

Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisinin Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndeksleri, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Serum Ferritin Düzeylerinin Değeri

Abdullah Altıntaş

ÖZET

Demir eksikliği anemisi (DEA) ve kronik hastalık anemisi (KHA) birbirleriyle en çok karışan anemi türleridir. Anemili hasta ve kontrol gruplarında serum ferritin düzeyi eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve eritrosit indekslerinin anemilerin ayırıcı tanısındaki rolü araştırıldı.

Demir eksikliği anemisi grubu (44 hasta), KHA grubu (41) ve DEA+KHA (17) olan olgular ve kontrol grubu (50) karşılaştırıldı. Tüm olgular hemogram, serum ferritin düzeyleri, sedimentasyon ve KHA'sı hastalar ek olarak kemik iliği demir boyasıyla değerlendirildi.

Hem DEA hem de KHA'da ortalama eritrosit volümü (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) düşükse de DEA grubunda bu daha belirgindir ($p<0.001$, $p<0.001$). KHA grubunda olguların %7.3'ünde MCV<70 fL MCH<24 pg, DEA'da olguların %90.9'unda MCV ve MCH bu değerlerin altında idi. DEA ve KHA grubunda ferritin düzeyi ortalamaları sırasıyla 4.6 ± 3.3 ve 489.6 ± 519.9 ng/ml bulundu.

Mikrositer anemilerde RDW normal bulunduğu DEA olasılığı düşüktür. KHA'da olguların yarısında RDW artmaktadır. KHA+DEA grubunda serum ferritin düzeylerinde referans değerlerde değişiklik yapılmalıdır. Ferritin düzeyi 57.6-146.4 ng/ml arasındaysa DEA+KHA ihtimali diğer tanı yöntemleriyle ekarte edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, Kronik Hastalık Anemisi, Ferritin,

The Value of Erythrocyte Indices and Red Cell Volume Distribution Width in Differential Diagnosis of Iron Deficiency Anemia and Anemia of Chronic Disease

SUMMARY

Iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease are the most commonly confused anemias. We investigate the diagnostic value of erythrocyte indices, red cell volume distribution width, and serum ferritin levels to make differential diagnosis of anemia in controls and anemic patients.

Iron deficiency anemia (44 patients), anemia of chronic disease (41), IDA with anemia of chronic disease (17) and control (50) groups were compared. We performed serum ferritin, CBC, and sedimentation rate in all patients and bone marrow aspiration in patients with anemia of chronic disease.

Although mean cell volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH) are low in IDA and anemia of chronic disease, it is much striking in the former one ($p<0.001$, $p<0.001$). Only 7.3% of patients with anemia of chronic disease had a MCV<70 fL and MCH<24 pg, 90.0% of patients with IDA were below that cut-off point. Serum ferritin means were in patients with IDA and anemia of chronic disease were 4.6 ± 3.3 and 489.6 ± 519.9 ng/ml, respectively.

The probability of IDA is low when RDW is normal in microcytic anemias. RDW is high in half of patients with anemia of chronic disease. Reference values for ferritin must be changed in patients with anemia of chronic disease and IDA. If serum ferritin is 57.6-146.4 ng/ml anemia of chronic disease and iron deficiency must ruled out by other diagnostic tests.

Key Words: Iron Deficiency Anemia, Anemia of Chronic Disease, Ferritin.



GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi sık rastlanan, aynı zamanda birbirleriyle çok karışan anemi türleridir. Her iki anemi türünde normokrom-normositer veya hipokrom-mikrositer eritrosit morfolojisi ile karşılaşılabılır (1) Kronik hastalık anemisinin patogeneğinde kemik iliğinde normoblastlara demirin sunumunda yetersizlik vardır. Anemi altta yatan hastalıktan ortalama bir-iki ay sonra gelişir. Genel olarak aneminin derecesi ile altta yatan hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Kronik hastalık anemisinde özellikle uzun süreli hastalığı olanlarda hipokromi-mikrositoz gözlenmektedir. Çoğunlukla hipokrom-mikrositer özellikte olan demir eksikliği anemisinin erken dönemlerinde de eritrosit morfolojisi normal olabilir. Morfolojik olarak benzer bu iki anemi türü arasında ayırıcı tanı yapılırken girişim-gerektirmeyen laboratuvar testleri yapılmasına rağmen, birçok hastada kesin tanı için kemik iliğinin demir boyası ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle bu iki anemi türünün birbirlerine eşlik ettiği durumlarda depo demirinin iyi bir göstergesi olan serum ferritin düzeyi, demir eksikliği anemisinin tanısında faydalı değildir. Bu durumda serum ferritin düzeyinde bazı düzeltmeler yapmak gerekmektedir (2-4).

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi (DEA), kronik hastalık anemisi (KHA), kronik hastalık ve demir eksikliği (DEA+KHA) birlikte olan hastalarda serum ferritin düzeyi, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ve eritrosit indekslerine bakarak bu parametrelerin kemik iliği depo demirinin tayinine ihtiyaç kalmadan anemilerin ayırıcı tanısındaki değerlerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 102 hasta ile 50 kişiden oluşan kontrol grubu alındı. Çalışma gruplarına yaşları 18-70 arasında değişen ve hemoglobinin düzeyi erkeklerde 14 gr, kadınlarda 12 gr altında olan 102 anemili hasta alındı.

Demir eksikliği anemisi tanısı transferin saturasyonunun %15'ten, serum ferritin düzeyinin ise 12 ng/ml'den daha düşük olması ile konuldu. (5). Yaş ortalaması 32.52 olan 44 hasta bu grupta yer aldı. Herhangi bir akut

veya kronik inflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz hastalığın eşlik etmediği sedimantasyon hızı ve CRP değerleri normal sınırlarda olan komplikasyonsuz demir eksikliği anemisi olan hastalardı.

Kronik hastalık anemisi tanısı kronik enfeksiyöz, inflamatuvar, neoplastik bir hastalığın en az bir iki aydır devam etmesi, sedimantasyon ve CRP değerleri yüksek olması, kemik iliği aspirasyonunda demir boyasının pozitif olması, serum demir ve transferin düzeylerinin düşük olmasıyla ile konuldu (1).

Kronik hastalık anemisi grubuna yaş ortalaması 38.8 olan 41 hasta alındı. Bu gruba kronik hastalık anemisi tarifine girmeyen kronik renal yetmezlik, karaciğer, endokrin bir hastalığı olanlarla, myeloproliferatif hastalık, myelodisplastik sendrom, talasemi, hipotiroidi, hipertiroidi tanısı almış olan hastalar dahil edilmedi.

Üçüncü gruba KHA tanısı konulabilen ama kemik iliği aspirasyonunda demir boyasını negatif bulduğumuz 17 hasta alındı. Bu grupta yaş ortalaması 39.1 idi. Son 3-4 ay içerisinde demir tedavisi alan veya kan transfüzyonu yapılmış hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tamamında periferik yayma ve KHA tanılı hastalardan sternum kemik iliği aspirasyonu yapılarak kemik iliği demir boyası ve May-grunwald Giemsa boyaları ile boyanarak değerlendirildi. Kemik iliği demir depoları değerlendirilirken, makrofajlara bakılarak 0-6 pozitif arasında derecelendirildi. İmmersiyon yağı altında 100' lük büyütmede demir boyanması seçilmeyen hastalarda 0 demir bulunduğu kabul edildi. Kırklık büyütmede demir boyası az yoğunundan çok yoğununa doğru bir pozitif ile altı pozitif arasında derecelendirildi (6).

Kemik iliğinde +2 ile +4 boyanabilir demir olan hastalar ikinci grup olan KHA grubuna, inflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz bir hastalığı olupta kemik iliği demir boyası negatif olan hastalar ise kronik hastalık anemisine eşlik eden demir eksikliği anemisi (KHA+DEA) grubuna dahil edildi.

Kronik hastalık anemisi ve kronik hastalık ve demir eksikliği gruplarındaki hastalara kronik hastalıkları nedeniyle (Lenfoma,

karsinom, romatoid artrit, tüberküloz, kronik osteomyelit) veya KHA'ya eşlik eden demir eksikliğini saptamak amacıyla kemik iliği aspirasyonu yapılmıştı.

Hastaların hemogram ölçümleri cell-DYN 3500R ABBOT marka otomatik kan sayımı aletiyle, serum ferritin düzeyleri Elecys 2010 ferritin kiti kullanılarak Elecys 2010 marka otoanalizörde ölçüldü. CRP düzeyi ve sedimentasyon hızları laboratuvarın rutin yöntemleriyle çalışıldı.

Grup ortalamaları için student-t testi, çoklu bağımsız grupların analizinde One Way Anova testi ve frekans dağılımları için ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık ve demir eksikliği grupları anemi parametreleri açısından Tablo 1'de karşılaştırıldı. RDW'nin demir eksikliği anemisinde sensitivitesi %95.4 olarak bulundu. KHA grubunda derin anemisi olan, yani hematokrit $< \%25$ olan hasta oranı %17, hematokrit $> \%25$ olan hasta oranı ise %83 idi. Hastaların %51.2'inde mikrositoz, %75.6'sında hipokromi olduğu tespit edildi. Kontrol grubuna göre hastaların %56'sında RDW yüksek, %44'ünde normaldi.

Tablo 1. DEA, KHA, DEA+KHA gruplarıyla kontrol gruplarında tam kan değerleri

	DEA	KHA	DEA+KHA	kontrol	P
Hb (g/dl)	8.0 \pm 2.1	9.5 \pm 1.4	9.3 \pm 2.2	15.3 \pm 1.4	< 0.001
Hematokrit (%)	%26.7 \pm 5.8	28.9 \pm 4.3	29.5 \pm 5.9	44.95 \pm 4.3	< 0.001
MCV (fl)	64.5 \pm 6.6	78.6 \pm 7.9	71.5 \pm 9.6	87.7 \pm 3.8	< 0.001
MCH (pg)	19.6 \pm 3.0	26.1 \pm 2.9	22.6 \pm 4.1	30.6 \pm 1.5	< 0.001
MCHC(g/dl)	30.0 \pm 2.0	32.9 \pm 1.5	30.9 \pm 1.9	34.0 \pm 0.6	< 0.001
RDW (%)	21.1 \pm 4.6	16.3 \pm 3.2	18.0 \pm 3.8	13.7 \pm 0.7	< 0.001

KHA ile DEA grubu arasında hematokrit değerleri benzer olan hastalar karşılaştırıldığında MCV, MCH, MCHC değerlerinin demir eksikliği anemisi grubunda kronik hastalık anemisi grubuna oranla anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p = 0.008$).

Demir eksikliği anemisi grubunda vakaların %90.9'unda MCV < 70 fl, MCH < 24 pg iken KHA grubunda hastaların %7.31'inde MCV ve MCH bu değerlerin altına inmiştir ($p < 0.001$).

Demir eksikliği anemisi grubunda ferritin düzeyi ortalama değerleri 4.6 ng/ml \pm 3.3, üst sınırı 13.2 ng/ml; KHA grubunda serum ferritini ortalaması 489.6 \pm 519.9 ng/ml (57.6-2000) olarak bulundu.

DEA+KHA olan hastalarda serum ferritini ortalama 61.2 \pm 46.5 ng/ml (13.70-146.4) idi. Kontrol grubunda ferritin ortalama değeri 51.8 \pm 63.4 ng/ml (12.8-424.6) idi. Serum ferritin düzeyleri ile sedimentasyon hızı arasında kronik hastalık anemisine demir eksikliğinin eşlik ettiği olgularda anlamlı korelasyon bulundu ($r = 0.53$, $p = 0.05$).

TARTIŞMA

Kronik hastalık anemisi tipik olarak inflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz bir hastalığın başlamasından 1-2 ay sonra ortaya çıkar. Hematokrit değeri genel olarak %25-40 arasında değişmekte ise de olguların % 20-30'unda daha derin bir anemiyle karşılaşılabilenliği bildirilmiştir. Genel olarak aneminin derecesi ile altta yatan hastalığın şiddeti arasında ilişki vardır (1,4,7).

Demir eksikliği anemisinde ise çok daha derin bir anemi söz konusu olabilir. Demir eksikliğinde; aneminin derecesi, demir eksikliğinin süresine, altta yatan nedene, tedaviye başlanma zamanına, hastanın tedaviye uyumu gibi farklı faktörlere bağlı olabilir (2,3).

Bulgularımıza göre DEA grubunda hematokrit değeri % 20'den düşük olabildiği halde kronik hastalık anemisinde hematokrit değerinin % 20'den daha düşük olduğu vaka gözlenmemiştir. Hematokrit değerinin bu seviyeden daha düşük bulunduğu kronik hastalık anemilerinde demir eksikliği, folik asit eksikliği, B12 eksikliği, hemolitik anemi, miyelofitizik anemi gibi bir ek neden araştırılmalıdır.

Kronik hastalık anemisi genel olarak normokrom-normositer anemiler içinde sınıflandırılmaktadır. Fakat mikrositoz ve hipokromi gözlenebilir. Kronik hastalık anemisinde mikrositozun demir eksikliği anemisindeki düzeylere inmediği, 72 fl'nin altında MCV değerinin nadir olduğu belirtilmiştir. Hipokromi ise mikrositozdan daha sık görülmektedir. Kronik hastalık anemisinde çeşitli serilerde %23-100 arasında değişen oranlarda hipokromi görülebileceği bildirilmiştir (4).

İncelediğimiz kronik hastalık anemisi grubunda ortalama MCV 78.6±7.9 fl (54.8-94,7 fl), MCH 26.1±2.9 pg (17.6-31.3 pg), MCHC 32.9± 1.5 gr/dl (29.6-36.5 gr/dl) olarak bulundu. KHA grubundaki hastalarda mikrositoz %51.2, hipokromi ise %75.6 oranında bulundu.

Demir eksikliği anemisi ise tipik olarak hipokrom-mikrositer bir anemidir. Fakat hafif anemide eritrosit indeksleri normal olabilir. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği prelatent, latent ve belirgin demir eksikliği anemisi şeklinde evrelere ayrılmıştır. MCV değerindeki düşme demir eksikliği anemisinin nisbeten geç dönemlerinde belirginleşir (2,8).

Keskin ve arkadaşlarının çalışmasında mikrositer anemilerde eritrosit indeksleri incelenmiş ve benzer hematokrit değerleri olan demir eksikliği anemisi olgularıyla, kronik hastalık anemisi olguları karşılaştırılmıştır. MCV ve MCH değerlerinin demir eksikliği anemisinde, kronik hastalık anemisine göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda 44 DEA olgusu ile 41 KHA olgusunda eritrosit indekslerini inceledik. Bu iki gruptan benzer hematokrit değerleri olan 21 demir eksikliği anemisi olgusu ile 18 kronik hastalık anemisi olgusunu karşılaştırdık. Hematokrit değerleri yakın olan hastaların karşılaştırılmasında MCV, MCH, MCHC değerleri demir eksikliği grubunda kronik hastalık anemisine göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p>0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.008$).

Bizim çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü gibi kronik hastalıklara bağlı anemilerde hipokromi ve mikrositoz sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Ancak her iki anemi türündede MCV ve MCH değeri düşmesine rağmen demir eksikliği anemisinde bu değerlerde düşme çok daha belirgindir. Yalnız MCV değeri dikkate alındığında <70 fl olan hasta oranı %79.6 iken kronik hastalıklara bağlı anemide %7.31 dir. MCH değeri incelendiğinde, DEA grubunda MCH <24 pg olan hasta oranı %88.6 iken bu oran KHA'da %24.8 idi.

MCV ve MCH değeri birlikte dikkate alındığında bu iki anemi türünün ayırıcı tanısında fayda sağlamaktadır. DEA grubunun %90.9'unda MCV<70 fl, MCH<24 pg

bulunurken, KHA grubunda bu şartları sağlayan hastaların oranı %7.4 bulundu ($p<0.001$).

RDW eritrosit büyüklüklerinin birbirinden farklı oluşu ile ilgili elektronik sayıcılardan elde edilen bir rakam olup eritrosit anizositozunu gösterir. RDW'nin normal değeri %13.41±1.2 olarak bildirilmiştir. Özellikle mikrositer anemiler olan demir eksikliği anemisini talasemi minörden ayırırken kullanılmaktadır. Talesemi minörde hücreler homojen olduğundan normal bulunurken, demir eksikliği anemisinde yüksektir (10,11).

RDW demir eksikliği anemisinde tüm diğer parametrelerden önce anormalleşir. Demir eksikliği anemisinde RDW ortalaması %16.3±1.8, sensitivitesi %94 olarak bildirilmiştir (12-14). Bessman ve ark.'nın (13). çalışmasında kronik hastalık anemisinde RDW normal bulunurken, Baynes ve arkadaşlarının (15). çalışmasında demir eksikliği anemisinden farklı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda DEA grubunda ortalama RDW değeri %21.1±4.6 bulundu. DEA için RDW'nin sensitivitesi %95.4 bulunmuştur. KHA grubunda ise ortalama RDW değeri %16.3±3.2 (12.4-26.5) bulundu. KHA grubunda RDW kontrol grubuna göre %56'sında yüksekken, olguların %44'ünde normaldi.

RDW DEA ile KHA ayırıcı tanısında yararlı bir parametredir. Bizim sonuçlarımıza göre de DEA heterojen mikrositer (MCV düşük, RDW yüksek) bir anemi olup, kronik hastalık anemisi hem homojen mikrositer (MCV düşük, RDW normal) hem de heterojen mikrositer (MCV düşük, RDW yüksek) bir anemi olarak karşımıza çıkabilir.

Bizim sonuçlarımıza göre RDW değeri, kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği anemisi arasında ayırıcı tanı yaparken, Talasemi minörü, demir eksikliği anemisinden ayırırken olduğu gibi tek başına yeterli bir parametre olmadığı açıktır. Ancak ayırıcı tanıda yol göstermektedir. Mikrositer anemili bir hastada yüksek RDW değerinin bulunması halinde demir eksikliği anemisi ihtimali çok yüksek iken (sensitivite %95.4), kronik hastalık anemisini ekarte edilemeyebilir. RDW değerinin normal bulunması halinde demir eksikliği anemisi ihtimali çok azdır. Kronik

hastalık anemisinde ise olguların yaklaşık yarısında RDW değeri normal olmaktadır.

Serum ferritin normal değeri vücut depo demirine bağlı olarak 15-300µg/L arasında değişmektedir. Çoğu araştırmacı tarafından ortalama ferritin değeri yetişkin erkekler için 90-95µg/L, kadınlarda ise 35µg/L olarak bildirilmiştir (6,16).

Bizim incelediğimiz DEA olgularında serum ferritini ortalama 4,6 ng/ml, üst sınırı 13,02 ng/ml olarak bulundu. KHA grubunda ortalama ferritin düzeyi 489,6±520 ng/ml bulundu. Kronik hastalık anemisine demir eksikliğin eşlik ettiği olgularda ortalama ferritin düzeyi 61,2 ng/ml bulunurken, kontrol grubunda ortalama değer 51,8 ng/ml bulunmuştur.

Serum ferritini DEA'yı değerlendirmede oldukça güvenilir bir yöntem olmasına rağmen inflamasyon, neoplazi, enfeksiyon varlığında vücut demir depoları ile ilişkisiz olarak artış göstermektedir. Kronik bir hastalığın varlığında demir eksikliğin tanısını tek başına koyduracak yaygın ve standart biyokimyasal bir test bu gün için sözkonusu değildir (2-4,6,16,17). Serum transferrin reseptör düzeylerinin ölçümünün yararlı olabileceği bildirilmiştir (18). Serum ferritin düzeyi 30-100 olan olgularda KHA'ya demir eksikliğin eşlik edip etmediğini araştırmada önerilmektedir (1). Ancak bu test ülkemizde rutin klinik kullanıma girmemiştir.

Türk ve arkadaşlarının çalışmasında kronik hastalık anemisinde serum ferritin düzeyleri ortalama 486,82 ng/ml bulunmuştur. Bu çalışmada KHA'ya demir eksikliğin eşlik ettiği olgularda 50 ng/ml altında ferritin düzeyi olan tüm hastalarda kemik iliği aspirasyonunun demir boyası almadığı, 50 ng/ml ile 150 ng/ml arasında ise kemik iliği demir boyası pozitif veya negatif olgular olduğu bildirilmiştir (19). Hansen ve arkadaşlarının çalışmasında ise 60 ng/ml' nin altındaki serum ferritin değerlerinin demir eksikliği için tanısız olduğu belirtilmiştir (17).

Bizim sonuçlarımıza göre DEA olgularının tümünde serum ferritini tek başına depo demirinin iyi bir göstergesi iken, kronik

hastalık anemisine demir eksikliğin eşlik ettiği olgularda kemik iliği demir boyası negatif olmasına rağmen ferritin düzeyi basit demir eksikliği anemisindeki değerlere inmemiştir. Kronik hastalık anemisine demir eksikliğin eşlik ettiği olgularda ortalama ferritin düzeyi, kronik hastalık anemisindeki ferritin düzeylerinden anlamlı olarak düşükken, kontrol grubu ortalama ferritin düzeylerinden yüksektir.

Bu bulgularla; DEA'da ferritin düzeyinin kemik iliği demir depolarını değerlendirmede tek başına oldukça güvenilir bir tanı yöntemi olmasına rağmen, demir eksikliğin eşlik ettiği kronik bir hastalığın varlığında demir depolarını değerlendirmek için serum ferritin düzeyinde düzeltmeler yapılması gerektiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda da kronik hastalık anemisine demir eksikliğin eşlik ettiği grupta serum ferritin düzeylerinin sedimentasyon hızı ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür.

Bizim olgularımızda KHA'ya demir eksikliğin eşlik ettiği hastalarda 57,6 ng/ml' nin altında serum ferritin değeri olan vakaların kemik iliği aspirasyonunda boyanabilir demir yoktu. 57,6 ng/ml ile 146,4 ng/ml arasında ise kemik iliği demir boyası pozitif ve negatif olan hastalar vardı. Bu sonuçlarla basit demir eksikliği anemisinde serum ferritini 13 ng/ml altında iken tek başına kemik iliği depo demirini değerlendirmede yeterli bir tanı testi olarak bulunmuştur. Enfeksiyöz, inflamatuvar, neoplastik bir hastalığın varlığında ise 57,6 ng/ml' nin altındaki ferritin değerleri tek başına eşlik eden demir eksikliğini göstermektedir. 146,4 ng/ml' nin üstünde ferritin değeri bulunursa eşlik eden olası demir eksikliği tamamen ekarte edilmelidir.

Serum ferritin değerinin 57,6 ile 146,4 ng/ml arasında bulunduğu vakalarda ise kronik hastalık anemisine eşlik eden olası bir demir eksikliği ekarte edilemez. Bu değerler arasında serum ferritin düzeyi ile karşılaştırıldığında kemik iliği demir boyası veya eritrosit ferritini veya solubl transferrin reseptör düzeyleri incelenerek olası demir eksikliği ekarte edilmelidir (18,20).



KAYNAKLAR

1. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
2. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller B.S, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th edn. McGraw. Hill companies. 2001: 447-470.
3. Andrews NC. Iron Deficiency and Related Disorders. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th edn. Lippincott Williams-Wilkins.2004: 979-1009.
4. Means RT. Anemias Secondary to Chronic Disease and Systemic Disorders Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B.(Edn). *Wintrobe's Clinical Hematology*.11th edition Lippincott Williams-Wilkins. 2004: 1445-1465.
5. Elghetany, M. & Davy, F. (2001) *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (20th edn). 544-5. Saunders, Philadelphia.
6. Glader B. Anemia: General Considerations. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*.11th edition Lippincott Williams-Wilkins.2004: 947-78.
7. Sears DA. Anemia of Chronic Disease. *The Medical Clinics of North America* 1992: 76:3;567-579.
8. Gür A, Ülker L: Demir Eksikliğine Bağlı Hastalıkların Bilimsel Temeli. Turgut Yayıncılık. İstanbul. 1996.
9. Keskin A, Türk T, Sermez Y, Polat A. Mikrositik Anemilerde Eritrosit İndeksleri. XXVI Ulusal Hematoloji kongre kitapçığı. 1998: 174.
10. Lee GR. Anemia: A Diagnostic Strategy. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*.10th Edition.Mass Publishing CO.Egypt.1999.1011-1021
11. Perkins S. L. Examination of the Blood and Bone marrow. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th Edition. Mass Publishing CO.Egypt.1999:1:9-35
12. McClure S, Custer E, Bessman D. Improved Detection of Early Iron Deficiency in Nonanemic Subjects. *JAMA*. 1985: 253: 7; 1021-1023.
13. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved Classification of Anemia by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*.1983: 80:3;322-326
14. Van Zeben D, Bieger R, van Wesmerkerken RK, Castel A, Hermans J. Evaluation of Microcytosis Using Serum Ferritin and Red Blood Cell Width. *Eur J Hematol*.1990.44;2106-2109
15. Baynes RD. Red blood cell distribution width in the anemia secondary to tuberculosis. *Am J Clin Pathol*.1986.85:2;226-229.
16. Worwood M.Serum Ferritin. *Clinical Science*.1986.70:215-220
17. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Holund B, Lorenzen I. Serum Ferritin and the Assesment of Iron Deficiency in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatology*.1983.12.353-359.
18. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-1057.
19. Türk T, Keskin A, Kaptanoğlu B: Kronik Hastalık Anemisi ile Birlikte Olan Demir Eksikliği Anemisinin Tanısında Eritrosit Ferritininin Önemi.T. *Klin. Tıp Bilimleri*.2000;20:4;226-231
20. Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE. Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: a comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Hematology*.1993;42;177-181.

Yazışma Adresi

Abdullah ALTINTAŞ
Dicle Üniv. Tıp Fak. Hematoloji B.D. / Diyarbakır

