



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE KANAMA ÖYKÜSÜ OLAN
HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN TROMBOSİT FONKSİYON
BOZUKLUĞUNA ETKİSİ**

Dr. Esra ÇAYIR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE KANAMA ÖYKÜSÜ OLAN
HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN TROMBOSİT FONKSİYON
BOZUKLUĞUNA ETKİSİ**

Dr. Esra ÇAYIR

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. Pınar TARKUN

KOÜ GOKAEK-2018/30.10. 2018/283

2019

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında bana her zaman yardımcı olan, değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan, ayrıca tecrübe ve bilgi birikimiyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Pınar TARKUN'a en samimi ve içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecimde bana her türlü yardım ve ilgilerini eksik etmeyen KOÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD tüm hocalarıma, yandal uzmanlık asistanlığı yapan abi ve ablalarım ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Bu tezi hazırlarken çalışmamda yardımcı olan biyokimya asistanı Sayın Esra ACAR'a, hematoloji laboratuvarı çalışanlarından Sayın İlknur ÇAĞLAR ve Sayın Gülcan TORGUT'a desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm hayatım boyunca her türlü zahmet ve sıkıntılarında bana yardım eden ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tanıştığım ilk günden beri desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve bu tezi hazırlarken de desteğini fazlasıyla bana hissettiren sevgili eşim Berat Furkan ÇAYIR'a en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi gönderiyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.DEMİR EKSİKLİĞİ VE ANEMİ.....	2
2.1.1.Anemi Tanımı ve Önemi.....	2
2.1.2.Anemi Prevalansı.....	2
2.1.3.Anemilerin Sınıflandırılması.....	3
2.1.3.Demir Eksikliği Anemisi.....	6
2.1.3.1.Demir Metabolizması.....	6
2.1.3.4. Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyolojisi.....	15
2.1.3.3.Demir Eksikliği Anemisi Patofizyolojisi.....	15
2.1.3.5.Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisi.....	16
2.1.3.6.Demir Eksikliği Anemisinde Klinik.....	18
2.1.3.7.Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı.....	20
2.1.3.8.Demir Eksikliği Anemisi Oluşma Evreleri.....	22
2.1.3.9.Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısı.....	24
2.1.3.10.Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi.....	25
2.2.TROMBOSİT FONKSİYONLARI VE HEMOSTAZ.....	28
2.2.1.Trombositler.....	28
2.2.1.1.Trombositlerin Yapısı.....	28
2.2.1.2.Trombosit Aktivasyonu.....	32
2.2.1.3.Trombosit Fonksiyonları.....	35
2.2.2.3.1.Trombosit Adezyonu (Tutunması).....	36
2.2.2.3.2.Trombosit Şekil Değişikliği.....	36
2.2.2.3.3.Trombosit Salıverme (Release) Reaksiyonu.....	37
2.2.2.3.4.Trombosit Kümeleşmesi (Agregasyonu).....	37
2.2.2.3.5.Prokoagülan Aktivite.....	38
2.2.2.Hemostaz.....	39
2.2.2.1.Primer Hemostaz.....	40

2.2.2.2.Sekonder Hemostaz	43
2.2.2.3.Antikogulan (Pıhtı Önleyici) Sistem	47
2.2.2.4.Fibrinololitik (Pıhtı Eritici) Sistem.....	47
2.2.3.Trombosit Fonksiyon Testleri	49
2.2.3.1.Periferik Yayma ve Trombosit sayımı	50
2.2.3.2.Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	51
2.2.3.3.Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)	51
2.2.3.4.Kanama Zamanı (KZ).....	52
2.2.3.5.Trombosit Fonksiyon Testi (Platelet Function Analyzer) (PFA-100):.....	52
2.2.3.6.Agregometre	54
2.2.3.7.Trombosit Yüzey İşaretlerinin Akım Sitometrisi İle Ölçülmesi	58
2.2.3.8.Tromboelastografi	58
2.2.4.Trombosit fonksiyon bozuklukları.....	59
2.2.4.1.Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları	59
2.2.4.1.1.Glanzman Trombastenisi	60
2.2.4.1.2.Bernard Soulier Sendromu.....	61
2.2.4.1.3.Von Willebrand Hastalığı	62
2.2.4.1.4.Trombosit Sekresyon (Granül İçeriğinin Salınımı) Bozuklukları	63
2.2.4.1.5.Sinyal İletim Yolu Bozuklukları.....	64
2.2.4.1.5.Tromboksan Sentez Bozuklukları.....	65
2.2.4.2.Edinsel Trombosit Bozuklukları.....	65
2.2.4.2.1.Böbrek Yetmezliği	65
2.2.4.2.2.Karaciğer Hastalığı	66
2.2.4.2.3.Paraproteinemiler.....	67
2.2.4.2.4.Miyeloproliferatif Hastalıklar	67
2.2.4.2.5.Kardiyopulmoner Bypass cerrahisi.....	67
2.2.4.2.6.İlaçlar	68
2.3.DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU.....	70
3.GEREÇ VE YÖNTEM	72
3.1.Hasta Grubu Seçimi	72
3.2.Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı	74
3.3.Yöntem.....	74
3.4.İstatistiksel Yöntem	74

4.BULGULAR	75
5.TARTIŞMA	84
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	92
7.ÖZET	94
8.ABSTRACT	96
9.KAYNAKÇA	98



Tablolar Dizini

Tablo 1: Anemilerin morfolojik sınıflandırılması	4
Tablo 2: Anemilerin etiyopatogenik sınıflandırılması.....	4
Tablo 3: Demir eksikliği anemisinde etiyolojik faktörler	17
Tablo 4: Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkisi	18
Tablo 5: Demir eksikliğini oluşum evreleri.....	23
Tablo 6: Hipokrom mikrositer anemi yapan nedenler	24
Tablo 7: Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı.....	25
Tablo 8: DEA’da tedaviye cevap süresi	26
Tablo 9 : Trombosit granülleri ve içerikleri	31
Tablo 10: Pıhtılaşma işlevi	40
Tablo 11: Kan pıhtılaşma proteinlerinin adlandırılması ve özellikleri.....	46
Tablo 12: Pıhtılaşma faktörlerinin sınıflandırılması.....	46
Tablo 13 :Trombosit fonksiyon testleri	49
Tablo 14: Kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları.....	59
Tablo 15: Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları	65
Tablo 16: Trombosit fonksiyonlarını etkileyebilen ilaçlar	68
Tablo 17: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının genel özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması	76
Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarının kanama parametreleri ve trombosit fonksiyon testlerinin ortalama/ortanca değerlerinin karşılaştırılması	78
Tablo 19: Hasta grubunun demir tedavi öncesi ve sonrası anemi parametrelerinin karşılaştırılması.....	80
Tablo 20: Hasta gruplarının demir tedavi öncesi ve sonrası kanama parametreleri ve trombosit fonksiyon testlerinin değerlerinin karşılaştırılması	81
Tablo 21: Hasta gruplarının tedavi sonrasında kanamanın azalıp azalmadığına göre kanama parametrelerinin karşılaştırılması.....	83

Şekiller Dizini

Şekil 1: Demir döngüsü	7
Şekil 2: Demirin intestinal lümeninden enterosite girişi ve plazmaya verilşi	9
Şekil 3: Transferrin tarafından demirin hücre içine alınışı.....	11
Şekil 4: Hepsidin tarafından demir alınımının düzenlenmesi	13
Şekil 5: Hücre demir hemostaz modeli.....	14
Şekil 6: Trombositlerin organel ve granül içerikleri	30
Şekil 7: Trombosit aktivasyonu sırasında gelişen olaylar	34
Şekil 8: Trombositlerdeki pozitif geri besleme düzenleyici mekanizma	35
Şekil 9: Trombositlerin adezyon (tutunma), aktivasyon, sentez, sekresyon (içeriğin salınımı), agregasyon (kümeleşme) ve koagülan aktivitelerinin şematik gösterimi	39
Şekil 10 : Primer hemostaz mekanizması.....	41
Şekil 11: Trombosit tutunması ve kümeleşmesi.....	43
Şekil 12: Pıhtılaşma kaskadı.....	45
Şekil 13: Primer ve sekonder hemostazın pıhtı önleyici sistem ile birlikteliği	48
Şekil 14: PFA-100 test sonuçlarının yorumlanması.....	54
Şekil 15: Optik agregometre prensibinin şematik gösterimi	56
Şekil 16: ADP, epinefrin, kollajen, ristosetin kümeleşme grafikleri.....	57
Şekil 17: Tromboelastografi şematik eğrisi.....	59
Şekil 18: Trombosit agregasyon testlerinin yorumu için algoritma	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA :	Araşidonik asit
ADP:	Adenozin difosfat
aPTT :	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT-III :	Anti-trombin 3
ATP :	Adenozin trifosfat
β-TG :	Beta tromboglobulin
Ca ⁺⁺ :	Kalsiyum iyonu
cAMP :	Siklik adenozin monofosfat
CHr :	Retikülosit hemoglobini
CRP :	C reaktif protein
DCYTB :	Duodenal sitokrom B
DEA :	Demir eksikliği anemisi
DİK :	Yagın damar içi pıhtılaşması (Dissemine intravasküler koagülasyon)
dL :	Desilitre (10 ⁻¹ Litre)
DMT-1 :	Divalent metal-iyon taşıyıcı 1
DNA :	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA :	Etilendiamin tetraasetik asit
Eps :	Endoperoksit
Fe ⁺² :	+2 değerlikli (ferröz) demir
Fe ⁺³ :	+3 değerlikli (ferrik) demir
FEP :	Serbest eritrosit protoporfirini
fL :	Femtolitre (10 ⁻¹⁵ Litre)
g :	Gram
GİS :	Gastrointestinal sistem
GP :	Glikoprotein
GTP :	Guanozin trifosfat
Hgb :	Hemoglobin
HCP-1 :	Hem taşıyıcı protein 1 (Hem carrier protein 1)
HMWK :	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
HO :	Hem oksijenaz
HRI :	Hem düzenlenmiş transkripsiyonel inhibitör (Heme regulated transcriptional inhibitor)

HÜS :	Hemolitik üremik sendrom
IM :	İntramüsküler
IRE :	Demir cevaplı elementler (İron responsive elements)
IRP :	Demir düzenleyici protein (İron regulatory protein)
ITP :	İdiopatik trombositopenik purpura
IV :	İntravenöz
kg :	Kilogram
lt :	Litre
mcg :	Mikrogram (10^{-6} gram)
MCH :	Ortalama eritrosit içi hemoglobin (Mean corpuscular hemoglobin)
MCHC :	Ortalama eritrosit içi hemoglobin yoğunluğu (Mean corpuscular hemoglobin concentration)
MCV :	Ortalama kırmızı hücre hacmi (Mean corpuscular volume)
mL :	Mililitre (10^{-3} Litre)
mg :	Miligram (10^{-3} gram)
MPV :	Ortalama trombosit hacmi
mRNA :	Mesajcı RNA (Messenger RNA)
μ g :	Mikrogram (10^{-6} gram)
μ m :	Mikrometre (10^{-6} metre)
NAD :	Nikotinamid adenin dinükleotit
ng :	Nanogram (10^{-9} gram)
NO :	Nitrik oksit
NSAİ :	Non-steroidal antiinflamatuvar
OCS :	Açık kanallar sistemi (Open canalicular system)
PAF :	Trombosit aktive edici faktör
PAI :	Plazminojen aktivatör inhibitör 1
PAR1 :	Proteaz aktive edilmiş reseptör (Protease-activated receptor 1)
PDGF :	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet Derivated Growth Factor)
PDW :	Trombosit dağılım genişliği
PF-4 :	Trombosit faktör-4
PFA-100 :	Trombosit fonksiyon testi (Platelet Function Analyzer) 100
pg :	Pikogram (10^{-12} gram)
PGE2 :	Prostaglandin E2
PGI2 :	Prostasiklin

PPP :	Trombositten fakir plazma (Platelet poor plasma)
PRP :	Trombositten zengin plazma (Platelet rich plasma)
PT :	Protrombin zamanı
RCoF :	Ristostetin kofaktörü
RDW :	Eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width)
RIPA :	Ristostetin ile uyarılmış trombosit kümeleşmesi (Ristocetin-induced platelet aggregation)
RNA :	Ribonükleik asit
STEAP 3 :	Six-transmembran epithelial antigen of prostate 3
sTfR :	Serum transferrin reseptörü
TAFI :	Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü
TDBK :	Total demir bağlama kapasitesi
TEG :	Tromboelastografi
TF :	Doku faktörü (Tissue factor)
Tf :	Transferrin
TFPI :	Doku faktörü yolu inhibitörü (Tissue factor pathway inhibitor)
TfR :	Transferrin reseptörü
TGF- β :	Transforming büyüme faktörü β (Transforming Growth Factor β)
t-PA :	Doku plazminojen aktivatörü
TRAP :	Trombin-reseptör aktive edici peptid
TS :	Transferrin saturasyonu
TT :	Trombin zamanı
TTP :	Trombotik trombositopenik purpura
TXA2 :	Tromboksan A2
u-PA :	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
UV :	Ultraviyole
vWF :	Von Willebrand faktör
vWH :	Von Willebrand hastalığı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen nutrisyonel anemidir. Demirin çeşitli metabolik ve enzimatik süreçlerde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir ve trombositler için de önemli bir unsurdur (1).

Demir hemoglobine ek olarak myoglobin, sitokrom, katalaz, peroksidaz gibi bazı protein ve enzimlerde bulunur. Demir eksikliği anemisi (DEA) bu enzim ve proteinlerin biyolojik fonksiyonlarının bozulduğu bir hastalıktır (2) (3).

Trombositler primer hemostazın ana elemanıdır ve hemostazda görevli birkaç enzim bulundurmaktadır. Bu enzimlerin bazıları demir içerir. Bu nedenle, bazı trombosit fonksiyonlarının DEA'dan etkilenebileceği beklenebilir (4) (5) (6).

Trombosit kümeleşmesi, kan damarlarının bütünlüğü hasar gördüğünde veya endotelde endojen bir yaralanma olduğunda meydana gelir. Trombosit oluşumunda ve hemostazda bazı eser element içeren enzimlerin önemli fonksiyonları vardır. Bu elementlerden birisi demirdir (7).

Demir, p47 proteininin (pleckstrin) fosforilasyonuna etki etmektedir (trombositte protein kinaz C'nin bir substratı) (8). Demir eksikliği, trombositlerin aşırı üretimini inhibe eder ve bu nedenle trombopoezi etkiler. DEA olgularında trombosit sayısındaki değişiklikler bildirilmiştir (9) (10).

DEA'nın değişken trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği ve bunun demir tedavisi ile tersine çevrilebileceği bildirilmiştir ve trombositlerin demir içeren enzimlerin fonksiyonlarındaki değişikliklerde rol oynayabileceği düşünülmeye rağmen, bu bozukluğun ana nedeni açık değildir (11).

Bu çalışmanın amacı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniklerine başvuran demir eksikliği anemisi ve kanama öyküsü olan hastaların kanama zamanı ve trombosit kümeleşme testleri ile trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini; demir destek tedavisi ardından trombosit fonksiyonları ve kanama bulgularının değişimini ve demir tedavisinin bu değişimlere etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DEMİR EKSİKLİĞİ VE ANEMİ

2.1.1.Anemi Tanımı ve Önemi

Anemi, eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobin miktarının kişinin yaşı ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur (12). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kriterlerine göre anemi; 15 yaşın üstündeki erkeklerde hemoglobinin 13 g/dl'nin altında, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl'nin altında, gebe kadınlarda 11 g/dl'nin altında olmasıdır (13).

Aneminin bir hastalıktan ziyade vücuttaki bazı olayların belirtisi olduğunu bilmek önemlidir. Aneminin en kolay tanımı, kişinin hemoglobin ve hematokrit değerlerinin o yaş ve cinsiyet için ortalamadan iki standart sapma aşağıda olmasıdır (14). DSÖ'nün raporlarına göre dünya nüfusunun yaklaşık %25-30'unun anemik olduğu bildirilmektedir (15). Yaş ve cinsiyet dışında, sosyoekonomik düzey, ırk, yaşanılan bölgenin rakımı, plazma hacim değişiklikleri gibi çeşitli faktörler hemoglobin ve hemotokrit değerlerinde bireysel değişikliklere neden olabilir (16).

2.1.2.Anemi Prevalansı

DSÖ'nün verilerine göre erişkinlerde anemi sıklığı tüm dünyada %24.8'dir ve yaklaşık bir milyar 62 milyon kişi anemiktir. Erkeklerde bu oran %12.7, kadınlarda %30.2 olarak belirtilmiştir. Anemi prevalansı okul öncesi çocuklarda %47.4, gebe kadınlarda %41.8, gebe olmayan kadınlarda %30.2'dir. Okul öncesi 293 milyon çocuk, 56 milyon gebe kadın, 468 milyon gebe olmayan kadın etkilenmektedir (17).

Anemi sıklığı ile ilgili ülkemizde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Birsen Karaca Saydam ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış olduğu çalışmada kadınlarda anemi prevalansı %27,8 olarak belirlenmiştir. Anemi tanısı alan bu kadınların %56'sında demir eksikliği, %37,1'inde demir eksikliği anemisi, %6,9'unda şiddetli anemi olduğu saptanmıştır. Tüm kadınlar için bu oranlar sırasıyla %15.6, %10.9, %1.9'dur (20).

Dilek ve arkadaşlarının Van ilinde toplam 642 hastayı (168'i erkek ve 474'ü kadın) kapsayan çalışmada anemi prevalansı %15.9 (kadınlarda %17.3, erkeklerde %11.9) olarak saptanmıştır (18).

Memişoğulları ve arkadaşlarının 2187 olguyu incelediği çalışmada anemi prevalansı %25.8 (565 olgu) olarak saptanmıştır (19).

2.1.3. Anemilerin Sınıflandırılması

Eritrosit ve/ veya hematokrit düzeyi normal referans aralığında olan insanlarda, yapım ile yıkım denge halindedir. Bu denge yıkım lehine veya yapım aleyhinde bozulduğu zaman anemi ortaya çıkmaktadır. Anemiler oluşum mekanizmalarına göre morfolojik ve etiyopatogenetik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir. Morfolojik sınıflandırma, tam kan sayımının bir bileşeni olan “ortalama eritrosit hacmi (MCV, mean corpuscular volume)” temel alınarak yapılan bir sınıflandırma çeşididir. Periferik yayma ile eritrosit boyutu değerlendirilerek de yapılır. Morfolojik olarak anemiler üç sınıfa ayrılır. Bu sınıflar mikrositer anemiler, normositer anemiler ve makrositer anemilerdir (20). Anemilerin morfolojik sınıflaması tablo 1’de, etiyopatolojik sınıflaması tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 1: Anemilerin morfolojik sınıflandırılması (20)

Mikrositer Anemiler (MCV < 80 fL)	Normositer Anemiler (MCV 80-100 fL)	Makrositer Anemiler (MCV >100 fL)
Demir eksikliği anemisi	Kronik hastalık anemisi	B12 vitamini eksikliği
Talasemiler	Demir eksikliği anemisinin erken dönemi	Folik asit eksikliği
Bakır eksikliği	Posthemorajik anemi	Hereditör orotik asidüri
Kurşun zehirlenmesi	Talasemi dışındaki hemoglobinopatiler	Miyelodisplastik sendrom
Sideroblastik anemiler	Endokrin hastalıklardaki anemiler (hipotiroidizm, hipertiroidizm, panhipopituitarizm, Addison hastalığı)	Aplastik anemi
Kronik inflamasyon	Böbrek ve karaciğer yetmezliği anemisi	Hipotiroidi
Bazı hemoglobinopatiler	Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemi (Lösemi, miyelofibroz, solid organ metastazı)	Karaciğer hastalığı
Hemoglobin E taşıyıcılığı	Kemik iliği yetmezliği hastalıkları (Aplastik anemi, miyelodisplastik sendromlar)	Diamond-Blackfan sendromu
		Artmış eritopoez
		Obstrüktif ikter
		Diseritropoetik anemiler
		Down sendromu
		Hemolitik anemiler

MCV: Mean corpuscular volüme fL: Femtolitre

Tablo 2: Anemilerin etiopatogenik sınıflandırılması (21)

<p>1) Kan Kaybı:</p> <p>* Akut kanamaya bağlı meydana gelen anemi</p> <p>A.Belirgin kanamalar</p> <ul style="list-style-type: none"> -Travma -Melena -Hematemez
--

- Menometroraji
- B.Gizli kanamalar
 - Yavaş kanayan ülser
 - Tümörler
- C.İndüklenmiş kanamalar
 - Aşırı tanısal tetkikler
 - Hemodiyaliz
 - Aşırı kan donasyonu
 - Cerrahi müdahaleler

2) Eritrosit Yapımında Azalma:

- A- Hemoglobin yapımında bozukluk (mikrositik anemiler)
 - a. Demir eksikliği anemisi
 - b. Talasemiler
 - c. Sideroblastik anemiler
 - d. Kurşun zehirlenmesi
- B- DNA yapımında bozukluk (megaloblastik anemiler)
 - a. B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler
 - b. Folik asit eksikliğine bağlı anemiler
 - c. Diğerleri
- C- Pluripotent kök hücrede bozuklukları
 - a. Aplastik anemi
 - b. Lösemi
 - c. Myelodisplastik sendromların anemisi
- D- Eritroid kök hücrede bozukluk
 - a. Saf kırmızı dizi aplazisi
 - b. Kronik böbrek yetmezliği anemisi
 - c. Endokrin hastalıklarda görülen anemiler
 - d. Konjenital diseritropoetik anemiler
- E- Eritropoetik regülasyonda bozukluk
 - a. Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler
- F- Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalarla meydana gelen anemiler
 - a. Kronik hastalıklar anemisi
 - b. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler
 - c. Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler (demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışında)

3) Eritrosit Yıkımında Artma:

- Bu başlık altında bulunan anemiler hemolitik anemi çeşitleridir. Hemolitik anemilerde kompanzasyona rağmen yıkım yapımdan fazladır.
- Hemolitik anemiler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir:
 - * İntrakorpuskuler (eritrosit içi) ve ekstrakorpuskuler (eritrosit dışı) hemolitik anemiler
 - * Doğumsal ve edinsel hemolitik anemiler
 - * İntravasküler ve ekstravasküler hemolitik anemiler
 - * Akut/ kronik hemolitik anemiler
 - * İmmün/ nonimmün hemolitik anemiler

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

2.1.3.Demir Eksikliği Anemisi

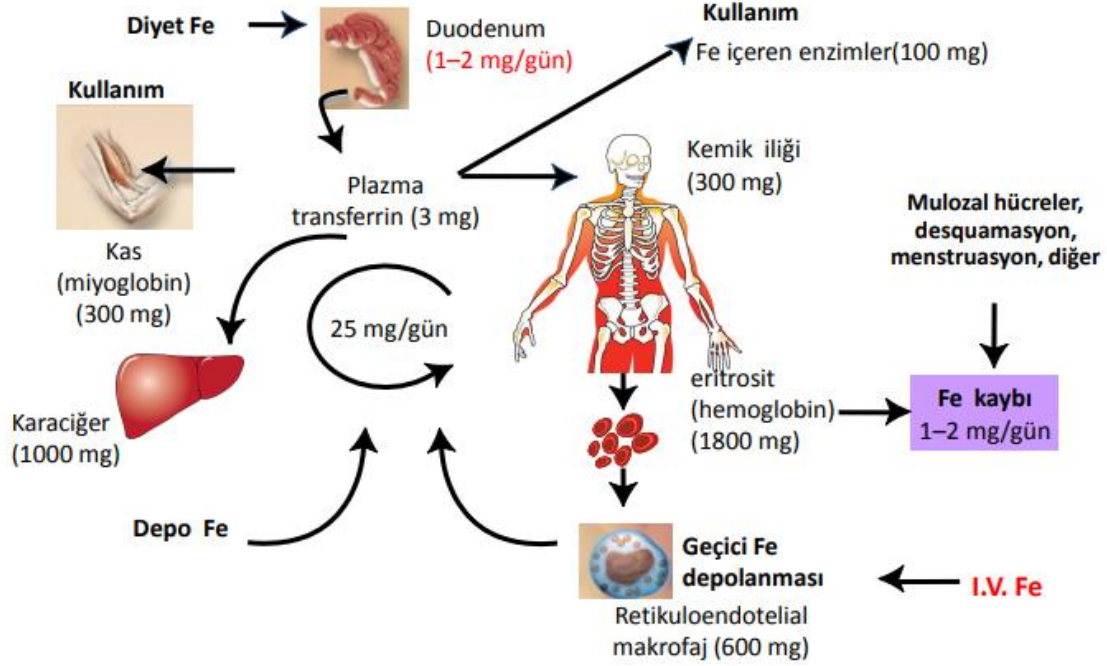
Demir eksikliği anemisi (DEA) vücudun kaybettiği günlük demirin, besinlerle ile alınan demirle karşılanamaması sonucu meydana gelen anemi çeşididir. DEA'de karakteristik olarak eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin düşmesi, serum transferin saturasyonunun %15'in altında olması ve serum total demir bağlama kapasitesinin (TDBK) yükselmesi görülmektedir (22). Ferritin düzeyinin 12-15 µg/lt'nin altında olması eşlik eden başka hastalığı olmayanlarda demir eksikliğini gösterir. Eşlik eden hastalığı olanlarda ferritin düzeyinin 50 µg/lt'nin altında olması hala demir eksikliğini gösterir (23).

2.1.3.1.Demir Metabolizması

Demir insan için dışarıdan mecburi olarak alınması gerekli olan elementlerdendir. Demir elementi insan metabolizmasında, oksijenin dokulara taşınması ve depolanması (hemoglobin ve miyogloblin), mitokondride elektron taşınması (sitokromlar), DNA (deoksiribo nükleik asit), RNA (ribo nükleik asit) ve protein sentezi gibi birçok yaşamsal fonksiyona sahiptir. Oksijenin taşınması ve kullanımı için gerekli olan hem proteininin yapı taşlarından. Demir, ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) hallerinin birbirine dönüşümüyle birçok metabolik olayı katalize eder. Demir vücutta birçok enzim ve protein tarafından kullanılmaktadır (24).

Total vücut demiri, diyetle alınan ve barsaktan emilen demir ile deri veya mukoza hücrelerinin dökülmesi ve kanama gibi çeşitli yollarla kaybedilen demir arasındaki denge sağlanarak korunur. İnsan vücudunda bulunan toplam demir miktarı 1-3 gram civarındadır. Dengeli beslenme ile gıdalarla günde ortalama olarak 20-25 mg demir alınmasına rağmen bunun 1-2 mg'ı absorbe edilir. Eritrositlerin 120 gün olan yaşam süresini tamamlayarak yıkılması ile hergün yaklaşık 20 mg kadar demir açığa çıkar ve 2,5 mg kadarı da tekrar hemoglobin yapısına girer. Deri ve mukozal dökülme, idrar ve dışkı yoluyla günlük yaklaşık olarak 1 mg civarında demir kaybedilir. Premenopozal kadınlarda menstruasyonun da etkisiyle günlük demir kaybı yaklaşık 2 mg'a çıkar. Gebelik ve laktasyon döneminde ise kayıp 3 mg'a çıkabilmektedir. Vücutta demir eksikliği gelişmemesi için bu kaybedilen miktarın yerine konması gerekir (25). Günlük besinsel demir gereksinimi; erkeklerde 1 mg, adolesan çağda 2-3 mg, reproduktif yaşta kadınlarda 2-3 mg ve gebelerde 3-4 mg'dır (26).

Vücut demir depolarının toplam miktarı normal yetişkin erkekte 3500 mg'dır (50 mg/kg). Total demir miktarının yaklaşık %67'si hemoglobinde, %25 kadarı ferritin ve hemosiderin içerisinde, %3,5 kadarı myoglobinde, yaklaşık %3'ü sitokromlarda ve %2 kadarı da hem içermeyen enzimlerde bulunmaktadır (27). Vücuttaki demir döngüsü şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Demir döngüsü (28)

Demir Emilimi

Diyetle alınan demir hem ve non-hem demir olmak üzere iki farklı formda bulunur (29). Besinlerle alınan demirin %90 kadarı non-hem demiridir. Non-hem demirin yaklaşık %5'i emilir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır, hayvansal gıdalarda bulunur ve yaklaşık %25-%30'u emilir (30).

Demir emilimini askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler, düşük pH artırırken, fitatlar, fosfat, kalsiyum, polifenoller (çaydaki tenin) azaltır (22). Askorbik asit ve sitrat zayıf demir tutuculardır ve elementin duodenal sıvıda daha yüksek yoğunluklarda kalmasını sağlarlar. Ayrıca kobalt, kurşun, stronsiyum, manganez, çinko gibi metaller absorbe edilirken demir ile yarışır. Hızlanmış eritropoez de plazma demir döngüsünü hızlandırarak gastrointestinal emilimi artırır. (31).

Demir emilimi ince barsaklarda villüslerin tepe kısmında bulunan olgun enterositlerce (ince bağırsak mukozasının epitelinde bulunan emme hücreleri) sağlanır. Emilen demirin bir kısmı enterositte ferritin olarak depolanır. Enterosit hücreleri 2-5 gün içinde yenilenir. Bu hücreler içindeki demir, enterosit hücreleri ile birlikte epitelyal yüzeylerin dökülmesiyle günde 1-2 mg şeklinde kaybedilir, içerdikleri demir plazmaya geri emilemez. Bu hücreler döküldüğü zaman içlerindeki demir de atılmış olur (32) (33).

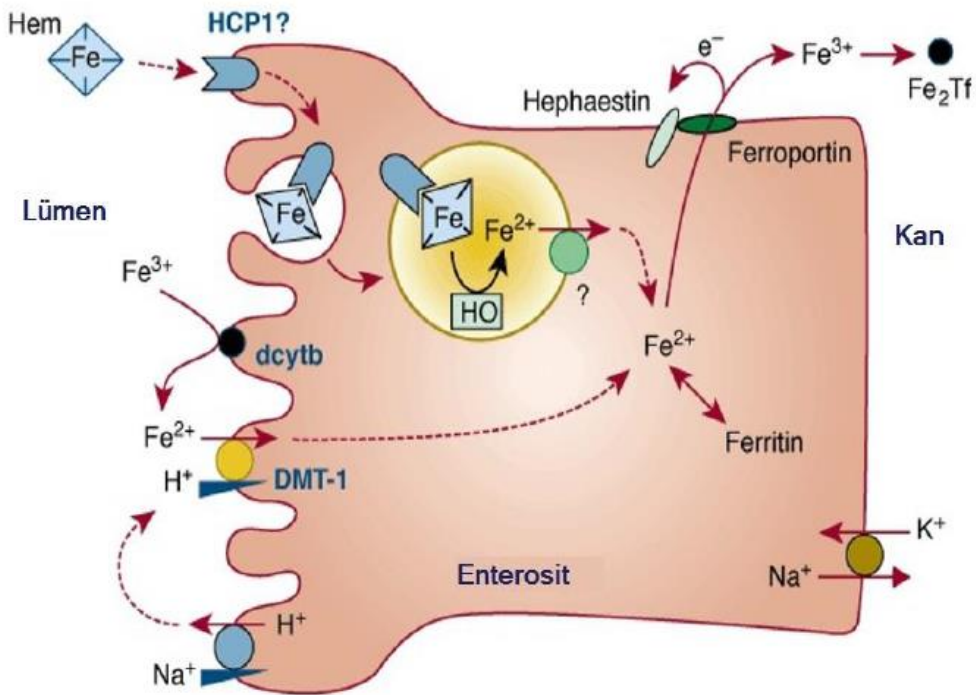
Demir emilimi, sınırlı olarak intestinal kanalın bütün bölümlerinden gerçekleşse de, başlıca emilim yeri duodenumdur. Emilim, hem veya ferröz demir (Fe^{+2}) şeklinde olmaktadır. Fe^{+2} , Fe^{+3} 'e göre daha kolay emilir. Fizyolojik pH'da ferröz (Fe^{+2}) demir hızla çözünemeyen ferrik (Fe^{+3}) forma dönüşür. Gastrik asit salgılanma duodenumdaki pH'yı düşürerek Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye dönüştürmesi yoluyla çözünürlüğünü ve emilimini kolaylaştırır (34).

Et türü gıdalardan alınan hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan non-hem demirinin emilim yolları birbirinden oldukça farklıdır. Hem demiri Fe^{+2} formda olup, demir eksikliği olduğunda emilimi 2-3 kat artmaktadır. Hem demirinin (Fe^{+2}) emilimi için duodenal düşük pH'a ve gastrik asiditeye ihtiyaç yoktur. Emilimi kolaylaştıran sitrik asit, askorbik asit gibi faktörlere gereksinimi yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (35). Hem, duodenal enterosite "hem taşıyıcı protein 1 (HCP-1)" ile girer. Mukozal hücre içinde bulunan hemin porporfirin halkası hem oksijenaz (HO) enzimi aracılığıyla yıkılır ve demir açığa çıktıktan sonra non-hem (inorganik) demirle aynı yolağı kullanarak sürece devam eder. Non-hem demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem ile düzenlenmektedir. Hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) demir şeklinde olup, lümen, duodenal villüstaki enterosite alımı için düşük lümen içi pH'a yani mide asiditesine gereksinim duyar (32).

Ferrik demirin membrana bağlı bir redüktaz olan, askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCYTB) tarafından ferröz demire indirgenmesi emilimde ilk basamaktır. Birçok epitelyal hücrenin, hücre içi kompartımanında bulunan "iki değerli metal taşıyıcı 1 (DMT-1, divalent metal transporter 1)" aracılığıyla Fe^{+2} , fırçamsı kenar membranından enterositlere alınmaktadır. DMT-1, non-hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. DMT-1 hem bağırsak mukozasından, hem hücre yüzeyinden, hem de endozomdan demir

taşınmasını sağlar. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve bir kısmı da duodenal hücre dökülmesi ile atılır ki bu da en önemli fizyolojik demir kaybı mekanizmasıdır. (36)

Ferroportin enterosit, makrofaj, hepatosit ve plasental sinsityotrofoblast hücrelerinden demir çıkışını sağlayan en önemli proteindir. Organizmada demir ihtiyacı olduğunda demir, emilimden sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve buradan ferroportin yoluyla dolaşıma salınır. Ferroportin transmembran yerleşimli bir proteindir. Ayrıca bir hepsidin reseptörüdür ve vertebralılarda bilinen tek hücresel demir dağıtıcısıdır. Hepsidin ile uyarıldığında hücre duvarındaki ferroportin azalır ve plazmaya demir salınımı azaltılmış olur. Ferroportin aracılığıyla demirin hücreden çıkışı önemli bir sınırlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir. (36) (37) (38). Demirin enterosit tarafından emilimi ve plazmaya verilisindeki mekanizma şekil 2’ de gösterilmiştir.



Şekil 2: Demirin intestinal lümeninden enterosite girişi ve plazmaya verilışı (39)
[HCP1: Hem Carrier (taşıyıcı) Protein 1; DMT-1:Divalent Metal Traspoter (iki değerli metal taşıyıcı) 1)]

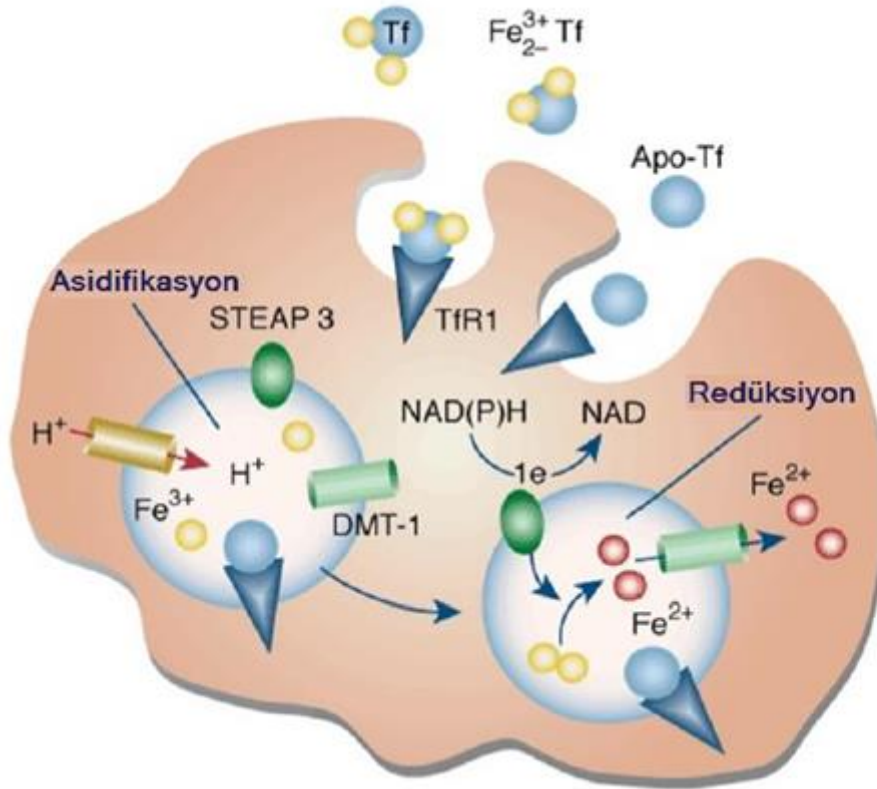
Demirin taşınması ve depolanması

Çok düşük miktarda serbest demir bile vücudumuz için toksiktir. Bu sebeple demirin taşınması ve depolanmasında birbirinden farklı proteinler görev yapmaktadır. Dolaşıma geçerken Fe^{+2} hephaestin tarafından Fe^{+3} 'e okside edilir. Ortaya çıkan ferrik demir, plazmada transferrine bağlı olarak dolaşır. Transferrin proteini, apotransferrin olarak hepatositlerde (karaciğer hücresi) sentezlenir ve yalnızca Fe^{+3} iyonu ile bağlanır. Apotransferrin- Fe^{+3} kompleksi transferrin olarak adlandırılır. Her molekül Fe^{+3} için iki bağlanma bölgesi içerir. Toplam vücut demirinin ancak %0,1'i plazmada bulunur ve tamamına yakını transferrine bağlıdır. Transferrin bağırsaklardan emilen demirin kemik iliği, karaciğer ve diğer tüm gerekli dokulara taşınmasından sorumludur. Transferrinin; monoferrik (bir demir atomu içerir) ve diferrik (iki demir atomu içerir) olmak üzere iki türü vardır. Diferrik transferrine hücrelerin affinitesi daha fazladır (40) (41) (42).

Transferrinin hücre yüzeyinde bağlandığı iki reseptör Transferrin Reseptörü 1 (TfR1) ve Transferrin Reseptörü 2 (TfR2)'dir. Hepatositlerin demir alımı transferrin reseptörleri (TfR1, TfR2) aracılığı ile olur. TfR1 tüm hücre yüzeylerinde bulunur ve transferrinin hücre içine alınmasından sorumludur. TfR2 ise hepatositlerde bulunur, transferrin saturasyonu için bir duyarga görevi görmektedir ve hepsidini kontrol ederek demir metabolizmasını düzenler (43) (44). Transferrinin TfR1'e duyarlılığı TfR2'e göre 30 kez daha fazladır. TfR2 genindeki mutasyonlar insanlarda karaciğerde demir depolanması ile giden bir hastalık olan herediter hemokromatoza (HFE3) neden olmaktadır (45). Bu durum TfR2'nin TfR1 gibi demir alımından sorumlu olmayıp, demir depoları ve duodenum arasındaki haberleşmeye katkıda bulunduğu düşüncesini güçlendirmektedir (46).

Kemik iliğindeki eritroid öncül hücreler yüzeylerinde çok sayıda TfR1 molekülü bulundurmaktadırlar. Her bir TfR molekülü, iki adet Tf-Fe yapısını, dolayısıyla 4 adet Fe^{+3} molekülünü hücre içine endositoz yolu ile taşır. Sitoplazma içinde oluşan endozom, proton pompası ile asidifiye hale getirilir. Yaklaşık 5 civarı olan düşük pH sayesinde bir tane demir atomu serbestleşir. STEAP3 (six-transmembran epithelial antigen of prostate 3) ferrik demiri (Fe^{+3}), ferröz demire (Fe^{+2}) dönüştürür. Bu indirgenmiş demir DMT1 tarafından sitozole taşınır. Daha sonra apotransferrin-TfR kompleksi hücre membranına döner, buradaki nötral pH'da apotransferrin interstisyel sıvıya salınır ve tekrar plazmaya

dönerek tekrar demir bağlar. Bu süreç boyunca transferrin ve TfR yapısında bozulma olmaz. Demir, eritroid olmayan hücrelerde ferritin veya hemosiderin olarak depolanır; gelişmekte olan eritroblastlarda ise hem molekülü oluşturmak üzere mitokondri içine alınır (47). Mitokondriye alınan demir hem halkasına katılır. Demirin en önemli fonksiyonu hemoglobinin (Hgb) yapısına girerek oksijen taşımaktır. Protoporfine bağlanarak Hgb'nin yapısına dahil olur. Demir ayrıca kas kütlelerinin büyümesi için miyoglobin sentezinde yer alır. Bunların dışında demir bazı enzimlerin (sitokrom, süperoksidad, katalaz, sitokrom oksidaz) sentezinde yer alır. Kullanılmayan demir ise ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır (48). Transferrin tarafından demirin hücre içine alınışı şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Transferrin tarafından demirin hücre içine alınışı (49)

(NAD: Nikotinamid adenin dinükleotit)

Tf bağımlı mekanizmayla dolaşıma katılan demirin bir kısmı da makrofajlardan sağlanmaktadır. Makrofajlar, önce fagosite ettikleri yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden, hem oksijenaz ile demiri açığa çıkararak alırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu yine DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan, demir ya tekrar organizmada dolaşan demir olması için makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya

da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanmaktadır. Makrofaj demirinin oksidasyonunda ve transferrine yüklenmesinde bakır bağımlı enzim olan seruloplazmin görev almaktadır (50) (51) (52).

Demirin büyük kısmı vücutta apoferritin isimli bir proteine bağlanarak ferritin şeklinde depolanır. Demirin bir bölümü hemosiderin olarak depolanırken bir kısmı da kasların oksijen depolayan proteini olan miyoglobin halinde bulunmaktadır (53).

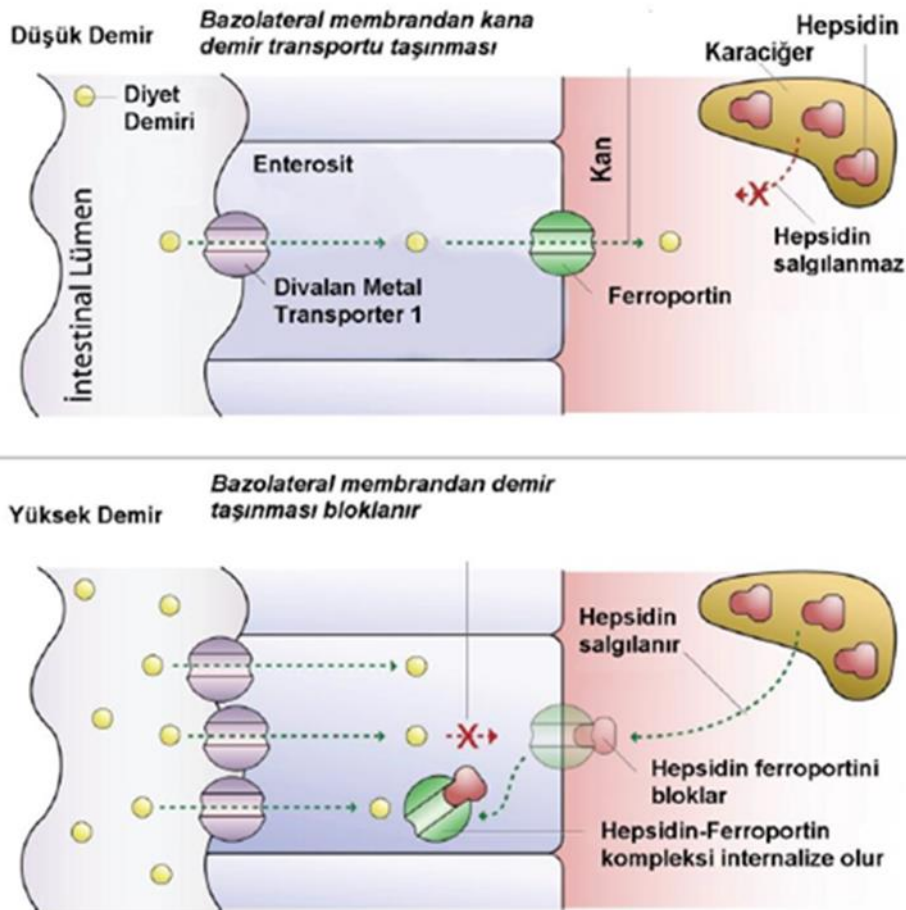
Demir Regülasyonu (Düzenlemesi)

Demir dengesini düzenleyen mekanizmaların tamamı demirin ince barsakların proksimal bölgesinden emilimini ve makrofajlardan demir salınımını düzenlemeye yöneliktir. Henüz demirin vücuttan atılımını düzenleyen bir mekanizma gösterilememiştir. Eritropoezin uyarılması ince barsaklardan demir emilimini uyarır. Demir depolarının dolu olması ise aynı ince barsaklara demir emilimini baskılayıcı sinyaller gönderilmesine yol açar. Ancak talasemi gibi eritroid öncül hücrelerin yıkımda artışla seyreden hemolitik hastalıklarda demir depoları dolu olmasına rağmen eritropoezin uyarıcı etkisi daha ağır basar ve ince barsaklardan demir emilimi artar. Bu durum bu tip hastalardaki demir birikiminin nedenini de açıklar (54). Demir emiliminde etkili olan bir diğer durum da infeksiyöz ve yangısal hastalıklardır. Bu durumlar sırasında da hem makrofajlardan demir salınımı, hem de ince barsaklardan demir emilimi baskılanır (55).

Plazma demirinin temel iki kaynağı; diyet demirinden mukozal emilim sayesinde alınan demir ve yaşlanmış eritrositlerden ortaya çıkan ve yeniden kullanılan demirdir. Bağırsaklarda gerçekleşen mukozal emilim en önemli düzenleme mekanizmasıdır (38).

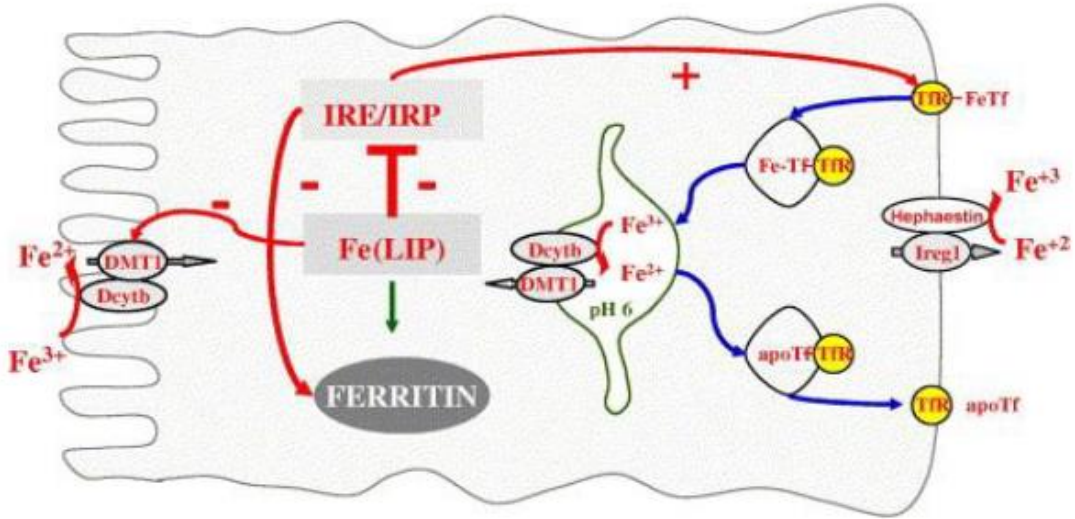
Enterositlerden dolaşıma geçen demir transferrin ile taşınır. Transferrinin normalde %30'u demir ile bağlanmıştır. Transferrin doygunluğu ile toplam vücut demiri algılanır ve hücre düzeyinde düzenleme sağlanır (56). Tfr2 hepatositlerde transferrin satürasyonunu algılayan bir reseptördür ve salgılanması hepsidin tarafından düzenlenir. Kanda transferrinin doygunluğu arttığında, demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, Tfr2 uyarılır ve karaciğer hepsidin üretimini artırır. Böylece hepsidin, ince barsakta ferroportini internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder (57) (58).

Hepsidin (hepatik bakterisidal protein) demir absorpsiyonu ile ilgili olup, karaciğerde sentezlenen bir peptittir. Hepsidin intestinal emilimi düzenleyerek hücre dışı demiri kontrol eder. Hepsidin sentezi, demir ihtiyacı ile ters orantılıdır; demir yüklenmesi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Hepsidin arttığı durumlarda demir emilimi ve demirin makrofajlardan yeniden kullanıma sunulmasının azaldığı gösterilmiştir. Hepsidin başlıca fonksiyonunun demir emiliminin düzenlemesi olduğu, ayrıca iltihabi durumda ve konak savunmasında da aracı bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. İnsan hepsidini çok yüksek yoğunluklarda vücudu bakteri ve fungal enfeksiyonlara karşı koruma özelliği göstermektedir. Hepsidin, etkisini karaciğer hücreleri olan hepatositlerde, enterositlerin bazolateral ucunda, retikuloendotelial makrofajlarda, eritrosit öncü hücrelerinde göstermektedir. (59) (60) (61) . Hepsidin tarafından demir alınımının düzenlenmesi şekil 4'te gösterilmiştir (62).



Şekil 4: Hepsidin tarafından demir alınımının düzenlenmesi (62).

Hücre içi demir miktarının düzenlenmesinde sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri hisseden, demir düzenleyici proteinler (IRP1, IRP2) ve demir düzenleyici elementler (IRE) çok önemlidir. IRE etkisini IRP ye bağlanarak gösterir. Ferritin, ferroportin, delta aminolevulinik asit sentetaz IRE'lerin mRNA (mesajcı RNA)'larının 5' bölgesinde; TfR1 ve DMT1'de IRE'lerin mRNA'ların 3' bölgesinde bulunur. Dolayısı ile bu iki farklı bölgede bağlanma farklı etkilere neden olur. Hücre içi demir azaldığı zaman IRP'nin IRE'nin 3' kısmına bağlanması artar. IRP/IRE etkileşimleri TfR1 ve DMT1 translasyonunu arttırmasına karşın ferritin, ferroportin ve aminolevulinik asit sentetazın yapımını azaltmaktadır. Hücre içi demir fazlalığı durumunda ise IRP1 ve IRP2'nin IRE'lere bağlanma aktiviteleri azaltılmakta TfR1 ve DMT1 mRNA'larının bozunmasına ve ferritin, ferroportin, aminolevulinik asit sentetazın translasyonunun artmasına izin verilmektedir. Bu durumun sonucu olarak hücreye demir alınımı durdurulmakta, sitoplazmada bulunan demir ise ya ferritin tarafından depolanmakta ya da ferroportin yoluyla plazmaya verilmektedir (63) (64) (65). Hücre demir hemostaz modeli şekil 5'te gösterilmiştir (65).



Şekil 5: Hücre demir hemostaz modeli (65) (IRP: Demir düzenleyici protein; IRE: Demir düzenleyici element; DMT1: Divalan metal taşıyıcı 1; Dcytb: Duodenal sitokrom b; TfR: Transferin reseptörü; Ireg1: Ferroportin)

2.1.3.4. Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre demir eksikliği anemisi dünyada en sık mikrobesein (organizmaların fizyolojik fonksiyonları için yaşam boyunca küçük miktarlarda gerekli olan besin) eksikliği olup gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bir halk sağlığı sorunu olarak gösterilmektedir (66) . Amerika Birleşik Devletleri'inde yapılan çalışmada 1-2 yaş arasındaki bebeklerin %9'unda ve adolesan kız ve doğurganlık çağındaki kadınların %9-%11'inde demir eksikliği vardır ve bunlarda demir eksikliği anemisi oranı sırasıyla %3 ve %2-%5 arasında bulunmuştur (67). Gelişmekte olan ülkelere anemi insidansı daha yüksek olduğu bilinmektedir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık rastlanan anemi demir eksikliği anemisi'dir. Gelişmiş ülkelere yetişkin erkeklerin %3'ü, kadınların %20'si ve gebelerin %50'sinde demir eksikliği bulunmaktadır (68) .

DEA sıklığı kıtalara, bölgelere ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Yükseklik; yani kişinin yaşadığı coğrafyanın rakımı ve sigara kullanması, hemoglobin düzeyini etkiler. Demir eksikliği, ekonomik ve sosyokültürel düzeyi düşük olan ülkelere daha fazla görülmektedir. DEA, menstrüasyon ve gebelik nedeniyle kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. DEA olan fertil dönemdeki kadınların çoğunda etiolojide, hipermenore veya menometroraji şeklinde kanamalar öncelikli olarak akla gelmelidir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bile, gebelikten dolayı DEA meydana gelebilir.

2.1.3.3. Demir Eksikliği Anemisi Patofizyolojisi

Demir kanda transferrin olarak adlandırılan taşıyıcı proteini ile birlikte taşınır ve en bol olarak hemoglobin şeklinde bulunur. En önemli işlevi vücudun oksijen taşıyan proteini olan "hem" in merkezinde geri dönüşümlü olarak oksijeni bağlamasıdır. Hemoglobinin her bir ünitesi bir "hem" bağlar ve tetramer yapısında olması nedeni ile her bir hemoglobin ünitesi için dört demir iyonuna ihtiyaç vardır. Demir eksikliği durumunda da hemoglobin oluşumundaki bu son basamak ilerleyemez ve yeterli miktarda "hem" yapılamaz. Hem eksikliği olduğunda otomatik olarak "hem düzenlenmiş transkripsiyonel inhibitör (HRI, heme regulated transcriptional inhibitor)" etkisiyle globin biyosentezi de baskılanır. Hem eksikliğinin direkt sonucu olarak artan HRI aktivitesi bir yandan globin sentezini baskılarken bir yandan da "hem" sentezindeki transkripsiyon başlatıcı anahtar faktörün de baskılanmasına da yol açar. Sonuçta "hem" ile birlikte globin sentezinin de baskılanması sonucu anemi gelişir. (53)

2.1.3.5. Demir Eksikliği Anemisi Etiyolojisi

Gebelik ve menstürasyona bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda demir eksikliği erkeklere göre daha sıktır. Adölan döneminde kan hacminin artmasıyla demir ihtiyacı artar ve yetersiz alımla birlikte demir depoları azalır. Diyetle yetersiz alım kadınların çoğunda demir eksikliğinin sebebidir ve gebelik oluşumu ile belirginleşir (69).

Menstrasyon çağındaki kadınlarda demir eksikliğinin ilk olarak hipermenore veya menometroraji şeklinde kanamalar nedeniyle oluştuğı düşünölmelidir (70).

Erişkin erkeklerde ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliğinin en önemli sebebi gastrointestinal sistem (GİS) kayıplarıdır. Bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenlerini; peptik ülser, gastrit, divertiköl ve polipler, GİS maligniteleri, paraziter hastalıklar, yangısal barsak hastalıkları, asetil salisilik asit ve non-steroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaçların kullanılması oluşturur (70). Kan kayıpları dışında emilim kusurundan dolayı demir eksikliği oluşturan hastalıklar (çölyak hastalığı, ince barsak tutulumlu crohn hastalığı, pankreas yetersizliği gibi) nedeni ile DEA sık görölmektedir (71). Pernisioz anemide B12 vitamini tedavisi sürecinde artan eritropoezis, emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir. Gıdaların barsaklardan süratle geçmesi aklorhidri ve anastomoz yerinde ülser oluşumu nedeniyle parsiyel ve total gastrektomiler ve gastroenterostomilerden sonra emilim bozulur ve demir eksikliği anemisi gelişebilir (72). Diğer nedenler gözden geçirildikten sonra parazit enfestasyonlarının da (başlıca Necator americanus ve Ancylostoma duodenale) mikroskopik kan kaybına yol açarak demir eksikliğıne sebep olabileceğı düşünölmelidir (73). Tablo 3'te demir eksikliği anemisindeki etiyolojik faktörler gösterilmiştir.

Tablo 3: Demir eksikliği anemisinde etiyolojik faktörler (74)

Azalmış Demir Alımı	Artmış Demir Kaybı	Artmış Demir İhtiyacı
<p>A-Diyetle Yetersiz Alımı</p> <p>B-Emilimin bozulması</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aklorhidri -Gastrik cerrahi -Çölyak hastalığı -Antiasid tedavisi/gastrik pH'nın artışı -Tannin, fitat, kepek gibi maddeler -Emilimde yarışan metaller (bakır, kurşun vb.) -Pika <p>C- Eritroid hücrelere yetersiz demir alınması</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atransferrinemi -Anti-transferrin reseptör antikolları <p>D-Demirin anormal hücre içi transportu</p> <ul style="list-style-type: none"> -DMT1 mutasyonu -Hem biyosentezinde defekt 	<p>A-Gastrointestinal kan kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gastrit -Ülser -Meckel's divertikülü -İnek sütüne bağlı enteropati -Parazit, kancalı kurtlar -Varis, ösefagus varisleri -Polip veya tümörler -İnflamatuvar Barsak Hastalıkları -Arteriovenöz malformasyon -Kolon divertikülleri, divertikülit -Hemoroid <p>B- Vajinal kan kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> -Menoraji/Metroraji -Jinekolojik Tümörler <p>C- Üriner kan kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> -Kronik infeksiyon -Tümör -Hematüri -Kronik böbrek yetmezliği ve Hemodiyaliz -Mikroanjyopatik hemolitik anemi <p>D- Pulmoner kan kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pulmoner hemosiderozis -Goodpasture sendromu -Tuberküloz -Bronşektazi <p>E-Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"> -Teknik için kan verme -Sık flebotomi -Koagülopatiler -Epistaksis 	<p>Bebeklik çağı</p> <p>Adelosan dönemi</p> <p>Gebelik</p> <p>Laktasyon</p>

2.1.3.6. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik

Herhangi nedenden dolayı demir depoları azaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelerek hücre çoğalmasının azalmasına eşlik eden başka bir durum yoksa morfolojik olarak hipokrom mikrositer anemi gelişmesine sebep olur. Aneminin gelişme hızına ve derecesine, hastanın yaşına ve ek hastalığın olup olmamasına bağlı olarak belirtiler oluşur. Demir eksikliği yalnızca anemi sebebi değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur. Demir eksikliği anemisinde klinik tabloya diğer anemilerde de görülen ve dokulara oksijen sunumun azalması ilişkili belirtilerle birlikte demirin diğer organ ve dokulardaki işlevleri ile ilişkili belirtiler ve bulgular da eklenebilir. Sık rastlanan bulgular arasında solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm, halsizlik, baş dönmesi ve efor dispnesi gelmektedir (75) (76). Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkisi tablo 4'te gösterilmiştir (77).

Tablo 4: Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkisi

1. Gastrointestinal sistem <ul style="list-style-type: none">-Anoreksi (Büyüme geriliği, persantillerde gerilik)-Pika, pagofaji-Atrofik glossit, anguler stomatit-Disfaji-Özafageal webler-Mide asitinde azalma-Eksudatif enteropati (Gastrointestinal protein, albümin, immünglobülin, bakır, kalsiyum ve eritrosit kaybı)-Emilim bozukluğu (Yalnız demir veya jeneralize emilim bozukluğu)-Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azlık-Disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi-İntestinal permeabilite indeksinde artış
2. Santral sinir sistemi <ul style="list-style-type: none">-İrritabilite, yorgunluk-Mental ve motor gelişme testlerinde gerilik-İletim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma-Nefes tutma nöbetleri-Papil ödemi
3. Kardiyovaküler sistem <ul style="list-style-type: none">-Kardiyak output ve kalp atım hızında artış-Kardiyak hipertrofi-Plazma volümünde artış, kalp yetmezliği

4.Kas-iskelet sistemi

- Miyoglobin ve sitokrom-C'de azalma
- Fiziksel performansta azalma, egzersiz intoleransı
- Radyolojik olarak diplo mesafelerinde genişleme

5.İmmünolojik sistem

- Enfeksiyonlara eğilimin artması
- Lökosit transformasyonunda azalma
- Lökosit myeloperoksidazında ve öldürme fonksiyonlarında azalma
- Cilt hipersensitivitesinde azalma

6.Hücresel değişiklikler

A. Eritrositler

- Etkisiz eritropoez
- Eritrosit yarı ömründe azalma
- Otohemolizde artış
- Eritrosit rijiditesinde artış
- Sülfidril inhibitörlerine artmış hassasiyet
- Hem yapımında, gama ve alfa globulin sentezinde azalma
- Alfa globulin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu
- Glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
- Glikoliz hızında artış
- NADH-methemoglobin redüktazda artış
- Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazında artış
- Serbest eritrosit protoporfirininde artış
- Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma

B. Trombositler

- Megakaryosit matürasyon süresinde kısalma
- Megakaryosit boyutunda artma
- Megakaryositlerde trombopoetinden bağımsız olarak farklılaşma
- Artmış trombosit sayısı
- Trombositopeni
- Trombosit hiporeaktivitesi
- Tromboz eğilimi

C. Diğer dokular

- Hem içeren enzimlerde azalma (Sitokrom C, sitokrom oksidaz)
- Demir içeren enzimlerde azalma (Süksinik dehidrogenaz, akonitaz)
- Monoamin oksidazda azalma
- Üriner norepinefrin salınımında azalma
- Tirozin hidroksilasyonunda azalma
- Hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler
- Kısa süreli demir azlığını takiben sürekli beyin demir noksanlığı
- Plazma çinko düzeyinde değişiklikler

2.1.3.7. Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

Tıpta genel kural olarak tüm hastalıkların tanısında iyi bir öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada iyi bir öykü ile anemi tanısının %71-79 özgül ve özgünlükte konulabileceği gösterilmiştir (78). Anamnezde diyet, pika öyküsü, aspirin veya NSAİ ilaç kullanım öyküsü, ailede DEA öyküsü ve kan bağışlama öyküsü sorulmalıdır. Fizik bakıda anemi ve eşlik edebilecek diğer sistemik hastalıkların bulguları aranmalıdır. İlk yapılması gereken tam kan sayımı ve periferik yayma istemektir. Tam kan sayımında öncelikle hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre normal olup olmadığı, yani anemi varlığı kontrol edilmelidir, anemi saptanması durumunda ileri tetkikler yapılması gerekir. Anemisi olan bir hastada DEA teşhisini koyabilmek için demir eksikliğini laboratuvar bulgularının olması gerekir. Serum ferritinin düşük olması (15-20 ng/mL'nin altında olması) ve düşük hemoglobinin (erkeklerde 13 g/dL'nin, kadınlarda 12 g/dL'nin ve gebelerde 11 g/dL'nin altında olması) varlığı DEA tanısı için yeterli kabul edilmektedir (23). Ayrıca DEA tanısında aşağıdaki birçok laboratuvar testleri kullanılmaktadır.

Hemoglobin ve hematokrit: Yaşa ve cinse göre normal değerlerin altındadır

Eritrosit indeksleri: Eritrositler, içlerindeki hemoglobin miktarı azaldığında normalden daha küçük ve soluk görünürler. Bu bulgu tam kan sayımında ortalama eritrosit hacminin (MCV < 80 fl) ve ortalama eritrosit hemoglobininin (MCH < 27 pg) azalmasıyla kendini gösterir. Yani eritrositleri periferik yaymada mikrositer ve hipokrom şeklinde görülür. Periferik kan yaymasında anizositoz, kan sayımında ise eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) de artış tespit edilir. Ortalama eritrosit içi hemoglobin yoğunluğunun (MCHC) %30'un altında olması ve RDW'nin %17'nin üzerinde olması anlamlı olarak kabul edilmektedir (79).

Periferik yayma: Hipokrom mikrositer eritrositler görülmesi tipiktir. Anizositoz (eritrositler arasında boyut farklılıkları) DEA'ni destekleyen, ayırıcı tanıda önemli bir parametredir. Poikilositoz (kanda anormal biçimli eritrositlerin bulunması) görülebilir. DEA'da morfolojik değişiklikler genellikle hemoglobin 10-11 g/dL'nin altına düşünce görülmeye başlamakla birlikte en erken anizositoz görülür.

Trombosit sayısı: DEA'ne bağılı olarak tam kan sayımında trombositoz ortaya çıkabilmektedir. Trombositozun nedeni DEA'de artan eritropoetin megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyona girerek trombosit artımına yol açmasıdır. Çok nadiren de olsa DEA bağılı trombositopeni görülebilmektedir (80).

Retikülosit: Genç, olgunlaşmamış (immatür) eritrosit anlamına gelir. İnsan vücudundaki eritrositlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Kemik iliğinde oluşur ve olgunlaşır. Retikülosit sayısı genelde normal veya düşüktür. Yalnız anemiye sebep olacak kan kaybı ile seyreden demir eksikliği tablolarında retikülosit %3-4'e kadar yükselebilir.

Serum Demiri: Normal değeri 50-150 µg/dL'dir. DEA'da serumda demir yoğunluğu azalır (23).

Total demir bağlama kapasitesi: Transferrin tarafından bağlanan demir miktarını gösterir. Normal değeri 300 - 360 µg/dL'dir. DEA'da total demir bağlama kapasitesi artar (23).

Transferrin satürasyonu (%): Serum demirininin total demir bağlama kapasitesine bölünüp yüz ile çarpılması ile hesaplanır. Normal demir dengesi durumunda transferrin saturasyon değeri %20-50'dir. Transferrin satürasyonu %15'in altına düştüğü zaman eritropoez için sunulan demirin azaldığını gösterir. Transferrin satürasyonu %10'un altına düştüğünde ise demir eksikliği olduğunu kesin olarak gösterir (81).

Ferritin: Ferritin demir depo miktarını yansıtan en iyi invaziv olmayan testtir. Normal referans aralığı erkeklerde 15 – 300 ng/mL, kadınlarda ise 15–150 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Eşlik eden başka hastalık yoksa ferritin düzeyinin 15-20 ng/mL'in altında olması demir eksikliği olduğunu gösterir. Eşlik eden hastalığı olanlarda ise ferritin düzeyinin 50µg/lt'nın altında olması demir eksikliğiyle uyumludur (23). Ek olarak ferritin akut faz reaktanı olduğu için enfeksiyonlar, akut-kronik yangı, organ ve doku hasarları kanserler gibi birçok durumda yükselebilir. Ayrıca yaşla beraber serum ferritin seviyesi artmaktadır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda ferritin seviyesi DEA tanısında çok güvenilir bir test değildir (23).

Serum soluble transferrin reseptör düzeyi (sTfR): Dolaşımdaki transferrin reseptörü olarak adlandırılan solubl transferrin reseptörü (sTfR), kemik iliği eritroid prekürsör

hücrelerinin membran transferrin reseptöründen türetilmiş bir dolaşım proteini'dir. Normal serum sTfR seviyesi 3,5– 8,5 mg/L'dir. Yüksek sTfR (>8,5 mg/L) seviyesinin DEA tanısı için erken ve sensitif bir marker olduğu bilinmektedir. (82).

Hepsidin: İnflamasyonlarda, demir yüklenmesi ve kronik hastalık anemilerinde hepsidin sentezi artar. Demir eksikliğinde hepsidin üretimi azalır ve buna bağlı olarak demirin emilimi ve yeniden dolaşımı artar (83).

Retikülosit Hemoglobin İçeriği (CHR): CHR ölçümü önceki 72-96 saatlik süre içerisindeki eritropoez için mevcut olan veya kullanılan fonksiyonel demirin değerlendirmesini sağlar. DEA ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında yararlı bir belirteç'tir. Normal değeri sağlıklı insanlarda 30,8 pg'dır. Erişkinlerde CHR'nin 28 pg'nın altında olması DEA için anlamlıdır (%74 sensitif, %73 spesifik) (81).

Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP): Hem yapımı için demirin protoporfirin ile birleşmesi gerekmektedir. Demirin sağlanmasında yetersizlik olduğunda oluşan protoporfirin birleşecek demir bulamadığından dolayı normoblast içerisinde birikme gösterir. FEP normal değeri 15,5±8,3 mg/dL'dir. DEA'da FEP değeri 40 mg/dL'nin üzerine çıkar (84).

sTfR/log Ferritin İndeksi (sTfR –F index): sTfR yoğunluğunun logaritmik ferritin seviyesine oranıdır. DEA'nın ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Oranın 1'den düşük olması kronik hastalık anemisi, 2'den yüksek olması DEA lehine değerlendirilir (85).

Kemik İliği Demiri: Kemik iliğinde demir depolarının Prusya mavisi ile değerlendirilmesi DEA tanısı için altın standart olarak hala değerini korumaktadır. Ancak; invaziv, ağrılı, pahalı, zaman alıcı ve tekrarlanabilmesinin düşük olması nedeni ile seçilmiş hastalar dışında rutinde önerilmemektedir. Demir eksikliğinde; kemik iliği aspirasyonu yapılarak Prusya mavisi ile boyanırsa kemik iliği demir depolarının azaldığı saptanır (84).

2.1.3.8. Demir Eksikliği Anemisi Oluşma Evreleri

DEA'nın seyri prelatent dönem, latent dönem ve aşikar DEA olarak üç döneme ayrılır.

Prelatent dönem (ilk dönem): Vücudun demir ihtiyacı (ya da kan kaybı) demirin emilimini aşarsa negatif demir dengesi oluşur ve depolama bölgeleri olan karaciğer, dalak, kemik iliğinden demir harekete geçerek demir açığı giderilir. Bu aşamada ferritin düzeyi ya da kemik iliği aspirasyonlarında boyanabilir demirin görünmesinde azalma olacaktır. Vücuttaki diğer demir göstergeleri olan serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve serbest eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyi normal olarak tespit edilir. Bu dönemde eritrosit yapısı ve eritrositlerin büyüklüğünü gösteren değerler normal referans aralığındadır (86) (87) (88).

Latent dönem (ikinci dönem): Eritrosit üretiminin etkilendiği eritropoez dönemidir. Bu dönemde vücuttaki demir depoları boşalır ve serum demir seviyesi düşmeye başlar. TDBK ve yeterli düzeyde demir olmadığı için FEP düzeyi de artar. Demir depo göstergesi olan serum ferritin düzeyi 15 mcg/dl'nin altında olduğunda kemik iliğinde demir depoları tükenmiştir. Periferik yaymada mikrositik hücreler ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür. Hemogloblin ve hematokrit normal sınırlar içerisinde; anemi yoktur (86) (87) (88).

Aşık DEA (üçüncü dönem): Demir eksikliği anemisinin klinik ve laboratuvara yansıdığı evredir. Hemogloblin, hematokrit düşük, MCV, MCH, MCHC azalmış, RDW, Mentzer indeksi (MCV/RBC) yüksektir. Evre 1 ve 2'deki bulguların yanında periferik yaymada eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz gözlenir (86) (87) (88).

Tablo 5: Demir eksikliğinin oluşum evreleri

	NORMAL	PRELATENT EVRE	LATENT EVRE	ERKEN EVRE	GEÇ DÖNEM
Kemik İliği Demir Seviyesi	Normal	Düşük	Düşük/Yok	Düşük/Yok	Düşük/Yok
Serum Ferritini (ng/mL)	Normal	Düşük	<12	<12	<12
Transferrin Saturasyonu(%)	Normal	Normal	<16	<16	<16
Hb (g/dL)	Normal	Normal	Normal	8-14	<8
MCV	Normal	Normal	Normal	Normal/ Düşük	Düşük

2.1.3.9. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısı

Demir eksikliğinin ayırıcı tanısında başlıca hipokrom mikrositer anemi yapan nedenler dışlanmalıdır.

Tablo 6: Hipokrom mikrositer anemi yapan nedenler (89)

1. Demir eksikliği anemisi
2. Kronik inflamasyon
3. Talasemi sendromları
4. Kronik kurşun zehirlenmesi
5. Sideroblastik anemiler
6. Bazı unstable hemoglobinopatiler
7. Hemoglobin E taşıyıcılığı
8. Bakır eksikliği

Beta talasemi taşıyıcılığı ülkemizde %3 civarında seyretmekte olup, demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında en çok akla gelmesi gereken hastalıktır. Beta talasemi hastalarında MCV'nin RBC'e bölünmesiyle elde edilen Mentzer indeksi 13'ün altında, RDW genellikle normal ve Hb elektroforezinde Hb A2 %3,5'in üzerindedir (90).

Kronik yangı durumlarında ve infeksiyonlarda eritrositler normokromi ile birlikte mikrositer görünümde olabilir. Bu durumda serum demiri ve demir bağlama kapasitesi azalır, ferritin bir akut faz reaktanı da olduğu için serum düzeyi normal veya yüksek olur. Ayrıca RDW değeri genelde normal, kemik iliğinde demir normal veya yüksektir (91).

Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler demir eksikliği anemisi ile aynı olmakla birlikte bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kanda kurşun düzeyinin yüksekliği, demir eksikliğinde olduğu gibi serbest eritrosit protoporfirininin yüksekliği mevcut olup bununla beraber idrarda koproporfirinlerin artışı tanı koydurucudur (92).

Tablo 7: Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı

	Demir eksikliği	Talasemi		Kurşun zehirlenmesi	Kronik hastalık anemisi	Sideroblastik anemi
		beta	alfa			
Hemoglobin	3-18	9-11	10-12	7-10	8-11	5-10
Serum ferritin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/yüksek	Düşük/yüksek	yüksek
Serum demir	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/yüksek	Düşük	yüksek
TDBK	Yüksek	Normal/düşük	Normal	Düşük/yüksek	Düşük	normal
TS	Düşük	Yüksek	Yüksek/normal	Normal/yüksek	Düşük	Artmış
FEP(serbest eritrosit içi protoporfirini)	Hafif yüksek	Normal	Normal	Çok yüksek	Yüksek	Yüksek
Hemoglobin a2	Düşük/normal	Yüksek	Normal	Normal	Normal	Normal
Kemik iliğinde sideroblast %30-50	Azalmış	Normal	Normal	Artmış %50	Azalmış %5-20	Artmış %50

2.1.3.10. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

DEA' de tedavinin ilk aşaması etiolojinin belirlenmesidir. Demir eksikliği anemisinde amaç; demir eksikliği nedenini ortadan kaldırmak, yeterli süre, etkili tedavi vermek ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Aneminin düzelmesi ve demir depolarının dolması için hastalara demir replasmanı yapılmalıdır (93). Demir tedavisi oral, intramusküler (i.m) ya da intravenöz (i.v) yolla yapılabilmektedir. Oral demir tedavisi etkili, güvenli ve ucuz olması nedeniyle DEA olan hastaların çoğunda ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Oral demir tuzlarının ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olmak üzere 2 formu vardır. Genel olarak ferröz demirin gastrointestinal sistemden emilimi daha iyi olduğu için tercih edilmektedir ve aç karnına alınması önerilmektedir (94). Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilir. Bu tip gastrointestinal yan etkileri azaltmak için demir preparatını düşük dozla başlamak ve 4-5 gün içinde giderek dozu artırmak; bölünmüş dozlarda veya gıdalarla birlikte ya da sonrasında vermek uygun olabilir (95). Demir emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle her iki ilaç arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır. İlaçlardaki demirin emilimi mide boş iken alındığında artar (yemekten 1,5-2 saat sonra). Asitli meyve suları veya C vitamini emilimi artırırken, diğer multivitaminler, kalsiyum ve antiasitler emilimi azaltırlar (96).

Oral Demir Tedavisine Yanıt

Etkili bir demir tedavisinde Hgb yoğunluğu yaklaşık 1 ay sonra 2 gr/dl yükselmelidir. Hgb değeriinde yükselme 2. veya 3. haftada başlar, normal düzeye 1 - 2 ayda ulaşır (97). Erişkinlerde en uygun günlük alınması gereken elemental demir miktarı 150–200 mg/gün'dür. Demir tedavisine Hgb değeriinin normale gelmesinden sonra depoların dolması için 3 – 6 ay, ya da ferritin değeriinin 50 ng/mL geçene kadar devam edilmesi önerilir (94). Tedaviye yanıtın en erken belirtisi retikülositozdur.

Tablo 8: DEA'da tedaviye cevap süresi (98)

Tedavi Süresi	Cevap
12-24 SAAT	Hücre içi demir enzimlerinin yerine konması
24-48 SAAT	Kemik iliğinde eritroid hiperplazi
48-72 SAAT	Retikülositoz(5-7 günde max)
4-30 GÜN	Hgb düzeyinde artma
1-3 AY	Depoların dolması

Oral demir tedavisine yanıt alınamamasına yol açan nedenler aşağıda belirtilmiştir (95) :

- 1.Persistan veya bilinmeyen bir yerden kanama varlığı
- 2.İlaç kullanımı ile ilgili sorunlar (düzenli kullanmama, doz yetersizliği)
- 3.Emilim bozukluğu (preparatın etkili olmaması, Emilim bozukluğu sendromları)
- 4.Ek bir anemi nedeni varlığı
- 5.Demir eksiliği anemisi tanısının yanlış olması

Parenteral Demir Tedavisi

Oral demir tedavisi iyi tolere edilemediğinde, total parenteral beslenme durumunda, akut diyarelerde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorpsiyon sendromları) oral tedaviye uyumsuzluk ve/veya intolerans gibi nedenlerle parenteral yoldan demir kullanılabilir (99). Parenteral demir tedavisi pahalı bir yöntemdir. Anafilaktik reaksiyona neden olabilir. İntravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) olarak uygulanabilir.

Parenteral tedavi için gerekli toplam demir miktarı dozu (Ganzoni formülü):

“Toplam demir açığı = (hedef Hgb değeri – hastanın Hgb değeri) x kg x 2,4¹ + 500 mg” olarak hesaplanır.

Parantral Demir Tedavisinin Yan etkileri

Lokal etkileri; enjeksiyon yerlerinde ağrı, renk değişimi, bölgesel lenf nodu hassasiyeti olabilir. Damar içi uygulamalarda vendede ağrı ve kızarıklık yapabilir, tromboflebite yol açabilir, metalik tat hissedilir (70). Sistemik belirtiler de her iki uygulamada erken ve geç olarak gelişebilir.

Erken reaksiyonlar; hipotansiyon, baş ağrısı, ürtiker, bulantı, anaflaktoid reaksiyonlardır.

Geç reaksiyonlar; lenfadenomegali, miyalji, artralji olabilir (70).

¹ 2.4 = 0.0034 x 0,07 x 1000 (Hemoglobinde Fe içeriği : % 0.34, kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık % 7'si kadardır). Depo demir ihtiyacı 34 kg'a kadar 15mg/kg, 34 kg üzerinde toplam 500 mg'dır (70).

2.2.TROMBOSİT FONKSİYONLARI VE HEMOSTAZ

2.2.1.Trombositler

2.2.1.1.Trombositlerin Yapısı

Trombositler (plateletler), kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerin sitoplazmik bölünmesinden meydana gelen ve periferik kandaki en küçük hücrelerdir. 2-5 µm çapında, 0,5-1 µm kalınlığında, 5-7 µm³ hacminde, nukleus içermeyen, bikonveks, yuvarlak ya da hafif oval şekilde hücrelerdir. Dolaşan trombositler total trombosit kitlesinin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Geri kalanı 1/3'ü ise dalakta sekestre edilir. Ortalama yaşam süreleri 7-10 gündür. Yetişkinlerdeki normal trombosit sayısı 150000-450000/mm³'dür (100) (101).

Trombositlerin sitoplazmik matriksi bir membranla çevrilidir ve organelere sahiptir. Trombositler mitokondriler, alfa granüller, elektron yoğun granüller, vakuoller, veziküller, mikrotübüller, mikrofilamentler, glikojen ve lipid inklüzyonları, endoplazmik retikulum ve golgi kompleks artıkları içerirler (102) (103).

Yüzey membranlarının megakaryositlerin plazma membranlarından oluştuğu kabul edilmektedir. Trombosit yüzeyi plazmada bulunan bazı proteinleri de içerir. Bunlardan bazıları pıhtılaşma faktörleri olan Fibrinojen, FVI ve FXI'dir. İlâveten trombosit yüzeyinde glikoprotein yapısında reseptörler, lipoproteinler veya fosfolipidler bulunur. Zarda bulunan fosfolipitler kalsiyum hareketi, prostoglandin sentezi, prokoagulan aktivitenin aktiflenmesi bakımından önemlidir. Trombositlerin asıl görevi bilindiği üzere hemostazı yani kanın pıhtılaşmasını sağlamaktır. Trombositler ADP (adenozin difosfat) veya diğer uyarıcılar ile aktive olduklarında pıhtılaşma reaksiyonlarını hızlandırıcı bir etki yaparlar. Pıhtılaşma reaksiyonlarında rol alan trombosit faktör 4'ün (PF4) kaynağının ise membran lipoproteinleri olduğu kabul edilmektedir (104) (105) (106).

Membran, adenilat siklaz enzimini taşır. Bu enzim aktive edildiği zaman trombositler içinde döngüsel adenosin monofosfat (cAMP) yapımına neden olur, bu da trombositteki diğer aktiviteleri uyarır. Enerji metabolizmaları glikoz ve oksidatif fosforilasyona dayanır. Üretilen enerji ATP (adenozin trifosfat) olarak depo edilir. Enerji gerektiren tutunma, kümeleşme ve içeriğin salınımı gibi olaylarda ATP, ADP'ye dönüşür (107).

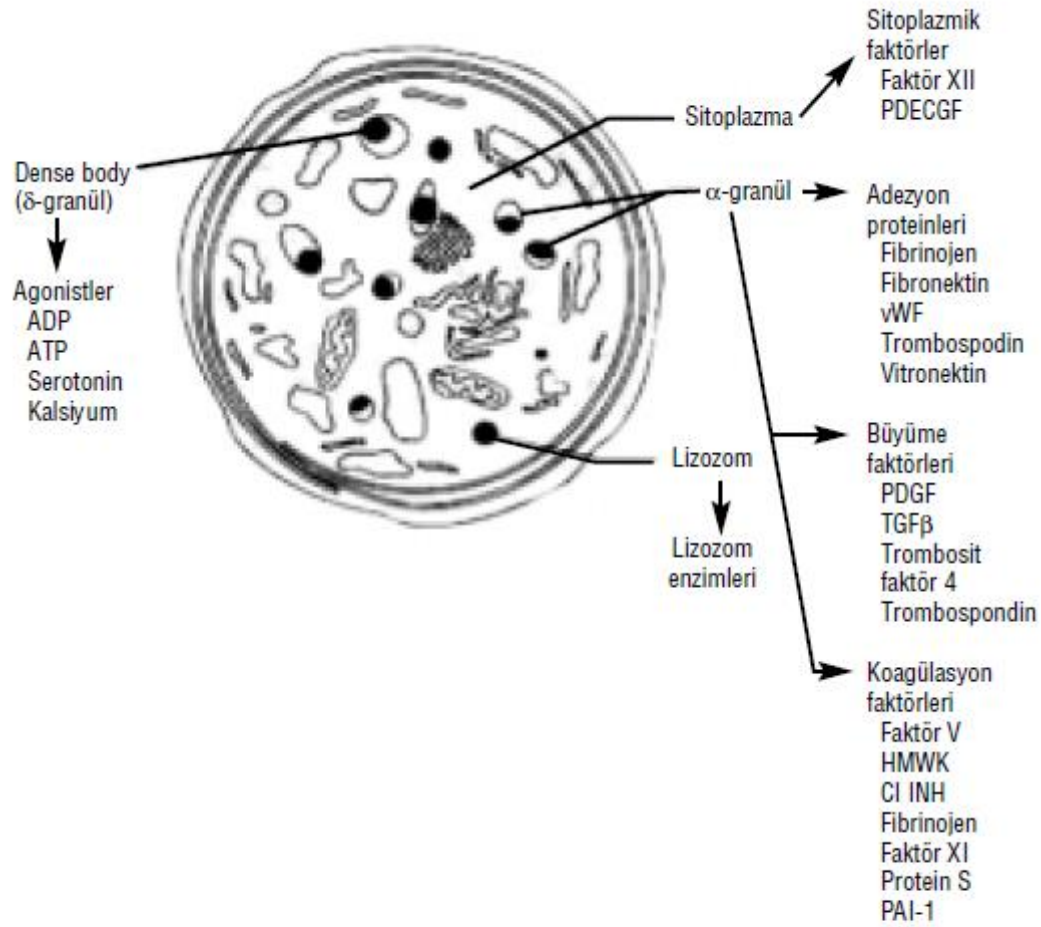
Trombositler içinde tüm aminoasidler bulunur. Trombositlerin çekirdeđi olmadıđı halde bu aminoasidleri kullanarak protein sentezleyebilirler. Protein sentezinin mitokondrial nükleik asitler sayesinde gerçekleřtiđi dűřünűlmektedir. Trombositlerin membranları sialik asidden zengindir. Bu trombosit yüzeyine (-) elektrik yük kazandırmaktadır. Nörominidaz gibi enzimlerin etkisiyle yüzeydeki sialik asid azalınca, negatif yükte de azalma sonucunda kümeleşme başlar (108) (109) (110)

Trombositlerin yapısı; fizyolojik fonksiyonlarına göre üçe ayrılarak incelenmektedir:

1. Kabuk (sitoskeleton) ya da Periferik Bölüm: Bu bölüm plazma membranı ve açık kanallar sisteminden (OCS, open canalicular system) oluşur.
2. Sol-gel Bölümü: Daha merkezde bulunan bu kısım trombosit sitoplazması ve kontraktıl protein olan aktin ağından oluşur.
3. Organeller Bölümü: Çeřitli trombosit granűlleri, mitokondri, lizozom ve peroksizomlardan oluşur.

Trombosit Granűlleri

Alfa granűller, yoğun cisimcikler ve lizozomlar olmak üzere 3 tip granűl tanımlanmıřtır (řekil 8).



1. Dense (Kaba) granül: δ granül içlerinde ADP, ATP, serotonin, kalsiyum ve pirofosfat vardır.
2. Alfa granüller α granül: Trombosit ve plazmada bulunan bir çok protein içerir.
3. Lizozomlar λ granül: Asit hidrolazlar bulundurulur.
4. Mikroperoksizomlar: Peroksidaz aktivitesi içerirler.

Şekil 6:Trombositlerin organel ve granül içerikleri (111)

Alfa Granüller: Alfa granüller trombositlerdeki azurofilik granüllerin yaklaşık %85'ini oluştururlar. Alfa granüllerin içerdiği çok sayıdaki madde iki grup halinde toplanabilir. İlk grup spesifik trombosit proteinlerini, ikinci grup ise plazma ya da doku moleküllerini içerir. Bunlar, prokoagülan etki göstererek, trombositlerin tutunma ve kümeleşmelerini uyararak veya onarım süreçlerini hızlandırarak hemostaz aktivatörü olarak işlev görürler. Bu faktörler, salıverme fazı sırasında trombositlerden çevre ortama salınırlar (112).

Yoğun Cisimcikler: Tüm granüllerin %10'unu oluşturur. Tipik olarak, veziküler membrandan belirgin bir halo ile ayrılan opak partiküller olarak görülürler. Partikül merkezindeki yoğunluğun nedeninin, içindeki kalsiyum (Ca^{+2}) miktarının fazla olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. ADP, ATP, pirofosfataz, ayrıca plazmadan aldıkları

serotonin ve histamin bulunur. Vasokonstruksiyonun yanı sıra trombosit kümelenmesini ve yapışmasını sağlarlar. (113).

Lizozomlar: Daha az sayıda olup yalnızca asit fosfotaz, aril sülfataz gibi sindirici enzimlerden birinin varlığında gösterilebilir. Yara iyileşmesi sırasında hemostatik tıkaçın çözülmesinde rol oynarlar (113).

Tablo 9 :Trombosit granülleri ve içerikleri

1. Yoğun Cisimcikler: ATP, ADP, serotonin, kalsiyum, fosfat, guanin nükleotid	
2. Alfa Granüller:	
a. Enzimler:	α 1 antitripsin α 2 makroglobulin α 2 antiplasmin C1-esteraz inhibitörü
b. Tutunma proteinleri:	Fibrinojen Fibronektin VWF Trombospondin Vitronektin GP IIb/IIIa P-Selektin
c. Büyüme faktörleri:	PDGF (Platelet Derivated Growth Factor) TGF β (Transforming Growth Factor β) Epidermal Growth Factor Endotelial Growth Factor
d. Sitokin benzeri proteinler:	IL 1 CD 40 Ligand PF4 (Trombosit faktör 4) β -Tromboglobulin (BTG)
e. Pıhtılaşma faktörleri:	HMWK Plazminojen PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1) Faktör V Faktör XI Fibrinojen Protein S
3. Lizozomlar: β Galaktosidaz β Glukuronidaz α arabinosid N-asetil glukozamidaz Elastaz Kollejenaz Katepsin	

2.2.1.2. Trombosit Aktivasyonu

Aktive olmamış (resting) trombositler diskoid şekildedir ve düzgün bir yüzeye sahiptirler. Trombosit içeriğindeki fosfolipidlerin yarısından fazlası hücre zarının iç yüzeyinde yer alır. Trombosit aktivasyonu sırasında fosfolipidler trombosit yüzeyine geçer ve pıhtılaşma sisteminin önemli basamaklarının gerçekleşmesi için fosfolipidden zengin bir yüzey oluşturur. Plazma zarı içeriye doğru katlanarak kanallar oluşturur (açık kanaliküler sistem) (114).

Pek çok madde trombositleri aktive edebilir. Trombositler herhangi bir şekilde aktive oldukları zaman saniyeler ve dakikalar içinde fonksiyonlarını yerine getirmeye başlarlar (115). Aktive olmuş trombositlerin in vitro olarak ayrı ayrı incelenebilen değişik fonksiyonları vardır. İn vivo koşullarda hemostaz sırasında bu fonksiyonel cevaplar birbirleri ile yakından ilişkilidir. Bunlar; tutunma, şekil değişikliği, kümeleşme ve içeriğin salınımı şeklinde sıralanabilir (102).

Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan trombin, aktive olmuş trombositlerden açığa çıkan TxA₂ (tromboksan A₂) ve ADP, dolaşımdaki miktarı artan adrenalin ve vazopressin, aktive olmuş nötrofil ve makrofajlardan açığa çıkan trombosit aktive edici faktör (PAF) birer trombosit aktivatörüdürler (116). Bu trombosit uyarıcıları geri dönüşümsüz trombosit kümeleşmesini ve içeriğin salınımını uyarabilmek için hücre dışı Ca⁺² iyonuna ve trombositin siklooksijenaz enzimine gereksinim duyarlar.

Zayıf uyarıcıların (ADP, adrenalin), içeriğin salınımını ve geri dönüşümsüz trombosit kümeleşmesini güçlü şekilde uyarabilmesi için siklooksijenaz aktivitesine gereksinimi vardır (117) (118).

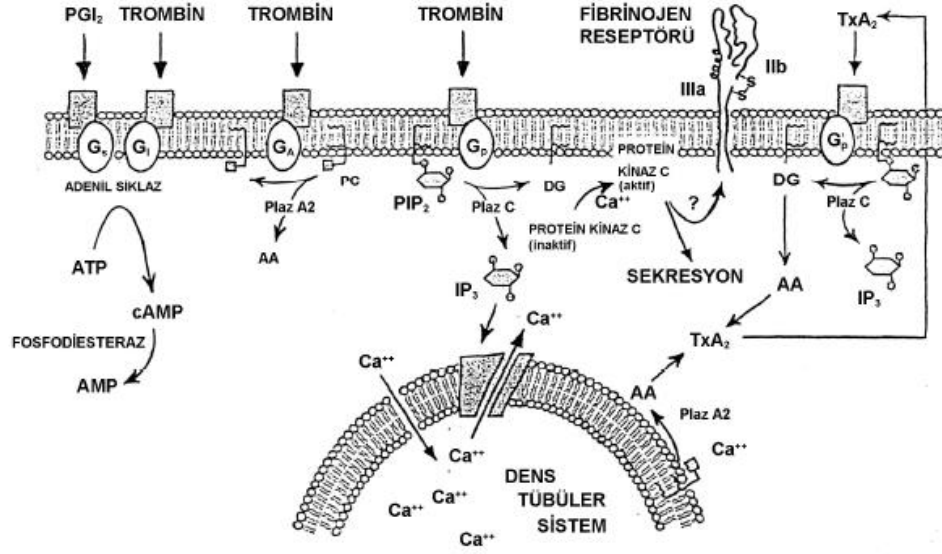
Orta derecede güçlü uyarıcılar (PAF, vazopressin), TxA₂ oluşumunu ve kümeleşme gerçekleşmeden içeriğin salınımını uyarabilirler. Buna karşın, siklooksijenazın baskılanması ve ADP'nin ortamdan uzaklaştırılması büyük ölçüde içeriğin salınımını azaltır, PAF ve vazopressin ile uyarılan geri dönüşümsüz trombosit kümeleşmesini engeller.

Yüksek yoğunluklarda bulunan güçlü uyarıcılar (trombin, kollajen); trombosit kümeleşmesi ve içeriğinin salınımını, siklooksijenaz aktivitesini baskılayanlar veya hücre

dışı Ca^{+2} bağlayıcılarına rağmen uyarırlar (117). Buna karşın, düşük yoğunluklarda bulunan trombin ve kollajen; trombosit kümeleşmesini ve içeriğin salınımını, siklooksijenaz aktivitesi ve açığa çıkan ADP'ye bağımlı mekanizmalarla uyarırlar (116) (119).

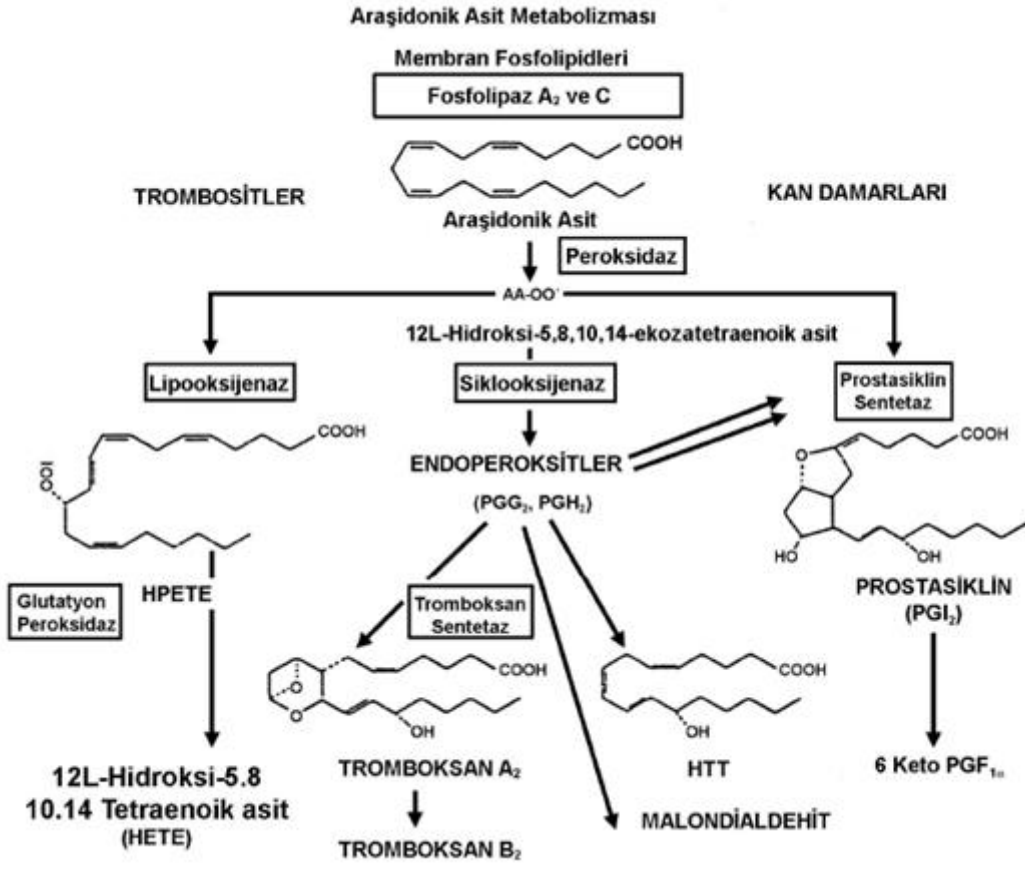
Trombosit kümeleşme uyarıcıları primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde incelenebilir. Primer kümeleşme uyarıcıları; ADP, epinefrin, norepinefrin, trombin, serotonin ve vazopressindir. Sekonder kümeleşme uyarıcıları; artmış akışkanlık gerilimi (shear stres), enfeksiyöz ajanlar ve ürünleri, bakteriler, virüsler, endotoksinler, tüberkülin, proteinler (CRP, DNA, ferritin, immünglobulinler, PAF), enzimler (kompleman bileşenleri, plazmin, fosfolipaz), asetilkolin, kollajen, miyofibriller, yağ asitleri, amniyotik sıvı, metilen mavisi, miyeloperoksidaz, ristostetin, UV ışınları, unkonjuge bilirubin ve ürik asit kristalleridir.

Fizyolojik trombosit aktivatörlerinin birçoğu trombositlerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar. Reseptörler aracılığı ile hücre içi ikincil haberci sistem uyarılır. Sinyal GTP (guanozin trifosfat) bağlayan proteinler tarafından plazma membranı boyunca yayılır (120) (121) (117). Bu iletim mekanizmaları fosfolipaz C ile uyarılan fosfoinozid hidrolizi ve iyon kanalları gibi özellikli efektör sistemleri uyarır ve düzenler. Efektör sistemler inositol 1.4.5-trifosfat, Ca^{+2} ve diaçilgliserol gibi hücre içi habercilerin düzeylerini değiştirerek etkili olurlar. Bu değişiklikler fosforilasyona neden olarak enzim aktiviteleri ve proteinlerin yapısal özelliklerini değiştirerek fizyolojik yanıtı başlatırlar (117) (122) (123). Trombosit aktivasyonu sırasında gelişen olaylar şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Trombosit aktivasyonu sırasında gelişen olaylar

Ek olarak; trombositler iki büyük pozitif geri besleme düzenleyici mekanizmasına sahiptirler. Bunlar endoperoksitler (Eps) / tromboksan A2 (TxA2) oluşumu ve ADP salınımıdır. Aktive olmuş trombositlerden açığa çıkan bu maddeler, lokal hormonlar olarak görev yaparlar ve spesifik reseptörlere bağlanarak diğer trombosit aktivatörlerine benzer şekilde moleküler olaylar zincirini başlatır veya sürdürürler (120) (121) (122) (124). Trombositlerdeki pozitif geri besleme düzenleyici mekanizma Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8: Trombositlerdeki pozitif geri besleme düzenleyici mekanizma

2.2.1.3. Trombosit Fonksiyonları

Trombosit fonksiyonları, geri dönüşebilir trombosit fonksiyonları (tutunma, şekil değişikliği ve primer yani geri dönüşebilir kümeleşme) ve geri dönüşsüz trombosit yanıtları (içeriğin salınımı ve sekonder yani geri dönüşsüz kümeleşme) olmak üzere iki grupta incelenmektedir (102).

Geri dönüşebilir trombosit yanıtlarının trombositlerin endotel hücre tabakasında hücreler arasında oluşabilecek aralıkları kapatmak, alfa-granüllerden büyüme faktörlerinin salınması ve subendotelial dokudaki küçük defektlerin tamir edilmesi gibi fonksiyonlarla ilgili olabileceği, geri dönüşsüz yanıtların ise trombositlerin hemostatik fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (117) (124).

Trombositlerin hemostazdaki rolleri; trombosit adezyonu (yapışması), trombosit şekil değişikliği, trombosit salınım reaksiyonu, trombosit agregasyonu (kümeleşmesi) ve trombosit prokoagülan aktiviteleri şeklinde sıralanabilir.

2.2.2.3.1.Trombosit Adezyonu (Tutunması)

Uyarana ilk fizyolojik yanıt trombosit tutunması ve şekil değişikliğidir (105). Damar endotel tabakalarında aralıkların oluşumuna neden olan fizyolojik vazodilatasyon veya patofizyolojik damar hasarı subendotelyal dokunun açığa çıkmasına neden olur (125). Trombositlerin bu bölgeye yapışmasına adezyon (tutunma) adı verilir. Trombositler ile damar duvarı arasında oluşan etkileşim sırasında birçok tutunma molekülü rol alır. Von Willebrand faktör (vWF) bir yandan subendotelyal kollajen ile bağlanırken diğer yandan trombosit zarındaki glikoprotein Ib (GPIb) ile bağlanarak köprü görevi görmektedir.

GP IIb/IIIa reseptör kompleksi de trombositlerin fibrinojen aracılığıyla damar duvarına yapışmalarını sağlayan ikinci bir bağlanma noktasını oluşturur. Subendotelyal bölgedeki kollajen moleküllerine yapışma ise GPIa aracılığı ile olmaktadır. Trombosit tutunması sonrası oluşan bir dizi metabolik reaksiyon ile trombositlerde salıverme, şekil değişikliği ve kümeleşme oluşumu başlamaktadır. Trombositler daha küresel bir şekil almaktadır ve uzun psödopodlar (yalancı ayaklar) oluşturarak trombosit-trombosit ve trombosit-damar etkileşimlerini arttırmaktadır (125) (126).

Eğer sadece endotel kaybına neden olan minör bir travma mevcutsa trombositler bazal membrana yapışırlar ve yayılırlar. Bu durumda içeriğin salınımı ve kümeleşmeye neden olmazlar. Ancak travma büyük ise, daha derin katmanların trombositlerle teması sonucunda tutunma, sonrasında içeriğin salınımı ve kümeleşme ile birlikte pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu başlar (127).

2.2.2.3.2.Trombosit Şekil Değişikliği

Süspansiyon halindeki trombositler uyarıldığında ilk yanıtlardan biri şekil değişiklidir. Bu iki farklı morfolojik olayla gerçekleşir. Önce trombosit gövdesi sertleşir ve yalancı ayaklar oluşur (102). Sonrasında hücre zar yüzeyi düzensiz ve katlantılı bir görünüm alır.

Fizyolojik koşullarda şekil değişikliği; kümeleşme ve içeriğin salınımından önce oluşur. Trombosit kümeleşmesinin oluşumu için yalancı ayak biçimlenmesinin gerekli olduğu ileri sürülmüştür (103). Trombosit kümeleşmesi sırasında granüllerin merkezde toplanması ise içeriğin salınımı yanıtının gerçekleşebilmesi için gereklidir. Diğer taraftan

prokoagulan aktivite trombositlerin şekil değişikliği sırasında artmaktadır. Örneğin; aktive olan trombositlerin yüzeyinde trombin oluşumunun kolaylaştığı gösterilmiştir (122) (128).

2.2.2.3.3.Trombosit Salıverme (Release) Reaksiyonu

Trombositlerin kollajen ile karşılaşmaları ve trombin etkisi ile granüllerden ADP, fibrinojen, serotonin, lizozomal enzimler, beta tromboglobulin (β -TG), trombosit faktör-4 (PF-4) gibi maddeler salınır. Alfa granül glikoproteinleri ve bu proteinlerin salıverilişi, trombosit aktivasyonu için son derece duyarlı bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Çünkü bu maddeler yoğun granüllerin salıverilişi için gerekli uyarıdan daha düşük uyarılara duyarlıdır. Ayrıca kollajen ve trombinin etkisi ile trombosit prostoglandin sentezi artar. Protein kinaz C aracılığı ile protein fosforilasyonunu aktive eden diaçilgliserol ve hücre içi kalsiyum iyonlarının salınımına yol açan inositol trifosfat salıverilmesi oluşur. Bu da tromboksan A2 (TXA2), cAMP düzeylerini düşürerek salıverme reaksiyonunu artırır (125) (126).

2.2.2.3.4.Trombosit Kümeleşmesi (Agregasyonu)

Alfa granüllerden salınan fibrinojen ve vWF birden fazla bağlanma yerine sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle birden fazla trombositte tutunurlar ve trombositlerin kümeleşmesine neden olurlar. Fibrinojen ile vWF'ün bağlanmasına GP IIb/IIIa adlı integrin aracılık eder. Bu ligandların bağlanması ile birbirlerine komşu olan aktif trombositler arasında köprü şeklinde kurulan bağlar trombosit tıkaçını (trombüs) meydana getirmektedir.

İn vitro koşullarda iki tip kümeleşme yanıtı ayırt edilebilmektedir. Primer kümeleşme trombosit süspansiyonunda Ca^{+2} iyonunun ve düşük yoğunluklarda trombosit uyarıcılarının varlığında uyarılır, geri dönüşümlüdür ve içeriğin salınımı reaksiyonu oluşmadan gerçekleşir. Sekonder kümeleşme ise yüksek yoğunluklarda agonist varlığında gerçekleşir, geri dönüşümsüzdür ve içeriğin salınımı yanıtıyla birlikte oluşur (117) (122) (124) (128).

Araşidonik asitten sentezlenen TxA2, yoğun granüllerden salınan ADP ve Ca^{+2} ile alfa granüllerden salınan yapışkan proteinler, büyük geri dönüşsüz trombosit kümelerinin oluşumuna neden olur. Fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve vWF'ün trombosit

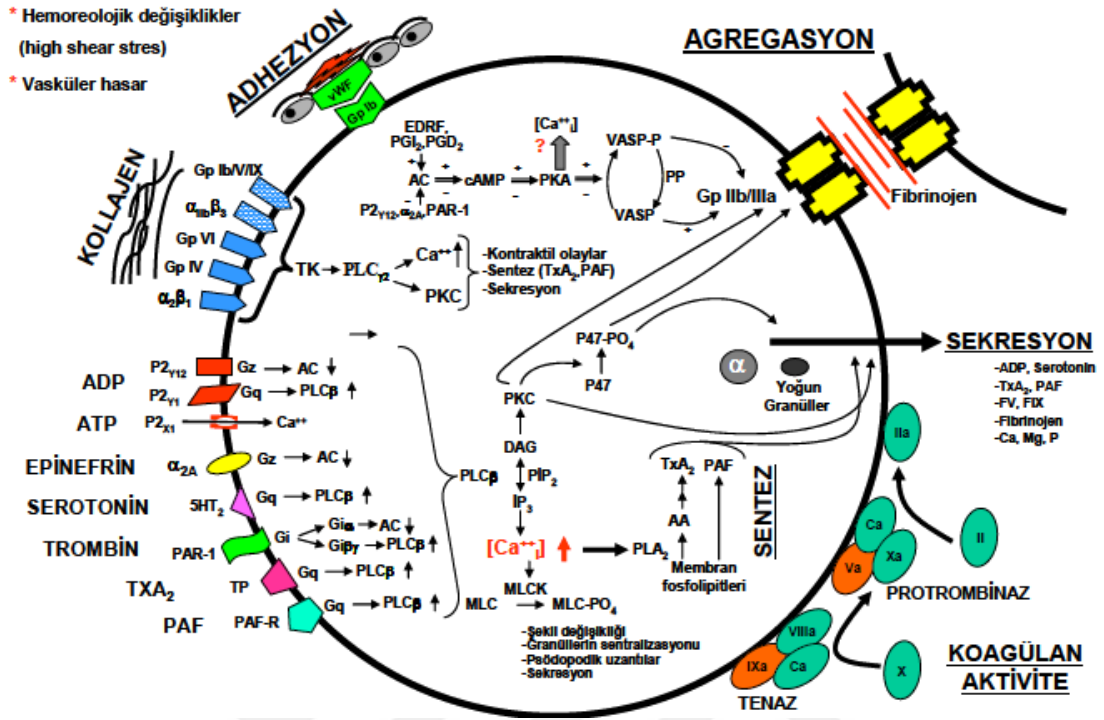
yüzeyinde yüksek yoğunluklarda varlığı alfa granüllerin içeriğinin salınımını uyarır (105) (128) (129). Trombositlerin içeriğinin salınımı fonksiyonu aktive olduğu zaman arazidonik asit yıkım ürünlerinin, özellikle TxA2'nin oluşumu uyarılır. Yoğun granüllerden ADP, ATP, Ca⁺², serotonin; alfa granüllerden yapışkan proteinler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü değiştirici büyüme faktörü, trombosit faktör 4 ve lizozomal içerikler salınır (117) (128) (129) (130). Yüksek dozdaki hemen hemen tüm trombosit agonistleriyle alfa ve yoğun granüllerin içeriğinin salınımı uyarılır. Lizozomal içeriğın salınımı yalnızca trombin veya kollajenin yüksek yoğunluklarıyla gözlenebilir (115) (129).

Büyük trombosit kümelerinin hızla oluşumu için etkin çoğaltma mekanizmalarına gereksinim vardır. Bunlar pozitif geri besleme mekanizmaların ve agonistlerin birlikte etkileşimi sonucu gerçekleşir (55). Hücre dışı ortama salınan TxA2 ve ADP, trombosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, fosfoinozitid hidrolizini, Ca⁺² hareketini ve protein fosforilasyonunu uyarırlar ve fibrinojen reseptörlerini açığa çıkararak trombosit yanıtlarının büyümesine neden olurlar (103) (117) (128) (131) (116).

İkinci ve çok etkin bir çoğaltma mekanizması trombosit agonistlerinin aynı yönde etkileşimleridir. Trombosit agonistleri, trombosit süspanسیونlarına tek başlarına eklendiklerinde etkin trombosit yanıtı göstermeyip, birlikte ilave edildiklerinde güçlü bir şekilde trombosit yanıtına sebep olabilirler. Trombosit agonistlerinin etkinlikleri sırasında açığa çıkan ADP ve TxA2 de birbirleriyle aynı yönde etkileşim gösterirler (128).

2.2.2.3.5.Prokoagulan Aktivite

Trombositlerin salıverme reaksiyonu ve kümeleşmesini takiben açığa çıkan trombosit faktör-3 pıhtılaşma sisteminin iki önemli basamağında rol oynamaktadır. Aktive faktör IX ve VIII ile birlikte faktör X aktivasyonunda rol alan trombosit faktör-3, aynı zamanda aktive faktör X ve aktive faktör V ile birlikte protrombinin trombine dönüştürülmesi basamaklarında da yer almaktadır (125) (126).



Şekil 9: Trombositlerin adezyon (tutunma), aktivasyon, sentez, sekresyon (içeriğin salınımı), agregasyon (kümeleşme) ve koagülan aktivitelerinin şematik gösterimi

2.2.2.Hemostaz

Hemostaz, damar duvarında bir yaralanma olduğunda kan akımını engellemeden kanamanın durdurulması ve damar bütünlüğünün sağlanması için gereken sistemlerin bütünüdür. Normal koşullarda endotel yüzeyinin sağlam olması ve damar içindeki kanın sürekli akım halinde bulunması, pıhtılaşma mekanizmasını ve trombositlerin kendiliğinden aktive olmalarını engellemektedir (132) (133).

Damar yaralanmalarının onarımından sorumlu hemostatik mekanizmada üç önemli sistem görev almaktadır. Bunlar sırasıyla vasküler sistem, trombositler ve pıhtılaşma sistemi, pıhtı eritici sistemdir. Hemostatik sistemde görev alan her mekanizma başka bir inhibitör mekanizmayla dengelenmiştir. Dolayısıyla kanın pıhtılaşması (hemostaz) ve pıhtının erimesi (fibrinoliz) süreçleri birbiri ile yakından ilişkilidir ve etkileşim halindedir (134).

Travmadan sonraki birkaç saniye içinde zedelenen damarda oluşan vazokonstriksiyon, kan akışının yavaşlamasına neden olur. Damar hasarının olduğu

bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmaya primer hemostaz, bunu takiben pıhtılaşma sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısı oluşturmaya sekonder hemostaz adı verilmektedir (132).

Trombositlerin hemostazdaki rolleri damar duvarına tutunması, şekil değişikliği, aracı salınımı, kümeleşmesi ve prokoagulan aktiviteleridir (134).

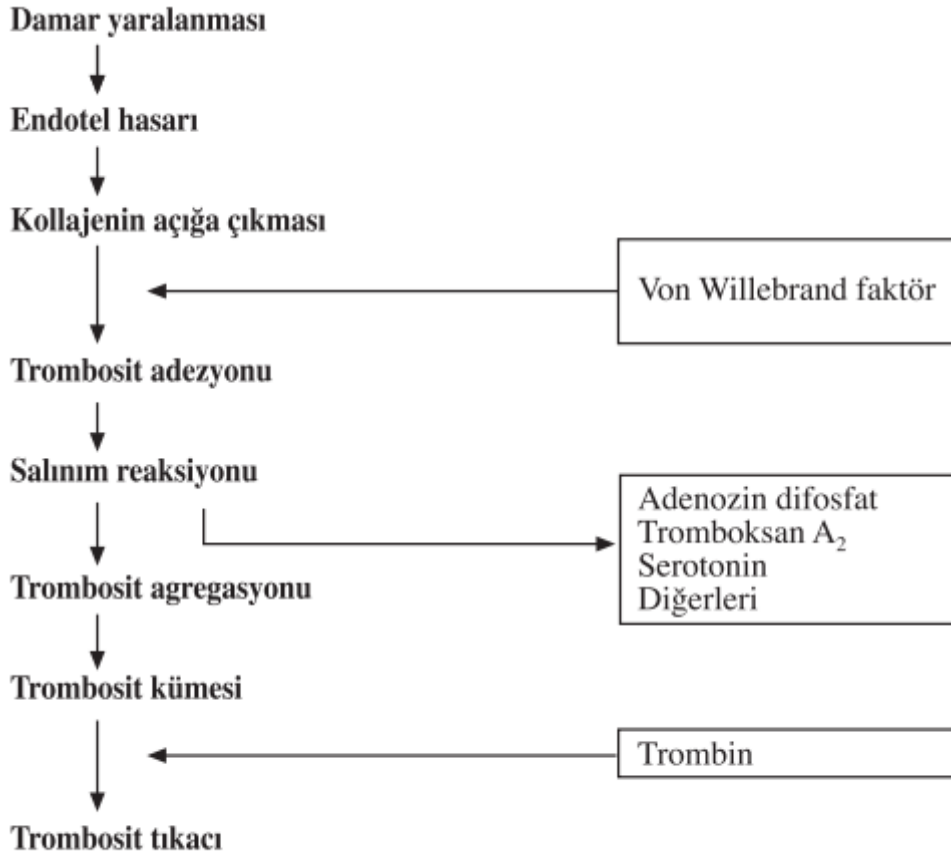
Tablo 10: Pıhtılaşma işlevi (135)

Pıhtılaşma başlatıcılar: Protrombotik prokoagulanlar ve trombosit aktivatörleri- TF, PA-I, vWF, Fibrinojen, Kollajen, IL-1, tutunma molekülleri, Trombin, Serotonin, Epinefrin, Vazopressin, İmmün kompleksler, TXA2, PAF, FXIIa, plazmin
Pıhtılaşmayı sağlayıcılar (Faktörler): Protrombin, FIX, FX, FXI, FXII, FV, Ca ⁺⁺ , fosfolipidler, fibrinojen
Pıhtılaşmayı önleyiciler: Doğal prokoagulanlar Protein C (K vitaminine bağımlı) (Karaciğerde) Protein S (K vitaminine bağımlı) (Karaciğerde) Antitrombin III (Karaciğerde) TFPI (Tissue factor pathway inhibitor)(Endotelde) α 2-Makroglobin Heparin Kofaktör II Trombomodulin (Endotelde) Trombosit aktivasyon inhibitörleri: NO, PGE2, PGI2, ADPase, ATP, Difosfohidrolaz Fibrinolitik sistem: Plazminojen, Plazmin, t-PA, Ürokinaz

2.2.2.1. Primer Hemostaz

Primer hemostaz, hasar yerinde trombosit tıkaç oluşmasına verilen addır. Primer hemostaz sisteminin başlıca bileşenleri vasküler endotel ve trombositlerdir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek; yapışma (adezyon), granül içeriklerini salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (agregasyon) fonksiyonlarını yerine getirirler (136) (137)

Primer hemostazı başlatan olaylar, vasküler endotelin zedelenmesine yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyonla başlar. Vazokonstriksiyon, otonom sinir sistemi, lokal kas spazmı ve hasar oluşan endotel ile trombositlerden kaynaklanan humoral faktörler sonucu gelişir. Dakikalar hatta saatlerce sürebilir ve bu sürede trombosit tıkaç oluşumu ve kan pıhtılaşması gerçekleşir (138).



Şekil 10 :Primer hemostaz mekanizması

Vasküler endotel fazı

Damarların içi endotel adı verilen tek katlı bir yassı epitel ile örtülüdür. Endotel, damarın cidarında bulunan lifsel proteinlerin kan hücreleriyle temasını engelleyen önemli bir fizik bariyerdir. Normal koşullarda sağlam endotel yüzeyi ve kanın dolaşımı, pıhtılaşma sisteminin ve trombositlerin kendiliğinden aktive olmalarını engeller. Fakat travma ve bazı damar hastalıklarında bu yüzeyin bozulmasıyla birlikte pıhtılaşma sistemi ve trombositleri aktive eden değişiklikler gözlenmektedir (139) (140).

Endotel, prostasiklin (PGI-2), trombomodulin ve t-PA sentezleyerek küme önleyici ve pıhtı önleyici özellik gösterirken, vWF sentezi ile trombosit tutunmasını artırır, doku faktörü (TF) sentezi ile de pıhtılaşma mekanizmasının aktivasyonuna ve PAİ-1 sentezi ile pıhtı eritici sistemin engellenmesine neden olur. Ek olarak endotelde sentez edilen nitrik oksit (NO) ve PGI-2 vazodilatasyon yaparak trombositlerin endotele yapışmasını önleyen başlıca yapıdır (141).

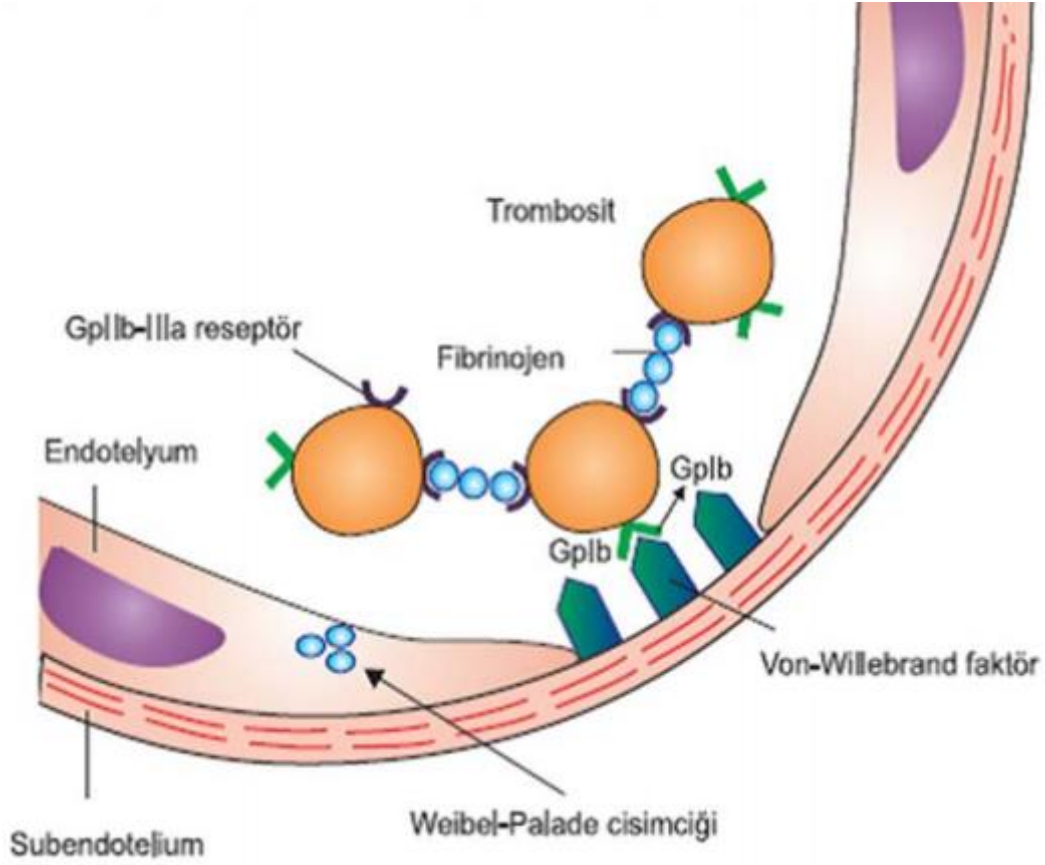
Endotelial hücrelerin fonksiyonları kendi ürettiği aracılardan yanı sıra dolaşımında bulunan trombin, bradikinin, ADP ve ATP gibi vazodilatör ve vazokonstriktörlerle de kontrol edilir (142).

Trombosit fazı

Endotel hasarı geliştiğinde; trombositin tutunma, aktivasyon ve kümeleşme olayı başlar. Dolaşımdaki trombositler hasar görmüş bir damardaki subendotelial dokuya temas ettikleri zaman, integrin reseptörü GPIIb/IIIa ve GPIIb/IIIa aracılığıyla açığa çıkmış olan kollajene ve ikinci bir reseptör GPIIb/IIIa-V (önceki adıyla GPIIb-IIIa=CD 42) aracılığı ile kollajene bağlı vWF'a tutunurlar. Trombositler vWF 'ye bağlandıktan sonra, hasar görmüş yüzey üzerinde yuvarlanmaya, kaymaya başlarlar ve yalancı ayak uzantıları geliştirerek şekil değiştirirler.

Kollajen (Kol), ADP, epinefrin (Epi), artmış akışkanlık gerilimi (shear stres) gibi uyarıcı faktörlerin etkisiyle, trombosit merkezinde toplanan granüllerin membranları, hücre membranı ile bağlantılı açık kanal sistemi ile birleşerek granül içeriklerini ve sentezledikleri maddelerin salınımına neden olurlar. Bu durum trombositlerin birbirlerinin çok yakınında kalmasına etki eder. Onların birbirlerine tutunmasını ve aktivasyonunu artırır.

GPIIb/IIIa-V'nin vWF'e bağlanması GPIIb/IIIa reseptöründe (CD 41/ CD 61) de bir yapı değişikliğine neden olur, bu da vWF'ye daha sağlam tutunulması ile sonuçlanır. Ayrıca GPIIb/IIIa aracılığıyla fibrinojen köprüsü ile kümeleşme yaparlar. Aktif hale gelen trombosit sayısı arttıkça oluşan trombosit kümesi beyaz trombüs olarak bilinen haliyle büyümeye devam eder. Beyaz trombüs ya olduğu damarı tıkar ya da parçalanarak emboliye neden olur. (143) (144) (145) (146). Trombosit tutunması ve kümeleşmesi şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Trombosit tutunması ve kümeleşmesi

2.2.2.2.Sekonder Hemostaz

Primer hemostatik tıkaç küçük damarlarda genellikle yeterli olmaktadır ancak büyük damarlarda fibrin ile tıkaçın güçlendirilmesi gerekmektedir. Sekonder hemostaz sisteminin başlıca bileşenleri pıhtılaşma ve pıhtı eritici sistemlerdir. Pıhtılaşma faktörlerinin sırayla aktivasyonu sonucu fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve takiben fibrinin polimerizasyonu ile bir fibrin tıkaçının oluşması sürecine pıhtılaşma kaskadı yani sekonder hemostaz denilmektedir.

Pıhtılaşma proteinlerinin çoğu karaciğer tarafından sentezlenir, serin proteaz yapısındadır ve plazmada zimojen olarak adlandırılan inaktif prekürsörler olarak bulunurlar.

Pıhtılaşma Kaskadı

Pıhtılaşma kaskadı intrinsek yol ve ekstrinsek yol olmak üzere birbirinden bağımsız iki farklı yol olarak tanımlanır. Bu iki yol faktör X'un aktiflenmesi noktasında birleşir; Faktör X'dan fibrin oluşumuna dek devam eden olaylar bütününe de ortak yol adı verilir (147).

Ekstrinsek Yolak

Bu yol bir transmembran protein olan doku faktörü (faktör III) ile başlar. Normal fizyolojik koşullarda bu protein dolaşımdaki hücrelerle temas halinde bulunmaz. Ancak endotelin hasarlandığı durumlarda bu proteinin glikozillenmiş aminoasit kısmı açığa çıkar. Dolaşımda bulunan faktör VII, faktör III'e bağlanarak bir kompleks oluşturur ve kendi de aktiflenmiş olur. Ortamda bulunan kalsiyumun (faktör IV) da yapıya katılmasıyla faktör X için gerekli aktivasyon kompleksi meydana gelir. Aynı zamanda aktive olan faktör VII, intrinsek yolaktaki faktör IX'u da aktive ederek iki yolağın birbirine bağlanmasını ve pıhtılaşma reaksiyonlarının intrinsek yolak üzerinden devam etmesini destekler. Ortak yolakta oluşan Faktör Xa, faktör V varlığında protrombinin trombine dönüşmesini katalizler. Oluşan trombin geri besleme mekanizmasıyla faktör XI, faktör VIII ve faktör V aracılığıyla pıhtılaşma reaksiyonlarının intrinsek yolak üzerinden yayılmasını sağlar (148).

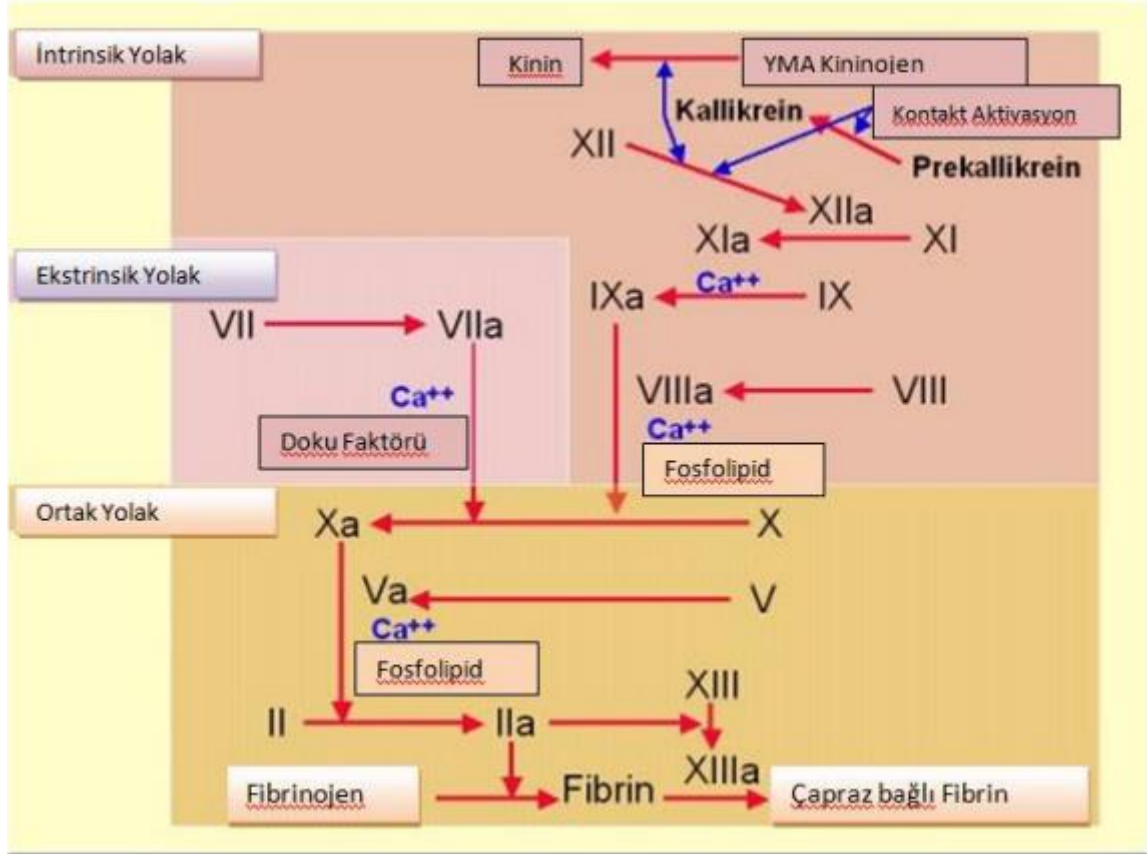
İntrinsek Yolak

Bu yolağın başlatıcısı damar yaralanması sonucu ortaya çıkan anyonik yapılar, yani fosfolipitlerdir. Faktör XII bu yapılarla bağlanarak aktifleşir ve faktör XI ile yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) ile kompleks oluşturur. Bu kompleks prekallikreinin kallikreine dönüşümünü sağlar. Kallikrein ve oluşan FXI, faktör XII'nin daha fazla aktive olmasını sağlar. Faktör XI aynı zamanda ekstrinsek yolda görevli faktör VII tarafından da aktive edilebilir, böylece ekstrinsek yol ve intrinsek yol birleşmiş olur. Aktive faktör XI'in faktör IX'u, aktive faktör IX'un ise faktör VIII (kofaktör) ile beraber faktör X'u aktifleştirmesiyle intrinsek yol ortak yola devam eder (148)

Ortak yolak

Ortak yolak protrombinin trombine dönüşümünün gerçekleştiği ve fibrinin dayanıklılığının arttığı aşamadır. Trombin başlıca fibrin oluşumu, pıhtılaşmanın engellenmesi, yara iyileşmesi ve enflamasyonda görev alan bir serin proteazdır. Aktive

faktör X (FXa) protrombinin trombine proteolizini sağlar. Oluşan trombin polimer haldeki fibrinojeni fibrin monomerlerine ayırırken bir yandan da faktör XIII'ü aktifleştirir. Aktive faktör XIII glutamil-lizil çapraz bağını oluşturan bir aminotransferaz olup, fibrin monomerleri arasındaki çapraz bağların oluşumunu katalizler. Tüm bu olayların sonucunda çapraz bağlı sağlam bir fibrin ağı elde edilmiş olur (148). Pıhtılaşma kaskadı şekil 12'de gösterilmektedir.



Şekil 12:Pıhtılaşma kaskadı

Sekonder hemostazın değerlendirilmesi için pıhtılaşma testlerinden yararlanılır. Ekstrinsik yolak için protrombin zamanı (PT), intrinsik yol için aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve fibrinojenden fibrin oluşumunun değerlendirilmesi için trombin zamanı (TT) kullanılmaktadır. Bu testler genel olarak pıhtılaşmayı in vitro ortamda taklit ederek geliştirilmiş testlerdir. Dolayısıyla bu testlerde görülen anormal sonuçlar ilgili yollardaki faktörlerin işlev ve miktarı hakkında da bilgi vermektedir. Pıhtılaşma faktörlerinin özellikleri ve sınıflandırılması tablo 11 ve 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Kan pıhtılaşma proteinlerinin adlandırılması ve özellikleri (149)

Faktör	Sinonim	Sentez Yeri	Molekül Ağırlığı	Yarı Ömür	Fonksiyonel Aktivite
I	Fibrinojen	Karaciğer	340.000	3-4 gün	Substrat
II	Protrombin	Karaciğer	72.000	60 saat	Serin proteaz
III	Tromboplastin				
IV	Ca ⁺⁺				
V	Labil faktör proakselerin	Karaciğer	330.000	12-16 saat	Kofaktör
VII	Prokonvertin	Karaciğer	48.000	6-8 saat	Serin proteaz
VIII (C)	FVIII koagülantı		280.000	12 saat	Kofaktör
VIII (Ag)	VWF	Megakaryosit endotel	800.000	12 saat	Kofaktör
IX	Christmas faktör	Karaciğer	54.000	24 saat	Serin proteaz
X	Stuart-Power faktör	Karaciğer	59.000	48-72 saat	Serin proteaz
XI	Plazma tromboplastin	Karaciğer	160.000	48-84 saat	Serin proteaz
XII	Hageman Faktör	Karaciğer	80.000	48-92 saat	Serin proteaz
XIII	Fibrin stabilize edici faktör	Karaciğer	320.000	3-5 gün	Transamidaz
Prekallikrein	Fletcher faktör	Karaciğer	85.000		Serin proteaz
HMWK	Fitzgerald faktör	Karaciğer	110.000	5-6 gün	Kofaktör

Tablo 12: Pıhtılaşma faktörlerinin sınıflandırılması (150) (151)

<p>A- K vitaminine bağımlı faktörler.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Faktör II (Protrombin) 2. Faktör VII 3. Faktör IX 4. Faktör X 5. Protein C 6. Protein S
<p>B-Trombine duyarlı faktörler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Faktör I (fibrinojen) 2. Faktör V 3. Faktör VIII 4. Faktör XIII
<p>C-Kontakt faktörleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Faktör XII 2. Faktör XI 3. HMWK 4. Prekallikrein
<p>D-Fosfolipidler ve kalsiyum iyonları</p>
<p>E-Pıhtılaşma inhibitörleri</p>

2.2.2.3. Antikogulan (Pıhtı Önleyici) Sistem

Pıhtılaşmanın başlaması ile trombozu önleyici sistem de aktive olur ve böylece aşırı trombüs oluşumu kontrol altına alınmış olur. Bunlar damar endoteli, AT III (antitrombin 3), Protein C ve Protein S, TFPI ve pıhtı eritici sistemdir. AT III, doğal proteaz inhibitörlerinin en önemlisidir ve trombin, FXa, FIXa, FXIa'yı inhibe eder. AT III'ün tek başına baskılayıcı aktivitesi oldukça düşüktür. Hücre yüzeylerinde bulunan glikoproteinoglikanlarla aktivitesi 3000 kata kadar artmaktadır. Heparan sülfat gibi proteoglikanlar, endotel hücrelerinin yüzeyinde doğal olarak bulunurlar ve AT III bu moleküllere kolaylıkla bağlanmaktadır. Böylece trombin ve diğer aktive pıhtılaşma faktörlerinin AT III ile engellenmesi, daha çok endotel hücre yüzeyinde gerçekleşir (152).

Protein C ve Protein S vitamin K'ya bağımlı iki pıhtı önleyici madde olup FVIIIa ve FVa'nın inaktivasyonunda rol oynarlar. Karaciğer bu molekülleri sentezler fakat bu sentezlenen moleküller öncü moleküller olup, pıhtılaşmada rol alacak işlevde değildir. Ancak vitamin K'nın kofaktör olduğu bir enzim (Vitamin K epoksit redüktaz) bu moleküllerin işlev kazanması için bir karboksilik kök ekler. Bu biyokimyasal reaksiyondan sonra pıhtılaşmada işlev görebilirler. Protein C inaktif olup, aktivite kazanması için endotel hücre düzeyinde trombin + trombomodulin + endotelyal protein C reseptörü kompleksine bağlanması gerekmektedir. Bu kompleks Protein C'yi aktive eder. Protein S, Protein C'nin kofaktörüdür ve aktivitesini artırır. Aktif Protein C; Protein S ve fosfolipitlerin kofaktör rolü oynadığı reaksiyonla FVIIIa ve FVa'yı inhibe eder. Kısaca Protein C sistemi, kofaktörleri inhibe ederek pıhtılaşmayı engellemeye çalışır (153).

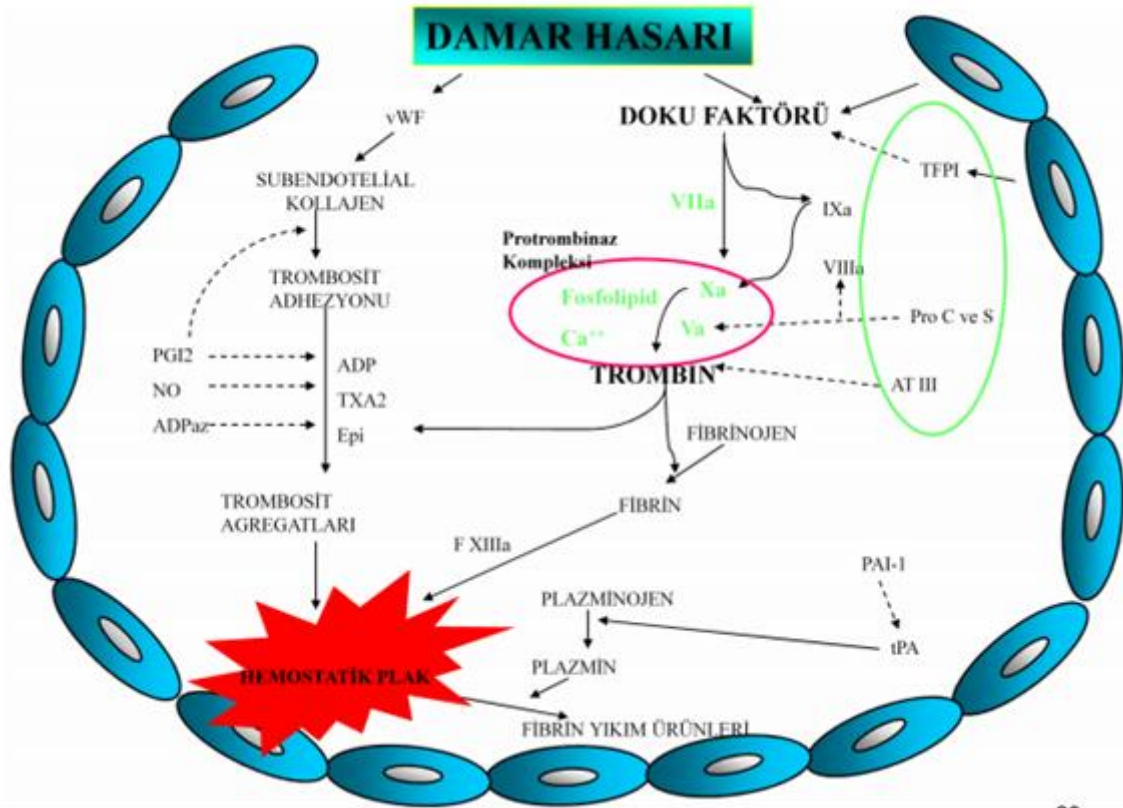
Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ise endotel hücresi tarafından yapılarak, çeşitli uyananlarla plazmaya verilir. TFPI, FVIIa-TF-FXa kompleksini inhibe eder. Anlaşılacağı gibi TF yolağının ana inhibitörü olup in vivo ortamda pıhtılaşma daha başlangıç aşamasında inhibe edilmektedir.

2.2.2.4. Fibrinolitik (Pıhtı Eritici) Sistem

Pıhtı eritici sistem, fibrin trombüsünü eriterek damarın eski açıklığına kavuşmasını sağlar. Bir proenzim olan plazminojen inaktif durumdadır, aktivatörlerin etkisiyle fibrin pıhtısını eritecek plazmine dönüşür. Plazminojen aktivatörleri doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) olmak üzere iki tanedir. t-PA'nın

aktivasyonu için en önemli tetikleyici trombüs içindeki fibrindir. t-PA, trombüs varlığı ile aktive olur; plazminojen, aktif formu olan plazmine dönüşür. u-PA ise, fibrinden bağımsız bir şekilde aktiflenir. Plasmin, fibrini spesifik lizin ve arjinin kalıntılarında keserek, fibrin yıkım ürünlerinin oluşumuna neden olur (D-dimer) (154) (155).

Pıhtılaşmada olduğu gibi, burada da aktivasyon reaksiyonlarını frenleyen inhibitör mekanizmalar (PAİ, antiplazminler) mevcuttur. Ana inhibitör PAİ-1 olup hem t-PA hem de u-PA'nın aktivitesini baskılamaktadır. Ayrıca α -2 antiplazmin, plazmine bağlanarak inhibisyonuna neden olur. Bunların dışında trombin, oluşmaya başlayan fibrin pıhtısının erken erimesini engellemek için, son yıllarda önem kazanan yeni bir inhibitörü (TAFI: trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü) devreye sokacaktır. t-PA ve u-PA, endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salınan plazminojen PAİ-1 tarafından inhibe edilmektedir. PAİ-2 ise, u-PA'yı, t-PA'dan daha fazla inhibe edebilmektedir. Pıhtı eritici sistemi (plazminojen) aktive etme potansiyeli olan daha zayıf aktivatörler ise kallikrein, aktif FXI ve aktif FXII'dir (154) (155).



Şekil 13: Primer ve sekonder hemostazın pıhtı önleyici sistem ile birlikteliği (156)

2.2.3.Trombosit Fonksiyon Testleri

Trombosit fonksiyon testleri yapılmadan önce dikkat edilmesi gereken birkaç nokta vardır. En uygun test etkinliği için; sabah aç karnına kan verilmeli, 7-10 gün öncesinde trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanılmamalı, tetkik edilecek hastanın trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olmalı, örnek 4 saatten fazla bekletilmemeli ve mümkünse eş zamanlı kontrol çalışmalıdır.

Tablo 13 :Trombosit fonksiyon testleri

Periferik kan yayması
Trombosit sayısı
Ivy-Mielke yöntemi ile in vivo kanama zamanı
Rumpel-Leede testi
MPV (Ortalama trombosit hacmi)
Aggrometre
Tam kan Aggrometresi
RPFA (Rapid Platelet Function assay)
Kratzer-Born yöntemi ile in vitro kanama zamanı
Luminometrik olarak salgılama reaksiyonları
Sekresyon markerları (BTG, PF4)
Trombosit spesifik eicosanoid metabolitlerinin ölçümü
Flow Sitometrik ölçümler
Pıhtı retraksiyonu
Tromboelastografi

2.2.3.1.Periferik Yayma ve Trombosit sayımı

Trombosit sayımı direkt gözle ya da tam kan sayım cihazları ile yapılabilir. Yetişkinlerdeki normal trombosit sayısı $150-450 \times 10^9/l$ 'dir. Trombositopeni ise $150 \times 10^9/l$ 'nin altında olmasıdır.

Trombositopeni saptandığında; kan örneğinin pıhtılı olması, yanlış hasta ve diğer laboratuvar hataları dışlandıktan sonra ilk olarak yalancı trombositopeni değerlendirilmelidir. Yalancı trombositopeni, genellikle tam kan tüpünde pıhtı önleyici olarak EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) kullanımına bağlı meydana gelmekte ve periferik yaymada büyük trombosit kümelenmelerinin görülmesi ile ayrılabilir. Tam kan sayımı için heparin veya sitrat kullanılması ile doğru sayım sonucu elde edilebilmektedir. Yalancı trombositopeni; trombosit soğuk aglutininleri, paraproteinemiler, dev trombositler, trombositlerin diyaliz membranı gibi yabancı yüzeylerle temas etmesi, hiperlipidemi gibi durumlarda da görülebilir (157) (158).

Normal fonksiyona sahip trombositler parmak ucundan yapılan periferik yaymada kümeler halinde görülürler. Bu kümelenmelerin görülmemesi trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürmelidir. Periferik yayma ile 100 kat büyütmede her alanda 7'den daha az trombosit görülmesi trombositopeni yönünden uyarıcı olmalıdır. Periferik yaymada büyük trombositlerin görülmesi bir yıkıma bağlı olarak kemik iliği yanıtının arttığını (trombosit yaşam döngüsünün hızlandığını) düşündürür. Eğer buna eritrosit parçalanması da eşlik ediyorsa, mikroanjiopatik hastalıklardan (DİK, HELLP sendromu, HÜS veya TTP gibi) şüphelenilmelidir. Trombositopenili bir hastada ileri derecede büyük trombositler Bernard-Soulier veya Alport sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda da görülebilir. Gerçek kalıtsal makrotrombositopenilerde genellikle trombositlerin neredeyse tümü büyüktür ve eritrosit boyutlarına ulaşabilirler.

Trombositoz varlığı ile büyük trombositler veya megakaryosit parçacıklarının görülmesi myeloproliferatif hastalık olasılığını akla getirir. Küçük trombositler ise diğer kalıtsal hastalıklar (Wiskott-Aldrich sendromu gibi) için tipik bulgudur. Kalıtsal alfa-granül eksikliğini düşündüren "gri" trombositler ise soluk ve granülsüz veya az granüllü olarak görünürler. Ancak sıklıkla akkiz bazı hastalıklarda da gri trombositler (miyelodisplastik sendrom gibi) görülebilirler (159) (160) (161).

2.2.3.2.Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (162). Klinik hematoloji laboratuvarlarında pıhtı önleyici olarak sodyum sitrat kullanılarak ölçülür (163). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (164).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler (165) (166) (167). Artmış MPV, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artışla ilişkilidir. Yani büyük trombositler stres trombositleri olarak da tanımlanabilirler (165).

MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretimi bozulduğu durumlarda azalır (162) (167) . Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (167). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (168).

Klinik kullanım göz önünde bulundurulduğunda, artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (162).

2.2.3.3.Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

PDW, trombosit boyutları homojenliğinin ölçüsüdür. PDW trombosit boyutu dağılımının geometrik standart sapmasıdır ve trombosit histogram verilerinden hesaplanmaktadır. Artan MPV ve PDW trombositlerin aktif durumda olduğunu göstermektedir (169). PDW normal aralığı 9,0-14,0 fl'dir (170).

2.2.3.4.Kanama Zamanı (KZ)

Trombosit-damar duvarı etkileşmesi ve primer hemostatik plağın oluşma süreci; oluşturulan standart bir keside hasar anı ile kanamanın durduğu an arasındaki sürenin saptanması ile ölçülür. Primer hemostazı incelemek amacı ile kullanılır. Alkollü pamuk ile temizlenen parmak ucu veya kulak sayvanına iğne batırılması ile ölçülen “Duke kanama zamanı” olarak adlandırılır. Bu yöntemde filtre kağıdı kullanılarak, kan her 15 veya 30 saniyede kağıdın farklı bölgelerine emdirilir. Kanı silerken parmağa dokunmadan yalnız kan damlasına değmek gerekir. Normal aralığı 1-4 dakika kabul edilir (161).

IVY testinde ise; hastanın koluna tansiyon aleti bağlanır, 40-60 mmHg kadar şişirilir. Sonra ön kolda damarsız ve kılsız bir bölge seçilir, yuvarlak uçlu bistüri ile 5 mm uzunluğunda ve 3 mm derinliğinde bir kesi oluşturulur. Kronometre çalıştırılır. Keside kanama durduğunda kronometre durdurulur. 4-9 dk arası normal kabul edilir (161).

Trombositopenilerde, kalitatif trombosit bozukluklarında, Von Willebrand Hastalığında (VWH), hipofibrinojenemi veya afibrinojenemide ve bazı vasküler bozukluklarda kanama zamanı uzamış olarak bulunur. Ancak testin normal olması bu tanıları dışlamaz. Test sadece trombosit sayı ve fonksiyonuna bağlı değildir. Aynı zamanda fibrinojen yoğunluğuna, yeterli vasküler fonksiyona, kesinin boyutu ve yönüne, kesi bölgesine, deri kalitesine, derinin ısısına, uygulayıcıya ve hasta ile uyuma bağlıdır. Bu nedenle kanama zamanı testi birçok laboratuvar tarafından, sonuçlarının değişkenlik göstermesi, tekrarlanabilirliğinin düşüklüğü ve cerrahide kanama ile ilişkisinin yetersizliği nedeniyle uygulamadan kaldırılmıştır. Kanama zamanı yerine, yeni trombosit fonksiyon ölçüm cihazları (PFA-100 gibi) başlangıç trombosit fonksiyon taraması için popülerlik kazanmaktadır (159) (160) (161) (171) (172).

2.2.3.5.Trombosit Fonksiyon Testi (Platelet Function Analyzer) (PFA-100):

Primer hemostaz, PFA–100 sistemi ile değerlendirilmektedir. PFA-100 testi, kanama zamanına göre trombosit fonksiyonlarını çok daha duyarlı ve tekrarlanabilir olarak değerlendirebilmektedir. Bu nedenle trombosit fonksiyon tarama testi olarak kanama zamanının yerine kullanılmaya başlanmıştır.

Bu sistemin tek kullanımlık Kollajen/Epinefrin (Kol/Epi) ve Kollajen/ADP (Kol/ADP) olmak üzere iki farklı kartuşu vardır. Kılcal bir borudan yüksek kayma hızında emilen antikoagüle tam kan, kollajenle kaplı bir membran üzerindeki 150 µm çaplı delikten geçer. 2 µg fibriler Tip I kollajen içeren bu membran aynı zamanda Kol/Epi kartuşunda 10 µg epinefrin, Kol/ADP kartuşunda ise 50 µg ADP içerir. Trombositler delikten geçerken vWF ile kollajene yapışır ve diğer uyarıcı ajanla uyarılmasıyla da aktive olur.

Kümeleşmenin meydana gelmesi ve trombosit tıkaçının oluşmasıyla delik kapanır ve kan akımı kesilir. Kanın emilmeye başladığı andan akımın kesildiği ana kadar olan zamanı ölçen sistem, sonuçları “Kapanma Zamanı (KZ)” olarak verir (173).

Üretici firmanın verdiği değerler ve sağlıklı insanlarda yapılan birçok çalışmada KZ'nın normal sınırları; Kol/Epi kartuşu için 85–165 saniye, Kol/ADP kartuşu için 71–118 saniye sınırları arasında bulunmuştur (174) (175).

Bu test plazma vWF, GP Ib/IX ve GP IIb/IIIa düzeylerine bağımlıdır. Fakat fibrinojen düzeyi ve yapısına bağlı değildir. Bu cihaz aspirine bağlı kusurlar ile daha ağır fonksiyon bozukluklarının ayırımını yapabilmektedir. Normal sonuçlar, daha pahalı olan trombosit fonksiyon testlerinin yapılmasına olan gereksinimi ortadan kaldırmaktadır. Ancak PFA-100, in vivo bir test olan kanama zamanı gibi vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir.

Standart kümeleşme testi ile karşılaştırıldığında aspirine bağlı kusurlar, VWH ve Glanzmann trombastenisi tanısında PFA-100'ün duyarlılığı yüksektir. Ancak diğer spesifik trombosit kusurlarında (depo havuzu eksiklikleri gibi) duyarlılığı düşüktür (176). Kol/Epi ve Kol/ADP sonuçlarının değerlendirilmesi Şekil 14'te gösterilmiştir.

		Kol/Epinefrin KanamaZamanı	
Uzamış		<u>↑Kol/Epi + N Kol/ADP</u> Düşük Htc Hafif trombositopeni, vWH Hafif trombosit disfonksiyonu	<u>↑Kol/Epi + ↑Kol/ADP</u> İlaç etkisi Çok düşük Htc Şiddetli trombositopeni,vWH Şiddetli trombosit disfonksiyonu
	Normal 85–165 sn	<u>N Kol/Epi + N Kol/ADP</u> İlaç etkisi- <i>yok</i> Şiddetli trombositopeni, vWH- <i>yok</i> Şiddetli trombosit disfonksiyonu- <i>yok</i>	<u>N Kol/Epi + ↑Kol/ADP</u> Çok nadir durumlar, Test tekrarlanmalı
		Normal(N) 71–118 sn	Uzamış (↑) Kol/ADP KZ

Şekil 14: PFA-100 test sonuçlarının yorumlanması (177)

2.2.3.6. Agregometre

Trombositlerin değişik ajanların varlığında ve çeşitli koşullarda agreste olduğu (kümeleştiği) bilinmektedir. Agregometreler trombositlerin kümeleşme yeteneklerini, muhtelif metodlarla (impedans, optik, luminometrik) ölçen cihazlardır. Trombosit agregasyon (kümeleşme) testi, trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan en değerli in vitro testlerden biridir. Kalıtsal ve edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının teşhisi ve uygun tedavi seçiminde klinik öneme sahiptir.

Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistler, zayıf ve güçlü agonistler olarak sınıflanırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) kümeleşmenin engellendiği şartlarda dahi granül içeriğinin salınımını uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin vb.) ise yalnız başlarına granül içeriğinin salınımını uyaramazlar; ancak kümeleşmeyi uyarabilirler. Kümeleşme neticesinde içeriğinin salınımı gerçekleşebilir. En sık kullanılan agonistler trombin, kollajen, araşidonik asit, ristosetin, ADP ve epinefrindir (178).

Chrono-Log Agregometre Sistemi

Trombosit fonksiyon testlerinin altın standardı, “Işık Transmisyon Agregometri” (Light Transmittance Aggregometry, LTA) yöntemidir. Chrono-Log (Diagnostica Stago, USA), ışık transmisyon agregometri prensibini kullanan optik bir agregometredir, çeşitli agonistler ile uyarılan trombosit agregasyonunun (kümeleşmesinin) takip edilmesini sağlar (179).

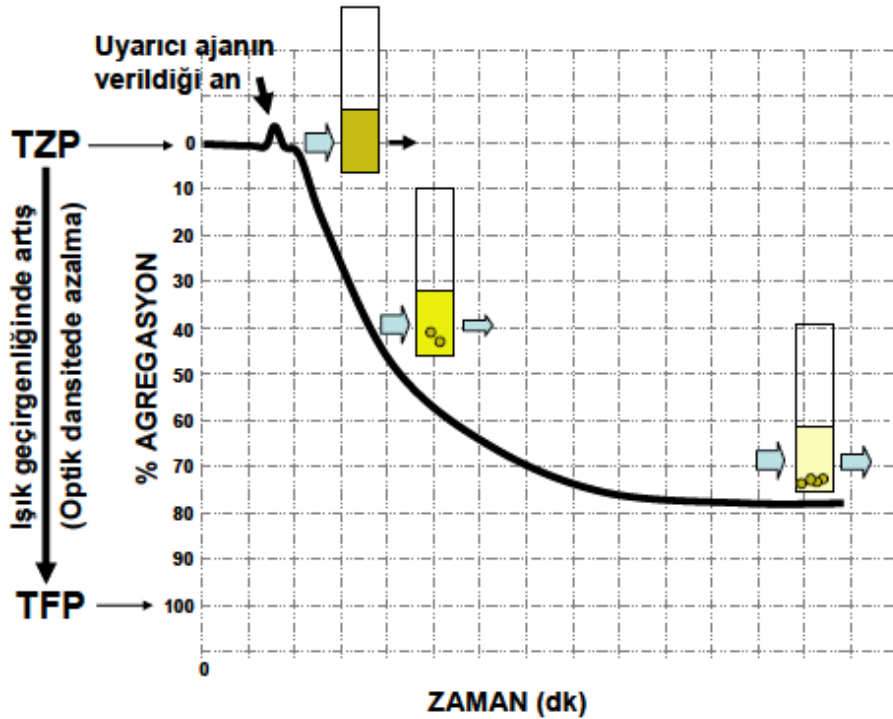
Örnek olarak trombosit zengin plazma (PRP, Platellet Rich Plasma) (1000g, 7 dk santrifüj, trombosit sayısı>100.000), kör olarak hastanın kendisine ait trombosit fakir plazma (PPP, Platellet Poor Plasma) (2500g, 7 dk santrifüj, trombosit sayısı<10.000) kullanılır.

ADP (Adenozin difosfat), epinefrin (Epi), kollajen (Kol), tromboksan A2 (TxA2), trombin-reseptör aktive edici peptid (TRAP), ristosetin ve araşidonik asit (AA) trombositlerin in vitro ortamda aktive olmasını sağlayan agonistlerdir. ADP ve epinefrin zayıf, kollajen, TxA2, ristosetin, AA ise kuvvetli agonistlerdir. Trombositlerin bu agonistlere özgü reseptörleri vardır, agonistlerin özelliğine bağlı olarak trombosit kümeleşmesinin şiddeti değişmektedir. Bu agonistlerin rol oynadığı yollarda veya reseptörlerde defekt varsa, trombosit yapışması ve kümeleşmesi bozulur. Trombosit zengin plazma içine agonistlerin eklenmesini takiben trombositlerin kümeleşmesine bağlı olarak türbiditede azalma ve ışık geçirgenliğinde artış izlenir. PRP, köre karşı okunur ve trombosit kümeleşmesi 5-10 dk izlenir, bu süre içinde geçirgenlik kaydedilerek ADP, epinefrin, kollajene karşı oluşan primer ve sekonder kümeleşme dalgaları değerlendirilir (179) (180) (181).

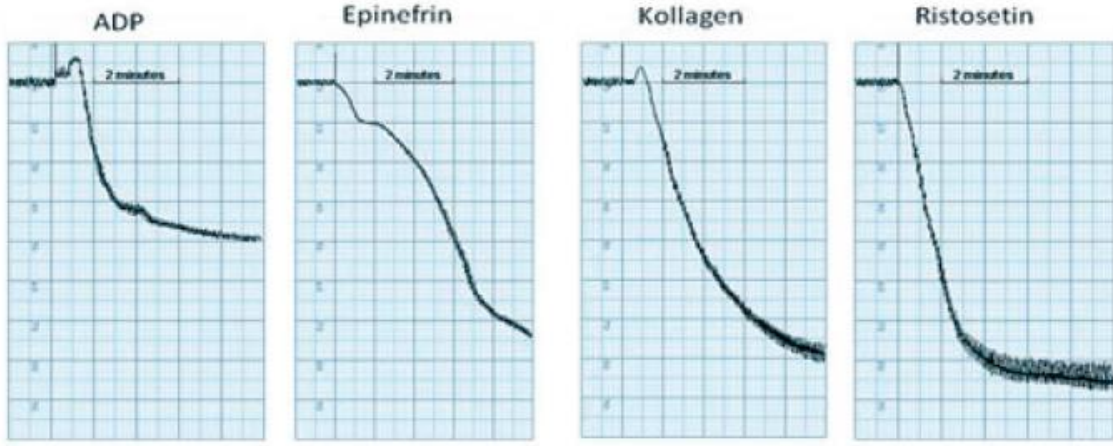
ADP, yoğun granüllerde bulunan orta dereceli etkinliği olan bir agonisttir. ADP, 2-5 µM yoğunluğunda uygulandığında kümeleşme grafiğinde iki fazlı cevap izlenir. Sekonder kümeleşme dalgasının oluşumu için, TxA2 sentezi gereklidir ve aspirin gibi siklooksijenaz inhibitörlerinden etkilenir. ADP ile indüklenen kümeleşme cevabı; depo havuzu hastalıklarında, salınım defektlerinde azalmıştır, Glanzman trombastenide kaybolmuştur. Epinefrin, 5 µM üzerindeki yoğunluklarda, kümeleşme grafiğinde iki fazlı cevap oluşturur. Epinefrin ile indüklenen kümeleşme cevabı; depo havuzu hastalıklarında, salınım defektlerinde azalmıştır, Glanzman trombastenide kaybolmuştur. Potent bir agonist olan kollajen plazmaya eklendikten sonra, kollajenin polimerize olması nedeniyle bir lag

faz izlenir, takiben tek bir kümeleşme dalgası izlenir. Trombosit membranında tutunmadan sorumlu olan GPIIb/IIIa ve TxA1 oluşumundan sorumlu GPVI olmak üzere kollajene ait iki reseptör mevcuttur. Düşük yoğunluktaki kollajenin (1-2 µg/ml) uyardığı kümeleşme cevabı aspirin ile inhibe olurken, yüksek yoğunluktaki kollajenin (5 µg/ml) uyardığı kümeleşme aspirinle inhibe olmaz. Trombositlerin en güçlü fizyolojik agonisti olan trombin, trombosit zarında PAR1 (proteaz aktive edilmiş reseptör) ve PAR4 reseptörlerini aktive eder. Trombin ile indüklenen kümeleşme paterni, kollajendeki gibi tek kümeleşme dalgası şeklindedir ama lag fazı içermez. Ristosetin (0,5- 1,25 mg/ml) ile uyarıyı takiben, von Willebrand hastalığı (vWH), Bernard Soulier Sendromu ve Glanzman trombastenide kümeleşme paterni bozulmuştur. Ayrıca aspirin kullanımı da ristositinle kümeleşme yanıtını bozar (179) (180) (181).

Optik agregometre prensibin şematik gösterimi şekil 15'te; ADP, epinefrin, kollajen ve ristositin agonistleri ile elde edilen kümeleşme grafikleri Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 15: Optik agregometre prensibinin şematik gösterimi



Şekil 16: ADP, epinefrin, kollajen, ristosetin kümeleşme grafikleri

Empedans Metodu

Antikoagulanlı tam kan kullanılması nedeniyle örnek hazırlığı basamakları uygulanmaz. Tam kan içine yerleştirilen birbirine belirli bir uzaklıktaki iki elektrod yüzeyine aktif trombositlerin sahip oldukları yüzey reseptörleri aracılığıyla yapışması sağlanır. Meydana gelen trombosit kümeleşmesi sonucunda artan elektriksel impedans ölçülür. Artan elektriksel impedans Ohm cinsinden kaydedilir (182).

Lumiaggregometri

Lumiaggregometri trombositlerin hem kümeleşmelerini hemde granül içeriğinin salınımını ölçmek için kullanılır. Konvansiyonel agregometriden ufak bir değişikliği vardır. Bu yöntemde yoğun granüllerden salınan ATP, Firefly Luciferin solüsyonu ile reaksiyona girerek bir kimyasal ışımaya verir. Oluşan ışık emisyonu saptanıp çoğaltılarak aletle yazdırılır. Lumiaggregometrede hem tam kan hem de PRP kullanılabilir. Örneğe önce ATP sonra luciferin eklenir ya da önce luciferin sonra agonist eklenir. Agonist sonradan eklenildiği zaman salınım reaksiyonu da değerlendirilmiş olunur. Trombin ilk kullanılan ve en güçlü agonisttir. Prostaglandin ve siklooksijenaz yolağından bağımsız olarak salınım sağlar. Diğer agonistlerle ancak trombinin %50'si oranında salınım elde edilebilir.

2.2.3.7. Trombosit Yüzey İşaretlerinin Akım Sitometrisi İle Ölçülmesi

Akım sitometrisi trombosit yapı ve fonksiyonunu ölçmede kullanılabilir. Tam kan veya trombositten zengin plazmada spesifik yüzey glikoproteinleri ölçülür. Özellikle kalıtsal trombosit hastalıkları tanısında, trombositlere bağlı antikorların gösterilmesinde etkilidir.

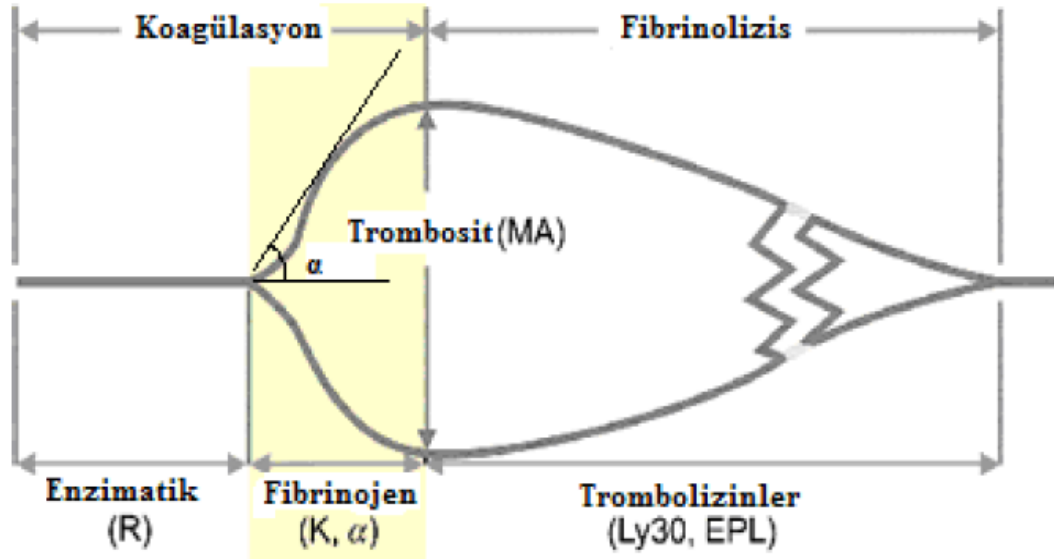
Trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan (p-selektin ve trombospondin gibi) proteinlerin ve Gp IIb/IIIa'nın fibrinojene bağlanması ile oluşan yeni epitoplara antikor aracılığı ile saptanmasında ve trombosit aktivasyonunun tespitinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda trombosit yüzey glikoproteinlerinde eksiklik olup olmadığı da saptanabilmektedir (Glanzman trombastenisinde Gp IIb/IIIa reseptörlerinin eksikliği gibi).

Akım sitometrisi ayrıca yoğun granüllerin salınımı, kümeleşme, mikropartikül oluşumu ve trombosit prokoagulan aktivitesinin ölçümünde de kullanılmıştır. Akım sitometrisinin bir diğer kullanım yeri ise idiyopatik trombositopenik purpura ve ilaca bağlı trombositopenilerde trombosit otoantikorlarının saptanmasıdır (159) (161) (183).

2.2.3.8. Tromboelastografi

Oluşumunda plazma ve hücresel elemanların etkisinin ölçülmesine olanak sağlayan bu test tam kanda çalışılır. TEG (tromboelastografi), venöz akımın yerini tutan ortamda pıhtılaşmanın uyarılması sonrası kanın viskoelastik özelliklerini ölçer (184). Ana bileşenleri, dönen bir çubuğa asılı iğne ve silindirik kaptır. İğne veya kabın titreştirici etkisi aracılığıyla düşük açılarla kendi eksenini etrafında döndürülmesi ile çalışan bu sisteme tam kan eklendiğinde, iğne ve kaba bağlanan pıhtı devir meydana getiren kuvvet olarak iletilir. Devir meydana getiren kuvvetin artması pıhtının güçlendiğini, azalması pıhtının eridiğini gösterir. TEG tarafından ölçülen pıhtı elastisitesindeki değişiklikler spesifik – karakteristik zaman fraksiyon eğrisi çizebilir.

TEG ile hiper ya da hipokoagülabilité değerlendirilebilir. TEG, pıhtılaşma faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini gösterirken çevresel ve medikal ilaçlardan etkilenen bir yöntemdir (185).



Şekil 17: Tromboelastografi şematik eğrisi

2.2.4. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

2.2.4.1. Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Bozuklukları

Trombositlerin fonksiyonlarından herhangi birindeki kusur, primer hemostatik tıkaçın oluşturulamaması ile kanamaya eğilim oluşturur. Trombosit sayısı ve pıhtılaşma testleri normal, kanama zamanı uzun olan hastada kanama bulgularının olması trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürür. Trombosit fonksiyon bozuklukları kalıtsal (Tablo 15) veya akkiz olabilirler. Kalıtsal bozuklukların görülmesi oldukça nadir iken, akkiz olanlarla sıklıkla karşılaşılır (186).

Tablo 14: Kalıtsal trombosit fonksiyon bozuklukları

1. Trombosit adezyon (yapışma) bozuklukları (Bernard-Soulier sendromu, VWH)
2. Trombosit agregasyon (kümeleşme) bozuklukları (Glanzman trombastenisi)
3. Trombosit sekresyon (granül içeriğinin salınımı) bozuklukları
3.a. Depo havuzu eksikliği
-Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu)

-Delta-granül eksikliği
3.b.Sinyal ileti ve salınım kusurları
4.Tromboksan sentez kusurları
5.Trombosit prokoagulan aktivite bozuklukları

2.2.4.1.1.Glanzman Trombastenisi

Otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Glanzman trombastenisi, tüm dünyada sık olmamakla birlikte, akraba evliliğinin yaygın olduğu Arabistan, Irak, Fransa ve Güney Hindistan gibi yerlerde insidansı daha fazladır.

Bu hastalarda ana bozukluk trombosit GPIIb/IIIa kompleksinin eksik ya da hatalı olmasıdır. Bunun sonucunda aktive olan trombositlerde GPIIb/IIIa heterodimerleri oluşamaz ve trombosit fibrinojen bağlanması yetersiz düzeyde gerçekleşir ya da hiç gerçekleşemez. GP IIB/IIIa reseptörleri aynı zamanda fibrinojenin trombositin alfa granüllerinin alınmasını da sağlamaktadır. Bu iki glikoproteinden herhangi birisinin kusurlu olması ya da yokluğu GP (glikoprotein) kompleksi oluşumuna engel olur ve mevcut normal GP hızla yıkılır. Sonuç olarak GP'lerden birinin yokluğu diğeri de yokmuş gibi fonksiyonu bozar.

Homozigotlarda her çeşit kanama gözlenebilir. Heterozigotlar ise genellikle asemptomatiktir. Trombasteni, genellikle küçük yaşlarda ortaya çıkan tekrarlayan mukokutanöz kanamalar ile karakterizedir. Burun kanaması ve gastrointestinal sistem kanaması, bu hastalar için sıklıkla gözlem altında tutulma gerekçesidir ve demir tedavisi gerektiren anemi meydana gelebilir. Menoraji, adolesan çağıdaki kız hastalar için önemli bir problemdir. Gebelik, cerrahi işlemler, diş çekimi, sünnet veya travma sonrasında aşırı kanamalar görülebilir. Spontan intrakraniyal ve GİS kanamaları, bu hastalar için mevcut olan %5-10'luk hayat boyu mortalite oranının önemli bir kısmının gerekçesidir (187). Buna ilaveten bu hastalarda, daha ziyade hemofiliklerde görülen eklem kanaması ve kas içi hematomlar görülebilir (188) .

2.2.4.1.2. Bernard Soulier Sendromu

Nadir görülen ve otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bernard Soulier sendromunun özelliği; trombositopeni, dev trombositler ve GPIb/IX kompleksindeki kusur sonucu trombosit tutunmasında bozukluk olmasıdır. Trombosit trombin etkileşimi de bozulmuştur.

Trombosit yüzeyinde yer alan GPIb/IX; trombositin, yüksek akım hızına sahip bölgelerdeki damar endotel alt tabakasına, VWF aracılığıyla tutunmasını sağlar. GPIb/IX trombositlerin fibrine bağlanabilmesi için de reseptör olarak görev yapar. Bundan dolayı eksikliği veya anormalliğinde trombositler endotel alt tabakasına tutunamazlar. GPIb trombosit membranının hücre iskelet sistemiyle olan bağlantısını sağlar. Eksikliğinde membran iskelet sistemi ilişkisi bozulur. Muhtemelen bu durum Bernard-Soulier sendromunda görülen trombositlerin anormal şekillerinden sorumludur (186) (189) (190).

Çocukluk çağında purpuralar, burun kanaması, ağız ve diş eti kanaması ile karşılaşılabılır. Daha ileri yaşlarda ise GİS kanaması, ağır ve uzun süreli adet kanamaları olabilir. Semptomlar yaşın ilerlemesi ile azalma eğilimindedir (189) (190).

Laboratuvar bulgusu olarak; değişen derecelerde trombositopeni vardır ve ağır trombositopeni ile karşılaşılabılır. Periferik yaymada büyük ve düzensiz şekillerde trombositler görülür. VWH'nda olduğu gibi ristosetin ile kümeleşme yanıtı alınmaz. Ancak VWH'nda, ristosetin ile kümeleşme kusuru vWF içeren sağlıklı plazma eklenmesi ile ortadan kalkarken, Bernard-Soulier sendromunda düzelme olmaz. Trombin ile de kümeleşme yanıtı bozulmuştur. Ancak yüksek dozlarında cevap alınabilir. Trombosit membran glikoproteinlerinin immün elektroforezi veya akım sitometri incelemesi GPIb/IX kompleksinde azalma olduğunu gösterir ve tanıyı teyit eder (191) (190) (192).

Alloimmünizasyonu engellemek için trombosit transfüzyonundan kaçınılmalıdır. Menorajide oral kontraseptifler önerilmektedir. Fibrinolizi (pıhtı eritici sistemi) engelleyen ilaçlar kanama kontrolünde, primer hemostatik tıkaçın hasar bölgesinde sağlam olarak kalmasını sağlayarak yararlı olabilir. Desmopressin (DDAVP)'in kanama zamanını kısalttığı bildirilmiştir. Durdurulamayan kanamalarda Rekombinan Faktör VIIa'nın da etkinliği bildirilmiştir (186) (189) (190).

2.2.4.1.3.Von Willebrand Hastalığı

Von Willebrand hastalığı, vWF'nün eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen, otozomal geçişli bir kalıtsal kanama diyatezidir (193). Von Willebrand faktör, trombositlerin endotel altı dokuya tutunmasını ve trombüs oluşmasını sağlayan, ayrıca FVIII için taşıyıcı görevi yapan bir proteindir. Von Willebrand hastalığında yara yerinde trombüs oluşmadığından, deri ve mukozal yüzeylerde hafif travmalarla kanamalar olur.

Von Willebrand faktör molekülündeki bozukluğun tipine göre değişen klinik ve laboratuvar özelliklerine sahip olan ve genetik geçişi birbirinden farklılık gösteren çok sayıda tipi vardır (194). Toplum taraması ile elde edilen insidans rakamları %1 dolayındadır. Kanama bulgularının ılımlı olması, ağır bulgularla seyreden tiplerinin nadir olması ve rutin laboratuvar tetkikleriyle gözden kaçabilmesi sıklıkla tanının atlanmasına neden olmaktadır (195) .

vWF düz bir polipeptid olarak endotel hücresi ve megakaryositte sentezlenir (196). Endotelde sentezlenen vWF multimerleri endotel altı dokuya ve kana geçer. Aynı zamanda endotel hücresinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWF ise trombositlerin alfa granüllerinde depolanır.

vWF, yaralanan damarın endotel altı dokudaki kollajenin ve trombositlerin GPIb reseptörüne bağlanarak, trombositlerin damar duvarına tutunmasını ve trombosit kümeleşmesini sağlar. Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan pıhtılaşma sistemi aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWF aracılığı ile trombosit tutunması ve kümeleşmesi olur (197).

Faktörün kan düzeyi genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişir. Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoidler, adrenalin veya adrenalin salınımını arttıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, yangısal hastalıklar, vaskülitler, diyabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları düzeyini artırır. Hipotiroidi ve valproik asit tedavisi düzeyini azaltır. (198).

Von Willebrand hastalığı, tipik olarak hafif veya orta şiddette deri, mukoza kanamalarıyla karakterizedir. Sık görülen belirtiler; deride kolay ekimoz oluşması, burun kanaması, diş eti kanaması, menoraji, postpartum kanamalar, yüzeysel kesilerden sonra uzun süren kanamalar ve gastrointestinal sistem kanamalarıdır. Kanamanın şiddeti vWF'nün düzeyine ve işlev bozukluğu olup olmadığına göre farklılık gösterir. Faktör

düzeyi çok düşük olan veya işlevlerinde ağır bozukluk olan hastalarda kanamalar, daha ağır olup erken çocukluk çağında başlarken, hafif tipler ancak mukozal yüzeylerdeki travmatik girişimlerde (tonsillektomi, diş çekimi, küretaj) veya menarşta kendini belli ederler. (199).

Klasik laboratuvar bulguları; kanama zamanında uzama, vWF düzeyinde (vWF: Ag) azalma, vWF ristosetin kofaktör aktivitesinde (RcoF) azalma, FVIII koagülan aktivitesinde (FVIII) azalma, ristosetin ile trombosit kümeleşmesinde (RIPA) azalma veya artmadır (200).

Tedavide lokal hemostatikler, antifibrinolitikler, vWF düzeyini artıran ilaçlar, hormonal tedaviler ve yerine koyma tedavileri hastalığın tipine, kanamanın yerine ve şiddetine göre değişmek üzere tekli veya çeşitli kombinasyonlarda kullanılır (201).

2.2.4.1.4.Trombosit Sekresyon (Granül İçeriğinin Salınımı) Bozuklukları

Trombosit glikoprotein reseptörlerinin uyarılmaları, granüllerin hücre merkezinde toplanmasına ve granül membranlarının açık kanallar sistemi ile birleşmesine yol açar. Granül içeriği bu yolla trombosit dışına taşınarak tutunma ve kümeleşmenin oluşmasına katkı sağlar. Sitoplazma içinde trombosit fonksiyonunda önemli rol sahibi olan delta ve alfa-granülleri bulunur.

Bu hastalık grubu Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu), Delta-granül eksikliği olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenir (186) (189).

Alfa-granül eksikliği (Gri trombosit sendromu)

Otozomal dominant kalıtıldığı düşünülmektedir. Trombositlerin alfa granüllerinde PF4, β TG, fibrinojen, VWF, fibronektin içerikleri belirgin azalmıştır. Plazmada β TG ve PF4 artmış saptanabilir. Bu hastalarda kemik iliği fibrotik görülür. Kemik iliği fibrozisinin nedeni de granüllerde depolanamadığı için plazmada yüksek saptanan β TG ve PDGF olduğu düşünülmektedir.

Klinik olarak hafif bir kanama eğilimi vardır. Tanıda KZ uzamıştır ve hafif-orta derece trombositopeni olabilir ($25-150 \times 10^9 /l$). Ana özellik periferik kan yaymasında trombositlerin hayalet görüntüsü denilecek kadar soluk gri renkte görülmesidir. Trombosit fonksiyon testlerinde trombine cevap yoktur, kollajene ise az cevap vardır ya da hiç yoktur;

diğer agonistlere normal ya da normale yakın cevap vardır. Granül içerikleri biyokimyasal yöntemlerle saptanarak tanı kesinleştirilir. Kanamaların tedavisinde desmopressin, antifibrinolitikler yarar sağlayabilir. Nadiren trombosit süspansiyonları gerekebilir (186) (189) (190).

Delta-granül eksikliği (Delta depo havuzu eksikliği)

Delta-granül eksikliğinde; trombosit aktivasyonu için gerekli olan maddeler (ADP, ATP, kalsiyum ve serotonin) granül içinde bulunmaz veya azalmıştır. Delta depo havuzu eksikliği; Hermansky-Pudlak, Chédiak-Higashi, Wiscott Aldrich, Ehlers Danlos ve Osteogenesis Imperfecta sendromlarına eşlik edebilir.

Hafif veya orta derecede kanama eğilimi görülür. KZ genellikle uzamıştır. Trombosit sayı ve morfolojisi genellikle normaldir. Delta-granüller trombosit kümeleşme dalgasının ikinci evresinde içeriklerini boşalttıkları için eksikliklerinde ADP ve epinefrine kümeleşme yanıtında genellikle kümeleşmenin ikinci dalgası oluşmaz. Kollajene düşük yoğunluğunda yanıt alınmaz iken, yüksek yoğunluğunda normal veya normale yakın yanıt alınır. Trombositlere elektron mikroskopu ile bakıldığında delta-granülleri saptanamaz. Kanamalar sırasında desmopressin, kriyopresipitat, trombosit süspansiyonları verilir. Cerrahi öncesi steroid kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir (186) (189) (190).

2.2.4.1.5.Sinyal İletim Yolu Bozuklukları

Sinyal ileti kusuru olduğunda; trombositler uyarıldıkları zaman granüller içeriklerini boşaltamazlar. Çünkü membranda yer alan reseptörlerin uyarılmasından sonra, iletinin granüllere ulaşmasını sağlayacak ara uyarımlar ve enzimlerde eksiklik vardır. Agrogometrede aspirin etkisine benzer anormallikler elde edilir. Ya sinyal iletisi ya da trombosit içi metabolik yollardan birisinde bozukluk vardır (Siklooksijenaz, TX A₂, fosfaditil inositol, aroşidonik asit yolları).

Klinik olarak ağır kanama nadirdir, trombosit sayı ve pıhtı retraksiyonu normaldir. Genellikle trombositler normalden küçüktür. Normal yoğunlukta ADP, kollajen ve epinefrin ile kümeleşme bozuktur. Tanı konulurken aspirin ve benzeri ilaçların alınmadığından emin olunmalıdır yoksa her iki durumda da benzer agregometrik eğriler elde edilir (186) (189) (190).

2.2.4.1.5.Tromboksan Sentez Bozuklukları

Siklooksijenaz eksikliği membrana bağlı araşidonik asidin tromboksan A2'ye dönüşmemesine neden olur. Tromboksan sentetaz eksikliği ve araşidonik asidi tromboksan A2'ye dönüşüren diğer enzim mutasyonları da tanımlanmıştır. Bunlar hayat boyu süren hafif kanama eğilimi ile birliktelik gösterirler. Benzer olarak, tromboksan A2 reseptörünün olmaması veya kusurlu olması da, aspirin benzeri kümeleşme kusurunun oluşmasına neden olur (186) (189) (190).

2.2.4.2.Edinsel Trombosit Bozuklukları

Kalıtsal olguların tersine, birçok ilacın kullanımında (özellikle aspirin) ve bazı hastalıklarda trombosit fonksiyon bozukluklarının meydana gelmesi nedeniyle akkiz olgular ile daha sık karşılaşılmaktadır. Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları

Böbrek yetmezliği
Karaciğer hastalığı
Paraproteinemiler
Miyeloproliferatif hastalıklar, Lösemi, Miyelodisplastik sendrom
Kardiyopulmoner bypass cerrahisi
Akkiz depo havuzu eksiklikleri
İlaçlar

2.2.4.2.1.Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliğinde genellikle trombosit fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan peteşi, purpura, burun kanaması, ekimoz ve GİS kanaması gibi kanamalar sık görülür. Ana kanama nedenleri trombositlerde metabolik kusur olması, trombosit endotel ilişkisinin bozulması ve aneminin normal trombosit fonksiyonlarına olumsuz etkisidir.

Trombosit fonksiyonlarının her aşamasında (tutunma, kümeleşme ve prokoagülan aktivitesinde) patolojinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Artan üremik toksinler (guinidosüksinik asit ve hidroksifenolik asitler gibi) akkiz trombosit kusurunun muhtemelen ana nedenidir. Ayrıca kullanılan ilaçlar (heparin ve β -laktam antibiyotikler) ve trombositopenide böbrek yetersizliğindeki kanama olasılığını ve şiddetini artırır. Trombosit kümeleşme testlerinde böbrek yetmezliğine has anormallik saptanmaz (202) (203).

Tedavide primer hastalığın tedavisi ile birlikte dializ, desmopressin, konjuge östrojenler kullanılabilir. Trombosit süspansiyonu ise kanamayı düzeltmez. Verilen trombositler hastada mevcut toksinlere maruz kalarak fonksiyon bozukluğuna uğrarlar (202) (203).

2.2.4.2.2.Karaciğer Hastalığı

Kronik karaciğer hastalıklarında kanama nedeni çok çeşitlidir; azalmış kümeleşme ve prokoagülan aktivite yanında artmış fibrinoliz sonucu oluşan fibrin yıkım ürünleri trombosit fonksiyonlarını bozar. Karaciğer hastalıklarında gelişen splenomegali sonucunda hipersplenizme bağlı trombosit sayısında azalma saptanır. Defektif olan lipid metabolizması sonucunda tıpkı eritrositlerin zarlarında olduğu gibi trombosit zar yüzeyinde de fonksiyon değişiklikleri oluşur (202).

Trombosit kümeleşme testlerinde genellikle sekonder dalga oluşumunda defekt saptanır bazen de depo havuz hastalığı tipinde bozukluk izlenir. Kollajen, trombin, ristosetinle azalmış kümeleşme ADP ve epinefrin ile sekonder kümeleşme dalgaları yoktur (202).

Kronik karaciğer hastalığında olan kanamaların tedavisinde; trombosit transfüzyonu, trombositopeni ve kanamada düzelme sağlayabilir. Birçok pıhtılaşma faktöründe de eksiklik olması nedeniyle taze donmuş plazma uygulanması yararlı olabilir (202).

2.2.4.2.3.Paraproteinemiler

Paraproteinler trombosit fonksiyonlarının tüm evrelerini etkiler. Kanama ve diğer hemostaz değişiklikleri muhtemelen trombosit membranının paraproteinlerle kaplanmasına ve pıhtılaşma faktörlerinin baskılanmasına bağlıdır. Tedavisinde plazmaferez ve kemoterapi etkilidir (202).

2.2.4.2.4.Miyeloproliferatif Hastalıklar

Kanamalar genelde trombosit fonksiyon bozukluğunun özelliklerini taşıyan deri-mukoza kanamaları şeklinindedir. Kanama yanında arteryel veya venöz sistemde trombozlar da olabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğuna ait birçok mekanizma tanımlanmışsa da, her bir hasta için riskin önceden tahmin edilebilmesi zordur. Trombosit kümeleşme testlerinin bu hastalığa ait tipik bir özelliği yoktur. Sıklıkla epinefrine kümeleşme yanıtında bozukluk görölür. KZ birçok olguda uzamıştır. Miyeloproliferatif hastalıklarda esas hastalığa yönelik olarak yapılan tedavi, aynı zamanda kanama veya tromboz riskini azaltmayı da amaçlar (202) (204).

2.2.4.2.5.Kardiyopulmoner Bypass cerrahisi

Yařamsal tehdit oluşturan kanamalar ile karşılaşılabilir. Her ne kadar hemodilusyona bağlı olarak pıhtılaşma faktörlerinin düzeyinde azalma ve fibrinolitik aktivitede artış varsa da trombosit fonksiyon bozukluğu ana kanama nedenidir. Cerrahi sırasında bypass makinesinde fizyolojik olmayan yüzeyle trombositlerin etkileşime girerek aktiflenmeleri ve salınımı trombin oluşması, trombosit fonksiyon bozukluğuna yol ačan ana nedenlerdir.

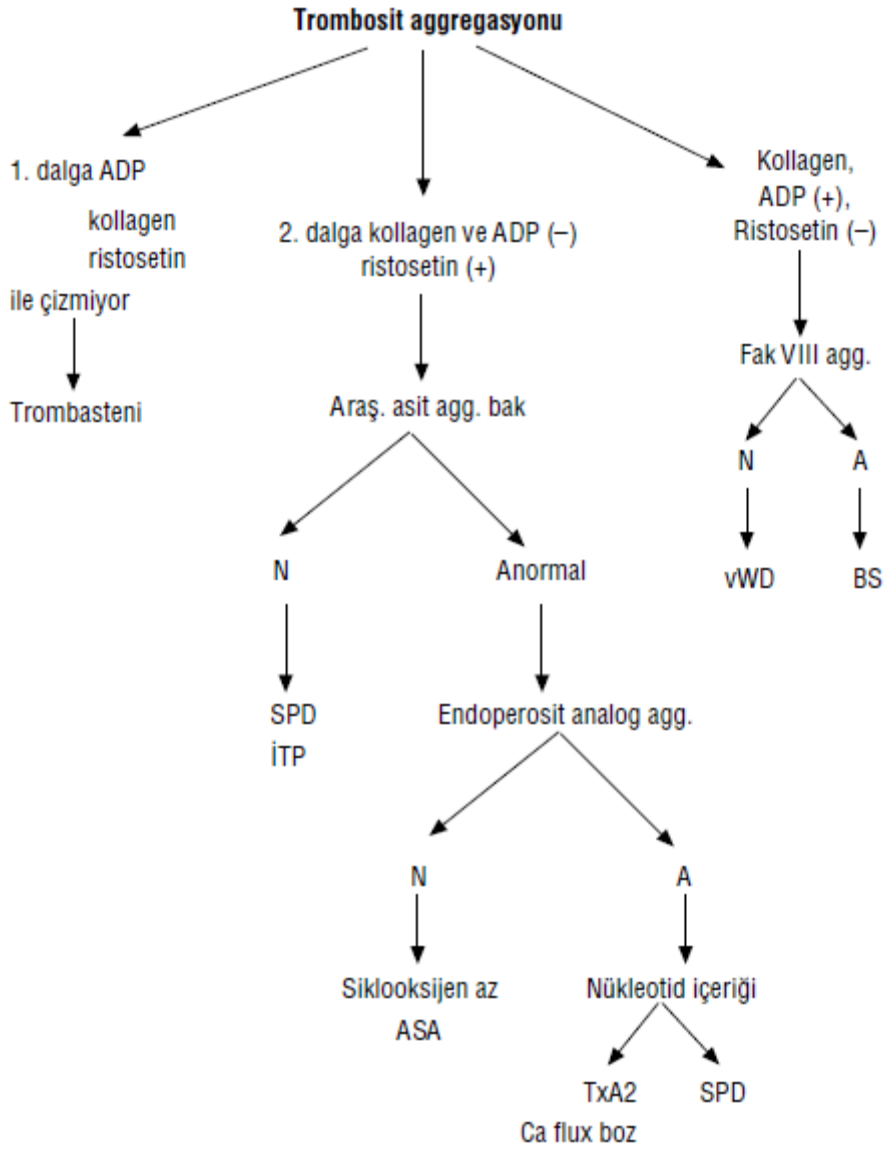
Trombosit yüzeyinde pıhtı eritici sistemin aktiflenmesi ile trombosit reseptörleri plazmin tarafından parçalanır ve trombositin yapışma özelliklerinde bozulma olur. Trombosit fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile cerrahinin süresi paralellik gösterir. Komplikasyonsuz bir cerrahiyi takiben bir saat sonra trombosit fonksiyonları normale dönerken, trombosit sayısının normalde dönmesi günler alır (202).

2.2.4.2.6.İlaçlar

Trombosit fonksiyonlarına etkili olabilecek birçok ilaç mevcuttur ve hemostazi değişik aşamalarda bozabilir. Bu ilaçlar ile temas tüm testleri yanlış yorumlatabileceğinden, hastanın son 10 gün içinde bu ilaçlarla temasının olmadığı iyi bir şekilde sorgulanmalıdır. İlaçlar ve etkileşim düzeyleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Trombosit fonksiyonlarını etkileyebilen ilaçlar

Prostanoid Sentezini Etkileyen Ajanlar <ul style="list-style-type: none">- Aspirin- Steroid Olmayan Anti-İnflamutar İlaçlar- Kortikosteroidler
Trombosit Reseptörüne ve Membranına Bağlanan İlaçlar <ul style="list-style-type: none">- Alfa agonistler- Beta blokerler- Antihistaminikler- Trisiklik antidepresanlar- Lokal anestezipler- Tiklopidin- Selektif seratonin geri alım inhibitörleri- Gp IIb/IIIa blokerleri
Antibiyotikler <ul style="list-style-type: none">- Penisilin- Sefalosporinler
Siklik Adenozin Monofosfat Seviyesini Artıranlar Ajanlar <ul style="list-style-type: none">- Dipiridamol- Aminofilin- Prostanoidler
Diğerleri <ul style="list-style-type: none">- Heparin- Dekstran- Etanol- Klofibrat



Şekil 18: Trombosit agregasyon testlerinin yorumu için algoritma (N: normal, A: Anormal, SPD: Depo havuz hastalığı, İTP: İmmün trombositopenik purpura, vWD: Von willebrand hastalığı, BS: Bernard Soulier, TxA2: Tromboksan A2, ASA: Asetil salisilik asit)

2.3.DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUĞU

Anemi dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur ve DSÖ'nün raporlarına göre dünya nüfusunun yaklaşık %25-30'unun anemik olduğu bildirilmektedir (205). En sık anemi sebebi olan demir eksikliği anemisi, tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturur (206). Demir eksikliği anemisi prevalansı yaşa, cinsiyete, coğrafi bölgeye, sosyoekonomik düzey ve kültürel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Genç kadınlar, adet kanaması ve hamileliğe bağlı artan demir gereksinimlerine bağlı olarak demir eksikliği riski altındadır. Gelişmekte olan ülkelerde genç kadınların üçte ikisinde demir eksikliği bulunmaktadır (207). DEA çoğunlukla besinle ilişkili yetersiz demir alımına bağlı olsa da premenopozal kadınlarda demir eksikliğinin en sık sebebi menstrüel kan kaybıdır (208).

Kalıtsal ve edinilmiş trombosit fonksiyon bozukluklarının veya diğer hemostatik bozuklukların prevalansı genel popülasyonda % 11'dir. Kalıtsal ve edinilmiş trombosit fonksiyon bozukluğu ve diğer hemostatik bozukluklar, kadınların menstrüasyon dönemlerinde aşırı kanamaya neden olabilir ve yaşam kalitelerini düşürebilir (209).

1960'lı yıllarda Taymor ve arkadaşları, demir eksikliği anemisinin menorajinin önemli bir nedeni olduğunu iddia etmiş ve demir eksikliği varlığında, ağır adet kanaması süresini uzatan endometriyumun spiral arteriyollarının göreceli bir yetersizliği olduğunu öne sürmüştür (210) (211). Bununla birlikte, daha yeni yapılan hematolojik çalışmalar, Taymor ve meslektaşları tarafından açıklanan bu anatomik faktör yerine, açıklanamayan menorajili kadınların çoğunda tanı konmamış niteliksel trombosit bozukluklarının ortaya çıkabileceğini göstermiştir (212) (213) (214) (215).

Son zamanlarda, demir eksikliği ile ilgili bazı bulguların, demirin önemli rol oynadığı enzimatik işlev bozukluklarından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (216). Trombositler demir bağlayıcı enzimatik sistemler içerir, bu nedenle demir eksikliği durumunda trombositlerin yapısında veya fonksiyonunda değişiklikler gözlenebilir.

Oksidatif stresin trombositleri aktive ettiği ve bunların toplanmasını ve salgılanmasını arttırdığı bilinmektedir (217) (218) (219). DNA, RNA sentezinde rol oynayan ve antioksidan özellikleri olan enzimler üzerinde demirin kofaktör veya enzim yapısına katılma özelliği olması nedeni ile demirin azaldığı durumlarda, DNA, RNA ve birçok protein sentezi bozulmakta, antioksidan kapasite azalmaktadır. Antioksidan

kapasitenin azalması ile beraber yapımı azalan DNA'nın yıkımında da artış görülmektedir. Demirin mevcut özelliklerinden dolayı demir eksikliği durumunda birçok hücrenin yapımı ve proliferasyonu sırasında aksaklıklar yaşanmaktadır (220) (221). Bununla beraber demir eksikliği sırasında artan eritropoetin, megakaryopoezi trombopoetinden bağımsız şekilde uyarmakta ve megakaryopoez sırasında hücre proliferasyon ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (222).

Önceki çalışmalar, demir eksikliği anemili (DEA) hastaların trombositlerinde kalitatif ve kantitatif değişikliklerin meydana geldiğini göstermiştir. Artmış trombosit sayısı ve tromboz eğilimi, ayrıca trombositopeni ve trombosit hiporeaktivitesi bildirilmiştir (223) (224) (225) (226) (227) (228).

Trombosit kümeleşmesi, kan damarlarının bütünlüğü hasar gördüğünde veya endotelde endojen bir yaralanma olduğunda meydana gelir. Bazı eser element içeren enzimlerin trombosit oluşumunda ve hemostazda önemli fonksiyonları vardır. Bu elementlerden birisi demirdir (7). Demir eksikliğinde; yapısında demir içeren sitokromlar, miyogloblin, katalaz ve peroksidaz gibi önemli enzimlerin miktarı azalmaktadır (229). DEA'nın trombosit fonksiyonlarını nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte, bu etkinin demir içeren bazı enzimlerin eksikliğine bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Bir hayvan modelinde Polette ve arkadaşları (230), lipid peroksidasyonunda anahtar bir element olan demirin, araşidonik asit ve tromboksan A₂'nin trombosit fosfolipidlerinden oksijen radikalleri üretimi yoluyla salınmasını sağlayarak trombosit kümeleşmesinde önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz demir içeren enzimler olduğundan ve bunların aktiviteleri plazma demir yoğunluğu ile ilişkilidir. Plazma demirindeki azalmanın araşidonik asit salınımı ve trombosit kümeleşmesini azaltabildiği düşünülmektedir. Benzer şekilde Barradas ve arkadaşları (231), desferrioksaminin demirin lipooksijenaz ve siklooksijenaza bağlanmasını engelleyerek aktivitelerini bloke edilmesinin ardından trombosit kümeleşmesinin de baskılandığını öne sürmüşlerdir.

Demir eksikliğinde, genellikle reaktif trombositoz olmasına karşın, kesin nedeni halen ortaya konulmamıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda demir eksikliğinde ortalama trombosit volümünde ve kümeleşmesinde artış olduğu saptanmıştır. Demirin tükendiği koşullarda, megakaryositik olgunlaşma süresinde kısalma ve megakaryosit boyutunda

artma meydana gelmektedir. Demir eksikliğinde megakaryositik büyüme faktörlerinden özellikle trombopoetinden bağımsız olarak megakaryositlerde farklılaşma ve trombosit fenotipinde değişme meydana gelmektedir (222).

Demir eksikliği anemisinde trombosit fonksiyonları açısından değerlendirme amacıyla yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmaların birçoğunda demir eksikliğinin trombosit fonksiyonları üzerine negatif etkisi olduğu saptanmasına rağmen bunun ana sebebi halen kesinlik kazanmamıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Grubu Seçimi

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulunun 30.10.2018 tarihinde 2018/283 no'su ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanmıştır. Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu prospektif çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Ocak 2019 - Temmuz 2019 tarihleri arasında Dahiliye ya da Hematoloji polikliniklerine çeşitli şikayetler ile başvuran, 18 yaş üzeri, kanama öyküsü olan ve tetkiklerinde DSÖ ve Türk Hematoloji Derneği'ne göre demir eksikliği anemisi saptanan 35 hasta alınmıştır. DSÖ'nün kriterlerine göre anemi; 15 yaşın üstündeki erkeklerde hemoglobinin 13 g/dl'nin altında, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl'nin altında, gebe kadınlarda 11 g/dl'nin altında olmasıdır (13). Serum ferritini demir eksikliğini gösteren en güçlü testtir. Tanı için sınır değeri 12-15 mg/l olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu dahiliye polikliniğine benzer yaş ve aynı cinsiyette çeşitli şikayetlerle başvuran, yapılan tetkiklerde herhangi bir hastalığı saptanmayan 25 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Hastaların hepsi kadın cinsiyette olduğundan kontrol grubu da kadınlardan seçilmiştir. Hastaların hepsi kanama öyküsü olarak menoraji hikayesi olan hastalardı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir (hasta grubu için):

- 1) 18-55 yaş aralığında olmak

2) Hastada kanama öyküsünün bulunması (peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, hemoptizi, hematemez, melena, hematokezya, menoraji)

3) Trombosit sayısının normal olması

4) Demir eksikliği anemisi olması (ferritin <12µg/l) ve (hemoglobin<12gr/dl)

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1-Aktif enfeksiyon varlığı

2-Kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluğu olması

3-Malignitesi bulunması

4-Kronik hastalık (DM, HT, KBY, Kr. Karaciğer hastalığı vb.) bulunması

5-Kardiyovasküler hastalık olması

6-İmmünolojik sistemi etkileyen hastalık olması

7- Kanamaya yol açabilecek sistemik ve hematolojik hastalığı olanlar (ITP, TTP, lösemi, lenfoma, myeloproliferatif hastalıklar, faktör eksiklikleri vb.)

8-Pıhtılaşma mekanizmasına etki eden ilaç kullanımı olanlar (aspirin, dipiridamol vb.)

9-Demir metabolizmasını etkileyen ve bozan ilaç kullanımı olanlar

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin hemogram, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, PT, aPTT, vitamin B12, folik asit, Trombosit kümeleşme testleri (ADP, epinefrin, kollajen, ristosetin), Kollajen/ADP, Kollajen/Epinefrin, Ristosetin kofaktör, fibrinojen, vWf düzeyleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi merkez laboratuvarında çalışıldı.

Aşağıdaki gibi üç çalışma grubu oluşturuldu;

Grup 1 (n = 25): Klinik, biyokimyasal ve hematolojik taramadan sonra seçilen yaş ve aynı cinsiyette eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerdir.

Grup 2 (n = 35): DEA tanısı alan ve kanama öyküsü (peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, hemoptizi, hematemez, melena, hematokezya, menoraji) bulunan hastalardan; çalışmaya kayıt sırasında herhangi bir tedavi almayan hastalardır.

Grup 3 (n = 31): Demir destek tedavisinin 1.-3. ayında hemoglobini normale gelen DEA ve kanama öyküsü bulunan hasta grubundan oluşmaktadır.

3.2. Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı

Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden 12 saatlik açlık sonrasında periferik antecubital venden 1/10 oranında sodyum sitrat içeren koagülometri tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan kanlar trombosit açısından zengin plazma (PRP) elde etmek için 800 g devirde 10 dakika santrifüjlendi. Daha sonra, numuneler trombositten zayıf plazma (PPP) elde etmek için 3500 g devirde 10 dakika daha santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar dört saat içinde çalışıldı.

3.3. Yöntem

Trombosit kümeleşmesi bir "CHRONO-LOG" aggregometresi kullanılarak optik bir yöntemle belirlendi. Absorbans (optik geçirgenlik) değeri bir eğri şeklinde bilgisayara aktarıldı. Trombosit kümeleşmesi; ADP, Kollajen, Ristosetin ve Epinefrin yanıtlarında maksimum agregasyon (kümeleşme) yüzdesi (MAP) olarak ölçülerek laboratuvar verileri elde edildi.

Kollajen/Epinefrin ve Kollajen/ADP testleri PFA-100 trombosit fonksiyon analizörü kullanılarak veriler elde edildi. 800 µL sodyum sitratlı venöz tam kan ile çalışıldı, 3 dakikalık inkübasyon süresi sonunda veriler saniye cinsinden elde edildi.

Ristosetin Kofaktör "CHRONO-LOG" aggregometresi kullanılarak optik bir yöntemle belirlendi. Maksimum kümeleşme yüzdesi (MAP) olarak ölçülerek laboratuvar verileri elde edildi.

Fibrinojen ölçümü STA Fibrinogen kiti ile Clauss kloting metoduna göre; plazmadaki fibrinojen seviyesinin kantitatif tayinine yönelik olarak STA-R MAX cihazında yapıldı. Sonuçlar gr/L değeri cinsinden elde edildi. 2 gr/L - 4 gr/L aralığı normal kabul edildi.

Von Willebrand Faktör ölçümü için; STA-Liatest Vwf: Ag kiti, immüno-türbidimetrik cihazı kullanıldı. Veriler yüzde cinsinden ölçülerek elde edildi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile

değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) şeklinde özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar; normal dağılıma uygun olanlarda Student-t testi ile, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U Testi ile yapıldı. Değişkenler içindeki zamana bağlı değişimler normal dağılıma uygun olanlarda eşleştirilmiş t testi ile, normal dağılım göstermeyenler ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile incelendi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Ana Bilim Dalı polikliniklerine Ocak 2019 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında çeşitli şikayetler ile başvuran, kanama öyküsü olan ve tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptanan 35 hasta ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hepsi kadın cinsiyette olduğundan kontrol grubu da kadınlardan seçilmiştir. Hastaların hepsi kanama öyküsü olarak menoraji hikayesi olan hastalardı. Hasta grubunda en genç olgu 19 ve en yaşlı olgu 53 yaşında olup yaş ortalaması $35,69 \pm 8,28$ saptandı. Kontrol grubunda en genç olgu 20 ve en yaşlı olgu 49 yaşında olup yaş ortalaması $34,24 \pm 7,87$ saptandı. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p:0,499$).

Hasta grubunun Hb değerleri ($9,80 \pm 1,54$ g/dL) sağlıklı kontrol grubuna göre ($13,20 \pm 0,74$ g/dL) düşük ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak istatistiksel anlamlı bulundu ($p:<0,001$).

Hasta grubunun Hct değerleri ($\%30,52 \pm \%4,08$) sağlıklı kontrol grubuna göre ($\%39,03 \pm \%2,34$) düşük ölçülerek istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:<0,001$).

Hasta grubunun MCV değerleri ($71,69 \pm 8,20$ fL) sağlıklı kontrol grubuna göre ($86,05 \pm 3,74$ fL) düşük ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:<0,001$).

Hasta grubunda trombosit değerleri ise ($291,70 \times 10^3 \pm 78,66 \times 10^3$ /mL) sağlıklı kontrol grubunun değerleri ($262,66 \times 10^3 \pm 70,53 \times 10^3$ /mL) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,147$).

Hasta grubunda ortalanca serum demir düzeyleri 22 (14-28) mcg/dL saptandı ve bu değer sağlıklı kontrol grubunda 93 (61-129) mcg/dL ölçülerek anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (p:<0,001).

Hasta grubunun total demir bağlama kapasitesi (436,02 ± 48,41 mcg/dL) sağlıklı kontrol grubuna göre (355,45 ± 57,88 mcg/dL) yüksek ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:<0,001).

Hasta grubunda ortalanca transferrin saturasyonu % 4 (%3-6) saptandı ve bu değer sağlıklı kontrol grubunda %22 (% 15-36) ölçüldü. Hasta grubunun ortalanca transferrin saturasyonunun kontrol grubuna göre düşük ölçülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:<0,001).

Benzer şekilde hasta grubunda ortalanca serum ferritin düzeyi [3,1 (2,3-4,4) ng/ml] sağlıklı kontrol grubundan [28 (18-35) ng/ml] düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:<0,001).

Hasta grubunun, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanan trombosit sayısı, B12 vitamini ve folik asit değerleri normal sınırlarda olup her iki grup arasında fark saptanmadı (p>0,05). Hasta grubunun, sağlıklı kontroller ile kıyaslanan değerleri tablo 17’de görülmektedir.

Tablo 17: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının genel özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması

	Hasta grubu Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:35)	Kontrol grubu Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:25)	P
Yaş (Yıl) ¹	35,69 ± 8,28	34,24 ± 7,87	0,499
Hemoglobin ¹ (12.2-18.1 g/dL) ³	9,80 ± 1,54	13,20 ± 0,74	< 0,001*
Hematokrit ¹ (%37.7-53.7) ³	30,52 ± 4,08	39,03 ± 2,34	< 0,001*
MCV ¹ (80.0-97.0 fL) ³	71,69 ± 8,20	86,05 ± 3,74	< 0,001*

Trombosit ¹ (142-424x10 ³ /L) ³	291,70 ± 78,66	262,66 ± 70,53	0,147
Serum Demir ² (Kadın:50-170 µg/dL) ³	22 (14-28)	93 (61-129)	< 0,001*
TDBK ¹ (228-428 mcg/dL) ³	436,02 ± 48,41	355,45 ± 57,88	< 0,001*
Transferrin saturasyonu ² (%20-50) ³	4 (3-6)	22 (15-36)	< 0,001*
Ferritin ² (Kadın:11-306.8 ng/mL) ³	3,1 (2,3-4,4)	28 (18-35)	< 0,001*
B12 ² (145-505 pg/ mL) ³	200 (142-304)	214 (176-303)	0,224
Folik asit ² (3,1-19,9 ng/ mL) ³	7,4 (5,6-9,5)	8,8 (6,7-12,3)	0,530

Üst simgeler; *P < 0,05 istatistiksel anlamlı, ¹: Independent Sample t-test, ²: Mann-Whitney U-test, ³: Parantez içi verilen değerler normal referans aralıklarıdır.

Hasta ve kontrol gruplarının kanama parametreleri ve trombosit fonksiyon testleri karşılaştırıldı.

Hasta grubunda ortalama APTT değeri (28,73 ± 2,62 sn) ile sağlıklı kontrol grubunun değerleri (30,92 ± 2,59 sn) kıyaslandığında istatistiksel olarak hasta grubunda düşük bulundu (p:0,002).

Kanama zamanının in vitro olarak PFA-100 yöntemi ile belirlendiği testler olan Kollajen/ADP ve Kollajen/Epinefrin testleri değerlendirildiğinde; hasta grubunda bakılan ortanca Kollajen/ADP [102 (86-120) sn] ve kontrol grubunda bakılan ortanca Kollajen/ADP [83 (75-97) sn] ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,002). Aynı şekilde hasta grubunda bakılan Kollajen/Epinefrin değeri (139,94 ± 39,43 sn) ve kontrol grubunda bakılan Kollajen/Epinefrin değeri (117,20 ± 23,03 sn) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p:<0,001).

Trombosit kümeleşmelerinin optik yöntemle belirlendiği; Kollajen, ADP, Epinefrin ve Ristosetin ile uyarılan kümeleşme testlerinin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması yapıldı.

Hasta grubunun kollajenle uyarılan kümeleşme testinde ortalama maksimum kümeleşme yüzdesi (MAP) değeri %91 (82-99) olarak saptandı, kontrol grubunda ise %101 (96-112) saptanarak hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p < 0,001$).

Benzer şekilde hasta grubunun ADP ile yapılan kümeleşme testinde ortalama MAP değeri $90,57 \pm 10,82$ olarak saptandı, kontrol grubunda ise $103,12 \pm 7,28$ saptanarak hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$).

Hasta grubunun Epinefrin ile yapılan kümeleşme testinde ortalama MAP değeri %87 (82-96) olarak saptandı, kontrol grubunda ise %101 (95-108) saptanarak hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$).

Hasta grubunun Ristosetin ile yapılan kümeleşme testinde ortalama MAP değeri $95,85 \pm 10,93$ olarak saptandı, kontrol grubunda ise $107,56 \pm 7,77$ saptanarak hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$).

Hasta ve kontrol gruplarında bakılan PT, vWF, Fibrinojen ve Ristosetin Kofaktör düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,001$).

Hasta ve kontrol grubunda kanama parametrelerini ve trombosit fonksiyon testlerini karşılaştıran değerleri tablo-18’de görülmektedir.

Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarının kanama parametreleri ve trombosit fonksiyon testlerinin ortalama/ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu Ortalama \pm SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:35)	Kontrol grubu Ortalama \pm SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:25)	P
PT² (11,5 - 15,5 sn) ³	13,2 (12,7-13,7)	13,1 (12,6-13,7)	0,804
APTT¹ (26,5 - 40 sn) ³	28,73 \pm 2,62	30,92 \pm 2,59	0,002*
Fibrinojen¹ (2 - 4 gr/L) ³	3,09 \pm 0,60	3,42 \pm 0,62	0,07

vWF² (%50 - %160) ³	101 (86-136)	104 (80-128)	0,935
Kollajen/Epinefrin¹ (85 - 157 sn) ³	139,94 ± 39,43	117,20 ± 23,03	< 0,001*
Kollajen/ADP² (65 - 125 sn) ³	102 (86-120)	83 (75-97)	0,002*
Ristosetin Kofaktör(%)² (>%40) ³	87 (74-100)	101 (65-151)	0,113
Kollajen Agregasyon(%)² (kümelenme)	91 (82-99)	101 (96-112)	< 0,001*
ADP Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	90,57 ± 10,82	103,12 ± 7,28	< 0,001*
Epinefrin Agregasyon(%)² (kümelenme)	87 (82-96)	101 (95-108)	< 0,001*
Ristosetin Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	95,85 ± 10,93	107,56 ± 7,77	< 0,001*

Üst simgeler; * $P < 0,05$ istatistiksel anlamlı, ¹: Independent Sample *t*-test, ²: Mann-Whitney *U*-test, ³: Parantez içi verilen değerler normal referans aralıklarıdır.

Hasta grubu olan 35 kişide demir eksikliği anemisi bulunması nedeni ile demir tedavisi verildi ve Hgb düzeyi normale geldikten sonra hastaların tetkikleri yenilendi. Tedavi sonrası tetkik edilen hasta sayısı 31 idi. 4 hastaya ulaşılamaması sebebi ile tedavi sonrası değerlendirmeye alınmadı.

Tedavi sonrası ortalama Hb değeri ($12,45 \pm 0,75$ g/dL) tedavi öncesi Hb değeri ($9,80 \pm 1,54$ g/dL) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Tedavi sonrası Hct değeri ($37,77 \pm 2,30$) tedavi öncesine göre ($30,52 \pm 4,08$) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Tedavi sonrası MCV değeri ($80,46 \pm 3,34$ fL) tedavi öncesine göre ($71,69 \pm 8,20$ fL) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Tedavi sonrası trombosit değeri ($257,47 \pm 65,73 \times 10^3/L$) tedavi öncesi trombosit değerine göre ($291,70 \pm 78,66 \times 10^3/L$) anlamlı olarak düşük olarak belirlendi ($p < 0,001$). Tedavi sonrası ortanca

serum demiri değeri [108 (70-160) µg/dL] tedavi öncesi serum demirine göre [22 (14-28) µg/dL] istatistiksel açıdan anlamlı şekilde artmıştı (p<0,001). Tedavi sonrası total demir bağlama kapasitesi (346,41 ± 49,65 mcg/dL) tedavi öncesi bakılan değere göre (436,02 ± 48,41 mcg/dL) anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,001). Tedavi sonrası transferrin saturasyonu [%31 (21-52)] tedavi öncesine [%4(3-6)] göre anlamlı olarak artmıştı (p<0,001). Tedavi sonrası ferritin değerinin (251,43 ± 173,62 ng/mL) tedavi öncesi ferritin değerine (3,49 ± 1,38 ng/mL) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı belirlendi (p<0,001). Tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği anemisi ile ilgili tetkiklerin karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: Hasta grubunun demir tedavi öncesi ve sonrası anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:35)	Tedavi sonrası Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:31)	P
Hemoglobin¹ (12.2-18.1 g/dL) ³	9,80 ± 1,54	12,45 ± 0,75	< 0,001
Hematokrit¹ (%37.7-53.7) ³	30,52 ± 4,08	37,77 ± 2,30	< 0,001
MCV¹ (80.0-97.0 fL) ³	71,69 ± 8,20	80,46 ± 3,34	< 0,001
Trombosit¹ (142-424x10 ³ /L) ³	291,70 ± 78,66	257,47 ± 65,73	< 0,001
Serum Demir² (Kadın:50-170 µg/dL) ³	22 (14-28)	108 (70-160)	< 0,001
TDBK¹ (228-428 mcg/dL) ³	436,02 ± 48,41	346,41 ± 49,65	< 0,001
Transferrin Saturasyonu² (%20-50) ³	4 (3-6)	31 (21-52)	< 0,001
Ferritin¹ (Kadın:11-306.8 ng/mL) ³	3,49 ± 1,38	251,43 ± 173,62	< 0,001

Üst simgeler; *P <0,05 istatistiksel anlamlı, ¹: Paired Samples test, ²: Wilcoxon Signed Ranks test,

³: Parantez içi verilen değerler normal referans aralıklarıdır.

Tedavi sonrası kanama ile ilgili parametreler ve trombosit fonksiyon testleri 31 hastada tekrarlandı. Tedavi sonrası grupta, tedavi öncesine göre PT (p: 0,784), APTT (p: 0,299), Fibrinojen (p: 0,217), vWF (p:0,634) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi sonrası grupta PFA 100 yöntemi ile bakılan ortalama Kollajen/Epinefrin değeri ($119,87 \pm 33,06$ sn), tedavi öncesi gruba ($139,94 \pm 39,43$ sn) göre anlamlı oranda azalmıştı (p: 0,003). Aynı şekilde tedavi sonrası ortanca Kollajen/ADP değeri 86 (75-98) sn olarak saptandı, tedavi öncesine [102 (86-120) sn] göre anlamlı oranda düşük bulundu (p: < 0,001).

Ristosetin kofaktör düzeyi tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildiğinde; tedavi sonrası grupta ($\%129,51 \pm 61,30$) tedavi öncesine ($\%90,51 \pm 27,71$) göre anlamlı oranda yüksek bulundu (p: 0,006).

Tedavi sonrası hasta grubunun kollajenle uyarılan kümeleşme testinde ortalama maksimum kümeleşme yüzdesi (MAP) değeri $\%95,93 \pm 7,18$ olarak saptandı, tedavi öncesi hasta grubunda ise $\%90,60 \pm 11,03$ saptanarak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,093).

Benzer şekilde tedavi sonrası hasta grubunun ADP ile yapılan kümeleşme testinde ortalama MAP değeri $\%93,96 \pm 6,52$ olarak saptandı, tedavi öncesi hasta grubunda ise $\%90,57 \pm 10,82$ saptanarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,447).

Tedavi sonrası hasta grubunun Epinefrin ile yapılan kümeleşme testinde ortanca MAP değeri $\%93,96 \pm 8,07$ olarak saptandı, tedavi öncesi hasta grubunda ise $\%88,54 \pm 9,3$ saptanarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,060) .

Ristosetin ile uyarılan kümeleşme testinde; tedavi sonrası saptanan ortalama MAP değeri ($\%102,38 \pm 8,31$) ile tedavi öncesi saptanan Ristosetin ile MAP değeri ($\%95,85 \pm 10,93$) arasında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur (p: 0,038). Tedavi öncesi ve sonrası kanama parametreleri ve trombosit kümeleşme testlerine ilişkin sonuçlar tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Hasta gruplarının demir tedavi öncesi ve sonrası kanama parametreleri ve trombosit fonksiyon testlerinin değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:35)	Tedavi sonrası Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) (n:31)	P
PT¹ (11,5 - 15,5 sn) ³	13,19 ± 0,73	13,22 ± 0,82	0,784
APTT¹ (26,5 - 40 sn) ³	28,73 ± 2,62	29,34 ± 1,76	0,299
Fibrinojen¹ (2 - 4 gr/ L) ³	3,09 ± 0,60	2,99 ± 0,50	0,217
vWF² (%50 - %160) ³	101 (86-136)	102 (86-131)	0,634
Kollajen/Epinefrin¹ (85 - 157 sn) ³	139,94 ± 39,43	119,87 ± 33,06	0,003*
Kollajen/ADP² (65 - 125 sn) ³	102 (86-120)	86 (75-98)	< 0,001*
Ristosetin Kofaktör(%)¹ (>%40) ³	90,51 ± 27,71	129,51 ± 61,30	0,006*
Kollajen Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	90,60 ± 11,03	95,93 ± 7,18	0,093
ADP Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	90,57 ± 10,82	93,96 ± 6,52	0,447
Epinefrin Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	88,54 ± 9,3	93,96 ± 8,07	0,060
Ristosetin Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	95,85 ± 10,93	102,38 ± 8,31	0,038*

Üst simgeler; *P < 0,05 istatistiksel anlamlı, ¹:Paired Samples test, ²:Wilcoxon Signed Ranks test, ³:Parantez içi verilen değerler normal referans aralıklarıdır.

Tedavi sonrası tetkik edilen 31 hastaya demir tedavisi sonrasında kanama durumu açısından tedavi öncesine göre azalma olup olmadığı soruldu. 20 hasta (%64,51) kanama miktarında azalma olduğunu, 11 hasta (%35,49) kanama miktarında değişme olmadığını belirtti. Hastaların tedavi sonrasında kanama parametreleri kanama durumuna göre karşılaştırıldı. Trombosit fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05). Demir tedavisi sonrası hastaların kanama durumundaki

değişikliklere göre kanama parametreleri ve trombosit kümeleşme testlerinin karşılaştırılması Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21: Hasta gruplarının tedavi sonrasında kanamanın azalıp azalmadığına göre kanama parametrelerinin karşılaştırılması

	Kanaması azalan grup Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) N=20	Kanaması değişmeyen grup Ortalama±SS/ Medyan(25.per-75.per) N=11	P
PT¹ (11,5 - 15,5 sn) ³	13,09 ± 0,83	13,45 ± 0,79	0,252
APTT¹ (26,5 - 40 sn) ³	29,29 ± 1,97	29,42 ± 1,35	0,845
Fibrinojen¹ (2 - 4 gr/ L) ³	3,00 ± 0,59	2,97 ± 0,29	0,835
vWF¹ (%50 - %160) ³	101,40 ± 30,75	114,72 ± 31,76	0,263
Kollajen/Epinefrin² (85 - 157 sn) ³	119 (105-145)	93 (87-124)	0,054
Kollajen/ADP¹ (65 - 125 sn) ³	91,35 ± 17,86	82,63 ± 14,92	0,180
Ristosetin Kofaktör² (>%40) ³	115 (89-165)	119 (71-151)	0,951
Kollajen Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	95,75 ± 6,38	96,27 ± 8,79	0,850
ADP Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	93,45 ± 6,15	94,90 ± 7,36	0,560
Epinefrin Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	93,70 ± 7,14	94,45 ± 9,90	0,808
Ristosetin Agregasyon(%)¹ (kümelenme)	101,80 ± 8,41	103,45 ± 8,43	0,605

Üst simgeler; *P < 0,05 istatistiksel anlamlı, ¹: Independent Sample t-test, ²:Mann-Whitney U-test,

³:Parantez içi verilen değerler normal referans aralıklarıdır.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun kanama parametreleri ve trombosit fonksiyon testleri karşılaştırıldı. Trombosit sayıları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p:0,147). Hasta grubunda PFA-100 yöntemi ile bakılan Kollajen/Epinefrin (p<0,001) ve Kollajen/ADP (p:0,002) ile ortalama kapanma sürelerinin anlamlı oranda uzamış olduğunu saptandı. Ristosetin kofaktör karşılaştırmasında anlamlı düzeyde fark görülmedi (p:0,113). Kollajen, ADP, epinefrin ve ristosetin ile uyarılan trombosit kümeleşmelerinde, hasta grubunda agonistlerin her biri ile istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüklük saptandı (p<0,001).

Çalışmamızda DEA'lı hastaların demir destek tedavisi öncesi ve sonrası kanama parametreleri ve trombosit fonksiyon testleri karşılaştırıldı. Trombosit sayıları normalin üzerinde olmamakla birlikte; tedavi sonrası trombosit değeri tedavi öncesi trombosit değerine göre anlamlı oranda düşük olarak belirlendi (p<0,001). PFA-100 ortalama kapanma sürelerinin karşılaştırılmasında; tedavi sonrasında Kollajen/Epinefrin (p:0,003) ve Kollajen/ADP (p<0,001)'nin anlamlı düzeyde kısaldığı saptandı. Ristosetin kofaktör karşılaştırmasında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde artış gözlemlendi (p:0,006). Trombosit kümeleşme testleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrasında tüm agonistlerle [kollajen (p:0,093), ADP (p:0,447), epinefrin (p:0,060)] yapılan trombosit kümeleşme testlerinde artış gözlemlenmekle birlikte sadece ristosetin (p:0,038) ile uyarılan kümeleşmede istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Çalışmamızda menoraji öyküsü olan DEA'lı hastalarda tedavi sonrası kanamada azalma ya da değişme olup olmadığı sorgulandı. 20 hasta (%64,51) kanama miktarında azalma olduğunu, 11 hasta (%35,49) kanama miktarında değişme olmadığını belirtti. Bu klinik yanıtın laboratuvar testleri ile korele olup olmadığı araştırıldı. Tedaviden sonra düzelme gösteren değerler dahil hiçbir trombosit fonksiyon testinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmasında; hasta grubunda PFA-100 yöntemi ile bakılan Kollajen/Epinefrin ($p<0,001$) ve Kollajen/ADP ($p:0,002$) ile ortalama kapanma sürelerinin anlamlı oranda uzamış olduğunu saptandı.

Bizim çalışmamıza benzer olarak; Galila M. Mokhtar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (232), ortalama PFA-100 kapanma süreleri (Kollajen/Epinefrin ile) hastalarda (179.1 ± 86.4 saniye) kontrol grubuna göre (115 ± 28.5 saniye) anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p <0.05$).

Yıldırım ve arkadaşlarının DEA'lı hastalarda yaptığı çalışmada (233), PFA-100 kapanma süresi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde; PFA-100 ortalama kapanma sürelerinin hasta grubunda kontrol grubundan daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun trombosit kümeleşme testleri karşılaştırıldı. Kollajen, ADP, epinefrin ve ristosetin ile uyarılan trombosit kümeleşmelerinde, hasta grubunda agonistlerin her biri ile istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüklük saptandı ($p<0,001$).

Galila M. Mokhtar ve arkadaşlarının (232) DEA'lı 20 hastada yaptığı çalışmada; DEA'lı hastalarda ADP (38.1 ± 22.2), epinefrin (19.7 ± 14.2) ve ristosetin (58.8 ± 21.4) ile uyarılan ortalama bazal trombosit kümeleşmesinde, kontrol grubuna göre (sırasıyla; 63.3 ± 6.9 , $p<0.001$; 73.8 ± 8.3 , $p<0.001$ ve 73.8 ± 8.3 , $p<0.05$) anlamlı oranda düşüklük saptandı. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumluydu. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada kollajen ile uyarılan trombosit kümeleşmesi değerlendirilmemiştir.

Kurtoğlu ve arkadaşları (234), 32 DEA'lı hastada trombosit kümeleşmelerini optik yöntemle değerlendirmiştir. ADP ve epinefrin ile uyarılan trombosit kümeleşmesinin, tedavi öncesi hasta grubunda kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p <0.05$). Kollajen ve ristosetin ile uyarılan trombosit kümeleşme testinde ise, hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında, tüm agonistlerle uyarılan kümeleşme testleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Kabakuş ve arkadaşları (235), DEA'lı 47 bireyde trombosit kümeleşme testlerini empedans ve optik yöntemlerle değerlendirmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre;

empedans yöntemi ile bakılan ADP ve ristostetin ile uyarılan trombosit kümeleşmesinin, optik yöntem ile bakılan kollajen ve ristostetin ile uyarılan trombosit kümeleşmesinin anlamlı düzeyde baskılandığı bulunmuştur ($p < 0.05$). Bizim çalışmamızda ise Kabakuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak trombosit kümeleşme testleri sadece optik yöntemle belirlendi. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da; kollajen, ADP ve ristostetin ile indüklenen trombosit kümeleşmeleri, DEA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktü ($p < 0.05$). Ek olarak epinefrin ile de hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptadık ($p < 0.05$).

Benzer şekilde Çalışkan ve arkadaşları (236), DEA'lı 42 çocukta empedans ve optik yöntem kullanarak trombosit fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Empedans metodu ile yapılan trombosit kümeleşme testinde; hasta grubunda ADP ve ristostetin ile anlamlı oranda düşüklük bulunmuştur ($p < 0.05$), kollajen ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. Optik metod ile yapılan trombosit kümeleşme testinde; hasta grubunda kollajen ve ristostetin ile anlamlı oranda düşüklük saptanmıştır ($p < 0.05$), ADP ve epinefrin ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bizim çalışmamız sadece optik yöntemle yapıldı ve hasta grubunda, tüm agonistler ile yapılan trombosit kümeleşme testlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı.

Pati ve arkadaşlarının (237), DEA'lı 30 hastada yaptığı çalışmada ADP, kollajen ve araşidonik asit ile trombosit kümeleşme testleri yapılmış. Tüm agonistlerle uyarılan trombosit kümeleşme oranı ve derecesi, tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak araşidonik asit ile de trombosit kümeleşmesi değerlendirilmiş ancak ristostetin ve epinefrin ile değerlendirme yapılmamıştır.

DEA'lı bireylerde trombosit fonksiyonlarındaki değişiklikleri çelişkili sonuçlarla açıklayan bazı çalışmalar da bulunmaktadır.

Bulgularımızın tam aksine, Tekin ve arkadaşları (238), kollajen ve ADP ile uyarılan trombosit kümeleşme yanıtlarının, sağlıklı kontrollere kıyasla, demir eksikliği olan bireylerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir ($p < 0,01$).

Demir, p 47 proteininin (pleckstrin) (trombositte protein kinaz C'nin bir substratı) fosforilasyonuna etki eder (8). Bu sebeple P-selektin ile serbest demir düzeyleri arasında

anlamli bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Yıldırım ve arkadaşları (233), DEA'lı 22 çocukta trombosit fonksiyonlarındaki değişiklikleri ve demir eksikliğinin çocuklarda trombosit kümeleşme bozukluğuna yol açan aktivasyon belirtecini (P-selektin; CD62P) azalmış ekspresyonu ile sonuçlanıp sonuçlanmadığını araştırmıştır. Trombosit kümeleşme testleri ADP, kollajen ve ristosetin ile değerlendirilmiştir. Trombosit kümeleşme testlerinde hasta grubunda ristosetin, ADP ve kollajen ile maksimum kümeleşme sürelerinin ortalama değerleri daha uzun bulunmuş. Ristosetin ile uyarılan maksimum kümeleşme oranları (amplitüd) hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, ADP ve kollajen uyarısı aynı etkiyi vermemiştir. CD62P ekspresyonu, ADP ile aktivasyon öncesi her iki grupta benzer olmasına rağmen, hasta grubunun aktive trombositlerinde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ile DEA'lı çocuklarda trombosit tutunmasının ve kümeleşmesinin geciktiğini göstermekte olduğunu; ancak, trombosit işlevindeki anormalliklerin, trombosit yüzeyindeki CD62P ekspresyonu ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

Demir eksikliğinde reaktif trombositoz görülebilir (239). Ancak halen demir eksikliğinde trombositozun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda trombosit sayıları normalin üzerinde olmamakla birlikte; tedavi sonrası trombosit değeri ($257,47 \pm 65,73 \times 10^3/l$) tedavi öncesi trombosit değerine göre ($291,70 \pm 78,66 \times 10^3/l$) anlamlı oranda düşük olarak belirledi ($p < 0,001$).

Benzer şekilde Çalışkan ve arkadaşları (236), DEA'lı hastalarda demir tedavisi öncesinde hastalarda trombosit sayısının arttığı ve tedaviyle düzeyinin azaldığını saptamışlardır ($p > 0,01$)

Galila M. Mokhtar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (232) tedaviden sonra trombosit sayısında anlamlı olmayan bir azalma ($396,8 \pm 146,8 \times 10^3/l$, $314,7 \pm 89,3 \times 10^3/l$, $p: 0,432$) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise trombosit sayısında anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0,05$).

Çalışmamızda DEA'lı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PFA-100 ortalama kapanma sürelerinin karşılaştırılmasında; tedavi sonrasında Kollajen/Epinefrin ($p: 0,003$) ve Kollajen/ADP ($p < 0,001$)'nin anlamlı düzeyde kısalacağını saptandı.

Galila M. Mokhtar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (232) Kollajen/Epinefrin ile PFA-100 kapanma süresi, tedaviden sonra (118.4 ± 27.242) tedaviden öncekilere (186.2 ± 90.35) göre anlamlı oranda kısalma gösterdi ($p < 0.05$). Bu sonuçlar bizim sonuçlarımız ile uyumluydu.

Çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubunun ristostetin kofaktör karşılaştırmasında anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p:0,113$). Ancak tedavi sonrasında anlamlı düzeyde artış gösterdi ($p:0,006$).

Akay ve arkadaşları (11), DEA'lı hastalarda demir tedavisi öncesi ve sonrası ristostetin kofaktör sonuçlarını değerlendirmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde; tedavi sonrasında ristostetin kofaktöründe anlamlı düzeyde artış ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Çalışmamızda DEA'lı hastaların demir destek tedavisi öncesi ve sonrası trombosit kümeleşme testleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrasında tüm agonistlerle [kollajen ($p:0,093$), ADP ($p:0,447$), epinefrin ($p:0,060$)] yapılan trombosit kümeleşme testlerinde artış gözlemekle birlikte sadece ristostetin ($p:0,038$) ile uyarılan kümeleşmede istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Kabakuş ve arkadaşlarının (235), DEA'lı hastalarda demir tedavisi sonrasında tüm kusurlu trombosit kümeleşme yanıtları (kollajen, ADP, epinefrin, ristostetin ile uyarılan) anlamlı olarak artış göstermiştir ($p < 0.05$). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrasında tüm trombosit kümeleşme testlerinde yükselme saptamakla birlikte, sadece ristostetin ile istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$).

Kurtoğlu ve arkadaşlarının (234) 32 DEA'lı hastada yaptığı çalışmada, demir tedavisi öncesi ve sonrası trombosit kümeleşme testlerini karşılaştırmıştır. ADP ve epinefrin, kollajen ve ristostetin ile uyarılan trombosit kümeleşmesinin, tedaviden sonra anlamlı olarak artmış olduğunu göstermişlerdir ($p < 0.05$). Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrası grupta anlamlı artış gösterenin sadece ristostetin ile yapılan kümeleşme testi olduğu tespit edildi.

Çalışkan ve arkadaşları (236) DEA'lı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası trombosit kümeleşme testi karşılaştırmasını empedans ve optik yöntem kullanarak değerlendirmiştir. ADP, kollajen, ristostetin her iki yöntemde ortak olarak çalışılmış, epinefrin ise yalnızca

optik yöntem ile değerlendirilmiştir. Empedans yönteminde ADP ve ristostetin ile tedavi sonrasında anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0,05$). Optik yöntem ile ADP, ristostetin, kollajen ve epinefrin ile anlamlı düzeyde artış saptanmıştır ($p < 0,05$). Bizim çalışmamızda da benzer olarak ristostetin ile uyarılan trombosit kümeleşmesinin anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi.

Pati ve arkadaşlarının (237), DEA'lı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ADP, kollajen, araşidonik asit ile trombosit kümeleşme testleri değerlendirilmiştir. Tüm agonistlerle yapılan trombosit kümeleşmesi oranı ve derecesi tedavi sonrası grupta anlamlı derecede artmıştır ($p < 0,05$). Bizim çalışmamızda ise bakılan ortak testler olan kollajen ve ADP düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Malhotra ve arkadaşları (240), DEA'lı 30 bireyde trombosit plazmasında in vitro azalmış trombosit kümeleşmesini göstermişlerdir ve demir tedavisi süreci ile aneminin düzeltilmesinin ardından bu hiporeaktivitenin normale döndüğünü belirtmişlerdir.

Galila M. Mokhtar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (232) DEA'lı hastalarda demir tedavisi öncesi ve sonrası trombosit kümeleşme testleri karşılaştırılmıştır. Tedaviden sonra yapılan ADP (64.78 ± 18.25) ve epinefrin (55.47 ± 24) ile uyarılan trombosit kümeleşme testleri, DEA hastalarında tedaviden öncesine göre anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla; 39.44 ± 21.85 , 20.33 ± 14.58 ; $p < 0.001$). Ristostetin ile uyarılan kümeleşme testinde ise anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır ($p > 0,05$). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak; ADP ve epinefrin ile olan kümeleşme testinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış ($p > 0,05$), ristostetin ile anlamlı düzeyde artış saptandı ($p < 0,05$).

Kürekçi ve arkadaşları (241), tedavi öncesi ve sonrasında demir eksikliği olan 25 bireyde çeşitli ADP ve kollajen yoğunlukları ile uyarılan trombosit kümeleşmesini, empedans agregometrisi ile incelemişlerdir. Tedavi sonrası ortalama maksimum toplanma değerleri tedavi öncesi değerler ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Akay ve arkadaşları (11), menoraji öyküsü olan ve DEA saptanan 50 hastanın demir tedavisi öncesi ve sonrası trombosit kümeleşme sonuçlarını lumi-agregometre yöntemi ile değerlendirmiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak; ADP ve kollajene verilen yanıtlar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Ancak bizim sonuçlarımızdan farklı olarak; ristostetin ile kümeleşme testi tedavi sonrası grupta tedavi öncesi gruba göre

anlamli olarak azalmiŝti. Bizim alıŝmamızda ise tam tersi şekilde ristostetinin tedavi sonrasında anlamli olarak arttiğı saptandı.

Açıklanamayan menoraji, üreme çağındaki kadınlar arasında sık görülen bir anemi nedenidir, kadınların günlük aktivitelerini bozar ve ameliyat gerekebilir. Menoraji, ABD'de yıllık olarak histerektomi geçiren 500.000'den fazla kadının çoğunluğunda bulunan semptomdur (242). Yakın zamanda Philipp ve arkadaşları (243), açıklanamayan menorajili 74 kadında trombositin fonksiyonel defektlerini ve diğer kalıtsal kanama bozukluklarını değerlendirmiştir. alıŝmalarında en sık rastlanan trombosit fonksiyon defektlerinin, 22 kadında ristostetin ve 16 kadında epinefrin ile uyarılan trombosit kümeleşme yanıtlarındaki bozukluk olduğunu saptamıŝlardır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da DEA olan menorajili kadınlarda tedavi sonrasında trombosit kümeleşme testlerinden sadece ristostetin ile anlamli düzeyde artış saptandı (p:0,038).

Çalışmamızda menoraji öyküsü olan DEA'lı hastalarda tedavi sonrası kanamada azalma ya da deđeriŝme olup olmadığı sorgulandı. 20 hasta (%64,51) kanama miktarında azalma olduğunu, 11 hasta (%35,49) kanama miktarında deđeriŝme olmadığını belirtti. Bu klinik yanıtın laboratuvar testleri ile korele olup olmadığı araştırıldı. Tedaviden sonra düzelme gösteren değerler dahil hiçbir trombosit fonksiyon testinde her iki grup arasında anlamli farklılık saptanmadı.

Galila M. Mokhtar ve arkadaşlarının (232), 20 DEA'lı hastada yaptığı çalışmada; hasta grubunda kanama belirtileri sıklığı kontrol grubuna göre anlamli derecede yüksek bulunmuŝ (p:0.035) ve tedaviden sonra anlamli azalma saptanmıştır (p <0.05).

Kabakuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (235); tedavi öncesi ve sonrası hastalarda kanama zamanı karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında anlamli oranda kanama zamanının kısaltıldığı bulunmuştur (p <0.05). Bizim alıŝmamızda kanama zamanı PFA-100 ile ölçüldü ve hastalarda kanama miktarı ve derecesinde azalma olup olmadığı sorgulandı. Hastaların % 64,51'i kanama miktarında ve/veya süresinde azalma olduğunu belirtmiŝtir. Tedavi ncesi ve sonrası bizim ölçüm yöntemimiz ile bakılan kanama zamanları arasında anlamli fark saptandı (p<0,05).

Çalışkan ve arkadaşları (236), demir tedavisi öncesinde ve sonrasında DEA' lı 42 çocukta kanama zamanını değerlendirmişlerdir. Tedaviden sonraki kanama sürelerinin tedavi öncesine göre anlamlı orandan düşüklüğü saptanmıştır ($p<0,05$)

Degtiar ve arkadaşları (244), demir eksikliği olan polimenoreik erişkin kadınlarda yapılan bir çalışmada, çeşitli agonist maddelere yanıt olarak trombosit kümeleşme anormallikleri saptanmış ve bunun aneminin neden olduğu hemostatik defekt sonucu ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir.

Aarts ve arkadaşları (245), MCV'deki bir artışın, trombosit yapışmasındaki bir artışa eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, düşük MCV değerlerinin, trombosit yapışmasının azalması ile korele olmadığını belirtmişlerdir.

Yamazaki ve arkadaşları (246), ferritinin trombosit kümeleşmesini artırabilen agonist benzeri bir ajan olduğunu ve DEA'daki hipoferritineminin trombosit kümeleşmesinin azalmasından sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır. Ek olarak, ferritinin etkisinin, asetil salisilik asit gibi prostaglandin inhibe edici maddeler tarafından kesilmekte olduğunu bildiren çalışmalar vardır (247).

Lökositlerin ve eritrositlerin ADP sentezine katkıda buldukları belgelenmiştir (248) (249). Demir tedavisinden sonra eritrosit parametrelerindeki bir artış, ADP üretimine neden olabilir ve bu da trombosit kümeleşmesini artırabilir. Çalışmamızda ristosetin ile uyarılan kümeleşmenin baskılandığı bulundu ve bu baskılanma tedaviden sonra düzelme gösterdi. Çalışmamızda DEA olgularında trombosit kümeleşmesinin belirlenmesinde en duyarlı agonistin ristosetin olduğu tespit edildi. Ristosetin neden olduğu yanıtların (250) (251); DEA'da, trombositlerin reseptör seviyelerinde veya tromboksan A2 sentezi ve/veya salınmasında kusurlar olabileceği önerilmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmada demir eksikliği anemisi ve kanama öyküsü olarak menorajisi bulunan hastaların trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini; demir destek tedavisinin ardından trombosit fonksiyonları ve kanama bulgularının değişimini ve demir tedavisinin bu değişimlere etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda trombosit sayıları normalin üzerinde olmamakla birlikte; tedavi sonrası trombosit değeri tedavi öncesi trombosit değerine göre olarak düşük olarak belirlendi ($p<0,001$).

PFA-100 yöntemi ile bakılan Kollajen/Epinefrin ($p<0,001$) ve Kollajen/ADP ($p:0,002$) ile ortalama kapanma sürelerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda uzamış olduğunu saptandı. Bu uzamış değerlerde demir tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde kısalma tespit edildi ($p<0,05$).

Ristostetin kofaktör çalışmasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık ($p:0,113$) saptanamamakla birlikte tedavi sonrasında anlamlı düzeyde artış gözlemlendi ($p:0,006$).

Çalışmamızda kollajen, ADP, epinefrin ve ristostetin ile uyarılan trombosit kümeleşmelerinde, kontrol grubuna göre hasta grubunda agonistlerin her biri ile istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüklük saptandı ($p<0,001$). Ancak tedavi sonrasında sadece ristostetin ile anlamlı düzeyde artış saptandı ($p:0,038$).

Menoraji öyküsü bulunan hastalarımızın tedavi sonrası %64,5'i kanama miktarında azalma olduğunu belirtti. Bu klinik yanıtın laboratuvar testleri ile korele olup olmadığını araştırıldı. Tedaviden sonra düzelme gösteren değerler dahil hiçbir trombosit fonksiyon testinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak; DEA'lı hastalarda trombosit fonksiyonlarında bozukluklar tespit edilmiştir. Bu durumun demir eksikliğinin artışına sebep olacak menorajiyi artırabileceği düşünülmektedir. Tedavi sonrası hastaların %64,5'inde kanama miktarının azalması, demir yerine koyma tedavisinin trombosit fonksiyonları üzerinde ortaya çıkan edinsel bozuklukları düzeltebildiğini desteklemektedir. Kanama öyküsü olan ve demir eksikliği anemisi ile başvuran hastalarda kanama diyatezleri açısından ileri tetkik etmeden önce

demir yerine koyma tedavisinin planlanmasının uygun olacağı düşünölmüştür. Demir tedavisi sonrası kanama öyküsü düzelmeyen hastaların kanama diyatezleri açısından ileri tetkiklerinin yapılmasının sağlık harcamalarının azaltılması konusunda katkı sağlayacağı sonucuna varılmıştır.



7.ÖZET

Amaç: DEA dünyada en sık görülen nutrisyonel anemidir. DEA çoğunlukla besinle ilişkili yetersiz demir alımına bağlı olsa da premenopozal kadınlarda demir eksikliğinin en sık sebebi menstrüel kan kaybıdır. Demir hemoglobine ek olarak myoglobin, sitokrom, katalaz, peroksidaz gibi bazı protein ve enzimlerde bulunur. Trombositler demir bağlayıcı enzimatik sistemler içerir, bu nedenle demir eksikliği durumunda trombositlerin yapısında veya fonksiyonunda değişiklikler gözlenebilir. Bu çalışmanın amacı, DEA ve kanama öyküsü olan hastaların kanama parametreleri ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesini; demir destek tedavisi ardından trombosit fonksiyonları ve kanama bulgularının değişimini ve demir tedavisinin bu değişimlere etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Ocak 2019 - Temmuz 2019 tarihleri arasında Dahiliye polikliniklerine başvuran, 18 yaş üzeri, kanama öyküsü olan ve tetkiklerinde DSÖ'ne göre DEA saptanan 35 hasta dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu olarak aynı cinsiyet ve benzer yaş dağılımına sahip 25 kişi çalışmaya alındı. Kollajen/Epinefrin ve Kollajen/ADP testlerinin verileri "PFA-100" yöntemi kullanılarak elde edildi. Kollajen, ADP, epinefrin ve ristostetin ile uyarılan trombosit kümeleşmeleri ve ristostetin kofaktör "CHRONO-LOG" agregometresi kullanılarak optik bir yöntemle belirlendi.

Bulgular: Hasta grubunda Kollajen/Epinefrin ($p<0,001$) ve Kollajen/ADP ($p:0,002$) ile ortalama kapanma sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzamış olduğunu saptandı. Tedavi sonrasında Kollajen/Epinefrin ($p:0,003$) ve Kollajen/ADP ($p<0,001$)'nin anlamlı oranda kısaldığını saptandı. Tedavi öncesi hasta grubunda ve kontrol grubunda Ristostetin kofaktör karşılaştırmasında anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p:0,113$). Ancak tedavi sonrasında anlamlı düzeyde artış gözlemlendi ($p:0,006$). Kollajen, ADP, epinefrin ve ristostetin ile uyarılan trombosit kümeleşmelerinde, hasta grubunda agonistlerin her biri ile istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüklük saptandı ($p<0,001$). Tedavi sonrasında sadece ristostetin ($p:0,038$) ile uyarılan kümeleşmede istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Menoraji öyküsü olan DEA'lı hastalarda tedavi sonrası 20 hastada (%64,51) kanama miktarında azalma saptandı ancak bu klinik yanıt ile laboratuvar testleri arasında korelasyon bulunmadı.

Sonuçlar: DEA'lı hastalarda trombosit fonksiyonlarında bozukluklar tespit edilmiştir. Bu durumun demir eksikliğinin artışına sebep olacak menorajiyi artırabileceği düşünülmektedir. Kanama öyküsü olan ve demir eksikliği anemisi ile başvuran hastalarda kanama diyatezleri açısından ileri tetkik etmeden önce demir yerine koyma tedavisinin planlanmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Demir tedavisi sonrası kanama öyküsü düzelmeyen hastaların kanama diyatezleri açısından ileri tetkiklerinin yapılmasının sağlık harcamalarının azaltılması konusunda katkı sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi; kanama diyatezi; trombosit fonksiyon bozukluğu; trombosit fonksiyon testleri



8.ABSTRACT

Objective: IDA is the most common nutritional anemia in the world. Although IDA is mostly due to insufficient iron intake associated with food, the most common cause of iron deficiency in premenopausal women is menstrual blood loss. In addition to hemoglobin; iron is found in certain proteins and enzymes such as myoglobin, cytochrome, catalase, peroxidase. Platelets contain iron-binding enzymatic systems, so changes in the structure or function of platelets may be observed in the situation of iron deficiency. The aim of this study is to investigate the bleeding parameters and platelet functions in patients that have history of IDA and hemorrhage and is to investigation changes in the platelet function and bleeding findings after iron supplementation and the effect of iron therapy on these changes.

Materials and Methods: 35 patients who were admitted to the internal medicine outpatient clinics of Kocaeli University Hospital between January 2019 and July 2019, who had a history of bleeding and who had a history of bleeding according to WHO were found to be included in the study. Twenty-five healthy persons with the same gender and similar age distribution were included in the study. The data of Collagen / Epinephrine and Collagen / ADP tests were obtained using “ PFA-100 ” method. Platelet aggregations induced by collagen, ADP, epinephrine and ristostetine and ristostetine cofactor were determined by an optical method using “CHRONO-LOG” aggregometer.

Results: Collagen / Epinephrine ($p < 0.001$) and Collagen / ADP ($p: 0.002$) mean duration of closure was significantly prolonged in the patient group compared to the control group. After treatment, Collagen / Epinephrine ($p: 0.003$) and Collagen / ADP ($p < 0.001$) were significantly shortened. There was no significant difference in the comparison of ristostetine cofactor in the patient group and control group before treatment ($p: 0.113$). However, a significant increase was observed after the treatment ($p: 0.006$). Platelet aggregation induced by collagen, ADP, epinephrine and ristostetin was significantly lower with each of agonist in the patient group ($p < 0.001$). There was a statistically significant increase in clustering induced by ristostetin ($p: 0.038$) after iron therapy. In patients with a history of menorrhagia; there was a decrease in the amount of bleeding in 20 patients (64.51%) after iron therapy, but there was no correlation between this clinical response and laboratory tests.

Conclusions: Impaired platelet function was found in patients with DEA. It is thought that this situation may increase menorrhagia, which causes an increase in iron deficiency. In patients with a history of hemorrhage and iron deficiency anemia, it is considered appropriate to plan iron replacement therapy before further investigation for bleeding diathesis. It was concluded that performing further investigations in terms of bleeding diathesis in patients whose hemorrhage history did not improve after iron treatment would contribute to the reduction of health expenditures.

Keywords: Iron deficiency anemia; bleeding diathesis; platelet dysfunction; platelet function tests



9.KAYNAKÇA

1. Dallman, P. R., Yip, R., Oski, F. A., Iron deficiency and related nutritional anaemias, in: *Hematology of Infancy and Childhood*, Nathan, D. G., Orki, F. A. (Eds), 4th edn, pp. 413–450. W. B. Saunders, Philadelphia (1993).
2. Dallman PR, Siimes MA. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980;33:86.
3. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:413.
4. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981;48:31.
5. Hiçcedil;Sönmez G, Sönmez K, Suluoglu G, Dönmez S. Platelet counts in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1978;60:85.
6. Malhotra RK, Saraya AK, Kumar R, et al. Platelet aggregation in iron deficiency anemia. *Indian J Pediatr* 1985;52:139.
7. E. A. Abou-Shady, H. E. Farrag, N. A. El-Damaray, et al., Effects of some trace elements on platelet function in rats, *J. Egypt Public Health Assoc.* 66(1–2), 1–20 (1991).
8. Fairbanks, V. F., Beutler, E., Iron metabolism, in: *Hematologys*, Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Lichtman, M. A. (Eds), 4th edn, pp. 329– 339. McGraw-Hill, New York (1990).
9. Fairbanks, V. F., Beutler, E., Iron deficiency, in: *Hematology*, Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Lichtman, M. A. (Eds), 4th edn, pp. 482–505. McGraw-Hill, New York (1990).
10. Jackson, K. W., *Animal models with inherited haematopoietic abnormalities as tools to study thrombopoiesis*, *Blood Cells* 15, 237–253 (1989).
11. Akay OM, Akin E, Multu FS, Gulbas Z. Effect of iron therapy on platelet function among iron deficient women with unexplained menorrhagia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008;36:80–88.
12. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi 2012.
13. *Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group*. Geneva WHO, 1968. (WHO Technical Report Series, No.405). http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf.
14. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; 2009. s.9-16.
15. Mims MP, Prchal JT. Divalent metal transporter 1. *Hematology*. 2005Aug;10(4):339-345.
16. Soysal T. Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. *Cerrahpaşa iç hastalıkları*. 1.B. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010. s.142-44.

17. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-54. Epub 2008/05/24. doi: 10.1017/s1368980008002401.
18. Dilek I, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alıcı S, Türkdoğan K, Topal C, Durmuş A, Aksoy H. Van İli Merkez ve Kırsal Kesimde Yaşayan Sağlıklı Erişkin Bireylerde Hemogram ve Ferritin Düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*: 9 (2):52-55, 2002.).
19. R Memisogullari, H Akyidirim, T Ucgun, ME Erkan, C Günes, M Erbas, A Gungor, ME Yanik. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. *Turk J Med Sci* 2012; 42 (6): 957- 963.
20. Sayinalp N. Anemilere genel yaklaşım. Ed:İliçin B. Biberöglü K. Süleymanlar G. Ünal S.İç hastalıkları. pp. 1592-1593, Güneş Kitabevleri 2012.
21. Eker Şimşek E. (2013). Van ve Yöresindeki Geriatrik Hasta Popülasyonunda Anemi Sıklığı ve Sınıflandırılması. (Uzmanlık Tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Van.
22. Zafon C, Lecube A, Simo R. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obez Rev.* 2009 Jul 10.
23. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia, *British Society of Gastroenterology. Gut.* 2011 Oct;60(10):1309-1316.
24. Sawicki KT, Chang HC, Ardehali H. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001138.
25. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014;19(2):164-74.
26. Rebecca F, et al: ABC of Clinical haematology: Iron deficiency anaemia. *Clinical review. BMJ* 1997; 314:360 (1 February).
27. Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med.* 2014;45(2):92-102.
28. Andrews N. *N Engl J Med* 1999;341:1986–95.
29. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *The Clinical Biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2006; 27(1): 5-16.
30. Bülbül SH. Çocuk Beslenmesinde Demirin Yeri ve Önemi. *Sürekli Tıp Eğitimi.*
31. World Health Organisation: Preventing and Controlling Iron Deficiency.
32. Tüzün Y. , Yakut M., Demir Metabolizması ve Herediter Hemokromatozis,.
33. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiological Reviews* 2013; 93(4): 1721-41.

34. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. *Manual of Clinical Hematology* 2. Baskı, 1995; 17-38.
35. Çağlıyan GA., *Demir Metabolizması. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2013; 17(Ek2): 15-17.
36. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim. Biophys Acta*. 2006; 1763: 690-9.
37. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1741-4.
38. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Demir ve Demir Metabolizması. *Güncel Pediatri* 2012; (10): 65-9.
39. Mackenzie B, Garrick MD: Iron Imports; Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G981.
40. Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrinbound.
41. Geissler C, Singh M: Iron, meat and health. *Nutrients* 2011; 3(3): 283-316.
42. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri* 2005: s. 613-8, 829-.
43. Graham RM, Chua AC, Herbison CE, Olynyk JK, Trinder D. Liver Iron.
44. Le Gac G, Mons F, Jacolot S, Scotet V, Ferec C, Frebourg T. Early onset.
45. Camaschella C, Roetto A, Cali A et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat. Genet*. 2000; 25: 14-15.
46. Frazer DM, Anderson GJ. Iron Imports I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol. Gastrointestinal Liver Physiol*. 2005; 289: G631-635.
47. Ernest Beutler. Disorders of Iron Metabolism. Lichtman M, Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Kipps T, Prchal FJ. *Williams Hematology*, 8. Baskı. United States: McGraw-Hil. 2010:860-934 .
48. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. *Seminars in hematology* 1998;35(1):27-34.
49. McKie AT: A ferrireductase fills the gap in the transferrin cycle. *Nat Genet*. 2005;37:1159 .
50. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J. Gastroenterol*. 2008; 14: 4101-10.
51. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI. The molecular mechanism of hepcidinmediated ferroportin downregulation. *Mol. Biol. Cell*. 2007; 18: 2569-78.
52. Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ. Iron and copper, and their interactions during development. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36: 1258-61.
53. Brugnara C, Lux SE. Introduction to anemias. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP; eds.. *Blood: Principles and practice of hematology*. Lipincott Williams and Wilkins; 2003:1345-1361. 1.

54. Ganz T. *Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation* *Blood* 2003;102:783-788.
55. Vyoral D, Petrak J. *Hepcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. The inter J Bio Cell Biol* 2005;37:1768-1773.
56. Wang J, Pantopoulos K. *Regulation of cellular iron metabolism. The Biochemical journal* 2011; 434(3): 365-81.
57. Rossi E: *Hepcidin--the iron regulatory hormone. The Clinical Biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2005; 26(3): 47-9.
58. Ganz T. *Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18 (2):171-82.
59. Casu C, Nemeth E, Rivella S. *Hepcidin agonists as therapeutic tools. Blood.* 2018;131(16):1790-1794.
60. Daher R, Manceau H, Karim Z. *Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. Presse Med.* 2017;46:e272-e278.
61. Kali A, Charles MV, Seetharam RS. *Hepcidin - A novel biomarker with changing trends. Pharmacogn Rev.* 2015;9(17):35-40.
62. Naigamwalla DZ, Webb JA, Giger U. *Iron deficiency anemia. Can Vet J,* 53:250–256, 2012.
63. *Nathan and Oski's: Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed., Saunders, Elsevier, Canada, 2009, pp. 521-570.*
64. Anak S S, Aydogan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek M A: *Pediatric Hematoloji, Birinci basım, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011, s. 214-247.*
65. Arredondo M, Nunez M T. *Iron and copper metabolism. Molecular Aspects of Medicine,* 26: 313-327, 2005.
66. *World Health Organization. Iron deficiency: assesment, prevention and control. Geneva, Switzerland: World Health Organization: 2001. .*
67. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. *Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA.* 1997;277:973-6.
68. Beutler E, Lichman M A, Coller B S: *Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition. Philadelphia* 1995; 4905-511.
69. Duffy TP. *Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006.s.1003-1008.*
70. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B, *Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıkker Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.660- 666.*

71. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009; 2(2): 89-95.
72. Demiroğlu H, Dündar S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyoz anemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2001;1(2):114-16.
73. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 2008;351:485-9.
74. Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: Impact of *H.pylori* eradication. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38(1):45-53.
75. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699-716.
76. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. *Anemiler*. Neyzi O, Ertuğrul TY, eds. *Pediatric Cilt 2:İstanbul*, .
77. Ünal S, Yetkin S. Demir eksikliği anemisi. Kale G. ed. *Katkı Pediatric Dergisi*, 2003;25: 327-345. .
78. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics*. 1996; 98: 1138-42.
79. Özdemir, N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi., Türk.
80. Ozdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated.
81. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte haemoglobin content. *Am Jhematol* 2008; 83:307-310.
82. Mast AE, Blinder MA, Gronowaki AM, et al. Clinical utility of soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45-51.
83. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, et al. Hcpidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93:90-97.
84. Lanskowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Inc., 2011.
85. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(2):122-8.
86. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatric Ars.* 2015;50(1):11-9.
87. de Moraes NS, Figueiredo MS. Challenges in the diagnosis of iron deficiency anemia in aged people. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(3):191-192.
88. Kotze MJ, van Velden DP, van Rensburg SJ, Erasmus R. Pathogenic Mechanisms Underlying Iron Deficiency and Iron Overload: New Insights for Clinical Application. *EJIFCC.* 2009;20(2):108-23.

89. Soycan LY. Çocukta Anemiye Yaklaşım: Sınıflama ve ayırıcı Tanı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu.19-20 Nisan, İstanbul, Türkiye, 2001; 127-135.
90. Oğuz F, Aksu Uzunhan T, Binnetoğlu FK, Ertem Vehid H. Hipokrom Mikrositer Anemide Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Oranları, Çocuk Dergisi. 2009; 9(3): 116-122.
91. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Sosyal pediatri. Katkı dergisi 2003; 25(3): 327- 345.
92. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology 3rd Ed. New York, Churchill Livingstone, 2000: 33-.
93. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi. Klinik Hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001 23-32.
94. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. Download from gut.bmj.com 2000; 46 (suppl IV) :1-5.
95. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
96. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. American Family Physician 2007;75(5): 1-10.
97. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abalı O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. Acta Paediatr. 2004 Oct; 93(10): 1391-1396.
98. Ozon A, Yordam N. İyot eksikliğinin çocuk sağlığındaki önemi, Katkı dergisi, 2003:25 (3),347-356.
99. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan G, Orkin SH, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375-84.
100. Maurice M, Pardonge-Lavenne E, Scheiff JM, et al. Blood Platelets, In: Hemostasis, Thrombosis and Atherosclerosis: Morphology, Physiology, Physiopathology and Pharmacology. Hologramme, 1998, pp 13-48 .
101. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al. Platelets and megakaryocytes, In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. Wintrobe's Clinical Hematology, Ninth edition. Lea & Febiger, Philadelphia, London 1993, pp 511-39.
102. Bloom W, Fawcett DW. Blood platelets. A Textbook of Histology, 1982: 139-144.
103. Zucker MB, Nachmias VT. Platelet activation. Atherosclerosis 1985; 5: 2-18.
104. Küçükkaya RD, Trombosit ve vasküler fonksiyon bozuklukları, İç Hastalıkları (İliçin G, Biberiöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S), 3. baskı, Ankara, Güneş kitapevi, Cilt No:1, 1741 1743, 2012.
105. Gerrard JM. Platelet aggregation: cellular regulation and physiologic role. Hospital Practice 1988; 89-104.

106. Burckhardt JJ, Anderson WHK, Kearney JF, Cooper MD. Human blood monocytes and platelets share a cell surface component. *Blood* 1982; 60: 767-771.
107. Küçükkaya RD, Trombosit ve vasküler fonksiyon bozuklukları, İç Hastalıkları (İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S), 3. baskı, Ankara, Güneş kitapevi, Cilt No:1, 1741-1743, 2012.
108. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al. Platelets and megakaryocytes, In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Ninth edition. Lea & Febiger, Philadelphia, London 1993, pp 511-39.
109. Gogstad GO, Hagen I, Korsmo R, et al. Evidence for release of soluble, but not of membrane-integrated, proteins from human platelet alpha-granules. *Biochim Biophys Acta* 1982; 702:81-9.
110. Özdemir O. Platelet ve Vasküler fonksiyon bozuklukları. Ed: İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara; 2003. p. 1969- 80.
111. İ.U. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları ve Vaskuler Nedenli Kanamalar 2003; 36: 37-60.
112. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, et al. Platelets and megakaryocytes, In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Ninth edition. Lea & Febiger, Philadelphia, London 1993, pp 511-39.
113. Gogstad GO, Hagen I, Korsmo R, et al. Evidence for release of soluble, but not of membrane-integrated, proteins from human platelet alpha-granules. *Biochim Biophys Acta* 1982; 702:81-9.
114. Diz-Küçükkaya R, Gushiken FC, Lopez JA. Thrombocytopenia. Lichtman, Beutler, Kipps, Seligsohn, Kaushansky, Prchal (eds): *Williams Hematology*. The McGraw-Hill Companies, New York, 2006; 1749-83.
115. Magro A, Bizios R, Catalfamo J, Blumenstock F, Rudofsky V. Collageninduced rat platelet reactivity is enhanced in whole blood in both the presence and absence of dense granule secretion. *Platelet Reactivity* 1992; 68: 345-356.
116. Huzoor-Akbar, Kundu N, Kornhauser R. Normal thrombin binding leads to greater fibrinogen binding and increased platelet aggregation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences* 1993; 53(26): 1967- 1974.
117. Siess W. Molecular mechanisms of platelet activation. *Physiological Reviews* 1989; 69(1): 58-178.
118. Mores N, Hartire M, Pistritto G, Candillo C, Folli G. A discrepancy between platelet α_2 -receptor density and functional circulatory changes in hypertensives. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1990; 16: 411-416.
119. Mikkola T, Ristimäki A, Viinikka L, Ylikorkala O. Human serum, plasma and platelets stimulate prostacyclin and endothelin-1 synthesis in human vascular endothelial cells. *Life Sciences* 1993; 53: 283-289.

120. Brass LF, Hoxie JA, Kieber-Emmons T, Manning DR, Poncz M, Woolkalis M. Agonist receptors and G proteins as mediators. *Mechanisms of Platelet Activation and Control*, 1993: 17-36.
121. Manning DR, Brass LF. The role of GTP-binding proteins in platelet activation. 1991; 66(4): 393-399.
122. Peterson SN, Lapentina EG. Platelet activation and inhibition. *Annals New York Academy of Sciences* 1993; 53-63.
123. Vickers JD, Kinlough-Rathbone RL, Packman MA, Mustard JF. Inositol phospholipid metabolism in human platelets stimulated by ADP. *Eur J Biochem*. 1990; 193: 521-52.
124. Rao GHR. Physiology of blood platelet activation. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1993; 37(4): 263-275.
125. Siess W. Molecular mechanisms of platelet activation. *Physiological Reviews* 1989; 69(1): 58-178.
126. Knoll MH, Schafer AI. Biochemical mechanism of platelet activation. *Blood* 1989;74:1181-95.
127. Mazza JJ. Platelet disorders: hereditary and acquired In: Mazza JJ, eds. *Manual of clinical hematology*. 3th ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2002 :181-94.
128. Gachet C, Cazenave JP. ADP induced blood platelet activation: a review. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1991; 33: 347-358.
129. Cerrito F, Lazzaro MP, Gaudio E, Arminio P, Aloisi G. 5H₂-receptors and serotonin release: Their role in human platelet aggregation. *Life Sciences* 1993; 53: 209-215.
130. Born GVR. Adenosine diphosphate as a mediator of platelet aggregation in vivo: an editorial view. 1985; 72: 741-746.
131. Reiningger AJ, Reiningger CB, Wurzinger LJ. The influence of fluid dynamics upon adhesion of ADP-stimulated human platelets to endothelial cells. *Thrombosis Research* 1993; 71: 245-249.
132. Chandler WC. Physiology of hemostasis. In: Spiess BD, Spence RK, Shander A, eds. *Perioperative transfusion medicine* 2nd ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2006 :78-91.
133. Mazza JJ. Platelet disorders: hereditary and acquired In: Mazza JJ, eds. *Manual of clinical hematology*. 3th ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2002 :181-94.
134. Franklyn Ja, Maisonneuve P, Sheppard Mc, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Engl J Med* 338: 712–718, 1998.
135. Tomura S et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jun; 27(6): 848-54.
136. Colvin BT. Physiology of haemostasis. *Vox Sang*. 2004 Jul; 87 Suppl1:43-6. .

137. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000 May 6; 355 (9215): 1627-32. .
138. Mazza JJ. Platelet disorders: hereditary and acquired In: Mazza JJ, eds. *Manual of clinical hematology*. 3th ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2002 :181-94.
139. Melvin JR. *The body's response to vascular injury: An overview of hemostasis*. USA: Ortho Diagnostic Systems Presents; 1989.
140. Lichtman M.A. BE, Kipps T.J., Seligsohn U., Kaushansky K., Prchal J.T. . 7th ed, ed: McGraw-Hill Co.; 2005.
141. Gursoy A, Ertugrul Dt, Pamuk B, Sahin M, Asik M, Yilmaz, Haydardedeoglu F, Tutuncu Nb, Demirag Ng. Mean Platelet volume in patients with polycystic ovary disease 17: 505–506, 2006.
142. Nijhawan N, Warltier D. Regulation of the cardiovascular system. In: Skarvan K, Priebe HJ, eds. *Cardiovascular physiology*. 2nd ed. London: BMJ Books, 2000 :213-38.
143. Mazza JJ. Platelet disorders: hereditary and acquired In: Mazza JJ, eds. *Manual*.
144. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 1:S5-9.
145. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 2007 Jun 15;109 (12): 5087-95.
146. Sarratt KL, Chen H, Zutter MM, Santoro SA, et al. GPVI and alpha2beta1 play independent critical roles during platelet adhesion and aggregate formation to collagen under flow. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1268-77.
147. Kern William F, I.baskı, PD&Hematoloji, Hemostaz ve Tromboz s.381-400, 2005.
148. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E.Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fifth Edition*. Copyright© 2012 by Saunders, ELSEVIER.
149. Crowley I. Behring D. *Hemostasis Basics*. 2000.
150. Campbell P.N SAD. *Haemopoetic system. second edition ed*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1988.
151. Arthur C. Guyton. *Hemostaz ve kan pıhtılaşması (Çeviren: Nuran Gökhan, Hayrunisa Çavuşoğlu)*. 7.baskı ed1989.
152. Adıgüzel C, Kartı S, Demir M, Pıhtılaşma bozuklukları, İç Hastalıkları (İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S), 3. baskı, Ankara, Güneş kitapevi, Cilt No:1, 1751-1756, 2012.
153. Gastineau DA, *Initiation and control of coagulation, Manual of Clinic Hematology, 3rd Edition*, Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia, 355-368, 2002.
154. Habdin RI, *Disorders of coagulation and thrombosis, Harrisons Principles Of Medicine, 14 Th Edition*, Mc Graw Hill Health Professions Division, Newyork, 736-743, 1998. .

155. Habdin RI, *Bleeding and thrombosis, Harrisons Principles Of Medicine, 14 Th Edition, Mc Graw Hill Health Professions Division, Newyork, 339-345, 1998.*
156. Işık ve arkadaşları, *Haznedaroğlu. Antikoagülan Tedavi: Klinik Yaklaşım. İç Hastalıkları Dergisi Cilt: 12 Ek: 2, 11-24, 2005.*
157. Özdemir O. *Platelet ve Vasküler fonksiyon bozuklukları. Ed: Dliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Günes Kitabevi, Ankara; 2003. p. 1969- 80. .*
158. Sachova L, Ugasova A, Gumulec J. *Laboratory procedures following thrombocytopenia diagnosis. Vnitr Lek 2009;55:290-294.*
159. Kaptan K. *Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. 5. İlk Basamak Kursu, 8 Kasım 2006, Antalya; 2006. P.11-15. .*
160. Coller BS, Schneiderman PI. *Clinical Evaluation of Hemorrhagic Disorders: The Bleeding History and Differential Diagnosis of Purpura. In: Hematology Basic Pirinciples and Practices. 4th ed. Philedelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1975-1999.*
161. Cox D, *Platelet Function Studies. Quinn M, Fitzgerald D, editors. Platelet Function Assessment, Diagnosis, and Treatment. New Jersey: Humana Press, 2005:201-223. .*
162. Dow RB. *The Clinical and laboratory utility of trombositol volume parameters. Jnl Medical Science 1994;15:1-15.*
163. Bancroft AJ, Abel W, et al. *Mean trombositol volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits 2000;11:379-387. .*
164. Orhan Y. *Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246- 86. .*
165. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. *Trombositol size as a deteminant of trombositol function. JLab Clin Med 1983;101:205-213. .*
166. Thompson CB, Jakubowski JA. *The pathophysiology and clinical relevance of trombositol heterogeneity. Blood 1988;72:1-8. .*
167. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. *Thrombopoietin and mean trombositol volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24:405-408. .*
168. Bath PM, Butterworth RJ. *Trombositol size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7:157-161.*
169. Vagdatli, E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. *Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia 2010;14(1): 28. .*
170. Dow RB. *The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. Aust J Med Sci 1994; 15: 12- 5 .*

171. Triplett DA. *Coagulation and bleeding disorders: review and update. Clin Chem* 2000;46:1260-1269. .
172. Lind SE. *The bleeding time does not predict surgical bleeding Blood* 1991;77:2547-2552.
173. Eugster M, Reinhart WH. *The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. Thromb Haemost.* 2005 Dec;94(6):1213-8. .
174. Laffan M, Manning R. *Investigation of haemostasis. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editors. Dacie and Lewis, Practical Haematology. 10th Edition, Churchill Livingstone 2002; 380-437.*
175. Emmanuel JF. *Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. Haemophilia* 2001;7:170–179.
176. Favaloro EJ, Facey D, Henniker A. *Use of a novel platelet function analyzer (PFA 100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand factor to screen for von Willebrand's disease and other disorders. Am J Hematol* 1999; 62:165–174.
177. Favaloro E. *Clinical application of the PFA-100. Curr Opin Hematol* 2002 ;9:407-415.
178. Koca E, Haznedaroğlu ĐC., Büyükkasık Y. *Trombosit aktivasyonu. Türk J Cardiol.*
179. Frontrouth JP. *Light transmission aggregometry. Methods Mol Biol* 2013; 992:227-40.
180. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, et al. *Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. Br J Haematol* 2011; 155(1):30-44.
181. Zhou L, Schmaier AH. *Platelet aggregation testing in platelet-rich plasma: description of procedures with the aim to develop standards in the field. Am J Clin Pathol* 2005; 123(2):172-83.
182. Mackie IJ, Jones R, Machin SJ. *Platelet impedance aggregation in whole blood and its inhibition by antiplatelet drugs. J Clin Pathol.* 1984;37:874-878.
183. Kottke-Marchant K, Corcoran G. *The Laboratory Diagnosis of Platelet Disorders An Algorithmic Approach. Arch Pathol Lab Med* 2002;126:133–146.
184. Wenker O, et al. *Thrombelastography, The Internet Journal of Anesthesiology* 1997; 1:3. <http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol1N3/teg.htm>.
185. Onahue SM, Otto CM. *Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2005; 15: 9-16.
186. Bennet JS. *Hereditary disorders of platelet function. In: Hoffman R, Benz JR.EJ, Shatttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:2154-2172. .*
187. Lambert MP, Poncz M. *Inherited Platelet Disorders. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009:1463-1487.*

188. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood*. 1990 Apr 1;75(7):1383-95.
189. Collier BS, French DL. Hereditary Qualitative Platelet disorders. In: Beutler E, Lichtman M, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology (6th ed)* New York:Mc. Graw-Hill Companies;2001:1551-1583. .
190. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost* 2008;99:253-263. .
191. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The Laboratory Diagnosis of Platelet Disorders An Algorithmic Approach. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:133–146. .
192. Pham A, Wang J. Bernard-Soulier syndrome: an inherited platelet disorder. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1834-1836.
193. Gill JC. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Hematol Oncol Clin North Amer*, 2004;18:1277-1286 .
194. Romani T, Mourik JA. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Practice and Research- Clinical Haematology*, 2001; 14:240-52 .
195. Gürsel T, Bumin Ç, Özaltın S. von Willebrand hastalığının prevalansı. *Doğa- Turk J Med Sci*, 1992;16:324.
196. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974; 71:1901. .
197. Ruggieri ZM, Ware J. The structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost*, 1987; 67:594.
198. Mannucci PM, Ruggieri ZM, Pareti FI. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet*, 1977;2: 1171-2. .
199. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 2000; 84:160-74.
200. Federicci AB. Diagnosis of vonWillebrand's disease. *Haemophilia*, 1998 ;4(4):654- 60.
201. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *New Eng J Med* 2004;351:683-94. 86- Sadler JE, Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of von Willebrand's disease type 1. *J Thromb Haemost*, 2005; 3:755-7.
202. George JN, Shattil SJ. Acquired disorders of platelet function. In:Hoffman R, Benz JR.EJ, Shatttil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed*. Churchill Livingstone, Philedelphia, 2000:2172-2.

203. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998;316:94-104.
204. Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 1997;78:617-621.
205. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. ISBN 978 92 4 159665 7.*
206. World Health Organization. *Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.*
207. Scrimshaw NS Demir eksikliği. *Sci. Am.* 1991; 265 : 46-52. doi: 10.1038 / scientamerican1091-46.
208. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000;46(Suppl IV):1-5.
209. Lee CA. *Haemostasis symposium: bleeding in women. British Society for Haematology, Bournemouth, 2000:14.*
210. Taymor ML, Sturgis SH, Goodale WT, Asbaugh D. Menorrhagia due to chronic iron deficiency. *Obstet Gynecol* 1960;16:571.
211. Taymor ML, Sturgis SH, Yahia C. The etiologic role of chronic iron deficiency in production of menorrhagia. *JAMA* 1964;187:323.
212. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485-9.
213. Dilley A, Drews C, Miller C, et al. Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnose menorrhagia. *Obst Gynecol* 2001;97:630-6.
214. Kouides PA. Evaluation of abnormal bleeding in women. *Curr Hematol Rep* 2002;1:11-8.
215. Kouides PA. Menorrhagia from a haematologist's point of view. Part I: initial evaluation. *Haemophilia* 2002;8:330-8.
216. Schwartz, E., *Anaemias of inadequate production, in: Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman, R. E., Kligman, R. M., Arvin, A. M. et al. (Eds), 5th edn, pp. 1387– 1389. W. B. Saunders, Philadelphia (1996).*
217. Salvemini D, Botting R. Modulation of platelet function by free radicals and free radical scavengers. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993; 14: 36–42.
218. Iuliano L, Pedersen JZ, Pratico D, Rotilio G, Violi F. Role of hydroxyl radicals in the activation of human platelets. *Eur. J. Biochem.* 1994; 221: 695–704.
219. Pasin M, Yavuzer S, Tekin M, Akar N, Violi F. Oxygen free radical-dependent increased platelet function in β -thalassemia major patients. *Thromb. Res.* 1998; 92: 283–6.

220. Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2006; 601(1): 144-149.
221. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. *Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. NATHAN and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7th Edition*, 2009; 12: 529-530.
222. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. *American Journal of Hematology*, 2014; 89(5): 524-9.
223. Hicsonmez G, Suzer K, Suloglu G, Donmez S. Platelet counts in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol.* 1978; 60: 85–9.
224. SaxenaVK, Brands C, Crols R, Moens E, Marien P, Deyn PP. Multiple cerebral infarctions in a young patient with secondary thrombocytopenia due to iron deficiency anemia. *Acta Neurol.* 1993; 15: 2 .
225. Knizley H, Noyes W. Iron deficiency anemia, papilledema, thrombocytosis, and transient hemiparesis. *Arch. Intern. Med.* 1972; 129: 483–6.
226. Tamura T, Konno K, Matsumoto S, Gotou T. An infantile case of cerebral infarction associated with thrombocytosis. *No to Hattatsu* 1992; 24: 257–61 (in Japanese).
227. Berger M, Brass LF. Severe thrombocytopenia in iron deficiency anemia. *Am. J. Hematol.* 1987; 24: 425–8.
228. Malhotra RK, Saraya AK, Kumar R, Choudhry VP, Ghai OP. Platelet aggregation in iron deficiency anemia. *Indian J. Pediatr.* 1985; 52: 139–45.
229. Yoo J H, Maeng H Y, Sun Y K, Kim Y A, Park D W, Park S T, Lee S T, Choi J R. Oxidative Status in Iron-Deficiency Anemia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 23: 319–323, 2009.
230. Polette A, Blache D: Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion, calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets. *Atherosclerosis* 1992;96:171–179.
231. Barradas MA, Jeremy JY, Kontoghiorghes GJ, Mikhailidis DP, Hoffbrand AV, Dandona P: Iron chelators inhibit human platelet aggregation, thromboxane A 2 synthesis and lipoxigenase activity. *FEBS Lett* 1989; 245: 105–109.
232. Galila MM, Wafaa EI, Nevine AK, Iman AR, Abeer AS, Heba GAR. Alterations of platelet functions in children and adolescents with iron-deficiency anemia and response to therapy. <http://informahealthcare.com/plt>. ISSN:0953-7104/1369-1635 (2014).
233. Yildirim ZK, Orhan MF, Bu"yu" kavcı M. Platelet function alterations and their relation to P-selectin (CD62P) expression in children with iron deficiency anemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22: 98–101.

234. Kurtoğlu E, Uğur A, Baltacı K, Halifeoğlu İ. Effects of trace element levels on platelet aggregation. *Biological Trace Element Research*. 99(1-3) 0163-4984 (2004).
235. Kabakuş N, Yılmaz B, alışkan U: Investigation of platelet aggregation by impedance and optic methods in children with iron deficiency anaemia. *Haematologia (Budap)* 2000; 30: 107–115.
236. alışkan U, Oner AF, Kabakuş N, Ko H: Diminished platelet aggregation in patients with iron deficiency anemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5: 161–163.
237. Pati H.P., Bhargava V.L., Saraya A.K. Platelet hypoaggregation in iron deficiency anaemia:reversible with therapy. [http://informahealthcare.com/0953-7104/90/0001-0085\(2014\)](http://informahealthcare.com/0953-7104/90/0001-0085(2014)).
238. Tekin D, Yavuzer S, Tekin M, Akar N, Cin S. Possible effects of antioxidant status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia. *Pediatr Int* 2001;43:74–77.
239. Wilson DB. Thrombocytosis. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009;1577-8.
240. Malhotra, R. K., Saraya, A. K., Kumar, R. et al., Platelet aggregation in patients with iron deficiency anemia, *Ind. J. Pediatr* 52, 139–145 (1985).
241. Kreki AE, Atay AA, Sarıcı S, Zeybek C, Kseoğlu V, zcan O: Effect of iron therapy on the whole blood platelet aggregation in infants with iron deficiency anemia. *Thromb Res* 2000; 97: 281–285.
242. Lepine L , Hillis S , Marchbanks P ve diğ. Histerektomi izleme - Amerika Birleşik Devletleri 1980–93 . *MMWR* 1997 ; 46 (SS - 4) : 1 - 15 .
243. Philipp CS, Dilley A, Miller CH, Evatt B, Baranwal A, Schwartz R, Bachman G, Saidi P. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Throm Haemost* 2003;1:477-84.
244. Degtiar NI, Rasin MS: Thrombocyte aggregation in patients with iron deficiency anemia. *Lik Sprava* 1992; 7: 42–44.
245. Aarts, P. A., Bolhuis, P. A., Sakariassen, K. S. et al., Red blood cell size is important for adherence of blood platelet to artery subendothelium, *Blood* 62, 214–217 (1983).
246. Yamazaki H, Suziki H, Yamamoto N, Tanove K. Electron microscopic observation on platelet aggregation induced by cationized ferritin. *Blood* 1984;63:439.
247. Cohen RD, Lewis B, Alberti KG, Denman AM. *The metabolic and molecular basic of acquired disease*. London: Bailliere Tindall, 1990.
248. Ulutin, O. N., *The platelets. Fundamentals and clinical applications*, Kağıt ve Basım 'l, sleri A,S, Istanbul, pp. 7–176 (1976).
249. Torres-Duarte, A. P., Dong, Q. S., Young, J. et al., Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol, *Thromb. Res.* 78, 107– 115 (1995).

250. Yardumian, D. A., Mackie, I. J., Machin, S. J., *Laboratory investigation of platelet function: a review of methodology*, *J. Clin. Pathol.* 39, 701– 712 (1986).

251. Sirridge, M. S., Shannon, R., in: *Laboratory Evaluation of Hemostasis and Thrombosis*, 3rd edn, pp. 86–98. Lea & Febriger, Philadelphia (1983).



