

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

Prof. Dr. Mehdi YEKSAN
ANABİLİM DALI BAŞKANI

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ ÖĞRENCİLERİNDE
ANEMİ GÖRÜLME SIKLIĞI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali BORAZAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şâmil ECİRLİ

99097

KONYA-2000

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

KISALTMALAR.....	1
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
2- GENEL BİLGİLER.....	3
3- MATERYAL VE METOD.....	23
4- BULGULAR.....	25
5- TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
6- ÖZET.....	38
7- SUMMARY.....	39
8- KAYNAKLAR.....	40
TEŞEKKÜR.....	45

KISALTMALAR

BFU-E: Burs Forming Unit-Eritroid

BK: Beyaz küre

CFU-C: Colony Forming Unit-Ctem cell

CFU-E: Colony Forming Unit-Eritroid

CFU-Eos: Colony Forming Unit-Eosinofil

CFU-Meg: Colony Forming Unit-Megacaryosit

CFU-S: Colony Forming Unit-Spleen

DHF: Diş Hekimliğı Fakóltesi

EF: Eğitim Fakóltesi

Epo: Eritropoietin

Fe: Demir

FEF: Fen-Edebiyat Fakóltesi

fl: Femtolitre

G-CSF: Granölisit-Colony Stimulating Factor

GM-CSF: Granölisit Macrofage-Colony Stimulating Factor

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

HF: Hukuk Fakóltesi

IL: İnterleukin

KK: Kırmızı küre

KİİBF: Karaman İktisadi-İdari Bilimler Fakóltesi

MCH (OEHb): Mean Corpuscular Hemoglobin (= Ortalama Eritrosit Hemoglobini)

MCV (OEH): Mean Corpuscular Volume (= Ortalama Eritrosit Hacmi)

MCHC (OEHbK): Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (= Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)

MMF: Mimarlık-Mühendislik Fakóltesi

MEF: Meslek Eğitim Fakóltesi

MYO: Meslek Yüksek Okulları

pg: Pikogram

Plt: Trombosit

RDW: Red Blood Cell Volume Distribution Width (Kırmızı küre dağılım volümü)

SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi

VF: Veterinerlik Fakóltesi

ZF: Ziraat Fakóltesi

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İlk insanın isminin «Adam» (Adem) oluşu tesadüf değildir. İbrani dilinde «dam» kan demektir. Tevrat'ta «anima onnis carnis in sanguine est» sözleri «her çeşit etin kanı onun canıdır» anlamını taşır. Kanın can olduğu inancı İncilde de mevcuttur. Kanın «hayat kaynağı» olduğunu insanlığı en eski çağlardan beri sezmiştir. Homeros, Odüssea destanında Teiresias'ın körleşen kehanet kudretini, ihtiyar kâhin'e kan içirterek canlandırır. Ölüler diyarında, Odusseus'un sorularını cevaplandırmadan, ihtiyar Teiresias şöyle konuşur: «Kandan içeyim ve sana gerçeği söyleyeyim.»

Kan deveranı «kâşifi» William Harvey (1578-1657) kanı «vücudun canlı bir unsuru», «ilk yaşayanı ve son öleni» olarak tarif etmiştir. Fakat kanın sistemli şekilde incelenmesi Robert Boyle (1627-1691) ile başlar (1683). Boyle kanın kimyasal araştırmalarının öncülüğünü yapmıştır. 17.yüzyılda Leeuwenhoek'ün mikroskopik çalışmaları, Boyle'ın metodik teknikleri ile Hematoloji ilk adımlarını atmıştır.

Anemi, dolaşımdaki eritrositlerin nitelik ve niceliklerindeki eksiklikler nedeni ile ortaya çıkan belirgin bozukluklara yol açan bir bulgudur. Anemi olan hastalıklar oldukça yaygın biçimde görülür. Vakaların 4/5'ini kadınlar oluşturur. Tanınması, doğru sınıflandırılması ve tedavisi toplum sağlığı açısından çok önemlidir.

Anemi, çocuk yaş grubunun önemli sorunlarından biridir. Ülkemizde anemi konusunda yapılan çalışmalar, daha çok belirli yaş gruplarında (yenidoğan, sütçocuğu, ilkokullar, hamileler, belirli yaş aralığındaki kadınlar vb.) anemi prevalansını belirlemeye yönelik olmuştur. Yapılan bu çalışmalarda genellikle demir eksikliği anemisinin nedenleri ve sıklığı araştırılmıştır.

Bu araştırmada; fizik aktiviteyi, çalışmayı, gelişmeyi etkileyebilen, iş ve güç kaybına yol açan aneminin Selçuk Üniversitesi öğrencileri arasındaki prevalansını belirlemeyi amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 HEMATOPOEZ

Kan yapımı (hemopoez) kemik iliği ve gerektiğinde lenforetiküler dokuda olur. Eritrositler, granülositler, monositler ve trombositler kemik iliğinde yapılırlar. Bütün kan hücreleri pluripotent stem cell'den meydana gelir. Myelopoez ve lenfopoezle ilgili unipotent kök hücreleri (stem cells) de vardır (1,2).

Erişkin yaşamda hematopoetik aktivite tamamiyle kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Fötal yaşamda kemik iliği boşlukları oluşmadan önce kan yapımı önce sarı kese adı verilen yapıda ve altıncı haftadan sonra karaciğer ve dalakta devam etmektedir. Vitellus kesesindeki hematopoez sırasında embriyonik hemoglobin sentezleyen eritrositler yapılmakta fakat kan yapımının karaciğer ve dalağa geçmesinden sonra önce fötal sonra erişkin tip hemoglobin sentezinin olduğu bikonkav şekilli eritrositler ortaya çıkmaktadır. Fötal yaşamda dalak hematopoetik aktivite yönünden özellikle 3. ve 7. aylarda önemli bir görev üstlenmekte, doğumdan sonra bu aktivitesini azaltmakta ve erişkin yaşamda gerektiğinde hematopoezi üstlenebilen bir organ olarak görevini tamamen kemik iliğine bırakmaktadır. Fetal yaşamın 5-6. ayından itibaren kemik iliğinde kan yapımı başlar. Doğum sırasında henüz biyolojisi tam olarak açıklık kazanmamış olmakla birlikte, karaciğer ve dalak hematopoetik aktivitesini durdurarak tüm kan yapımını kemik iliği üstlenmeye başlamaktadır (1,3,4).

Yapı olarak, kemik iliği venöz sinüslerden ve onların etrafına yerleşmiş bulunan hematopoietik hücre gruplarından oluşur. Hematopoietik hücre grupları kemik iliğinde venöz sinüslerin etrafına yerleşmişlerdir ve hücreler arteriyel damar dalcıklarıyla beslenmektedirler. Sinüs duvarını çevreleyen adventisyel retiküler hücreler bulunmaktadır. Yapısal özellik taşıyan adventisyel hücreler kemik iliği mesafeleri içine uzantıları ile yayılmakta ve ara boşluklarına hematopoetik hücreler yerleşmektedir. Eritropoezden sorumlu eritroid hücreler sinüs duvarına en yakın ve daha çok eritroid adalar şeklinde yerleşim gösterirler. Eritroid adalar genellikle makrofaj etrafına çevresel yerleşimle eritroblastlardan oluşan hücresel yapılardır. Olgunlaşmasını tamamlayan eritroblastlar

çekirdeklerini kemik iliği içinde bırakarak sitoplazmik kısımlarını sinüs içine verip retikülosit adı verilen genç eritrositi oluştururlar. Retikülositler 24-72 saat içinde olgun eritrositler halini alarak 120 günlük yaşamlarına başlarlar (1,3,5).

Myelopoezden sorumlu miyeloid hücreler olgunlaşma süreci içinde venöz sinüslerden uzak hemapoetik hücre gruplarının derin kısımlarında yerleşim gösterirler ve metamiyelosit evresine geldikleri dönemde sinüs duvarına doğru yaklaşarak olgun nötrofilleri dolaşıma verirler. Megakaryositler, sinüs duvarına yakın yerleşim gösterirler ve sitoplazmik muhtevalarını sinüs içine doğru endotel hücre aralıklarından bırakarak trombositlerin oluşumunu sağlarlar. Megakaryositlerin sitoplazmalarından ayrılan 2-3 mikron çaplarında düzensiz kenarlı granüllü yapılar trombositler şeklinde periferik dolaşımda bulunurlar (3,5,6).

Erişkinlerin kemik iliğinde damarsal ve hemapoetik yapılar dışında yağ hücreleri, fibroblastlar ve sinir uzantıları da bulunmaktadır. Normosellüler bir kemik iliği içinde %50'ye yakın yağ bulunabilmekte ve ilikte adiposit veya preadiposit adı altında büyük yapısal hücreler olarak yer almaktadır. İliği zedeleyen durumlarda, hipoplastik veya aplastik anemilerde ilikteki yağ hücrelerinde artım olmakta ve buna karşın hematopoetik aktivite azalmaktadır. Kemik iliğinde hematopoetik hücreler dışında yer alan adventisyal hücreler, sinüsler, adipositler, fibroblastlar ve sinir hücreleri kemik iliğinde mikroçevre adını verdiğimiz ortamı oluşturmaktadırlar. Kemik iliği mikroçevresinin hemotopoetik aktivitenin devamını sağlayan temel uyaranlara kaynak teşkil ettiğine inanılmaktadır (7,8).

Hematopoez ve stem hücreleri; İnsan organizmasında eritrositler, myeloid hücreler, trombositler, kemik iliğindeki stem hücreleri tarafından başlatılan farklılaşma ve maturasyon süreci sonucunda oluşmaktadır. Stem hücreleri kendilerini yenileyebilme, proliferasyon ve farklılaşma özelliklerine sahiptirler. Normalde kemik iliğinde myeloid seri prekürsörleri/eritroid seri prekürsörlerine oranı 3/1 dir. Stem hücreleri multipotansiyel ve unipotansiyel stem hücreleri olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Stem hücrelerinin çok primitif olan ve birçok yönde farklılaşma gösterebilen tipleri multipotansiyel stem hücresi ve bu hücrelerin bölünmeleri sonucu oluşan ve bir yönde farklılaşmak üzere

proğramlanmış bulunan tiplerine de unipotansiyel stem hücre adı verilmektedir. Eritroid seri, myeloid seri ve megakaryositik seri ile lenfoid serilerin herbiri için birer unipotansiyel stem hücre olduğu kabul edilmektedir (9,10).

Kendi kendini yenileyebilen (repopulating) hücrelerin varlığı ilk kez 1950'li yılların başında gösterilmiş olmakla birlikte stem hücre tanımını bugünkü anlayışımıza uygun olarak 1961 yılında Till ve Mc Culloch irradiye edilmiş farelere sinjeneik türden kemik iliğı verildiğı zaman fare dalakları üzerinde oluşan koloniler ile tanımlamışlardır. Bu kolonilerin multipotansiyel stem hücrelerini ifade edeceği görüşünden hareketle bu kolonilere CFU-S (Colony-Forming-Unit-Spleen) adı verilerek multipotansiyel stem hücrenin tanımı yapılmıştır. Günümüzde multipotansiyel stem hücre yavaş bölünen ve gerektiğinde eritroid, myeloid, lenfositik ve megakaryositik unipotansiyel stem hücrelerini verebilen en primitif hücre olarak kabul edilmektedir. İlerleyen yıllarda semi-solid ortamlarda uygun büyüme faktörlerinin (Eritropoetin, G-CSF, GM-CSF ve IL-3 gibi) varlığında kemik iliğı stem hücrelerinin üretilebileceğı görülmüş ve bu deneyler sonucunda eritroid seride erken dönemde BFU-E (Burst Forming Unit-Eritroid) adı verilen stem hücre daha sonraki dönemde CFU-E adı verilen (Colony Forming Unit-Eritroid) stem hücreler tanımlanmıştır. Bu kolonilerin herbiri eritropoez sürecindeki iki ayrı dönemdeki unipotansiyel karakterde iki stem hücre evresini ifade etmektedir ve her ikisi de eritropoetin etkisi altında farklılaşma ve proliferasyon göstermektedir (11).

Granülosit-Makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) veya granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) varlığında kemik iliğı kültürlerinde oluşan koloniler yardımıyla myeloid stem hücre, CFU-GM veya CFU-C olarak tanımlanmıştır. G-CSF veya GM-CSF varlığında ortamda oluşan kolonilerin herbiri bir myeloid stem hücreyi ifade etmektedir ve CFU-GM günümüzde myeloid stem hücre anlamına gelmektedir. Son yıllarda tanımlanmış bulunan trombopoietin varlığında semi-solid ortamlardaki kemik iliğı kültürlerinde oluşan koloniler CFU-Meg olarak isimlendirilmekte ve bu koloniler megakaryositik unipotansiyel stem hücrelerini ifade etmektedir (12).

2.2 ERİTROPOEZ

Erişkin ve normal bir insanda eritropoez kemik iliğinde olur. Kemik iliğinde tanınabilir ilk eritroid erken hücre proeritroblast'tır ve bazofilik koyu stoplazması ile gevşek çekirdek kromatin yapısı mevcuttur. Çekirdekte bir veya daha fazla sayıda çekirdekçik bulunur. Elektron mikroskopunda stoplazmada bol miktarda poliribozom, mitokondri, endoplazmik retikulum ve ferritin molekülleri olduğu gösterilmiştir. Proeritroblast bölünme sürecine girerek iki adet bazofilik eritroblast oluşur. Bunların stoplazması bazofilik olup, çekirdek kromatin ağı kabalaşmış ve çekirdekçikler kaybolmuştur. Herbir bazofilik eritroblasttan bölünme yolu ile 4 adet polikromatik eritroblast I ve II oluşur. Bu hücrelerde kromatini toplanmış, stoplazma bazofilisini kaybetmeye başlamıştır. Hemoglobın sentezi bu aşamada başlar. Polikromatofilik eritroblastlardan ortokromatofilik eritroblastlar oluşur. Stoplazma asidofilik olup, çekirdek piknotik hale gelmiştir. Daha sonra olgunlaşmaya devam eden hücrelerden çekirdek dışarı atılır ve hücrede az miktarda DNA artıkları kalır. Bu dönemdeki hücrelere de retikülosit denir. Proeritroblast döneminden retikülosit oluşana kadar üç-beş günlük bir süreye ihtiyaç vardır. Hemolitik anemilerde bu süreç kısalabilir. Eritropoezin hızlanmasına hızlanmış eritropoez denir ve bu durumda retikülosit sayısı artar. Periferik kan'a olgunlaşmamış eritroblastlar geçer. Bu durumun aksine megaloblastik anemi gibi eritrosit olgunlaşmasında bir defekt olursa eritrosit yapım süresi uzar ve çoğu kez eritrositer seri hücreleri kemik iliğinde yıkılır ki buna da ineffektif eritropoez denir (13).

Çekirdekli eritrositlerin maturasyonu 4-5 gün sürer. Maturasyon B12 ve folat gibi vitaminlerin varlığına bağlıdır. Perifere çıkan retikülositler 24-72 saat içerisinde olgun eritrosit şeklini alırlar. Retikülositler krezil mavisi gibi supravital boya yöntemleri ile tanınabilirler. Normal retikülosit değeri %0.5-2.5 arasında değişir. Sonuç olarak herbir proeritroblasttan 16 adet eritrosit oluşur. Eritrositlerin ortalama 120 gün yaşam süreleri vardır (14,15).

2.2.1 Eritropoeze etkili faktörler:

Normal bir eritropoez için 4 önemli maddeye ihtiyaç vardır. Bunlar eritropoetin, demir, B12 vitamini ve folik asittir. Bunlara ek olarak; B6 vitamini, pentotenik asit, nikotinik asit, E vitamini, bakır, kobalt, çinko, troid hormonları, insülin like growth faktör-1 (IGF-1), deksametazon, östrojen gibi maddelerde eritropoeze katkıda bulunurlar. İmmatür hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması ile yaşamlarının devamı glikoprotein yapısında olan faktörler ailesi ile sağlanmaktadır. Bu faktörlere hematopoetik büyüme faktörleri adı verilmektedir. Bu faktörler; progenitörlerin proliferasyonları ve farklılaşmalarını etkiledikleri kadar, matür hücrelerin de fonksiyonları ile yaşamlarını olumlu yönde kontrol etmektedirler. Hematopoetik büyüme faktörlerine günümüzde Colony Stimulating Faktör (CSF) adı verilmektedir (16,17,18,19).

2.2.2 Eritropoietin (epo)

Normal fizyolojik şartlarda böbrekteki peritübüler ve interstisyel kapiller endotel hücrelerden salınan 35000 mol.ağırlığında sialik asit ihtiva eden bir glikoproteindir. Biyolojik yarı-ömrü 4 ilâ 6 saat kadardır. Memelilerde plazma ve idrarda bulunmaktadır. Hemoglobün düzeyinde azalma, atmosferik oksijende düşme, oksijen affinitesinde ve kan hacmindeki değişmelere bağlı olarak böbrekteki oksijen sensor adı verilen bölgeler uyarılmaktadır. Bu uyarılma sonucu böbrekten salınan eritropoetin dolaşıma geçmekte ve kemik iliğinde BFU-E ve CFU-E adı verilen erken dönem eritroid stem hücreler üzerine ayrıca kemik iliğinde morfolojik tanımlanabilir özellikteki eritroid prekürsörler üzerine etki ederek eritrositlerin yapımını uyarmaktadır. Eritropoetin eritroid serinin farklılaşması, maturasyonu ve idâmesi için gerekli önemli hormon niteliğinde bir hematopoetik büyüme faktörüdür. Eritropoetin hormonunun geni ve moleküler özellikleri gösterildikten sonra rekombinant insan eritropoetini (rhEpo) sentezlenmiştir. Rekombinant insan eritropoetini günümüzde, başta kronik böbrek yetmezliği anemisi olmak üzere değişik hastalıklarda kullanılmaktadır. Eritroid progenitör hücrelerin gelişimi, proliferasyonu ve farklılaşması eritropoetine bağlıdır. CFU-E ile BFU-E adı verilen stem hücre kolonilerini oluşturan hücreler üzerinde eritropoetin reseptörleri gösterilmiştir. İstirahat fazında (dormont-Go) stem hücrelerinin yaşamlarını devam ettirebilmeleri için

IL-3, GM-CSF, G-CSF ile Stem hücre faktörü (SCF) gerekli olduğu anlaşılmıştır. İstirahat fazından çıkan stem hücrelerinin proliferasyonu için ise yine IL-3, GM-CSF ve IL-4 'ün uyarılmalarına ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır (20,21,22).

2.2.3 Granülosit-Koloni Stimüle edici Faktör (G-CSF)

G-CSF, monositler/makrofajlar, T-lenfositleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, mezenkimal hücreler ve birçok malign dokuların hücrelerinden kaynaklanmaktadır. G-CSF geni insanda 7. kromozom üzerinde (7q 11.2-21 bölgesi) bulunmaktadır. G-CSF proteini granülosit hücre koloni oluşumunu stimüle etmektedir. Ayrıca, granülositlerde süperoksit yapımı, fagositoz ve antikora bağımlı sitotoksiste (ADCC) gibi matür nötrofil fonksiyonlarını da modüle etmektedir. Rekombinant olarak elde edilmiş bulunan G-CSF in vivo şartlarda sıklık nötroopenilerde, kemoterapi veya kemik iliği nakli sonrası gelişen nötroopenilerde matür nötrofil sayısını artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Kemik iliği kültürlerinde miyeloid stem hücre kolonilerini (CFU-C) oluşturmak amacıyla in vitro olarak kullanılmaktadır (23,24).

2.2.4 Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle edici Faktör (GM-CSF)

GM-CSF, T-hücreleri, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, malign klonal B-hücreleri ve diğer malign dokulardan kaynaklanmaktadır. Bir glikoprotein olan GM-CSF 14 ilâ 35Kd molekül ağırlığına sahiptir. GM-CSF; CFU-GM, CFU-C, CFU-Eos ve CFU-Meg gibi oldukça fazla sayıda hematopoietik stem hücreyi stimüle etmektedir. Ayrıca, granülosit, eosinofiller ve monositlerin yapımını uyarma ve fonksiyonlarını görebilmelerini temin etmektedir. Kemoterapi, radyoterapi veya kemik iliği nakli sonrası gelişen nötroopenilerde matür nötrofil yapımını hızlandırmak için in vivo olarak klinik uygulamalarda yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Ayrıca, in vitro olarak kemik iliği kültürlerinde miyeloid stem hücrelerini üretebilmek için de kullanılmaktadır (23,24).

2.2.5 İnterlökin-3 (IL-3)

IL-3 14-28Kd ağırlığında T-lenfositleri tarafından sentezlenen ve CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-Meg, CFU-Eos, CFU-G ile BFU-E gibi hematopoietik diziyeye etki edebilen Multi-CSF özelliğinde bir büyüme faktörüdür. Kültür ortamlarında eritroid, miyeloid ve magakaryositik kolonilerin gelişimini sağlamaktadır. IL-3 bu etkisini progenitörler üzerinde bulunan IL-3 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. IL-3 birçok hücresel proteinin tyrosine fosforilasyonunun, yüzeyde bulunan IL-3 reseptörüne bağlanma sonrasında indüklemektedir ve hücre içinde bulunan protein kinaz-C IL-3 aktivitesinin düzenlenmesinde temel bir role sahiptir. IL-3 proteinin geni insanda 5. kromozom üzerinde bulunmaktadır (3,23,24).

Eritropoezi; Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tranforming growt faktör-beta (TGF-beta) negatif etkilerler ve kronik hastalık anemilerinin patogenezinde sorumludurlar (21,25).

2.3 ERİTROSİTLER

Eritrositler; çekirdeksiz, küçük, bikonkav veya unikonkav disklerdir. Bu şeklin devamlılığını sağlayan faktörlerin ne olduğu bilinmemektedir. Eritrositlerin şekil ve büyüklüklerinin farklılığı anemi çeşitleri için önemli olabilir. Normal eritrosit çapı 7.5-8.3 mikron arasında değişir ve yaşın ilerlemesi ile giderek hafifçe azalma gösterir. Kalınlığı 1.7 mikron, ortalama hacmi 83 mikron³ ve yüzeyi 145 mikron² 'dir. Bu normal değerler %5 oranında farklılık gösterebilirler. Kan yaymalarında Wright boyası ile kırmızı-kahverengi ve Gimza ile pembe renkte boyanırlar. Hücrenin merkezi hemoglobinin periferde toplanması sonucu daha açık renkte boyanır. Bu görünüm hücrenin bikonkav yapısından kaynaklanır. Mikrosinematografi ile kapiller içinde kan akımının şiddetine göre mantar şeklinden, paraşüt şekline kadar değişik şekiller gösterebilir. Eritrositler; eritrosit içi veya eritrosit dışı faktörlerin etkisi altında şekillerinde büyük farklılık gösterebilirler (26).

Olgun eritrositlerin en önemli özelliği nükleuslarının, ribozomlarının ve mitokondrilerinin olmayışdır. Dolayısı ile protein sentezi, oksidatif fosforilizasyon gibi normal hücrelerde görülen fonksiyonları yapamazlar.

Eritrositlerin 3 önemli yapı taşı vardır. Bunlar; Eritrosit zarı, Enzim sistemi ve Hemoglobin.

2.3.1 Eritrositin zar yapısı:

Eritrosit zarı; %50 protein, %40 yağ ve %10 oranında da karbonhidrattan oluşur. Dış ve iç kısım olarak ikiye ayrılır. Zarın dış kısmında fosfatidilkolin ve sfingomyelinden oluşan fosfolipid ve kolesterol bulunur. İç yapıda, anyon transportunda, eritrositin hareketinden ve şekil değiştirmesinden sorumlu proteinler vardır. Bunlar; alfa ve beta spektrin, ankrin, aktin, tropomyozin, protein 4.1, protein 3 ve glikoforinlerdir. Ankirin, spektrin ile glikoforinler; protein 4.1 ise spektrin, aktin ve tropomyozin arasında birleştirici bir rol oynar. Glikoforinler ayrıca, eritrositlerde kan grubu antijenlerini oluşturmakla da görevlidirler (27).

Son zamanlarda zar yapısındaki bu proteinlerde spesifik moleküler defektler keşfedildi ve herediter sferositoz, herediter eliptositozis/piropoikilositozis gibi zar yapısını ilgilendiren hastalıkların moleküler patolojisi tariflenmiş oldu. Örneğin, herediter sferositozda beta spektrin geninde defekt ve bununla birlikte ankrinde de yapısal ve/veya fonksiyonel yetmezlik vardır. Bunun sonucunda, anyon transportu bozulur ve eritrositler sferosidal bir şekil alırlar. Ozmotik direnç azalır ve ozmotik frajilite artarak eritrosit yıkımı özellikle de dalakta çok kolaylaşır. Bu proteinlerde oluşan yetmezlikler hemolitik anemilerin önemli bir grubunu oluşturmaktadır (28,29).

2.3.2 Eritrosit Enzim sistemi:

Eritrositlerde mitokondriler olmadığından dolayı oksidatif fosforilizasyon oluşamaz. Bu nedenle eritrosit içerisine insüline bağımlı olmaksızın diffüzyonla giren glikozun çoğu anaerobik glikolitik yolla metabolize edilir (30).

Eritrosit içi glikoz metabolizması iki yolla olur.

a- Embden-meyerhof glikolitik yolu: Hücreye giren glikozun %90'ı bu yolla metabolize edilir. Anaerobik koşullarda gerçekleşen bu yolda glukoz, prüvat ve laktata yıkılarak sonuçta ATP ve NADH oluşturulur. ATP, hücre zarındaki iyon transportu için şart olan bir maddedir. ATP

sayesinde hücre içerisindeki fazla miktarda Na^+ hücre dışına atılır ve hücre içi yüksek potasyum düzeyi korunmuş olur. Redükte NADH ise NAD'a bağımlı methemoglobin redüktaz enzimi aracılığı ile methemoglobinin redüksiyonunda rol oynar (30).

Direkt glikolitik yol da denilen bu sistemde aerobik glikolize göre daha az enerji elde edildiğinden eritrosit içerisinde bu yolda görev yapan enzimler bol miktarda bulunur. Örn: laktat dehidrogenaz. Bu sebeple, eritrosit yıkımı ile giden hemolitik anemilerde kanda LDH düzeyi ileri derecede artar. Direkt glikolitik yolun ana basamaklarında oluşan 2,3 difosfogliserat enzimi hemoglobinin oksijene olan eğilimini düzenler. Bu nedenle anemilerde kompensatuar mekanizmalardan biri olan hücre içi 2,3 difosfogliserat miktarında artış, hemoglobinin oksijene olan eğilimini azaltır ve böylece hemoglobin dokulara oksijeni daha kolaylıkla verir (31,32).

b- Heksoz monofosfat yolu: Eritrosit içi glikoz metabolizmasının %10'undan sorumludur. Heksoz-monofosfat yolunda, glikoliz sonucu elde edilen NADPH aracılığı ile okside glutasyon, redükte glutasyon haline dönüştürülür. Redükte glutasyon hücre bütünlüğü için şarttır. Ayrıca redükte glutasyon H_2O_2 'in suya dönüşümünüde sağlayarak eritrositi H_2O_2 'in toksik etkisinden korur. Heksoz monofosfat yolunda en önemli enzim glikoz-6-fosfat dehidrogenazdır. Bu enzim yetmezliğinde NADPH oluşamayacağından redükte glutasyon oluşamaz. Hücre bütünlüğü bozulur, globin denatüre olarak hücre içinde çöker ve hemoliz oluşur (33,34).

2.3.3 Hemoglobin:

Hem ve globinden meydana gelen hemoglobin, eritrosit stoplazmasındaki proteinlerin %98'ini oluşturur. Hemoglobin sentezi polikromatofilik eritroblastlardan başlar.

Hem sentezi; Süksinil CoA ile glisinin delta-aminolevulonik asit sentetaz ile birleşmesi ve delta aminolevulonik asit oluşumu ile mitokondri içerisinde hem sentezi başlar. Bu madde mitokondri dışına çıkar ve eritrosit sitozolünde porfobilinojen ve üroporfirojen III'e dönüştürülür. Üroporfironojen yeniden mitokondrilere gelir ve burada protoporfirinojen, protoporfirine dönüşür. Protoporfirin 4 pırol

halkasının methen köprüleri ile birbirine bağlanmasından oluşmuştur. Protoporfirine demirin katılması ile de hem sentezi tamamlanmış olur (35,36).

Globin sentezi: Polikromatofilik eritroblastlarda globin sentezi başlar ve retikülositler dahil sentez olayı devam eder. Olgun eritrositlerde globin sentezi olmamaktadır. Globin iki çift zincirden meydana gelir. Herbir zincire bir hem molekülü bağlıdır. Normal bir erişkinde bu zincirlerin yapısal özelliğine göre 3 tip hemoglobin bulunur. Beta zincir sentezi 11.kromozom, alfa zincir sentezinden 16. kromozom sorumludur (37,38).

İki alfa, 2 beta zinciri varsa buna HbA denir ve erişkindeki oranı %97 dir. İki alfa, iki delta zinciri varsa HbA2 denir ve erişkindike oranı %2.6'dır. İki alfa, iki gama zinciri varsa HbF denir ve erişkinde %0.2 oranında bulunur (37).

Hemoglobinin görevi, akciğerlerden dokulara oksijen, dokulardan akciğere CO₂ taşımaktır. Akciğerlerde parsiyel oksijen basıncı yüksek olduğundan dolayı, hemoglobin, içerisinde bulunan demir aracılığı ile oksijeni bağlar ve oksihemoglobin şekline geçer. 1 gr Hb 1.34 ml O₂ taşır. Hemoglobin ayrıca, plazmada asid-baz dengesinin sağlanmasında tampon görevi de görür. Hemoglobinin dokulara oksijen sunumu çeşitli faktörlerin etkisi altındadır (30).

Bunlar;

a- Kan pH'sı

b- Eritrosit içi 2,3 difosfogliserat düzeyi

c- Hemoglobinin cinsi

d- Isı

Kan pH'sının düşmesi, 2,3 difosfogliserat düzeyinin artması ve ısının yükselmesi hemoglobinin dokulara oksijen vermesini kolaylaştırır. Ters durumlarda ise bu sunum zorlaşır.

Hemoglobin sentez bozukluklarında eritrositler normalden küçüktür (mikrositoz) ve içerdikleri hemoglobin az olduğundan dolayı ortalarındaki soluk alan genişlemiştir (hipokromi). Demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemide, porfirialarda hem sentezi bozukluğu, thalasemia gibi anemilerde globin sentez bozukluğu vardır. Dolayısı ile bu tip anemiler hipokrom mikrositer tiptedir.

2.4 ANEMİLER

Anemi, eritrosit kütlelerinin veya eritrosit hemogloblin içeriğinin doku oksijen gereksiniminin belirlediği fizyolojik miktarın altına düştüğünü ifade eder. Dünya Sağlık örgütü'nün normal kabul ettiği hemogloblin düzeyinin alt ve üst sınırları, normal sağlıklı bir grubun % 95'inden elde edilen değerler esas alınarak belirlenmiştir. Erkek ve kadınlarda, bebekler ile büyüme çağındaki çocuklarda ve değişik metabolik durumlarda normal değer aralıkları farklı bulunur (39,40).

Anemiden söz edildiğinde hemogloblin ve hematokritin normal değerlerinin altında olması söz konusudur. Anemi, kendi başına bir hastalık grubunu oluşturduğu gibi diğer bir çok hastalığın klinik belirtilerinden birini de oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerin bazılarında görünüşte sağlıklı olan bireylerin birçoğu anemiktir. Hatta teknolojik alanda gelişmiş ülkelerde dahi, hastaneye gelen hastaların üçte birine yakın kısmı anemiktir (39).

Yaş ve cins'e göre hemogloblin, hematokrit ve MCV'nin normal ve alt sınır değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir (39).

Tablo-1: Yaş ve cins'e göre Hb, Hct, MCV'nin normal ve alt sınır değerleri:

Yaş (yıl)	Hemogloblin (g/dl)		Hematokrit (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	alt sınır	ortalama	alt sınır	ortal.	alt sınır
0.5-1.9	12.5	11.0	37	33	77	70
2-4	12.5	11.0	38	34	79	73
5-7	13.0	11.5	39	35	81	76
8-11	13.5	12.0	40	36	83	76
12-14:						
Kadın	13.5	12.0	41	36	85	78
Erkek	14.0	12.5	43	37	84	77
15-17:						
Kadın	14.0	12.0	41	36	87	79
Erkek	15.0	13.0	46	38	86	78
18-49						
Kadın	14.0	12.0	42	37	90	80
Erkek	16.0	14.0	47	40	90	80

Hemoglobinin ve hematokrit değerleri cins ve yaşıla değiştii gibi, diurnal varyasyon gösterir. Aynı kişide sabah en yüksek değerler elde edilirken akşam saatlerinde en düşük değerler bulunur. Yalnız bu diurnal varyasyon çok fazla olmayıp, değişkenliğin %15 civarında olduğu rapor edilmiş olup nadiren 1g/dl'yi geçer. Genellikle çok daha azdır. Bu günlük değişimlerin sebebi, çok muhtemelen plazma volümündeki flüktüasyonlardır. Birçok vakada bu değişkenlik %8 civarındadır ve bu diurnal varyasyon sağlıklı kişilerde olduğu gibi anemik kişilerde de serum demiri ve ferritinde de gözlenir. Ayrıca kadınlarda hemoglobinde menstrüasyondan önceki günde görülen azalma da muhtemelen menstrüasyondan önceki günde olan hidremiye bağlıdır. Anemik bir hastanın ve tedaviye cevabının değerlendirilmesi yapılırken, hemoglobindeki diurnal ve günlük değişimler dikkate alınmalıdır (39,41,42,43).

Ortalama eritrosit hacmi (OEH) (MCV): Kırmızı kürelerin volüm ortalamasını gösterir. Hematokrit/kırmızı küre sayısı (litrede) formülü 10^{15} ile çarpılarak hesaplanır ve femtolitre diye ifade edilir. Plazma ozmolaritesi arttığı zaman ve plazmada soğuk aglütininer bulunduğu zaman MCV yanlış değerlendirilebilir. Ortalama değeri erkekler de 88.22 ± 3.60 fl, kadınlarda 88.70 ± 3.35 fl olup 82-95 fl arasında değişir (44,45,46).

Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH): Herbir kırmızı küredeki hemoglobinin ortalama ağırlığıdır ve hücrenin büyüklüğü ile ayrıca hücredeki hemoglobin konsantrasyonundan etkilenir. Pratikte $Hb(g/dl)/KK$ sayısı (litrede) formülü 10^{13} ile çarpılarak hesaplanır ve pikogramla (pg) ifade edilir (47).

Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC): KK içinde hemoglobinin ortalama konsantrasyonunu ifade eder. Hemoglobin değerinin (g/dl), hematokrite bölünmesi ile elde edilir (47).

Kırmızı Küre Volüm Dağılımı (RDW): KK büyüklüklerinin birbirinden farklı oluşu ile ilgili elektronik sayıcılardan elde edilen bir rakam olup, eritrosit anizozitözünü gösterir. Bazı araştırmacılar özellikle hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısında MCV ve RDW ile ilgili bir sistem önermişlerdir. Genellikle demir eksikliği ve diğer nütisyonel anemilerde MCV küçük ve RDW artmış, talassemilerde MCV küçük ve

RDW normaldir. Megaloblastik anemilerde sıklıkla artar ancak diğer makrositozlarda normaldir. Normal değerler 13.4 ± 1.2 'dir. Fakat RDW ile anemilerin klasifikasyonu her zaman uyumlu bulunmamaktadır (48,49).

2.4.1 Fizyopatoloji

Hemoglobinin esas fonksiyonu, akciğerlerden dokulara oksijen transportudur. Anemide, kanın oksijen taşıma kapasitesi azaldığından, dokulara gerekli oksijen miktarı da azalarak doku hipoksisi gelişir. Hipoksi sonucu, dokuların fonksiyonları bozulur; bundan dolayı aneminin belirtileri pek çok sistemde ortaya çıkar; bu arada özellikle adele, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi belirtileri önemlidir (15).

Kanın oksijen taşıma kapasitelerindeki azalmayı takiben, vücutta mevcut hemoglobinin en etkili bir şekilde kullanılması için bazı kompensatuar mekanizmalar ortaya çıkar. Bunlar ilk önce bizzat eritrositlerde, sonra sirkülasyonda görülür. Bu mekanizmalar (15):

a- Eritrositlerden dokulara verilen oksijenin artması; her hemoglobin ünitesinin dokulara daha fazla oksijen vermesi ile sağlanır. Buradaki esas olay, eritrosit 2,3-difosfogliserat'ın artması ve Hb'le birleşmesi olup, böylece Hb'nin oksijene affinitesinin azalmasıdır.

b- Kardiyak "output"un artması ve kanın dolaşım hızının artması: Bu da kalbin stroke volümünün artması ve bir dereceye kadar kalp hızının artması ile sağlanır.

c- Total kan volümünün idame edilmesi: Yeterli sirkülasyonun sürdürülmesi için plazma volümü artırılarak, total kan hacmi normal veya normale yakın tutulmaya çalışılır. Akut kan kaybını hemen takiben, mayı doku aralıklarından hızla kan dolaşımına geçerek total kan volümü normal sınırlarda tutulmaya çalışılır; kronik anemilerde ise volüm ayarlanması sürekli olarak sağlanmakta olup kan volümü normal veya normale yakındır.

d- Kan aşışının yeniden düzenlenmesi: Oksijene ihtiyacı az olan dokulardan, oksijen gereksinimi fazla olanlara giden kanın artırılmasıdır. Böylece, deride kan akımı azalırken, serebral ve adale kan akımı artar.

Hastalar istirahat halinde asemptomatik iken ekzersizlebu kompensatuar mekanizmalar ortaya çıkar. Anemi ağırlaştıkça istirahatte de anemi belirti ve bulguları tespit edilir (15).

2.4.2 KLİNİK BULGULAR

Anemili hastalarda belirti ve bulgular

a- Bizzat aneminin kendisine ve

b- Anemiye sebep olan bozukluklara bağlıdır.

Semptomlar; aneminin ağırlığına, tipine ve anemi sebebi olan bozukluklara göre kişiden kişiye farklıdır. Sıklıkla altta yatan sebebe ait belirti ve bulguları daha hafif veya orta derecede olduğu halde, anemi semptomları esas klinik tabloya hakimdir (15,50).

Anemi semptomlarının görülmesi, aneminin ortaya çıkış hızı ve hastanın yaşı ile ilgilidir. Akut kan kaybına bağlı anemilerde semptomlar daha şiddetli iken, kronik olarak gelişmiş anemilerde semptomlar hafiftir. Çocuklar ve genç erişkinler kronik anemiye daha iyi tolere ederken, yaşlılar kardiyovasküler sistemin kompensasyonunda yetersizlik nedeniyle daha fazla semptomatiktir (51).

Çabuk yorulma, solukluk, baş ağrısı, çarpıntı, eksersiz dispnesi, halsizlik ve genel adale zaafiyeti aneminin en çok ve en erken görülen semptomlarıdır. Yorgunluk, anemili hastaların en yaygın şikâyeti olmasına rağmen, bu aynı zamanda anemik olmayanlarda da sıkça görülmektedir. Aneminin derecesi ile yorgunluk, nefes darlığı ve baş ağrısının şiddeti arasında bir ilişki kurulamamıştır. Solukluk, en sık görülen ve karakteristik bulgusudur. Deri, tırnak yatakları, müköz membranlar ve konjonktivada görülebilir. Bununla birlikte, deride solukluk, özellikle yüz derisinde ise anemiye bağlı olduğuna dikkatle karar verilmelidir. Çünkü derinin rengi, sadece kanın hemoglobün içeriğine bağlı olmayıp, deri damarlarının yapısı, ciltaltı dokulardaki sıvı miktarı ve cilt pigmentasyonu ile de ilgilidir. Avuç içlerindeki cildin (özellikle avuç içi çizgileri) solukluğu, diğer bölgelerdeki deriye göre solukluğun değerlendirilmesi bakımından daha güvenilirdir. Tırnak yatakları, ağız mukozası ve konjonktivaların solukluğu anemilerde deriye göre daha belirgindir. Pernisiyöz anemide cilt, limon sarısı renginde olabilir. Ayrıca; çocuklarda mental ve motor gelişmede azalma, davranış bozuklukları, soğuğa maruz kalmalarda vazomotor bozukluğa bağlı olarak çabuk üşüme, ağrı ve uyuşmalar, kulak çınlaması, kadınlarda menstrüel değişiklikler, yutma güçlüğü, tırnaklarda çabuk kırılmalar vb şikâyetler gözlenebilir (15,52).

Kardiyovasküler bulgular a) Anoksinin myokard üzerine etkisi, b) Önceden mevcut kalp hastalığı c) Yüksek "output" durumu ile ilgilidir.

Ekzersiz dispnesi ve çarpıntı en sık rastlanan semptomlardır. Hastaların çoğunda dispne ekzersiz veya emosyonla ortaya çıktığı halde aneminin ağır olduğu (Hb 3g/dl veya daha az) hallerde ve kalp yetmezliği olanlarda istirahat halinde de dispne vardır. Yaşlı hastalarda miyokardial iskemi nedeniyle angina görülmesi seyrek değildir. Anemik hastalarda , kalpte murmur hemen her zaman vardır. Anemiye bağlı üfürümler sıklıkla midsistolik olup, yumuşak ve ejeksiyon vasfındadır, en iyi bazalde ve/veya apekte duyulurlar. Ağır anemilerde kalpte dilatasyon olur; fakat uzun süren anemilerde kalp hipertrofisi de gelişir. Anemik murmurlar genç hastalarda daha sık olup, aneminin tedavi edilmesi ile kaybolurlar. Kardiyak büyüme de tedavi ile düzelir (53).

Anemide bazen boyunda iki taraflı karotis arterler üzerinde de sistolik üfürümler duyulur ve tedavi ile kaybolur. Ağır anemilerde, özellikle yaşlı (birlikte dejeneratif kardiyovasküler hastalığın da bulunması ile) kişilerde konjestif kalp yetmezliği gelişmesi seyrek değildir. Bununla beraber aneminin şiddetli olduğu olgularda kalp yetmezliği olmadan da bacaklarda hafif ödem saptanabilir. Bu tip ödemde, muhtemelen, tuz retansiyonu, kapiller ve venöz basınçta egzersiz sırasında geçici artış ve kapiller permeabilite artışı gibi sebepler etkili olur (15,53).

2.4.3 ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Anemiler başlıca morfolojik ve etyolojik olarak iki şekilde sınıflandırılır (39,15).

Anemilerin morfolojik sınıflandırılması Tablo-2'de gösterilmiştir.

Anemilerin etyolojik sınıflandırılması Tablo-3'de gösterilmiştir.

Anemilerin ayırıcı tamsında kullanılabilecek algoritma Tablo-4'de gösterilmiştir (54).

Tablo-2: Anemilerin Morfolojik sınıflandırması

a - Makrositik Anemiler

1- Kemik iliği Megaloblastik olan anemiler

B₁₂ eksikliği

Folik asit eksikliği

DNA sentezinin herediter bozuklukları

Orotik asidüri

Tiamin eksikliği

2- Kemik iliği Nonmegaloblastik olan anemiler

Aplastik anemi

Diamond-Blackfan sendromu

Hipotroidizm

Karaciğer hastalıkları

Kemik iliği infiltrasyonları

Diseritropoetik anemiler

b - Mikrositik Anemiler

Demir eksikliği anemisi (beslenme yetersizliği, kronik kan kaybı)

Talasemik sendromlar

Sideroblastik anemiler

Kronik hastalık anemileri

Kronik kurşun zehirlenmesi

Bazı konjenital hemolitik anemiler

c - Normositik Anemiler

1-Akut kan kaybı

2-Hipersplenizm

3-Konjenital hemolitik anemiler (Hemoglobinopatiler, eritosit enzim defektleri, Eritrosit membran defektleri)

4- Akkız hemolitik anemiler (Oto-immün hemolitik anemiler, mikroanjyopatik hemolitik anemiler, akut enfeksiyonlara sekonder anemiler)

5-Kemik iliği hipoplazileri

6-Kemik iliği infiltrasyonları (lösemi, multipl myeloma, myelofibrozis vb.)

7-Endokrin hastalıklar (hipotroidizm, sürrenal yetersizlik)

8-Kronik enfeksiyonlar

9-Kronik karaciğer hastalıkları

10-Kronik böbrek hastalıkları

Tablo-3: Anemilerin etiyolojik sınıflandırması

a - Kan kaybına bağlı anemiler

Akut kan kaybı

Kronik kan kaybı (demir eksikliği anemisi)

b - Eritrosit tahribinin arttığı haller

Hipersplenizm

Hemolitik hastalıklar

Ekstra eritrositer nedenler

Antikorlar, enfeksiyonlar, malign hastalıklar, ilaçlar, fiziksel ve kimyasal ajanlar, eritrositlere olan travmalar

İntraeritrositer nedenler

A- Herediter

Glikolizis bozuklukları

Redükte glutationun sentez veya idamesinin hatalı oluşu

Globin sentezinde kalitatif veya kantitatif anormallikler

Eritrosit membran anormallikleri

Eritropoetik porfiriya

B- Akkız

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

Kurşun entoksikasyonu

c - Eritrositlerin yetersiz üretildiği haller

Esansiyel maddelerin eksikliği

Demir eksikliği anemisi

Vitamin B12 veya folik asit eksikliği

Protein eksikliği

Askorbik asit eksikliği

Diğer: Kobalt, bakır, pyridoksin, niacin, riboflavin, tiamin eksikliği

Eritroblastların yetersizliği

Kemik iliği atrofisi: Aplastik anemi

İzole eritroblastopeni (Pure red cell aplazi)

Kemik iliği infiltrasyonları

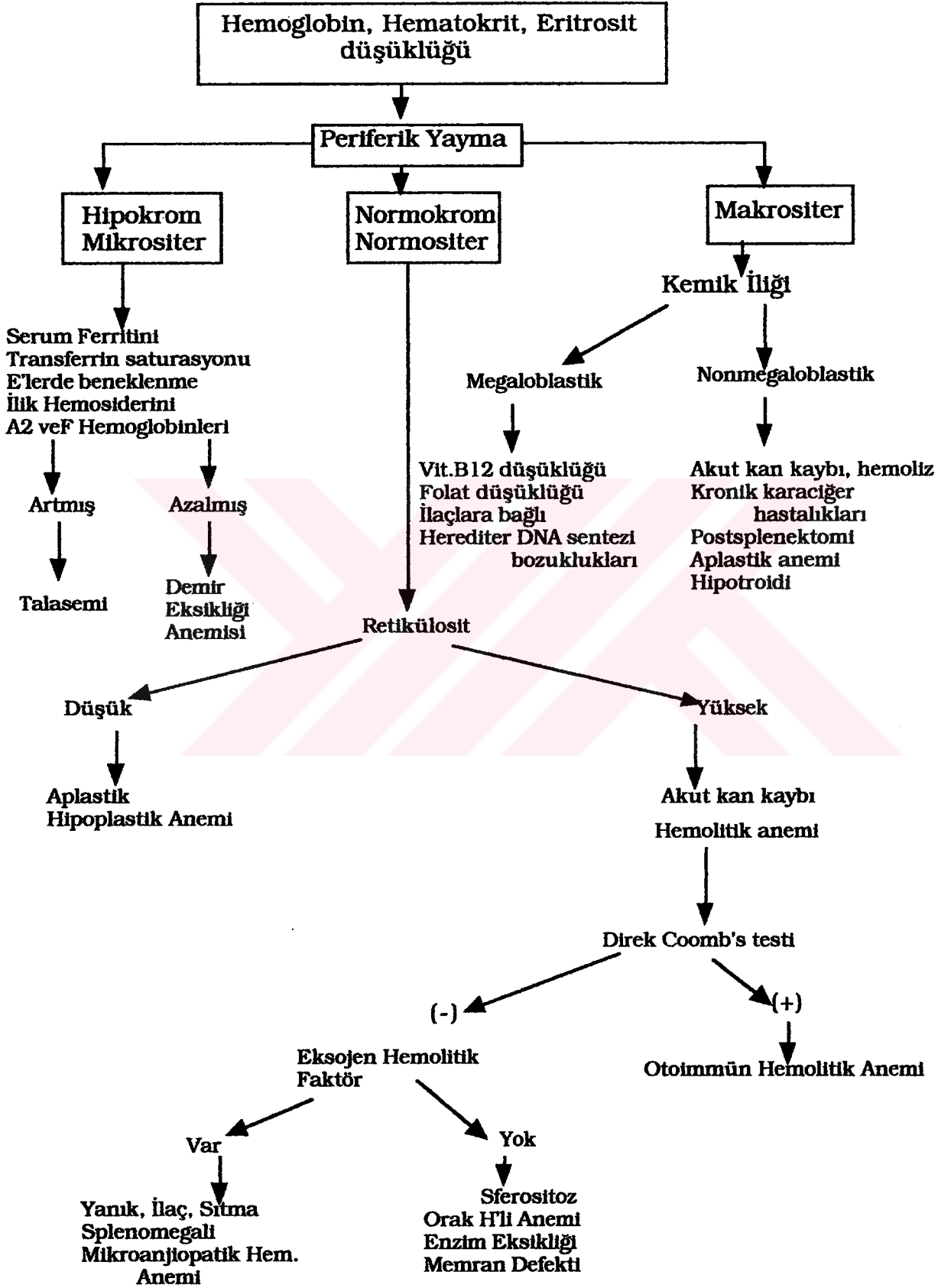
Endokrin anormallikler

Kronik böbrek hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı

Kronik inflamatuvar hastalıklar

Tablo-4: Anemili hastalarda tanıya ulaşmada kullanılan algoritma



2.5 İSTATİSTİKTE TEMEL KAVRAMLAR

2.5.1 ÖRNEKLEM VE EVREN

Araştırmanın amacı, bir gruptaki gözlemlerden topluma genelleme yapabilmektir. Çalışmaya alınan deneklerin oluşturduğu gruba örneklem (Sample), bu grubun temsil ettiği topluma evren (popülasyon) adı verilir. Tüm evreni bir çalışmaya almak zaman ve para açısından altından kalkılabilecek birşey değildir. Örnek sayısı 300'ün altında ise küçük örnek, 300'ün üzerinde ise büyük örneklemden bahsedilir. O nedenle tüm evreni temsil eden bir grup alıp, örneklem oluşturmak ve bu örneklemden deneklerin verilerini evrene ekstrapole etmek daha ekonomik olur. Bunun doğru olabilmesi için örneklemin evreni doğru temsil etmesi gerekir. Bu nedenle örneklemden deneklerin evrenden tesadüfi (random) olarak seçilmesi gerekir (55).

Örnekleme seçimi:

- Basit rastgele örnekleme
- Sistematiik örnekleme
- Tabakalı rastgele örnekleme
- Küme örnekleme
- Büyüklüğe orantılı örnekleme
- Çok fazlı örnekleme
- Kontrollü örnekleme
- Karma örnekleme

2.5.1 Örnek büyüklüğünün belirlenmesi:

Bilimsel araştırmalarda, araştırmayı yürüten kişilerin karşılaştığı en büyük sorun, örnek hacminin tespit edilmesidir. Örnekleme de esas ilke, yığı temsil etme yeteneğine sahip bir örnek büyüklüğünü belirlemektir. Örnek hacmi büyüklüğünün artması temsil yeteneğini artırır ancak maliyeti de artırır, daha fazla zaman ve daha fazla personel gerektirir.

En uygun örnekleme metodu ile seçilen örnek, yığı temsil edecek büyüklükte olmalıdır. Örnek hacmi ne çok büyük, ne de çok küçük olmalıdır. Örneklemeden elde edilen sonuçlar, hiç bir zaman, yığın

bulgularının aynısı olamaz. Örneklemeden elde edilen bulgular yığındaki bulgulara ne kadar fazla yaklaşırsa, gerçeğe o kadar yakınlaşmış oluruz.

Evrene ait parametre değeri oran ve toplumdaki birim sayısı (N) belliyse, örnek büyüklüğünün hesaplanması (56):

$$n = \frac{N t^2 p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + t^2 p \cdot q} \text{ formülü kullanılır.}$$

n: Örnek hacmini, örneğe alınacak birey sayısı

t: Belirli serbestlik derecesinde ve saptanan yanılma düzeyinde t tablosundaki değer

p: İncelenen olayın görülüş sıklığı

q: incelenen olayın görülmeysi sıklığı (1-p)

d: İncelenen olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen ±sapma demektir

n: Örnek hacmini, örneğe alınacak birey sayısı

N: Yığındaki birey sayısı

3- MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Selçuk Üniversitesinde 1999-2000 yılı eğitim ve öğretim döneminde 14 fakülte, 32 Meslek yüksek okulu ve enstitüde eğitim ve öğretim gören 19813'ü kız, 27232'si erkek toplam 47,050 öğrenci arasından seçilen (Dış Hekimliği Fakültesi 2, Eğitim Fakültesi 55, Fen-Edebiyat Fakültesi 45, Hukuk Fakültesi 14, İlahiyat Fakültesi 11, İletişim Fakültesi 7, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi 20, Karaman İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi 10, Meslek Eğitim Fakültesi 27, Mimarlık-Mühendislik Fakültesi 34, Tıp Fakültesi 7, Veterinerlik Fakültesi 6, Ziraat Fakültesi 17, Teknik Eğitim Fakültesi 1, Meslek Yüksek Okulları ve Enstitülerden 92 öğrenci) 147 kız ve 201 erkek toplam 348 öğrenci üzerinde yapıldı.

Öğrencilerin seçimi yapılırken dikkat ettiğimiz noktalar:

- 1- Tüm fakülte ve yüksek okula düşen öğrenci sayısının toplam öğrenci sayısı içerisindeki oranına
- 2- Tüm fakülte ve yüksekokullardaki kız ve erkek öğrenci sayısının toplam kız ve erkek öğrenci sayısı içerisindeki oranına
- 3- Öğrencilerin rastgele yöntemle seçilmesine
- 4- Fakülteler, enstitüler ve yüksekokullardaki öğrenci sayılarını önceden belirleyerek az veya çok öğrenci alınmamasına özen gösterildi.

Öğrencilerden içerisinde 2 damla EDTA bulunan tüplere 2 cc venöz kan alındı. Alınan bu kan örneklerinden fakültemiz hematoloji laboratuvarında kullanılan HEMALASER-3 cihazında tam kan çalışıldı. Tam kan sonucuna göre Hb değeri kızlarda 12 g/dl, erkeklerde 13 g/dl'nin altında bulunan öğrencilerden aneminin tipini belirlemek için periferik yayma yapıldı. Ayrıca iki ayrı düz tüpe serum demir ve demir bağlama kapasitesi için 5 cc ferritin, B12, folik asit için 5 cc venöz kan alındı. Alınan bu kan örneklerinden; fakültemiz biyokimya laboratuvarında serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12, folat seviyeleri çalışıldı. Periferik yaymaları kantitatif olarak değerlendirildi. Bu sonuçlara göre aneminin tipi belirlenemeyen öğrenci olmadığı için ilâve tetkik yapılmadı. Anemi tespit ettiğimiz öğrencilere; aneminin etyolojisine yönelik araştırma yapılmak üzere İç Hastalıkları poliklinik kontrolü önerildi.

Bu çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesi; bilgisayarda SPSS programında, bulguların ortalamalarının değerlendirilmesi ve iki grubun karşılaştırılmasında "student's t testi" kullanılarak yapıldı. Sonuçların yorumlanmasında; $p<0.0001$, $p<0.001$, $p<0.05$ anlamlı, $p>0.05$ anlamsız olarak kabul edildi.



4- BULGULAR

Selçuk üniversitesinde eğitim ve öğretim gören 47050 öğrenci arasından seçilen 147 kız (%42.24), 201 erkek (%57.76), toplam 348 öğrencinin en düşük-en yüksek yaş, BK, KK, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, Plt ortalamaları kız ve erkek ayrı ayrı Tablo-5'de gösterildi.

Yaş ortalaması: Kızlarda en düşük 17 y, en büyük 26 y olup ortalama yaş 20.80 ± 1.75 y idi. Erkeklerde en düşük 16 y, en büyük 27 y olup ortalama yaş 21.06 ± 1.95 y idi. Toplamda en düşük 16 y, en büyük 27 y olup ortalaması 20.95 ± 1.87 y bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Beyaz küre (BK): Kızlarda en düşük $2,560/\text{mm}^3$, en yüksek $11,760/\text{mm}^3$ olup ortalama BK sayısı $7,852.45 \pm 2,330.72/\text{mm}^3$ idi. Erkeklerde en düşük $3,970/\text{mm}^3$, en yüksek $11,970/\text{mm}^3$ olup ortalama BK sayısı $8,203.58 \pm 2,502.07/\text{mm}^3$ idi. Toplamda ortalama beyaz küre sayısı $8,055 \pm 2,433.94/\text{mm}^3$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Kırmızı küre (KK): Kızlarda en düşük $3,110,000/\text{mm}^3$, en yüksek $5,820,000/\text{mm}^3$ olup ortalama KK sayısı $4,606,530.61 \pm 460,790.94/\text{mm}^3$ idi. Erkeklerde en düşük $3,290,000/\text{mm}^3$ en yüksek $6,970,000/\text{mm}^3$ olup ortalama KK sayısı $5,167,810.95 \pm 521,256.36/\text{mm}^3$ idi. Toplamda ortalama KK sayısı $4,930,718.39 \pm 568,352.10/\text{mm}^3$ bulundu. Kızlardaki KK'nin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).

Hemoglobin (Hb): Kızlarda en düşük 9.5 g/dl, en yüksek 17.4 g/dl olup ortalama Hb seviyesi 13.77 ± 1.33 g/dl idi. Erkeklerde en düşük 10.4 g/dl, en yüksek 18.9 g/dl, olup ortalama Hb seviyesi 15.59 ± 1.54 g/dl idi. Toplam da ortalama Hb 14.80 ± 1.71 g/dl bulundu. Kızlardaki Hb'nin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).

Hematokrit (Hct): Kızlarda en düşük %25.1, en yüksek %50.5 olup ortalama Hct seviyesi 40.74 ± 3.97 idi. Erkeklerde en düşük %29.9, en yüksek %55 olup ortalama Hct seviyesi 45.23 ± 4.29 idi. Toplamda ortalama Hct % 43.33 ± 4.70 bulundu. Kızlardaki Hct'nin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).

Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV): Kızlarda en düşük 56 fl en yüksek 106.80 fl olup ortalama MCV 88.53 ± 6.83 fl idi. Erkeklerde en düşük 62.70 fl, en yüksek 107.0 fl olup ortalama MCV 87.84 ± 6.28 fl idi.

Toplamda ortalama MCV 88.13 ± 6.52 fl bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH): Kızlarda en düşük 19.90 pq, en yüksek 37.50 pq olup ortalama MCH 30.22 ± 2.82 pq idi. Erkeklerde en düşük 20.7 pq, en yüksek 36.70 pq olup ortalama MCH 30.23 ± 2.49 pq idi. Toplamda ortalama MCH 30.23 ± 2.63 pq bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC): Kızlarda en düşük 27.70 g/dl, en yüksek 38.10 g/dl olup ortalama MCHC'i 33.78 ± 1.62 g/dl idi. Erkeklerde en düşük 32.10 g/dl, en yüksek 37.60 g/dl olup ortalama MCHC'i 34.51 ± 1.30 g/dl idi. Toplamda ortalama MCHC'i 34.21 ± 1.49 g/dl bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Kırmızı Küre Dağılım Volümü (RDW): Kızlarda en düşük %11.20, en yüksek %25.50 olup ortalama RDW $\%15.78 \pm 2.45$ idi. Erkeklerde en düşük %10.80, en yüksek %25.00 olup ortalama RDW $\%16.02 \pm 2.67$ idi. Toplamda ortalama RDW $\%15.92 \pm 2.59$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Trombosit sayısı (Plt): Kızlarda en düşük $124,000/\text{mm}^3$, en yüksek $539,000/\text{mm}^3$ olup ortalama Plt $243,925.17 \pm 87,133.82/\text{mm}^3$ idi. Erkeklerde en düşük $120,000/\text{mm}^3$, en yüksek $528,000/\text{mm}^3$ olup ortalama Plt $227,786.07 \pm 73,213.79/\text{mm}^3$ idi. Toplamda ortalama trombosit sayısı $234,603.45 \pm 79,672.29/\text{mm}^3$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Anemi tespit edilen vakaların; yaş, cinsiyet, okulu, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC değerleri ve ortalamaları Tablo-6'da, Serum Fe'i, SDBK, Transferrin Saturasyonu, Ferritin, B12, Folat seviyeleri ve ortalamaları ile Periferik yayma bulguları Tablo-7'de gösterilmiştir.

147 kız öğrencinin 10 (%6.80) 'unda, 201 erkek öğrencinin 11 (%5.47) 'inde, toplam 348 öğrencinin 21 (%6.03) 'inde anemi tespit edildi.

Anemi tespit edilen vakaların:

Yaş; en düşük 19 y, en büyük 29 y olup yaş ortalaması 21.52 ± 1.6 y bulundu.

Kırmızı küre; en düşük $3,240,000/\text{mm}^3$, en yüksek $5,290,000/\text{mm}^3$ olup, ortalama $4,482,382 \pm 571,882/\text{mm}^3$ idi (N: $4.2-6.1 \times 10^6$).

Hb; en düşük 9.5 g/dl, en yüksek 12.9 g/dl olup, ortalama 11.29±1.1 g/dl bulundu (N: 12-18 g/dl).

Hct; en düşük %25.1, en yüksek %37.9 olup, ortalama %33.8±3.2 idi (N: %37-52).

MCV; en düşük 56 fl, en yüksek 84.6 fl olup, ortalama 75.45±7.19 fl tespit edildi (N: 80-99fl) (15).

MCH; en düşük 19.9 pg, en yüksek 30.2 pg olup, ortalama 25.57±3.12 pg çıktı (N: 27-31pg).

MCHC; en düşük 27.7 g/dl, en yüksek 37.8 g/dl olup, ortalama 33.35±2.01 g/dl idi (N: 33-37g/dl).

RDW; en düşük %14.9, en yüksek %25.5 olup, ortalama %18.92±3.06 bulundu (N: %11.5-14.5).

Serum demiri; en düşük 17 mcg/dl en yüksek 44 mcg/dl olup ortalama serum demir'i 30.24±8.38 mcg/dl idi. Tüm anemili vakalarda serum demiri düşük bulundu (N:50-175 mcg/dl) (57).

Serum demir bağlama kapasitesi; en düşük 311 mcg/dl, en yüksek 481 mcg/dl olup, ortalama serum demir bağlama kapasitesi 405.81±46.3 mcg/dl idi. Tüm anemili vakalarda serum demir bağlama kapasitesi yüksek çıktı(N:155-300 mcg/dl) (57).

Transferrin saturasyonu; en düşük %3.77 en yüksek %14.15 olup ortalama transferrin saturasyonu % 7.66±2.7 idi. Tüm anemili vakalarda transferrin saturasyonu düşük tespit edildi (N: >%16).

Serum ferritini; en düşük 1.6 ng/ml en yüksek 14.4 ng/ml olup ortalama serum ferritini 8.45±3.39 ng/ml idi. Tüm anemili vakalarda serum ferritini düşük bulundu (N: E:22-322 ,K:10-291 ng/ml) (57).

Serum B12 düzeyi; en düşük 247 pg/ml, en yüksek 1186 pg/ml olup ortalama serum B12 düzeyi 594.48±315.21 pg/ml idi. Tüm anemili vakalarda serum B12 düzeyi normal sınırlar içerisinde idi (N:220-960 pg/ml) (57).

Serum Folat düzeyi; en düşük 2.51 ng/ml en yüksek >22.4 ng/ml olup ortalama serum folat düzeyi 10.26±6.27 ng/ml idi. Tüm anemili vakalarda serum folik asit düzeyi normal sınırlarda bulundu (N:3-20 ng/ml) (57).

Tüm öğrencilerde tespit edilen anemi tipi demir eksikliği anemisi idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo-5: Vakaların yaş ve hematolojik verilerinin ortalama değerleri

	KIZ			ERKEK			K+E ortalama
	En düşük	En yüksek	Ortalama	En düşük	En yüksek	Ortalama	
yaş (yıl)	17	26	20.80 ±1.75	16	27	21.06 ±1.95	20.95 ±1.87
BK (mm3)	2560	11760	7852.45 ±2330.45	3970	11970	8203.58 ±2502.6	8055 ±2433.94
KK (mm3)	3110000	5820000	4606530.61 ±460790.94	3290000	6970000	5167810.96 ±521256.35	4930718.39 ±568352.99
Hb (g/dl)	9.50	17.40	13.74 ±1.33	10.40	18.90	15.59 ±1.53	14.80 ±1.71
Hct (%)	25.10	50.50	40.74 ±3.97	29.90	55.00	45.23 ±4.29	43.33 ±4.70
MCV (fl)	56.00	106.80	88.53 ±6.83	62.70	107.00	87.84 ±6.28	88.13 ±6.52
MCH (pg)	19.90	37.50	30.22 ±2.82	20.70	36.70	30.23 ±2.49	30.23 ±2.63
MCHC (g/dl)	27.70	38.10	33.78 ±1.62	31.00	37.60	34.51 ±1.30	34.21 ±1.49
RDW (%)	11.20	25.50	15.78 ±2.49	10.80	25.00	16.03 ±2.67	15.92 ±2.60
Plt (mm3)	124000	539000	243925.17 ±87133.82	120000	528000	227786.07 ±73213.79	234603.45 ±79672.29

Tablo-6: Anemi tespit edilen öğrencilerin hematolojik verileri

Sıra no	Adı soyadı	Cins	yaş (yıl)	Okulu	KK (mm3)	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)
1	İ.G.	K	19	EF	4120000	10.5	32.1	77.8	25.5	32.7	20.6
2	Y.Y.	K	21	MMF	5120000	10.2	28.7	56.0	19.9	35.5	25.5
3	NE.B.	K	20	ZF	4450000	11.4	34.9	78.4	25.6	32.7	16.2
4	Ş.K.	K	22	FEF	4400000	11.2	35.1	72.0	27.7	33.8	18.6
5	Ö.Y.	K	23	FEF	4810000	10.9	33.3	77.5	27.0	34.9	16.3
6	F.T.	K	21	MYO	4870000	9.7	32	65.7	19.9	30.3	19.8
7	K.S.	K	20	DHF	3720000	10.9	31.8	84.6	29.4	34.3	15.1
8	A.P.	K	23	MYO	4480000	9.8	35.4	79.0	21.9	27.7	14.9
9	N.K.	K	21	EF	3280000	9.9	29.9	84.3	30.2	34.1	17.2
10	H.A.	K	22	MEF	3240000	9.5	25.1	77.5	29.3	37.8	17.2
11	S.Y.	E	26	ZF	4280000	10.7	32.6	76.2	25.0	32.8	19.2

Tablo-6 devamı

Sıra no	Adı soyadı	Cins	yaş (yıl)	Okulu	KK (mm ³)	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)
12	M.E.	E	24	VF	4600000	12.4	35.9	78.0	27.0	34.5	23.3
13	H.U.	E	21	MMF	5120000	12.2	37.9	74.1	23.8	32.7	22.0
14	H.C.	E	21	HF	4960000	12.2	35.8	72.1	24.6	34.1	24.3
15	E.C.	E	22	EF	4670000	12.2	34.2	73.3	26.1	35.7	16.4
16	C.C.	E	20	EF	5010000	12.9	36.8	77.4	25.7	33.2	19.2
17	NV.G.	E	22	FEF	4730000	11.0	33.8	71.5	23.3	32.5	21.2
18	E.B.	E	22	KİİBF	4000000	10.9	32.8	81.9	27.2	33.2	17.4
19	E.S.	E	20	MYO	5290000	12.9	37.4	62.7	20.7	32.9	17.4
20	Ö.G.	E	21	MYO	4820000	12.1	36.4	84.6	27.2	32.1	15.2
21	Y.U.	E	22	MYO	4160000	12.4	37.8	79.9	29.9	32.9	20.3
Ortala ması		10K 11E	21.52 ±1.6		4482382± 571882	11.29± 1.1	33.8± 3.2	75.45± 7.19	25.57± 3.12	33.35± 2.01	18.92± 3.06

Tablo-7: Anemi tespit edilen öğrencilerin laboratuvar verileri

Sıra no	Serum Fe'i (mcg/dl)	SDBK (mcg/dl)	Transferrin saturasyonu (%)	Ferritin (ng/ml)	B12 (pg/ml)	F.AS (ng/ml)	Eritrositlerin mikros. özellikleri
1	26	352	7.39	9.5	418	3.8	E'ler hafif hipokrom normositer
2	35	388	9.02	12.8	451	3.59	E'ler hipokrom mikrositer Anizositoz ve poikülositoz mevcut
3	18	477	3.77	8.4	561	8.8	E'ler hafif hipokrom normositer
4	19	481	3.95	4.0	303	10.8	E'ler normokrom normositer
5	35	425	8.24	1.6	412	13	E'ler hafif hipokrom normositer
6	41	426	9.62	2.7	518	11.3	E'ler hipokrom mikrositer Anizositoz ve poikülositoz mevcut
7	44	311	14.15	4.4	286	6.0	E'ler normokrom normositer
8	42	403	10.24	10	328	12.4	E'ler hafif hipokrom normositer
9	22	415	5.3	6.3	418	13.3	E'ler normokrom normositer
10	26	388	6.70	8.6	875	13.4	E'ler hafif hipokrom normositer
11	17	410	4.15	12.8	259	2.51	E'ler hafif hipokrom normositer

Tablo-7 devamı

Sıra no	Serum Fe'i (mcg/dl)	SDBK (mcg/dl)	Transferrin saturasyonu (%)	Ferritin (ng/ml)	B12 (pg/ml)	F.AS (ng/ml)	Eritrositlerin mikros. özellikleri
12	35	375	9.28	7.5	1186	13.8	E'ler hafif hipokrom normositer
13	32	397	8.06	4.2	686	7.2	E'ler hafif hipokrom normositer
14	32	448	7.14	5.4	877	4.15	E'ler hipokrom mikrositer Anizositoz ve polkülositoz mevcut
15	23	411	5.60	11.8	314	4.06	E'ler hipokrom mikrositer Anizositoz ve polkülositoz mevcut
16	40	411	9.73	13.1	247	4.44	E'ler hafif hipokrom normositer
17	38	324	11.73	12.0	425	8.7	E'ler hipokrom mikrositer Anizositoz ve polkülositoz mevcut
18	35	375	9.33	6.7	1170	22.4	E'ler normokrom normositer
19	25	375	6.67	7.3	1116	22.4	E'ler hipokrom mikrositer Anizositoz ve polkülositoz mevcut
20	22	477	4.61	14	980	7.0	E'ler normokrom normositer
21	28	453	6.18	14.4	654	22.4	E'ler normokrom normositer
Ortalama	30.24± 8.38	405.81± 46.3	7.66± 2.7	8.45± 3.92	594.48± 315.21	10.26± 6.27	

5- TARTIŞMA ve SONUÇ

Anemi, özellikle az gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Anemi terimi tek başına bir tanı olmaktan çok, çoğu zaman bir hastalığın objektif bulgusudur. Bu tür hastalarda doğru tanı aneminin etiyolojisini ve patogenezi de içermelidir. Özellikle demir eksikliği tüm dünyada en sık gözlenen anemi sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok hastalığın seyri esnasında gelişebilmekte ve gerçek tanı anemi sebebi araştırılırken ortaya çıkmaktadır. Diğer anemi türlerinde de tiplerinin belirlenmesi, etiyolojinin araştırılması altta yatan etyopatogenezin aydınlatılmasını ve aneminin etkin tedâvisini sağlayacaktır.

Gelişmiş ülkelerde anemi görülme sıklığını ve sebeplerini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmışsa da ülkemiz için bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıda ve farklı yaş gruplarında, farklı sosyo-ekonomik yapı gösteren topluluklar da yapılmıştır.

FAO /WHO'nun 1992 verilerine göre dünyada 2.15 milyar kişinin anemik olduğu ve bunlarında çoğunluğunun beslenme bozukluğuna bağlı demir eksikliği anemisi şeklinde görüldüğü bildirilmiştir. Anemi oranı farklı bölgelerde ve farklı yaş gruplarında değişken olabilir (58).

Yapılan bu çalışmada anemi oranı kızlarda %6.8, erkeklerde 5.47 olarak tespit edildi. Anemi tespit edilen vakaların tamamı demir eksikliği anemisi ile uyumlu idi. Kızlardaki anemi oranının aynı yaş grubuna göre beklenenden düşük çıkmasını, kızların halen öğrenci olmasına ve aynı yaş grubu diğer popülasyonlara göre evlilik oranının düşük ve ortalama doğum sayısının düşük olmasına bağlı olabilir.

Çavdar ve arkadaşlarının (59) 5-25y arasında sağlıklı 1,034 kız, 969 erkek toplam 2,003 bireyde yaptıkları araştırmada; 5-9 yaş arasında anemi oranı %15.3, 10-15 yaş grubunda %8.8, 16-25 yaş grubunda toplam 322 (186 kız, 136 erkek) bireyde ise anemi oranını %9, toplam anemi oranını ise %11.2 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki 16-25 yaş grubundaki anemi oranı bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Baydaş ve arkadaşlarının (60) Elazığ bölgesinde yaşları 1-25 y arasında değişen 121 birey (1-6 y grubunda 41, 7-14 y grubunda 40, 15-25 y grubunda 40 birey) üzerinde yaptıkları çalışmada; 1-6 y grubunda anemi prevalansını Hb değerlerine göre %29.26, 7-14 y grubunda %15, 15-25 y grubunda ise %5, transferrin saturasyon yüzdesi değerlerine göre %7.5 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki 15-25 y grubunun sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Dura ve ark.larının (61) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde 62 kız, 58 erkek toplam 120 öğrenci üzerinde yaptıkları araştırmada anemi prevalansı kızlarda %32.5, erkeklerde %5.17, kızlarda Hb ortalaması 12.8 ± 1.3 g/dl, erkeklerde 14.83 ± 1.25 g/dl olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda erkeklerdeki anemi oranı bizim çalışmamızla uyumlu olup kızlardaki oranın çok yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Işıkoğlu ve arkadaşlarının (62) üç yüksek öğretim kurumunda öğrenim gören 1113 kız ve 408 erkek öğrenci üzerinde Hb ve Hct bakarak yaptıkları çalışmada kızlarda %9.8, erkeklerde %6.62 oranında anemi tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Armstorg (63) İrlanda'da yaşları 14.5-18.5 y arasında 148'i kız, 86'sı erkek toplam 234 öğrenci üzerinde yaptığı çalışmada kızlarda %7, erkeklerde %13 oranında aneme tespit ettiğini bildirmiştir. Bu çalışmada erkeklerdeki anemi oranı bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur.

Dilek ve arkadaşları (64) Van ve yöresinde sağlıklı erişkinlerde yaptıkları çalışmada, anemi sıklığı erkeklerde %11.9, kadınlarda %17.3 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kadınlar ve erkeklerdeki oran bizim çalışmamızdaki orandan daha yüksek bulunmuş olup bölge farkından kaynaklanmış olabilir.

Çiftçi ve ark.ları (65) 205 er üzerinde yaptıkları araştırmada anemi oranını %11.7 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada erkeklerdeki anemi oranı bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde anemi prevalansı ile ilgili çalışmalar; daha çok çocuklarda ve kadınlar üzerinde yapılmış olup, bu çalışmalarında yeterli olduğu görülmemektedir. Demir eksikliği anemisi tüm dünyada en sık görülen anemidir. Kadınlarda erkeklerden fazla görülmektedir. ABD'de kadınlarda, erkeklere oranla 1.5-2.1 kat daha fazla görülmektedir.. Demir eksikliği anemisinde MCV 84 fl'nin altındadır (66). Yine demir eksikliği anemilerinde ortalama ferritin değerinin 10 ng/dl'nin altında olduğu bildirilmektedir (67). Hamile kadınlarda demir eksikliği anemisi sıklığı %50, doğurganlık çağındaki kadınlarda %20 iken yetişkin erkeklerde sadece %3 sıklıkta görülmektedir (68).

Çağatay ve arkadaşları (69) 15-44 y arası 751 kadında %10.3, 782 erkekte %4.5 oranında, Aynı literatürde Güven ve arkadaşları 15-44 yaş arası 261 kadında %15.3 oranında anemi prevalansı saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki erkek anemi oranı bizim çalışmamızla uyumlu olup kadınlardaki oranın yüksek çıkmasının sebebi kadın vakaların ortalama doğum sayılarının fazla olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Bu çalışmada Kadın/Erkek oranı 1.24 olup literatür ile uyumludur.

Khusun ve arkadaşlarının (58) Endonezya'daki üniversite öğrencilerinde yaşları 18-27 y arasında değişen 194 erkek 140 kız öğrenci üzerinde yaptıkları çalışmada; (erkeklerde yaş ortalaması 21.6 ± 1.9 y, kızlarda 22.0 ± 1.8 y) Hb seviyesine göre anemi prevalansını erkeklerde %4.6, kızlarda %14.3 olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları arasında kızlardaki anemi oranı dışında uyumlu olup bu çalışmada kızlardaki anemi oranı daha yüksek bulunmuştur.

Özdemir ve arkadaşları tarafından (70) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Uygulama Hastanesine çeşitli nedenlerle başvuran ve tam kan sayımı istenen 10,000 hastanın tam kan sonuçları incelenmiş ve 2230 (%22.3) hastada anemi tespit edilmiş, bunların da %68'i kadın %32'si erkek olup anemili hastaların %48.6'sının mikrositik (OEH<80 fl), % 36.9'unun normositik (OEH = 80-100 fl) ve % 7.6'sının

makrositik (OEH>110 fl) olduğu, ayrıca %6.8'inin de dimorfik özellik gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada anemi oranının yüksek çıkması çalışmanın hastaneye müracaat edenler üzerinde yapılmış olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Milman ve arkadaşlarının (71) yaşları 14-23 y arasında değışen 312 erkek, 322 kız üzerinde yaptıkları çalışmada 16-17 y erkeklerde %3.5'inde serum ferritini düşük ancak hiçbirinde demir eksikliği anemisine rastlanmamış, kızlarda ise 16-17 y grubunda %4.7, 22-23 yaş grubunda %1.3 oranında demir eksikliği anemisi tespit etmişler. Bu çalışmadaki anemi oranı bizim çalışmamızdaki sonuçlardan daha düşük olup, ayrıca diğer İskandinav ülkelerinden de daha az oranda demir eksikliği anemisi prevalansı bulduklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda; anemi tespit edilen tüm vakalarda serum vitamin B12 ve folat düzeyleri ölçüldü. B12 ve folat düzeyleri tüm vakalarda normal sınırlar içerisinde bulundu.

Megaloblastik anemilerde, vitamin B12 ve folat eksikliklerinin tanımlanması ve altta yatan primer etyolojinin aydınlatılması önemli görülmektedir. Kesin tanının tespiti ve eksikliğin sebebi ortaya çıkarıldıktan sonra hastanın doğru tedavisi belirlenebilir (72).

Sonuç olarak:

1- Yapılan bu çalışmanın sonuçları Selçuk Üniversitesinde eğitim ve öğretim gören toplam 47,050 öğrencinin anemi prevalansını yansıtmaktadır.

2- Yapılan bu çalışmanın sonucunda; %95 güven aralığında ± 3 'lük sapmaya göre kızlarda %6.8, erkeklerde %5.47, toplamda %6.03 oranında anemi tespit edildi.

3- Yapılan bu çalışmanın sonucunda oran her ne kadar düşük gibi görünse de Selçuk Üniversitesindeki kız öğrencilerin 2914'nün, erkek öğrencilerin de 4978'nin anemik olduğunu söyleyebiliriz

4- Kız/Erkek oranı 1.24'dür.

5- Kızlarda Hb ortalaması 13.77 ± 1.33 g/dl, erkeklerde 15.59 ± 1.54 g/dl idi. Erkeklerdeki Hb 'nin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$).

6- Anemi tespit ettiğimiz vakalardaki Hb ortalaması 11.29 ± 1.1 g/dl idi.

7- Tespit edilen anemi vakaların tümü demir eksikliği anemisi ile uyumlu bulundu

8- Demir eksikliği anemisi; hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde en çok görülen anemi şeklidir. En yaygın nutrisyonel eksiklik formudur. Yetersiz ve dengesiz beslenme sonucu ortaya çıkabilir. Toplum eğitime ve beslenmesine dikkat edilerek anemi azaltılabilir.



6- ÖZET

Bu çalışma ile; Selçuk Üniversitesi'nde 1999-2000 eğitim ve öğretim dönemindeki öğrencilerde anemi görülme sıklığını araştırmayı amaçladık. Tüm fakülte ve yüksekokulları temsil edecek öğrenci sayısı önceden belirlenerek, rastgele yöntemle 147 kız, 201 erkek, toplam 348 öğrenci seçildi.

Öğrencilerden önce tam kan çalışıldı. Anemi tespit edilen vakalardan, periferik yayma yapıldı. Serum demir'i, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, B12, folat düzeyleri çalışıldı. Bu sonuçlara göre anemi tespit edilen tüm vakalar demir eksikliği anemisi ile uyumlu bulundu.

Kırmızı küre ortalaması; kızlarda $4,606,530 \pm 460,790 / \text{mm}^3$, erkeklerde $5,167,810 \pm 521,256 / \text{mm}^3$ idi. Hb ortalaması, kızlarda 13.8 ± 1.3 g/dl, erkeklerde 15.6 ± 1.4 g/dl idi. Hct ortalaması, kızlarda $\%40.7 \pm 4.0$, erkeklerde $\%45.2 \pm 4.7$ idi. Kızlardaki KK, Hb, Hct ortalamalarındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). Beyaz küre, MCV, MCH, MCHC, RDW, Plt ortalamalarında kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Araştırmamızda anemi prevalansı, kızlarda $\%6.8$, erkeklerde $\%5.47$, toplamda $\%6.03$ oranında bulundu. Kız/erkek oranı 1.24'dür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Anemi tespit edilen tüm vakalarda serum demir'i düşük, demir bağlama kapasitesi yüksek, transferrin saturasyonu düşük, ferritin seviyesi düşük, periferik yayma sonuçları demir eksikliği anemisi ile uyumlu idi. B12 ve folat düzeyleri normal sınırlar içerisinde bulundu.

Bu çalışmanın sonuçları literatür ile uyumlu bulundu.

7- SUMMARY

We aimed to investigate the frequency of the anemia seen in the students of Selçuk University in 1999-2000 educational year by this studying. 147 female and 201 male students (total 348) were chosen through the whole university students randomly to represent whole faculty and highschools as before determined the number of students to be investigated.

Firstly complete blood count was studied. Peripheral blood smear was done to the findings of anemia. The level of serum iron, iron binding capacity, transferrin saturation, ferritin, B12, folat were established. According to these results, the whole occurrence of anemia established was found in accordance with iron deficiency.

The average of red blood cells in girls was $4,606,530 \pm 460,790/\text{mm}^3$ in males $5,167,810 \pm 521,256/\text{mm}^3$ and the average of hemoglobin in girl was $13.8 \pm 1.3 \text{ g/dl}$, in males $15.6 \pm 1.4 \text{ g/dl}$ and the average of hematocrit in girl was $40.7 \pm 4.0\%$, in males $45.2 \pm 4.7\%$. The low average in red blood cells, hemoglobin, hematocrit in females was found meaningful as statistical ($p < 0.0001$). The average of white blood cells, MCV, MCH, MCHC, RDW and platelets between females and males could not be able to find the meaningful difference ($p > 0.05$).

In our survey; anemia prevalence ratio in females 6.8%, in males 5.4%, in whole students 6.3% was found. The ratio of females/males is 1.24. Between the two groups could not be able find the meaningful difference as statistical ($p > 0.05$).

The level of serum iron low, iron binding capacity high, transferrin saturation low, serum ferritin low, peripheral blood smear results at the whole occurrence of anemia established were in accordance with the iron deficiency. The level of serum B12 and folat were found in normal range.

The results of this study was in accordance with literature as well.

8- KAYNAKLAR

- 1- Litz CE, McClure J, Brunnig RD. Blood and bone marrow. In: Damjanow I, Linder J, editors. *Anderson's Pathology*. 10th ed. Mosby: St. Louis; 1996: 1063-87
- 2- Olofsson TB. Growth regulation of hematopoietic cells. An overview. *Acta Oncol* 1991; 30(8): 889-902.
- 3- Grover C, Bagby Jr, Gerald MS. Growth factors and the control of hematopoiesis. In: Ronald Hoffman MD, editors. *Hematology*. 2nd ed. New York; 1995: 207-228.
- 4- Emerson SG, Thomas S, Ferrara JL, Greenstein JL. Developmental regulation of erythropoiesis by hematopoietic growth factors: analysis on populations of BFU-E from bone marrow, peripheral blood and fetal liver. *Blood* 1989; 74(1): 49-55.
- 5- Virginia CB. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood* 1997; 90(4): 1345-64.
- 6- Ogawa M. Hematopoiesis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94(3): 645-50.
- 7- Akasaka Y. The ultrastructure of the hemopoietic environment of the marrow. *Exp Hematol* 1981; 9: 391.
- 8- Gimble JM. The function of adipocytes in the bone marrow stroma. *New Biol* 1990; 2(4): 304-12.
- 9- Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *AJP* 1997; 273(16): 1829-44.
- 10- Williams DA. Stem cell model of hematopoiesis. In: Ronald Hoffman MD, editors. *Hematology*. 2nd ed. New York; 1995: 180-192, 180-192.
- 11- Nathan DG. Hematologic diseases. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of medicine*, 19th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 817-825.
- 12- Miyazaki H, Kato T. Thrombopoietin: biology and clinical potentials. *Int J Hematol* 1999; 70(4): 216-25.
- 13- Papayannopoule T, Abkowitz J. Biology of erythropoiesis, erythroid differentiation, and maturation. In: Ronald Hoffman MD, editors. *Hematology*. 2nd ed. New York; 1995: 242-254.
- 14- Green R, Miller JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: Hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. *Seminars in Hematology* 1999; 36(1): 47-64.
- 15- Maxwell M. Wintrobe. *Clinical Hematology*. 10th edition. Philadelphia: London; 1998: 897-907.
- 16- Boyer SII, Bishop TR, Rogers OC, Noyes AN, Frelin LP, Hobbs S. Roles of erythropoietin, insulin-like growth factor 1, and unidentified serum factors in promoting

maturation of purified murine erythroid colony-forming units. *Blood* 1992; 80(10): 2503-12.

17- Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cell. *Blood* 1993; 81(11): 2844-53.

18- Eva C, Guinan MD. Clinical aspects of aplastic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1997; 11(6): 1025-1045.

19- Pierelli L, Scambia G, Menichella G, Fattorossi A, Ciarli M, Bonanno G et al: Purified unfractionated G-CSF/chemotherapy mobilized CD34+ peripheral blood progenitors and not bone marrow CD34+ progenitors undergo selective erythroid differentiation in liquid culture in the presence of erythropoietin and stem cell factor. *Br J Haematol* 1997; 96(1): 1055-63.

20- Coutinho LH, Will A, Radford J, Schiro R, Testa NG, Dexter M. Effects of recombinant human G-CSF, human M-SCf and gibbon IL-3 on hematopoiesis in human long term bone marrow culture. *Blood* 1990; 75(11): 2118.

21- Casadevall N. Cellular mechanism of resistance to erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(6): 27-30.

22- Parsons SK. Oncology practice patterns in the use of hematopoietic growth factors. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12(1): 10-7.

23- Piacibello W, Sanavio F, Garetto L, Severino A, Bergandi D, Ferrario J, et al. Extensive amplification and self-renewal of human primitive hematopoietic stem cells from cord blood. *Blood* 1997; 8(1): 2644-2653.

24- Mertelsmann R, Lindemann A, Oster W, Gamm H, Kolbe K, Herrmann F. Hematopoietic growth factors in oncology. *Cancer Detect Prev* 1990; 14(6): 613-6.

25- Walter T, Olivares M, Pizarro F, Munoz C. Iron, anemia and infection. *Nutrition Reviews* 1997; 55(4): 111-124.

26- Berk Ö. Kan Hastalıkları. I.baskı. Ankara: GATA basımevi, 1979: 29-33.

27- Tse W.T. Red Blood cell membrane disorders. *British Journal of Haematology*. 1999; 104: 2-13.

28- Tshilolo L, Kagambega F, Sztern B, Vertongen F, Gulbis B. Hereditary spherocytosis: one year study of erythrocyte membrane proteins. *Rev Med Brux* 1998; 19(5): 417-23.

29- Hassoun H, Vassiliadis JN, Murray J, Njolstad JJ, John J, Rogus SK, et al. Characterization of the underlying molecular defect in hereditary spherocytosis associated with spectrin deficiency. *Blood* 1997; 90(1):398-406.

30- Müftüoğlu E. Klinik Hematoloji. 4.baskı. Diyarbakır: Şahin yayıncılık, 1995: 9-13.

31- Wouunter W, van Solinge RJ, Kraaijenhagen GR, Richard vW, Bjarne B, Stoffer MG, Finn CN. Molecular modelling of human red cell pyruvate kinase: structural

implications of a novel G-1091 to a mutation causing severe nonspherocytic hemolytic anemia. *Blood* 1997; 90(12): 4987-95.

32- Zarza R, Moscardo M, Avarez R, Garcia J, Morey M, et al: Co-existence of hereditary spherocytosis and a new red cell pyruvate kinase variant: PK Mallorca. *Haematologica* 2000 Mar;85(3): 227-232.

33- Schuster R, Holzhutter HG, Jacobasch G. Interrelations between glycolysis and the hexose monophosphate shunt in erythrocytes as studied on the basis of a mathematical model. *Biosystems* 1988; 22(1): 19-36.

34- Schuster R, Jacobasch G, Holzhutter HG. Mathematical modelling of metabolic pathways affected by an enzyme deficiency. Energy and redox metabolism of glucose-6-phosphate-dehydrogenase -deficient erythrocytes. *Eur J Biochem* 1989 Jul 1; 182(3): 605-12.

35- Yenson M. İnsan Biyokimyası. 5.baskı. Kırklareli: Sermet matbaası, 1984: 477-510.

36- Ponka P. Cell biology of heme. *Am J Med Sci* 1999; 318(4): 241-56.

37- Ernest Beutler MD. The Common Anemias. *JAMA* 1988 April;259(16):22-29.

38- William R, Bell MD. Hematologic Abnormalities in Pregnancy. *Medical Clinics of North America* 1977; 61(1): 165-171.

39- Oski FA. Differential diagnosis of anemia. In: Nartan and Oski, editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders ,1992: 346-353.

40- Hercberg S, Galan P, Dupin H. Iron deficiency in Africa. *Wld Rev Nutr Diet* 1987; 54: 201-236.

41- Ueno Y, Fujita K, Takashina N, Chiba S, Uzuka Y, Kinouchi T, et al. Studies on the change in the levels of serum ferritin, serum iron and total iron binding capacity caused by aging and sex difference. *Rinsho Byori* 1991; 39(5): 523-30.

42- Pilon VA, Howanitz PJ, Domres N. Day-to-day variation in serum ferritin concentration in healthy subjects. *Clinical Chemistry* 1981; 27(1): 78-82.

43- Romslo I, Talstad I. Day-to-day variations in serum iron, serum iron binding capacity, serum ferritin and erythrocyte protoporphyrin concentration in anaemic subjects. *European Journal of Haematology* 1988; 40(1): 79-81.

44- Davidson RJL, Hamilton PJ. High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *Journal of Clinical Pathology* 1978; 31: 493-498.

45- Mohandas N, Kim YR, Tycko DH, Orlik J, Wyatt J, and Groner W. Accurate and independent measurement of volume and hemoglobin concentration of individual red cells by laser light scattering. *Blood* 1986; 68: 506.

46- Gerarda Colon-Otore MD, David Menke MD, C. Christopher Hook MD. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *The Medical Clinics of North America* 1992; 76(3): 581-97.

47- Aleksanyan V. Teşhiste temel bilgi. 2.baskı. İstanbul: Formül matbaası, 1962: 613-14.

48- Gordon H, Guyatt MD, Christopher Patterson MD, Mahmoud Ali MD, Joel Singer PhD, Mark Levine MD, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *The American Journal of Medicine* 1990; 88: 205-9.

49- Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American Journal of Clinical Pathology* 1983; 78: 322-26.

50- Ann C, Massey MD. Microcytic Anemia . *The medical clinics of North America* 1992; 76(3): 549-566.

51- David A. Sears MD. Anemia of Chronic Disease. *The medical clinics of North America* 1992; 76(3): 567.

52- Knapp DD. Erythrocyte abnormalities. In: Sciene EA, Martin MT (eds). *Clinical Hematology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 125-137.

53- David S, Rosenthal MD, Braunwald E. Hematological-Oncological disorders and heart disease. In: Braunwald E, editors. *Heart Disease*, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 1741-47.

54- Saruç M, Özdemir E, Kılıçcıoğlu B. Anemili olguların etiyolojik değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi* 1998; 13: 18-21.

55- Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar İstatistik ve Tıp. Ankara: Hekimler yayın birliği, Medikomat basım yayın san. ve tic. 1996: 243-249.

56- Kabukçu MA. Sağlık sosyal ve fen bilimlerinde uygulamalı İSTATİSTİK. Konya: Damla ofset 1998: 116-148.

57- Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; 234-246, 374-375.

58- Kuhusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World Health Organization hemoglobin cut-off Points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr* 1999 Sep; 129(9): 1669-1674.

59- Çavdar AO, Arcasoy A, Gözdaşoğlu S. Türk çocuk ve gençlerinde anemi ve demir eksikliği oranı. *Türk Hematoloji Derneği, X. Ulusal Hematoloji Kongresi Kitabı*; 10-13 Ekim 1975; İstanbul, Türkiye. p. 205-207.

60- Baydaş G, Türkoğlu A. Elazığ ve yöresindeki çocuk ve gençlerde demir eksikliği anemisi. *Turk J Med Sci* 1991; 9:126-130.

61- Dura S, Ecirli Ş, Alıcı S, Polat H, Can G. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde demir eksikliği anemisi yaygınlığı. *S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1996; 12(4): 383-388.

- 62- Işıkoğlu KM. Ankara'da yüksek öğrenim gençliğinde demir eksikliği anemisinin yaygınlığı ve etkileyen faktörler. (Doktora tezi). Ankara: 1975.
- 63- Armstorg PL. Iron deficiency in adolescents. Br Med J 1989; 298: 499.
- 64- Dilek İ, Erkoç R, Sayaroğlu M. Van ili merkez ve kırsal kesiminde erişkinlerde hematolojik değerler. Türk Hematoloji Derneği XXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Kitabı; 31 Ekim-3 Kasım 1998; Ankara, Türkiye. p. 89.
- 65- Çiftçi N, Ceyhan O, Öztürk Y. Erişkinlerin beslenme durumu ve bazı sağlık sorunlarının saptanması. 3. Halk Sağlığı günleri , Kayseri. 1993; 289-94.
- 66- George D, Lundberg MD. Improved detection of early iron deficiency in nonanemic subjects. JAMA 1985; 253(7): 1021-3.
- 67- Beutler E, Fairbanks Vf. Iron deficiency. In: Williams E, editors. Hematology. Philadelphia:1996: 466-484.
- 68- Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Cecil Textbook of medicine, 19th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992: p.840.
- 69- Çağatay G. Yenikent Sağlık ocağı bölgesinde demir eksikliği anemisi prevalansı. (Uzmanlık tezi). Ankara: H.Ü.T.F, 1982.
- 70- Özdemir E, Saruç M, Pırıldar T, Kılıçcıoğlu B. Hastaneye başvuran hastalarda anemi sıklığı ve morfolojik değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi 1997; 12: 208-210.
- 71- Milman N, Ulrik CS, Graudal N, Jordal R. Iron status in young Danes. Evulation by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 634 individuals aged 14-23yr. Eur J Haematol 1997; 58: 160-166.
- 72- William S, Beck MD. Diagnosis of megaloblastic anemia. Annu Rev. Med. 1991; 42:311-322.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım ve her zaman yararlanmak istediğim hocam sayın **Prof. Dr. Şamil ECİRLİ**'ye teşekkür'ü borç bilir saygılar sunarım.

Ayrıca ihtisasım süresinde eğitimime katkıda bulunun başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı hocam **Prof. Dr. Mehdi YEKSAN** olmak üzere tüm öğretim üyelerine şükranlarımı sunarım.

Dr. Ali BORAZAN