayısı DEA olan hastalarda artmış bulunmuş ve tedaviyle azalmıştır. Bu sonuçlar trombosit fonksiyonlarının DEA’nde azaldığını göstermektedir. Azalmış fonksiyonlar artmış trombosit sayısı ile kompanse ediliyor olabilir (1).

Kürekçi ve ark.larının DEA olan infantlardan alınan tam kan örneklerinde trombosit agregasyonunun çalışmışlardır (33). Bu çalışmada, ADP ve kollajenin çeşitli konsantrasyonları ile indüklenen trombosit agregasyonu 25 hastada ve 12 kontrol olgusu üzerinde, impedans agregometresi ile demir tedavisi önce ve sonrasında çalışılmıştır. Tedavi sonrasında ortalama maksimum agregasyon değerleri ADP ve kollajenin tüm konsantrasyonlarında belirgin yüksek ve agregasyon zamanları belirgin kısa bulunmuştur (33).

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama trombosit sayımı ve trombosit hacmi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasına rağmen, tedavi sonrasında çalışma grubu ve kontrol grubu arasında belirgin farklılık izlenmemiştir. Yazarlar, DEA olan infantlarda klinik anlamlı trombosit anormalliği olmadan bile ex vivo tam kan trombosit agregasyon disfonksiyonu gelişebileceği ve bu disfonksiyonun demir tedavisiyle düzelebileceği sonucuna varmışlardır (33).

Tekin ve ark.ları demir eksikliğinde trombosit fonksiyonunu ve antioksidan durumu araştırmışlardır. Buna göre, hem ADP, hem de kollajen ile indüklenen maksimum agregasyon yoğunluğu DEA grubunda artmış olarak bulunmuştur. Azalmış antioksidan savunmanın oksidan stresi arttırabileceğini, sonuç olarak da trombositlerde agregasyon önünde eğilim oluşabileceğinin savunmuşlardır (32).

Demir içeren enzimlerin trombosit aktivasyonunda gelişen bir eksiklik ile ilişkisi olup olmadığını belirlemek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Önceki çalışmalarda DEA olan hastaların trombositlerinde kalitatif ve kantitatif değişiklikler gösterilmiştir. Artmış trombosit sayımı ve tromboza yatkınlık, aynı zamanda trombositopeni ve trombosit hiporeaktivitesi bildirilmiştir. Tersine, taşıdığı demir yetersiz olan eritrositlerin oksidan ajanlara, özellikle hidrojen peroksida artmış duyarlılığı vardır. Demir eksikliğindeki rolleri net anlaşılamamakla birlikte SOD, CAT ve GSH-Px gibi birkaç eritrosit-içi enzim sistemi oksidatif hasara karşı koruyucudur.

Oksidatif stresin ve reaktif oksijen türevlerinin trombositleri aktive ettiği, agregasyonlarını ve sekresyonlarını arttırdığı bilinmektedir. Bu türevler trombosit aktivasyon sürecinin başında ikincil haberci rolüne sahiptirler. Tekin ve ark.ının bulgularına göre eritrosit GSH-Px aktivitesi hasta grubunda belirgin azalmış bulunmuş, hasta ve kontrol grubunda SOD ve CAT aktivitesinde belirgin fark saptanmamıştır (32). Hasta grubunda kollajen ve ADP'nin indüklediği maksimum trombosit agregasyon yoğunluğu artmıştır. Her iki grup arasında kollajenin indüklediği trombosit agregasyonu yönünden belirgin farklılık saptanmamıştır. Ancak ADP'nin indüklediği maksimum trombosit agregasyon hızı DE olan hastalarda belirgin artmış olarak bulunmuştur. Trombosit sekresyonu çalışmalarında hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık bulunmamıştır (32).

Demir eksikliği patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Demir eksikliği olan eritrositlerde lipid peroksidasyonu belirteci olan malonildialdehit düzeyleri artmış ve glutatyon düzeyleri azalmıştır. Birçok reaktif oksijen türevi trombosit fonksiyonunu etkileyebilir. Bu türevler trombosit aktivasyon sürecinin başında ikincil haberci rolü oynar. Tekin ve ark.ının bulgularına göre DE olan çocuklarda GSH-Px aktivitesi azalmıştır; ancak SOD ve CAT aktivitesinde belirgin fark saptanmamıştır. Glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalmasına bağlı olarak hidrojen peroksidin yetersiz

detoksifikasyonu hidroksil radikali gibi toksik oksijen türevleri üreterek trombositleri aktive edebilir (32). Diğer çalışmalarda DEA'de arttığı gösterilmiş olan lipid peroksidasyon belirteci olan malonildialdehit ve azaldığı gösterilmiş olan glutatyon düzeyinin de bunda katkısı olabilir (32).

7) Prokoagulanlarda artış: Bu konuda doğrudan demir eksikliği olan hastalardaki koagulasyon durumunu gösteren yayınlar, tromboz gelişen bir DEA olgusunda bir antifibrinolitik ajan olan PAI düzeyinde artma şeklindedir (23). Ancak, PAI, aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğu için güvenilirliği şüphelidir (24). Diğer yandan, yapılan hemodilüsyon deneylerinde pıhtılaşma zamanının kısalması olarak saptanması, kendisi de bir çeşit hemodilüsyon olan DEA'de de benzer anormalliklerin bulunabileceğini akla getirmektedir. (25,26). Bunun yanında, kanın şekilli elemanları ile plazmanın aynı oranda kaybedildiği hemorajik şok durumlarında da bazı koagulasyon faktörleri artmış olarak bulunmuştur (27). Bunu başlatan etkenin hipoksi olabileceği, DEA'de de oksijen taşıma kapasitesindeki azalma yolu ile hipoksi olabildiği dikkate alındığında, demir eksikliği/anemisi durumlarında da koagulasyon faktörlerinin artmış olabileceği düşünülebilir.

Demir eksikliği anemisinde, yukarıda bahsedilen ve koagulasyonun trombosit agregasyonu ile ilgili olan kısmını konu alan çalışmaların bir kısmında trombosit agregasyonu artmış, bir kısmında ise trombosit agregasyonu azalmış olarak görülmektedir (1,21,22).

8) Hipoksi: Demir eksikliğinde görülen geçici hemipleji ve serebral infarktın üçüncü açıklaması anemik hipoksidir. Düşük Hb yetersiz oksijen taşıma kapasitesine bağlı olarak artmış metabolik ihtiyaçlar karşılanamamaya başlayana kadar genelde anemi iyi tolere edilir.(4) Stres ve enfeksiyon durumunda doku düzeyindeki metabolik talebin artması anemik hipoksi oluşturur ve venöz tromboza eğilim yaratır (7) . Oksijen talebini karşılanamaması metabolik süreçlerde demir bağımlı enzimlerdeki düşüşe bağlı olabilir (4).

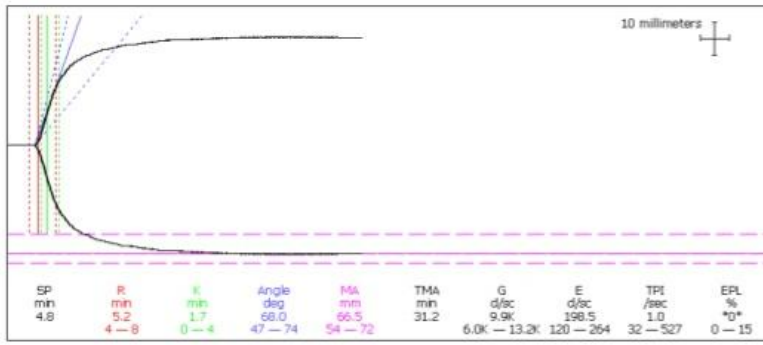
II.6 TROMBOELASTOGRAFİ (TEG)

Tromboelastografi (TEG), hemostatik sistemin genel olarak değerlendirilmesinde kullanılan, geleneksel koagulasyon testlerine alternatif bir test metodudur.

Tromboelastografi, 1948 yılında Hartert tarafından tanımlanmıştır. Temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik sistem hakkında genel bir bilgi verir. Tromboelastografi, tek bir kan örneğinden hemostatik fonksiyonun global değerlendirilmesine yani, aynı anda trombosit-fibrin etkilesimi, trombosit agregasyonu, pıhtının güçlenmesi, fibrin arasında çapraz bağların oluşması, fibrinolizi bir bütün olarak değerlendirme olanağı sağlar (87). Yani, TEG, koagülasyon faktörleri, trombositler, fibrinolitik faktörler, inhibitörler, ilaçlar ve diğer pek çok faktörün venöz kan akımını taklit eden şartlar altında etkileşimini ölçen global bir testtir. Protrombin zamanı (PT) ve aPTT gibi geleneksel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında, pıhtının stabilizasyonu ve fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sürecini de analiz ederek, oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilmiş olur (75).

Tromboelastografi, kanın viskoelastik özelliklerini in vitro olarak ölçer. Tromboelastografi yöntemi, aletin bağlı olduğu bilgisayar sistemiyle ortaya çıkarılan trase yardımıyla trombosit fonksiyonu, koagülasyon proteaz ve inhibitörleri ve fibrinolitik sistem hakkında 30 dakika içinde bilgi edinilmesini sağlar. Bilindiği gibi, intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon sistemi içerisinde bir zincirleme reaksiyon şeklinde gerçekleşen faktör aktivasyonu, normal şartlar altında stabil bir pıhtı oluşumu ile sonlanır (76).

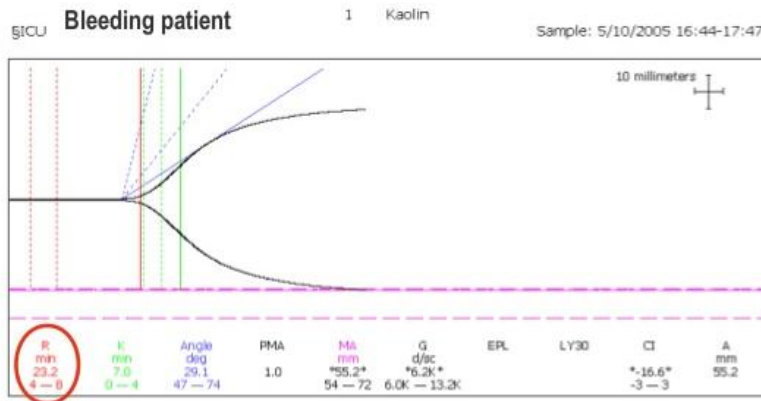
Pıhtının oluşum hızı, pıhtı gücü ve stabilitesi, fibrinojenin, trombositlerin ve plazma proteinlerinin etkileşimine bağlıdır. Bu etkileşim sonucu oluşan traseye 'TEG trasesi' denir. Normal bir TEG trasesi Şekil 1'de gösterilmiştir (Şekil 1). Fibrin polimerizasyonundaki herhangi bir gecikme ya da değişiklik TEG'in normal trasesini etkiler(88). Oluşan TEG trasesi, normal, hipokoagulabl veya hiperkoagulabl olarak ifade edilir (89). TEG trasesinde görülen farklı biçimler, değişik klinik durumlara işaret eder (Şekil 2a-e).



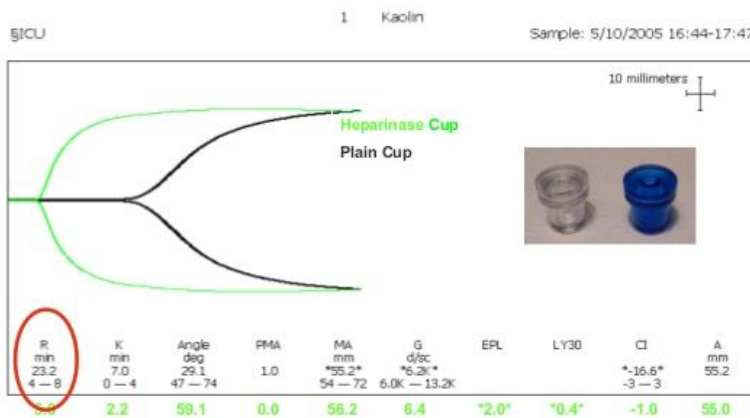
Copyright © 2009 Haemonetics Corp.

HAEMONETICS
VWL Kültür Müessesine Kurumu

Şekil 1 Normal TEG trasesi (79)



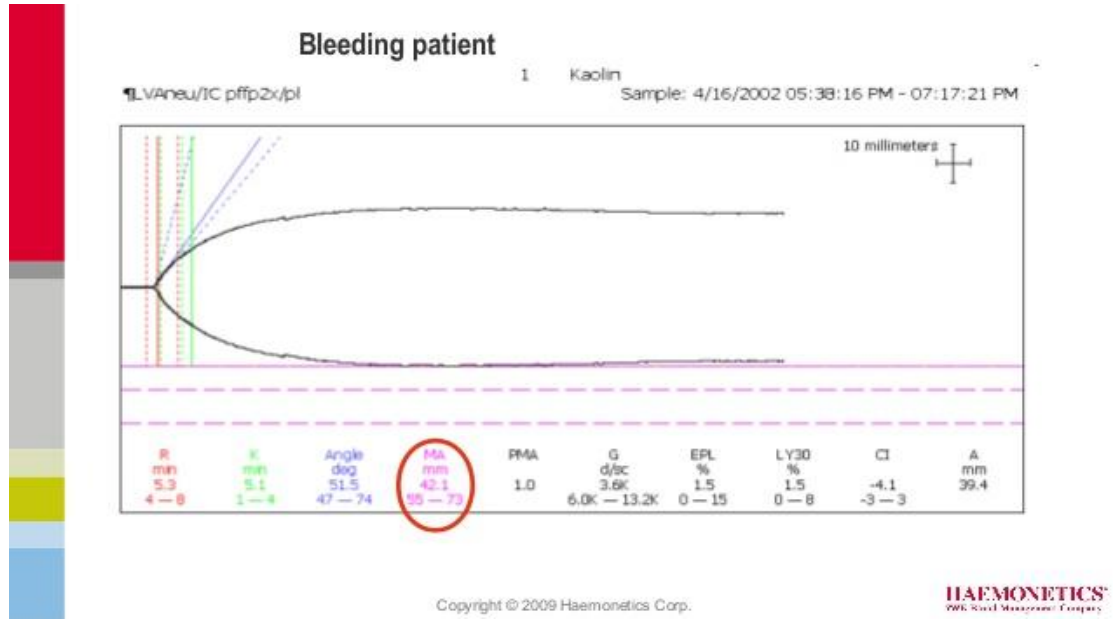
Şekil 2a Pıhtı oluşumunun gecikmesi, kanamalı hasta (Faktör eksikliği ya da heparin varlığı ile ilişkili) (79)



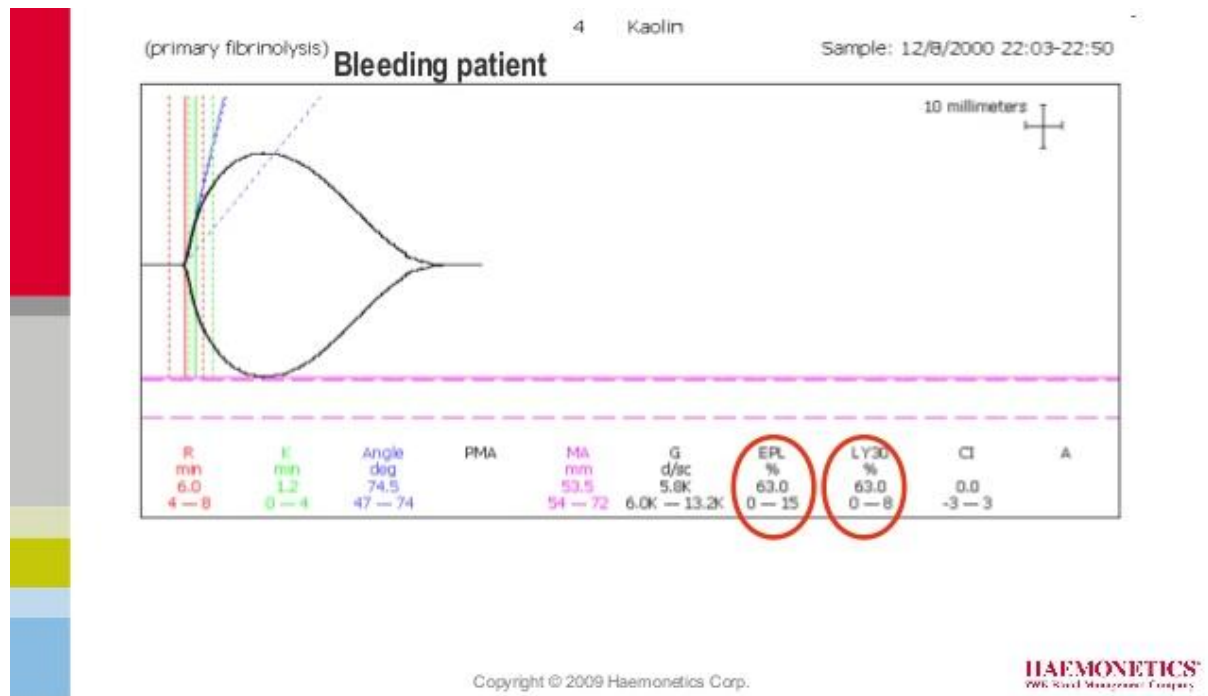
Copyright © 2009 Haemonetics Corp.

HAEMONETICS
VWL Kültür Müessesine Kurumu

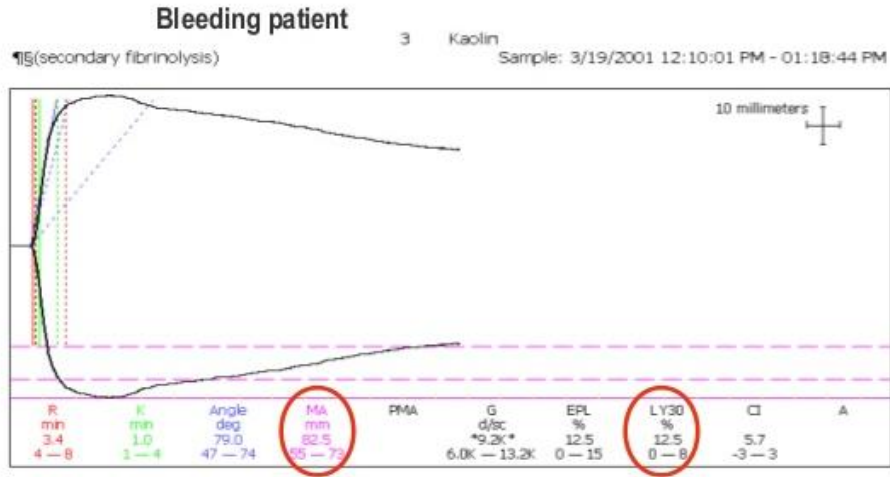
Şekil 2b Heparin etkisi (heparinazlı ve düz kap testleri) (79)



Şekil 2c Düşük trombosit sayısı, kanamalı hasta (79)



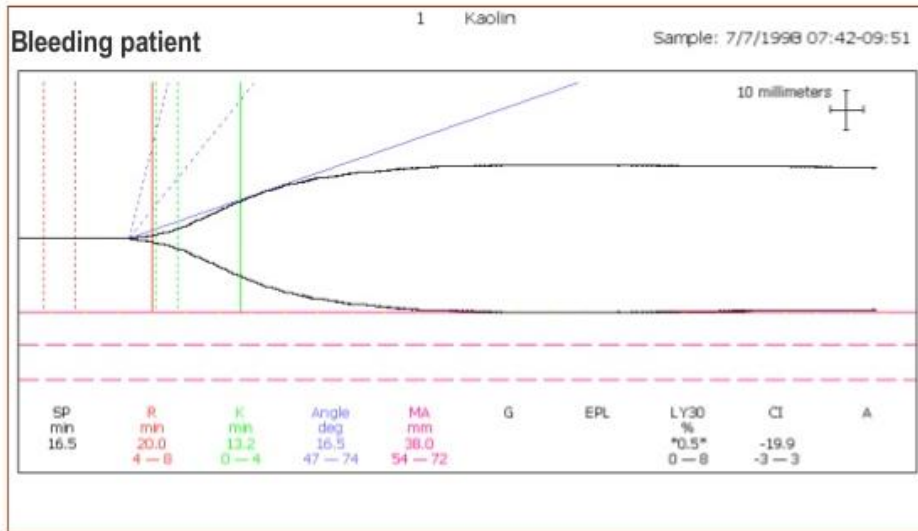
Şekil 2d Primer fibrinoliz (79)



Copyright © 2009 Haemonetics Corp.

HAEMONETICS
BIO-SOURCE COMPANY

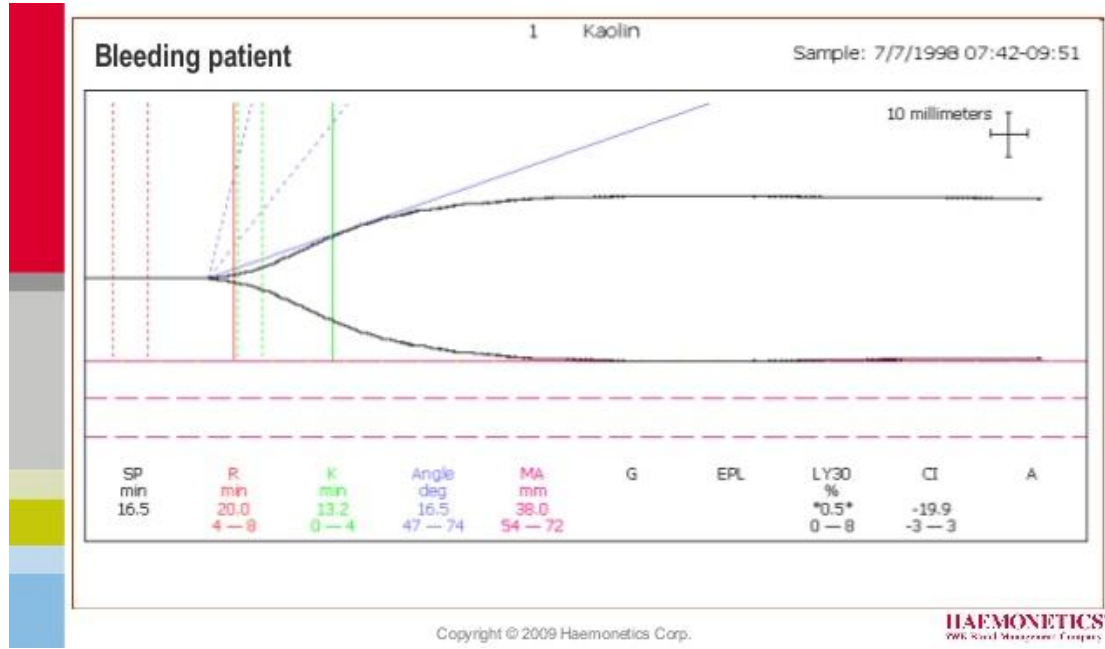
Şekil 2e Sekonder fibrinoliz (79)



Copyright © 2009 Haemonetics Corp.

HAEMONETICS
BIO-SOURCE COMPANY

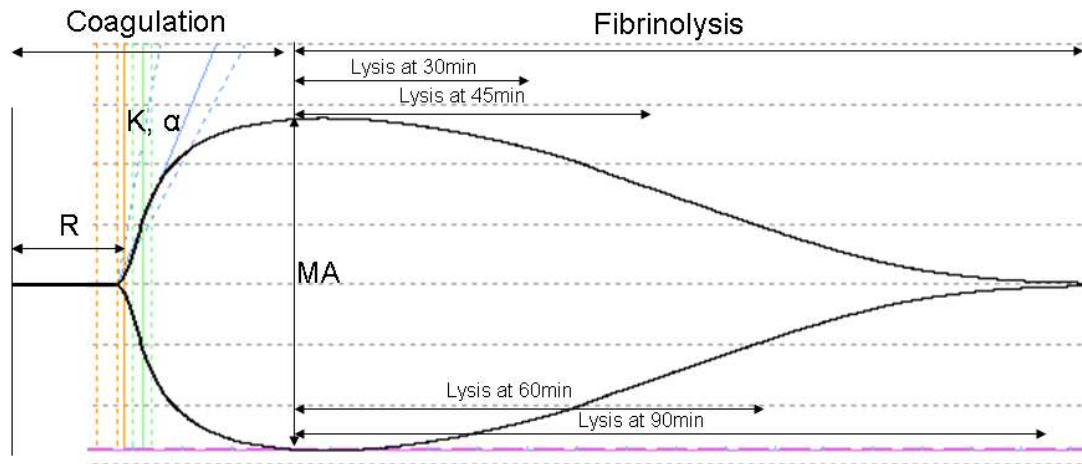
Şekil 2f Disemine intravasküler koagülasyon, faz 2 (79)



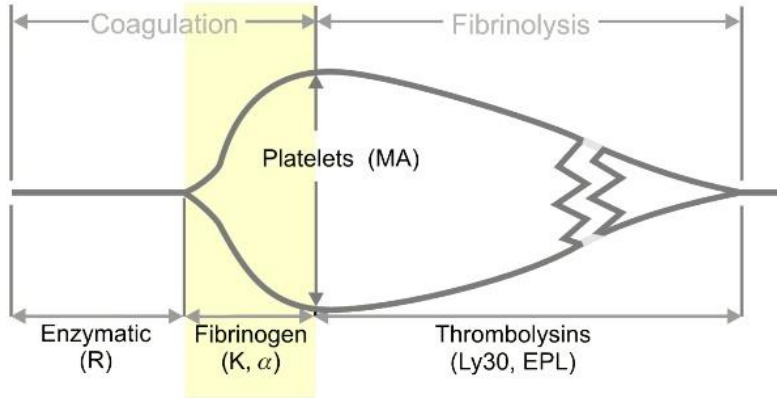
Şekil 2g Cerrahi hasta, disemine intravasküler koagülasyon yokluğunda (79)

II.6.1 Tromboelastografi Parametreleri

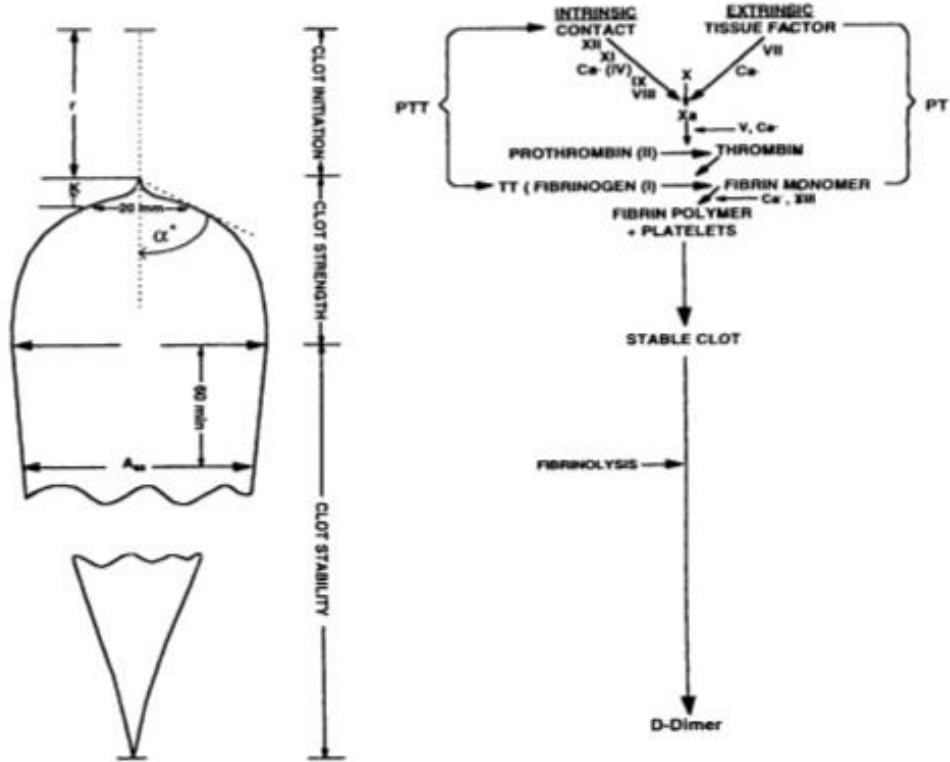
Tromboelastografide, pıhtının oluşumu, kuvveti, elastisitesi ve sertliği, kullanılan değişik parametreler ile gösterilir. Bu parametreler R zamanı, K zamanı, alfa (α) açısı ve maksimum amplitüd (MA), maksimum lizis ve koagülasyon indeksidir (Şekil 3a, 3b). Bu değerler, her trasenin altında tek tek yer almaktadır (Şekiller 2a-g).



Şekil 3a Tromboelastografi parametreleri (80)



Şekil 3b TEG parametrelerinin ilişkili olduğu bileşenler (79)



Şekil 4 Tromboelastogram şeması ve sırasıyla kogulasyonun aşamalarının (Pıhtı başlangıcı , Pıhtının güçlenmesi, Pıhtının stabilliği) geleneksel testlerdeki karşılığı (81)

‘R zamanı’ (reaksiyon zamanı) kanın küvet içine konup pıhtının oluşmaya başlamasına kadar geçen süreyi ifade eder ya da ‘TEG trasesinde 2 mm’lik amplitüdün oluşması için geçen süre’ olarak tanımlanır. Genellikle dakika (dk), bazen de milimetre (mm) cinsinden ölçülür ve ifade edilir. Antikoagülanlar ve koagülasyon faktör eksiklikleri ve

inhibitörleri bu süreyi uzatırken hiperkoagülabilité durumlarında R zamanı kısalır. R zamanı, fibrinin oluştuğu ilk zamanı, yani pıhtı oluşumunun başlangıcını ifade eder.

‘R zamanı’, pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ya da muhtemel heparin tedavisi hakkında bilgi verir. Tromboelastografinin aPTT'ye olan üstünlüğü de heparinaz eklenerek heparin tedavisi alan hastaları diğer olası pıhtılaşma bozuklukları için gözlemleme imkanı sağlamasıdır.

Tromboelastografide pıhtının gücü (kinetiği) iki değişkenle ölçülür: 1) **K değeri:** R zamanından başlayarak pıhtının 20 mm'ye ulaştığı zaman dilimini ölçer. 2) **Alfa açısı:** Pıhtı oluşumu sürecinde gelişen eğrinin yatay eksenle olan açısını gösterir. Her iki parametre de büyük ölçüde fibrinojen düzeyleriyle ilintilidir.

‘K zamanı’, TEG trasesinin 2 mm’lik yükseklikten 20 mm yüksekliğe çıkması için geçen süreyi ifade eder. Pıhtı oluşma zamanıdır. Yani pıhtı oluşumunun başlangıcından eğrinin 20 mm amplitüde ulaşmasına kadar geçen süredir. Fibrinin oluşması ile fibrin bağları arasında çapraz bağların oluşumu arasında geçen süreyi, dolayısı ile pıhtı kinetiğini, pıhtı güçlenmesinin hızını belirler. K zamanı başlıca fibrinojen düzeyinin artması ile, daha az belirgin olarak da trombosit fonksiyonlarının artması ile kısalır; Dolayısı ile K zamanının kısalması, hiperkoagülasyon ve tromboz riskine işaret etmektedir. K zamanının uzaması trombosit fonksiyon bozukluğu, F XIII eksikliği, fibrin polimerizasyon bozuklukları, heparin gibi antikoagulanların kullanımını gösterir (Şekil 3a, 3b).

Alfa açısı (α) R’den K’ya geçerken 2 mm yüksekliğinde ulaşılan TEG trasesinin yatay çizgiyle arasında oluşan eğimin açısıdır. Alfa (α) açısı, K zamanı gibi, solid pıhtının oluşum hızını gösteren bir parametredir ve artmış fibrinojen düzeyi ile ve daha az oranda da artmış trombosit fonksiyonları ile artar. Antikoagülanlar α açısını azaltır. Hipokoagülabl durumlarda, yani pıhtı amplitüdünün 20 mm’ye ulaşmadığı durumlarda α açısı K zamanından daha anlamlı bir parametre özelliği kazanmaktadır (24) (Şekil 3a, 3b).

Maksimum amplitud maksimum pıhtı gücünü gösterir ve hem fibrinojen ve hem de mevcut koagülasyon parametrelerinden farklı olarak trombosit sayısı ve/veya fonksiyonu hakkında da bilgi verir. Bilindiği gibi, endotel hasarı kollajen ve VWF 'ün salınımına neden olur. Ardından trombositler, hasar yerine tutunur ve trombosit agregasyonuna yol açan

maddeleri salgırlar. Fibrinojen, GpIIb/IIIa reseptörlerine tutunarak trombosit agregasyonunu daha da arttırır ve böylece trombosit tıkaçı oluşur. Dolayısı ile, trombosit fonksiyonu pıhtı oluşumunun vazgeçilmez bir parçasıdır. İşte, MA, ölçüm sırasında oluşan pıhtının ulaştığı en yüksek pıhtı sertliğini tanımlar. Tromboelastografide görülen maksimum dikey büyümedir (amplitüd). Maksimum amplitüd, mm’cinsinden ifade edilir. (Şekil 3a, 3b, 4). Maksimum amplitüd, trombosit konsantrasyonuna, trombosit fonksiyonuna ve trombosit fibrin etkileşimine bağlıdır; dolayısı ile fibrin ve trombosit bağlanmasıyla oluşturulan maksimum pıhtı gücünü temsil eder.

Düşük MA değeri, düşük pıhtı gücüne, dolayısı ile fibrinojen düzeyi, trombosit sayısı ve trombosit fonksiyonunda azalmaya işaret eder (82).

Artmış MA değerleri ise, hiperkoagülasyona ve tromboz riskinde artışa işaret eder. MA 60 mm’den daha fazladır (89). Hiperkoagulabl durum plazmadan kaynaklanıyorsa, yani fibrinojen faktörü ile ilgili bir durum ise R zamanı K’dan daha çok kısalmıştır. Hiperkoagulabilite, trombositlere bağlı ise R ve K zamanının ikisi birden belirgin bir şekilde azalmıştır, Maksimum amplitüd, hiperkoagulabl durumu yansıtan en önemli parametre olarak düşünülmektedir (84).

Maksimum amplitüdün azaldığı durumlar, trombosit fonksiyon bozukluğu, fibrinojen eksikliği, fibrin polimerizasyon bozuklukları, aşırı hiperfibrinoliz, pıhtılaşma faktörlerinin ağır eksikliği, plazmada yüksek antikoagulan varlığı durumlarıdır.

Otuz dakikadan sonraki amplitüd A30 olarak ifade edilir ve MA ile A30 arasındaki düşüş fibrinolizin derecesini yansıtır. Bu değer LY30 olarak ifade edilir. Normal değer, %7.5’u altıdır. Bilgisayar tarafından erkenden tahmin edilen LY30 değeri, ‘estimated percent lysis (EPL)’ olarak isimlendirilir (80).

Koagülasyon indeksi (CI) ise, R zamanı, K zamanı, MA ve α açısı ölçümlerinin lineer indekslerinin makine tarafından hesaplanmasıyla bulunur. Koagülasyon indeksi değeri -3 ile +3 arasında ise koagülasyon sisteminin normal, -3’ten düşük ise hipokoagülasyon ve +3’ten büyük ise hiperkoagülasyon durumlarından bahsedilir (75).

Trasenin MA'dan sonraki bölümü, fibrinolizisi gösterir. Pıhtı oluşumunun başlangıcı sonrasında 30., 45., 60. Dakikalardaki parçalanma (lisis), 'LY30, LY45, LY60' ifadeleri ile gösterilir. Lisis başlama zamanının kısalması hiperfibrinolizi, normal olması lisis gecikmesini veya olmamasını gösterir (85).

Tablo3de TEG parametreleri özet olarak verilmiştir (79,80).

Tablo 3. TEG parametreleri

		Arttığı durumlar	Azaldığı durumlar
R(dk) (reaksiyon zamanı)	Kan örneğinin cihaza konulmasından ilk fibrin oluşumuna kadar (2mm) olan zamandır. Plazma pıhtılaşması ve inhibitör aktivite ile ilgilidir.	Faktör eksikliği Antikoagulan kullanımı Ağır fibrinojen düşüklüğü Ağır trombosit düşüklüğü (Şekiller 2a, 2b, 2g, 2f)	Hiperkoagulasyon
K(dk) (Pıhtı kinetiği)	R zamanından 20mm amplitude kadar olan zamandır. Pıhtı oluşma kinetiği ile ilgilidir. Pıhtının belli bir güce ulaşma hızını ölçer.	Faktör XIII eksikliği Fibrinojen düşüklüğü Trombositopeni Trombosit fonksiyon bozukluğu Heparin gibi antikoagulanların kullanımı (Şekiller 2a-c,2f, 2g]	Hiperkoagulasyon (Başlıca fibrinojen artışı, daha az oranda da trombosit fonksiyonlarının artması)
Alfa açısı (derece) (Pıhtı kinetiği)	Pıhtı polimerizasyonunun hızını ölçer. Pıhtının güçlenmesi ile ilgilidir.	Hiperkoagulasyon (Şekil 2e)	Faktör eksikliği Fibrinojen düşüklüğü Trombositopeni (Şekiller 2a,b, f,g)
MA(mm) (Maksimum amplitüd)	Fibrin ve trombosit bağlanmasının maksimum dinamik özelliğini gösteren direkt bir fonksiyondur. Fibrinojen fonksiyonundan çok trombosit fonksiyonuyla ilişkilidir Fibrin pıhtısının gücünü ifade eder	Hiperkoagulasyon Hiperkoagulabl durum plazmadan kaynaklanıyorsa,(enzimatik hiperkoagulabilite) bir durum ise R zamanı K'dan daha çok kısalmıştır. Hiperkoagulabilite, trombositlere bağlı ise R ve K zamanının ikisi birden aynı derecede belirgin bir şekilde azalmıştır (Şekil 2e)	Fibrinoliz Trombositopeni Trombositopati Hipofibrinojemi (Şekiller 2c,d,f,g)
CI (Koagulasyon indeksi)	R zamanı, K zamanı, maksimum amplitud ve α açısı ölçümlerinin lineer indeksleri hesaplanarak bulunur	+3'den büyükse hiperkoagulasyon (Şekil 2e)	-3'den düşük ise hipokoagulasyon (Şekiller 2a-c,f,g)
Maksimum lisis (LY30)	MA'dan sonraki 30. dakika amplitüdündeki düşüşü % olarak ifade eder. Fibrinoliz derecesini gösterir. Pıhtının stabilliği ile ilişkilidir.	%7,5'un üzerinde ise artmış fibrinolizis (Şekiller 2d, e)	

II.6.2 Tromboelastografide Parametrelerin Normal Aralık Değerleri

Tromboelastografi parametrelerinin normal değerleri, çalışılan laboratuvarın kendi değerlerine ve kullanılan cihaza göre değişiklik gösterir. Bu anlamda her laboratuvarın kendi normallerine göre değerlerini karşılaştırması gerekir (Tablo 2) (85).

Tablo 4. Tromboelastografide parametrelerin referans değerleri

R: Reaksiyon zamanı 2 mm yüksekliğe kadar olan zaman (dk)	3-8
K: Pıhtı oluşum zamanı 2 mm'den 20 mm yüksekliğe geçen zaman (dk)	1-3
Alfa (α) açısı (derece): Pıhtı büyümesinin hızı	55-78
Maksimum amplitude (MA) (mm): Pıhtının gücü	51-69
Koagülasyon indeksi (CI)	(-3) - (+ 3)
LY30 (%) (MA'nın 30. dakikasındaki lizis yüzdesi)	0-7.5 (*)

* =Tromboelastogram referans değerleri kullanılan alete ve üretici firmaya göre değilkenlik gösterebilmektedir. Örneğin CI değeri Haemonetic firmasına ait olan kılavuzlarda 0 ile 8 arasında gösterilmiştir.

II.6.3 Çeşitli Koagülasyon Bozukluklarındaki TEG Eğrilerinin Topluca Değerlendirilmesi

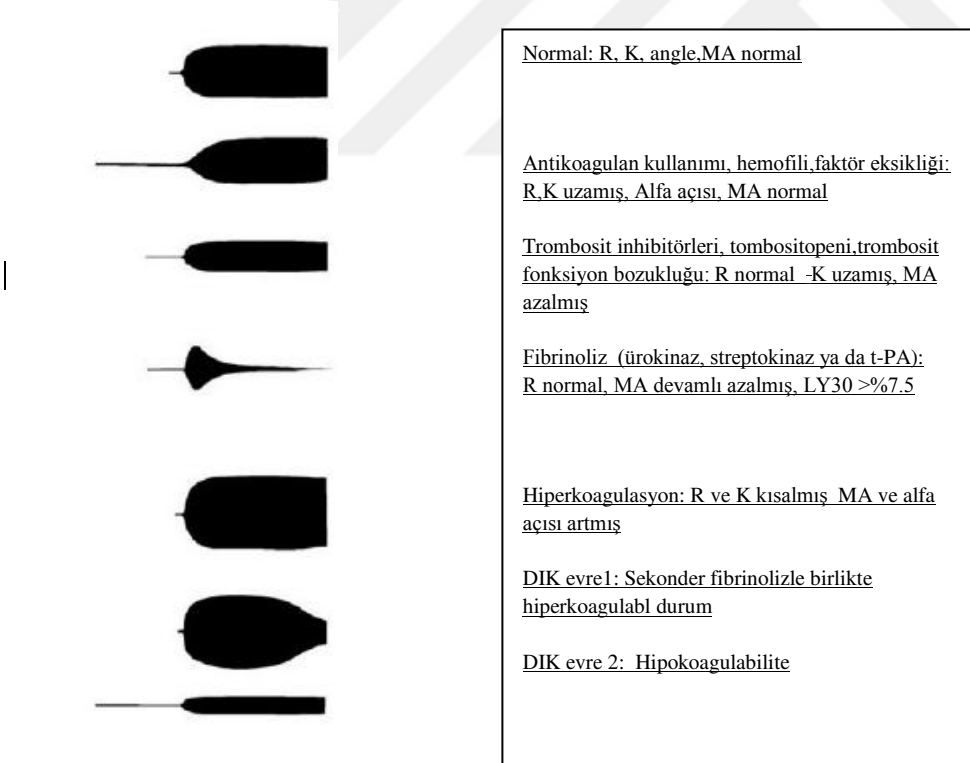
Hiperkoagülabilité söz konusu olduğunda, TEG'de R ve K zamanı kısalmakta, MA ve α açısı değerlerinde artış olmaktadır (86).

Koagülasyon faktör eksiklikleri fibrin oluşumunun başlangıcını geciktirir. Bu değişiklik, TEG parametrelerinden R zamanının uzamasıyla sonuçlanır. Daha az derecede de fibrin oluşum hızını yavaşlatır. Fibrin oluşum hızının yavaşlamış olması TEG parametrelerinden K zamanının uzaması ve α açısının azalması ile belirlenir. Kumadin ve heparin ile yapılan antikoagülasyon varlığında, R ve K zamanı uzamıştır. K zamanının uzaması R zamanının uzamasından daha belirgindir. Orta derecede yapılan antikoagülasyonda genellikle fibrin yapısı oluşabildiği için MA sıklıkla değişmemiştir. Daha ileri derecede antikoagülasyon durumunda; R ve K zamanı uzamaya devam eder ve MA normal değerlerine ulaşamaz. Afibrinojenemi durumunda TEG trasesinde sapma sağlayacak kadar yeterli fibrin

yapısı oluşmaz. Trombosit fonksiyon bozukluklarında MA normal değerlere ulaşamaz. Trombositlerin yüzeyle olan adezyonu ve trombosit kontraktilitesi bozulmuştur. Orta derecede trombosit disfonksiyonu olduğunda R ve K zamanı değişmeden MA değeri azalır.

İleri derecede trombosit fonksiyon bozukluğu olduğunda R ve K zamanı da uzamaya başlayacaktır. Altmışıncı dakikadaki amplitüd MA'nın %85'inin altında ise fibrinoliz oluşuyor demektir. Fibrinoliz olduğunda fibrinoliz, fibrin oluşumu ve polimerizasyonu ile yarıştığı için genellikle MA normal değerlerine ulaşamaz. Ciddi fibrinoliz durumunda pıhtı tamamen yıkılır ve amplitüd sıfır noktasına gelir (24).

Şekil 2a-g'de farklı koagülasyon bozukluklarında TEG traselerinde görülen değişiklikler sunulmaktadır. Ayrıca, aşağıda, çeşitli koagülasyon bozukluklarında TEG paterninde görülen değişiklikler topluca görülmektedir. (Şekil 5)



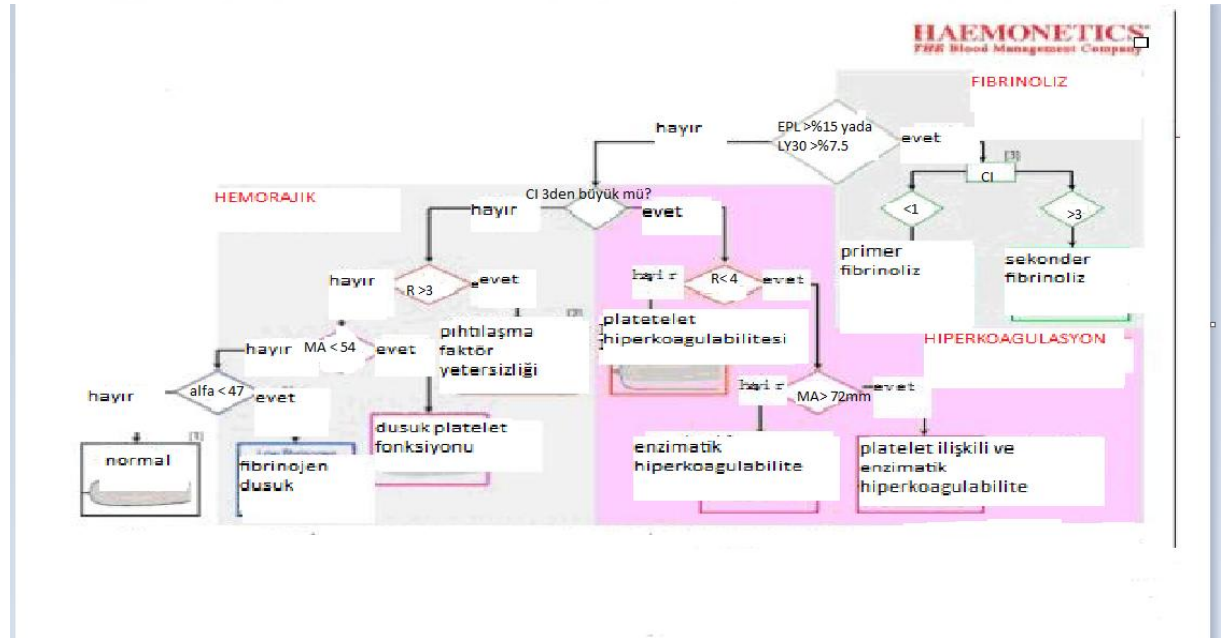
Şekil 5. Çeşitli koagülasyon bozukluklarındaki TEG eğrilerinden örnekler (79)

Sadece TEG analizi sayesinde koagülopati tanımlanabilir ve fibrinoliz mevcut ise primer/sekonder fibrinoliz ayırımı yapılabilir. Eğer hiperkoagülablile söz konusu ise bunun

trombositten mi (trombosit hiperkoagulabilitesi), yoksa pıhtılaşma faktörlerinden mi (enzimatik hiperkoagulabilite) kaynaklandığı konusunda ayırım yapılabilir(79).

TEG'in Üstünlükleri

- 1) Koagulopatinin ayırıcı tanısının yapılmasını sağlar.
- 2) Cerrahi kanama ile, cerrahi olmayan kanamanın ayrımının yapılmasını sağlar.
- 3) Hangi kan ürününün verileceği konusunda yol gösterir.
- 4) Hangi farmakolojik ajanın kullanılacağı konusunda yol gösterir.



Şekil 6. TEG trasesine göre klinik durum hakkında yorum verme konusunda düzenlenmiş olan algoritma (TEG Ağacı).

TEG'in Sınırlılıkları

- 1) Koagulasyon faktörlerini tek tek tanımlayamaz (ör: FVIII, FIII, FX)
- 2) İnhibitörleri tanımlayamaz (ör: protein C, protein S)
- 3) Aktivatörleri tanımlayamaz (ör: Trombaksan A-2, AD) (81)

II.6.4 Tromboelastografi Çalışma Prensibi

Tromboelastogram düzeneği temel olarak elektromanyetik dönüştürücü, 37 °C'ye ısıtılmış silindirik küvet ve torsiyon telinden sarkan mil bölümlerinden oluşur. Sitratlı veya sitratsız 0,35 ml tam kan örneği 37°C'ye ısıtılmış küvet içerisine yerleştirilir. Bu küvet 40-45 derecelik bir açıyla her 4,5 saniyede bir salınmaktadır. Her bir döngü 10 saniye sürer ve 1 saniyelik dinlenme periyodları vardır. Torsiyon teline bağlı, kan bulunan küvet içerisine doğru asılı olarak bulunan mil monitörize edilir (87) (Şekil 7).

Başlangıçta, kan sıvı halde kaldığı sürece küvetin salınımı mili etkilemez; TEG trasesinde düz bir çizgi alınır. Küvet içerisine konulan tam kanda fibrin-trombosit bağları oluşmaya başladığında, oluşan fibrin bağları küvetin hareketini mile aktarır (88).

Pıhtının elastisitesi mil aracılığı ile iletilir. Böylelikle oluşan pıhtının gücü milin hareketinin büyüklüğünü belirler; bu da TEG trasesinde görülen yüksekliğin oluşmasını sağlar. Milin rotasyonu mekanik-elektriksel bir dönüştürücü ile elektrik sinyaline çevrilir. Bu elektrik sinyali bir bilgisayar vasıtasıyla monitorize edilir ve kaydedilir. Dakikada 2 mm hızda ilerleyen kağıt üzerinden TEG trasesi alınır (87).

Trombin oluşumuyla TEG trasesinde görülen yatay çizgi fibrin oluşumunun başlamasıyla dikey sapma gösterir. Meydana gelen bu sapma amplitüd olarak ifade edilir. Fibrin arasında oluşan çapraz bağlar ile fibrin yapısının güçlenmesi, TEG trasesinde dikey yüksekliğin artmasını sağlar. Pıhtı yıkılmaya başladığında bağlar yıkılır ve küvetin hareketinin iletimi azalır. TEG trasesinde oluşan yükseklik, başka bir deyişle amplitüd azalır. Böylelikle TEG, başlangıçtaki fibrin oluşumunu, pıhtı oluşum hızını ve gücünü, fibrin-trombosit bağlanmasını ve nihayetinde pıhtı yıkımını gösterir.

Teknik olarak TEG ölçümünde kan sitratlanmamış ise hemen ölçüme alınması gerekir. Eğer sitratlanırsa kan alındıktan sonra 2 saat içinde ölçüm yapılabilir. Sitratlanmış kanın ölçümden önce, sitratı nötralize etmek ve pıhtı oluşumunu başlatmak için rekalsifiye edilmesi gerekir (24).

Geleneksel TEG cihazları ile son dönem geliştirilen ROTEG® (rotasyon tromboelastografi) cihazının çalışma ilkeleri aynıdır ancak teknik farklılıklar içermektedir (88).

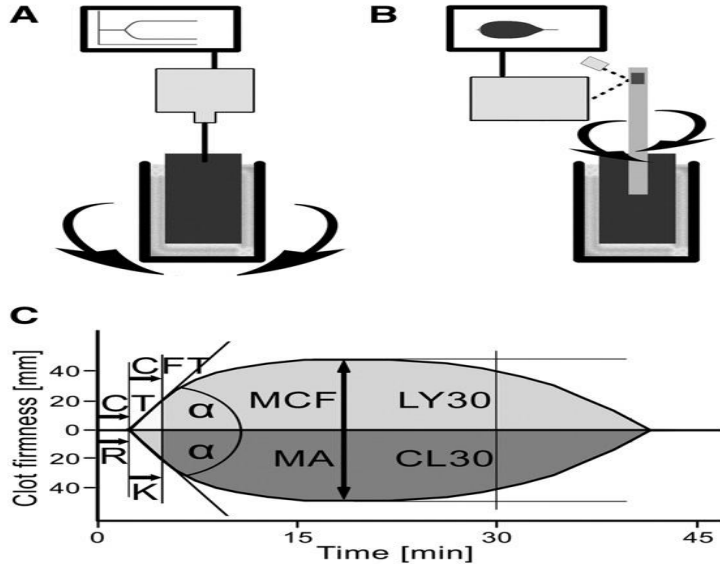
Torsiyon teline asılı olan mil metal kap içerisindeki tam kan örneği içerisinde bulunur. TEG’de disposabl kap sabit plastik iğne etrafında 4.75° lik bir açıyla döner. ROTEM’de ise plastik kap merkezinde etrafında 4.75° lik açıyla plastik iğne döner. Böylece test sarsıntılardan etkilenmez. Kan pıhtılaşmaya başladığında fibrin iplikleri oluşarak iğne ve kap arasındaki torku artırır. Fibrin çözülmeye başladığında da torkazalır. Torktaki değişimler TEG’de elektromekanik olarak ve ROTEM’ de optik olarak saptanır. Bilgisayar işlemcisi, bu sürecin sonucunda elde edilen sonucu, ‘TEG trasesi’ denilen bir eğri şeklinde gösterir. (Şekil 8)



Şekil 7 TEG cihazı (81)

II.6.5 Tromboelastografi Kullanım Alanları

Pıhtılaşma dinamik bir süreçtir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayısı ve fonksiyon analizleri gibi geleneksel testler hemostatik sistemin komponentlerini izole olarak değerlendirir ve bu komponentlerin bir bütün olarak hemostaz içinde rolünü belirlemede yeterli değildirler (89). Tromboelastografinin üstünlüğü koagülasyonun bütün komponentleri, yani trombosit, fibrin, pıhtılaşma faktörlerinin etkileşimi ve oluşan pıhtının kalitesi hakkında bilgi sunmasıdır.



Şekil 8 TEG (panel A) ve ROTEM'in (panel B) çalışma prensibi. ROTEM'de kap sabit, askı çivisi dönmekte iken TEG'de kanın bulunduğu kap dönmektedir. Panel C'de TEG (üstte) ve ROTEM (altta) çizimleri gösterilmektedir. (81)

Tromboelastografinin üstünlüğü koagülasyonun bütün komponentleri, yani trombosit, fibrin, pıhtılaşma faktörlerinin etkileşimi ve oluşan pıhtının kalitesi hakkında bilgi sunmasıdır.

Operasyon sonrası koagülopatilerin teşhisinde aktive pıhtılama zamanı ve geleneksel testlerden üstünlüğü gösterilmiştir ve operasyon sonrası kanamaları tahmin etmede yardımcı olmaktadır (90). Tromboelastografi, hemostatik bozukluklarla giden herhangi bir cerrahi türünde, koagülasyonun monitörize edilmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. Tromboelastografinin koagülasyon monitorizasyonu için en sık kullanıldığı cerrahi alanlar, karaciğer ve kalp cerrahileridir. Tromboelastografinin ilk klinik uygulamalarından biri karaciğer naklinde hemostatik monitörizasyon olmuştur. (91).

Birçok çalışma TEG traselerine dayanarak oluşturulan transfüzyon ve tedavi planlarının (Tablo 5) kan ürünü miktarını azalttığını göstermiştir. Böylece kan transfüzyonuna bağlı oluşabilecek komplikasyonlar ve maliyet en aza inmektedir. Tromboelastografi, özellikle kardiyak bypass ve karaciğer nakil alanında anesteziyologlar tarafından yaygın olarak, hem araştırmalarda hem de günlük klinik uygulamalar sırasında kullanılmaktadır. Ayrıca TEG, bu operasyonlar sırasında transfüzyon yapılması gerekirse, kullanım için en uygun olan kan ürünlerinin seçilmesi konusunda da yol göstermektedir (24).

R zamanındaki değişiklikler hemostatik pıhtılaşma faktörlerine bağlıdır. R değerinin yüksek olması pıhtılaşma faktöründeki eksikliği, hemodilüsyonu ve artmış endojen heparin üretimini gösterir. Heparinaz kullanıldığı halde R zamanının uzamış olması hemodilüsyonu, pıhtılaşma faktörü eksikliğini ve taze donmuş plazma ihtiyacını gösterebilir. Öte yandan R zamanının kısalması hiperkoagülasyona, antikoagulan ihtiyacına işaret eder. K değeri ya da α açısıyla gösterilen pıhtı oluşum hızındaki değişiklikler pıhtı büyüme kinetiğini yansıtır. Düşük değerler fibrinojen eksikliğini ya da kriyopresipitat ihtiyacını gösterebilir. R zamanının benzer olarak yükselmesi halinde antikoagulan ihtiyacı duyulabilir.

Düşük MA değeri, düşük K değeriyle birlikte olduğunda kriyopresipitat verilmesi gerekebilir. Trombosit sayısı düşük, ancak MA değerleri normal ise trombosit transfüzyonuna ihtiyaç olmayabilir. Tersi biçimde MA değerleri düşük ancak trombosit sayısı normal ise trombosit transfüzyonu gerekebilir. MA değerlerinin yüksek olması ise antikoagulan ihtiyacına işaret eder (81).

Bazı hastalar karaciğer naklinden sonra protein C, S ve ATIII eksikliği nedeniyle vasküler tromboz riski altındadır. Rutin koagülasyon testleriyle prokoagulan bir durumu teşhis etmek çok zordur. Tromboelastografi, protein C, protein S, ATIII eksikliğinin olup olmadığını saptayamaz; ancak klinisyeni hiperkoagülasyon durumunun varlığından veya geliştiğinden haberdar eder ve böylece trombotik komplikasyonlar gelişmeden önlem alınmasına olanak sağlar (24).

Tromboelastografi, karaciğer ve kardiyopulmoner cerrahi dışında obstetrik ve travma gibi değişik klinik alanlarda da kullanılmaktadır. TEG yatak başında, koagülasyonun özellikle fibrinolizin monitörizasyonunda önemli bir araçtır. TEG, antifibrinolitik tedaviye cevap verebilecek hiperfibrinolizli hastaların ve artmış tromboemboli riski olan hiperkoagulan hastaların teşhis ve tedavisinde yardımcı bir yöntemdir (Tablo 5) (92).

Tablo 5. Hastaların TEG trase sonuçlarına göre transfüzyon ve tedavi önerileri

	Hemostaz Bozukluğunun Nedeni	Tedavi
Uzamış R zamanı	Pıhtılaşma faktörlerinin azalması, antikoagulan kullanımı	Taze donmuş plazma
Azalmış alfa açısı ya da uzamış K zamanı	Fibrinojen düzeyinin azalması	Kryopresipitat
Azalmış MA	Azalmış trombosit fonksiyonu	Trombosit suspansiyonu
LY30 < %7,5	Protrombotik durum	Antikoagulanlar
7.5'dan fazla LY30 ve 3'den küçük CI	Primer fibrinoliz	Antifibrinolitik ajanlar (EACA) Traneksamik asit
7.5'dan fazla LY30 ve 3'den büyük CI	Sekonder fibrinoliz	Antikoagulanlar

Tromboelastografi, karaciğer nakli ve kardiyopulmoner cerrahi dışında obstetrik ve travma gibi değişik klinik alanlarda da kullanılmaktadır. Yatak başında koagülasyonun özellikle fibrinolizin monitörizasyonunda önemli bir araçtır. Fibrinolitik aktivite üzerine kalitatif ve kantitatif bilgi verir (92).

III. AMAÇ

Demir eksikliği anemisi ve tromboz ile ilgili bildirilen vakalardan yola çıkarak DEA’nde hiperkoagulabilite olabileceği ve bunun DEA’ndeki trombozun patogenezinde rol oynayabileceği hipotezinden yola çıkarak çalışmamızı tasarladık. Literatürden yararlanılarak çıkarılan yukarıdaki muhtemel mekanizmaların çoğu hipotez niteliğindedir. Ayrıca, literatürde demir eksikliğinde görülen tromboz eğiliminin patogenezinin açıklamaya yönelik olarak yapılmış çalışmaların sayısı oldukça kısıtlı ve yetersizdir. Tromboz gelişiminde temel üç etkendeki bozukluk, trombosit aggregasyonu dışında (Virshow triadı: Kan akımındaki değişiklikler(staz), vasküler endotelial hasar veya vasküler endotelin fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon yolunda görev yapan kan bileşenlerindeki değişiklikler), DEA’de tek tek çalışılmamıştır.

Bu çalışmamızda, literatürdeki bahsettiğimiz boşluktan hareketle, tromboz gelişimi için gerekli olan ve Virshow triadında ifade edilen temel üç faktörden biri olan kanla ilgili bozukluklar (koagülasyon yolunda görev yapan kan bileşenlerindeki değişiklikler) ile DE’nin ilişkisini araştırmak amacı ile planlanmıştır. Bu çalışma ile tromboelastografi cihazını kullanarak koagülasyonun primer, sekonder hemostaz bölümleri ve fibrinolitik sistem konusunda bilgi sahibi olmayı amaçladık.

IV. MATERYAL VE METOD

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğine başvurup DEA tanısı alan yaşları 0-18 arasında olan 40 hasta ile 40 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Olguların çalışmaya dahil olma ölçütleri ve nedenleri şöyle tespit edildi:

1) 4 ay -18 yaş arası olmak

2) Eşlik eden enfeksiyon/inflamatuvar bir hastalık olmaması: Bilindiği gibi, C-reaktif protein (CRP) endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) enziminin ifade ve biyoaktivitesini azaltır (121). Sentezlenen NO'nun azalması, trombositlerin aktivasyon ve agregasyonuna (primer hemostaz) neden olabilir (122); bu da DE'nin çalışma sonuçları üzerindeki etkisini değiştirebilir.

3) Anemi grubu için Hb'in ve MCV'nin yaş için verilen ortalamanın 2SD altında olması , ayrıca Htc'in düşük, ES'nin düşük, transferin saturasyonunun %16'nın, ferritinin < 12 ng/ml'nin altında olması (66).

4) Ürik asid yüksekliği olmaması: Ürik asid yıkım ürünlerinin artması endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (123). Endotel fonksiyon bozukluğunun sonuçlarından biri, tıpkı NO azalması sonrasında da olduğu gibi, trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonudur (122); dolayısı ile ürik asid yüksekliği, DE'nin çalışma sonuçları üzerindeki etkisini değiştirebilir.

5) Hastada oksidatif strese ve bu yolla endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek olan şu durumların bulunmaması:

- a) Hipertansiyon olmaması
- b) Diabetes mellitus olmaması
- c) Hastanın sigara içmiyor olması

d) Homosistein yüksekliği bulunmaması (Her hastada bakılması mümkün olmadı. Bu nedenle vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı. Sonuçları normal dışı olan hastalar, çalışma dışı bırakıldı)

- e) Obesite bulunmaması (122)

6) Böbrek, karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması: Bu hastalıklar, trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açarak, demir eksikliğinin çalışma sonuçları üzerindeki etkisini değiştirebilir.

7) Kronik hastalık bulunmaması (kalp, bağırsak, romatoloji, karaciğer, böbrek, onkoloji hastaları): Kronik hastalık anemisi yolu ile MCV, RDW, Hb, SD, ferritin değerleri, eşlik eden DE bulunsa bile, tek başına DE’nde beklenenden farklı çıkacaktır. Ortalama eritrosit hacminin düşüklüğü, trombosit dağılım genişliği (PDW), RDW, ortalama trombosit hacmi (MPV) yüksekliği ve trombositozun endotel fonksiyon bozukluğu yapması beklenmektedir. Bu durum, çalışma sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştıracaktır.

8) Talasemi taşıyıcılığı bulunmaması: Bu hastalarda, DE, eşlik eden bulgu olarak bulunabilir. Ancak talasemi taşıyıcılığında MCV, demir tedavisi verildikten sonra da daima düşük kalacaktır. Ortalama eritrosit hacmi ise, eritrosit deformabilitesini azaltarak endotel hasarına neden olabilir. Bu nedenle, bu hastalarda DE’nin çalışma sonuçları üzerindeki etkisinin farklı olması beklenir.

Katılımcılardan onam alındıktan sonra CRP, ürik asit, kreatinin, serum alanin transferaz (ALT), SD, unsature demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, tam kan sayımı [Hb, Hct, ES, MCV, RDW], beyaz küre sayısı (BK), trombosit sayısı, MPV, PDW, vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı.

Kan örnekleri pıhtılaşmayı önlemek amacıyla sitratlı tüpe alındı; numuneler, kan alındıktan sonraki ilk sekiz saat içinde çalışmaya alındı. Alınan kan numuneleri, çalışmaya alınmaya kadar oda sıcaklığında bekletildi. İçlerinden mikropipet yardımıyla 1 cc kan alınarak in vivo koagülasyona benzer bir ortam oluşturmak için doku faktörü benzeri bir fosfolipid olan kaolin içeren tüplere konuldu. Tüp çevrildikten sonra içerisinden alınan 340 µL kan öncesinde 37°Cye ısıtılmış olan ve 20 µL sitrat inhibitörü kalsiyum klorid içeren düz kaplara konuldu.

TEG ® 5000 Thrombelastograph ® Hemostasis Analyzer isimli cihaz kullanılarak thrombelastografi düz kap testi çalışıldı. Bu test sonucunda her hasta için, TEG cihazının çizdiği trasedeki R, K, α, MA, CI değerleri ayrı ayrı kaydedildi.

Çalışmada yer alan hastalarımızın hiçbirinde trombozla ilgili klinik mevcut değildi.

Sonuçların Yorumlanması

Hasta ve kontrol grubu sonuçlarının yorumlanması sırasında şu sıra izlendi:

- 1) Tam kan sayımı ve biyokimya değerlerinin değerlendirilmesi ve yukarıdaki ölçütleri karşılamayanların çalışma dışı bırakılması
- 2) Hasta ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında, yaş ve cins dağılımı arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi,
- 3) Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımı ve biyokimya değerlerinin aritmetik ortalama, standart deviasyon ve dağılım aralığının hesaplanması
- 4) Hasta ve kontrol grubunun TEG parametrelerinden R, K, MA, alfa açısı, CI ve LY30 değerlerinin aritmetik ortalama, standart deviasyon ve dağılım aralığının hesaplanması
- 5) Hasta ve kontrol grubunun TEG parametreleri olan R, K, MA, alfa açısı, CI ve LY30 değerleri arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığının belirlenmesi
- 6) Hasta grubu, kendi içinde ağır ($Hb < 8$ g/dl), orta ($Hb: 8-10$ g/dl), hafif ($Hb: 10-11$ g/dl) anemik olanlar olarak üç gruba ayrıldıktan sonra, her grubun kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılması,

Hasta grubu bir bütün olarak değerlendirildiğinde, hasta grubundaki TEG parametreleri ile, yine hasta grubundaki tam kan sayımı değerleri (Hb , Hct , ES , MCV , RDW , BK , $tromb$, MPV , PDW) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi

V. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı kullanılarak elde edilmiştir. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's' den yararlanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda değişkenlerin normal dağılımdan gelmediği, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılımdan geldikleri belirtilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi nedeniyle Mann Whitney U Testinden yararlanılmıştır. Birim sayılarının 20'den fazla olması nedeniyle Mann Whitney U Testi için standartlaştırılmış z değerleri verilmiştir. Normal dağılımdan gelmeyen değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Spearman's Korelasyon Katsayısından yararlanılmıştır.

VI. BULGULAR

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Polikliniği'ne Mayıs 2016-Temmuz 2016 tarihleri arasında rutin kontrol amacıyla başvuran 0-18 yaş arasındaki 100 çocuktan uygunluk kriterleri doğrultusunda 40'ı demir eksikliği 40'ı kontrol grubu olmak üzere toplam 80 çocuk dahil edildi.

VI.1 Hasta ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Anemi ve kontrol grubu genel özellikler açısından incelendiğinde kontrol grubunda ortalama yaş 6 yaş 3 ay (en küçük 12 aylık, en büyük 16 yaş, standart sapma 62 ay) DEA olan grupta ortalama yaş 5 $\pm$ 64 ay (aralık: 4 ay-204 ay -17 yaş-) idi. Kontrol ve anemi grubunun yaşları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında yaşları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,005$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve anemi grubu arasındaki yaş dağılımı

	Ortalama	Median	En küçük	En büyük	Standart sapma (SS)	P
Kontrol yaş (ay)	75,98	58,5	12	280	62,64	>0,05
Demir Eksikliği anemisi yaş (ay)	40	26	4	213	64,45	

Kontrol grubunun 21'i kız (%52.5) , 19'u erkek (%47.5) DEA olan grubun 17'si kız (%42.5), 23'ü erkek(%57.5) idi. Cinsiyet ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol ve anemi grubu arasındaki cinsiyet dağılımı

		Grup						
		Kontrol		Demir Eksikliği Olanlar		Toplam		P
		n	%	n	%	n	%	>0,05
Cinsiyet	Kadın	21	52,5	17	42,5	38	47,5	
	Erkek	19	47,5	23	57,5	42	52,5	
	Toplam	40	100	40	100	80	100	

Çalışmaya dahil edilen hastaların tam kan sayımı özellikleri Tablo 8 ve 9’da , biyokimyasal parametreler Tablo 10 ve 11’de , bu parametrelerin topluca değerlendirilmesi Tablo 12’de sunulmuştur.



VI. 2 Hasta ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 8. Kontrol grubunun tam kan sayımı değerleri

Hasta no	Hasta adı soyadı	Yaş (yıl)	Hb (gr/dL)	Htc (%)	Eritrosit	MCV (fL)	RDW (%)	BK (/mm3)	Tr (/mm3)	MPV (fL)	PDW (GSD)
1	B.Y.	1 yıl 6 ay	14,3	42,4	5,2	81,4	10,2	13960	356000	6,1	18
2	B.E.D.	2 yıl 2 ay	11,9	35,6	4,4	80,1	13,1	7320	343000	6,7	19,3
3	A.H.E.	4 yıl 9 ay	12	37,3	4,9	75,3	14,9	10900	341000	7,9	17,5
4	D.K.Ç.	1 yıl 6 ay	13,2	40,2	5,2	76,5	11,7	9920	272000	7,7	19,1
5	M.G.	6 yıl 4 ay	13,1	39,9	4,9	80,8	12,4	10530	290000	7,4	19,4
6	A.Ü.	1 yıl	11,4	33,9	4,4	75	13,2	10670	312000	7	18,5
7	E.S.A.	1 yıl 9 ay	12,7	37,2	4,9	75,4	13	8340	329000	6,9	19,3
8	E.S.D.	2 yıl 11 ay	11,9	37,1	4,59	80,9	13	9140	289000	6,5	18,8
9	Y.N.D.	15 yıl	13,2	41,6	4,7	88	14,2	5960	380000	6,9	16,6
10	S.Y.	7 yıl 2 ay	14,3	44,1	5,1	85,2	13,9	9540	297000	6,4	16,8
11	E.N.S.	7 yıl 10 ay	12,7	39,3	4,9	79	14,8	10600	280000	6,52	16,5
12	Z.N.P.	1 yıl 6 ay	13	39,6	5	79,2	13,4	14900	404000	5,8	18,1
13	A.G.	1 yıl	11,3	33,3	4,25	78	15,7	12400	468000	7	16,7
14	E.A.	1 yıl	12,3	39,7	4,6	84,7	12	7870	330000	6,2	19,7
15	K.D.	6 yıl 10 ay	12,7	38,6	5,03	77	11,8	6930	323000	5,6	18,1
16	T.K.	10 yıl	12,7	37	4,69	78,8	11,2	8830	358000	5,12	17,6
17	G.Y.	2 yıl 10 ay	12,1	36,9	4,6	79,9	11,3	4230	286000	5,9	19,8
18	B.T.	10 yıl 10 ay	12,5	38,3	4,4	86,5	11,3	7520	361000	7,8	19,3
19	E.K.	1 yıl 1 ay	13,6	42,6	4,97	85,7	14,2	7900	286000	7,8	20,1
20	R.A.E.	15 yıl 11 ay	13,4	37,4	4,5	81,7	10,6	7150	207000	7,9	17,8
21	Y.U.A.	2 yıl 8 ay	11,9	36,8	4,8	76	14,4	7980	216000	6,9	18,6
22	D.G.	11 yıl 6 ay	13,6	42,4	5,2	80	14,1	7350	262000	8,4	18,1
23	Z.M.	5 yıl 3 ay	12,5	38,9	4,98	78,2	14,8	5000	357000	6,2	16,5
24	G.A.A.	5 yıl	13,4	39,9	4,8	82,8	14,5	14900	283000	5,8	16,2
25	E.A.	11 yıl 5 ay	13	41,2	4,9	84	14,4	3610	208000	8,07	17,5
26	S.Ö.	8 yıl 11 ay	13,8	42,1	5	84,2	14,4	7140	272000	9,1	18,4
27	B.K.	1 yıl	12,3	35,8	4	84,2	15	18500	505000	6,7	16,3
28	M.E.K.	11 yıl	13,3	38,7	5	77,5	11,5	5630	352000	5,5	18,5
29	N.Ç.	4 yıl 3 ay	11,8	37,4	5,44	88,1	13,8	5690	375000	6,2	19
30	A.C.	1 yıl	12,6	38,3	4,6	83,4	14,4	11800	417000	6,5	17,1
31	M.E.T.	4 yıl 2 ay	12	36,4	4,2	77,6	13,1	6900	430000	7,1	15,9
32	E.U.	12 yıl 10 ay	14,5	43,9	5,1	80,9	1,6	6300	235000	6,5	16,8
33	I.K.	13 yıl 6 ay	13,7	39,9	4,7	84,2	11	6490	258000	8,34	20,4
34	I.A.	10 yıl 10 ay	13,6	40,1	4,95	81	16,7	5220	227000	7,98	17,8
35	S.A.	14 yıl 9 ay	12,9	40,6	4,66	86	12	5590	215000	11,02	22,6
36	B.C.	8 yıl 8 ay	13,5	42,2	5,4	77,8	11,7	10400	284000	6,9	19,4
37	A.E.B.	1 yıl	11,4	46,6	4,6	76,8	14,3	8720	470000	6,59	18,9
38	T.Y.	4 yıl 6 ay	12,6	38,8	4,54	80,8	12,3	9670	236000	8,08	20,4
39	S.D.	6 yıl 10 ay	12,7	38,6	4,95	78	12,5	6290	385000	6,3	17,9
40	T.O.	2 yıl 11 ay	12,4	39,5	5,1	75	22,6	9980	379000	5,6	18,1

Tablo 9. Hasta grubunun tam kan sayımı değerleri

Hasta a no	Hasta adı soyadı	Yaş (yıl)	Hb (gr/d L)	Htc (%)	Eritr osit (M/ μ L)	MC V (fL)	RDW (%)	BK (/mm ³)	Tr (/mm ³)	MP V (fL)	PD W (GS D)
41	H.Ç.	2 yıl	11,2	35,8	4,8	72	16,4	11300	457000	9,2	19,2
42	D.E.S.	3 yıl 2 ay	10,8	37,1	5,1	70	15,5	10100	351000	68,1	16,3
43	M.T.D.	9 ay	10,4	33,6	4,85	69,2	18,3	9670	414000	18,9	15,9
44	G.B.	15 yıl 9 ay	11,4	36,9	4,9	74,5	14,1	5890	368000	6,7	18,6
45	Ö.H.K.	1 yıl 1 ay	10,9	34,4	4,88	70,5	14,6	11670	423000	8,2	21
46	A.G.G.	1 yıl 8 ay	9,3	29,5	4,67	70	19,9	7150	195000	8,4	16,9
47	A.E.V.	8 ay	9,7	31,5	5,1	60,4	19,3	8000	472000	7	11,6
48	Z.E.N.	1 yıl 10 ay	10	30	3,7	70,5	15,6	11000	675000	7,1	16,3
49	F.B.	4 yıl 10 ay	11,5	36,1	5,1	70,2	16,3	5220	193000	7,8	17,8
50	M.A.S.	4 yıl 4 ay	10,4	33,6	3,88	72,3	14,2	4920	194000	8,5	57,1
51	Y.K.	9 yıl 10 ay	8,02	27,1	5,1	53,2	23,5	6050	495000	7,3	17,8
52	A.D.K.	1 yıl 2 ay	9,7	32,5	5,1	58,1	21,1	8500	251000	9,1	21,1
53	C.V.	1 yıl 10 ay	8,8	29,7	4,78	62,6	18	6480	532000	8,2	31,5
54	M.K.	1 yıl	7,7	30,9	5,15	60	20,5	8350	376000	7,7	21,8
55	Ç.Y.Ş.	3 yıl 10 ay	10,7	34,9	5,1	68	15,2	14540	463000	7	8,6
56	B.B.Y.	2 yıl 2 ay	9,4	30,5	5,1	65,4	18,6	9540	303000	7,7	17,6
57	H.D.	2 yıl 6 ay	11	33,6	4,5	73,4	16,9	10030	368000	7,9	39
58	M.U.İ.	9 ay	9,5	31,9	5,2	60,5	21,7	7510	348000	9,5	14,2
59	Ş.Ö.	5 yıl 9 ay	10,3	33,2	4,9	67,8	13,7	10840	384000	7,6	31
60	A.K.	14 yıl 5 ay	11,4	37,4	5,1	66,8	13,7	5400	249000	9,7	16,3
61	M.S.Ç.	2 yıl	10	33,2	4,97	66,8	17,6	18200	392000	8,2	17
62	D.S.	9 ay	10,1	33,0	4,9	67,5	13,6	10770	373000	6,7	19,1
63	B.T.	2 yıl 2 ay	10,9	34,8	4,93	70,6	15,3	13500	452000	6,6	16,1
64	M.Ç.	7 yıl 4 ay	5,6	22,6	4,45	50,8	22,3	5300	308000	8,6	17,6
65	D.Y.	1 yıl 8 ay	10,4	33,7	4,87	69,3	18,1	6400	286000	7,6	16,5
66	I.K.	12 yıl 4 ay	6	21,7	3,6	59,9	21	4710	275000	9,1	53
67	M.E.	3,5 ay	8,8	29,3	4,65	62,3	17,3	9040	205000	8,5	36,1
68	D.B.	2 yıl	8,9	33,4	5,1	58,9	18,3	14440	459000	6,8	20
69	E.İ.	2 yıl 4 ay	10,8	33,6	4,61	73	14	5790	375000	7	42,8
70	U.U.	4 yıl	10,6	34,4	5	68,8	17,2	7500	340000	6,45	18,1
71	E.C.	16 yıl 4 ay	8	29,2	5,1	56,8	17,4	6430	500000	56,8	48
72	O.U.	9 yıl	9,32	29,9	5,4	54	19,8	8100	374000	8,33	19,7
73	E.G.	1 yıl 9 ay	11,3	36	5,1	68	12,8	10570	330000	73,2	17,1
74	M.K.	15 yıl 11 ay	5,1	21,9	3,5	62,5	20,4	3390	260000	10,5	90,4
75	F.T.G.	4 yıl 11 ay	9,1	30,2	4,7	63,8	16	10700	437000	6,8	18,3
76	S.T.	17 yıl 9 ay	11,6	37,9	4,3	76	14,6	7380	270000	10,5	20,4
77	B.B.	1 yıl 8 ay	11,1	34,7	4,9	70,7	14,9	10740	453000	5,04	16,9
78	D.K.	1 yıl 3 ay	10,8	35,6	4,9	72,5	15	13290	503000	6,55	19,5
79	K.G.	5 yıl 6 ay	10,9	35,9	5,1	70,1	16,2	8530	328000	7,9	18,6
80	İ.Ö.	4 yıl	11,4	36,5	5,01	72,8	17,2	9150	270000	6,77	17,2

Tablo 10. Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

Hasta no	Hasta adı soyadı	Yaş (yıl)	Kr (mg/dL)	ÜA (mg/dL)	ALT (U/L)	Demir (mg/dL)	Unsature demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	Total demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	TS (%)	Ferritin (ng/ml)	Folik asit (ng/ml)
	B.Y.	1 yıl 6 ay	0,37	3,5	11	72	198	270	26	36,6	13,1
2	B.E.D.	1	0,37	3,5	11	70	235	315	22	54,2	11,4
3	A.H.E.	4 yıl 9 ay	1,2	3,2	18	60	221	281	21	28,2	7,5
4	D.K.Ç.	1 yıl 6 ay	0,45	3,4	17	70	258	298	21	59,5	12,8
5	M.G.	6 yıl 4 ay	0,45	4	15	67	353	420	15	27,3	8,1
6	A.Ü.	1 yıl	0,45	3	12	70	272	342	23	35	15,8
7	E.S.A.	1 yıl 9 ay	0,44	3,2	18	65	296	361	18	22,3	10
8	E.S.D.	2 yıl 11 ay	0,41	4,1	25	62	252	314	19	12,9	8,2
9	Y.N.D.	15 yıl	0,65	6	9	88	265	353	24	49	5,3
10	S.Y.	7 yıl 2 ay	0,55	0,36	12	87	222	309	28	59	7,7
11	E.N.S.	7 yıl 10 ay	0,52	3,3	15	65	297	362	17	11,7	6,8
12	Z.N.P.	1 yıl 6 ay	0,43	3,2	18	61	265	326	18	35	8
13	A.G.	1 yıl	0,43	3,6	14	76	182	258	29	43,4	13,2
14	E.A.	1 yıl	0,5	4,2	20	84	273	357	23	19,5	142
15	K.D.	6 yıl 10 ay	0,5	2,2	10	65	235	300	21	16,6	11
16	T.K.	10 yıl	0,57	3,8	9	59	232	291	20	13,1	7,5
17	G.Y.	2 yıl 10 ay	0,41	3,8	12	57	247	304	18	85,2	13,4
18	B.T.	10 yıl 10 ay	0,58	3,8	9	122	196	318	38	24,8	12
19	E.K.	1 yıl 1 ay	0,49	4,2	15	61	203	264	23	60	8
20	R.A.E.	15 yıl 11 ay	0,63	3,7	13	105	193	298	35	23,5	6,4
21	Y.U.A.	2 yıl 8 ay	0,45	4,1	11	63	220	283	22	26,7	7,4
22	D.G.	11 yıl 6 ay	0,57	2,9	15	78	343	421	18	17,7	5,6
23	Z.M.	5 yıl 3 ay	0,5	4,1	17	111	282	393	28	13,7	9,3
24	G.A.A.	5 yıl	0,7	3,5	14	84	296	380	22	62,4	10,5
25	E.A.	11 yıl 5 ay	0,56	3,2	15	122	196	318	38	35	121
26	S.Ö.	8 yıl 11 ay	0,42	3,3	14	73	192	265	27	44,3	8,7
27	B.K.	1 yıl	0,39	3,3	20	76	204	280	27	25,8	13,5
28	M.E.K.	11 yıl	0,59	3,4	19	67	245	312	21	43,7	8,2
29	N.Ç.	4 yıl 3 ay	0,41	3,2	14	91	263	354	25	162,6	8,9
30	A.C.	1 yıl	0,46	2,8	14	62	347	409	15	18,4	12,5
31	M.E.T.	4 yıl 2 ay	0,34	4,7	16	70	272	342	20	12,6	9,1
32	E.U.	12 yıl 10 ay	0,7	4	17	68	240	308	22	25	4,4
33	A.I.K.	13 yıl 6 ay	0,66	4	14	96	252	348	27	46	6
34	I.A.	10 yıl 10 ay	0,62	4,8	26	75	224	299	25	20	7
35	S.A.	14 yıl 9 ay	0,69	5,1	20	67	236	303	22	17,1	6,5
36	B.C.	8 yıl 8 ay	0,55	5,3	22	78	231	309	25	22	7,8
37	A.E.B.	1 yıl	0,42	5,6	18	65	225	290	22	32	9,3
38	T.Y.	4 yıl 6 ay	0,62	4,2	16	76	239	315	24	64	7,7
39	S.D.	6 yıl 10 ay	0,57	5,6	16	69	327	296	23	22,1	6,5
40	T.O.	2 yıl 11 ay	0,47	3,7	8	66	337	403	16	13,9	6,3

Tablo 11. Hasta grubunun biyokimyasal özellikleri

Hasta no	Hasta adı soyadı	Yaş	Kr (mg/dL)	ÜA (mg/dL)	ALT (U/L)	Demir (mg/dL)	Unsatur e demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	Total demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	TS (%)	Feritin (ng/ml)	Folik asit (ng/ml)	Vitamin B12 (pg/mL)
41	H.Ç.	2 yıl	0,28	4,6	18	46	284	330	12	4,5	6,9	305
42	D.E.S.	3 yıl 2 ay	0,47	4,4	15	59	242	301	19	9,5	10,3	927
43	M.T.D.	9 ay	0,46	3,3	18	45	296	341	13	10,8	7,9	380
44	G.B.	15 yıl 9 ay	0,7	3,4	16	40	330	370	9	11,1	6,1	322
45	Ö.H.K.	1 yıl 1 ay	0,47	4,4	13	34	384	418	8	5,7	10,1	321
46	A.G.G.	1 yıl 8 ay	0,41	4,3	9	21	440	461	4	10,7	19,9	16,9
47	A.E.V.	8 ay	0,42	3	15	23	432	455	5	5	7,8	420
48	Z.E.N.	1 yıl 10 ay	0,18	3,01	14	30	232	252	11	68	8,5	250
49	F.B.	4 yıl 10 ay	0,48	2,4	25	22	387	409	5	9	7,2	347
50	M.A.S.	4 yıl 4 ay	0,5	3,5	15	17	361	378	4	5,6	6,2	707
51	Y.K.	9 yıl 10 ay	0,57	3	9	9	334	343	2	25,3	7,1	344
52	A.D.K.	1 yıl 2 ay	0,15	3,2	13	23	405	428	5	8,7	7,9	304
53	C.V.	1 yıl 10 ay	0,45	2,3	20	13	462	475	3	3,6	7,9	405
54	M.K.	1 yıl	0,38	5	10	11	472	483	2	3,7	8,2	478
55	Ç.Y.Ş.	3 yıl 10 ay	0,43	4,1	20	30	294	324	9	4,4	9,2	1310
56	B.B.Y.	2 yıl 2 ay	0,41	4,1	17	23	484	507	4	4,2	10,8	638
57	H.D.	2 yıl 6 ay	0,41	4,5	13	30	337	367	8	7,1	6,5	352
58	M.U.İ.	9 ay	0,44	5	22	28	417	445	6	9,1	8,7	446
59	Ş.Ö.	5 yıl 9 ay	0,52	3,4	22	9	423	432	2	10,4	7,6	350
60	A.K.	14 yıl 5 ay	0,49	4,7	13	20	464	484	4	2,9	6,2	271
61	M.S.Ç.	2 yıl	0,42	4,3	13	13	382	395	3	25	14,2	542
62	D.S.	9 ay	0,55	3,4	18	42	287	329	12	10,8	9,1	345
63	B.T.	2 yıl 2 ay	0,13	3,2	14	27	397	424	6	6,7	7,5	380
64	M.Ç.	7 yıl 4 ay	0,41	1,9	13	11,3	410	421,3	2,6	1,5	10,5	403
65	D.Y.	1 yıl 8 ay	0,2	3,89	12	22	376	396	5	7	20	260
66	I.K.	12 yıl 4 ay	0,33	4,1	16	35	353	388	9	3,5	14,7	491
67	M.E.	3,5 ay	0,36	3,2	22	22	369	391	5	10,5	11	506
68	D.B.	2 yıl	0,47	3,7	13	15	460	475	3	7,6	10,1	468
69	E.İ.	2 yıl 4 ay	0,43	3	21	34	401	435	7,8	6,7	7	355
70	U.U.	4 yıl	0,52	4	23	50	389	439	11	7,1	6,5	498
71	E.C.	16 yıl 4 ay	0,43	4,3	16	14	423	437	3	3,4	6,8	258
72	O.U.	9 yıl	0,67	3,8	17	19	436	455	4	3,7	9,7	315
73	E.G.	1 yıl 9 ay	0,65	4	12	14	467	481	3	8	7,8	343
74	M.K.	15 yıl 11 ay	0,45	5	7	11	485	496	11	1,1	6,6	385
75	F.T.G.	4 yıl 11 ay	0,5	3,2	13	9	476	485	1,8	5,5	5,8	359
76	S.T.	17 yıl 9 ay	0,62	3,6	16	56	304	360	15	12,5	6,8	302
77	B.B.	1 yıl 8 ay	0,45	3,4	17	37	353	390	9	11,9	11,7	239
78	D.K.	1 yıl 3 ay	0,45	3,5	15	31	265	296	10	10,1	8,1	586
79	K.G.	5 yıl 6 ay	0,51	4,1	16	68	312	380	17	9,4	10,6	574
80	İ.Ö.	4 yıl	0,51	4	13	21	338	359	5,8	8,5	8,5	528

Tablo 12. Laboratuvar parametrelerinin kontrol ve anemi grubu arasındaki dağılımı

		n	Mean	Min	Max	ss
Hb (gr/dL)	Kontrol	40	12,5	11,4	13	0,57
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	8	5,1	11,6	1,8
Htc (%)	Kontrol	40	37	33,3	46,6	3,2
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	33,8	21,7	37,9	3,3
Eritrosit (M/ μ L)	Kontrol	40	4,7	4	5,1	0,5
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	4,9	3,5	5,1	0,06
MCV(fL)	Kontrol	40	80,6	75	88,1	3,7
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	66,2	76	58,1	6,29
RDW (%)	Kontrol	40	13,13	1,6	22,6	2,82
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	17,15	12,8	23,5	2,72
Lökosit (/mm ³)	Kontrol	40	8694	3610	14500	3160
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	8900	4710	15200	3148
Trombosit (/mm ³)	Kontrol	40	321950	207000	505000	75150
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	367525	193000	675000	105973
MPV (fL)	Kontrol	40	6,97	5,12	11,02	1,13
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	12,49	5,04	73,2	15,7
PDW (GSD)	Kontrol	40	18,2	16,7	22,6	1,4
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	24,3	8,6	90,4	15,4
Demir (μ g/dL)	Kontrol	40	75,58	57	122	16,29
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	27,11	9	68	14,74
Unsatüre serum demir bağlama kapasitesi (μ g/dL)	Kontrol	40	249,97	182	353	45,98
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	379,07	232	485	70,02
Ferritin (ng/mL)	Kontrol	40	36,05	12,7	162,6	27,17
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	9,5	1,1	68	10,71

Buna göre, sonuçlar ‘ortalama $\pm$ standart deviasyon’ olacak şekilde şöyle idi:

Kontrol grubunda Hb 12.5 ± 0.57 g/dl (aralık:11.4-13), Hct %37 ± 3.2 (aralık:33.3-46.6), BK 8694 ± 3160 /mm³ (aralık:3610-14500, ES $4.7M/\mu L \pm 0.5$ (aralık: 4 -5.1), trombosit sayısı $321\,950 \pm 75\,150$ /mm³ (aralık: 207 000 -505 000), MCV değeri 80.6 ± 3.7 fL (aralık: 75 -88.1), PDW değeri 18.2 ± 1.4 GSD (aralık 16.7 -22.6), RDW değeri % $13.13 \pm 2,82$ (aralık:1.6 -22.6) , MPV değeri $6.9 \pm 1,13$ fL (aralık: 5.12 -11.02), SD $75,58 \pm 16,29$ mg/dL (aralık: 57- 122), unsatüre SDBK $251.6 \pm 45,6$ mg/dL (aralık:192 -347), total SDBK $324 \pm$

43,6 mg/dL (aralık:264 -421), transferin saturasyonu 23.2 ± 5.3 % (aralık:15 -38), ferritin düzeyi $36,05 \pm 27,17$ ng/mL (aralık: 12 ,07-162,6) olarak bulundu.

Anemi grubunun Hb değeri 8 ± 1.8 gr/dL (aralık: 5.1- 11.6), Hct değeri $\% 33.8 \pm 3.3$ (21.7 -37.9), BK sayısı $8900 \pm 3148/ \text{mm}^3$ (aralık: 4710 - 15200), ES $4.9M \pm 0.06M/ \mu\text{L}$ (aralık: 3.5-5.1), trombosit sayısı $367\,525 \pm 105\,973/\text{mm}^3$ (aralık: 193000 -675000), MCV değeri 66.2 ± 6.2 fL (aralık: 76 -58.1), PDW 24.3 ± 15.4 GSD (aralık: 8.6 - 90.4), RDW değeri $\%17.1 \pm 2,72$ (aralık: 12.8 - 23.5), MPV değeri 12.49 fL $\pm 15,7$ fL (aralık: 5.04-73.2), SD $27 \pm 45,98$ mg/dL (aralık: 9 -68) , unsature SDBK $379 \pm 70,02$ mg/dL (aralık: 232 -485), total SDBK $416.4 \pm 55,5$ mg/dL (aralık:252 -496), transferin saturasyonu 6.9 ± 4.3 % (aralık: 2 -19), ferritin düzeyi $9,5 \pm 10,71$ ng/mL (1,1 - 68) olarak bulundu (Tablo 12).

Tablo 13. Trombosit Sayısının Kontrol ve Anemi Grubu Arasında Karşılaştırılması

		Grup						Bağımsız T Testi	
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	t	p
Tr	Normal Olanlar	40	321950	317500	207000	505000	75154,18	-2,219	0,029
	Demir Eksikliği Anemisi Olanlar	40	367525	370500	193000	675000	105973,14		
	Toplam	80	344737,5	342000	193000	675000	94118,26		

Trombosit değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta idi. ($p < 0,05$). Normal olanların trombosit değeri DEA olanlara göre anlamlı derecede düşük idi (Tablo13).

VI.3 Hasta ve Kontrol Grubunun TEG Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları tromboelastograf düz kap testi kullanılarak reaksiyon zamanı (R), pıhtı oluşum zamanı (K), maksimum amplitud (MA), alfa açısı (α) ve koagulasyon indeksi CI ve 30.dk maksimum lizis LY30 değerleri bakımından karşılaştırıldı. Kontrol ve hasta gruplarının elde edilen TEG parametre sonuçları Tablo 14 ve 15'te tek tek sunulmuştur. Bu değerlerin karşılaştırmalı sunumu ise Tablo 16'da verilmiştir.

Anemi grubunda çalışılan tromboelastografik ölçümlerden reaksiyon zamanı (R) değeri 3.9 ± 1.41 dk (aralık: 1.3-7.4), pıhtı oluşum zamanı (K) değeri 1.45 ± 0.64 dk (aralık: 0.8-4.2), alfa açısı (α) değeri $52.7 \pm 8.34^\circ$ (aralık: 37-66.8), maksimum amplitud (MA) değeri 70.3 ± 5.41 mm (aralık: 54.5-79.9), koagülasyon indeksi (CI) değeri 0.91 ± 1.47 (aralık: -2.6-3.9), 30.dakikadaki maksimum lizis (LY 30) değeri $\% 3.29 \pm 1.47$ (aralık: -1,13.8) olarak bulundu.

Buna göre, tromboelastografik ölçümlerden K ve MA değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($p < 0.05$). Demir eksikliği olanların normal olanlara göre K değerleri anlamlı derecede düşük, MA değeri normal olanlara göre anlamlı derecede yüksek idi.

Alfa açısı ve R zamanı DEA olan grupta daha düşük, koagülasyon indeksi (CI), DEA grubunda daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi ($p > 0.05$). 30. dakikadaki lizis (LY 30) de DEA grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi (Tablo 16).

Tablo 14. Kontrol grubuna ait tromboelastogram parametreleri

	Hasta adı soyadı	Cins	Yaş (yıl)	Reaksiyon zamanı (R) (dk)	Pıhtı Oluşum Zamanı (K) (dk)	Maksimum Amplitud (MA) (mm)	Alfa açısı (derece)	Koagulasyo n İndeksi (CI)	30. dk maksimum lizis (LY 30) (%)
1	B.Y.	E	1 yıl 6 ay	4,9	1,6	67,7	56,7	0,5	0
2	B.E.D.	E	2 yıl 2 ay	4	1,8	64	61	1,3	0
3	A.H.E.	K	4 yıl 9 ay	2,6	1,2	75,9	62,8	3,5	0
4	D.K.Ç.	E	1 yıl 6 ay	4,3	1,2	75,9	62,8	1,8	0
5	M.G.	K	6 yıl 4 ay	3,8	3,2	39,2	47,9	-2,6	0
6	A.Ü.	E	1 yıl	3,9	1,7	66	57,5	0	0
7	E.S.A.	E	1 yıl 9 ay	3,5	1,8	65,2	49,3	0	0
8	E.S.D.	K	2 yıl 11 ay	5,3	2,4	58,4	36	-3,3	3,3
9	Y.N.D.	K	15 yıl	4,3	1,3	70	61,8	0	0
10	S.Y.	K	7 yıl 2 ay	4,2	2,2	60,3	52,6	-0,3	0
11	E.N.S.	K	7 yıl 10 ay	6,2	1,8	65,7	58,3	-0,3	1
12	Z.N.P.	K	1 yıl 6 ay	4,4	7,4	47	32,5	-5,9	0
13	A.G.	K	1 yıl	5,2	1,1	74,9	68,8	2,5	2,6
14	E.A.	E	1 yıl	3,5	1,8	65,2	49,3	0	0
15	K.D.	K	6 yıl 10 ay	3,2	1,8	67,8	34	-1,2	0
16	T.K.	E	10 yıl	2,1	2,2	70,4	36,6	-0,1	2,3
17	G.Y.	K	2 yıl 10 ay	3,3	2,1	61,9	43,2	-0,7	0,1
18	B.T.	K	10 yıl 10 ay	3,6	1,2	73,3	60,9	1,5	4,1
19	E.K.	K	1 yıl 1 ay	5,8	2,3	59	48,6	-2	3,3
20	R.A.E.	K	15 yıl 11 ay	5,4	2,2	61,7	36,3	-3	0,1
21	Y.U.A.	E	2 yıl 8 ay	4,2	1,7	67,4	55,4	0	0
22	D.G.	K	11 yıl 6 ay	4,7	1,1	73	67	2,5	0
23	Z.M.	K	5 yıl 3 ay	5,2	1,3	72	64	1,7	12,2
24	G.A.A.	E	5 yıl	6	1,4	70,5	65,8	1,2	0,7
25	E.A.	E	11 yıl 5 ay	6	1,8	64,6	46,5	-1,8	0
26	S.Ö.	K	8 yıl 11 ay	4,3	1,6	68,6	50	0,2	2,8
27	B.K.	K	1 yıl	3	0,8	66,4	58,2	2,1	0,2
28	M.E.K.	E	11 yıl	7,4	3,6	48,1	56,5	-3,4	2,3
29	N.Ç.	K	4 yıl 3 ay	4,2	1,3	69,9	58,1	1,4	0
30	A.C.	E	1 yıl	3,3	1,2	72,9	58,7	0	5
31	M.E.T.	E	4 yıl 2 ay	3,3	1,2	61,1	53,3	0	0
32	E.U.	E	12 yıl 10 ay	3,1	1,4	70,6	40,6	1,2	2,6
33	A.I.K.	E	13 yıl 6 ay	3,6	1,9	67,2	48,9	0,2	8,9
34	I.A.	K	10 yıl 10 ay	6,5	1,7	67,4	58,5	-0,4	0,8
35	S.A.	K	14 yıl 9 ay	3,4	1	76,7	61,8	2,9	3,8
36	B.C.	E	8 yıl 8 ay	3	1,9	69,7	54,9	1,5	0
37	A.E.B.	E	1 yıl	4,8	1,5	67,7	44,4	-0,9	7,8
38	T.Y.	K	4 yıl 6 ay	2,6	1	75,8	55,2	2,2	11,2
39	S.D.	E	6 yıl 10 ay	0,8	1	77,8	51,2	3,5	1,7
40	T.O.	E	2 yıl 11 ay	0,8	1,3	76,4	57,8	4,1	0,1

Tablo 15. Hasta grubuna ait TEG parametre sonuçları

	Hasta adı soyadı	Cins	Yaş	Reaksiyon zamanı (R) (dk)	Pıhtı Oluşum Zamanı (K) (dk)	Maksimum Amplitud (MA) (mm)	Alfa açısı (derece)	Koagülasyon İndeksi (CI)	30. dk maksimum lizis (LY 30) (%)
41	H.Ç.	E	2 yıl	1,3	0,9	76	49,8	2,9	2,3
42	D.E.S.	K	3 yıl 2 ay	6,3	2,9	54,5	51,5	-2,6	0,4
43	M.T.D.	E	9 ay	2,5	1,5	69,6	47,1	1,1	6,3
44	G.B.	K	15 yıl 9 ay	5,6	1,6	67	63,5	0,8	0
45	Ö.H.K.	E	1 yıl 1 ay	1,6	2,4	66,2	45,3	0,8	0
46	A.G.G.	K	1 yıl 8 ay	2,7	0,8	79,9	59,6	3,5	3
47	A.E.V.	E	8 ay	4,3	1,2	60,1	63,6	2,2	12,4
48	Z.E.N.	K	1 yıl 10 ay	3,3	0,8	78	66,7	3,9	-1
49	F.B.	K	4 yıl 10 ay	4,8	1,4	68,9	55,8	1	3,1
50	M.A.S.	E	4 yıl 4 ay	3,3	1,4	71,3	49,4	1	1,2
51	Y.K.	E	9 yıl 10 ay	1,4	1,3	73	47,7	2,2	0
52	A.D.K.	E	1 yıl 2 ay	4,4	1,8	66	55,5	0,5	0
53	C.V.	K	1 yıl 10 ay	3,8	0,8	77,1	49,6	1,4	13,8
54	M.K.	E	1 yıl	3,3	1	74,3	60,9	2,8	0
55	Ç.Y.Ş.	E	3 yıl 10 ay	3,8	1,6	68,3	54,7	1	8,6
56	B.B.Y.	K	2 yıl 2 ay	3,7	1,2	73,1	59,4	2,2	0
57	H.D.	E	2 yıl 6 ay	3,2	1,2	73,2	47	1	7,9
58	M.U.İ.	E	9 ay	4,3	1,1	73,2	59	1,8	1,2
59	Ş.Ö.	K	5 yıl 9 ay	2,4	0,9	68,9	46,8	0	10,8
60	A.K.	E	14 yıl 5 ay	3,9	1,2	72,7	58,1	1,8	11
61	M.S.Ç.	E	2 yıl	3,6	0,8	76,2	56,4	1,3	0
62	D.S.	K	9 ay	7,2	1,4	70,2	62,3	0	0
63	B.T.	E	2 yıl 2 ay	1,5	1,1	76,5	43,8	2,2	4,7
64	M.Ç.	E	7 yıl 4 ay	4,7	1,3	64,9	37	-1,9	2,4
65	D.Y.	K	1 yıl 8 ay	3,4	1	64,9	37	2,6	3,1
66	I.K.	K	12 yıl 4 ay	2,3	1,9	76	49,8	2,9	2,3
67	M.E.	E	3,5 ay	7,4	2,1	60,4	62,1	0	0
68	D.B.	K	2 yıl	5,8	1,5	67,9	66,8	0	0
69	E.I.	E	2 yıl 4 ay	4,5	1,2	72	66,6	0	0
70	U.U.	E	4 yıl	3,8	1,3	70,4	42,7	-0,2	5,3
71	E.C.	K	16 yıl 4 ay	3,3	1	73,5	51,8	1,6	2
72	O.U.	E	9 yıl	4,8	1,9	64,3	39,7	-1,9	0
73	E.G.	E	1 yıl 9 ay	4,2	2	64,6	44,9	-0,9	0,4
74	M.K.	E	15 yıl 11 ay	4,2	1,8	65	43,1	-1	0,4
75	F.T.G.	E	4 yıl 11 ay	4,3	1,2	74	43	-0,2	1
76	S.T.	K	17 yıl 9 ay	3,6	1,4	70,4	57,4	1,7	0
77	B.B.	K	1 yıl 8 ay	4,3	1,3	70,7	45,8	-0,1	8,9
78	D.K.	K	1 yıl 3 ay	4,8	1	75,4	54,6	1,1	10,4
79	K.G.	E	5 yıl 6 ay	5,5	1,5	68,9	54,9	0	9
80	İ.Ö.	K	4 yıl	3,4	4,2	75,6	60,5	0	0

Buna göre kontrol grubunda reaksiyon zamanı (R) $4.1 \pm 1,4$ dk (aralık: 0.8 -7.4), pıhtı oluşum zamanı (K) $1.8 \pm 1,07$ dk (0.8-7.4), alfa açısı (α) değeri $52.7^\circ \pm 9,5$ (min: 32.5 max:68.8), maksimum amplitude (MA) değeri $66.8 \pm 8,2$ mm (39.2-77.8), koagulasyon indeksi (CI) değeri $0.26 \pm 2,14$ (-5.9- 4.1), 30.dakikadaki maksimum lizis (LY 30) değeri % 2.02 ± 2.14 (0-12,2) olarak bulundu.

Tablo 16. Kontrol ve anemi grubunda tromboelastografik ölçümlerin karşılaştırılması

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Pıhtı Oluşum Zamanı K (dk)	Kontrol	40	1,8	1,65	0,8	7,4	1,07	46,29	-2,235	0,025
	Demir Eksikliği Anemisi	40	1,45	1,3	0,8	4,2	0,64	34,71		
Maksimum Amplitud MA (mm)	Kontrol	40	66,83	67,7	39,2	77,8	8,2	35,3	-2,002	0,045
	Demir Eksikliği Anemisi	40	70,33	70,55	54,5	79,9	5,41	45,7		
30.dakikadaki maksimum lizis LY30 (%)	Kontrol	40	2,02	0,15	0	12,2	3,18	37	-0,978	0,328
	Demir Eksikliği Anemisi	40	3,29	1,2	-1	13,8	4,28	41,88		
								Bağımsız T Testi		
								t		P
Reaksiyon zamanı R (dk)	Kontrol	40	4,1	4,2	0,8	7,4	1,4	0,573	0,569	
	Demir Eksikliği Anemisi	40	3,9	4	1,3	7,4	1,41			
Alfa açısı (derece)	Kontrol	40	53,09	55,3	32,5	68,8	9,5	0,156	0,876	
	Demir Eksikliği Anemisi	40	52,78	53,2	37	66,8	8,34			
Koagülasyon İndeksi (CI)	Kontrol	40	0,26	0,1	-5,9	4,1	2,14	-1,574	0,12	
	Demir Eksikliği Anemisi	40	0,91	1	-2,6	3,9	1,47			

Tablo 17. Kontrol ve hasta grubunda tromboelastografik ölçümlerin özeti

	Demir Eksikliği Anemisi Grubu (DEAG) (n=40)	Kontrol Grubu (n= 40)	Grupların Koagülasyona Eğilim Yönünden Karşılaştırılması	Referans değerler	Yorum Bulguların İşaret Ettiği Noktalar
Reaksiyon zamanı (R(dk)): Testin başlangıcından ilk pıhtı oluşumuna kadar olan zaman	3,9	4.1	Fark yok	3-8	Faktör eksikliği yok. Antikoagulan kullanımı yok. Trombosit ve fibrinojende ağır düşüklük yok.
Pıhtı oluşum zamanı K (dk)	1,45	1,8	DEAG'da hiperkoagülasyon var	1-3	Başlıca fibrinojen artışı, daha az olarak da trombosit fonksiyonlarının artması var (Fibrinojen düşüklüğü, FXIII düşüklüğü yok) *Trombositopeni yok *Trombosit fonksiyon bozukluğu yok
Pıhtı büyümesinin hızı: (Alfa açısı) (°derece)	52,7	53	Fark yok	55-78	Faktör eksikliği Trombositopeni yok
Pıhtının gücü (MA(mm))	70,3	66,8	DEAG'da hiperkoagülasyon var	51-69	Trombosit fonksiyonlarının artması Fibrinojen artışı (Enzimatik hiperkoagülabilite)
Koagülasyon indeksi (CI)	0,91	0,26	Fark yok	-3 - 3	Tüm koagülasyon parametrelerinin bileşeninde artış yok (hiperkoagülasyon yok)
30.dk maksimum lizis (LY30)	3,29	2,02	Fark yok	0-	Fibrin yıkımında artış yok (hiperfibrinoliz yok)

VI .4 Tromboelastografi Sonuçlarının Anemi Ciddiyetine Göre Değerlendirilmesi

Hasta grubu, anemisi ağır (<8g/gL) , orta (8-9.9 g/dL) ve hafif (Hb:10-11.6 g/dL) şiddette olanlar olarak ayrıldıktan sonra elde edilen TEG sonuçları, kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo 18,19,20).

Tablo 18. Tromboelastografi değerleri bakımından ağır anemi ve kontrol grubunun karşılaştırılması

								Bağımsız T Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	t	P	
R	Kontrol	40	4,09	4,1	0,8	7,4	1,4	1,438	0,157	
	Ağır anemi	7	3,29	3,3	1,4	4,7	1,13			
Alfa açısı	Kontrol	40	53,09	55,3	32,5	68,8	9,5	1,197	0,237	
	Ağır anemi	7	48,56	49,6	37	60,9	7,41			
CI	Kontrol	40	0,26	0,1	-5,9	4,1	2,14	-1,018	0,314	
	Ağır anemi	7	1,14	1,6	-1,9	2,9	1,87			
		Grup 1-2						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	P
K	Kontrol	40	1,8	1,65	0,8	7,4	1,07	25,31	-1,575	0,115
	Ağır anemi	7	1,3	1,3	0,8	1,9	0,42	16,5		
MA	Kontrol	40	66,83	67,7	39,2	77,8	8,2	22,61	-1,659	0,097
	Ağır anemi	7	71,97	73,5	64,9	77,1	5	31,93		
LY 30	Kontrol	40	2,02	0,15	0	12,2	3,18	22,58	-0,518	0,604
	Ağır anemi	7	2,99	2	0	13,8	4,89	25,29		

Tablo 19. Tromboelastografi değerleri bakımından orta anemi ve kontrol grubunun karşılaştırılması

		Grup 1-3						Bağımsız T Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	t	P	
R	Kontrol	40	4,09	4,1	0,8	7,4	1,4	-0,52	0,606	
	Orta anemi	13	4,34	4,3	1,5	7,4	1,72			
Angle	Kontrol	40	53,09	55,3	32,5	68,8	9,5	-0,716	0,477	
	Orta anemi	13	55,23	59	39,7	66,8	8,88			
CI	Kontrol	40	0,26	0,1	-5,9	4,1	2,14	-0,986	0,329	
	Orta anemi	13	0,89	0,5	-1,9	3,5	1,45			
		Grup 1-3						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	P
K	Kontrol	40	1,8	1,65	0,8	7,4	1,07	29,54	-2,106	0,035
	Orta anemi	13	1,31	1,2	0,8	2,1	0,42	19,19		
MA	Kontrol	40	66,83	67,7	39,2	77,8	8,2	25,54	-1,209	0,226
	Orta anemi	13	70,05	70,2	60,1	79,9	6,18	31,5		
LY 30	Kontrol	40	2,02	0,15	0	12,2	3,18	26,25	-0,215	0,829
	Orta anemi	13	2,55	0	0	12,4	4,28	25,27		

Tablo 20. Tromboelastografi değerleri bakımından hafif anemi ve kontrol grubunun karşılaştırılması

		Grup 1-4						Bağımsız T Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	t	P		
R	Kontrol	40	4,09	4,1	0,8	7,4	1,4	0,642	0,524		
	Hafif anemi	20	3,86	3,8	1,3	6,3	1,24				
Angle	Kontrol	40	53,09	55,3	32,5	68,8	9,5	0,172	0,864		
	Hafif anemi	20	52,67	53,05	37	66,7	8,06				
CL	Kontrol	40	0,26	0,1	-5,9	4,1	2,14	-1,1	0,276		
	Hafif anemi	20	0,84	1	-2,6	3,9	1,41				
		Grup 1-4						Mann Whitney U Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	P	
K	Kontrol	40	1,8	1,65	0,8	7,4	1,07	32,44	-1,219	0,223	
	Hafif anemi	20	1,59	1,4	0,8	4,2	0,79	26,63			
MA	Kontrol	40	66,83	67,7	39,2	77,8	8,2	28,15	-1,474	0,14	
	Hafif anemi	20	69,93	70,4	54,5	78	5,17	35,2			
LY 30	Kontrol	38	2,02	0,15	0	12,2	3,18	27,17	-1,484	0,138	
	Hafif anemi	20	3,88	2,7	-1	11,7	4,2	33,93			

Buna göre, sadece, ‘anemisi orta dereceli olan’ gruptaki ‘pıhtı oluşum zamanı (K)’ parametresinde kontrol grubuna göre daha düşük olma şeklinde bir fark olduğu (hiperkoagulabiliteye yatkınlık), diğer parametrelerin kontrol grubu değerlerine benzer olduğu görüldü. Hafif ve ağır anemi grupları ile kontrol grubu arasında hiçbir TEG parametresi yönünden bir fark bulunmadı (Tablo 17,18.19).

VI.5 Grupların Tromboelastografi Ölçümleri ile Hemogram Parametreleri Arasındaki İlişki

Kontrol ve hasta grubundaki tromboelastografik ölçümler ile hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren değerler Tablo 21’de sunulmaktadır. Buna göre elde edilen sonuçlar şöyle idi:

Eritrosit dağılım genişliği (RDW): RDW değerleri ile K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki zayıf ve negatif yönlü idi ($r=-0,299$); RDW değerleri arttıkça K değerleri azalmakta idi.

RDW değerleri ile MA değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmakta idi. Bu ilişki zayıf ve pozitif yönlü idi ($r=0,251$). RDW değerleri arttıkça MA değerleri de artmakta idi.

RDW değerleri ile CI değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu ilişki zayıf ve pozitif yönlü idi ($r=0,272$). RDW değerleri arttıkça CI değerleri de artmakta idi.

Tablo 21. Grupların tromboelastografik ölçümler ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki

		Reaksiyon zamanı (R) (n=80)	Pıhtı oluşum zamanı (K) (n=80)	Maksimum amplitude (MA) (n=80)	Alfa açısı n=80)	Koagulasyon indeksi CI (n=80)
Hb	r	0,107	0,318**	-0,221*	0,017	-0,187
	p	0,346	0,004	0,049	0,882	0,101
Htc	r	0,153	0,301**	-0,194	0,018	-0,187
	p	0,177	0,007	0,085	0,874	0,102
BK	r	-0,052	-0,084	0,094	0,097	0,037
	p	0,645	0,461	0,405	0,393	0,745
ES	r	0,161	0,075	-0,003	0,083	0,033
	p	0,154	0,507	0,978	0,462	0,771
Tr	r	-0,184	-0,367**	0,196	0,023	0,148
	p	0,103	0,001	0,081	0,839	0,196
MCV	r	0,073	0,205	-0,173	0,067	-0,14
	p	0,521	0,068	0,125	0,558	0,223
PDW	r	-0,058	0,137	0,006	-0,116	-0,104
	p	0,611	0,226	0,96	0,306	0,365
RD W	r	-0,019	-0,299**	0,251*	0,113	0,272*
	p	0,865	0,007	0,025	0,318	0,016
MPV	r	-0,049	-0,147	0,1	0,023	0,182
	p	0,665	0,192	0,379	0,84	0,11

Bu verilere göre RDW değerlerinin yüksek olduğu DEA grubunda RDW yükseldikçe, hiperhiperkoagulasyona yatkınlık da o kadar artmakta idi (K zamanının kısalması, MA'nın artması, CI'inin artması şeklinde).

Hemoglobin (Hb): Hemoglobin değerleri ile K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki zayıf ve pozitif yönlü idi ($r=0,318$); Hb değerleri arttıkça K değeri de uzamakta, Hb azaldıkça K değeri de kısalmakta idi.

Hemoglobin değerleri ile MA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki zayıf ve negatif yönlü idi ($r=-0,221$). Hb değerleri arttıkça MA değerleri azalmakta, Hb değeri azaldıkça MA değeri artmakta idi.

Bu verilere göre Hb değerlerinin düşük olduğu anemi grubunda, Hb düştükçe hiperkoagulasyona yatkınlık da o derecede artmakta idi (K zamanının kısalması, MA'nın artması şeklinde) (Tablo 21).

Hematokrit (Hct): Hematokrit değerleri ile K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki zayıf ve pozitif yönlü idi ($r=0,301$). Hematokrit değerleri arttıkça K zamanı uzamakta, Hct değeri azaldıkça K zamanının kısalmakta idi. Bu verilere göre Hct değerlerinin düşük olduğu anemi grubunda, Hct düştükçe hiperkoagulasyona yatkınlık da o derecede artmakta idi (K değerinin azalması-kısalması şeklinde)

Trombosit Sayısı: Trombosit değerleri ile K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki zayıf ve negatif yönlü idi ($r=-0,367$). Trombosit değerleri arttıkça K değerleri azalmakta idi. Bu veriye göre trombosit sayısının genellikle yüksek olduğu DEA grubunda, trombosit sayısı arttıkça hiperkoagulasyona yatkınlık da o kadar artmakta idi (K değerinin azalması şeklinde) (Tablo 21).

Diğer Parametreler: Tromboelastografi parametreleri ile hemogramın yukarıda bahsedilen parametrelerinin dışında kalan diğer parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$). (Tablo 21).

Tablo 22. Demir, serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri ile R, K, MA, Angle ve CI değerleri arasındaki ilişkiye dair korelasyon testi sonuçları

		Reaksiyon zamanı (R) (n=80)	Pıhtı oluşum zamanı (K) (n=80)	Maksimum amplitude (MA) (n=80)	Alfa açısı n=80)	Koagulasyon indeksi CI (n=80)
Demir	r	0,159	0,211	-0,176	0,17	-0,056
	p	0,159	0,061	0,118	0,133	0,626
Unsature demir bağlama kapasitesi	r	-0,114	-0,245***	0,176	-0,045	-0,056
	p	0,312	0,028	0,118	0,695	0,626
Ferritin	r	0,097	0,171	-0,149	0,161	-0,071
	p	0,391	0,13	0,188	0,154	0,536

Serum demir bağlama kapasite değerleri ile K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmakta idi. Bu ilişki zayıf ve negatif yönlü olup ($r=-0,245$), SDBK değerleri arttıkça K değerleri azalmakta idi (Tablo 22). Aşağıdaki tabloda özet olarak tromboelastografik ölçümler ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki özetlenmiştir.

Tablo 23. Demir Eksikliği Anemisi Olan Gruptaki Tromboelastografik Ölçümler ile Hemogram Değerleri Arasındaki İlişkinin Özeti

Anemi	Pıhtı oluşum zamanı (K)	Maksimum amplitude (MA)	Koagulasyon indeksi (CI)	Bulguların Yorumu
Hb ↓	↓	↑		Hiperkoagulasyona eğilim
Htc ↓	↓			Hiperkoagulasyona eğilim
RDW ↑	↓	↑	↑	Hiperkoagulasyona eğilim
Trombosit sayısı ↑	↓			Hiperkoagulasyona eğilim
Serum demir bağlama kapasitesi ↑	↓			Hiperkoagulasyona eğilim

VI.6 Tüm Bulguların Toplu Özeti

- 1) Demir eksikliği anemisi olan grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, K zamanı anlamlı biçimde kısa, MA ise anlamlı biçimde artmış olarak bulundu. Bu değerler, DEA olan grupta hiperkoagulasyona eğilim olduğunu göstermektedir.

- 2) **Anemi şiddeti:** Demir eksikliği anemisi olan grup, anemisi hafif (Hb:10-11 g/dl), orta (Hb:8-10 g/dl) ve ağır (Hb< 8 g/dl) olanlar olarak ayrılıp, her grubun TEG parametreleri ayrı ayrı olacak şekilde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece, ‘anemisi orta dereceli olan’ (n:13) grupta hiperkoagulabiliteye yatkınlık olduğu saptandı [Pıhtılaşma zamanı olan K değerinin uzun olması şeklinde). Anemi düzeyi orta olan bu grupta diğer parametrelerin ve anemi düzeyi hafif (n:20) ve ağır (n:7) olan diğer gruplarda tüm parametrelerin kontrol grubununkilerle benzer olduğu görüldü. Anemisi orta dereceli olan grupta hiperkoagulabiliteye eğilim varken, ağır anemi grubunda, hiperkoagulabilitenin saptanamamış olmasının, bu gruptaki olgu sayısının düşük (n:7) olmasına bağlı olabileceği düşünüldü].
- 3) **İlişkiler:** TEG ve hemogram parametreleri arasında anlamlı çıkan ilişkiler değerlendirildiğinde:
- *Eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerleri arttıkça K değerinin azaldığı, MA ve CI değerlerinin arttığı,
 - *Hemoglobin değeri azaldıkça, K değerinin de azaldığı ve MA’nın arttığı,
 - *Hematokrit değeri azaldıkça, K değerinin de azaldığı,
 - *Trombosit sayısı arttıkça, K değerinin de azaldığı,
 - *Serum demir bağlama kapasitesi arttıkça, K değerinin de azaldığı,
- görüldü. Bu, DEA’nde hiperkoagulasyona eğilim olduğu ve DEA’nın şiddeti arttıkça (Hb ve Hct düşüşü, RDW artışı, kısmen de trombosit artışı), hiperkoagulasyon eğiliminin de arttığına işaret etmektedir.
- 4) Demir eksikliği anemisi olan grup ile kontrol grubunun reaksiyon zamanı, alfa açısı, koagulasyon indeksi (CI), 30. dakikada maksimum lizis (LY30) değerleri arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. Bu durum, DEA grubunda fibrinojen, FIVI ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinin olmadığı, trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, fibrin yıkımında artış (hiperfibrinolizis) olmadığını göstermektedir.
- 5) Demir eksikliği anemisi olan grupta saptamış olduğumuz hiperkoagulabilitenin K kısalması şeklinde olması, bunun başlıca fibrinojen artışı, daha az olarak da trombosit fonksiyonlarının artmasına bağlı olduğuna işaret etmektedir. Maksimum amplitüd (MA) artışı ise başlıca trombosit fonksiyonlarının artmasına bağlı daha az olarak da fibrinojen artışına yani enzimatik hiperkoagulasyona bağlı olduğunu göstermektedir.
- Tüm bu bulgular, DEA olan hastalarda:
- *Hiperkoagulabilitenin bulunduğu,
 - *Bunun anemi derinleştikçe artmasının beklendiğine,

*Hiperkoagulabilitenin trombosit fonksiyonlarının artmasına ve/veya fibrinojen artışına, yani enzimatik hiperkoagulasyona baēlı olduēuna,

* Demir eksikliēi anemisi grubunda fibrinojen, FXIII ve diēer pıhtılaēma faktörlerinin eksikliēinin bulunmadıēına, trombositopeni, trombosit fonksiyon yetersizliēi, fibrin yıkımında artış/hiperfibrinolizis olmadıēına iēaret etmektedir.

Bu bulgular, DEA'nin tromboz iēin hazırlayıcı bir neden olduēu ēeklindeki hipotezimizi doērulamaktadır.



VII TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisinin tromboz için hazırlayıcı bir neden olup olmadığını araştırmak amacı ile yaptığımız bu ileri dönük çalışmada, DEA’inde hiperkoagulabilitenin bulunduğu, bunun anemi derinleştikçe artmasının beklendiği, hiperkoagulabilitenin trombosit fonksiyonlarının artmasına ve/veya fibrinojen artışına bağlı olduğu gösterilmiştir. Böylece, DEA’nin tromboz için hazırlayıcı bir neden olduğu şeklindeki hipotezimiz doğrulanmıştır.

Arter ve ven trombozu (serebral arter, ven, derin ven trombozu ve pulmoner tromboz) gelişen olgular içinde DEA sıklığı daha fazla olarak saptanmıştır. Stolz E ve ark. 121 akut serebral venöz trombozlu erişkin üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, trombozlu olgulardaki ciddi anemi ($Hb < 9$ g/dl) oranının, kontrol grubundakinden anlamlı biçimde fazla olduğunu (%11,7’e karşılık %2, $p:0,005$) göstermişlerdir (6). Diğer taraftan, Hung S-H ve ark., 2522 erişkin venöz tromboemboli olgusu (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) üzerinde yaptıkları bir çalışmada venöz tromboemboli gelişen olgulardaki DEA sıklığını, kontrol olgularından anlamlı biçimde yüksek bulmuştur (%3,41’e karşılık %2,06, $p<0,001$) (94). Bizim de, kendi kliniğimizde son üç senede teşhis ve takip ettiğimiz 64 tromboz (venöz ve arteriyel) olgusu içinde DEA, dokuz hastada (%14,5) saptanmıştır (yayınlanmamış veri) (Tablo 1,2).

Literatürdeki olguların hepsinin, tromboz için hazırlayıcı faktör olarak bilinen etkenler yönünden taranmadığı veya bunların hepsinin bir arada değerlendirilmediği ve/veya hastaların bir veya birden çok trombofili faktörüne sahip oldukları görülmektedir. Bizim kendi olgu serimizde de (Tablo 2), tromboz gelişmiş olan olguların hemen tamamında birden çok trombofili faktörü bulunmaktadır. Stolz ve ark.ları ciddi aneminin trombofili ve hiperkolesterolemiyle birlikte olmak üzere, serebral venöz tromboz için bağımsız risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür. İşte, bu durum, DEA’inin tek başına bir trombofi etkeni olup olmadığı konusunda, başlıca olgu sunumlarına dayanarak karar vermeyi güçleştirmektedir. Ayrıca, literatürde DEA’nde tromboza eğilim için öne sürülmüş ve Genel Bilgiler Bölümünde ayrıntılı olarak bahsedilmiş olan çok sayıda varsayım bulunmaktaysa da, bunların doğru olup olmadığını araştıran kontrollü ve ileriye dönük çalışmalar bulunmamaktadır.

Literatürdeki bu açığa ışık tutmak amacı ile tasarlanmış olan çalışmamız, bildiğimiz kadar ile, DEA’nde tromboza eğilim olup olmadığını, ileri dönük ve kontrollü olarak araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda ayrıca, DEA grubunda fibrinojen, FXIII ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinin bulunmadığı, trombositopeni, trombosit fonksiyonlarında yetersizlik olmadığı ve fibrin yıkımında artış (hiperfibrinolizis) olmadığı da aynı anda gösterilerek, primer ve sekonder hemostazın ve fibrinolitik yolun normal olduğu da bu arada gösterilmiştir. Çalışmamız, bu yönden de, bildiğimiz kadarı ile literatürdeki ilk çalışma gibi görünmektedir.

VII.1 Çalışmamızda Saptanan Tromboza Eğilim Mekanizması

Çalışmamızda, DEA olanlarda hiperkoagulasyon olduğu, TEG’de pıhtılaşma zamanının (K) kısalması ve maksimum amplitude (MA)’nın artması yolu ile gösterilmiştir. K değerinin azalması, Genel Bilgiler Bölümü’nde ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi başlıca fibrinojen artışı, daha az olarak da trombosit fonksiyonlarının artmasına işaret etmektedir. MA artışı ise başlıca trombosit fonksiyonlarının artmasına, daha az olarak da fibrinojen artışına yani enzimatik hiperkoagulasyona bağlanmaktadır.

Çalışmamızda, CRP yüksekliği ve enfeksiyonu olan olguların çalışmaya alınmamış olması, enfeksiyona bağlı fibrinojen yüksekliği olması ihtimalini ortadan kaldırmış ise de, hastalarımızda fibrinojen düzeyine bakılmamıştır. Ancak, Tablo 5’de sunulan ve kliniğimizde daha önceden teşhis ve tedavi ettiğimiz, DEA zemininde tromboz gelişen altı olgumuzun incelemeleri sırasında bakılan fibrinojen (FI) düzeylerinin, bir hasta dışında normal olduğu görülmüştür. Bu hasta, tromboza eşlik eden ciddi enfeksiyonu olan (mastoidit, orta kulak iltihabı) bir olgu (EÇ) olup, enfeksiyonu düzelince fibrinojen düzeyi de, altta yatan DEA’nin devam ediyor olmasına rağmen normale dönmüştür. Bu nedenle, DEA olan hastalarımızda saptadığımız ve TEG’de K kısalması ve MA artması şeklinde olan hiperkoagulabilitenin esas nedeninin trombosit fonksiyonlarındaki artış olma ihtimali yüksektir.

VII.2 Trombosit Fonksiyon Bozukluğu

Demir eksikliğinin trombosit fonksiyonları ile ilişkisi hakkında yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlar, DEA’nde trombosit agregasyonunun çeşitli reaktiflerle arttığı (32,33) veya azaldığı (1) şeklindeDir.

Tekin ve ark.larının bulgularına göre DEA grubunda ADP ile indüklenen maksimum agregasyon hızı ve hem kollajen ve hem ADP ile indüklenen maksimum agregasyon yoğunluğu artmıştır. Trombosit sekresyonu çalışmalarında hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık bulunmamıştır (32).

Kürekçi ve ark.larının DEA olan infantlar üzerinde tam kan kullanarak yaptıkları çalışmada da DEA grubunda oral demir tedavisi sonrasında ADP ile indüklenen maksimum agregasyon yoğunluğu ve hem kollajen hem ADP ile indüklenen maksimum agregasyon yoğunluğu artmış olarak bulunmuş ve bunun kontrol grubu değerleri ile eşdeğer hale geldiği gösterilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan infantlarda klinik anlamlı trombosit anormalliği olmadan bile in vitro tam kan trombosit agregasyon disfonksiyonu gelişebileceği ve bu disfonksiyonun demir tedavisiyle düzelebileceği sonucuna varılmıştır (33).

Çalışkan ve ark.ları çalışmalarında DEA’nde trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için tam kanda impedans ve trombositten zengin plazmada optik metodlarını kullanarak DEA olan 42 çocukta tanı anında ve tedavi sonrasında trombosit agregasyon analizi gerçekleştirmişlerdir. Hastalarda kollajenin indüklediği trombosit agregasyonu, her iki metodla da tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalırken ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonu sadece tam kan metodunda azalmıştır. Epinefrin ile trombosit agregasyonu sadece optik metodu ile gerçekleştirildiğinde DEA olan hastalarda değişmemiştir. Trombosit sayısı DEA olan hastalarda artmış olarak bulunmuş ve tedaviyle azalmıştır. Bu sonuçlar trombosit fonksiyonlarının DEA’nde azaldığını göstermektedir. Azalmış fonksiyonların, artmış trombosit sayısı ile kompanze ediliyor olabileceği öne sürülmüştür (1).

Demir eksikliği anemisinde hem oksidan miktarının artması hem de antioksidan enzim kapasitesinin azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin arttığı kabul edilmektedir (31). Demir eksikliğinde sitokrom, miyogloblin, CAT ve peroksidaz gibi demir içeren proteinlerin üretimi de etkilenir. Demir eksikliği anemisi olan hastalar kronik oksidatif hasara maruz kalmaktadır

(31,110). Tekin ve ark.ının, yukarıda bahsedilen ve ADP ile indüklenen maksimum agregasyon hızı ve hem kollajen ve hem ADP ile indüklenen maksimum agregasyon yoğunluğunun arttığını gösterdikleri DEA'li çocukları konu alan çalışmalarında, aynı hastalarda GSH-Px aktivitesi azalmış olarak bulunmuş; ancak SOD ve katalaz aktivitesinde belirgin fark saptanmamıştır (32). Glutasyon peroksidaz aktivitesini azalmasına bağlı olarak hidrojen peroksidin yetersiz detoksifikasyonu sonucunda ortaya çıkan hidroksil radikali gibi toksik oksijen türevleri trombositleri aktive edebilir (93). Polette ve Blache'nin yaptıkları bir hayvan deneyinde, demirin, lipid peroksidasyonunda rol oynayan bir anahtar element olarak trombosit agregasyonunda rol oynadığı, bunu oksijen radikalleri aracılığı ile trombosit fosfolipidlerinden araşidonik asid ve trombaksan A2 salınımını arttırarak sağladığı gösterilmiştir (126).

Dolayısı ile detoksifiye edilemeyen reaktif oksijen türevleri, ikincil haberci rolü üstlenerek, trombositleri aktive ederek agregasyon ve sekresyonlarını arttırabilir (93). Özellikle altta yatan aterosklerotik hastalık varlığında, anormal trombosit sayısı ve fonksiyonu sinerjik olarak trombus oluşumunu tetikleyebilir.

Trombositlerin fonksiyonlarındaki artışa bağlı olarak gelişen arteriyel veya venöz, ciddi tromboza yol açan başka herediter ve edinsel hastalıklar mevcuttur. Herediter olanlar arasında yer alan Wein Penzing defektinde alfa granüllerde (α granül) bulunan bazı maddelerde (PF4, beta tromboglobulin, trombaksan A2 gibi) artış vardır. Montreal trombosit sendromunda ise pH 7,4'de trombositlerde spontan agregasyon gelişebilmektedir. Sonradan kazanılmış ve protrombotik olan hastalıklar, trombotik reaktivitesinin arttığı term doğum, preeklampsi, eklampsi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, DİK'in erken evresi, ortopedi ameliyatları ve östrojen kullanım durumları olarak bilinmektedir. Ayrıca, Genel Bilgiler Bölümü'nde ayrıntılı olarak söz edildiği gibi, arteriyel ve venöz trombozda da trombosit reaktivitesini gösteren belirteçler artmaktadır.

Bizim çalışma sonuçlarımız ve yukarıda bahsedilen diğer çalışmalar, DEA'nin de trombosit aktivasyonunun arttığı hastalıklar arasına eklenebileceğini göstermektedir. Ancak, bu konudaki çalışmaların sayıca az, ve hatta bazen çelişkili olması (1,32,33) nedeni ile DEA'ndeki trombosit reaktivitesi konusunda, ileri ve daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiği görülmektedir. Kanımızca, bu çalışmalar içine, DEA hastalarında trombosit reaktivitesini gösteren belirteçlerin (serumda artmış PF-4, beta-TG, trombaksan A2 ve trombaksan B2'nin yıkım ürünleri ve artmış MPV) agregasyon, sekresyon ve oksidasyon

belirteçleri ile olan ilişkisinin hem biyokimyasal hem de elektron mikroskopik olarak değerlendirilmesi aşamalarını da içermelidir.

VII.3 Çalışmamızdaki Korelasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yapılan korelasyon testlerinde, hiperkoagülasyon eğiliminin Hb ve Hct azaldıkça artması, aneminin şiddeti arttıkça, hiperkoagülasyonun da arttığını göstermektedir. Anemisi hafif (Hb: 10-11,6 g/dl; **n:20**), orta (Hb:8-9,9 g/dl; **n:13**) ve ağır (Hb<8 g/dl; **n:7**) olanlar hasta gruplarındaki TEG parametreleri, kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında (Tablo 17-19), TEG sonuçlarının yalnızca orta anemi grubunda kontrol grubuna göre bozuk çıkıp, ağır anemi grubunda bir fark olmaması, ağır anemi grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Hafif anemi grubundaki TEG sonuçlarının kontrol grubunun sonuçları ile benzer olması, hafif anemi hastalarındaki tromboz eğiliminin az olduğu veya henüz başlamamış olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda yaptığımız korelasyon testlerinde, ayrıca hiperkoagülasyon eğiliminin, trombosit sayısı ve RDW arttıkça da arttığı gösterilmiştir. Bu konu, aşağıda ayrı başlıklar halinde tartışılacaktır:

VII.4 Trombositoz

Demir eksikliği, genelde hafif olmak üzere reaktif trombositoz nedenidir. Örneğin DE olan çocuklarda yapılan bir çalışmada üçte birinde reaktif trombositoz görülmüştür. Bizim şimdiki çalışmamızda, DEA si olan gruptaki trombosit sayısının kontrol grubundakinden anlamlı biçimde yüksek olduğu ($367\ 525 \pm 105\ 973$ 'e $321\ 950 \pm 75\ 154$, p: 0,029) görülmüştür .

Nagai ve ark., santral retinal ven oklüzyonu ile komplike hale gelmiş belirgin trombositozun ($1,020 \times 10^9/l$) görüldüğü ciddi bir DE vakası bildirmişlerdir (21). Kinoshita ve ark.ları ise, DE olup trombosit sayısının normal olduğu iki serebral venöz sinus tromboz vakası tanımlamışlardır (115). Hartfield ve ark.da, iskemik atak ya da venöz tromboz

geçirmekte olup, aynı zamanda DE de olan altı çocuktan dördünde eşlik eden trombositoz saptamışlardır (4).

Demir eksikliği anemisinde reaktif trombositozu yol açan mekanizmalar tam anlaşılmamıştır. Demir trombopoietin ciddi bir düzenleyicisidir. Demir düzeyleri normal iken, trombopoietin baskılanmakta, ancak trombosit oluşumu için minimal oranda demir gerekmektedir. Bu nedenle trombositoz genelde hafif DE’nde trombopoietin inhibe edilememesiyle ilişkili iken, ciddi DE’nde trombositopeni görülebilir.

Trombopoietik sitokinlerin DE’ndeki reaktif trombositoz üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir. Örneğin, Akan ve ark. trombosit sayısı artmış ya da normal olan DE hastalarında trombopoietin, eritropoietin, IL-6 ve IL-11 düzeylerini çalışmışlardır. Trombositozla ilgili olarak sadece eritropoietin düzeyini yüksek bulmuş ve demir tedavis ile eritropoietinin azaldığını göstermişlerdir. Diğer sitokinler tedavi sonrası değişmemiştir ve bunların DE ile ilişkili reaktif trombositozda, muhtemelen herhangi belirgin bir rol oynamadıkları sonucuna varılmıştır (104).

Bilic ve ark. ise trombopoietin ve eritropoietinin aminoasit sekansındaki homolojinin çocuklarda DEA ve tromboz ilişkisini açıklayabileceğini bildirmişlerdir. Ancak, diğer çalışmalarda DE ve reaktif trombositoz arasındaki ilişkinin eritropoietin ve trombopoietin arasındaki bir çapraz reaksiyondan daha karmaşık olduğu öne sürülmüştür (129).

Yüksek trombosit sayısının, DEA’nde kan viskozitesini arttırdığı, dolayısı tromboza eğilim yarattığı düşünülebilir. Ancak, hastanemizde yapılan bir çalışmada, trombositozu olan DEA olgularında kan viskozitesinin artmadığı gösterilmiştir (104).

Diğer taraftan, tüm demir ilişkili trombotik vakalarda trombosit sayısı yüksek olmadığından son yıllarda başka mekanizmalar öne sürülmüştür. (93).

VII.5 Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Çalışmamızdaki korelasyon çalışmalarında, RDW arttıkça tromboza eğilimi yansıtan TEG parametrelerinin de belirginleşmesi, anemi derinleştikçe tromboza eğilimin de arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bilindiği gibi, eritrosit indeksleri arasında yer alan RDW, eritrosit

boyutlarındaki heterojenliği göstermekte ve anemi derinleştikçe artmaktadır. Ancak, eritrosit boylarının heterojen olmasının, yani eritrositlerin irili ufaklı olmasının kan viskozitesine etkisi olup olmadığı da başka bir araştırma konusudur.

VII.6 Tromboelastografi ve Hemostaz Araştırmalarındaki Yeri

Hemostaz, tek başına koagülasyon faktörleri ya da fibrinolitik belirteçlerden çok daha karmaşık, dinamik bir süreçtir. Hartert, koagülasyon sistemini ev inşa etmeye benzetmiştir. Konvansiyonel koagülasyon testleri evin temeli atılınca kadar yani pıhtı oluşuncaya kadar geçen süreci yansıtırken, TEG pıhtının ne hızda inşa edildiği ve inşa pıhtının güçlü bir yapı olup olmadığı konusunda da bilgi vermektedir (127).

Tromboelastografi, koagülasyon faktörleri, trombositler, fibrinolitik faktörler, inhibitörler, ilaçlar ve diğer pek çok faktörün venöz kan akımını taklit eden şartlar altında etkileşimini ölçen global bir testtir. Pıhtı oluşumu ve stabilizasyonu kadar fibrinolitik sistem tarafından çözülmesinin de kinetik analizine olanak sağlar (128).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayısı ve fonksiyon analizleri gibi konvansiyonel testler hemostatik sistemin komponentlerini izole olarak değerlendirebilirler ve bu komponentlerin bir bütün olarak hemostaz içinde rolünü belirlemede yeterli değildirler (89). Tromboelastogramın avantajı, koagülasyonun bütün komponentleri yani trombosit, fibrin, pıhtılaşma faktörlerinin etkileşimi ve oluşan pıhtının kalitesi hakkında bize bilgi sunması (90,91) ve ayrıca hiperkoagülasyona eğilim olup olmadığı hakkında da bilgi verebilmektedir.

Tromboelastografi, sadece koagülopati hakkında bilgi vermekle kalmaz aynı zamanda antifibrinolitik tedavi, kriyopresipitat, taze donmuş plazma, trombosit ve protamin gibi tedavilerin de in vitro etkinliğini değerlendirmeye yarar. Artmış R zamanı taze donmuş plazma kullanımı, MA değerinde azalma trombosit ihtiyacının değerlendirilmesinde yardımcı olur ve azalmış alfa açısı da kriyopresipitat kullanımı için endikasyon oluşturur (129).

Tromboelastografi cihazı, günümüzde en çok cerrahi alanlarda olmak üzere, giderek artan biçimde tüm tıp alanlarında da kullanılmaktadır. Bizim çalışmamız, DEA'sinde demir tedavisi verilmeden TEG'ın kullanıldığı, bildiğimiz ilk çalışmadır. Ayrıca yukarıda

belirtildiği gibi, TEG'in bu çok yönlü ve hızlı olan çalışma prensiplerinden yararlanılarak, hem primer, hem sekonder hemostazın, hem de fibrinolitik sistemin DEA'nde normal olduğu, aynı anda gösterilebilmiştir. Bu yöntem ile, kısa bir sürede, DEA'nde pıhtılaşma zamanının (K) kısalması ve maksimum amplitude (MA) artışı şeklinde hiperkoagülasyon olduğu saptanmış; bunun da fibrinojen artışı ve/veya trombosit fonksiyonlarının artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgular, DEA'nin patogenezi ile ilgilenen klinisyenleri, bu hastalarda bundan sonra hiperfibrinojenemi ve trombosit fonksiyonları konusunda çalışmaya yönlendirmektedir. Trombositlerin içeriklerinin de incelenmesi veya taşıdıkları Gp'lerin tek tek incelenmesi bu konudaki diğer ayrıntıların ortaya çıkarılmasında yararlı olacaktır.

Çalışma bulgularımız, DEA'nde tromboz görülmesi ile ilgili olarak öne sürülen veya tahmin edilen nedenlerin gözden geçirilmesine olanak tanımıştır. Buna göre, çalışma sonuçlarımız, DEA'nde var olduğu düşünülen ve DEA'ndeki tromboz gelişimi ile ilgili olarak öne sürülen:

*Trombozun, trombositoz ile ilişkisinin olduğu,

*Mikrositozun, RDW artışına neden olarak, tromboza yatkınlık yaratabileceği (indirek) şeklindeki önermeleri doğrulamakta,

*Ancak dehidratasyon ve enfeksiyon olmadan da tromboza eğilim olduğunu vurgulamaktadır (hastalarımızın hiçbirinde enfeksiyon bulgusu yoktu; hepsinin CRP'si normaldi). Ayrıca, bulgularımız, DEA'nde trombosit fonksiyonlarında artış olduğu şeklindeki çalışmaları tam olarak teyid etmemekle birlikte, bu patolojinin DEA'nde rastlanan en belirgin hemostaz anomali olma ihtimalinin çok yüksek olduğunu da göstermiştir.

Demir eksikliği anemisinde tromboz oluşumunda rol oynadığı düşünülen veya gösterilen faktörler içinde oksidasyon artışı, laminar akımda azalma ve hipoksinin etkisi, bizim araştırmamızda çalışılamamıştır.

Çalışmamızda DEA'nde tromboza eğilim yaratabilecek olup, literatürde sözü edilmeyen bir başka olası patolojinin de fibrinojen artışı olabileceği gösterilmiştir.

VII.7 Demir Eksikliğinde Trombozun Önemi

Çalışma sonuçlarımız ve literatürdeki vaka sunumları, DEA'nin, tromboza neden olan faktörler arasında olan ve mutlaka aranması gereken bir patoloji olduğuna işaret etmektedir. Literatürde saptadığımız, DEA zemininde tromboz gelişen 32 hastadan (Tablo 1) yeterli veri bulunanların ve kliniğimizde teşhis ve tedavi ettiğimiz tromboz olguları içinde, zemininde DEA olanların (Tablo 2) toplu değerlendirmesi aşağıdaki tablolarda (Tablo 24,25) sunulmaktadır.

Tablo 24. Literatürde saptadığımız DEA zemininde tromboz gelişen 32 hastadan yeterli veri bulunanların toplu değerlendirmesi

	Yaş grubu	Yaş (median)	Cinsiyet	Trombozun olduğu damar	Serebral ve serebral olmayan damar tutulumu	Serebral arter ve serebral ven
Tüm olgular	13 çocuk, 12 erişkin 7 bilinmiyor	20	12 K/ 12 E/ 10/ulaşılamadı	%80 ven %20 arter %0 bilinmeyen	%70 serebral %30 serebral olmayan	%6,5 serebral arter %77 serebral ven
Çocuk	13	2	6 Erkek/7 kız	4 arter 9 ven	%100 serebral. %0 serebral olmayan	%70 Serebral ven %30 serebral arter
Erişkin	12	36	7E/5K	4 arter (retina) 8 ven	%50 Serebral %50 Serebral olmayan	%100 serebral ven %0 serebral arter

Tablo 25. Kliniğimizde teşhis ve tedavi ettiğimiz tromboz olguları içinde, zemininde DEA olanların topluca değerlendirilmesi

Yaş (median)	Cinsiyet	Trombozun olduğu damar	Serebral ve serebral olmayan damar tutulumu	Serebral arter ve serebral ven	Eşlik eden trombofili faktörü	Eşlik eden hastalık
9 yaş (108 ay)	6 E, 3K	5 venöz; 4 arteriyel	5 serebral; 4 serebral olmayan damar	Serebral arter: 3 Serebral ven (venöz sinus): 2	9 olgu	2 mastoidit 1 polikistik bb 1 aort koar 1 KC transp

Bu veri, çocuklarla erişkinlerin, kadınlarla erkeklerin benzer oranlarla trombozdan etkilendiklerini, yani DEA olan tüm popülasyonun birbirinden çok farklı olmayarak tromboz riski ile karşı karşıya olduğunu göstermektedir.

Demir eksikliği anemisi, büyümenin en hızlı olduğu süt çocukluğu ve ergenlik döneminde en sık olmak üzere her yaşta gelişebilen ve en sık rastlanan nutrisyonel problemdir. Tedavisi ve engellenmesi kolay olan bu hastalık, hâlâ günümüzde polikliniklerimizde görülebilmektedir.

Çalışma verimiz ve literatürden yaptığımız olgu derlemeleri (Tablo 1,2 ve 24,25) DEA'nın her yaşta hemen tedavi edilmesi gerektiğine ve daha önemlisi hangi yaşta olursa olsun, gelişmemesi için önlem alınmasının şart olduğuna işaret etmektedir (demirden zengin diyet, demirle zenginleştirilmiş ürünlerin tüketimi, demir emiliminin iyi olmasını sağlayacak doğru beslenme alışkanlıkları konusunda toplumun eğitilmesi gibi). Bu, yalnızca ilk bir yaşta değil, hızlı büyümenin olduğu adolesan ve adolesan öncesi dönemlerde de koruyucu demir verme programlarının yararlı olacağı fikrini doğurmaktadır.

Yine derlediğimiz bu olgular, trombozun en çok geliştiği damarın venler olduğunu; venler içinde de en çok serebral yerleşimli olanların (venöz sinus) etkilendiğini göstermektedir. Ancak, çocuklarda, serebral tutulum, erişkine göre çok daha fazla görünmektedir (%100'e karşı %50). Erişkinlerde serebral arter tutulumu hiç görülmemiş iken, çocuklarda serebral arter tromboz görülme sıklığı, yaptığımız bu literature derlemesine göre %30,7'dir.

Bu durum, çocukların, DEA'nın uyardığı hayatı tehdit eden tromboz (serebral tromboz) için, erişkinlere göre çok daha büyük bir tehlike altında olduklarını göstermekte ve DEA'nın engellenmesinin ve erken tedavisinin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

Erişkinlerde serebral olmayan damar trombozları arasında başta retinal arter trombozu gelmekte iken, çocukta bunun hiç bildirilmemiş olması da çarpıcıdır (Tablo 1,25).

Çeşitli coğrafyalarda yapılan insidans çalışmaları, her yıl her 1000 kişiden 0,75 ile 2,69'unun venöz tromboemboli geçirdiğini, 70 yaşın üzerinde bu sıklığın 2-7 kişiye yükseldiğini göstermektedir (130).

Hasta çocuk ve ailesine, bunun yüklediği manevi ve sosyal yük, ayrıca kullanılan ilaçların ülke ekonomisi için oluşturduğu mali yük, tüm hastalıklarda olduğu gibi, tromboz hastalarında da, hastalık gelişmeden koruyucu önlemlerin alınmasının önemine dikkat çekmektedir. Tromboz için risk faktörleri, genel, kalıtsal ve edinsel olarak belirlenmiştir. Bunların içinde önlenabilir olan edinsel risk faktörlerin başlıcaları sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, tip II diyabet, obezite, fiziksel inaktivite, travma, enfeksiyon, dehidratasyon, oral kontraseptif kullanımıdır.

Çalışmamız, bu riskli hastalar arasına, tedavisi ve önlenmesi çok kolay ve çok ucuz olan DEA'nin de eklenmesi ve tromboz oluşan hastalarda da mutlaka kan demir düzeyine bakılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında anemi saptadığımız hastalarda tedavi sonrasında tekrar TEG ölçümlerinin yapılamamış olması, fibrinojen, lipid düzeyi ve herediter tromboz risk faktörlerine bakılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak, DEA'nin tromboz a yatkınlık yaratıp yaratmadığını, TEG kullanarak belirlemek için 40 sağlıklı, 40 DEA si olan çocukta yaptığımız bu çalışmada, DEA'sinde hiperkoagulabilitenin bulunduğu, bunun anemi derinleştikçe, trombosit sayısı ve RDW arttıkça artmasının beklendiği, hiperkoagulabilitenin trombosit fonksiyonlarının artmasına ve/veya fibrinojen artışına bağlı olduğu, fibrinojen, FXII veya diğer pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik, trombositopeni, trombosit fonksiyonlarında yetersizlik, hiperfibrinolizis olmadığı gösterilmiştir. Bildiğimiz kadar ile, çalışmamız DEA'nde tromboza eğilim olup olmadığını, ileri dönük ve kontrollü olarak araştıran ve ayrıca bunun için TEG kullanan ilk çalışmadır. Çalışmamızda sunduğumuz literatürdeki olgulardan oluşan derleme, çocuklarda daha fazla olmak üzere özellikle serebral venlerin tutulduğunu göstermektedir. Çalışma sonuçlarımız, DEA'nin önlenmesinin ve tedavisinin hemen yapılmasının ve oluşmaması için önlemler alınmasının gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, DEA, edinsel tromboz risk faktörleri listesine de alınmalıdır. Trombosit reaktivitesini gösteren belirteçlerin, agregasyon, sekresyon ve oksidasyon belirteçleri ile olan ilişkisinin biyokimyasal ve elektron mikroskopik olarak

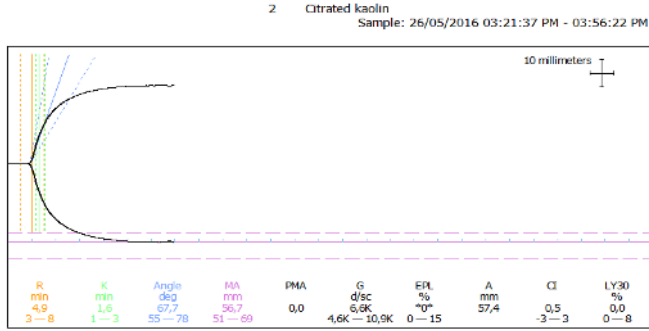
değerlendirilmesi şeklinde yapılacak ileri çalışmaların, DEA’ndeki hiperkoagulabilitenin patogenezindeki karanlık kalan noktalara ışık tutacağı düşünülmektedir.



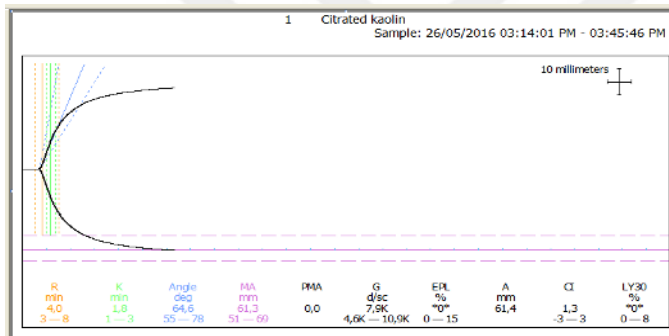
VIII. EK 1. ÇALIŞMADA YER ALAN HASTALARIN TROMBOELASTOGRAM TRASELERİ

KONTROL GRUBU

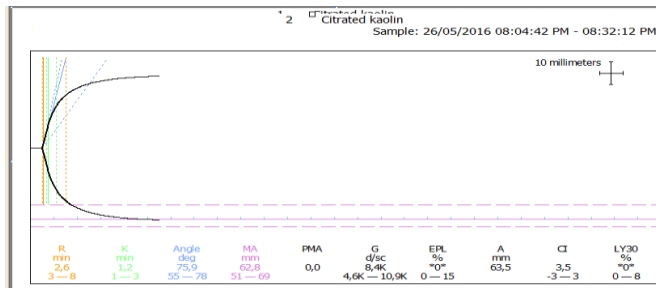
1) Hasta NO 1 BY



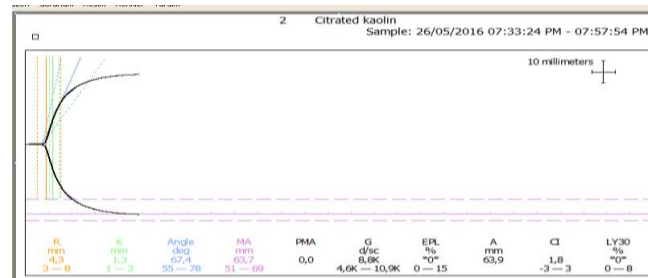
2) Hasta NO 2 B.E.D



3) Hasta NO 3 A.H.E

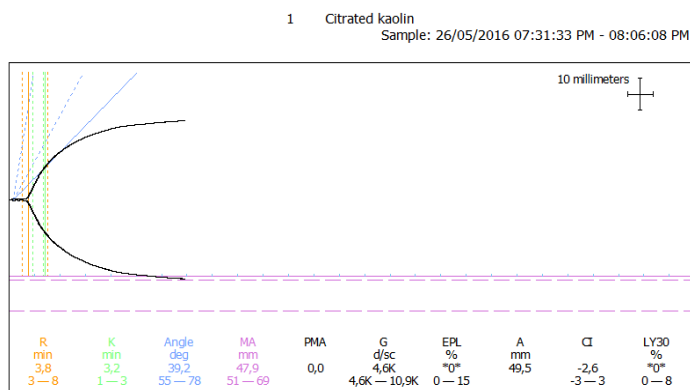


4) Hasta NO 4 D.K. Ç



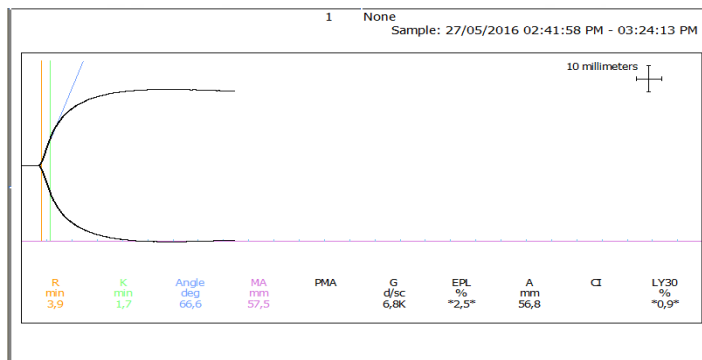
5) Hasta NO 5

M.G



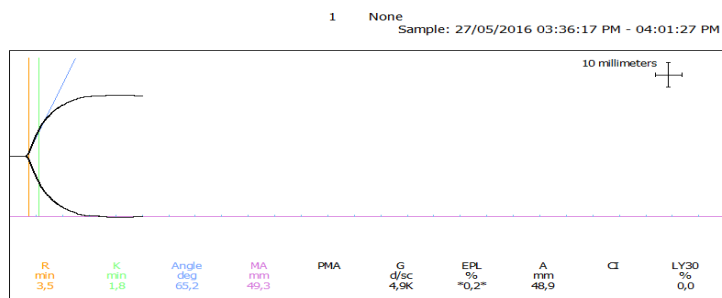
6) Hasta NO 6

A.Ü



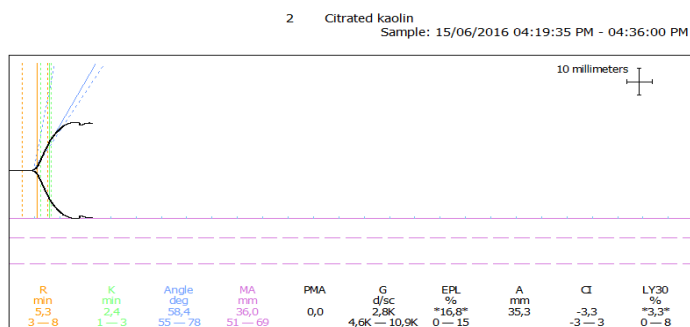
7) Hasta NO

E.S.A



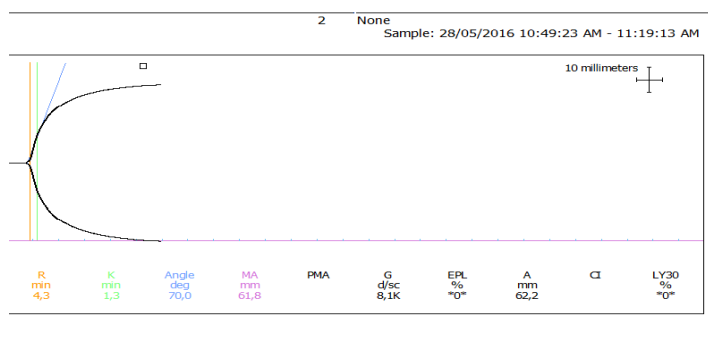
8) Hasta NO

E.S.D



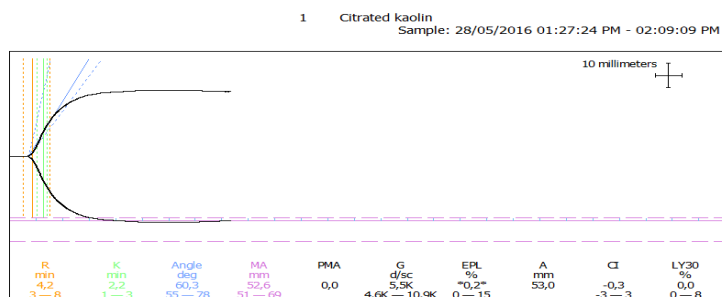
9) Hasta NO

Y.N.D



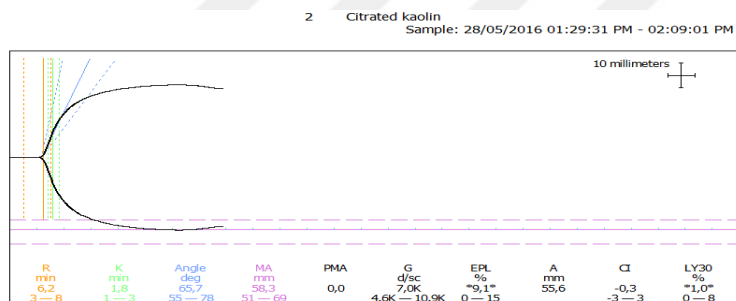
10) Hasta NO

S.Y



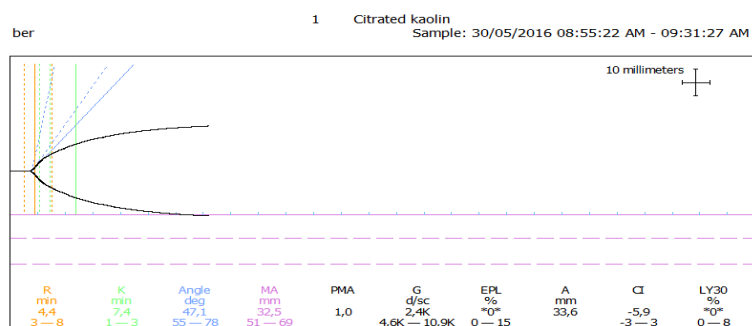
11) Hasta NO

E.N.S

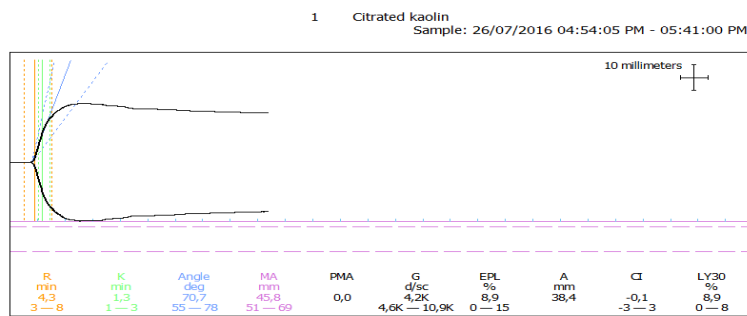


12) Hasta NO 12

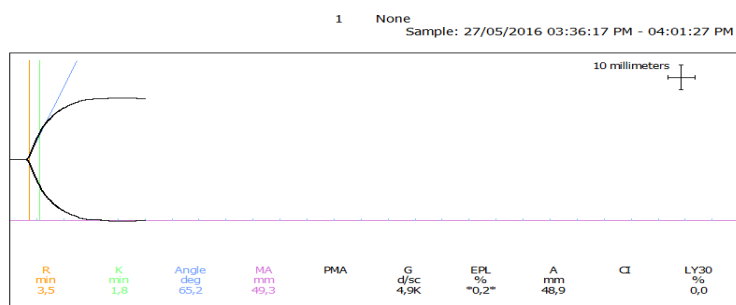
Z.N.P



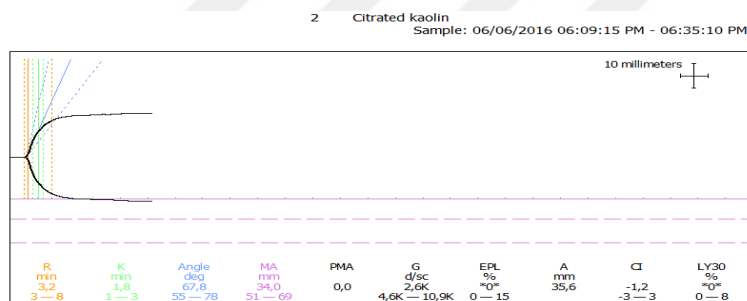
13) Hasta NO 13 A. G



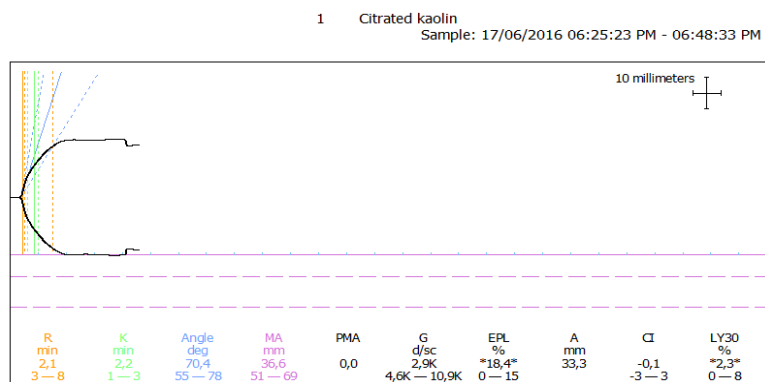
14) Hasta NO 14 E.A



15) Hasta NO 15 K.D



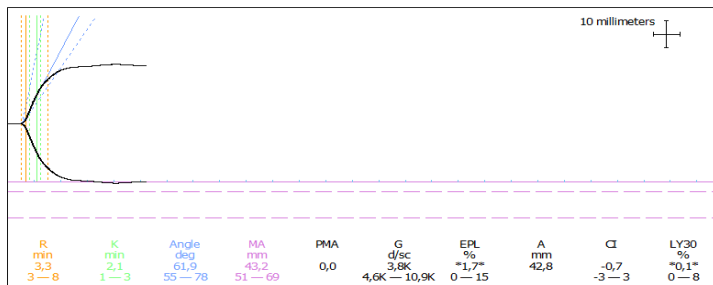
16) Hasta NO 16 T.K



17) Hasta NO 17

G.Y

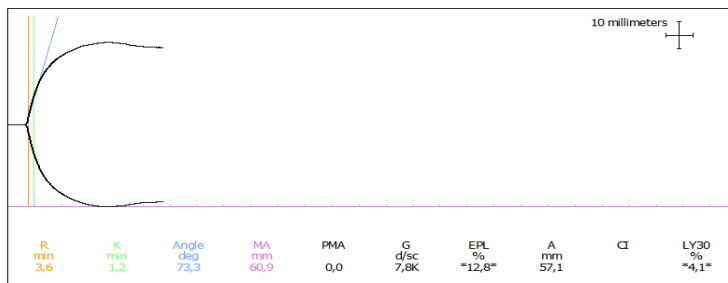
2 Citrated kaolin
Sample: 14/06/2016 09:04:05 PM - 09:30:15 PM



18) Hasta NO 18

B.T

1 Activated +ADP
Sample: 01/06/2016 02:47:21 PM - 03:16:11 PM

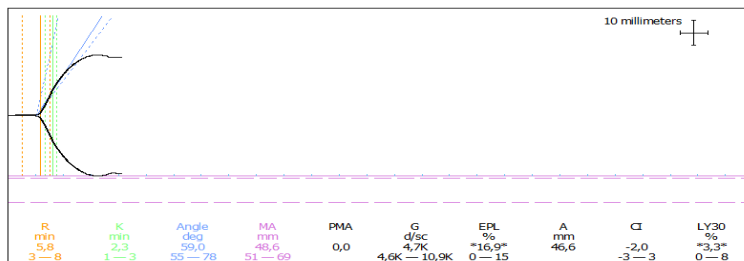


eTest/Disposable error

19) Hasta NO 19

E.K

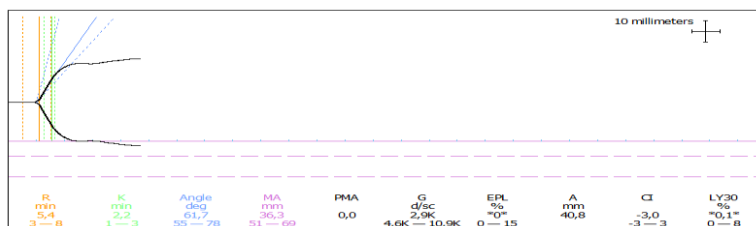
1 Citrated kaolin
Sample: 01/06/2016 03:24:06 PM - 03:44:46 PM



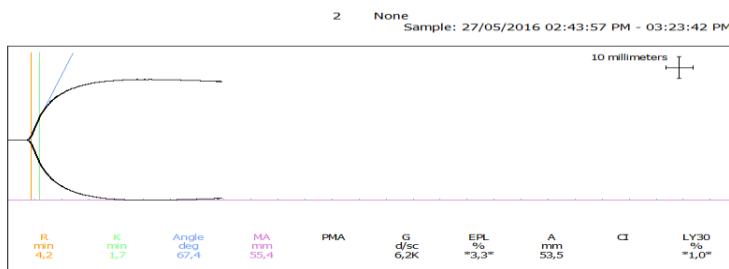
20) Hasta NO 20

R.A.E

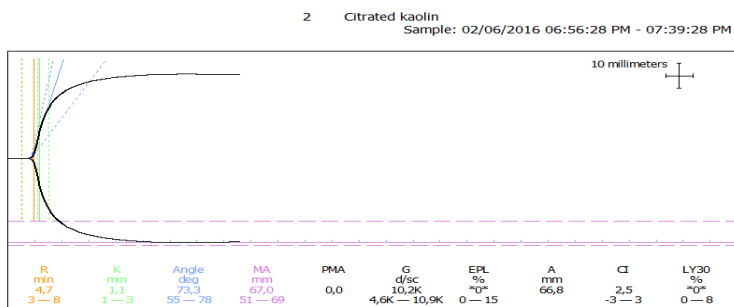
1 Citrated kaolin
Sample: 02/06/2016 06:24:49 PM - 06:48:24 PM



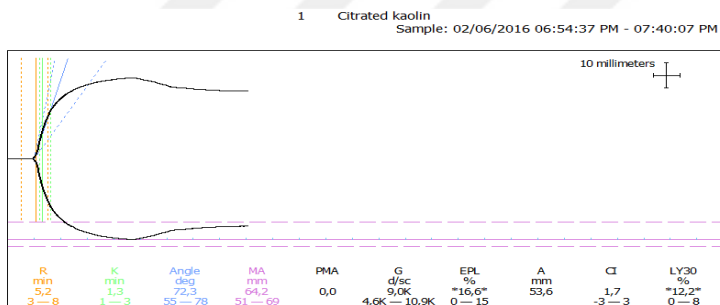
21) Hasta NO 21 Y.U.A



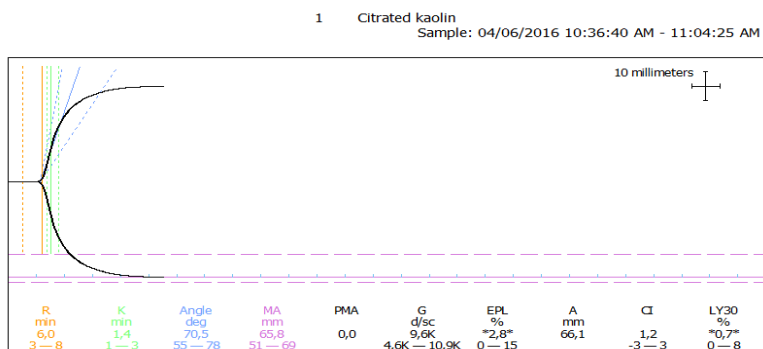
22 Hasta NO 22 D.G



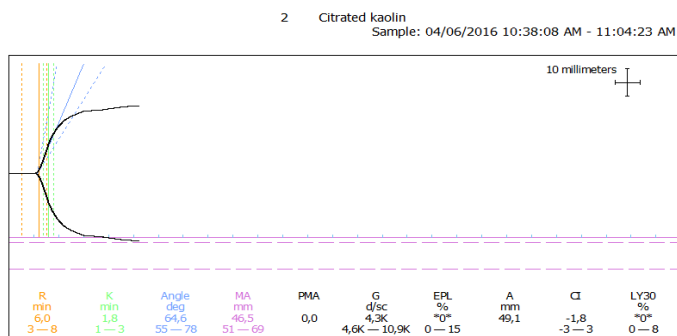
23) Hasta NO 23 Z.M



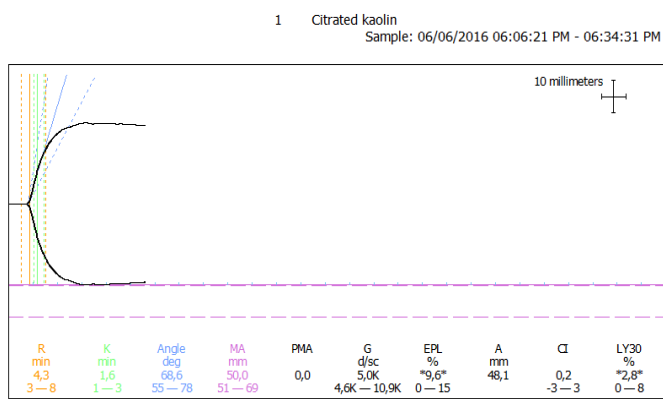
24) Hasta NO 24 G.A.A



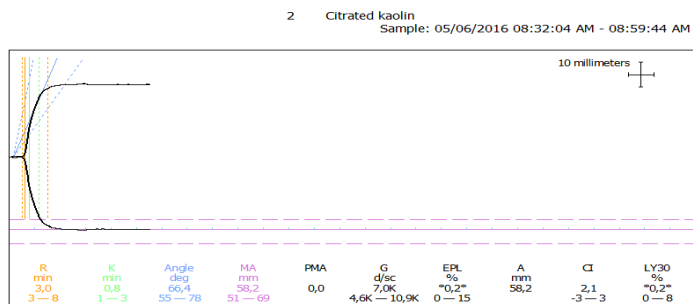
25) Hasta NO 25 E.A



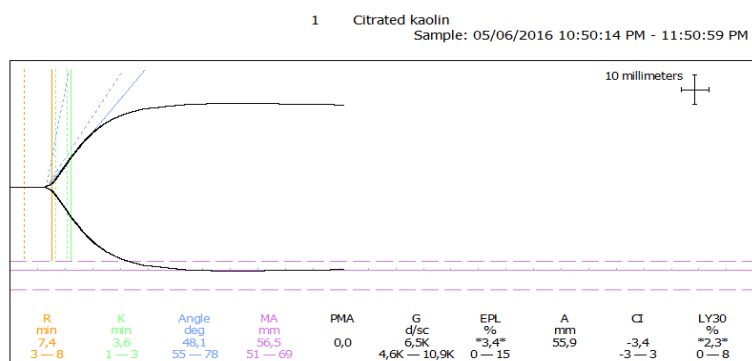
26) Hasta NO 26 S.Ö



27) Hasta NO 27 B.K

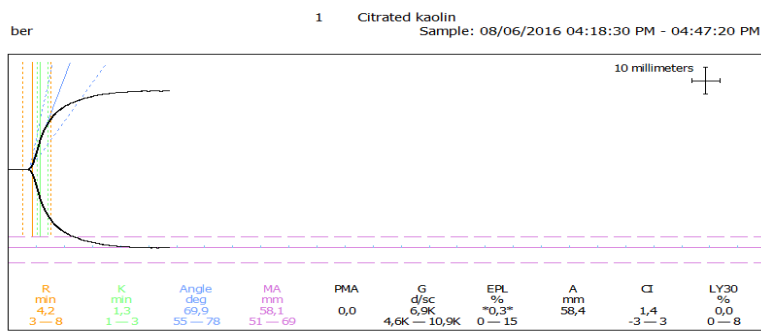


28) Hasta NO 28 M.E.K



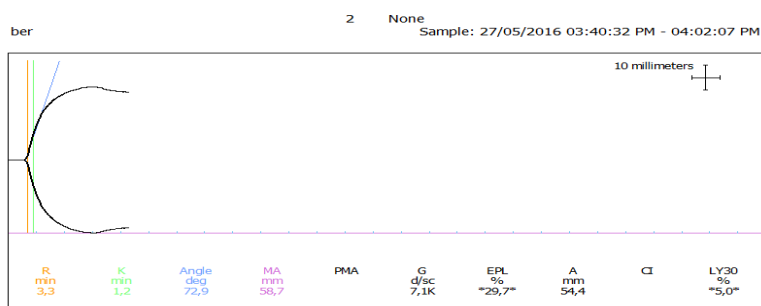
29) Hasta NO 29

N.Ç



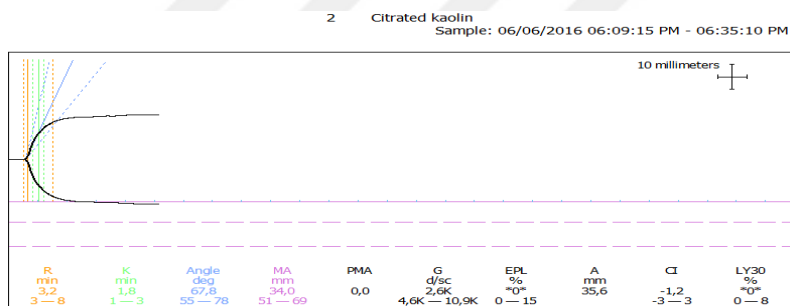
30) Hasta NO 30

A.Ç



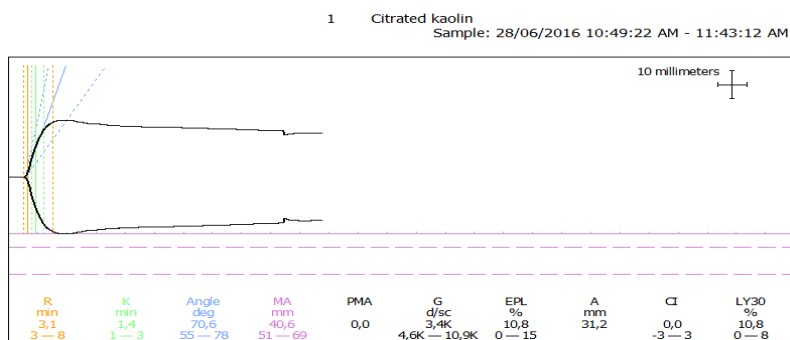
31) Hasta NO 31

M.E.T

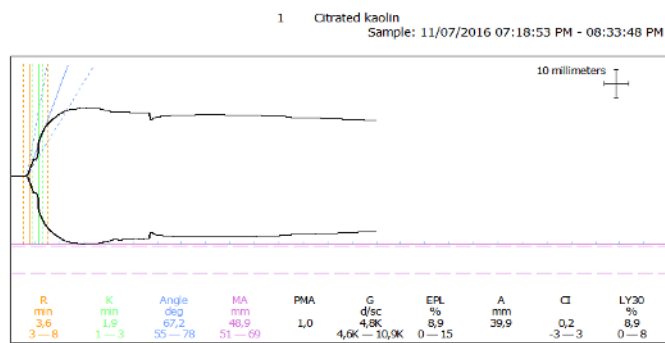


32) Hasta NO 32

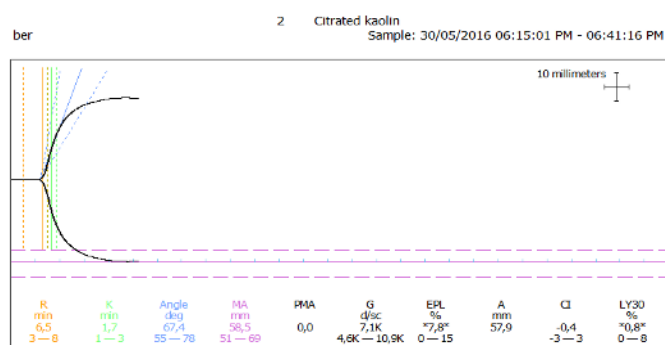
E.Ü



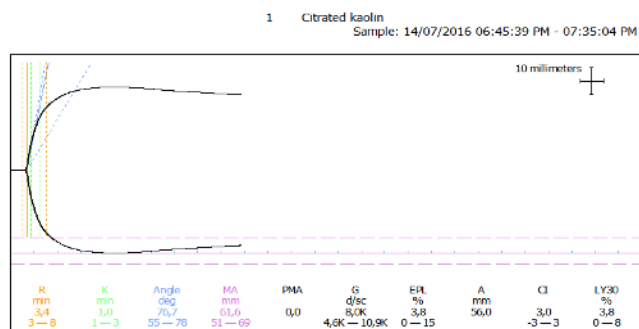
33) Hasta NO 33 A.İ.K



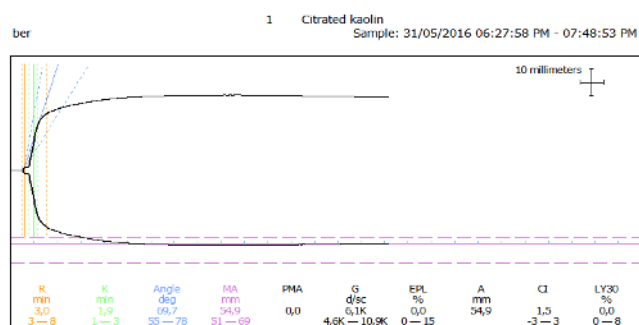
34) Hasta NO 34 İ.A



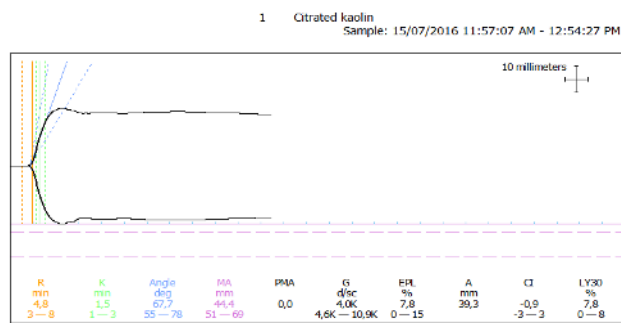
35)Hasta NO 35 S.A



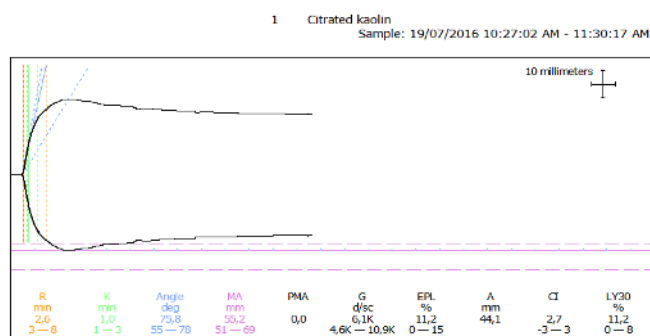
36) Hasta NO 36 B.Ç



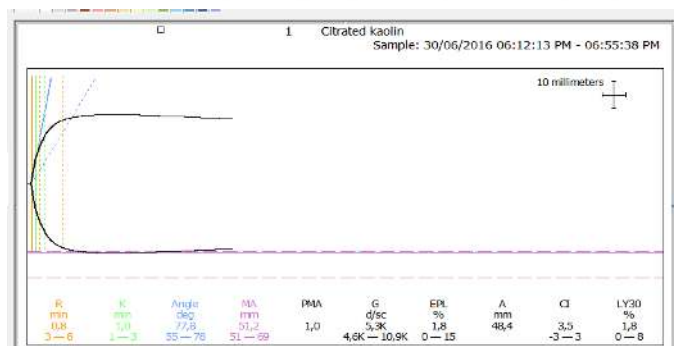
37) Hasta NO 37 A.E.B



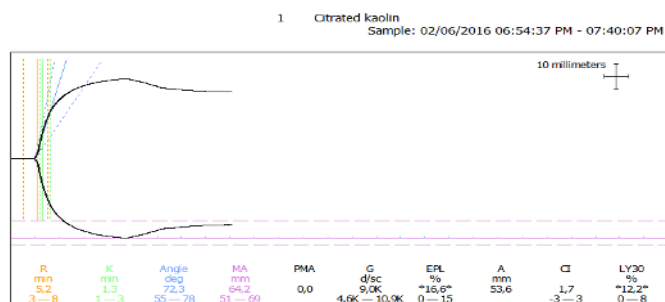
38) Hasta NO 38 T.Y



39) Hasta NO 39 S.D



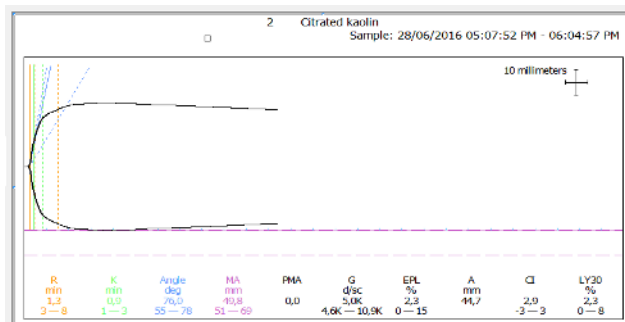
40) Hasta NO 40 T.Ö



ANEMİ GRUBU

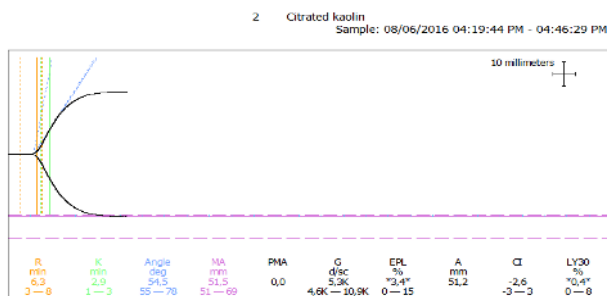
41) Hasta NO 41

H.Ç



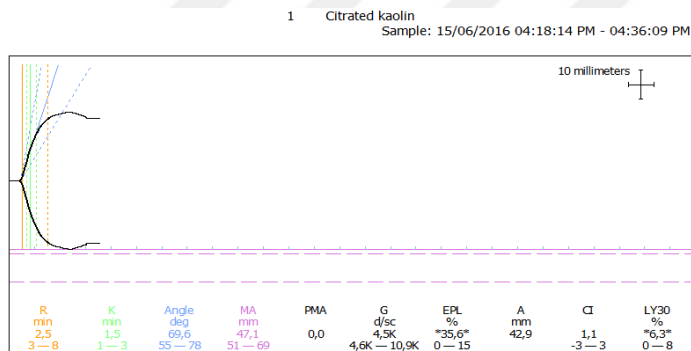
42) Hasta NO 42

D.E.S



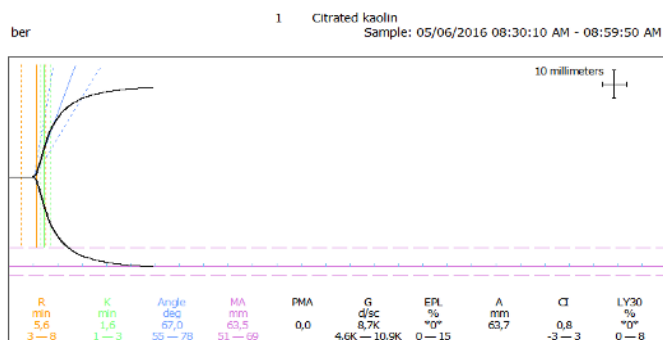
43) Hasta NO 43

M.T.D



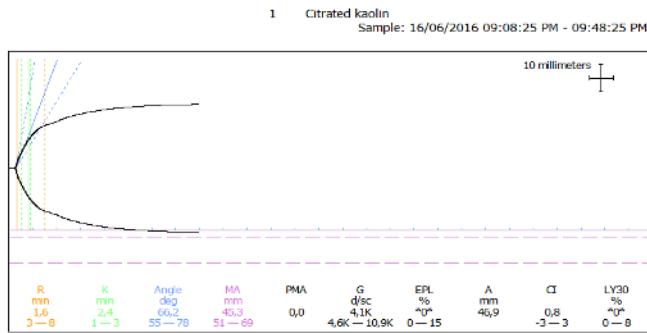
44) Hasta NO 44

G.B



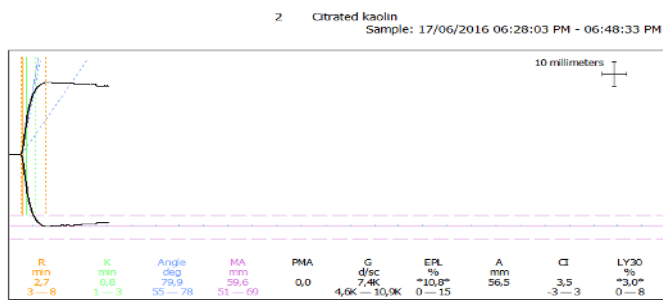
45) Hasta NO 45

Ö.H.K



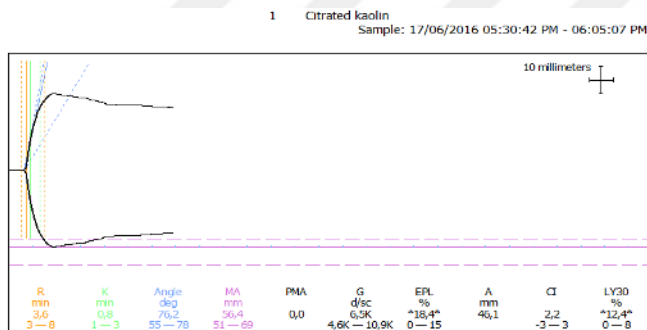
46) Hasta NO 46

A.G.G



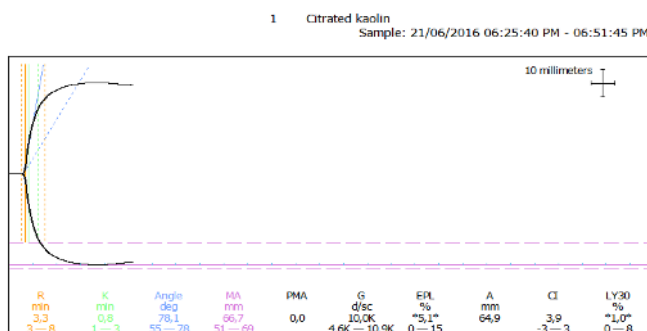
47) Hasta NO 47

A.E.V



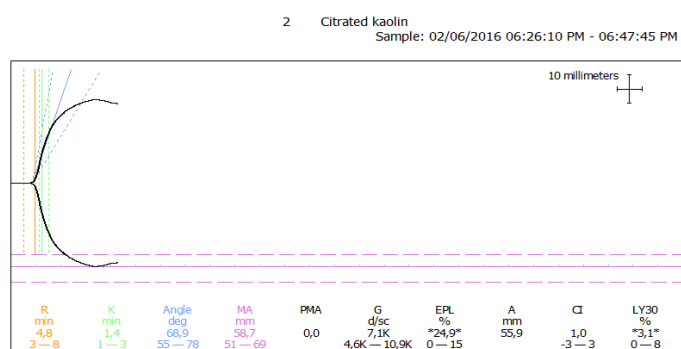
48) Hasta NO 48

Z.E.N



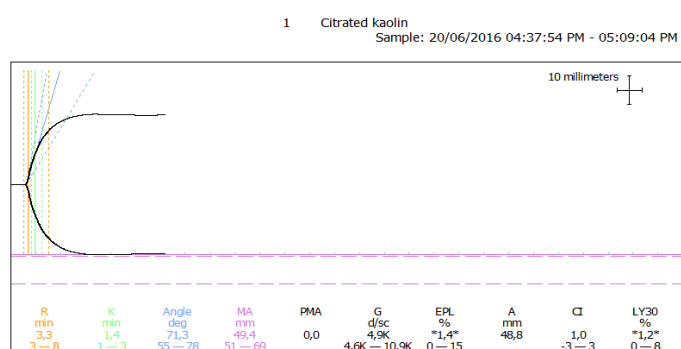
49) Hasta NO 49

F.B



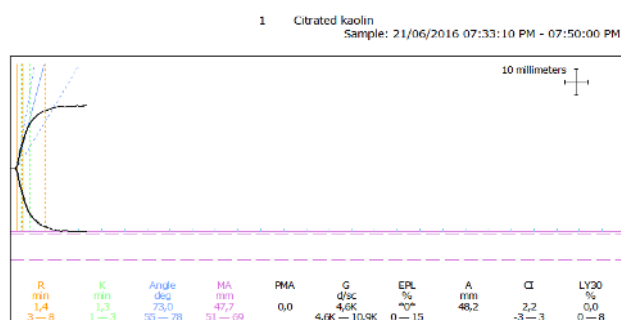
50) Hasta NO 50

M.A.S



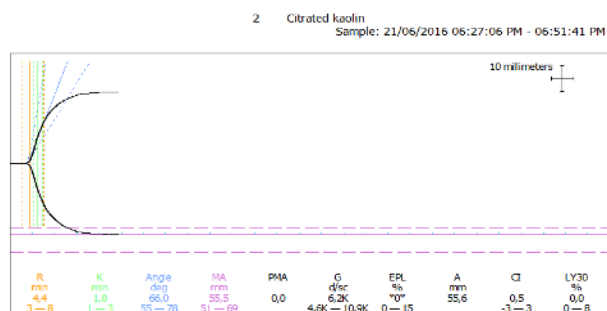
51) Hasta NO 51

Y.K



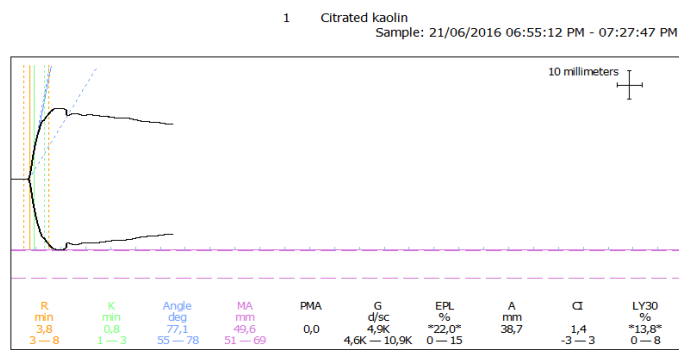
52) Hasta NO 52

A.D.K



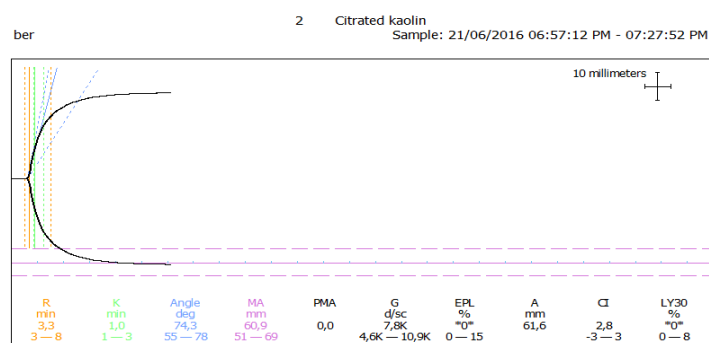
53) Hasta NO 53

C.V



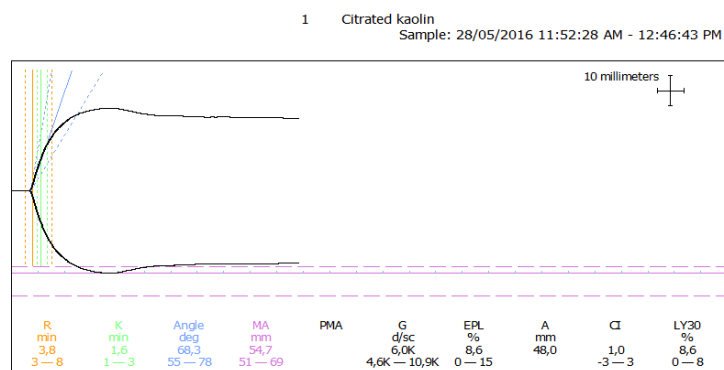
54) Hasta NO 54

M.K



55) Hasta NO 55

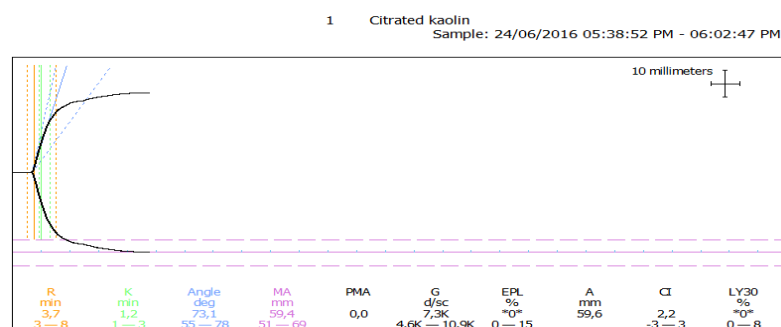
Ç.Y.Ş



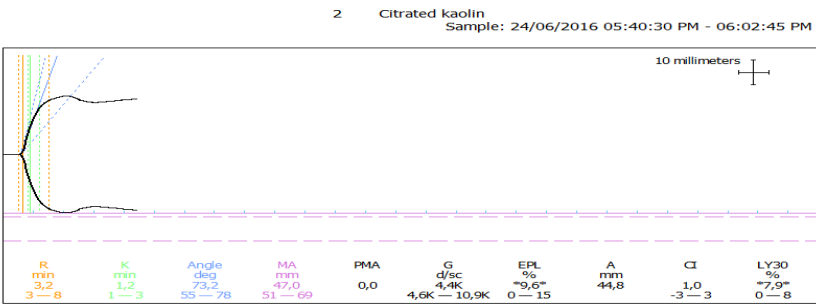
Predotted sample

56) Hasta NO 56

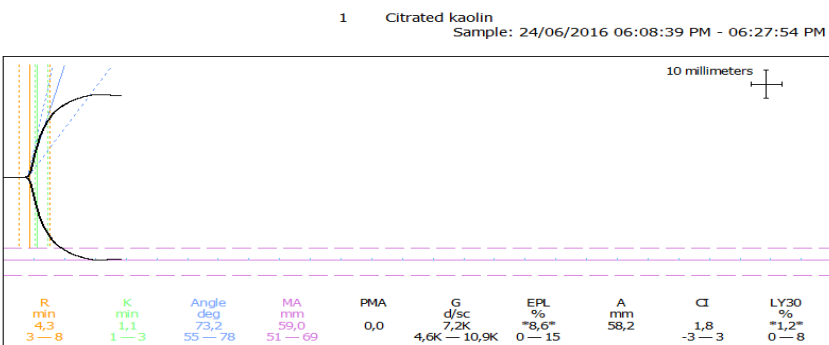
B.B.Y



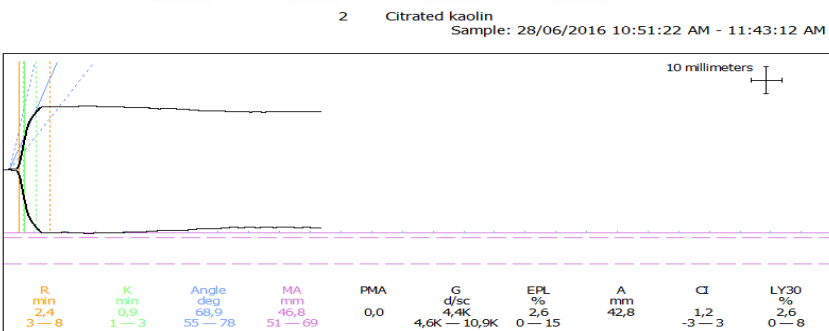
57) Hasta NO 57 H.D



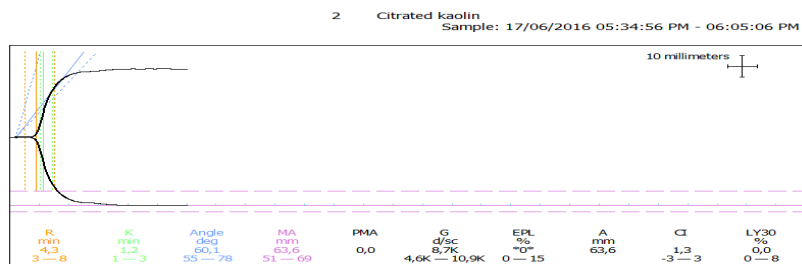
58) Hasta NO 58 M.U.İ



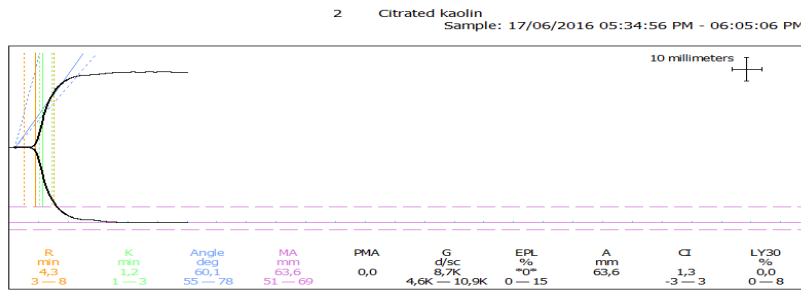
59) Hasta NO 59 Ş.Ö



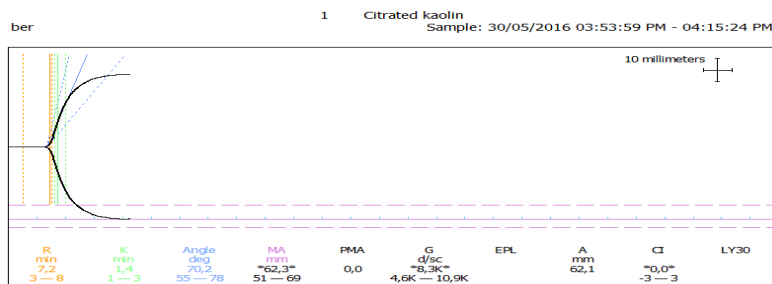
60) Hasta NO 60 A.K



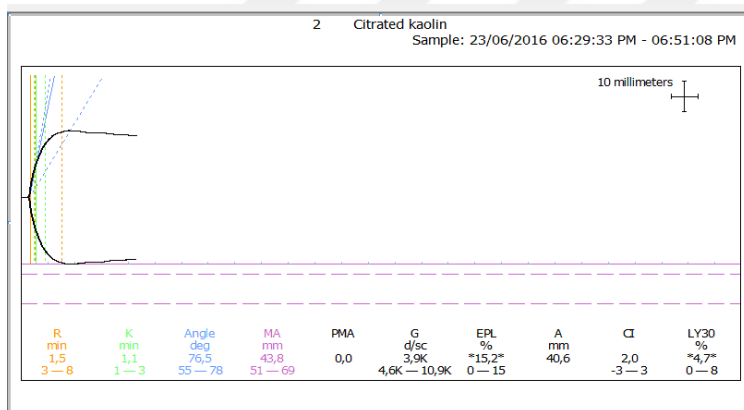
61) Hasta NO 61 M.S.Ç



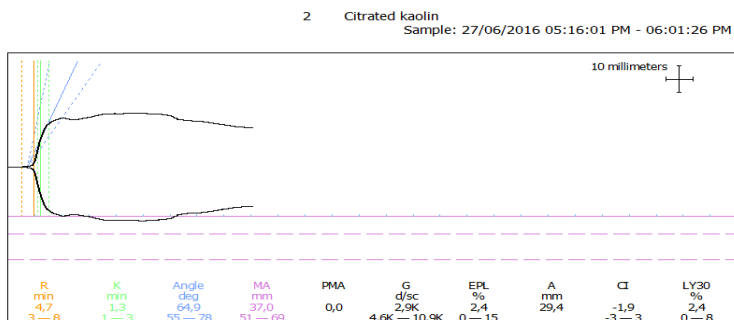
62) Hasta NO 62 D.S



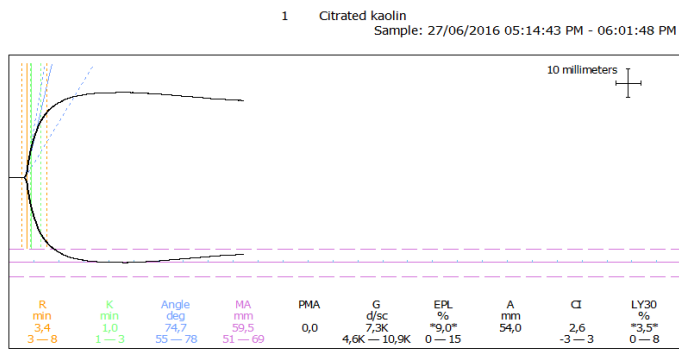
63) Hasta NO 63 B.T



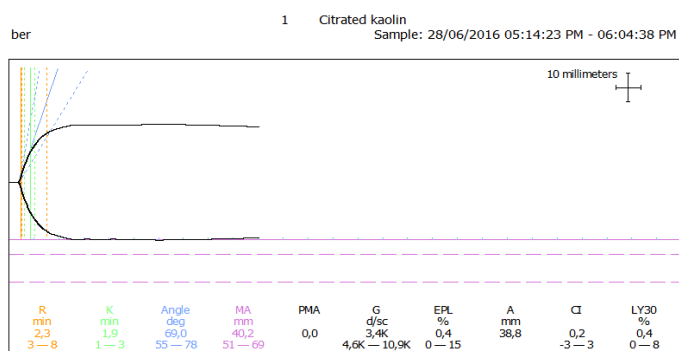
64) Hasta NO 64 M.Ç



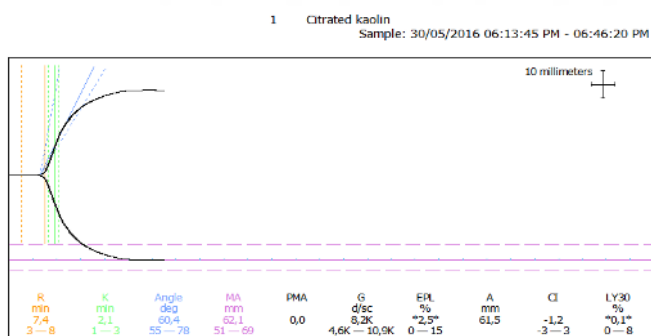
65) Hasta NO 65 D.Y



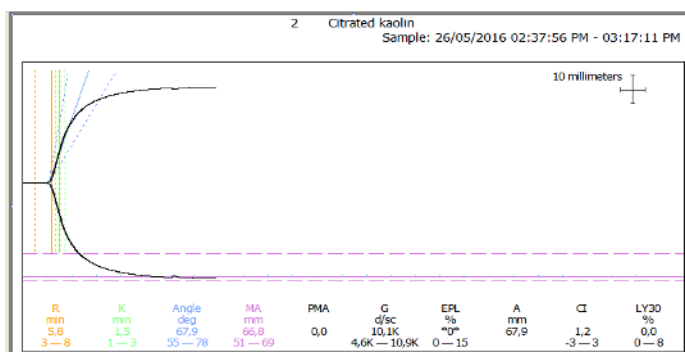
66) Hasta NO 66 I.K



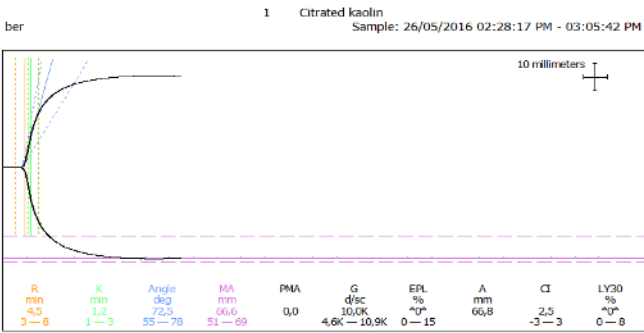
67) Hasta NO 67 M.E



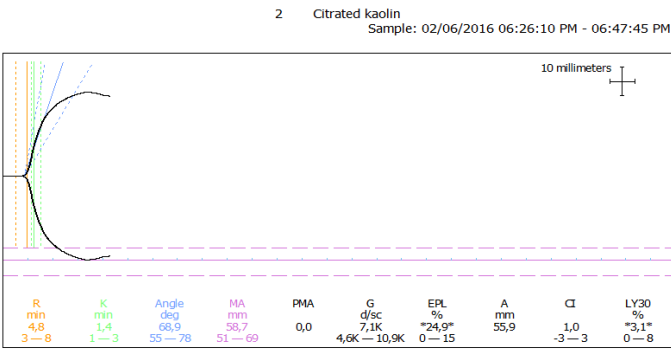
68) Hasta NO 68 D.B



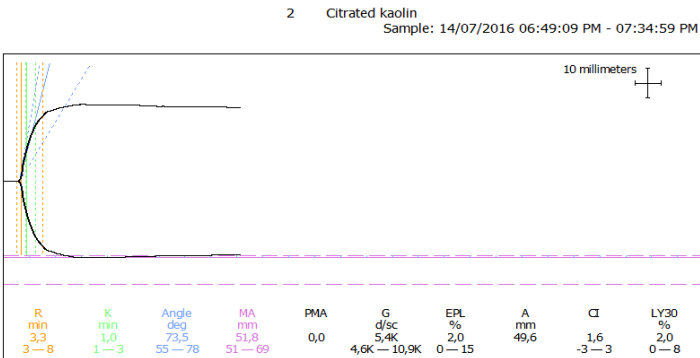
69) Hasta NO 69 E.İ



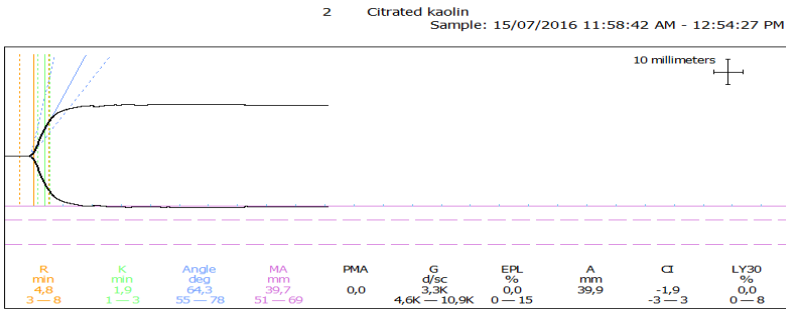
70) Hasta NO 70 A.U.U



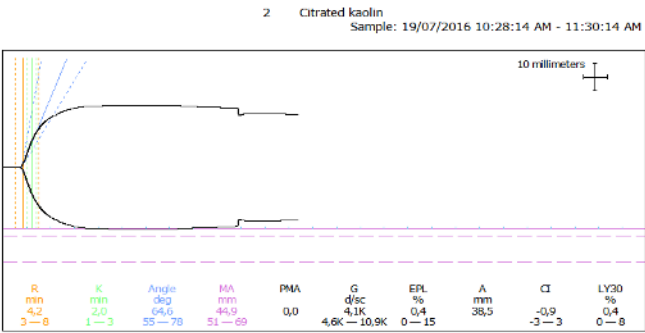
71) Hasta NO 71 E.Ç



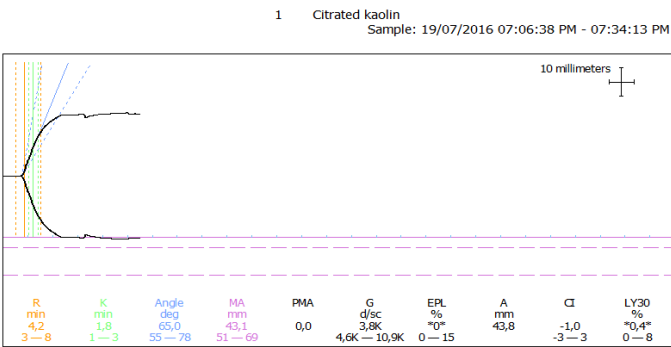
72) Hasta NO 72 O.U



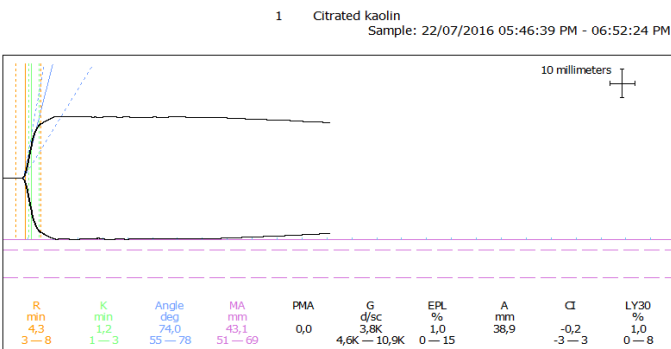
73) Hasta NO 73 E.G



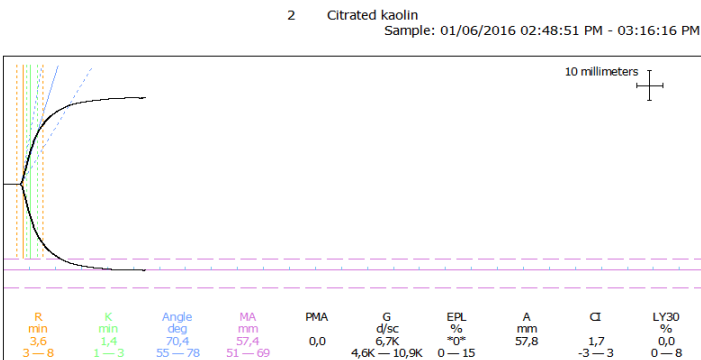
74) Hasta NO 74 M.K



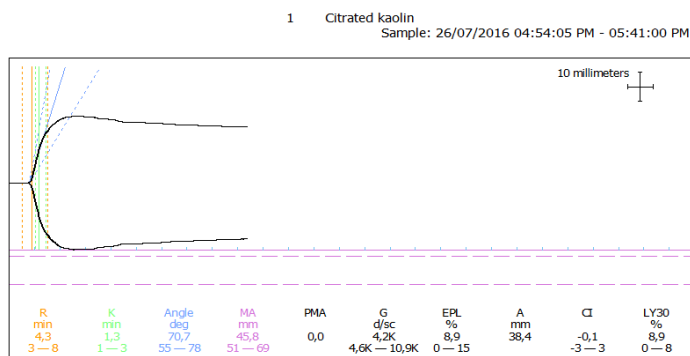
75) Hasta NO 75 F.T.G



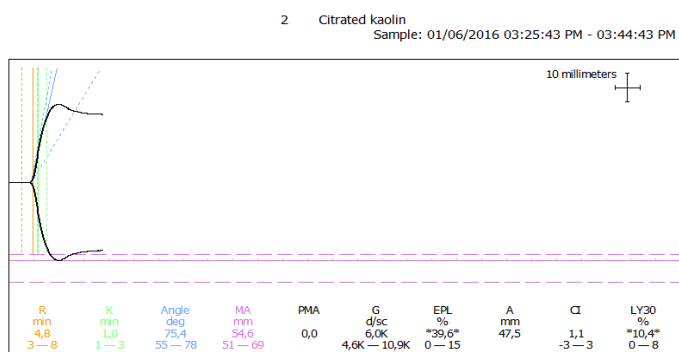
76) Hasta NO 76 Ş.T



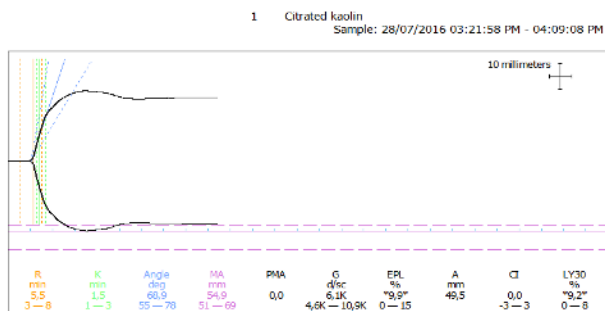
77) Hasta NO 77 B.B



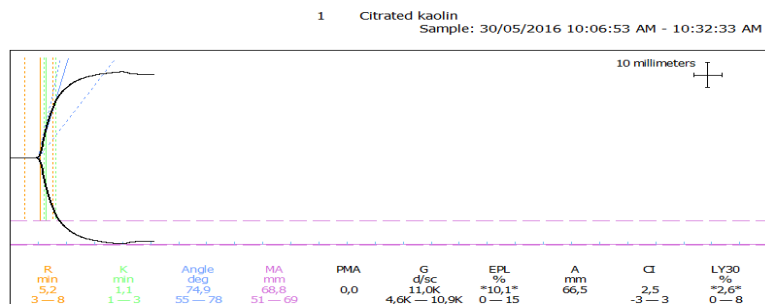
78) Hasta NO 78 D.K



79) Hasta NO 79 K.G



80) Hasta NO 80 i.Ö



IX. KAYNAKLAR

- 1) Çalışkan U, Oner AF, Kabakuş N, Koç H. Diminished trombosit aggregation in patients with iron deficiency anemia. Clin Appl Thromb Hemost. 1999 Jul;5(3):161-3.
- 2) Belman A.L, Roque C T. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. Stroke.1990;21:488-493.
- 3) Balci K, Utku U, Asil T, Büyükkoyuncu N. Deep cerebral vein thrombosis associated with iron deficiency anaemia in adults. J Clin Neurosci. 2007 Feb;14(2):181-4.
- 4) Hartfield DS1, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children.Pediatr Neurol. 1997 Jan;16(1):50-3.
- 5) Kinoshita Y, Taniura S,Shishido H. Cerebral venous sinus thrombosis associated with iron deficiency:teo case reports.Neurol Med Chir.2006 Dec;46(12)589-93.
- 6) Stolz E, Valdueza JM, Grebe M. Anemia as a risk factor for cerebral venous thrombosis? An old hypothesis revisited. Results of a prospective study.J Neurol. 2007 Jun;254(6):729-34.
- 7) Sushil B, Khan A, Hussain N. Severe anemia causing cerebral venous sinus thrombosis in an infant. J Pediatr Neurosci. 2012 Jan;7(1):30-2.
- 8) Yokota H,Cerebral venous sinus thrombosis with increased factor VIII activity in an adult with iron deficiency anemia. Neurol India 2014;62:674- 675.
- 9) Fernando Corrales-Medina ve ark, Cerebral sinovenous thrombosis associated with iron deficiency anemia secondary to severe menorrhagia: a case report.J Child Neurol 2013.
- 10) Lee JH ve ark, Isolated lateral sinus thrombosis presenting as cerebellar infarction in a patient with iron deficiency anemia. J Korean Neurosurg Soc 2013; 54: 47-49 2013.
- 11) Ghosh PS ve ark ,Cerebral venous sinus thrombosis in a child with iron-deficiency anemia. Acta Neurol Belg 2014; 114: 131-132.
- 12) Karakurum G ve ark, Isolated inferior sagittal sinus thrombosis caused by a rare combination of elevated lipoprotein (a) and iron deficiency anemia Neuroscience (Riyath)2012; 17:374-377.

- 13) Basak R ve ark, Stroke in the young: relationship with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Mymensingh Med J* 2008;17:74-77.
- 14) Saxena K ve ark, Fatal stroke in a child with severe iron deficiency anemia and multiple hereditary risk factors for thrombosis. *Clin Pediatr* 2005;44:175-180.
- 15) Ogata T ve ark, Cerebral venous thrombosis associated with iron deficiency anemia. *Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2008; 17: 426-428.
- 16) Chang LY Association between Ischemic Stroke and Iron-Deficiency Anemia: A Population-Based Study *Rev Neurol* 1990;60:146-14.
- 17) Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, Derdeyn CP. Karotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke*. 1996 May;27(5):1002-5.
- 18) Imai E et al Branch Retinal Artery Occlusion: A Complication of Iron-Deficiency Anemia in a Young Adult with a Rectal Carcinoid. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 141-144.
- 19) Kirkham TH ve ark, Central retinal vein occlusion complicating iron deficiency anaemia. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 777-780.
- 20) Kacer B ve ark, Central retinal vein occlusion and nonarteritic ischemic optic neuropathy in 2 patients with mild iron deficiency anemia. *Ophthalmologica* 2001; 215:128-131.
- 21) Nagai T, Komatsu N, Sakata Y, Miura Y, Ozawa K. Iron deficiency anemia with marked thrombocytosis complicated by central retinal vein occlusion. *Intern Med*. 2005 Oct;44(10):1090-2.
- 22) Saba Hussain . Hemostasis and thrombosis: Practical guidelines in clinical management. 1st edition. United Kingdom: Wiley-Blackwell , 2014: 1-27.
- 23) Bennett PC1, Silverman SH, Gill PS, Lip GY. Peripheral arterial disease and Virchow's triad. *Thromb Haemost*. 2009 Jun;101(6):1032-40 .
- 24) Srinivasa V, Gilbertson IL, Bhavani-Shankar K. Thromboelastography: Where Is It and Where Is It Heading? *Int Anesthesiol Clin*. 2001;39(1):35-49.
- 25) Mallett SV, Cox JA. Thromboelastography. *Br J Anaesth* 1992;69:307-313.

- 26) Turpini R, Stefanini M. The nature and mechanism of the hemostatic breakdown in the course of experimental hemorrhagic shock. *J Clin Invest* 1959;38:53-65.
- 27) Bartal M, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Iron deficiency anemia: recovery from in vitro oxidative stress. *Acta Haematol.*1993;90:94-8.
- 28) Ifere G, Ifon E, Ebong P, Umoh I. Abnormalities in adenosine triphosphatase of the erythrocyte membrane in iron deficiency anaemia. *J Trace Elem Med Biol* 1996;10: 185-188.
- 29) Diaz-Castro J, Alferez MJ, Lopez-Aliaga I, Nestares T, Granados S, Barrionuevo M, et al. Influence of nutritional iron deficiency anemia on DNA stability and lipid peroxidation in rats. *Nutrition.* 2008 Nov-Dec;24(11-12):1167-73.
- 30) Hacıhamdioğlu D. Koruyucu dozda demir alan sağlıklı çocuklarda antioksidan sistemlerin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, 2007, Ankara .
1. 31) Isler M, Delibas N, Guclu M, Gultekin F, Sutcu R, Bahceci M, Kosar A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities. *Croat Med J.* 2002 Feb;43(1):16-9.
- 31) Tekin D, Yavuzer S, Tekin M, Akar N, Cin Ş. Possible effects of antioxidant status on increased trombosit aggregation in childhood iron-deficiency anemia. *Ped Int* 2001;43:74-77.
- 32) Kürekçi AE, Atay AA, Sarıcı SU, Zeybek C, Köseoğlu V, Ozcan O. Effect of iron therapy on the whole blood trombosit aggregation in infants with iron deficiency anemia. *Thromb Res.* 2000 Mar 1;97(5):281-5.
- 33) Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol.* 1999 Aug;106(2):270-80.
- 34) Fairbanks V.F., Beutler E. William's Hematology, New York, 5th edition, Mc Graw-Hill, 1995;369-380.
- 35) Britenham G. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. In *hematology, basic principles and practice* 3 nd Ed. New York Churchill Livingstone, 2000; pp: 397-428.

- 36) Yıldız İ, Yüksel L. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 1 ed, İstanbul, Eksen Yayınları, 1996; 611-616.
- 37) Akarsu S, Kılıc M, Yılmaz E, Aydın M, Taşkın E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. *Acta Haematol.* 2006; 116: 46-50.
- 38) McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolf A A. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science.* 2001; 291: 1755–1759.
- 39) Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000; 275:19906–19912.
- 40) Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2009.
- 41) Parkkila, S, Niemela, O, Britton, RS, Fleming, RE. Molecular Aspects of Iron Absorption and HFE Expression. *Gastroenterology* 2001; 121:1489.
- 42) Zoller H, Pietrangelo A, Vogel W. Duodenal metal-transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary hemochromatosis. *Lancet* 1999; 353:2120-3.
- 43) Dunn L, Rahmanto Y, Richardson D. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 93-100.
- 44) Ponka P., Beaumont C., Richardson D.R., Function and regulation of transferrin and ferritin, *Semin. Hematol.*, 35, 35-54, 1998.
- 45) Beutler E. Iron storage disease: facts, fiction and progress. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 140-147.
- 46) Nancy C, Andrews, Christica K, Ullrich and Mark D. Fleming. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5.th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 424-452.
- 47) Fairbanks V. Iron metabolism. Beutler E, Beutler E. William's Hematology. 5th Edition, New York: Mc Graw-Hill, 1995: 369-380.

- 48)** Krebs NF. Dietary zinc and iron sources, physical growth and cognitive development of breastfed infant. *The Journal of Nutrition*. 2000; 130:358-360.
- 49)** Boutry, M, Needlman, R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics*. 1996; 98:1138.
- 50)** Huebers H, Csiba E, Huebers E, Finch CA. Molecular advantage of diferric transferin in delivering iron to reticulocytes: a comparative study. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1985 Jun;179(2):222-6.
- 51)** Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol*. 1999 Aug;106(2):270-80.
- 52)** Tunç B. Çocuklarda Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2008;2(2):43-57.
- 53)** Enomoto M, Kohmoto M, Arafa UA, et al. (2007). "Plummer-Vinson syndrome successfully treated by endoscopic dilatation". *J. Gastroenterol. Hepatol*. 22.
- 54)** Robin KO, Robert DC. Diseases of the Blood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2004.
- 55)** Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7381-7385.
- 56)** Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961;31:532-46.
- 57)** Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:158–165.
- 58)** Sarici SU, Serdar MA, Dundaroz MR, Unay B, Akin R, Deda G, Gokcay E. Brainstem auditory-evoked potentials in iron-deficiency anemia. *Pediatr Neurol*. 2001; 24: 205- 208.
- 59)** Pollitt E. The developmental and probabilistic nature of the functional consequences of iron-deficiency anemia in children. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2): 669S-75S.

- 60)** Stoltzfus, RJ, Kvalsvig, JD, Chwaya, HM, Montresor, A. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 323:1389.
- 61)** Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma Nöbetli Çocuklarda Demir Tedavisinin Önemi. *Ege Pediatri Bülteni*. 2003;10(2):61-4.
- 62)** Bhaskaram P, Prasad JS, Krishnamachari KA. Anemia and immune response. *Lancet*. 1977; 1: 1000.
- 63)** Beard J, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 813-819.
- 64)** Doğru D, Öztürk R. Anemili hastaya yaklaşım. *Katkı pediatri dergisi* .1995;16:251.
- 65)** Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Elsevier Inc, 5th edition, 2011.
- 66)** Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 599-622.
- 67)** Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin North Am*. 2002 Oct;49(5):893-909.
- 68)** Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J InternMed*. 1989; 226: 349- 355.
- 69)** Stoltzfus R.J., Dreyfuss M.L., Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG)/WHO/UNICEF, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1998.
- 70)** S.Anak, AydoğanG. *Pediatric Hematoloji*, Istanbul tıp kitapevi, 2001.sf :415-424.
- 71)** Philip C. Bennett P , Silverman S; Paramjit S,Gregory Y. Peripheral arterial disease and Virchow's triad iThromb. Haemost.Thromb Haemost 2009 Jun;101(6):1032-40.
- 72)** Chung I, Lip G.Virchow's Triad Revisited: Blood Constituents,Pathophysiol Haemost Thromb 2003/2004; 33: 449-454.

- 73) Gordon D. L, Virchow's Triad Revisited: Abnormal Flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 455-457.
- 74) Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JJ. The normal thromboelastogram and its interpretation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1995; 21: 7-13.
- 75) Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 301-10.
- 76) Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA, Lyons GR, Columb MO. Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg* 2000; 91: 1279-81.
- 77) Vig S, Chitolie A, Bevan DH, Halliday, Dormandy J. Thromboelastography: a reliable test? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:555-561
- 78) http://www.slideshare.net/changezkn/teg-5000presentation?next_4slideshow=4 .
- 79) Thakur M, Ahmed AB. A Review of Thromboelastography. *Int J Periop Ultrasound Appl Technol* 2012;1(1):25-29.
- 80) http://www.slideshare.net/aritimohan/coagulation-and-teg?next_slideshow=1.
- 81) Bolliger D, Seeberger M. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation. *Management and Transfusion Practice*. *Transfusion Medicine Reviews*, Vol 26, No 1 (January), 2012: pp 1-1.
- 82) Bjoraker DG. The thromboelastograph D coagulation analyzer. *Anesthesiol Rev*. 1991;18(4):34-40.
- 83) Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JJ. The normal thromboelastogram and its interpretation. *Semin Thromb Hemostas*. 1995;21 (4 Suppl):7-13.
- 84) Scarpelini S1, Rhind SG. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Dec;42(12):1210-7. Epub 2009 Oct 30.
- 85) Arcelus JJ, Traverso CI, Caprini JA. Thromboelastography for the assessment of hypercoagulability during general surgery. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21 (4 Suppl):21-26.

- 86)** Mallett SV, Cox JA. Thromboelastography. Br J Anaesth 1992;69:307-313.
- 87)** Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. Clin Lab Haematol 2005; 27: 81-90.
- 88)** Hobson AR, Agarwala RA, Swallow RA, Dawkins KD, Curzen NP. Thromboelastography: Current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. Trombosits. 2006;17:509-518.
- 89)** Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD. Thromboelastography as an indicator of postcardiopulmonary bypass coagulopathies. J Clin Monit. 1987;3:25-30.
- 90)** Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun S, Richter J. The predictive value of modified computerized thromboelastography and trombosit function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. Anesth Anlag. 2003;96:51
- 91)** Adamas M, Ward C, Thom J, ve ark. Emerging Technologies in Hemostasis Diagnostics: A report from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis emrging Technologies group. Semin Thromb Hemost. 2007;33:226-234.
- 92)** M. Franchini, G. Targher, M. Montagnana, and G. Lippi. Iron and thrombosis. Ann Hematol. 2008 Mar;87(3):167-73.
- 93)** Hung S, Lin H, Chung S Association between venous thromboembolism and iron-deficiency anemia: a population-based study. Blood Coagul Fibrinolysis 2015; 26: 368-372.
- 94)** Imai E, Kunikata H, Udono T. Branch retinal artery occlusion: a complication of iron-deficiency anemia in a young adult with a rectal carcinoid. Tohoku J. Wxp. Med, 2004 (203);141-144.
- 95)** Kirkham TH ve ark. Central retinal vein occlusion complicating iron deficiency anaemia. Br J Ophthalmol 1971; 55: 777-780.
- 96)** Shibuya Y ve ark, Central retinal vein occlusion in a patient with anorexia nervosa. Am J Ophthalmol 1995; 119:109-110.

- 97)** Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, Derdeyn CP. Carotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis Stroke. 1996 May;27(5):1002-5.
- 98)** Chang YL¹, Hung SH², Ling W³, Lin HC⁴, Li HC⁵, Chung SD. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. PLoS One. 2013 Dec 9;8(12):e82952.
- 99)** Dincol K, Aksoy M. Iron deficiency and thrombocytosis. Arch Intern Med. 1974 Jun;133(6):1070-1.
- 100)** Baldwin JG Jr, Sellers GA. Profound thrombocytosis in a patient with iron-lack anemia. South Med J 1983;76:662-3.
- 101)** Heller DS, Pervez NK, Kleinerman J. Fatal cerebrovascular thrombosis in a young woman: an unusual complication associated with hypochromic anemia and thrombocytosis following surgery. Mt Sinai J Med 1988;55:318.
- 102)** Nagai T. Iron deficiency anemia with marked thrombocytosis complicated by central retinal vein occlusion. Intern Med. 2005 Oct;44(10):1090-2. (500).
- 103)** Toprak S, Tek İ , Karakuş S, Gök N, Nazmiye Kurşun N. Does Reactive Thrombocytosis Observed in Iron Deficiency Anemia Affect Plasma Viscosity? Turk J Hematol 2012; 29: 248-253.
- 104)** Harrison's Internal Medicine. 13 th ed. New York: McGraw Hill; 1994. p. 1757-64.
- 105)** Wales RT, Martin EA. Arterial bruits in anaemia. Br J Med 1963;2:1444.
- 106)** Gareeboo H. Severe anaemia as a cause of cranial bruit in adults. Br Med J. 1968 Feb 3;1(5587):294.
- 107)** Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. Clin Nephrol. 2000 Feb;53(1 Suppl):S1822.
- 108)** Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. Biol Trace Elem Res. 2003 Winter;96(1-3):117-23.

- 109)** Coghetto Baccin A, Lauerman Lazzaretti L, Duarte Martins Brandao V, Manfredini V, Peralba MC, Silveira Benfato M. Oxidative stress in older patients with iron deficiency anaemia. *J Nutr Health Aging*. 2009 Oct;13(8):666-70.
- 110)** Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;96:117-23.
- 111)** Isler M, Delibas N, Guclu M, Gultekin F, Sutcu R, Bahceci M, Kosar A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities. *Croat Med J*. 2002;43:16-9.108.
- 112)** Perona G, Cellerino R, Guidi GC, Moschini G, Stievano BM, Tregnaghi C. Erythrocytic glutathione peroxidase: its relationship to plasma selenium in man. *Scand J Haematol* 1977;19:116-20.
- 113)** Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity. A possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anemia. *ScandHaematol* 1976;17:111-6.
- 114)** Yetgin S, Gonenc C, Cigdem A. Neutrophil glutathione peroxidase activity in iron deficiency anaemia. *Scand J Haematol*. 1986;36:58-60.
- 115)** Meral A, Tuncel P, Surmen-Gur E, Ozbek R, Ozturk E, Gunay U. Lipid peroxidation and antioxidant status in beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17:687-93.
- 116)** Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol*. 1998;30:12-5.
- 117)** Jansson LT, Perkkio MV, Willis WT, Refino CJ, Dalman PR. Red cell superoxide dismutase is increased in iron deficiency anemia. *Acta Haematol*.1985;74:218-21.
- 118)** Acharya J, Punchard NA, Taylor JA, Thompson RP, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. *Eur J Haematol*.1991;47: 287-91.
- 119)** Yetgin S, Hincal F, Basaran N, Ciliv G. Serum selenium status in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol*.1992;88:185-8.

- 120)** Venugopal SK1, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002 Sep 17;106(12):1439-41.
- 121)** Park K-H, Park WJ. Endothelial dysfunction: Clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*.2015; 30: 1213-1225.
- 122)** Battelli MG1, Polito L2, Bolognesi A3. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):562-7.
- 123)** Kurt P. β -Talasemi major ve β -talasemi intermedia olgularında hemostatik ve trombotik profilin tromboelastografi ile değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi,2009, Antalya.
- 124)** Koca E. Reaktif ve klonal trombositozda hemostaza global bir bakış: Tromboelastografi yöntemiyle analiz ve karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, 2007, Ankara.
- 125)** Kang YG, Martin DJ, Marquez J ve ark. Intra-operative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*. 1985;64:888-896.
- 126)** Polette A1, Blache D. Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion, calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat trombosit. *Atherosclerosis*. 1992 Oct;96(2-3):171-9.
- 127)** Bilic E, Amino acid sequence homology of thrombopoietin and erythropoietin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Aug;25(8):675-6.
- 128)** ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1580–90.
- 129)** Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, 2014, s1-7.