

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNE BAĞLI REAKTİF
TROMBOSİTOZU OLAN HASTALARDA *HELICOBACTER*
PYLORI SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Sait KOÇ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İrfan KUKU

Malatya/ 2012

TEŞEKKÜR

Çalıőmamın baőladıđı ilk günden son güne kadar olan desteğinden dolayı tez danıőmanım Sn. Prof. Dr. İrfan KUKU'ya teşekkür ediyorum. Başta Anabilim Dalı baőkanımız Sn. Prof. Dr. HülyaTAŐKAPAN olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince emeklerinden dolayı diğer tüm hocalarıma teşekkür ediyorum. Ayrıca uzmanlarımıza ve yıllarca beraber çalıőtđımız ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım sevgili asistan doktor arkadaşlarıma, tüm hemőirelerimize, personelimize, kliniğimizde görev almıő tüm çalıőanlara ve her zaman yanımda olup beni destekleyen aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mehmet Sait KOÇ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	3
2.1.1 DEMİR METABOLİZMASI.....	3
2.1.2 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ PATOGENEZİ.....	5
2.1.3 SEMPTOM VE BULGULAR.....	6
2.1.4 DEMİR EKSİKLİĞİ NEDENLERİ.....	7
2.1.5 TANI.....	9
2.1.6 AYIRICI TANI.....	11
2.1.7 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ'NDE TEDAVİ.....	12
2.2 <i>HELİCOBAKTER PYLORİ</i>	14
2.2.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	14
2.2.2 MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	14
2.2.3 PATOGENEZ.....	14
2.2.4 <i>HELİCOBAKTER PYLORİ</i> İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	16
2.2.5 <i>HELİCOBAKTER PYLORİ</i> VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	16
2.2.6 TANI.....	16
2.2.7 TEDAVİ.....	17
2.3 TROMBOSİTOZ.....	18
2.3.1 TROMBOSİT FİZYOLOJİSİ.....	18
2.3.2 TROMBOSİTOZ NEDENLERİ.....	18
2.3.2.1 REAKTİF TROMBOSİTOZ.....	20
2.3.2.2 KLONAL TROMBOSİTOZ.....	21
2.3.2.3 AİLESEL TROMBOSİTOZ.....	23
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	24

4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ.....	32
7. ÖZET.....	33
8. SUMMARY	34
9. KAYNAKLAR	35

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Demir eksikliği anemisi'nin gelişim aşamaları.....	6
Tablo 2. Demir eksikliği anemisi'nde etyolojik Faktörler.....	8
Tablo 3. Demir eksikliği anemisi'nin ayırıcı tanısı.....	12
Tablo 4. Trombositoz nedenleri.....	19
Tablo 5. Çalışma grubu ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırılması.....	27

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CRP	:C reaktif protein
CD	:Cluster differentiation
ChR	:Retikülosit hemoglobin İçeriği
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DMT1	:Divalent metal transporter 1
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
Epo-R	:Eritropoietin reseptörü
ET	:Esansiyel trombositoz
FL	:Femtolitre
GİS	:Gastrointestinal sistem
Hb	:Hemoglobin
Hct	:Hematokrit
<i>H.Pylori</i>	: <i>Helicobacter Pylori</i>
IL	:İnterlökin
İMF	:İdiyopatik myelofibrozis
JAK-2	:Janus kinaz 2
KI	:Kemik iliği
KML	:Kronik myelositer lösemi
LT	:Lökotrien
MCH	:Ortalama eritrosit hemoglobini
MCV	:Ortalama eritrosit hacmi
MDS	:Myelodisplastik sendrom
MPH	:Miyeloproliferatif hastalık
NG	:Nanogram
NSAİİ	:Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PG	:Pikogram
PV	:Polistemia vera
RDW	: Eritrosit volüm dağılımı
SD	:Standart sapma
SEP	:Serbest eritrosit protoporfirini
sTfR	:Soluble transferrin reseptörü
TDBK	:Total demir bağlama kapasitesi

Tpo-R	:Trombopoietin reseptörü
TS	:Transferrin satürasyonu
UIBC	:Total demir bağlama kapasitesi
WHO	: Dünya sağlık örgütü - World Health Organization

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği dünyada karşılaşılan nütisyonel eksikliklerin başında gelmektedir. Anemisi olan hastaların yaklaşık yarısının demir eksikliğine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Demir eksikliği anemisi (DEA) bütün dünyada en sık karşılaşılan anemi nedeni olup, özellikle Afrika ve Asya'daki gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Demir eksikliği anemisinin prevalansı ekonomik faktörlerle yakından ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde erişkin erkek ve postmenopozal kadınlarda DEA sıklığı %2-5 iken, 15-59 yaş arasındaki kadınlarda %10 ve gebelerde %23 olarak bildirilmektedir.

Demir eksikliği anemisi'nin en sık nedeni gastrointestinal sistemden olan kanamalardır. Bununla birlikte DEA'nin iyi bilinen diğer nedenlerinin yanında özellikle son yıllarda *Helicobacter pylori*'nin de çeşitli mekanizmalarla DEA etyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir.

Periferik kanda trombosit sayılarının normal değerlerinden fazla olmasına trombositoz denir. Trombositozlar başlıca reaktif ve klonal nedenlere bağlı olmak üzere 2 ana grupta toplanır. Erişkinlerde reaktif trombositoz nedenlerinin %75'inden fazlasını başta enfeksiyonlar olmak üzere doku hasarı, kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanserler oluşturmaktadır. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda reaktif trombositozları oluşturan nedenlerin başında enfeksiyonlar gelmektedir.

DEA'nde hemoglobin değerinde azalma ile birlikte özellikle sayısal trombosit bozuklukları da görülebilmektedir. DEA'nde genellikle trombositoz görülürken nadiren trombositopeni de bildirilmektedir. Son yayınlarda DEA'nde tanı sırasında reaktif trombositoz görülme sıklığı %13.3–27.9 oranında rapor edilmektedir. Demir eksikliği anemisinde görülen trombositozun klinik açıdan önemi başlıca 2 nedenden dolayıdır; (I) Özellikle klonal trombositozların ayırıcı tanısında akılda tutulması, (II) Nadir de olsa

tromboembolik olaylarda rol almasıdır. Bununla birlikte DEA'sinde oluşan reaktif trombositozların patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu çalışmamızda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun DEA hastalarında görülen reaktif trombositoz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.1.1 Demir Metabolizması

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) erişkinlerde anemiyi hemoglobin değerinin; gebe kadınlarda 11 g/dL, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dL, erkeklerde ise 13 g/dL'nin altında olması olarak tanımlamaktadır. (1)

WHO'nun raporlarına göre dünya nüfusunun yaklaşık % 25-30'unun anemik olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı, erişkin bir erkekte kilo başına ortalama 50 mg demir bulunur. Postpubertal bir kadında ise menstruasyon kesilene kadar devamlı demir kaybı olduğundan vücut demir düzeyi ortalama 35 mg/kg kadardır. Normal bir insanda bulunan toplam demir miktarı 3-4 gramdır. Bunun yaklaşık 2 gramı (%65) eritrositlerdeki hemoglobinde, 400 mg (%10) demir içeren proteinlerde (myoglobin, cytochromes, catalase), 3-7 mg plazmada transferrine bağlı ve geri kalanı ferritin veya hemosiderin olarak depo (%22) halinde bulunur. Belirtildiği gibi vücuttaki demirin çoğu özellikle hemoglobin ve myoglobinde bulunan hem içindedir. Hem dışındaki demirin çoğu ferritin ve hemosiderin şeklinde makrofaj ve hepatositlerde depolanmış bulunmaktadır. Çok az miktarda demir elektron transferinde kullanılmak üzere peroksidaz, katalaz ve ribonükleotid redüktaz enzimlerinin yapısında bulunur. Demir, ferrik ve ferröz formlara dönüşerek elektronları kolayca alıp verebilir. Bu özelliği nedeni ile sitokrom, oksijen bağlayan moleküller olan hemoglobin, myoglobin ve birçok enzimin önemli bir komponenti olarak görev yapar. Demir başlıca karaciğer, dalak ve

kemik iliğinde depolanmaktadır. Kadınlarda depo demiri erkeklere göre daha azdır ve menstrual kayıp, hamilelik, doğum ve laktasyona bağlı olarak değişmektedir.

Vücutta kullanılan demirin çoğu özellikle dalaktaki retiküloendotelial makrofajlarda ömrünü tamamlamış eritrositlerin parçalanmasından ve daha az kısmı ise günlük diyetten elde edilir. Demir başlıca hayvansal besinlerde, özellikle de kırmızı ette bulunur. Daha az olarak da bitkisel kaynaklı besinlerde bulunur. Normal şartlarda sağlıklı bir insanda diyetle alınan demirin ancak %5-10'u emilir. Demirin vücuttan kaybı sadece hücre kaybı ile olur. Gastrointestinal sistemden epitelyal, ciltten epidermal hücrelerin ve adet gören kadınlarda eritrositlerin kaybı ile demir vücuttan kaybedilir. Normal erişkin erkeklerde ve menopozdaki kadınlarda günlük ortalama demir kaybı 1 mg'dır.

Vücutta demir dengesinin regülasyonunda emilimin katkısı atılımdan daha fazladır. Demir diyetle organik (hem demiri) ve inorganik olmak üzere iki şekilde alınır. İnorganik ve organik demir farklı mekanizmalarla emilmektedir. İnorganik demirin ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olmak üzere iki formu vardır. Diyetle alınan inorganik demir, bitkiler ve süt ürünlerinde bulunur ve emilebilmesi için ferröz forma çevrilmelidir. Ferröz demir intestinal mukoza hücrelerinin apikal tarafında bulunan, iki değerlikli metal iyon transportu yapan DMT1 (divalent metal transporter 1) proteini aracılığıyla gerçekleşir. DMT1 proteini demiri apikal membrandan geçirerek hücre içine alır (2). DMT1 sadece iki değerli katyonların transportunu yaptığından ince bağırsaklara ferrik (Fe^{+3}) halde gelen demir burada ferrik redüktaz enzimi tarafından ferröz şekle (Fe^{+2}) redükte edildikten sonra emilimi gerçekleşir. Enterosite alınan demirin bir kısmı, enterositin bazolateral tarafına taşınır, burada hephestin ile ferröz demire dönüştürüldükten sonra demir taşıyıcısı olan transferrin'e bağlanır, demirin geri kalan kısmı ise enterositlerde ferritin şeklinde depolanır ve eksfoliasyon ile atılır. Diyetle alınan inorganik demir bitkiler ve süt ürünlerinde bulunur ve emilebilmesi için ferröz forma çevrilmelidir. Diyetle bulunan askorbik asit ve hayvan dokuları hem olmayan demirin emilimini artırırken fitat, polifenol, fosfat, fosfoprotein, kalsiyum gibi bazı maddeler hem olmayan demir emilimini inhibe ederler. Hem demiri hemoglobin, myoglobin ve hayvansal gıdalardaki diğer hem proteinlerinden sağlanır, emilimi diyetteki diğer maddelerden etkilenmez. Hem demiri duodenal enterosite hem taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile alınır. Enterositten plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır. Vücutta bulunan mevcut demir depoları demirin emilimini

etkiler. Kemik iliğindeki eritropoez bilinmeyen bir yolla enterositlerden demir Emilimi üzerine etki gösterir. İnefektif eritropoezde sistemik demir yüklenmesi olmasına rağmen demir Emilimi artmıştır. Diyetle fazla miktarda demir alındığında absorptif hücreler birkaç gün demir Emilimine direnç gösterirler. Hepsidin, karaciğerde sentezlenen küçük bir peptid hormon olup intestinal demir absorpsiyonunu azaltır. DEA'inde hepsidin ekspresyonu azalır (3).

Demir plazmada transferrine bağlanarak taşınır. Demir depoları azaldığında transferrin sentezi artar. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) dolaşımdaki transferrinin indirekt göstergesidir. Makrofajlardan gece salınan demirin gündüze oranla azalmasına bağlı olarak serum demir düzeyi gün içerisinde değişkenlik gösterebilir. Diüurnal ritm nedeniyle serum demir düzeyi bakılırken kan örneğinin sabah aç karna alınması önemlidir. Buna karşın TDBK düzeyi ise gün içinde değişkenlik göstermez. Transferrin tek veya iki demir atomu taşıma kapasitesine sahiptir. Fizyolojik koşullarda ferrik haldeki demirin transferrine afinitesi fazladır. pH değeri düştükçe, demirin transferrine afinitesi azalır. Transferrin kemik iliğinde bulunan eritroid prekürsör hücrelerin yüzeyindeki transferrin reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre stoplazmasına alınır. Demir buradan mitokondriye geçerek protoporfirinle birleşir ve hem molekülünü oluşturur. Transferrin ve transferrin reseptörü ise tekrar kullanılmak üzere hücre yüzeyine giderler..

2.1.2 Demir Eksikliği Anemisi Patogenezi

Demir eksikliğine bağlı anemi gelişiminin farklı evreleri vardır. DEA'nin gelişim evrelerine göre laboratuvar bulguları değişiklik gösterir. DEA gelişim evreleri ve bu evrelerde ortaya çıkan laboratuvar bulguları Tablo I'de verilmiştir. DEA'nin gelişim evrelerinin ilkinde kemik iliği demir düzeyi ve serum ferritin düzeyi düşmeye başlamıştır ve doku demir depoları azalmıştır. Demir boyası yapıldığında kemik iliğinde hemosiderinin azaldığı / kaybolduğu görülür. Bu evrede serum transferrin reseptör düzeyi (sTfR) artmaya başlamıştır (4). Transferrin saturasyonu %15'in altına düştüğünde kemik iliği hemoglobin sentezi için gerekli demiri temin edemez. Dolayısıyla hem sentezinde protoporfirin demirden daha öne çıkar ve serbest eritrosit protoporfirin düzeyi artar. Üretilen her hücre daha az hemoglobin içerdiğinden eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz oluşur.

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi'nin gelişim aşamaları

Parametreler	Normal	Early negative iron balance	Iron depletion	Iron-deficient erythropoiesis	DEA
KI demiri	2-3 ⁺	1 ⁺	0-1 ⁺	0	0
TDBK (mg/dL)	330 ± 30	330-360	360	390	410
Ferritin (ng/mL)	100 ± 60	<25	20	10	<10
Demir emilimi (%)	5 - 10	10 - 15	10 - 15	10 - 20	10 - 20
Serum demiri (mg/dL)	115 ± 50	<120	115	< 60	<40
TS (%)	35 ± 15	30	30	<15	<15
SEP (mg/dL)	30	30	30	100	200
sTfR	N	N - ↑	↑	↑↑	↑↑
Eritositler	N	N	N	N	Hipokrom mikrositer

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, **TS:** Transferrin saturasyonu, **SEP:** Serbest eritrosit protoporfirini, **sTfR:** Soluble transferrin reseptörü

KI demiri; 0:demir yok, 1:demir azalmış, 2-3:normal demir miktarı, 4:demir belirgin artmış, 5:demir çok yoğun artmış.

2.1.3 Semptom ve Bulgular

DEA semptom ve bulgularının bir kısmı aneminin varlığından, bir kısmı ise altta yatan hastalıktan kaynaklanır. Semptomların ağırlığı aneminin derinliğine, aneminin gelişme süresine, hastanın yaşına ve hastada mevcut diğer tıbbi durumlara göre değişir. Anemi yavaş yavaş gelişirse (aylar veya yıllar içinde) plazma volümünde artış ve 2,3-difosfogliserat artışı gibi kompensatuar mekanizmalar yoluyla semptomların ortaya çıkışı gecikebilir. Bu hastalarda ciddi DEA'de bile semptom ve bulgular hafif olabilir. DEA hastalarında değişik derecelerde solukluk, halsizlik, sersemlik, baş ağrısı, azalmış egzersiz toleransı, egzersiz dispnesi, çarpıntı, sinirlilik, cinsel isteksizlik, gerginlik ve iş performansında azalma gibi semptom ve bulguların biri yada birkaçı aynı anda görülebilir. DEA'inde soğuğa karşı intolerans vardır. DEA ile birlikte koroner arter hastalığı olan hastalarda angina pectoris aneminin ilk belirtisi olabilir. DEA çocuklarda

belirgin kognitif bozukluklar yapabilir. DEA kaşıntı ve saç dökülmesine neden olabilir. DEA’nde papiller atrofiye bağlı dilde kızarma ve düzleşme, angüler stomatit ve tırnak değişiklikleri (kaşık tırnak, tırnak kırılması) görülebilir. Uzun süren ciddi demir eksikliğinde kaşık tırnak, özofageal web ve glossit ile karakterize olan Plummer-Vinson sendromu gelişebilir. Ciddi DEA’nde erişkin ve çocuklarda besinsel niteliği olmayan nesnelere yeme isteği (pika) görülebilir. DEA’de aneminin şiddeti ile orantılı olarak genellikle kalpte üfürüm görülür.

2.1.4 Demir Eksikliği Nedenleri

Erişkinlerde DEA’nin en önemli nedenini GİS’den olan kronik kan kayıpları oluşturmaktadır (5). Bazı hastalarda tanı sırasında birden çok faktör söz konusu olabilir. Demirden fakir diyet ile menstruasyona bağlı kayıpların birlikteliği bu kombinasyonlardan birisini oluşturur. Tanısal alandaki önemli gelişmelere rağmen demir eksikliği anemilerinin halen %29 – 47’sinde etyolojik bir neden tespit edilememektedir (6). Diyetle alınan demirin vücudun ihtiyacını karşılayamadığı durumlarda demir eksikliği gelişir. Bu nedenle özellikle çocuklar ve premenopozal kadınlar en riskli grubu oluştururlar. Premenopozal kadınlarda en sık DEA nedeni menstruasyonla olan kan kaybı iken erişkin erkek ve postmenopozal kadınlarda en sık neden gastrointestinal sistemden olan kanamadır. Tablo 2’de belirtildiği gibi birçok nedene bağlı DEA ortaya çıkabilir. Bu etyolojik faktörler arasında bulunan *H.pylori* ile DEA arasındaki ilişki araştırma konusu olmaya devam etmektedir (7,8). Bu araştırmalar sonucunda *H.pylori* ile enfekte hastalarda DEA gelişme riski 2.8 kat arttığı rapor edilmiştir (9). *H.pylori* ’nin (I) Mide asit sekresyonunun baskılanması, (II) Kronik eroziv gastrit, (III) Demiri kendi metabolizmasında kullanmak ve (IV) Gastrik mukozadan demirin sekestrasyonu gibi farklı mekanizmalarla DEA’ne neden olabileceği bildirilmektedir (7-13).

Tablo 2. Demir eksikliği anemisinde etyolojik faktörler.

Azalmış Demir Alınımı
a-Yetersiz diyet
b-Emilimin bozulması
- Aklorhidri
- Gastrik cerrahi
- Çölyak hastalığı
- Gastrik pH'ı yükselten ilaç kullanımı
- Tannin, fitat, kepek gibi maddeler
- Emilimde yarışan metaller (bakır, kurşun vb.)
- Pika
Artmış demir kaybı
a-Gastrointestinal kanama
- Parazitözler
- Hemoroid
- Peptik ülser
- Gastrit
- Hiatal herni
- <i>H. pylori</i>
- Divertikülozis
- Neoplazi
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Arteriyovenöz malformasyon
- Varis
- Salisilat kullanımı
b-Menoraji-metroraji
c-Jinekolojik neoplazi
d-Mesane neoplazisi
e-Epistaksis
f-Tekkik için kan verme
g-Hemoglobinüri
h-Sık flebotomi
i- Pulmoner hemosideroz
k-Bronşektazi
l- Koagülopatiler
m-Kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz
n- Herediter hemorajik telanjiektazi
Artmış demir ihtiyacı
a- Bebeklik çağı
b- Hamilelik
c- Laktasyon

2.1.5 Tanı

DEA teşhisini koyabilmek için anemisi olan bir hastada demir eksikliğinin laboratuvar bulgularının olması gerekir. Düşük serum ferritini ($<20-15\mu\text{g/L}$) ve düşük hemoglobinin (erkeklerde 13 g/dL 'nin, kadınlarda 12 g/dL 'nin ve gebelerde 11g/dL 'nin altında olması) varlığı DEA tanısı için yeterli kabul edilmektedir. Periferik yaymada DEA'nin tipik morfolojik bulgusu hipokromi ve mikrositozdur. DEA'de morfolojik değişiklikler genellikle hemoglobin $11-10\text{ g/dL}$ altına düşünce görülmeye başlar ve en erken anizotroz görülür. DEA'nin erken evrelerinde eritrosit morfolojisinin normal olabileceği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca mikrositik anemi DEA için patognomonik değildir. Talasemi, kronik hastalık anemisi (KHA) ve sideroblastik anemi durumlarında da mikrositik anemi görülebilmektedir. Kemik iliğinde demir depolarının Prusya mavisini ile değerlendirilmesi DEA tanısı için altın standart olarak değerini korumaktadır. Bununla birlikte; invaziv, ağrılı, pahalı, zaman alıcı ve tekrarlanabilmesinin düşük olması nedeni ile seçilmiş hastalar dışında rutinde önerilmez. DEA tanısında ve ayırıcı tanısında aşağıdaki birçok laboratuvar testleri kullanılmaktadır.

Serum Demiri; DEA'nde serum demir konsantrasyonu azalır. Normal değeri $50-150\mu\text{g/L}$ 'dir. Serum demiri kronik hastalık anemisinde de düşebilir.

Total demir bağlama kapasitesi; Transferrin tarafından bağlanan demir miktarını gösterir. Normal değeri $300 - 360\mu\text{g/dL}$ 'dir. DEA'nde total demir bağlama kapasitesi artar.

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

Ferritin; Ferritin halen bütün yaş grupları için demir depo miktarını yansıtan en iyi noninvaziv testtir. Normal referans aralığı, halen tartışmalı olmakla birlikte erkeklerde $15 - 300\mu\text{g/L}$, kadınlarda ise $15-150\mu\text{g/L}$ olarak kabul edilmektedir. Ferritin düzeyinin $<15-20\mu\text{g/L}$ olması eşlik eden başka hastalığı olmayanlarda demir eksikliği olduğunu gösterir. Eşlik eden hastalığı olanlarda ferritin düzeyinin $<50\mu\text{g/L}$ olması demir eksikliğiyle uyumludur (5). Ferritin değerinin $>100\mu\text{g/L}$ olduğu durumlarda demir depolarının yeterli olduğu düşünülür ve DEA anemisinin olmadığını

kesine yakın göstergesidir. Serum ferritin 20-100 µg/L arasında olan değerleri DEA'de tanısal açıdan gri zon olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte ferritin akut faz reaktanı olduğu için enfeksiyonlar, akut-kronik inflamasyon, kanserler, organ ve doku hasarları gibi birçok durumda yükselebilir. Yaşlı DEA hastalarının %50'sinden fazlasında serum ferritin seviyesi diğer hastalıklara bağlı olarak normal veya yüksektir. Ayrıca serum ferritin seviyesi yaşla beraber artmaktadır. Bu nedenle özellikle yaşlı popülasyonda ferritin seviyesi DEA tanısında çok güvenilir bir test değildir. Her ne kadar ferritin C reaktif protein (CRP) ile birlikte değerlendirilmesi tanısal değerini arttırsa da, özellikle yaşlılarda DEA tanısı için yeni markerler gereklidir. Bu hastalarda DEA olsa bile ferritin seviyesi normal ya da yüksek olarak saptanabilir.

Serum soluble transferrin reseptör düzeyi; Demir durumu hakkında bilgi veren bir diğer parametre de serum soluble transferrin reseptör düzeyidir. DEA'de serum transferrin reseptör düzeyi artarken, kronik hastalık anemisinde bu değer normal sınırlardadır. Demirin hücre içerisine girmesinde önemli rol oynayan transferrin reseptörleri, proteolizle sTfR'lerini oluştururlar. sTfR eritropoezi yansıtır ve serum demir seviyesi ile ters orantılıdır. Serum ferritininin aksine, sTfR seviyesi enfeksiyon, kronik hastalıklar ve inflamatuvar olaylardan etkilenmez. 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 bildirilmektedir. Eritroid hiperplazisine yol açan (talasemiler, hemolitik anemiler, orak hücreli anemi vb.) durumlarda da serum sTfR seviyesinin artması sTfR'nin tanısal değerini azaltmaktadır. DEA ile birlikte KHA durumlarında serum sTfR seviyesi demir eksikliğinin derecesi ile orantılı olarak artar (14,15).

Hepsidin: Hepsidin karaciğer tarafından sentez edilen bir peptid hormondur. Aynı zamanda akut faz proteini olan hepsidin demir hemostazında ve kronik hastalık anemisi patogenezinde önemli rol oynar. Hepsidin demirin bağırsaktan emilimini azaltır, ayrıca makrofajlardan demirin tekrar dolaşıma salınımını ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engelleyerek serum demir düzeyinin düşmesine yol açar. İnflamasyonlarda, kronik hastalık anemilerinde, demir yüklenmesi gibi durumlarda hepsidin sentezi artar. Demir eksikliğinde hepsidin üretimi azalır, buna bağlı olarak demirin emilimi ve yeniden sirkülasyonu artar (16).

Retikülosit Hemoglobin İçeriği (CHr): DEA tanısında ve kronik hastalık anemisi ile ayırıcı tanısında yararlı bir biyomarkırdır. Normal değeri sağlıklı insanlarda 30.8 pg'dır ve cinsiyet farkı yoktur. Erişkinlerde CHr <28 pg olması DEA için

anlamlıdır (%74 sensitif, %73 spesifik). CHr ölçümü önceki 3–4 günlük süre içerisindeki eritropoez için mevcut ya da kullanılan fonksiyonel demirin değerlendirmesini sağlar. CHr'nin ölçümü parenteral demir tedavisinde erken eritropoetik cevabın değerlendirilmesinde de yararlı bir biyomarkırdır. MCV'yi etkileyen durumlar CHr'nin tanısız değerini azaltır; mikrositik anemilerde (talasemi ve hemoglobinopatiler) CHr düşerken, megaloblastik anemilerde, transfüzyonlarda ve demir tedavisinde CHr düzeyi artar (17).

Eritrosit çinko protoporfirini: Demir eksikliğinde eritrositler içerisindeki çinko protoporfirini artar.

Demir eksikliği anemili hastalarda sayısal trombosit değişiklikleri: DEA hastalarının %13.3–27.9'sinde tanı sırasında reaktif trombositoz saptanır. DEA bağlı trombositozun kesin nedeni belli değildir (18,19). Trombositoz genellikle hafif - orta derecededir. Aşırı trombositoz (1 milyonun üzerinde) nadirdir (20). Ayrıca tanı sırasında DEA hastalarının yaklaşık % 2'sinde hafif trombositopeni görülebilir. Daha nadir olarak hem parenteral hem de oral tedaviye bağlı olarak trombositopeni görülebilir. Anormal trombosit sayıları demir tedavisi ile hızla düzelir. DEA'de trombosit sayı değişikliklerinin bilinmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Son yıllarda DEA ile ilişkili çeşitli trombotik vaka bildirimleri literatürde yer almaktadır. DEA ile ilgili trombotik olaylarda trombositoz, hiperkögülabilité durumu oluşması ve antioksidan defansta azalma gibi değişik mekanizmalar ileri sürülmektedir (21).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

Mikrositik anemilerin ayırıcı tanısı DEA, talasemiler, kronik hastalık anemisi ve sideroblastik anemi ile yapılmalıdır. Türkiye'de kalıtsal hemoglobinopatilerin sık görülmesi nedeni ile özellikle ayırıcı tanıda talasemiler önem taşımaktadır. Talasemi taşıyıcılarında DEA'sine göre MCV'nin çok düşük olduğu görülür. Ayrıca DEA'nde eritrosit sayısı azalmışken, talasemilerde eritrosit sayısı normal ya da artmış olarak bulunur. Bu iki parametreden yararlanılarak Mentzer indeksi geliştirilmiştir (MCV/eritrosit sayısı). DEA'de Mentzer indeksi >13 iken talasemi taşıyıcılarında bu indeks <13 olarak bulunmaktadır. Hemoglobin A₂ değeri beta talasemilerde artar. DEA hastalarında RDW (eritrosit dağılım genişliği) artmış iken talasemide normaldir (22). Benzer şekilde sideroblastik anemi serum transferrin saturasyonunun yüksek olmasıyla demir eksikliğinden ayırt edilebilir. DEA ile kronik hastalık anemisini ayırt etmek

özellikle demir eksikliğinin erken döneminde ve her ikisinin beraber olduğu durumlarda zor olabilir. Kronik hastalık anemisinin yaklaşık 1/3'ünde mikrositer anemi görülebilir. Demir eksikliği ayırıcı tanısında kullanılan parametreler Tablo 3.de gösterilmiştir.

Tablo 3. Demir eksikliği anemisinin'nin ayırıcı tanısı.

Laboratuvar parametreleri	DEA	KHA	Talasemi (β veya α)	Sideroblastik anemi
Serum ferritini	↓	N veya ↑	N	↑
Serum demiri	↓	N veya ↓	N	↑
TDBK	↑	N veya ↓	N	N
Transferrin satürasyonu	↓	N veya ↓	N	↑
MCV	↓	N veya ↓	↓	↓ N ↑
Serum Transferrin reseptörü	↑	N	↑	N veya ↑
Serbest eritrosit protoporfirini	↑	↑	N	↑
Kemik iliği demiri	↓	N veya ↑	N	N veya ↑
sTfR /log ferritin indeksi	>2	< 1	> 4	-
Sitokin seviyesi	N	↑	N	N

N: Normal, artmış: ↑, azalmış: ↓

2.1.7 Demir Eksikliği Anemisi'nde Tedavi

DEA'nde tedavi planlanması alttaki etyolojik nedene bağlıdır. DEA hastalarında bazen eritrosit transfüzyonu gerekebilir. Demir tedavisi etkisinin beklenmesi mümkün olmayan hastalarda semptom ve klinik bulgularını düzeltmek amacı ile eritrosit transfüzyonu yapılabilir. Transfüzyonda amaç hemoglobini normal seviyeye getirmek olmamalıdır. 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 tuzları GİS'ten emilimi daha iyi olduğu için tercih edilmektedir. Demir tuzları asidik ortamda daha iyi

emilirler ve askorbik asit ya da portakal suyu ile alınmaları emilimini artırır. Çeşitli gıdalar ve gastrik pH'yı artıran ilaçlar demir tuzlarının emilimini azaltırlar. Ferröz tuzları etkili ve ucuz olmalarına rağmen hastaların %10–40'ında bulantı, epigastrik rahatsızlık ve kabızlık/diyare gibi yan etkiler oluştururlar. Erişkinlerde optimal günlük alınması gereken elemental demir miktarı 150–200 mg/gün'dür. Uygun bir demir tedavisi ile hemoglobin değerinin 3 haftada 2 gr/dL artması yeterli cevap olarak kabul edilir. Hemoglobin değerinin normale gelmesinden sonra depoların dolması için ampirik demir tedavisine 3 – 6 ay, ya da ferritin değerinin 50 µg/L geçene kadar devam edilmesi önerilir..

DEA'sinde parenteral tedavi endikasyonları başlıcaları şunlardır; atrofik gastrit, gastrik cerrahi ve çölyak hastalığı gibi nedenlere bağlı demir malabsorbsiyonu; oral demir tedavisine intolerans ve/veya uyumsuzluk; oral demir replasmanını aşan kronik kanamalar ve konik hemodiyaliz. Hemoglobin 6 g/dL'nin altında olan ve doku perfüzyonu yetersiz DEA hastalarına (transfüzyon kontrendike ise) parenteral tedavi önerilmektedir.

Parenteral tedavi için gerekli toplam demir miktarı dozu (Ganzoni formülü):
toplam demir açığı = (hedef Hb değeri – hastanın Hb değeri) x kg x 2.4* + 500 mg

*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 15 mg/kg, 34 kg üzerinde toplam 500 mg'dır.

2.2 HELİCOBAKTER PYLORİ

2.2.1 Epidemiyoloji

H.pylori'nin prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörlerine ilişkin yapılmış pek çok çalışma vardır (23-27). Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H.pylori* ile enfekte olduğu kabul edilmektedir (23). *H.pylori* prevalansı yaş ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Duodenal ülserli hastaların %95'inde mide ülserli hastaların ise %70'inde *H.pylori* pozitifliği bildirilmektedir (24). Mide kanserli ve mide mukozayla ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT lenfoma) hastalarının ise %90'unda *H.pylori* pozitifliği bulunmuştur (24). *H.pylori* pozitifliği yaş ilerledikçe artmaktadır. *H.pylori*'ye sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda rastlanma oranı daha fazladır (25). *H.pylori* enfeksiyonu çocukluk çağında kazanılıp, toplumun büyük çoğunluğu enfekte olmaktadır. Ülkemizde de *H.pylori* enfeksiyonuna sık rastlanmakta olup, Özden ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada; 7-12 yaş grubunda %79, 13-18 yaş grubunda %83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda %96, 30-34 yaş grubunda %91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94 oranında *H.pylori* pozitifliği saptanmıştır (26). *H.pylori* 'nin doğal kaynağı bilinmemektedir. İnsan dışı rezervuar kesin olarak gösterilememiştir. Temel bulaş yolu fekal-oral olmakla birlikte, oral-oral yolun da rol oynadığı kabul edilmektedir (27).

2.2.2 Mikrobiyolojik Özellikler

H.pylori , kıvrım ya da spiral şekilli 0.5-3 mikrometre boyutlarında gram negatif, mikroaerofilik üreyen bir bakteri olup, insanda mide ya da duodenum yüzey epitelinin altında kolonize olur (28). Tek uçtan çıkan 4-7 adet flageli sayesinde hareket eder. Bakterinin dış membranı, örtü şeklinde devam ederek flagelleri de kaplar (29). Bakteri flageli ile mide suyunda ve mukus tabakası içinde rahatça hareket eder. Dış membranda bulunan proteinlerden en çok bilineni *H.pylori* adezin olup, mutasyondan sorumludur. Dış yüzeyde kalın bir glikokaliks tabakası bulunur.

2.2.3 Patogenez

H.pylori , salgılamış olduğu antijenik maddeler ve enzimler sayesinde varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarına neden olmaktadır. Ayrıca invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması, mide bezlerinin lümeninde saklanabilmesi,

konağın savunma sisteminden etkilenmemesine olanak sağlamaktadır. *H.pylori* 'nin farklı fenotiplere ait alt grupları mevcut olup, suşlar farklı patojenik özellikler taşımaktadır. Konağa ait immünolojik özellikler ve bakterinin patojenik özellikleri taşıyıcılık ve hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir (30). *H.pylori* 'nin savunma amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi katalaz ve süperoksit dismutaz üretmesidir. Bu enzimler bakterinin nötrofiller tarafından fagosite edilmesini önlemektedir. *H.pylori* 'nin hangi mekanizmalarla mide epitelinde hasara yol açtığı tam anlaşılamamıştır. *H.pylori* 'nin mideye yerleşebilmesi nedeniyle yanlışlıkla aside dayanıklı olarak yorumlanmaması gerekir, aside tam tersine duyarlı bir bakteridir. Midenin korpus ve fundus bölümünde asidite daha yüksek olduğundan, asiditenin düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşir. Zamanla korpusa da yerleşmekte ve pangastrite neden olmaktadır. Gastrik metaplazi gelişince de, bulbusa göç ederek bulbite neden olur. *H.pylori* enfeksiyonunda duodenum ülseri ve adenokanser riski artmaktadır (31). *Helicobacter pylori* enfeksiyonuyla ilişkili klinik tablolar asemptomatik kolonizasyondan, mide kanseri ve MALToma'ya kadar değişen geniş bir yelpaze sergilemektedir (32,33). Bakterinin gastrik epitelyum hücrelerine yapışması birtakım kompleks mekanizmaları içerir (34).

H.pylori flagellaları sayesinde hareketlidir. Flagellar kılıf yapısında lipopolisakkarit ve proteinler bulunur. Mevcut kılıf, flagellar filamentleri gastrik asiditeye karşı korur. Flagellar filamentler ise F1A ve F1B olmak üzere iki farklı flagellin protein içerir (35,36). Bakteri spiral şekli ve hareketliliği sayesinde mukoza tabakasını delip altına geçer. En çok virulan suşların hareketli olduğu gösterilmiştir.

H.pylori konakta lokal ve sistemik, spesifik ve nonspesifik cevabın oluşmasına neden olmaktadır. İnvaziv olmayan bu bakteri, luminal yüzey enfeksiyonu oluşturmasına rağmen, mukozada yoğun inflamatuvar cevaba neden olabilmektedir. Bir kez mukus tabakasını geçip mide yüzey epiteline temas edince inflamasyon kaçınılmazdır. Yani *H.pylori* 'nin mevcudiyeti, her zaman doku hasarlanması ve akut ya da kronik gastritin histopatolojik bulgularıyla birlikte dir. *H.pylori* 'nin virülans faktörleri, konağın bakteriye karşı non-spesifik savunma mekanizmalarını genellikle etkisiz bırakmaktadır. *H.pylori* konağın non-spesifik savunma mekanizmalarından asit, pepsin, lizozim, laktoferin ve diğer antimikrobiyal ajanlardan kurtulmanın bir yolunu bulup mide yüzeyini örten mukus tabakasına ulaşabilmektedir. Mukus tabakası, *H.pylori* 'nin mide epiteline ulaşmasını engelleyen son bariyerdir. *H.pylori* mukusun

ana yapısını oluşturan glikoprotein ağını, spiral ve flagellar yapısının yanı sıra, salgıladığı enzimlerin de katkısıyla geçerek mukoza yüzeyine ulaşır. Epitel hücresi ile tanışan *H.pylori* , salgıladığı virülans faktörleriyle epitelyumda değişime yol açar. İlk temasta, epitel hücresinden proinflamatuvar sitokin olan IL-8 salınır. Ayrıca serbest kalan antijenler, kemotaktik faktörler de devreye girerek polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile konak savaşını başlatır. Makrofajların aktive olup devreye girmesiyle inflamatuvar süreç başlar ve yaşam boyu devam eder. Lamina propriada çok sayıda inflamatuvar hücre, özellikle fagosit ve plazma hücreleri dikkati çeker. Bu ortamda özellikle TNF, IL-6, IL-8 ve IL-10'dan oluşan yüksek seviyede sitokinlerin varlığı saptanır. Mide epiteline toksik etki yapan, konak nötrofillerinden sentez edilen lökotrien (LT)-4 seviyesi de oldukça yüksektir.

2.2.4 *Helicobakter Pylori* ile İlişkili Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda *H.pylori* başta ürtiker, idyopatik trombositopenik purpura, büyüme geriliği, dispepsi, kronik gastrit, MALT lenfoma, peptik ülser, duodenal ülser, gastro-özofageal reflü hastalığı, gastrik adenokarsinom, B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ve demir eksikliği anemisi gibi birçok hastalığın etiolojisinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (7,8,11,12,37).

2.2.5 *Helicobakter Pylori* ve Demir Eksikliği Anemisi

H.pylori ile enfekte hastalarda demir eksikliği ve DEA riski artmaktadır. Premenopozal kadınların ve çocukların *H.pylori* 'ye bağlı DEA gelişimine daha yatkın oldukları bildirilmektedir. Adolesanlarda yapılan bir çalışmada; oral tedaviye refrakter DEA'sinde GİS semptomları yokluğunda bile *H.pylori* 'nin neden olarak düşünülmesi gerektiği önerilmektedir. *H.pylori* enfeksiyonu DEA gelişme riskini 2.8 kat arttırmaktadır. *H.pylori* 'nin (I) Mide asit sekresyonunun baskılanması, (II) Kronik eroziv gastrit, (III) Demiri kendi metabolizmasında kullanmak ve (IV) Gastrik mukozadan demirin sekestrasyonu gibi farklı mekanizmalarla DEA'e yol açabileceği bildirilmektedir (10).

2.2.6 Tanı

H.pylori tanısında invaziv testler (Histopatoloji, Hızlı Üreaz testi, Bakteri kültürü, Polimeraz zincir reaksiyonu) ve invaziv olmayan testler (Seroloji, Üre-Nefes

testi, Gaitada antijen testi) kullanılmaktadır. Bununla birlikte genel klinik uygulamalarda *H.pylori* enfeksiyonu için ilk tarama aracı olarak üre nefes testi önerilmektedir.

2.2.7 Tedavi

H.pylori eradikasyonu için mutlak endikasyonlar peptik ülser hastalığı, atrofik gastrit, gastrik kansere bağlı rezeke mide, gastrik kanserli hastaların birinci derece akrabaları, hastanın isteği, MALT lenfoma, İTP ve açıklanamayan DEA'dir. Fonksiyonel dispepsi, reflü özofajit ve NSAİ ilaç kullanımı durumlarında eradikasyon tedavisi yapılıp yapılmayacağı hekimin tercihinin bırakılmıştır. Bu kararı verirken tedavinin pahalılığı, %100 başarılı olmaması, antibiyotik direnci indüksiyonu ve yan etkileri göz önünde tutulur.

Tedavide kullanılan ilaçlar

-Bizmut tuzları: Bizmut tuzları bakterisidal etkilidirler. Bizmut, bakteri duvarına presipite olarak bakteriyi tutunduğu epitelden ayırır. Bizmut tuzlarına karşı direnç gelişmez ve ayrıca antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini azaltırlar.

-Proton-pompa inhibitörleri (PPI): PPI alanların %70'inde geceleri ilaç yetersiz kalmaktadır. İlacın yetersiz kaldığı bu dönemde pH asidik (pH<4) kalır. Buna "nocturnal acid breakthrough" adı verilmektedir. Böyle bir durumda tedaviye geceleri H₂ reseptör antagonistleri eklenmelidir.

-Antibiyotikler: Klaritromisin, Tetrasiklin, Amoksisilin, Metronidazol, Tinidazol , florokinolonlar (levofloxacin, moxifloxacin vb.), Rifampisin *H.pylori* eradikasyon tedavisi için kullanılan antibiyotiklerdir.

Kılavuzların önerdiği ilk tercih *H.pylori* eradikasyon tedavisi PPI veya bizmut tuzu + klaritromisin + amoksisilin ile 7 veya 14 günlük tedavidir.

2.3. TROMBOSİTOZ

2.3.1 Trombosit Fizyolojisi

Trombositler disk şeklinde, 1-4 mikron çapında hücrelerdir. Normalde periferik kanda mikrolitrede 150.000 - 400.000 adet trombosit bulunur. Trombositlerin çekirdekleri yoktur. Trombositler kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositlerden üretilirler. Bir megakaryositten yaklaşık 1000-3000 arasında trombosit üretilir. Megakaryositleri kemik iliğinde uyarıcı en önemli büyüme faktörü trombopoetin dir (38). Trombopoetin den başka IL-6, GM-CSF de megakaryositleri uyarıcı etkiye sahiptir (39). Trombositlerin ömrü periferik kanda 9 - 10 gündür. Normal durumda trombositlerin yaklaşık üçte biri dalakta tutulur. Trombositlerin esas yıkım yeri dalaktır. Trombositlerde alfa ve delta granüller olmak üzere 2 tip granül bulunur (40,41). Alfa granüllerde başlıca trombosit faktör 4, platelet-derived growth faktor, von Willebrand faktör, transforming growth faktor-beta, fibrinojen, p-Selektin, faktör V, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1, fibronektin ve vitronektin bulunur. Dens granüller ise ADP, ATP, serotonin ve kalsiyum içerir. Hemostaz sırasında trombositlerin tromboksan A2 ve serotonin salgılayarak damarlarda vazokonstrüksiyon, zedelenmiş damarlarda kümeleşerek tıkaç oluşturma, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu (faktör Xa, faktör Va) için yüzey oluşturma gibi fonksiyonları vardır. Trombositlerin damar endoteline yapışabilmeleri için vWF'e ihtiyaç vardır (39). Yeterli hemostazın sağlanabilmesi için hem trombosit sayısının hem de trombosit fonksiyonlarının normal olması gereklidir. Trombositlerin başlıca fonksiyonları adezyon (zedelenen subendotelyal kollajen dokuya von Willebrand faktör aracılığıyla yapışır), granül salınımı (trombositlerin aktivasyonu sırasında granül salınımı olur) ve agregasyon (aktive olan plateletler salgıladıkları ADP ve tromboksan A2 gibi maddelerle platelet agregasyonunu sağlar) oluşturmaktadır. Trombositlerin yüzeyindeki fosfolipidler koagülasyonun diğer aşamalarının gerçekleşebilmesi için primer yüzey oluşturur.

2.3.2 Trombositoz nedenleri

Tam kan sayımında trombosit sayısının 400.000/ μ L'den yüksek olması trombositoz olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte yayınların bir kısmında trombositoz tanımı için sayının 450.000/ μ L'den fazla olması gerekmektedir. Trombositozlar sekonder (reaktif) ve klonal olmak üzere iki başlık altında toplansa da

nadiren ailesel trombositoz olgularıda bildirilmektedir. Farklı birçok etyolojik nedenlere bağlı reaktif ve klonal trombositozlar görülebilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Trombositoz nedenleri

Klonal Trombositoz
Esansiyel trombositoz
Polisitemia Vera
Kronik Miyeloid Lösemi
Primer Miyelofibrozis
Atipik kronik miyeloid lösemi
MDS (5q sendromu)
Kronik miyelomonositik lösemi
Myelodisplastik/Miyeloproliferatifkanserler(sınıflandırılmayan)
Reaktif Trombositoz
Akut kanamalar
Demir eksikliği anemisi
Hemolitik anemiler
Yanıklar
Miyokard infarktüsü
Travmalar
Cerrahi müdahale
Tüberküloz
Akut pankreatit
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Rebound etkisi (Trombositopeninin düzelme fazı)
Aspleni, Splenektomi
Enfeksiyonlar
Metastatik kanserler
İlaçlar (Vinkristin, epinefrin, glukokortikoidler, ATRA,i,IL-6 vb)
Romatolojik hastalıklar
Vaskülitler
Ailesel Trombositoz

2.3.2.1 Reaktif trombositoz

Trombositler akut faz reaktanları oldukları için sistemik enfeksiyon, inflamasyon, kanama ve kanser gibi değişik birçok durumda artarlar. Trombosit sayısındaki yüksekliğin derecesi klonal ile reaktif trombositozu tam olarak ayırt edemez. Reaktif trombositozlarda artmış trombosit sayısı kronik miyeloproliferatif veya miyelodisplastik bozukluklar dışındaki nedenlere bağlıdır. Reaktif trombositozlar tablo 4'de gösterilen birçok duruma ve hastalığa bağlı olarak görülebilir. Reaktif trombositozlarda trombositoz genellikle akut başlangıçlı ve geçicidir. Reaktif trombositoza genellikle alta yatan hastalığın semptom ve bulguları eşlik eder. Reaktif trombositozlarda trombosit sayısı neden olan durumun ortadan kalkması ile normale döner ya da normale dönmesi beklenir. Reaktif trombositozlar klonal trombositozlardan daha sık olarak tespit edilir. Reaktif trombositozlarda trombosit sayısı genellikle 1.000.000/ μ L'nin altındadır. Bununla birlikte Buss ve arkadaşlarının 280 aşırı trombositozlu (trombosit sayısı>1.000.000/ μ L) hastada yaptıkları çalışmada, % 82'inde (231 hasta) reaktif trombositoz, %14'inde (38 hasta) miyeloproliferatif hastalık ve %4'ünde (11 hasta) ise etyolojik neden bulunamadığını rapor etmişlerdir (42). Tefferi ve arkadaşları 1994 yılında yayınladıkları çalışmalarında trombositozların %70'i reaktif, %22'si klonal, %8'i ise ikisinin kombinasyonu şeklinde olduğunu bildirmişlerdir (43). Bu çalışmada en sık reaktif trombositoz nedeni enfeksiyonlar olduğu raporlanmıştır. Bir diğer çalışmada ise Griesshammer ve arkadaşları 732 trombositozlu hastada saptanan trombositozun % 87.7'sinin (643 hasta) reaktif trombositoz, %12.3'ü (89 hasta) ise miyeloproliferatif hastalıklara bağlı olduğunu bildirmişlerdir (44). Aydoğan ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış olduğu 2000 trombositozlu hastayı kapsayan daha geniş bir çalışmada ise hastaların 1934'ünde (% 96.7) trombositozun reaktif nedenlere bağlı olduğunu bildirdiler (45). Reaktif trombositozlar tablo 4'te belirtildiği gibi birçok nedene bağlı oluşsada, erişkinlerde yapılan bir çalışmada reaktif trombositoz nedenlerinin %75'inden fazlasını başta enfeksiyonlar olmak üzere doku hasarı, kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanserlerin oluşturduğu bildirilmiştir (46). Reaktif trombositozların klinik davranış ve tedavi stratejileri klonal trombositozlardan farklı olduğu için ayırıcı tanının yapılması çok önemlidir.

Başta enfeksiyon, inflamasyon, kanserler ve doku hasarları olmak üzere çeşitli sitokinler ve lenfokinlerin seviyeleri reaktif trombositoz yapan durumlarda artar. Bu

sitokinler interlökin-6 IL-1,IL-4, trombopoetin, interferon-gamma (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör-alfa'yı (TNF α) kapsar (47).

Bu sitokinlerden reaktif trombositozda rol oynadığına dair en ikna edici kanıtlar IL-6 ve IFN- γ 'ye aittir. IL-6 karaciğerden trombopoetin yapımını uyarır (48,49).

Çeşitli klinik ve laboratur gözlemler IL-6'nın reaktif trombositoz patogenezinde ki rolünü desteklemektedir. Tefferi ve arkadaşları reaktif trombositoz ile klonal trombositozlu hastalarda IL-6 seviyelerinin ayırıcı tanıdaki değerini araştırmışlardır. Bu çalışmada klonal trombositozlu tüm vakalarda IL-6 seviyesi ölçülemeyecek kadar düşük iken reaktif trombositozlu ve reaktif trombositoz ile klonal trombositozun birlikte olduğu vakaların %66'sında artmış olarak saptanmıştır (43). Klonal bir sebep aramadan önce reaktif nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Reaktif trombositozu olan hastaların trombosit düşürücü ya da anti-trombosit ilaçlar kullanması genel olarak önerilmez. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi parametreler alta yatan bir inflamasyon / enfeksiyona bağlı reaktif trombositozu göstermesi açısından önemlidir.

2.3.2.2 Klonal Trombositoz

Klonal trombositozlar Tablo 4'te gösterildiği gibi değişik neoplastik hastalıklara bağlı oluşabilir. Miyeloproliferatif hastalıklar kemik iliğinde yer alan hematopoetik kök hücrenin klonal hastalığıdır ve bir ya da birden fazla dizinin (granulositik, eritrositik ve megakaryositik) aşırı üretimi ile karakterizedir (50). Klasik miyeloproliferatif hastalıklar; Philadelphia kromozomu pozitif kronik myeloid lösemi (KML) ve Philadelphia kromozomu negatif olan polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrosten (PMF) oluşur. Bunların dışında klonal trombositozlar atipik kronik myeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom (5q- sendromu), kronik miyelomonositik lösemi ve myelodisplastik / miyeloproliferatif (sınıflandırılmayan) hastalıklarda da görülebilir (51,52,53).

Multipotent hematopoietik kök hücre hastalığı olan kronik miyeloproliferatif neoplaziler belirli ortak özellikleri paylaşırlar. Bu hastalarda, kemik iliği hipersellülerdir, görünürde uygun veya patolojik bir uyarı olmaksızın kanın şekilli elemanlarından bir ya da daha çoğu aşırı üretilir, başta karaciğer ve dalak olmak üzere hematopoez bir veya daha fazla ekstramedüller bölgeyi tutabilir. Polimorfik gen çalışmalarında bozuklukların klonal olduğu gösterilebilir (54-56). Klonal trombositozlu hastalarda mortalite ve morbidite de rol oynayan faktörlerin başında trombotik ve

hemorajik olaylar gelir. Ayrıca miyeloproliferatif hastalıklarda akut lösemiye transformasyon veya kemik iliğinde fibrozis gelişimi de gözlenir. Esansiyel trombositoz hastalarında tanısal laboratuvar bulgusu trombosit yüksekliğidir. Tanı süresince periferik kanda trombosit sayısının sürekli olarak $\geq 450.000/\mu\text{L}$ olması gerklidir. Kemik iliğinde megakaryositik dizinin hakimiyetine bağlı olarak, büyük olgun megakaryositlerin sayısında artma gözlenen ET hastalarının ancak %50'inde Janus kinase 2 (JAK2^{V617F}) pozitif bulunur. Hastaların anamnezinde vazomotor ve trombohemorajik semptomların olması ayrıca fizik muayene bulgusu olarak splenomegali ve akral eritem varlığı ET tanısını düşündürmesi yönünden önemlidir. Bununla birlikte ET tanısı konulması diğer klonal ve reaktif trombositoz yapan nedenlerin ekarte edilmesi şarttır. Klonal trombositoz yapan önemli hastalıklardan biri KML'dir. KML miyeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığı olup, erişkin lösemilerinin % 15'ini oluşturur. KML'de 9 ve 22. kromozomlar arasındaki resiprokal translokasyonu sonucu Philadelphia kromozomu oluşmaktadır. KML hastalarının yaklaşık % 35'inde klonal trombositoz görülür (57).

PV eritropoezi regüle eden mekanizmalardan bağımsız olarak eritrosit üretiminde artış ile kendini gösterir ve sıklıkla miyeloid hücrelerde ve trombositlerde artış görülür. PV tanısı için artmış hemoglobin değeri (erkek >18.5 g/dL veya kadın >16.5 g/dL) ve JAK 2 pozitifliği gerekir (58).

PV'da klonal trombositoz yaygın bir bulgudur ve hastalarının yaklaşık % 50'sinde saptanmaktadır (59,60).

PMF diğer miyeloproliferatif hastalıklar arasında görülme sıklığı daha azdır. PMF kliniği splenomegali, hepatomegali ve ekstramedüller hematopoez ile karakterizedir. Tanı sırasında PMF hastalarının % 13-50'sinde trombositoz görülürken, hastalığın progresyonunda trombositopeni öne çıkmaya başlar (61,62).

PM hastalarını % 43-57'sinde tanı sırasında JAK 2 mutasyonu saptanır (63). Klonal trombositoz yapan bir diğer hastalık 5q- sendromudur. MDS hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturan 5q- sendromu makrositik anemi ve normal veya yüksek trombosit sayısı ile seyredir.

2.3.2.3 Ailesel Trombositoz

Ailesel trombositoz otozomal dominant geçişli heterojen bir hastalıktır. Trombopoetinin aşırı üretimi söz konusudur. Ailesel trombositoz hastalarında trombotik ve vasküler komplikasyonlar görülebilir (64).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Temmuz 2009 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, erişkin hematoloji kliniği'nde prospektif olarak yapıldı. Çalışmada demir eksikliği anemisine bağlı reaktif trombositoz gelişen hastalarda *H.pylori* sıklığı araştırıldı. Çalışmaya 17 yaş ve üzerindeki demir eksikliği anemisi tanısı konulan ve trombositozu olan toplam 30 hasta ve 30 kontrol grubu alındı. Çalışmanın kontrol grubu DEA olan ancak reaktif trombositozu olmayan hastalardan oluşturuldu. Hemogloblin değerinin kadınlarda 12g/dL ve erkeklerde 13g/dl'nin altında olması anemi olarak kabul edildi. Çalışmadaki tam kan sayımlarının tümü Beckman Coulter LH 780 (California, USA) Analyzer cihazında çalışıldı. Serum ferritin düzeyinin 15 µg/L'nin altında olması düşük olarak kabul edildi. Çalışmadaki serum ferritin düzeyleri SIEMENS İMMULİTE 2000 marka cihaz ile çalışıldı. Hastalara DEA tanısı hemogloblin değerinin kadınlarda <12g/dL, erkeklerde <13g/dL'nin altında olması ile birlikte serum ferritin düzeyinin 15 µg/L'nin altında olması ile konuldu. Reaktif trombositoz ise tam kan sayımında trombosit değeri 400.000/µL'den yüksek olması olarak kabul edildi. Hastalara ve kontrol grubunun tümüne tanı sırasında periferik yayma incelemesi yapıldı. Ayrıca serum demiri ve demir bağlama kapasitesi çalışıldı. DEA ayırıcı tanısı için bazı hastalara serum vitamin B12 düzeyi, folat düzeyi ve hemogloblin elektroforezi yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların kronik hastalık anemisi, megaloblastik anemisi ve talasemilerin ayırıcı tanısı yapıldı. Çalışmaya DEA'ne ek olarak kronik hastalık, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği ve talasemi gibi ikincil bir anemisi olan hastalar ve son 6 ay içerisinde demir tedavisi ve/veya *H.pylori* eradikasyon tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca myoma

uteri, mide cerrahisi ve gastrointestinal sistemden aşikar kanamaya bağlı DEA gelişen hastalar çalışmaya alınmadı. Trombositozun ayırıcı tanısında diğer bilinen reaktif ve klonal trombositoz nedenleri ekarte edildi. Çalışmaya alınan hastaların tümüne tanı sırasında üre nefes testi yapıldı. Çalışmada re nefes testi en az 6 saat açlık sonrasında 37 kBq, C-14-re kapsülü (Kimberly-Clark, GA, USA) 20 ml su ile oral yoldan verildikten 15-30 dk. sonra, Headway (Shezhen Zhonghe Headway Bio-Sci & Tech Co. China) breath card'a 3 dakika civarında fletilerek, üfleme kartı üzerindeki renk skalasının sarıdan, portakal rengine dönmesi sonrasında üfleme kartları Headway *H.pylori* dedektöründe (model: HUBT 20A) kantitatif olarak okutuldu.

Biyoistatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde Statistical PackageforSocialSciences (SPSS) version15.0for Windows istatistiksel yazılımı kullanıldı. Nicel değerışkenlere ilişkin veriler aritmetik ortalama \pm Standart Sapma(SD) ile,nitel değerışkenlere ilişkin veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Nicel değerışkenlerin normal dağılım gösterdiği ShapiroWilk normallik testi ile saptandı ($p>0.05$). Nicel değerışkenlerin karşılaştırılmasında unpaired t testi, nitel değerışkenlerin karşılaştırılmasında pearson Ki-Kare analizi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Üniversite Etik Kurulunun onayı alındı (Protokol No: 2009/h). Çalışma öncesinde tüm çalışma ve kontrol grubu hastalarının sözel ve /veya yazılı olarak izni alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya DEA'ne bağlı reaktif trombositozu olan 30 kişi (araştırma grubu) ve DEA olan ancak trombositozu olmayan 30 kişi (kontrol grubu) olmak üzere toplam 60 kişi alındı. Araştırma grubunun 26'sı kadın (% 86.7) ve 4'ü erkek (% 13.3), kontrol grubunun ise 29'u kadın (% 96.7) ve 1'i erkekten (% 3.3) oluşmaktaydı. Araştırma grubunun yaş ortalaması 36±12 yıl (21-72 yıl) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 34±11 yıl (17- 64 yıl) olarak bulundu. Eritrosit parametreleri; ortalama eritrosit sayısı araştırma grubunda $4.5 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6 / \mu\text{L}$, kontrol grubunda $4.2 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6 / \mu\text{L}$ ($p=0.02$), ortalama hemoglobin araştırma grubunda 9.5±1.4 g/dL, kontrol grubunda 9.9±1.6 g/dL ($p=0.25$), ortalama hematokrit araştırma grubunda 30.7±3.7, kontrol grubunda 30.2±4.2 ($p=0.64$), ortalama MCV araştırma grubunda 66.8±10.5 fl, kontrol grubunda 71.7±8.7 fl ($p=0.05$), ortalama MCH araştırma grubunda 21.3 ±4.0 pg, kontrol grubunda 23.4±3.5 pg ($p=0.04$), ortalama MCHC araştırma grubunda 30.8±1.4 g/dL, kontrol grubunda 23.4±3.5 g/dL ($p=0.0001$), ortalama RDW araştırma grubunda 19.5±2.7 %, kontrol grubunda ise 17.9±2.1 % ($p=0.1$) olarak bulundu. Ortalama lökosit sayısı araştırma grubunda $7.300 \pm 2.000 / \mu\text{L}$ iken kontrol grubunda $6.500 \pm 2.100 / \mu\text{L}$ ($p=0.15$) olarak saptandı.

Trombosit parametreleri; ortalama trombosit sayısı araştırma grubunda $454.600 \pm 57.000 / \mu\text{L}$, kontrol grubunda $270.000 \pm 56.400 / \mu\text{L}$ ($p=0.0001$), ortalama PCT araştırma grubunda 0.35±0.06 %, kontrol grubunda 0.23±0.05% ($p=0.0001$), ortalama PDW araştırma grubunda 16.9±0.9 fl, kontrol grubunda 17.0±1.0 fl ($p=0.71$), ortalama MPV araştırma grubunda 7.8±1.0 fl, kontrol grubunda ise 8.6±1.1 fl ($p=0.002$) olarak bulundu. Demir parametreleri ise; ortalama serum demiri araştırma grubunda 18.0±15.2 µg/L, kontrol grubunda 19.3±13.6 µg/L ($p=0.73$), ortalama UIBC araştırma grubunda

445.2±89.5µg/L, kontrol grubunda 406.3±74.4 µg/L (p=0.07), ortalama ferritin araştırma grubunda 6.6±3.6 ng/ml, kontrol grubunda 7.2±3.8 ng/ml (p=0.54) olarak tespit edildi.

H.pylori pozitifliği araştırma grubunun 20 tanesinde pozitif (% 66.7) 10 tanesinde negatif (%33.3), kontrol grubunun 22 tanesinde pozitif (%73.3) 8 tanesinde negatif (% 26.7) olarak olarak bulundu. İstatistiksel olarak her iki grup arasında *H.pylori* pozitifliği açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0.573). Çalışma ve kontrol grubunun parametrelerinin karşılaştırılması tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubu ve kontrol grubu parametrelerin karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş/yıl	36 ± 12	34 ± 11	
WBC/µL	7.300 ±2.000	6.500 ± 2.100	p=0.15
RBC x10 ⁶ /µL	4.5 ± 0.4	4.2 ± 0.4	p=0.02
Hgb (g/dL)	9.5 ± 1.4	9.9 ± 1.6	p=0.25
Hct (%)	30.7 ± 3.7	30.2 ± 4.2	p=0.64
MCV(fl)	66.8 ± 10.5	71.7 ± 8.7	p=0.05
MCH(pg)	21.3 ± 4.0	23.4 ± 3.5	p=0.04
MCHC(g/dL)	30.8 ± 1.4	23.4 ±3.5	p=0.0001
Trombosit/µL	454.600±57.100	27.000 ± 56.400	p=0.0001
PCT(%)	0.35 ± 0.06	0.30 ± 0.05	p=0.0001
PDW	16.9 ± 0.9	17.0 ± 1.0	p=0.71
MPV(fl)	7.8 ± 1.0	8.6 ± 1.1	p=0.002
RDW(%)	19.5 ± 2.7	17.9 ± 2.1	p=0.1
Demir(µg/L)	18.0 ± 15.2	19.3 ± 13.6	p=0.73
UIBC(µg/L)	445.2 ± 89.5	406.3 ± 74.4	p=0.07
Ferritin (ng/ml)	6.6 ± 3.6	7.2 ± 3.8	p=0.54
<i>H.pylori</i> (+)/(-)	20(+)/ 10 (-)	22 (+)/ 8 (-)	p=0.573

5. TARTIŞMA

Trombositozlar neden olan etkenlerine göre reaktif ve klonal olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılırlar. Bunun dışında nadiren ailesel geçişli trombositozlar da bildirilmektedir. Klonal trombositozların iyi bilinen nedenlerini miyeloproliferatif hastalıklar ve bazı miyelodisplastik sendromlar oluşturmaktadır. Reaktif trombositozları ise enfeksiyonlar, doku hasarlanmaları, kanserler ve inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere demir eksikliği anemisi, çeşitli ilaçlar, splenektomi ve hemoliz gibi değişik birçok nedene bağlı oluşabilmektedir (44,46). Kronik myelositik lösemide olduğu gibi klonal trombositozla neden olan hastalıkların çoğunda ilaç tedavisi ve hasta takibi ömür boyu sürdürülür. Klonal trombositozlu hastalarda trombotik olaylar, morbidite ve mortalite nedenlerinin ilk sıralarında yer almaktadırlar. Reaktif trombositozlarda ise trombositoz genellikle kendi kendini sınırlar ve trombosit sayıları klinik tablonun düzelmesi ile normale döner. Bununla birlikte splenektomi gibi reaktif trombositozla neden olan bazı durumlarda trombositozun uzun yıllar devam edebileceği akılda tutulmalıdır. Reaktif trombositozlu olgularda klonal trombositozun aksine, trombositozla bağlı trombotik olaylar nadir olarak görülür. Bizim çalışma hastalarımızın tıbbi öyküsünde geçirilmiş veya takiplerinde tespit edilmiş trombotik herhangi bir olay gözlenmedi. Reaktif trombositozun kliniğe yansması başlıca iki açıdan önem taşır. Bunlardan birincisi klonal trombositozla ayırıcı tanısı diğeri ise nadiren de olsa trombotik olaylara yol açabilmesidir.

Erişkinlerde en sık görülen anemilerin başında demir eksikliği anemisi gelmektedir. Demir eksikliği anemisi birçok nedene bağlı oluşabilmektedir. İyi bilindiği gibi premenopozal kadınlarda aşırı adet kanamaları DEA'nin en sık nedenini oluşturmaktadır. Postmenopozal kadınlarda ve erişkin erkeklerde ise gastrointestinal

sistemden olan kronik kanamalar DEA'lerin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. GİS'ten olan bu kronik kanamaların belirli bir kısmında neden GİS malignensileridir. Postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde bu oran % 6-23 iken premenopozal kadınlarda bu oran % 0-6 oranında rapor edilmektedir (65). Tanı alanındaki gelişmelere rağmen demir eksikliği anemilerinin % 29-47'sinde neden olan etken saptanamamaktadır (66). DEA'lerde gastrointestinal sistemden çeşitli nedenlere bağlı olan bu kayıplar dışında tablo 2'de belirtilen birçok farklı etyolojik faktör de mevcuttur. Bu etyolojik faktörler arasında bulunan *H.pylori* ilgi çekmeye devam etmektedir. Son yıllarda giderek artan araştırmalar *H.pylori* ile ilgili bilgi birikimimizde önemli artışlar sağlamıştır. *H.pylori*'nin demir eksikliği anemisi yanında, ürtiker, idiyopatik trombositopenik purpura, büyüme geriliği, gastritis, MALT lenfoma, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve astım gibi birçok hastalığın etiolojisinde de rol oynayabileceği bildirilmektedir (7-13,37). Premenopozal kadınların ve çocukların *H.pylori*'ye bağlı DEA gelişimine daha yatkın oldukları bildirilmektedir. *H.pylori* ile enfekte hastalarda demir eksikliği ve DEA riski artmaktadır. DEA gelişme riski *H.pylori* enfeksiyonunda 2.8 kat artmaktadır (9). *H.pylori*'nin DEA'lerinde oral demir tedavisine refrakterliğine neden olabileceği, bu hastalarda DEA'nin *H.pylori* tedavisi ile düzelebileceği bildirilmektedir (13). *H.pylori*, demiri kendi metabolizmasında kullanmak dışında; (I) Mide asit sekresyonunun baskılanması, (II) Kronik eroziv gastritis ve (III) Gastrik mukozadan demirin sekestrasyonu gibi farklı mekanizmalarla DEA'sine neden olduğu bildirilmektedir (7,8,10-12,37).

Çalışmamızda reaktif trombositozlu DEA ile reaktif trombositozu olmayan DEA hastaları arasında *H.pylori* sıklığı açısından anlamlı fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ancak bu iki grup arasında *H.pylori* sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Çalışmamızı planlarken reaktif trombositozu olan DEA hastalarımızda *H.pylori* pozitifliğinin, reaktif trombositozu olmayan DEA hastalarına göre daha fazla olabileceğini düşünmüştük. Bu düşüncemizin temelinde enfeksiyonların en sık reaktif trombositoz yapan nedenlerin içerisinde yer alması yatmaktadır. Erişkinlerde reaktif trombositoz nedenlerinin %75'inden fazlasını başta enfeksiyonlar olmak üzere doku hasarı, kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanserler oluşturmaktadır (44,46). Erişkinlerde olduğu gibi çocukluk döneminde de reaktif trombositozların önemli bir kısmı (% 37-78) bakteriyel ve viral enfeksiyonlara bağlı oluşur. Solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere (%60-80) gastrointestinal ve üriner sistem

enfeksiyonları çocukluk dönemindeki en sık reaktif trombositoz nedenleridir (67). Santhosh-Kumar ve arkadaşları tarafından 777 trombositozlu erişkin hastada yapılan çalışmada enfeksiyonların % 21.9 ile en sık reaktif trombositoz nedeni olduğunu rapor etmişlerdir (45). Ülkemizde Aydoğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2000 trombositozlu hastayı kapsayan daha geniş bir çalışmada ise hastaların 1934'ünde (% 96.7) trombositozun reaktif nedenlere bağlı olduğunu bildirdiler (45). Yaş aralığının 16-94 yıl olduğu bu çalışmada trombositozlu hastaların yarısında (%50.1) reaktif trombositoz nedeninin enfeksiyonlar olduğu rapor edildi (45). Trombositopoez oldukça karışık sitokin ortamında gerçekleşir. Trombosit üretiminin primer düzenleyicisi trombopoetin'dir (68,69). Bununla birlikte interlökin (IL) -1, IL-4, IL-6, IL-11 ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerinde trombositopoezde önemli rolleri vardır (70-78). Bu sitokinlerden bir çoğu aynı zamanda inflamatuvar cevap da rol oynarlar. Reaktif ve klonal trombositozların değerlendirildiği bir çok çalışmada reaktif trombositozlu hastalarda başta IL-6 olmak üzere bir çok sitokin dolaşımdaki seviyeleri artarken, klonal trombositozlu hastalarda bu artış gözlenmemiştir (43,70,73,75,78). Dolaşan sitokinlerin tanısız açıdan kullanımındaki zorluklardan biri sitokin seviyelerinin trombositozdan önce yükselmesi ve trombositoz oluştuğunda normale gelmesi ya da normale yaklaşmasıdır (76). Dolaşımdaki trombopoetin seviyesinin ise klonal ve reaktif trombositoz ayırımında sonuçları tutarlı değildir ve bu ayırimda katkısı azdır (74,76,77,79-81). CRP, ferritin ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanlarının klonal trombositozların aksine reaktif trombositozlarda artmaları ayırıcı tanıda önemlidir (43,70). Ayrıca trombositozlu hastalarda ferritin ve diğer demir parametrelerinin çalışılması reaktif trombositozun değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

DEA reaktif trombositozun önemli nedenlerinden birisini oluşturur ve son yıllardaki yayınlarda DEA tanısı sırasında reaktif trombozitoz görülme sıklığının % 13.3- 27.9 olarak bildirilmektedir (18,19).

DEA görülen trombosit yükselmeleri genellikle hafif derecedir (82). Bununla birlikte literatürde DEA'sinde nadir de olsa aşırı derecede yüksek trombosit (trombosit >1.000.000/ μ L) değerlerinin görüldüğünü rapor eden yayınlar da vardır (20). DEA'nde trombositozların reaktif ve klonal trombositoz yapan nedenlerle ayırıcı tanısının iyi yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda hastaların ferritin ve diğer demir parametrelerinin önemi büyüktür. DEA'lerinde görülen reaktif trombositozların diğer

klirik önemi ise hem çocuklarda hem de erişkinlerde çeşitli trombotik olaylara neden olmalarıdır (83-94). Bununla birlikte nadir de olsa DEA hastalarında normal trombosit sayılarında da trombotik olaylar bildirilmektedir (95). Halen DEA’inde oluşan reaktif trombositozların patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Akan ve arkadaşları tarafından reaktif trombositozlu DEA hastalarının serum IL-6, IL-11 ve TPO seviyelerinin, normal trombosit değerleri olan DEA hastalarına göre anlamlı değişiklik göstermediği bildirilmiştir (96). Bu çalışmada sitokin seviyelerinin demir tedavisi ve trombositozun düzelmesi ile değişiklik göstermemesi, bu sitokinlerin DEA’si ile ilişkili trombositozda önemli rolü olmadığını ortaya koymaktadır (96). Ayrıca bu çalışmada eritropoetin düzeyi anlamlı olarak hem trombositozu olan hemde olmayan DEA hastalarında yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmalarda eritropoetin uygulaması ile sağlıklı kontrollerde ve kronik böbrek hastalarında değişik derecelerde trombositoz oluştuğu bildirildi (97,98).çalışmalarda eritropoetin uygulandıktan sonraki 5 gün içerisinde ferritin seviyesinden bağımsız olarak trombosit sayılarında artış yapması, eritropoetin demir depolarından bağımsız trombosit sayılarında artış yapan muhtemel bir rolünün olduğunu göstermektedir (97,98).Eritropoetine bağlı trombosit artışının, eritropoetin resöptörü ile trombopoetin reseptörü arasındaki homoloji ile ilgili olduğu ileri sürülse de, in vitro çalışmalarda eritropoetin ile trombopoetin reseptörü arasında doğrudan bir ilişkinin olmadığı gösterildi (99,100).

Bu alışmamızda ana hipotez “madem ki enfeksiyonlar en önemli reaktif trombositoz nedenlerinin başında geliyor, acaba *H.pylori* enfeksiyonları ile DEA’inde görülen trombositoz arasında bir ilişki var mı?” sorusuna cevap aramaktı. Ancak alışmamızda DEA’inde görülen reaktif trombositoz ile *H.pylori* pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu sonuçlarımızı başlıca iki şekilde açıklamak mümkün olabilir. Bunlardan birincisi çalışma grubumuzun sayısının az olması ile ilişkili olabilir. İkincisi ise, *H.pylori* ’nin midede lokal enfeksiyonunun reaktif trombositozu oluşturan muhtemel mekanizmaları etkileyememesi ile ilişkili olabileceği düşünöldü.

Sonuç olarak; alışmamızda DEA’de görülen reaktif trombositozun etiyolojisinde *H.pylori* enfeksiyonunun rol oynamadığı görölmüştür. Bununla birlikte bu konuda kesin kanaate varmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Trombositozlar etiyolojilerine göre klonal ve reaktif olmak üzere iki ana kısma ayrılır. Klonal trombositozlar neoplastik hastalıklara baēlı olurken, reaktif trombositozlar baēta enfeksiyonlar olmak üzere deēiēik birçok nedene baēlı olur. DEA'de reaktif trombositoz yapan önemli nedenler arasında yer almaktadır. DEA'de görülen reaktif trombositozun halen patofizyolojisi tam olarak anlaēılamamıētır. *H.pylori* 'nin deēiēik mekanizmalarla DEA'ne neden olduēu bildirilmektedir. Bu alıēmada bir enfeksiyöz etken olan *H.pylori* 'nin DEA'de görülen reaktif trombositozların üzerine etkisini araētırdık. alıēmamızda *H.pylori* 'nin DEA hastalarında görülen reaktif trombositozun patofizyolojisinde rol oynadıēı gsterilememiētir. Ancak bu bulgularımızın daha geniē alıēmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

Bu çalışma DEA'de görülen reaktif trombositozlu hastalarda *H.pylori* 'nin sıklığını incelemek amacı ile yapıldı. Çalışmaya DEA'sine bağlı reaktif trombositozu olan 30 hasta ve DEA olan ancak reaktif trombositozu olmayan 30 hasta alındı. Hastalara DEA tanısı hemoglobin değerinin kadınlarda <12 g/dL, erkeklerde <13g/dL'nin altında olması ile birlikte serum ferritin düzeyinin 15 µg/L'nin altında olması ile konuldu. Reaktif trombositoz ise tam kan sayımında trombosit değerinin 400.000 /µL'den yüksek olması olarak kabul edildi. *H.pylori* pozitifliğine üre nefes testi ile bakıldı. *H.pylori* pozitifliği araştırma grubu hastalarının 20'sinde (% 66.7) kontrol grubunun ise 22 tanesinde pozitif (%73.3) olarak bulundu, sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.573). Çalışmamızda *H.pylori* 'nin DEA hastalarında görülen reaktif trombositozun patofizyolojisi üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. Ancak kesin kanaate varmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, *Helicobacter pylori*, reaktif trombositoz

8. SUMMARY

The aim of this study was to examine the frequency of *Helicobacter pylori* in patients with reactive thrombocytosis, which is seen in iron deficiency anemia (IDA). Thirty patients with reactive thrombocytosis due to IDA and 30 patients with IDA but not having reactive thrombocytosis were included in this study. Diagnosis of IDA was made by both hemoglobin value <12 g / dl in women (<13 g / dl in men) and by serum ferritin <15 mg / L. Reactive thrombocytosis was considered to exist as the platelet count higher than 400 000 micro / L in complete blood count. *H. pylori* positivity was determined by urea breath test. *H. pylori* positivity was in 20 (66.7%) patients of the study group and 22 (73.3%) patients in the control group, respectively, however the results were not statistically significant ($p = 0.573$). In our study, *H. pylori* has no effect on the pathophysiology of reactive thrombocytosis which is seen in IDA patients. In addition, large-scale studies are needed to come to conclusive decision.

Key words: Iron deficiency anemia, *Helicobacter pylori*, reactive thrombocytosis

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
2. Mims MP, Prchal JT. Divalent metal transporter 1. *Hematology*. 2005 Aug;10(4):339-345.
3. Ganz T. Heparin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18 (2): 171-182.
4. Navab Farhad, and Rhonda K. Yantiss. Case 5-2001 — A 52-Year-Old Man with Chronic Anemia and Sudden Severe Abdominal Pain *N Engl J Med* 2001; 344:510-517.
5. 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.
6. Clark SF. Iron deficiency anemia *Nutrition in Clinical Practice* April/May 2008;23(2).
7. 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.
8. Cardamone M, Alex G, Harari MD, Moss WP, Oliver MR. Severe iron-deficiency anaemia in adolescents: consider *H.pylori* infection. *J Paediatr Child Health*. 2008 ;44(11):647-650.
9. Muhsen K, Barak M, Henig C, Alpert G, Ornoy A, Cohen D. Is the association between *H.pylori* infection and anemia age dependent?. *Helicobacter*..2010 Oct;15(5):467-472.
10. Lee JH, Choe YH, Choi YO. The expression of iron-repressible outer membrane proteins in *Helicobacter pylori* and its association with iron deficiency anemia *Helicobacter*. 2009 Feb;14(1):36-39.
11. Shimizu T, Kusugami K, Ina K, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastric ulcer exhibits enhanced mucosal chemokine activity at the ulcer site. *Digestion* 2000; 62:87-94.

12. Lee JH, Choe YH, Choi YO. The expression of iron-repressible outer membrane proteins in *H.pylori* and its association with iron deficiency anemia. *H. 2009*;14(1):36-39.
13. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *H.pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med 1999*;131:668-72.
14. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol. 2009*;25(2):122-128.
15. 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
16. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica 2008*; 93:90–97.
17. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte haemoglobin content. *Am J Hematol 2008*; 83:307–310.
18. Kuku I, Kaya E, Yologlu S., Gokdeniz R., Baydin A, “Platelet counts in adults with iron deficiency anemia,” *Platelets*, 2009;20(6):401–405.
19. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z, Senturk T. Platelet parameters in women with iron deficiency anemia. *J Natl Med Assoc. 2006 March*; 98(3): 398–402.
20. Nagai T, Komatsu N, Sakata Y, Miura Y, Ozawa K Iron deficiency anemia with marked thrombocytosis complicated by central retinal vein occlusion. *Intern Med 2005*; 44:1090–1092.
21. Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics. 2007 Nov*;120(5):1053-1057.
22. Samir P. Desai MD. *Clinician’s Guide to Laboratory Medicine 2nd Edition*. Sana Isa-Pratt MD 61.
23. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology 1991*; 100: 1495-1501.

24. Forman D. The prevalence of *H.pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:71-76.
25. Megraud F. Epidemiology of *H.pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:73-88
26. Özden A, Dumlu S, Soylu K ve ark. *H.pylori* enfeksiyonunun ülkemizde sero epidemiyolojisi. *Gastroenteroloji* 1992;3:664-668.
27. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter Pylori*. In Feldman M, Scharschmidt and Sleisenger (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*. Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2004:732-745
28. Bhattacharjee M, Bhattacharjee S, Gupta A, Banerjee RK. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in *H. pylori*-mediated and nonmediated gastric ulcer. *Free Radic Biol Med* 2002;32:731-743
29. Marshall B. *H.pylori* 20 years on. *Clin Med*. 2002 Mar-Apr; 2(2):147-52.
30. Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:22-31.
31. Pacifico L, Anania C, F Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *H.pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010; 16(41):5181-5194.
32. Makola Di Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:548-558.
33. Graham JR. *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? *Lancet* 1995;345:1095-1097.
34. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:43-57.
35. İsrail DA, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*- induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1271-1290.
36. Go MF, Crow SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:649-671.
37. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, Finci R, Yalçın A. *Helicobacter pylori*--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000 May 8;160(9):1349-1353.

38. Nurden P, Paujol C, Nurden AT. The evaluation of megakaryocytes to platelets. In: Baillere's Clinical Hematology. Megakaryocytes and Platelet Disorders. Caen JP, Han ZC ed. London, WB Saunders Comp. 1997; 1-29.
39. Wendling F, Maraskovsky E, Debili N. C-Mpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis. *Nature* 1994;369:571-574.
40. Long MW, Hoffman R. Thrombocytopoiesis. In *Hematology Basic Principles and Practice*. Ed: Hofman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ. New York Churcill Livingstone 2000;245-259.
41. Rodgers GM, Bithell TC. The diagnostic approach to the bleeding disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Egypt, Williams and Wilkins. 1999;1563-1564.
42. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, et al. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med* 1994; 96:247-253.
43. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR SO. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med*. 1994;97(4):374.
44. Griesshammer M, M. Bangerter, T. Sauer, R. Wennauer, L. Bergmann, and H. Heimpel, "Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count," *Journal of Internal Medicine*, 1999;245(3):295-300.
45. Aydoğan T, Kanbay M, Alici O, Kosar A. Incidence and etiology of thrombocytosis in an adult Turkish population. *Platelets*, August 2006; 17(5): 328-331.
46. Santhosh-Kumar C R. Yohannan M D., Higgy KE, Al-Mashhadani S A, "Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients," *Journal of Internal Medicine*, 1991;229(6):493-495.
47. Ishiguro A, Ishikita T, Shimbo T, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in Kawasaki disease. *Thromb Haemost* 1998;79:1096-1100.
48. Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev* 1996;16:87-109.

49. Takagi M, Egawa T, Motomura T, et al. Interleukin-6 secreting pheochromocytoma associated with clinical markers of inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:507–509.
50. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-1464.
51. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organisation classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302.
52. Tefferi A, Gilliland DG: Classification of myeloproliferative disorders: from Dameshek towards a semi-molecular system. *Best Pract Res Clin Haematol*. In press.2006;19:535-569.
53. Harrison CN, Bareford D, Butt N et al.Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British Journal of Haematology*.2010 ;149:352–375.
54. Kaushansky K. On the molecular origins of chronic myeloproliferative disorders:it all makes sense. *Blood*. 2005;105:4187-4190.
55. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al. Chronic myeloproliferative disorders.*Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003:200-224.
56. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemiavera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl. J Med*. 1976;295:913-916.
57. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V, et al. Clinicopathological diagnosis and differential criteria of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders by histopathology, histochemistry and immunostaining from bone marrow biopsies. *Leuk Lymphoma* 1999;33:207–218.
58. Hellmann A. Myeloproliferative syndromes: diagnosis and therapeutic options.*Pol Arch Med Wewn* 2008;118:756–760.
59. Sulai NH, Tefferi A. Why does my patient have thrombocytosis?. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26: 285–301.
60. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211–1219.
61. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V, et al. Clinicopathological diagnosis and differential criteria of thrombocythemias in various myeloproliferative

- disorders by histopathology, histochemistry and immunostaining from bone marrow biopsies. *Leuk Lymphoma* 1999;33:207–218.
62. Visani G, Finelli C, Castelli U, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990;75:4–9.
 63. Hellmann A. Myeloproliferative syndromes: diagnosis and therapeutic options. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:756–760.
 64. Fujiwara T, Harigae H, Kameoka J et al. A case of familial thrombocytosis: possible role of altered thrombopoietin production. *Am J Hematol.* 2004 Aug;76(4):395-397.
 65. James MW, Chen CM, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Nov;17(11):1197-1203.
 66. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. *N Engl J Med.* 1993;329: 1691-1695.
 67. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Thrombocytosis and thrombocytopenia in childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:456-460.
 68. Kaushansky K, “Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production, *Blood*, 1995;86(2):419–431.
 69. Kaushansky K. “Thrombopoietin and the hematopoietic stem cell,” *Blood*, 1998;92(1):1–3.
 70. Alexandrakis M. G., Passam F. H., Moschandrea I. A. et al., “Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis,” *American Journal of Clinical Oncology*, 2003;26(2):135–140.
 71. Dan K., Gomi S., Inokuchi K. et al., “Effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on megakaryocytopoiesis: mechanism of reactive thrombocytosis,” *Acta Haematologica*, 1995;93(2-4):67–72.
 72. Hamaguchi H., Takano N., Saito K., Enokihara H., Furusawa S., and Shishido H., “Interaction of monocytes and T cells in the regulation of normal human megakaryocytopoiesis in vitro: role of IL-1 and IL-2,” *British Journal of Haematology*, 1990;76(1):12–20.

73. Haznedaroglu C., Ertenli I., Ozcebe O. I. et al., "Megakaryocyte- related interleukins in reactive thrombocytosis versus autonomous thrombocythemia," *Acta Haematologica*, 1996;95(2):107–111.
74. Folman C C., Ooms M., Bart Kuenen B. et al., "The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis," *British Journal of Haematology* 2001;114(1):126–133.
75. Hollen C W., Henthorn J., Koziol JA., Burstein SA. "Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis," *British Journal of Haematology* 1991;79(2):286–290.
76. Ishiguro A., Suzuki Y., Mito M. et al., "Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections," *British Journal of Haematology* 2002;116(3):612–618.
77. Hsu HC., Tsai W. H., M. L. Jiang et al., "Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis," *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1999;134(4):392–397.
78. F.Wendling and Z. C. Han, "Positive and negative regulation of megakaryocytopoiesis," *Bailliere's Clinical Haematology* 1997;10(1):29–45.
79. Uppenkamp M., Makarova E., Petrasch S. Brittinger G., "Thrombopoietin serum concentration in patients with reactive and myeloproliferative thrombocytosis," *Annals of Hematology* 1998;77(5):217–223.
80. Cerutti A., Custodi P., Duranti M., Noris P., Balduini C. L., "Thrombopoietin levels in patients with primary and reactive thrombocytosis," *British Journal of Haematology* 1997;99(2):281–284.
81. Hou M., Carneskog J., Mellqvist U H. et al., "Impact of endogenous thrombopoietin levels on the differential diagnosis of essential thrombocythaemia and reactive thrombocytosis," *European Journal of Haematology* 1998;61(2):119–122.
82. Dan K. Thrombocytosis in iron deficiency anemia. *Intern Med* 2005;44:1025–1026.
83. Ready WK, Lowry NJ Anemia causing cerebral infarction in a child. *CMAJ* 1989;140:303–304.

84. Belman AL, Roque CT, Ancona R, Anand AK, Davis RP Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1990; 21:488–493.
85. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, Rourk MH, Vedanarayanan V, Chaffee S Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Pediatr* 1990; 117:430–432.
86. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50–53.
87. Swann IL, Kendra JR Severe iron deficiency anaemia and stroke. *Clin Lab Haematol* 2000;22:221–223.
88. Kirkham TH, Wrigley PF, Holt JM Central retinal vein occlusion complicating iron deficiency anaemia. *Br J Ophthalmol* 1971;55:777–780.
89. Knizley H Jr, Noyes WD Iron deficiency anemia, papilledema, thrombocytosis and transient hemiparesis. *Arch Intern Med* 1972;129:483–486.
90. Alexander MB Iron deficiency anemia, thrombocytosis, and cerebrovascular accident. *South Med J* 1983;76:662–663.
91. Heller DS, Pervez NK, Kleinerman J Fatal cerebrovascular thrombosis in a young woman: an unusual complication associated with hypochromic anemia and thrombocytosis following surgery. *Mt Sinai J Med* 1988;55:318–320.
92. Aoki N, Sakai T Cerebral sinus thrombosis in patients with severe iron deficiency anaemia due to myoma uteri. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;97:131–134.
93. Stehle G, Buss J, Heene DL Noninfectious thrombosis of the superior sagittal sinus in a patient with iron deficiency anemia. *Stroke* 1991;22:414.
94. Saxena VK, Brands C, Crols R, Moens E, Marien P, de Deyn PP Multiple cerebral infarctions in a young patient with secondary thrombocythemia due to iron deficiency anemia. *Acta Neurol (Napoli)* 1993;15:297–302.
95. Kinoshita Y, Taniura S, Shishido H, Nojima T, Kamitani H, Watanebe T Cerebral venous sinus thrombosis associated with iron deficiency: two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46:589–593.

96. Akan H, Güven N, Aydogdu I, Arat M, Beksaç M, Dalva K. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol.* 2000;103(3):152-156.
97. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N. et al., “Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans,” *Blood* 2000;95(9):2983–2989.
98. Kaupke CJ, Butler GC, Vaziri ND. “Effect of recombinant human erythropoietin on platelet production in dialysis patients,” *Journal of the American Society of Nephrology* 1993;3(10):1672–1679.
99. Bilic E and E Bilic, “Amino acid sequence homology of thrombopoietin and erythropoietin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency anemia,” *Journal of Pediatric Hematology* 2003;25(8):675–676.
100. Broudy VC, Lin NL, Sabath DF, Papayannopoulou T, Kaushansky K. “Human platelets display high-affinity receptors for thrombopoietin,” *Blood* 1997;89(6):1896–1904.