

수용성 트랜스페린 수용체의 농도와 염증 인자와의 관련성에 관한 연구

경상대학교 의학전문대학원 소아과학교실

김소영 · 손명희 · 염정숙 · 박지숙 · 박은실 · 서지현 · 임재영 · 박찬후 · 우향옥 · 윤희상

= Abstract =

Correlation between soluble transferrin receptor concentration and inflammatory markers

So Young Kim, M.D., Meong Hi Son, M.D., Jung suk Yeom, M.D., Ji sook Park, M.D., Eun Sil Park, M.D., Ji-Hyun Seo, M.D., Jae-Young Lim, M.D., Chan-Hoo Park, M.D., Hyang-Ok Woo, M.D. and Hee-Shang Youn, M.D.

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Purpose : The concentration of soluble transferrin receptor (sTfR) is estimated as an iron parameter to evaluate iron deficiency and iron status. The aim of our study is to evaluate the correlation between sTfR concentration and inflammatory markers and to distinguish iron deficiency anemia from anemia of inflammation.

Methods : One hundred and forty-four infants younger than two years of age who visited Gyeongsang University Hospital from 2000 to 2006 were enrolled. Patients who had hemoglobin (Hb) <11 g/dL and ferritin <12 ng/L were excluded. Routine hematologic lab, serum ferritin, sTfR, and inflammatory markers [C-reactive protein (CRP), interleukin-6, absolute neutrophil count (ANC)] were investigated.

Results : In all patients, the sTfR concentration showed a correlation with Hb, ferritin, MCV, and ANC, but not with IL-6. In multiple regression models, positive correlations were found between sTfR concentration and IL-6 ($r=0.07$) and negative correlations were found between sTfR concentration and ANC ($r=-0.117$, $P=0.033$) and MCV ($r=-0.027$, $P=0.001$).

Conclusion : sTfR concentration was influenced by inflammatory parameters. Therefore, sTfR does not appear to be a good parameter for discriminating between iron deficiency anemia and anemia of inflammation in infants. (Korean J Pediatr 2009; 52: 435-440)

Key Words : Receptor, Transferrin, Inflammation, Infant

서론

2세 미만의 영유아는 생애 첫 급성장기가 있는 시기로 철분의 요구량이 증가하여 이로 인한 철 결핍의 빈도가 높고, 철 결핍 상태의 지속은 성장 발달에 중대한 영향을 미친다^{1,2)}. 이 시기는 또한 모체로부터의 체액성 면역이 소실되어 각종 바이러스 질환 등의 급성기 질환이 호발하기 쉽다.

흔히 임상에서 철 결핍을 예측하는 인자인 혈색소 및 저장철을 반영하는 페리틴은 감염과 이로 인한 염증상태에 의해 영향을 받을 수 있는데, 감염이 있을 때 철분과 트랜스페린은 감소하고, 페리틴이 증가하게 된다³⁾. 따라서 급성 감염이 동반된 영유아에

서 철 결핍을 판단하는데는 기존의 혈색소 및 페리틴으로는 한계가 있어 철분 결핍과 염증에 의한 빈혈을 감별하는데 더 정확한 지표가 요구된다.

트랜스페린 수용체(transferrin receptor)는 체내 모든 세포의 표면에서 발견되는 것으로 혈장 트랜스페린으로부터 철분을 얻는 역할을 한다^{4,5)}. 수용성 트랜스페린 수용체(soluble transferrin receptor, sTfR)는 트랜스페린 수용체의 잘려진 일부로서 혈장 내에 존재하고 이것의 농도는 트랜스페린 수용체의 조직 내 발현 정도를 나타낸다⁶⁻⁸⁾. 트랜스페린 수용체의 발현에 관여하는 인자로는 적혈구 조절상태(망상적혈구), 체내 철분 상태(페리틴), 허혈성 반응(hemoglobin, Hb)이 있고, 세포질 내의 철분의 농도가 낮을 때 상승한다⁹⁾.

트랜스페린 수용체에 대한 초기 연구들은 트랜스페린 수용체가 염증 상태에 영향을 받지 않고, 따라서 염증에 의한 기능적 철분결핍 상태와 순수한 철결핍을 감별할 수 있다고 발표하였으나¹⁰⁻¹⁷⁾ 최근에는 염증상태 동안에 트랜스페린 수용체의 농도도 상승한다고 알려지고 있다¹⁸⁻²¹⁾.

본 연구에서는 영유아에서 염증 인자와 수용성 트랜스페린 수

Received : 12 September 2008, Revised : 20 November 2008

Accepted : 1 December 2008

Address for correspondence : Eun Sil Park, MD

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University College of Medicine, Chilamdong, Jinju, Gyeongsangnam-do, 660-702, Korea

Tel : +82. 55-750-8829, Fax : +82. 55-752-9339

E-mail : espark@snu.ac.kr

용체와의 관련성을 알아보고 수용성 트랜스페린 수용체가 철결핍 빈혈과 염증성 빈혈을 감별하는 인자로서의 유용성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2006년 6월까지 경상대학교 병원 소아청소년과를 내원한 2세 미만의 영유아 144명을 대상으로 하였다. 이들은 선행 질환이 없었던 건강한 환자들로 주로 상기도 감염, 기관지 폐렴, 모세기관지염, 요로 감염 등의 열성 질환으로 내원하였다. 내원 시 Hb 11 g/dL 미만이고 ferritin 12 µg/L 미만인 철결핍빈혈 환자는 대상 환자군에서 제외하였다. 일반 혈액 검사는 자동화 분석기(DVIA2120 Bayer, Leverkusen, Germany)로 측정하였다. 페리틴(Roche modular DP, Roche, Basel, Switzerland), 수용성 트랜스페린 수용체(Roche Modular E170, Roche, Basel, Switzerland), C 반응단백(CRP, Roche modular DP, Roche, Basel, Switzerland) 및 인터루킨-6 (IL-6, R&D system, Minneapolis MN)은 효소 면역측정법으로 측정하였다. CRP 상승은 5 mg/L 기준으로 정상과 높은 그룹으로 나누어 분석하였다.

1. 통계적 분석

정규 분포를 따르는 연속 변수는 Student t test로 분석하였고 정규 분포를 따르지 않는 값들은 로그(Log)값으로 변환하였다. 변수간 상관관계는 Pearson 분석법으로 분석하였고 다변수

분석은 다중 회귀분석을 시행하였다.

통계분석은 SPSS version 13.0을 사용하였고 $P < 0.05$ 을 유의한 값으로 정하였다.

결 과

대상 환자의 평균 연령은 13 ± 5.3 개월이었고 남아와 여아는 각각 87명과 57명이었다. 평균 Hb는 10.4 ± 1.7 g/dL, 평균 백혈구는 $9,430/\mu\text{L}$ (범위, 7,210-13,065/ μL), 평균 절대 호중구(absolute neutrophil count, ANC)는 $3,200/\mu\text{L}$ (범위, 1,685-5,790/ μL)이었다. 평균 페리틴은 $50.4 \mu\text{g/L}$ (범위, 27.1-103.2 $\mu\text{g/L}$), 평균 수용성 트랜스페린 수용체는 4.06 mg/L (범위, 3.35-5.45 mg/L), 평균 CRP는 5.3 mg/L (범위, 3-22.95 mg/L), 평균 IL-6은 1.17 pg/mL (범위, 0.25-6.73 pg/mL)이었다.

전체 환자들을 대상으로 수용성 트랜스페린 수용체와 철분 저장상태(ferritin), 저산소증(Hb), 염증상태를 반영하는 인자들(CRP, IL-6, ANC)과의 상관분석 결과 Hb ($r^2=0.07, P=0.001$), 페리틴($r^2=0.128, P<0.001$), 적혈구 용적[mean corpuscular volume, MCV ($r^2=0.199, P<0.001$)], ANC ($r^2=0.065, P=0.002$)와는 유의한 음의 상관 관계를 보였으나 CRP 및 IL-6와는 상관 관계를 보이지 않았다(Fig. 1).

대표적인 염증 인자인 CRP 상승 여부에 따라 환자들을 두 그룹으로 분류하여 양 그룹의 특성과 철분 관련 인자, 염증인자 등을 분석하였다. CRP 상승군에서 유의하게 낮은 Hb ($P=0.005$)을 보이는 반면 IL-6 ($P<0.001$), ANC ($P<0.001$)와 수용성 트랜스

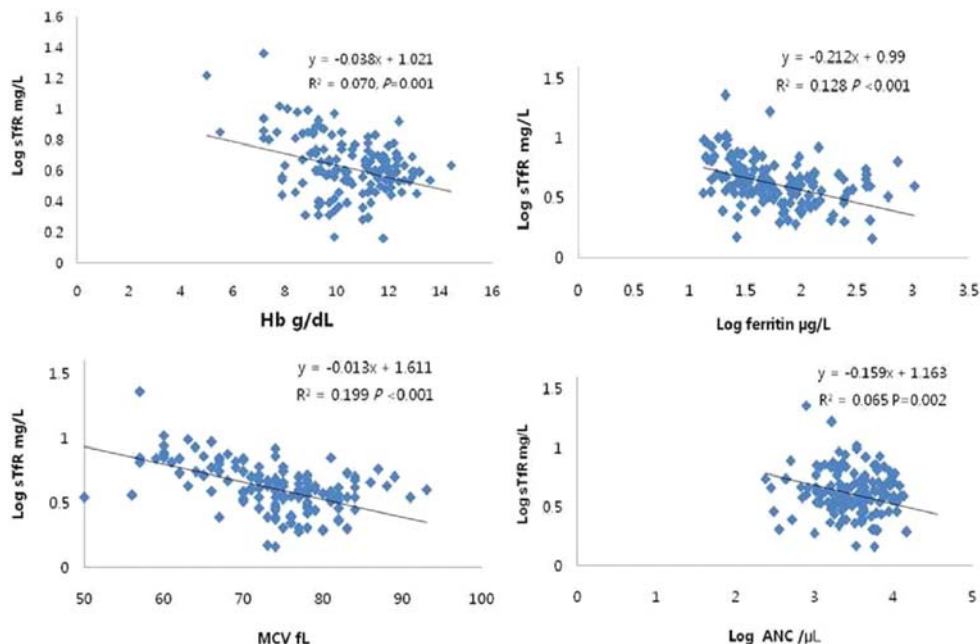


Fig. 1. Soluble transferrin receptor concentration negatively correlates with Hb, ferritin, MCV, and ANC. Abbreviations: Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; ANC, absolute neutrophil count.

페린 수용체($P=0.032$)는 의미 있는 상승을 보였다(Table 1).

CRP가 높은 환자만을 대상으로 수용성 트랜스페린 수용체 농도와 염증 및 철분 인자의 상관관계를 분석하였다. 수용성 트랜

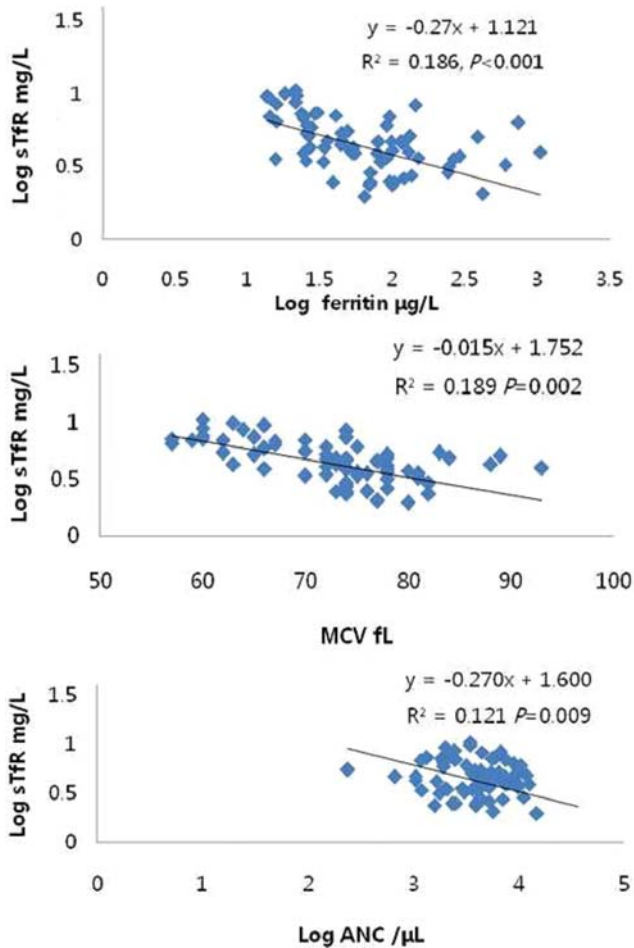


Fig. 2. Soluble transferrin receptor concentration negatively correlates with ferritin, MCV, and ANC in elevated CRP group.

스페린 수용체 농도는 페리틴($r^2=0.186$, $P < 0.001$) 및 MCV ($r^2=0.189$, $P=0.002$), ANC ($r^2=0.121$, $P=0.009$)와 유의한 음의 상관관계를 보였다(Fig. 2).

염증 관련 인자 즉 CRP, IL-6, ANC만으로 다변수 분석 결과 ANC가 독립적으로 수용성 트랜스페린 수용체의 농도에 영향을 미치는 인자로 평가되었다($r=-0.117$, $P=0.008$) (Table 2). 염증 인자 외에 다른 철분 관련 인자를 포함한 다변수 분석 결과 MCV ($r=-0.027$, $P=0.009$), IL-6 ($r=0.078$, $P=0.043$) 및 ANC ($r=-0.117$, $P=0.033$) 등이 수용성 트랜스페린 수용체의 농도에 영향을 미치는 독립인자로 평가되었다(Table 3).

고 찰

철결핍성 빈혈은 영유아에서 흔한 질환으로 영유아의 성장 및 발달에 중요한 영향을 미치므로 적절한 시기에 진단 및 치료가 시행되어야 한다. 임상적으로 철 결핍성 빈혈의 진단에 이용하는 지표는 혈색소, MCV/MCHC, 혈청철, 페리틴 등이 있다. 그러나 저색소성, 소구성 빈혈을 보이는 경우는 철결핍성 빈혈 외에도

Table 2. Multiple Logistic Regression Analysis of the Relationship between TfR concentration and Markers of Inflammation

	Coefficient	95% CI	P
Log CRP	-0.006	-0.104, 0.039	0.897
Log IL-6	0.034	-0.034, 0.102	0.325
Log ANC	-0.117	-0.253, -0.039	0.008
Constant	1.092	0.717, 1.467	0.000

R^2 0.095

$P < 0.05$, statistically significant

Soluble transferrin receptor = $-0.006 \times (\log \text{CRP}) + 0.034 \times (\log \text{IL-6}) - 0.117 \times (\log \text{ANC}) + 1.092$. R^2 (coefficient of determination) of this equation is 0.095, which indicates that 9.5% in a data set is accounted by a this statistical model.

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; ANC, absolute neutrophil count

Table 1. Comparison of Laboratory Data according to CRP Concentration

	Normal CRP	CRP >5 mg/L	P
	n=72	n=72	
Age (mo)	12.1 ± 5.3	13.6 ± 5.1	0.070
WBC × 10 ³ /μL	8.74 (6.91-12.3)	10.36 (7.42-13.23)	0.075
ANC × 10 ³ /μL	2.25 (1.17-4.2)	4.19 (2.24-6.83)	0.000
RBC × 10 ⁶ /μL	4.32 (3.95-4.58)	4.22 (3.89-4.51)	0.230
Hb (g/dL)	10.8 ± 1.73	10.11 ± 1.54	0.005
MCV (fL)	75 (70-81)	74 (66-78)	0.057
Seurm ferritin (μg/L)	46.06 (28.9-90.1)	54.09 (25.85-114.1)	0.609
Soluble transferrin receptor (mg/L)	3.94 (3.05-4.9)	4.54 (3.48-6.43)	0.032
IL-6 (pg/mL)	0.47 (0.01-1.61)	3.99 (0.69-10.83)	0.000

$P < 0.05$, statistically significant

Abbreviations: Hb, Hemoglobin; MCV, Mean corpuscular volume; CRP, C-reactive protein; IL-6, Interleukin-6

Table 3. Multiple Logistic Regression Analysis of the Relationship between sTfR concentration and Markers of Inflammation and Other Iron Parameters

	Coefficient	95% CI	P
Log CRP	-0.0005	-0.116, 0.090	0.803
Log IL-6	0.078	-0.003, 0.153	0.043
Log ANC	-0.117	-0.225, -0.010	0.033
Log ferritin	-0.045	-0.200, 0.111	0.569
Hb (g/dL)	0.023	-0.027, 0.072	0.368
MCV (fL)	-0.027	-0.024, -0.004	0.009
Constant	1.752	0.697, 2.807	0.001

R² 0.236

P<0.05, statistically significant

Soluble transferrin receptor=-0.0005×(log CRP)+0.078×(log IL-6)-0.117×(log ANC)-0.045×(log ferritin)+0.0023×Hb-0.027×MCV+1.752. R² (coefficient of determination) of this equation is 0.236, which indicates that 23.6% in a data set is accounted by a this statistical model.

Abbreviations : CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; ANC, absolute neutrophil count; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume

만성 납중독, 탈라세미아, 만성 염증에 의한 빈혈의 일부 등이 있다. 혈청철은 철결핍성 빈혈뿐만 아니라 만성 염증에 의한 빈혈에서도 감소되어있다. 그러나 철결핍성 빈혈과 만성 염증에 의한 빈혈은 임상적 의미 및 기전이 다르므로, 혈청철만으로는 철결핍성 빈혈과 만성 염증에 의한 빈혈을 감별할 수는 없다. 저장철을 반영하는 인자로 사용하는 페리틴은 급성기 반응물질로 염증이 있는 경우 증가하는 것으로 알려져 있다. 따라서 급성기 감염 및 철결핍성 빈혈이 혼한 영유아에서는 페리틴만으로는 체내 철분 저장 상태를 정확히 파악하는 데 한계가 있다. 체내 철분 저장 상태를 정확히 알기 위해 골수의 철분 염색을 시행할 수 있으나 이는 침습적이고, 쉽게 이용하기에는 제한이 있다. 이러한 이유로 인해 체내 철분 저장 상태를 더 정확히 알 수 있는 지표의 필요성이 대두되었고, 수용성 트랜스페린 수용체 농도 측정이 대안으로 제시되었다⁷⁾.

트랜스페린 수용체는 혈장 내 철운반 단백질인 트랜스페린의 세포막 수용체로 철분을 세포 내로 유입하는 역할을 한다. 수용성 트랜스페린 수용체는 트랜스페린 수용체의 세포 외 부분 일부가 잘려진 것으로 전체 트랜스페린 수용체의 수와 비례한다. 이것은 조직 내 철 결핍 상태에서 증가하는 것으로 알려져, 철 결핍을 반영하는 인자 중 하나로 평가되고 있다^{4, 5, 8)}. 그러나 용혈성 빈혈과 같은 조혈 증가 상태 및 탈라세미아, 거적모구성 빈혈과 같은 비효율적인 조혈상태에서도 증가한다. 반대로 수용성 트랜스페린 수용체는 항암치료 등으로 인하여 골수형성 저하가 있는 경우 감소하는 것으로 알려져 있다^{4, 9, 21)}. 건강한 한국인 소아를 대상으로 수용성 트랜스페린 수용체 농도를 측정 한 연구에서는 신생아(4.95±1.24 mg/L)와 영아기(4.51±1.12 mg/L)에 가장 높게 측정되고 이후 점차 감소하다가 16세 이후에는 성인치(2.13±0.51 mg/L)에 도달하며, 생후 4-6개월 경까지는 남아가 여아보다 높

으나 이 후 연령에서는 성별 차이가 없다¹⁰⁾. 정상 영아기의 평균 값은 4.51±1.12 mg/L로 본 연구의 4.06 mg/L와 유사하였다.

많은 연구에서 수용성 트랜스페린 수용체 농도를 측정하여 만성질환에 의한 빈혈과 철결핍 빈혈을 감별할 수 있고 만성 염증성 질환 환자에서 철결핍 동반 여부를 감별할 수 있다는 연구들이 보고되었다¹¹⁻¹⁸⁾. 성인을 대상으로 만성질환에 의한 빈혈과 철결핍 빈혈을 감별하기 위해 수용성 트랜스페린 수용체 및 페리틴, 혈색소 등을 측정한 연구에서 수용성 트랜스페린 수용체 농도는 단순 만성질환성 빈혈에는 증가하지 않는 반면 철결핍성 빈혈에서는 만성질환의 유무와 상관없이 유의하게 증가하여 두 빈혈의 감별진단에 유용한 지표로 이용되었다¹⁶⁾. 류마티스성 관절염 환자 중 빈혈이 있는 환자를 대상으로 수용성 트랜스페린 수용체, 페리틴을 측정하고 골수 철염색을 시행한 연구에서 수용성 트랜스페린 수용체 농도는 환자의 염증상태(ESR, CRP)와 무관하고, 골수 철염색과 비교하였을 때 저장철의 상태를 가장 잘 반영하는 지표로 발표되었다¹⁷⁾.

그러나 이와는 상반된 연구도 보고되고 있다¹⁸⁻²¹⁾. 만성 감염 시에는 tumor necrosis factor, Interleukin-1, γ -interferon 등의 사이토카인이 증가하게 되고 이들이 골수 내 적혈구 생성을 억제하고 철분이 혈색소 생성에 이용되지 못하기 때문에 기능적 빈혈이 발생하게 된다^{16, 17, 20)}. Ho 등¹⁸⁾은 정상인, 철결핍성 빈혈, 만성 염증에 의한 빈혈, 탈라세미아 환자의 혈색소, 페리틴, 수용성 트랜스페린 수용체 등을 분석하였는데 염증성 질환이 있을 경우 수용성 트랜스페린 수용체 농도도 증가하여 철결핍 빈혈 환자 와 감별할 수 없다고 발표하였다.

성인에서의 연구가 만성 신부전, 악성종양, 간질환 등 만성 염증이 있는 경우 철 결핍 상태를 파악하는 내용이 주를 이뤘다면, 소아를 대상으로 한 연구는 그 수가 제한적인데 그 이유는 소아기에 만성 질환에 의한 빈혈이 드물고 연구 결과 또한 다양하여 일관된 결론을 유추하기 어려웠기 때문이다¹⁹⁻²⁴⁾. 소아를 대상으로 한 연구들을 살펴보면 Dimitriou 등¹⁹⁾은 상기도 감염 소아 환자들의 수용성 트랜스페린 수용체 농도는 정상 환자의 것과 유사한다고 발표하여 수용성 트랜스페린 수용체 농도를 염증의 영향을 받지 않는 독립적인 인자로 평가하였고, Bhaskaram 등²⁰⁾은 폐렴이 동반된 소아 빈혈 환자의 83%는 진단 시 수용성 트랜스페린 수용체가 상승되었으나 2주가 경과 한 뒤에는 감소한다고 보고하여 수용성 트랜스페린 수용체 농도가 감염성 질환에 의해 영향을 받는다고 보고하였다. 이는 심한 감염에서 철분 저장풀로부터 철분의 유리를 억제함으로써 철 결핍 적혈구조혈을 가중시키기 때문이다.

Menendez 등²¹⁾은 말라리아 감염 환자를 대상으로 수용성 트랜스페린 수용체를 측정하였는데, 검사 결과 수용성 트랜스페린 수용체가 증가한 것으로 나타나 말라리아 감염 환자에서 빈혈을 감별하기 위해 수용성 트랜스페린 수용체를 이용하는 것은 적절하지 않다고 발표하였고, Kasvosve 등²²⁾에 따르면 수용성 트랜스페린 수용체는 적혈구 조혈 정도, 철분의 상태, 허혈성 반응과

는 별개로 염증이 있을 때 농도가 증가한다고 하여 본 저자들이 발표한 내용과 유사한 결론을 발표하였다.

이러한 상반된 결론들로 인해 철결핍 빈혈 및 염증성 빈혈의 감별을 위한 새로운 지표의 필요성이 대두되어 Malope 등²³⁾이 1-6세 소아에서 처음으로 Log (sTfR/SF)를 측정하였다. 수용성 트랜스페린 수용체나 sTfR/SF ratio에 의해서는 양 그룹을 감별할 수 없었으나 Log (sTfR/SF)를 측정함으로써 2.55 값을 기준으로 염증성 빈혈과 철결핍 빈혈을 감별할 수 있었다. IDA 환아를 대상으로 sTfR, sTfR/SF 비, sTfR/logSF을 측정한 연구에서는 IDA 환아는 이 세가지 인자가 모두 증가하였으나, 철분 관련 지표가 IDA의 기준에 해당하지 않는 철결핍 상태의 경우 수용성 트랜스페린 수용체 농도만으로는 철결핍 상태와 염증에 의한 빈혈을 감별할 수 없으므로 sTfR/SF 비, sTfR/logSF을 측정하여 진단하기를 권하였다²³⁾.

본 연구의 대상은 페리틴이 12 µg/L 이상으로 철결핍 빈혈 환자를 제외하였다. 따라서 CRP가 높은 그룹에서 평균 Hb와 MCV가 낮게 나타난 것은 순수하게 염증에 의한 영향으로 판단된다. CRP는 단일 변수 및 다중 변수 회귀 분석에서 모두 수용성 트랜스페린 수용체 농도와 유의한 상관관계가 없었으나, IL-6는 유의한 음의 상관관계를 보였고, 반면 ANC는 단일 변수 및 다중 변수 회귀 분석에서 모두 유의한 음의 상관관계를 보였다. 따라서 수용성 트랜스페린 수용체 농도만으로는 염증에 의한 빈혈과 철결핍 상태를 감별하는 데는 한계가 있다고 판단된다.

이상의 문헌 고찰과 본 연구의 결과로 볼 때, 수용성 트랜스페린 수용체는 감염성 질환이 있는 환자에서 체내 철분 상태를 반영하는 민감한 인자가 아니며 감염성 질환이 동반된 환자의 경우 철분 상태를 평가하기 위해서는 좀 더 민감한 인자가 필요할 것으로 판단된다.

요 약

서론: 수용성 트랜스페린 수용체(sTfR)는 적혈구 조혈 및 철분 상태를 나타내는 지표로 이용된다. 본 연구는 급성 염증물질과 sTfR 농도와의 관계를 밝히고, 철분 부족 상태와 염증으로 인한 빈혈을 감별하는데 sTfR 농도가 유용한지를 알아보고자 한다.

방법: 2000년 1월부터 2006년 6월까지 경상대학교 병원 소아 청소년과를 내원한 2세 미만의 영유아 144명을 대상으로 이들의 Hb, MCV, 페리틴, 수용성 트랜스페린 수용체, 염증인자[CRP, IL-6, ANC]를 측정하였다. Hb 11 g/dL 미만이고 페리틴 12 µg/L 미만인 철결핍 빈혈 환아는 조사에서 제외하였다.

결과: 전체 환자군에서 sTfR 농도는 Hb, 페리틴, MCV, ANC와 유의한 음의 상관관계를 보였고 CRP, IL-6 와는 상관관계를 보이지 않았다. 다중 선형 회귀 분석 시 IL-6 ($r=0.078$, $P=0.043$)는 sTfR 농도와 양의 상관관계를 보였고, ANC ($r=-0.117$, $P=0.033$), MCV ($r=-0.027$, $P=0.009$)는 음의 상관관계를 보였다.

결론: 영유아에서 sTfR 농도는 염증 상태에 따라 영향을 받을 수 있으므로 급성 감염에 의한 빈혈과 철결핍성 빈혈의 감별 진단을 위해서 sTfR 농도를 단독으로 사용하는데 제한점이 있다.

References

- 1) Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:329-35.
- 2) Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1261-76.
- 3) Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25:888-95.
- 4) Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986;64:277-81.
- 5) Schneider C, Owen MJ, Banville D, Williams JG. Primary structure of human transferrin receptor deduced from the mRNA sequence. *Nature* 1984;311:675-8.
- 6) Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993;44:63-74.
- 7) Holmberg L. Soluble transferrin receptor in the diagnosis of anaemia and iron deficiency in childhood. *Acta Paediatr* 2000;89:1152-3.
- 8) Skikne BS. Circulating transferrin receptor assay-coming of age. *Clin Chem* 1998;44:7-9.
- 9) Beguin Y. Soluble transferrin receptor for evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329:9-22.
- 10) Choi JW, Pai SH, Im MW, Kim SK. Change in transferrin receptor concentrations with age. *Clin Chem* 1999;45:1562-3.
- 11) Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detwiler TC, Essex DW, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998;44:35-9.
- 12) Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
- 13) Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application. *Ann Clin Biochem* 2002;39:221-30.
- 14) Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
- 15) Nagral A, Mehta AB, Gomes AT, Ellis G, Jackson BF, Sabin CA, et al. Serum soluble transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency in chronic liver disease. *Clin Lab Haematol* 1999;21:93-7.
- 16) Yang SE, Park CJ, Min WK, Chi HS. Diagnostic availability of the soluble transferrin receptor in iron deficiency anemia and anemia of chronic disease. *Korean J Clin Pathol* 2000; 20:119-25.
- 17) Kim SS, Park W, Bae SK, Lee YH, Song JS, Choi JW, et al. The Usefulness of serum transferrin receptor in anemia with rheumatoid arthritis: Comparison with bone marrow iron store. *J Korean Rheum Assoc* 2000;7:360-9.
- 18) Ho CH. The differential diagnostic values of serum transfer-

- rin receptor, serum ferritin and related parameters in the patients with various causes of anemia. *Haematologica* 2001; 86:206-7.
- 19) Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr* 2000;89:1169-73.
 - 20) Bhaskaram P, Madhavan Nair K, Balakrishna N, Ravinder P, Sesikeran B. Serum transferrin receptor in children with respiratory infections. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:75-80.
 - 21) Menendez C, Quinto LL, Kahigwa E, Alvarez L, Fernandez R, Gimenez N, et al. Effect of malaria on soluble transferrin receptor levels in Tanzanian infants. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:138-42.
 - 22) Kasvosve I, Gomo ZA, Nathoo KJ, Matibe P, Mudenge B, Loyevsky M, et al. Association of serum transferrin receptor concentration with markers of inflammation in Zimbabwean children. *Clin Chim Acta* 2006;371:130-6.
 - 23) Malope BI, MacPhail AP, Alberts M, Hiss DC. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *Br J Haematol* 2001;115:84-9.
 - 24) Angeles Vzquez Lpez M, Molinos FL, Carmona ML, Morales AC, Muñoz Vico FJ, Munoz JL, et al. Serum transferrin receptor in children: usefulness for determinating the nature of anemia in infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:809-15.