

T.C

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

**MANİSA İLİNDE SAĞLIKLI BİREYLERDE NORMAL
HEMOGRAM DEĞERLERİ**

Dr. Emine AYGÖR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ülkü ERGENE

MANİSA

2013

**“BİLDİĞİNİ ZANNETMEK, ÖĞRENMENİN EN BÜYÜK
DÜŞMANIDIR.”**

DR.C. BERNARD

ÖNSÖZ

İç hastalıkları ihtisasım süresince, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım İç Hastalıkları A.D ve nefroloji B.D Başkanı Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT, Hematoloji B.D Başkanı Prof. Dr. Ülkü ERGENE, Gastroenteroloji B.D Başkanı Prof. Dr. Ender ELLİDOKUZ, Gastroenteroloji Öğretim Üyesi Prof. Dr. M. Hakan YÜCEYAR, Endokrinoloji ve Metabolizma B.D Başkanı Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY, Endokrinoloji ve Metabolizma Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN, Onkoloji B.D Başkanı Prof. Dr. Gamze GÖKSEL, Erişkin Alerji ve İmmunoloji B.D Başkanı Doç. Dr. Ayşe AKTAŞ, Erişkin Alerji ve İmmunoloji Öğretim Üyesi Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ, Romatoloji B.D Başkanı Prof. Dr. Timur PIRILDAR, Gastroenteroloji B.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elmas KASAP, Hematoloji B.D. Öğretim Üyesi Yrd.Doç. Dr. H. Mine MİSKİOĞLU'na en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında fikirleriyle bana destek veren, bilgi ve tecrübesiyle katkıda bulunan, ihtisasım süresince ve tezimin her aşamasında bana destek olan Prof. Dr. Ülkü ERGENE'ye ayrıca teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İstatistik aşamasında yardımını esirgemeyen Halk Sağlığı A.D. Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT'a ve Ar.Gör.Dr. Bahadır DEDE'ye teşekkür ederim.

Ayrıca her daim bilim ve tıbbı destek veren Vestel A.Ş. İşyeri hekimi Dr. Recep YILDIZ ve çalışma arkadaşlarına ve Manisa SGK il müdürlüğü çalışanlarına desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İç hastalıkları ihtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan ablalarım, enişterim, yeğenlerim ve her zaman kalbimde yaşayacak anne ve babama teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR	VI
1. HEMATOLOJİNİN TARİHÇESİ	1
2. GİRİŞ	8
3. GENEL BİLGİLER.....	10
3.1 SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE KAN YAPIMI VE KAN HÜCRELERİNİN GELİŞİMİ	10
3.1.1. Hematopoez.....	10
3.1.1.A. Embriyolojik Dönemde Hematopoez	11
3.1.1.B. Postnatal Hematopoez	12
3.1.2. Hematopoez İçin Gerekli Elemanlar	12
3.1.2.A. Hematopoetik Kök Hücreler	12
3.1.2.B. Hematopoetik kök hücre mikroçevresi (niş).....	17
3.1.2.C. Büyüme Faktörleriyle Myelopoez Kontrolü.....	21
3.1.2.D. Hematopoezde Transkripsiyon Faktörlerinin Rolü	26
3.1.3 Kan Hücrelerinin (Kanın Şekli Elamanlarının) Oluşması	28
3.1.3.A. Eritrositlerin yapımı (Eritropoezis)	28
4. KAN SAYIMI PARAMETRELERİ VE REFERANS DEĞERLERİ.....	93
4.1 Kan sayım cihazı	94
4.2 TKS cihazlarında kullanılan yöntemler	94
4.2.1 İmpedans (rezistans, low-voltage direct current).....	94
4.2.2 Radyo dalgaları (radio frequency (RF))	95
4.2.3 Optic laser scatter (Işık saçılması).....	95
4.3 Kan Sayımını Etkileyen Durumlar	96
4.4 Tam Kan Sayımı Parametreleri.....	101
4.4.1 Eritrosit sayısı (RBC: Red Blood Cell = Alyuvar).....	101
4.4.2 Hematokrit (HCT)	102
4.4.3 Total Hemoglobin (Hb)	103
4.4.4 Eritrosit İndeksleri.....	104
4.4.5 Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	106

4.4.6 Trombositler (Plateletler)	107
4.4.7 Trombosit indeksleri	108
4.4.8 Lökosit Sayısı (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil sayıları ölçümü).....	110
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	112
6. BULGULAR.....	119
7. TARTIŞMA	168
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	190
9. ÖZET	192
10. ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET).....	194
11. KAYNAKLAR.....	196

KISALTMALAR

2,3 DPG	:	2,3 difosfogliserat
BFU – E	:	Burst foarming unit – eritroid
CFU – E	:	Colony forming unit – eritroid
ÇDA	:	Çok Değişkenli Analiz
ÇK	:	Çevresel kan yayması
DEA	:	Demir Eksikliği Anemisi
DM	:	Diyabetes Mellitus
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	:	Ethylenediaminetetraacetic acid
EPO	:	Eritropoetin
G6PDH	:	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
G-CSF	:	Granulosit koloni uyarıcı faktör
GİS	:	Gastro İntestinal Sistem
HH	:	Hereditör Hemokromatozis
HIF	:	hypoxia-inducible factor (HIF)
HKH	:	Hematopoetik Kök Hücre,
Hb	:	Hemoglobin
Hct	:	Hemotokrit
ITP	:	İmmün Trombositopenik Purpura
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KC	:	Karaciğer
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalıklar
MCH	:	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	:	Ortalama eritrosit hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	:	Ortalama eritrosit hacmi
MPV	:	Ortalama trombosit hacmi
NSAİD	:	Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
ÖRN.	:	Örneğin
PA	:	Pernisiyöz anemi

PCT	:	Trombosit yüzdesi
PDW	:	Trombosit dağılım aralığı
PLT	:	Trombosit Sayısı
RBC	:	Red Blood Cell (Alyuvar)
RDA	:	Önerilen Günlük Miktar
RDW	:	Eritrosit dağılım genişliği
REF	:	Renal Eritropoetik Faktör
RES	:	Retiküloendotelyal sistem
ROS	:	Reaktif oksijen ürünleri
Std.	:	Standart
sTfR	:	Serum transferrin reseptörü
TDA	:	Tek Değişkenli Analiz
TDBK	:	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TKS	:	Tam Kan Sayım
Tf	:	Transferrin
TfR	:	Transferrin reseptörü
VKI	:	Beden kitle indeksi
WBC	:	Lökosit Sayısı

1. HEMATOLOJİNİN TARİHÇESİ

Kana olan ilgi, kanın sağlık ve hastalıklarla ilişkisine olan ilgi ilk insandan beri mevcuttur. İlk insanın adının ADAM/ADEM oluşu bir tesadüf değildir. İbranice'de DAM, Arapça'da da DEM kan anlamına gelir. Tevrat'da her canlı için, etinin kanı onun canıdır denilmektedir.

Kanın hayat kaynağı olduğu eski çağlardan beri bilinmektedir. Fazla kan kaybı sonucu ölüm olduğu, ölümcül olmayan kan kaybının iyileşme şansı olduğu biliniyordu ve bu yüzden kanın hayatın önemli bir parçası olduğu düşünülmekteydi. Kan kaybı ile şuur kaybı gelişir, kan yerine koyulduğunda kişinin sağlığı ve direnci artar, sembolik olarak kanın içilmesi ise hayatın yenilenmesi ve düzelmesini sağlar diye biliniyordu.

Homeros destanında körleşen kehanet gücünün kan içerek yerine geldiği söylenir. "Kandan içeyim sana gerçeği söyleyeyim" tarihi bir cümledir. M.Ö.V. yüzyılda araştırmalar insan sağlığı konularına yönelmiştir. İlk yıllarında; sağlık araştırmaları arasında **Empe Dokles**, kanın ısı ve can taşıdığından bahsetmiştir.

Anaksa Goras, kanın küçük zerreciklerden oluştuğunu ısrarla söylemiştir. **Hipokrates (M.Ö 460-356)** 'Phtore Haimatose' deyimini ile kan bozukluklarını düşünmüştür. Gebelikte görülen kansızlığı fetüs ihtiyaçlarına bağlamıştır. **Aristoteles (M.Ö 384-322)** "Ruh kudretini, kanın bir gücü, özelliği olarak düşünmüştür", ayrıca kanı lif ve sıvı olarak iki unsura ayırmıştır.

Erasistraus teorisinde; bütün hastalıkların sebebinin kan fazlalığı durumuna bağlamış, yani sindirilmemiş gıdaların varlığında kanın miktarının arttığını belirtmiştir. Erasistraus'a göre, kanın bu fazla üretiminin tedavisi, sadece ileri decede açlık çekmekti (starvasyon). O aynı zamanda dolaşım sistemi ile ilgili detaylı çalışmalar yapmış ve bize ilk kalp ve damarlar ile ilgili kesin tanımlamalar vermiştir. Arterleri ve venleri çıplak gözle görülebilen en son bölümüne kadar incelemiş ve onların bir şekilde daha küçük alt bölümlere ayrıldığı teorisini öne sürmüştür.

Birinci yüzyılda **Plinus** kemik iliğinin gençlerde kırmızı, yaşlılarda soluk olduğunu söylemiştir. Efesli **Rufus**, yılan sokmasında görülen ve hızlı bir şekilde gelişen sarılığa (hemolitik anemi) dikkatle izlemiş, araştırmalarında büyük yer vermiştir.



Bergamalı **Galeneos (M.S.130-200)**, kanın damarlarda yapıldığını, sarılık ile seyreden hastalıklarda, sarılık etkeni olarak dalağın rolünü belirtmiştir.

Beşinci yüzyılda, erkek çocuğun sünnetinde kanama görülen ailelerde, ikinci erkek çocuğun sünnetine izin verilmemiştir (Hemofili ?).

İbni Sina (1240-1292), Polisitemiden bahsetmiş ve tanımını yapmıştır. Böbrek bölgesinde ağrısı olan erişkinlerin ağrı bölgelerine yakın olarak yüksek tonda davul çaldırıştır (USG ile taş kırma ?). Diğer bir konuda anne sütünün özelliklerini ısrarla belirtirken bazı süt emen bebeklerde sarılık olabileceğinden bahsetmiştir.

İlk mikroskobu, optikle uğraşan **Roger Bacon (1240-1292)** şekillendirmiştir. Ancak din adamları tarafından, Roger Bacon'a mikroskop ile şeytanlarla haberleştiği suçlaması ortaya atılmış ve işkence edilerek afaroz edilmiştir. Mikroskobu bütünüyle geliştiren ve tıp alanına yerleştiren camcı **Zacharias Jansen'dir**. Ancak, mikroskop deyimini ilk kez kullanan Demisranop olmuştur, ayrıca Vitreus Ocular, Mikrospin Paraslatum gibi isimler de verilmiştir.

Dolaşım sisteminin kapalı bir sitem şeklinde olduğunun ilk olarak tanımlanması İngiliz bilim adamı **William Harvey (1578-1657)** tarafından yapılmıştır. Kan; insan vücudunun canlı bir unsurudur, ilk yaşayan ve en son ölen odur şeklinde değerlendirmiştir.

Kapillerlerin arterlere ve venlere bağlanmasının tam anlamı ile Hollanda'lı **Anton van Leeuwenhoek** (1632-1723) tarafından tanımlanmıştır. Mikroskopu ile küçük bir yılan balığının saydam kuyruğuna doğru bakmış ve aşağıdakileri yazmıştır:

“Onun görünümü gözlerimizin daha önce görmediği bir güzelliكتedir; Burada ben, hayvan huzur içinde suda uzanmışken, mikroskobum benim istediğimden daha iyi gösteriyorken farklı alanlarda kanın elliden fazla sirkülasyonunu buldum. Ben sadece kanın kuyruğun merkezinden uca doğru pek çok yerde ve kısa zamanda damarlarla taşındığını görmedim, aynı zamanda her birinin bir kavisi olduğunu veya kuyruğun merkezinden kanın geri taşındığını, tekrar kalbe doğru taşındığını da gördüm.”

Onsekizinci yüzyılın başında alyuvarların çapı **Surin** tarafından ölçülmüştür (1718). Hollandalı **Thomas Swenke** kan ile ilgilerini "Haematologia" adlı kitabında değerlendirmiş ve uzun yıllar itibar görmüştür. Yine aynı yüzyılda Hollandalı **Swemmerdam (1837-1880)**, ilk kez mikroskop çalışmalarında kanda alyuvarları tanımlamış; ancak **Marcellco Malpighi** tarafından tıp alanına tanıtılmıştır. **Andrel (1843)** ilk defa Anemi sözcüğünü kullanmıştır. **Wharton Jones (1808-1891)** alyuvarların hareketlerini göstermiştir. Gördüklerini granüler ve nongranüler olmak üzere ikiye ayırmıştır.

1868, hematoloji bilim dalı için çok önemli bir yıldır. **Neuman ve Bizzozero**, kemik iliğinin hemapoetik fonksiyonunu kusursuz olarak göstermiştir. Daha sonraları, çeşitli ülkelerden pek çok araştırmacı trombositleri tanımlamıştır. Fakat ünlü **Hayem** yıllarca trombosit tanımlamasına karşı çıkmış, bunların alyuvarların parçası olduğunda ısrar etmiştir. **Herman Nisse (1807-1880)** kan parçacıklarını mikroskopta işaretlemiş, daha sonra bunların trombosit olduklarını kanıtlamıştır. **Metchinikoff**, 1882 yılında lökositlerin fagositoz yeteneği üzerinde durmuştur.

Almanya'da **Seyler (1825-1895)** ve ekolü kanın boyanan maddesine Hemoglobin adını vermiştir. Hayem, Abbe, Leichten, Steiner, Gower Lyon, Thomas, Tall Quist, Sahli, Burket gibi pek çok ünlü araştırmacının çalışmaları

ile hücre sayımı, hemoglobinin tayin metodları ortaya konulmuştur. Hemotokrit metodları ise 1891'de **Suen Gustan** tarafından ilk kez tanımlanmıştır.

William Hewson (1739-1774) tarafından akyuvarların varlığının ilk defa bildirilmesiyle birlikte Alman biyolog **Paul Ehrlich (1854-1915)** akyuvarların çok farklı tiplerini keşfetmiştir. İlk sitosimik reaksiyonlar Freiburg Üniversitesi Tıp Öğrencisi **Paul Erlich** tarafından anilin boyaları ile yapılmıştır ve modern hematolojinin Paul Erlich ile başladığı söylenir. Daha sonraları Romanosky (1891), Jenner (1899), Papanheim (1901) ve Maygrunwald (1902), Giemsa (1902), Wright (1902) gibi bilim adamları ve yukarıda bildirilen ardı ardına gelen hızlı ilerlemeler, morfolojik hematoloji devrimini başlatmıştır.

Homeostaz terimi ilk defa 1929 yılında Amerikan fizyolog **Walter Cannon (1871-1945)** tarafından kullanılmıştır.

1886'da **Jules Bordet**, eritrosit hücrelerinde antijen aktivitesi olduğunu ve deney hayvanlarına uygulandığında antikor üretebildiklerini gösterdi. 1900'lerde **Paul Ehrlich**, aynı türlerin üretiminde benzer ilişki olabileceğini gösterdi. Amerikan bilim adamı **Karl Lansteiner (1868-1943)** bu fenomen için bir açıklama önerdi. 1905 yılında bir seri deneyler yaptı ve eritrositlerin yüzeyinde ABO antijenlerinin varlığını keşfetti ve kan grup tiplerine göre tüm insanların dört majör kategoriye bölündüğünü ortaya koydu. Bunlar: A, B, AB, ve O'dır. 1940'da **Lansteiner**, eritrositler üzerinde Rh sistemini buldu ve ABO antijenleri üzerine çalışmaları nedeniyle 1930'da Nobel Ödülünü aldı.

XIX. yüzyılda sağlık alanındaki insani araştırmalara, hayvan deneyleri de girmiştir.

XX. yüzyılın ortalarına doğru (1942) **Lansteiner** alyuvarların antijenlerinden bahsederek, kan gruplarını göstermiş ve böylece deneysel serolojinin temellerini atmıştır. Aynı yılda, "Folva Haematologica" ilk Hematoloji Dergisi yayınlanmıştır. **Papanheim** tarafından kurulan ve ilk sayıları çıkan bu dergi uluslararası kabul görmüştür.

İzleyen yıllarda ilk kemik iliği ponksiyonu tarifinde; femur, tibia ve sternum ponksiyon yeri olarak yer almıştır. Arinkin, Lenin Giedda, kemik iliği

aspirasyon tekniğini göstermiştir. Daha sonra aynı kemik iliği tekniği pek çok ülkede uygulanmaya başlanmıştır.

1909 yılı, Temel Biyolojik Bilimlerin başladığı yıldır ve ilk kez alkaptonuri hastalığı, **Archibald Garrod** tarafından tarif edilmiştir. Böylece moleküler biyolojinin ilk temelleri gen ve enzim sentezlerinden bahsedilmiş pek çok hastalığın bilinmeyen taraflarının veya nedeninin genetik olduğu ileri sürülmüştür (fenil alanin hidroksilaz eksikliği). Reuss, galaktosemiyi, 1949 yılında **Linas Dauling**, Orak Hücre Anemi nedenini moleküler bir hastalık olduğunu ortaya sürmüştür. **Reuss** ve çalışma arkadaşları dikkati çeken araştırmalarıyla, elektroforez ile orak hücreli anemide orak hücrelerinin ayrılabilceğini göstermişlerdir. Aynı zamanda hemoglobinin yapısındaki belirli bir aminoasidin yer değiştirmesini ustaca göstermişlerdir (Valin > Glukamik asid).

Biyosimik metodlar, hematoloji alanında kullanılmaya başlanmış, bazı hastalıklarda Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz enziminin yetersiz olduğu kanıtlanmıştır. Kısa sürede, Rhesus İmmünolojisi hematolojide (seroloji) yer almıştır.

Faz kontrast ve elektron mikroskopları, histosimik boyalar, kromozomların tanıdaki yerinin pratik hale getirilmesi, DNA analizleri ile fetus ve embriyonun genetik özelliklerinin doğum öncesi tanımlanması büyük bir önem taşır.

1980'li yıllarda kök hücre transplantasyonu, kök hücre kaynaklarının, göbük kordonu, karaciğer ve periferik kandan toplanabilmesi ile kök hücre transplantasyonu hayat kurtaran bir yöntem olarak 1980'de **Donald Thomas** ilki gerçekleştirerek başarısını NOBEL ödülünü almaya taşımıştır.

Yukarıdaki tüm çalışmalarla, gebelik, yenidoğan ve çocukluk çağı dönemleri ve erişkinlerde hematolojide yeni ufuklar açılmış ve hızla yeni branşlaşmaya gidilmiştir.

Önceki yıllara kıyasla coğrafik hematoloji, daha çok aydınlığa kavuşmuş, etnik gruplarda araştırılan bazı hastalıkların tüm dünya ülkelerinde belirli oranlarında olduğu gerçeği su üstüne çıkmıştır. XXI. yüzyıl tıbbın/sağlık bilimleri dünyasının en parlak dönemi olacaktır. Özellikle

yaşayan organizmada veya insanda, malign ve kalıtsal kan hastalıkları için patolojik hücrenin kendine özgü sinyallerinin henüz hastalık ortaya çıkmadan yakalanabileceği günler çok uzakta değildir. Belki de embriyonel kök hücre üretimi ile hatalı ve hastalıklı, hasarlı hücrelerin veya organların yerine sağlıklı olanları konulacak veya yenilenecektir.

2. GİRİŞ

Son 20-30 yılda geliştirilen tam kan sayım (TKS) cihazları yaygın olarak kullanılmakta ve bu cihazlar sayesinde birçok hastalıkla ilgili anormal parametreleri görmek ve yakalamak mümkün olmaktadır.

TKS cihazlarında radyo dalgaları, empedans ve optic scatter (ışık saçılması) yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle hücrelerin büyüklükleri ve içerikleri, çekirdek, stoplazmik granüller ve eritrositlerin hemoglobin miktarı hakkında bilgiler elde edilmektedir (ÖRN: WBC, RBC, Hb, Hct, PLT, PCT, PDW, MCV, MCHC, %Nötrofil, vs). Elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde normal referans değerlerin bilinmesi önemlidir. Bu sayede normal olmayan sonuçlar ayırt edilebilir. Hemogram değerlerinin normal değerleri de genellikle her kan sayım cihazının normal değerlerine göre belirlenmektedir. Normal hemogram değerlerini etkileyen bir çok neden bulunmakta olup, bu değerler ırka, cinsiyete, topluma ve yaşanılan bölgeye bağlı olarak büyük değişimler göstermektedir. Belirli bir bölgede yaşayan bir toplum için normal sayılan değerler, bir başka toplum için normal olmayabilir. Birçok ülkede kendi referans hemogram değerlerini oluşturabilmek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların referans değerlerinin birbirinden farklı olması ülkemizde de farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle ülkemize bakacak olursak, hemogram verilerinin normal referans değerleri ile ilgili olarak yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır. Şimdiye kadar, dünyada yapılan diğer çalışmalar sonucu elde edilen normal referans aralıkları verilerinin Türk toplumunu da temsil edeceği kabul edilerek, değerlendirmeler buna göre yapılmıştır. Genetik ve coğrafi faktörler göz önüne alınarak, toplumumuz dışında yapılan referans değerleri çalışmalarının sonuçlarının, toplumumuzun normal referans değerlerini temsil edemeyeceği aşikardır. Ülkemizde de referans hemogram değerlerini belirleyen bir çalışmalar yapılması gerektiği açıktır. Yapmış olduğumuz çalışma ile, bu konudaki önemli eksikliğe katkıda bulunmaya ve toplumumuzdaki normal referans değerlerini tespit etmeyi amaçlıyoruz.

Çalışmada amacımız, Manisa ilindeki sağlıklı erişkin bireylerde normal hemogram değerlerinin referans aralıklarının belirlemek ve hekimlerimize yetişkinlerin hemogram değerlerini yorumlarken yol gösterici olabilmektir.

3.GENEL BİLGİLER

3.1 Sağlıklı Erişkinlerde Kan Yapımı Ve Kan Hücrelerinin Gelişimi

3.1.1. Hematopoez

Hematopoez, kan hücrelerinin üretimidir. Hematopoez, eski Yunanca'da kan anlamına gelen "haima" ile yapmak (poiein) fiilinin bir araya gelmesinden oluşmuştur. Bir erişkinde ortalama olarak kemik iliğinde her gün 5×10^{11} hücre üretilmektedir. Fonksiyonel gereksinimlere göre hassas biçimde cevap veren ve sıkı kontrol altında olan bir sistemdir. Nötrofil, eozinofil ve bazofillerin düzeyi bakteriyel enfeksiyon, parazitik enfeksiyon veya alerjik reaksiyon gibi gereksinimler ortaya çıktığında yapılan hızlı ayarlamalarla her bir farklı aralıklarda tutulur. Benzer şekilde, lenfositler, trombositler ve kırmızı kan hücreleri de normal aralıklarda tutulur. Lenfositler immün olaylara, monositler çeşitli enfeksiyonlara, trombositler hemoraji veya enflamasyona ve kırmızı kan hücreleri değişik nedenlerle oluşan doku hipoksisine hızlı cevap verir.

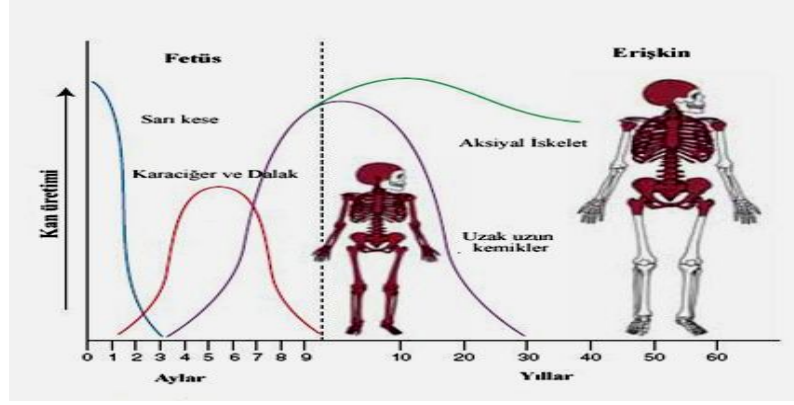
İlik fonksiyonundaki düzensizlikler lösemi veya lökomoid reaksiyonda olduğu gibi beyaz kan hücrelerinde artışa veya anemi, trombositopeni veya lökopeni gibi hücre sayılarında uygunsuzluklara yol açabilir. İlaçlar, radyasyon veya enfeksiyonla oluşan sitopeninin kinetikleri bu hücrelerin periferik kandaki yaşam sürelerine yansır. Kemik iliği etkilendiğinde düşüş gösteren ilk seri kandaki ortalama yaşam süreleri 6–8 saat olan nötrofillerdir ve bunu yaşam süreleri 10 gün olan trombositler izler (1). Kan kaybı yok ise, kırmızı kan hücrelerinin 120 günlük yaşam sürelerini yansıtır biçimde anemi daha uzun süreçte gelişir. Bu hücre tiplerini hepsi erişkin memelilerin kemik iliğinde bulunan ve kök hücre denilen primitif hücrelerce üretilir.

Lenfositler dışında bu hücre tiplerinin hepsinin üretimi ihtiyaçla orantılıdır ve üretim büyük ölçüde negatif feedback ile kontrol edilir (1). Belli bir serideki hücrelerin üretimi için ihtiyaç arttığında veya hücrelerin periferik kandaki düzeyleri düştüğünde, uyarıcı sitokinler salıverilir ve birkaç günlük

gecikmeyle ki bu süre kök hücre prekürsörlerinden olgunlaşma için gerekli olan süredir, yeni hücreler oluşturulur. Aksine, lenfositlerin üretimi gereksinimle çok da orantılı değildir. Her gün periferde gerekenden çok daha fazla hücre üretilir. Lenfositlerin çoğu gelişimleri sonunda parçalanır; bu kısmen kendi antijenlerini sipesifik olan antijen reseptörleri eksprese eden hücrelerin yıkımına bağlıdır.

3.1.1.A. Embriyolojik Dönemde Hematopoez

Hematopoez ilk olarak gebeliğin yaklaşık 16. gününde embriyonik vitellus kesesinde (yolk sac) ortaya çıkar. Bu bölgedeki hematopoez yeni gelişen dolaşım sisteminde oksijen taşınması için gerekli olan eritrosit üretimi ile sınırlıdır. Hematopoetik hücreler gebeliğin yaklaşık 3. ve 4. haftalarında ventral mezodermin aorta-gonat-mezonefroz bölgesi adıyla anılan kısmında tekrar ortaya çıkarlar. Bu bölgeden (ve olasılıkla vitellus kesesinden de) köken alan hematopoetik kök hücreleri kan yoluyla göç ederek, gebeliğin yaklaşık 6. haftasında hematopoetik bir organ haline gelen ve fetal gelişimin büyük kısmında başlıca hematopoetik hücre kaynağı olarak hizmet eden karaciğere yerleştikleri düşünülmektedir (15). Hematopoetik kök hücreler ve bazı hematopoetik öncül hücreler gebeliğin yaklaşık 6. haftasında plasenta ve kordon kanından ortaya çıkarlar ve doğuma kadar bu bölgede kalırlar. Karaciğerden türeyen lenfoid öncül hücreler gebeliğin 7. ve 8. haftalarında başlıca T-lenfosit gelişim yeri olan, yeni oluşmuş timusa yerleşmeye başlarlar. Karaciğerden türeyen hematopoetik kök hücreler yaklaşık olarak 5. ayda, doğuma kadar baskın hematopoetik eleman kaynağı haline gelen kemik iliğine giderler ve hepatik hematopoez yaklaşık olarak doğum zamanı civarında sona erer. (şekil 1)



Şekil 1: Kan hücrelerinin yapım yerleri

3.1.1.B. Postnatal Hematopoez

Normal koşullarda hematopoez bütün doğum sonrası yaşam boyunca kemik iliğinde sınırlı kalır, fakat stres durumlarında (örneğin kalıtsal anemiler) karaciğerde sebat edebilir veya yeniden ortaya çıkabilir ya da dalak ve lenf düğümü gibi ekstramedüller bölgelere yayılabilir. Kronik miyeloid lösemi gibi hematopoetik neoplazilerde bazı organları tutma eğilimi gösterir ve bazen masif splenomegali ve daha ılımlı bir lenfadenopatiye neden olabilirler. Erişkinde hematopoez proksimal uzun kemikler ve aksiyal iskelet (kafa kemikleri, omurlar, kostalar, sternum ve pelvik kemikler) ile sınırlıdır (şekil 1).

3.1.2. Hematopoez İçin Gerekli Elemanlar

- A - Hematopoetik kök hücre
- B - Mikroçevre
- C - Hematopoetik büyüme faktörleri (HBF)

3.1.2.A. Hematopoetik Kök Hücreler

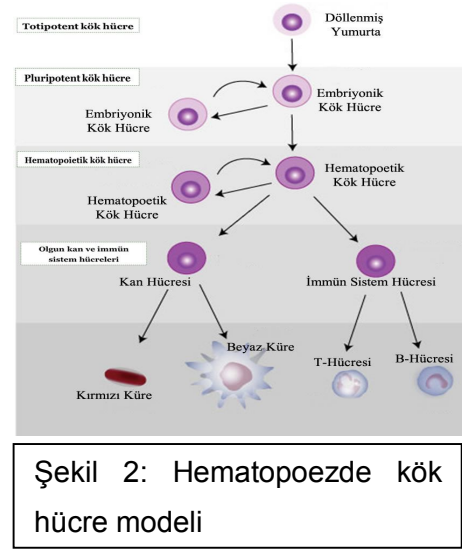
Hematopoez dinamik bir süreçtir. Kemik iliği normal olarak her gün yaklaşık 200 milyar eritrosit, 100 milyar trombosit, 60 milyar nötrofil üretir; bu rakamlar ancak şekilli elemanların periferik yıkım hızını karşılamaya yetecek kadardır (1).

Hematopoetik kök hücreler (HKH), kendi kendini yenileme yeteneği olan, aşırı proliferasyon ve ayrılaşma kapasitesi ile karakterize hücrelerdir. HKH'lerin varlığı zorunludur ve multipotenttir, yani diğer bütün hücrelerin oluşmasını sağlayabilirler. Dokudaki kök hücreler intrinsik hücre programlanmasına ve mikroçevreden gelen sinyallere bağlı olarak çeşitli farklılaşmış hücre serileri üretme yeteneğindedirler.

Hematopoetik kök hücrelerin keşfi, McCulloch ve Till'in farelere radyasyon vererek yaptığı çalışmalara, yani 1960'lara dayanmaktadır (2).

Kök Hücre Türleri:

1. Totipotent kök hücreler: Sınırsız farklılaşma ve farklı yönere gidebilme özelliğinde olan kök hücrelerdir. Bu hücreler embriyo, embriyo sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleridir (Şekil 2).



Şekil 2: Hematopoezde kök hücre modeli

2. Pluripotent kök hücreler: Organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücrelerdir. Hematopoetik kök hücreler de bu gruba dahildir. Pluripotent kök hücreler; embriyonik kök hücrelere göre gelişmenin daha sonraki basamaklarında görülürler ve elde edildikleri döneme göre giderek daha sınırlı bir bölünme ve farklılaşma yeteneği gösterirler. Yetişkin kök hücreler daha çok elde edildikleri organ ve dokuya dönüşme eğilimindedirler ve multipotent kök hücreler olarak adlandırılırlar.

3. Unipotent kök hücreler: Çoklu yetili kök hücresi ve bu hücrelerin bölünmesi sonucu oluşan ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış hücrelerdir. Hematopoetik kök hücreleri kısa dönem ve uzun dönem rejenerasyon kapasitelerine göre multipotent, oligopotent ya da unipotent öncülerdir (32).

Hematopoietik kök hücreler tüm kan hücrelerinin öncüleridir [myeloid hücreler (monositler, makrofajlar, bazofiller, eosinofiller, eritrositler, megakaryositler ve bazı dendritik hücreler) ve lenfositler (T-hücreleri, B-hücreleri, NK-hücreler, bazı dendritik hücreler)].

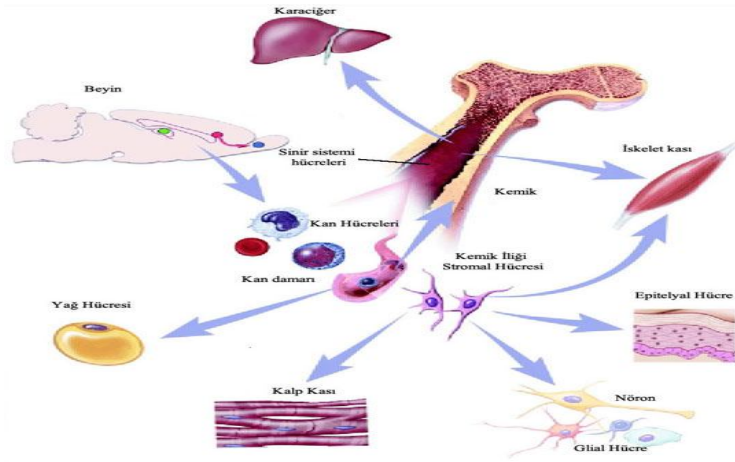
Kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerin genel özellikleri:

1. Kendini yenileyebilir (Self renewal)
2. Çok yönlü farklılaşabilir (Pluripotent)
3. Kemik iliğinden dolaşıma geçebilir (Mobilizasyon) veya tam tersi dolaşımdan kemik iliğine dönebilir (Homing)
4. Apoptoza gidebilir
5. Özel şartlarda non-hematopoetik hücrelere farklılaşabilir (Plastisite)

Tablo 1: Farklılaşma sırasında kök hücrelerde görülen değişiklikler

Farklılaşma Aşamaları	Kök Hücreler	Progenitor Hücreler	Prekürsör Hücreler (Blast)	Olgun Hücre
Erken morfolojik özelliklerin ortaya çıkışı	Morfolojik olarak tanınmazlar. Lenfositlerin genel görünümünü yansıtır.	Morfolojik olarak tanınmazlar. Lenfositlerin genel görünümünü yansıtır.	Morfolojik farklılaşmanın başlaması	Belirgin morfolojik farklılaşmalar
	Düşük mitotik aktivite. Kendini yeniler. Kemik iliğinde az sayıda bulunur.	Yüksek mitotik aktivite. Kendini yeniler. İlik ve lenfoid organlarda yaygın mono yada bipotansiyel	Yüksek mitotik aktivite. Kendini yeniler. İlik ve lenfoid organlarda yaygın monopotansiyel	Mitotik aktivite yoktur. Kan ve hematopoetik organlarda bol
	<p>Lenfoid multipotent hücre</p> <p>Pluripotent kök hücre</p> <p>Kemik iliğinde kalan myeloid multipotent hücreler</p>	<p>Lenfoid organlara göç</p> <p>Lymphocyte-colony-forming cell (LCFC)</p> <p>Erythrocyte-colony-forming cell (ECFC)</p> <p>Megakaryocyte-forming cell</p> <p>Monocyte-colony-forming cell (MCFC)</p> <p>MGFC</p> <p>Granulocyte-colony-forming cell (GCFC)</p> <p>Eosinophil-colony-forming cell (EoCFC)</p> <p>Basophil-colony-forming cell (BCFC)</p>	<p>Lymphoblast</p> <p>Erythroblast</p> <p>Megakaryoblast</p> <p>Promonocyte</p> <p>Neutrophilic myelocyte</p> <p>Eosinophilic myelocyte</p> <p>Basophilic myelocyte</p>	<p>B and T lymphocytes</p> <p>Erythrocyte</p> <p>Megakaryocyte</p> <p>Monocyte</p> <p>Neutrophilic granulocyte</p> <p>Eosinophilic granulocyte</p> <p>Basophilic granulocyte</p>

Erişkin kök hücrelerin farklı dokulara ait hücelere dönüşebilme kapasitelerine “**kök hücre plastisitesi**” denir. Hematopoietik organlardan elde edilen HKH’ler; kemik, kıkırdak, nöral hücreler, pnömositler, kas, deri, endotel, epitel hücreleri ve hepatositler gibi hücreleri oluşturma kapasitesine sahiptirler (2). (Şekil 3) Kök hücrelerin başka dokulara farklılaşması birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Örneğin bir dokuya ait kök hücreler uygun koşullar sağlanırsa farklı bir dokuya ait hücreleri oluşturabilir yada daha ilkel bir hücreye gerileyebilir ve buradan tekrar farklılaşarak yeni bir dokuya ait kök hücreye dönüşebilir.



Şekil 3: Yetişkin kök hücresi ve kök hücre plastisitesi

Kök hücre plastisitesini ve yaşam süresini düzenleyen mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte; gerek intrinsik program aracılığıyla gerekse ekstrinsek sinyaller yoluyla, belli bir transkripsiyon faktör grubu bir kez uyarıldığında reversibilite sınırlıdır. Transkripsiyon faktörlerinin sırası ile düzenlenmiş aktivasyonu serilerin farklılaşmasına yol açar.

HKH’ler homeostatik koşullar altında bölündükleri zaman yavru hücrelerin en az bir tanesinin HKH olarak kaldığı düşünülür. Bazı HKH bölünmeleri, iki yavru hücrenin olacağı veya öncü hücelere farklılaşmaya başlayacağı şekilde simetrik olabilir. Simetrik bölünmeler fetal karaciğer dokusunda veya hematopoetik stres durumlarında oluşabilir. Asimetrik bölünmede bir yavru hücre HKH olarak kalır, diğer yavru hücre farklılaşmaya yönelir (1).

Kemik iliğindeki HKH'ler normal olarak çoğu zaman uyku hali durumunda olsalar da, birkaç ayda bir bölünmek için uyanırlar. Uyku hali multipotent durumun sürdürülmesine yardım eder ve HKH'leri malign dönüşüm ve kanser gelişimine karşı korur.

Hematopoetik gereksinimlerin arttığı durumlarda simetrik bölünmenin de artmasıyla sayıları artar. Aşırı koşullarda çok sayıda HKH ve erken öncül hücre kemik iliğinden ayrılarak ekstramedüller hematopoez oluşturabilecekleri karaciğer, dalak ve lenf düğümlerine göç eder.

Doğumdan sonra hematopoez kemik iliğinde sınırlı kalır. Dolaşımda bulunan HKH'ler kemokin CXCL12 düzeyinin yüksek olduğu yerlerde kemik iliği kapillerlerine tutunur ve dokuya geçerler (1). İnterstisyuma giren HKH'ler kan damarlarıyla birlikte özel bir mikroçevre ya da niş oluşturan osteoblastların arasına yerleşirler. Ağır hematopoetik stres koşullarında karaciğer gibi ekstramedüller hematopoez bölgelerinde ikincil nişlerin ortaya çıkması mümkündür.

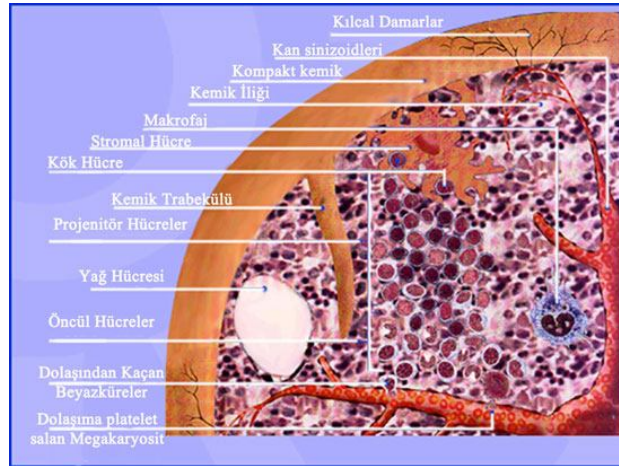
HKH'lerin morfolojik olarak lenfositlerden ayırt edilmeleri güçtür. HKH'lerin yüzey belirteçleri başlıca; CD34, CD14, CD45 ve CD133'dür. CD34 gibi özel yüzey belirteçleri eksprese ederler; kök hücrelerin küçük bir alt grubu CD34 negatif olabilir (37).

Çevresel kanda son derece az sayıda hematopoetik kök hücre bulunduğundan, sitotoksik tedavi ile (sitopeniden çıkarken progenitör hücreler çevresel kana geçer) veya yüksek dozlarda hematopoetik büyüme faktörü uygulayarak çevresel kandaki progenitör hücrelerin oranı artırılabilir. Daha sonra bu hücreler aferez yoluyla toplanarak kök hücre nakillerinde kullanılabilir. Bu yol günümüzde kök hücre elde etmek için kullanılan başlıca yöntemdir (7).

3.1.2.B Hematopoetik kök hücre mikroçevresi (niş)

Kemik içindeki medüller boşluklarda vasküler alanlar, hematopoetik hücreler ve kemik iliğinin destek dokusunu oluşturan özel stromal hücreler vardır. Mezenşimal kaynaklı olan stromal hücreler (adiposit, fibroblast, osteoblast) hematopoetik kök hücreler için hücrel mikroçevreyi oluşturur.

Kemik iliğinin mikrovasküler yapısı olan sinüzoidlerin duvarını tek tabaka halindeki endotel hücreleri yapar. Hematopoetik kök hücreler ilk kez 1978’de düşünülen ve son yıllarda daha iyi anlaşılan “niş” olarak bilinen bu fizyolojik mikroçevre ile karmaşık ilişki içindedir. Mikroçevrenin kök hücrelerini kemik iliğinde istirahat fazında tutma, kendini yenileme, farklılaştırma, streslerden ve aşırı çoğalmalardan koruma gibi önemli görevleri vardır. Kısaca niş kök hücrelerinin aktivitelerini denetler (6).

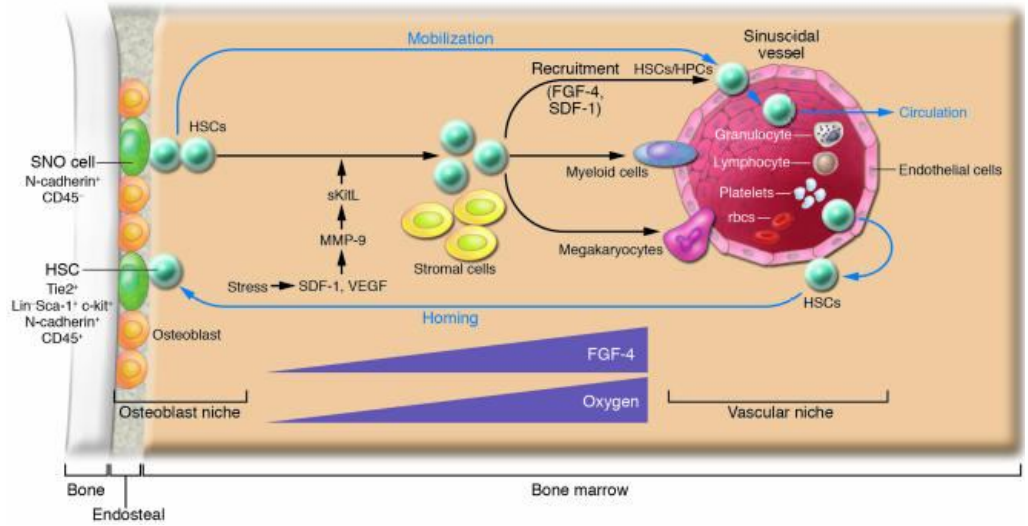


Şekil 4:Kemik iliği mikroçevre

- Kemik iliği, hücre açısından çok zengin ve deriden sonra vücudun en büyük organıdır.
- Kemik iliği, arter, ven ve sinüslerle çok zengin bir damar ağına sahiptir.

İki tip niş tanımlanmıştır:

1. Osteoblastik (Endosteal) Niş: Osteoblastlar ve hematopoetik kök hücrelerden oluşur. Trabeküler kemiğin endosteal (iç) yüzeyinde yerleşmişlerdir. Son zamanlarda nöral hücreler ve osteoklastların da osteoblastik nişin öğeleri olduğu düşünülmektedir. Osteoblast sayısı ile hematopoetik kök hücre sayısı paralel gider. Farelerde osteoblastların kaybı ile kemik iliği sellülaritesinin, HKH sayısının ve lenfoid, eritroid ile myeloid öncüllerin azaldığı gösterilmiştir. Osteoblastlar çok heterojen hücrelerdir. Osteositlerin öncülleri oval, endosteuma yayılanları ise iğ şeklinde ve N-cadherin içerirler. Hematopoetik kök hücre ile bu iğ şeklindeki osteoblastlar ilişkiye girer.



Şekil 5: Kemik iliği mikroçevresi: Kemik iliğindeki nişlerin genel gösterimi (36).

Nişler birbirinden bağımsız değildir ve hematopoetik kök hücrenin durumuna göre nişler arası mobilizasyon, homing gerçekleşebilir. Bazı uyarılar ile hematopoeze katılacak kök hücre farklılaşarak vasküler niş aracılığıyla periferik iletilir (36). (şekil 5)

Embriyogenezde hematopoetik doku için kemik morfojenik protein (BMP) sinyali çok önemlidir. Farelerde kemik morfojenik protein (BMP) reseptör 1A (BMPR1A) inaktive edilince iğ şeklindeki osteoblastlar ve uzun süreli HKH'ler (LT-HSC) artmaktadır. Parathormon ve parathormonla ilgili protein reseptörünün (PTHrP) artması da hematopoetik kök hücre sayısını artırmaktadır (10). HKH ile niş ilişkisinde birçok sinyal ve adezyon molekülleri görev alır. Bunlardan en iyi araştırılmış olanlar Tablo 2'de görülmektedir (36).

Tablo 2. Hematopoetik kök hücrelerin nişteki aktivitelerini düzenleyen bazı önemli moleküller (36)

Kök hücre nişindeki ligandlar HKH'deki reseptörleri fonksiyonu görür
N-Cadherin N-Cadherin(CD 45) hücre adezyonu
VCAM integrin (VLA4) hücre adezyonu
Anjiopoetin-1 Tie-2 HKH'yi istirahatte tutar
Jagged-1 Notch HKH kendini yeniler
Wnt 3a Frizzled HKH kendini yeniler
Ca ²⁺ CaR HKH'nin osteoblastik nişe dönüşünü sağlar
SDF-1(CXCL12) CXCR4 Homing, mobilizasyon
Osteopontin Alfa, beta integrin HKH istirahatte tutar
SCF C-Kit HKH'nin proliferasyonunu artırır

Osteoblastlar ve HKH arasındaki N-cadherin ve integrin-VCAM ilişkisi hücrenin adezyonunu sağlar. Ca²⁺ iyonları da HKH'deki reseptörleri sayesinde (CaR) HKH'lerin osteoblastik nişte kalmasına yardım eder. CaR -/- farelerde HKH'lerin kemik iliğinde daha az, dolaşımda ve dalakta daha fazla olduğu görülmüştür. Kemik iliğinde HKH istirahat fazında tutmak için osteoblastik nişden anjiopoetin-1 (Ang-1) sinyali ve bunun kök hücrede reseptörü olan Tie-2 gereklidir. Keza osteoblastlardan anjiopoetine ek olarak sentezlenen osteopontin ve bunun HKH'deki reseptörü olan alfa ve beta integrinlerle ilişkisi kök hücrenin çoğalmasını kısıtlar ve kök hücreyi osteoblastik nişte istirahatte tutar.

Notch HKH'de bunun ligandı jagged-1 osteoblast ve diğer stromal hücrelerdedir. Notch/Jagged 1 aktivitesi artarsa HKH sayısı artar. Notch sinyali inhibe olursa HKH'ler diferansiye olmaya başlar. Keza WNT sinyal yolu HKH'lerin kendini yenilemesinde ve ayrıca diferansiye adipositlerin sıklığını azaltıp osteoblastların artmasını sağlayarak osteoblastik nişin idamesine katkı yapar (34,35).

2. Vasküler Niş: Sinüzoidlerdeki endotel ve hematopoetik kök hücreler vasküler nişi oluşturur. Embriyogenezde her iki hücre de ortak bir hücre olan hemanjioblasttan türemişlerdir. Vasküler niş osteoblastik nişten mobilize olmuş HKH'lerin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşarak dolaşıma girmesini sağlar. Sinüzoidler tek tabaka halinde endotel hücrelerinden oluştuğu için kan hücreleri bunları kolaylıkla geçer. Endotel, osteoblast gibi stromal hücrelerden yapılan bir kemokin olan SDF-1 (CXCL12) ve bunun hematopoetik kök hücrelerdeki reseptörü olan CXCR4, HKH'lerin kemik iliğinden dolaşıma girmesi (mobilizasyon) ve osteoblastik nişe geri dönüşünde (homing) önemli rol oynar. Endotelde SDF-1 yüksek ise HKH transendotelyal göç eder, osteoblastlarda SDF-1 yüksek ise HKH osteoblastik nişe geri döner.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF-1) de SDF-1'e benzer şekilde HKH'yi yönlendirir. Klinikte yaygın kullanılan G-CSF ve siklofosamid, SDF-1'i osteoblastlarda azaltıp periferal kanda artırarak hematopoetik öncül hücreleri dolaşıma mobilize eder. Ayrıca vasküler niş hematopoetik öncüllere besin öğeleri, büyüme faktörleri ve oksijen konsantrasyonu açısından daha zengin bir mikroçevre oluşturur. Diğer önemli görevi kemik iliği stres halinde iken dalakta yedek niş görevini üstlenmesidir. Kemik iliği yetmezliklerinde splenomegali ve ekstramedüller hematopoez bilinen bir olaydır.

3.1.2.C. Büyüme Faktörleriyle Myelopoez Kontrolü

Myelopoez (myeloid hücrelerin - eritrositler, granülositler ve trombositler - üretimi) myeloid öncül hücreler düzeyinde hematopoetik büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Farklılaşma süreci ilerledikçe myeloid öncül hücreler multipotent olma özelliğini ve kendi kendini yenileme kapasitesini kaybederler, fakat buna karşılık başka iki anahtar niteliğinde özellik kazanırlar:

- I) Hücre bölünme kapasitesinde artış
- II) Yüzeylerinde hematopoetik büyüme faktörleri için özgül reseptör ekspresyonu.

Büyüme faktörleri yönlendirilmiş myeloid öncül hücrelerin çoğalmasını ve sağkalımını kontrol etmek suretiyle kemik iliğinde eritrosit, granülosit ve trombosit üretimini düzenlerler. Kök hücre faktörü (c-KIT ligand) ve interlökin (IL) - 3 gibi bazı büyüme faktörleri çeşitli öncül hücre tipleri üzerinde çoğalma ve sağ kalımı destekleyici etkiler gösterirken, eritropoetin ve trombopoetin gibi diğer bazı faktörlerin etkisi bir tek farklılaşma dizisine yönlendirilmiş öncül hücrelerle sınırlıdır.

Hematopoetik büyüme faktörlerinin genel etkilerini şu şekilde özetlenebilir:

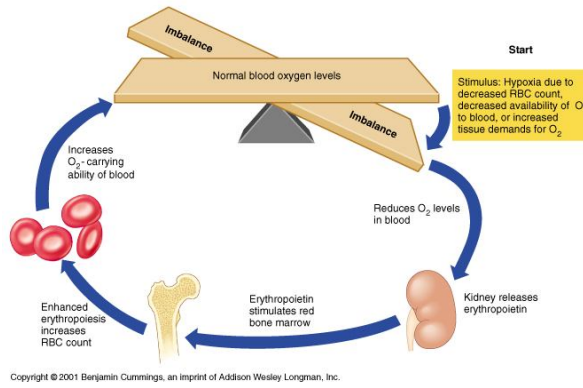
- A. Farklılaşmanın sağlanması
- B. Hücre yaşamının devamı
- C. Hücre proliferasyonu
- D. Olgunlaşmanın uyarılması
- E. Fonksiyonların uyarılması
- F. Bir veya birden fazla hematopoetik / hücre üzerine etkiye bulunabilmeleri

Kemik iliği büyüme faktörü uyarısına yanıt olarak myeloid hücre üretimini 10 kat artırabilir. Üç diziye-sınırlı büyüme faktörü myeloid hücre üretimi açısından özellikle önemlidir. Hematopoezde rolü olan büyüme faktörleri ve interlökinlerin listesi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hematopoezde Rolü Olan Büyüme Faktörleri ve İnterlökinler (5)

Eritropoez	EPO, IL-3, TPO
Granülopoez	G-CSF, GM-CSF, IL-3, SCF, IL-6
Lenfosit Yapımı ve Olgunlaşması	IL- 7, IL-2, IL-4, IL- 5, IL-10, FL, SC, IL-13, IL-15
Monosit Yapımı	M-CSF, GM-CSF, IL-3
Eosinofil Yapımı	IL-3, SCF, IL- 5, GM-CSF
Mast Hücre Yapımı	IL-3, SCF

Eritropoetin (EPO): Esas olarak böbrek interstisyumunda bulunan hücreler tarafından salgılanan bir büyüme hormonu olan eritropoetin, erken eritroid öncül hücreler için kritik öneme sahip bir büyüme faktörüdür (Şekil 7). Böbrekteki EPO ekspresyonu, oksijen basıncı tarafından ve transkripsiyon faktörü hypoxia-inducible factor (HIF) aracılığıyla düzenlenir. Dokulara oksijen temini azaldığı zaman HIF aktivitesi ve EPO üretimi artmaktadır.



Şekil 7: Eritropoetin ve eritropoez dengesi

Trombopoetin (TPO): Megakaryositlerin çoğalma ve farklılaşmalarının başlıca düzenleyicisidir. Ayrıca Steel faktörü ve IL 11'de kemik iliğinde trombosit yapımını uyarabilmektedir (15). TPO esas olarak karaciğerin parankim ve endotel hücreleri ile kemik iliği stroma hücreleri tarafından salgılanır. EPO'dan farklı olarak, TPO aktivitesi, ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler tarafından değil, trombositlerle megakaryosit

öncüllerin TPO için verdiği mücadele tarafından düzenlenir. Hem trombositler, hem de kemik iliği öncül hücreleri TPO reseptörü ekspres ederler. Trombosit düzeyi azalırken, kemik iliğindeki megakaryositik öncülleri uyarabilecek serbest TPO düzeyi yükselir.

Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF): G-CSF nötrofil öncül hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür. TPO gibi, G-CSF'de esas olarak makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi farklı hücre tipleri tarafından da salgılanır. G-CSF üretimi IL-1 ve TNF gibi enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak bazal düzeylerin üzerine yükselir. G-CSF kemik iliğindeki granülositik öncülleri uyarmak suretiyle nötrofil üretimini belirgin bir biçimde artırabilir.

İnterlökin-3: 14-48 Kd ağırlığında T lenfositler tarafından sentezlenen ve her hematopoetik seriye etki edebilen multi-CSF özelliğinde bir büyüme faktörüdür. IL-3'ün in vitro semi-solid kemik iliği kültürlerinde multipotent kök hücrelerini uyardığı düşünülmektedir. Kültür ortamlarında eritroid, myeloid, megakaryositik kolonilerin gelişimini sağlamaktadır (37).

Sayılan büyüme faktörleri dışında; SCF (stem cell factor), B-lenfositlerini uyaran IL-5, T-lenfositlerinin yapımını düzenleyen IL-2 ve lenfositlerin özellikle T-lenfositlerin yapımını sağlayan IL-7 tanımlanmıştır. (şekil 8) Hematopoezde rol alan sitokinlerin listesi tablo 4'te gösterilmiştir (5).

Tablo 4: Hematopoezde Rol Alan Sitokinler

Koloni –Stimüle –Edici Faktörler

Eritropoietin (EPO)

Granülosit – Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF)

Granülosit Makrofaj - Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF)

Monosit/Makrofaj – Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF)

İnterlökin –3 (IL-3)

Trombopoietin (TPO)

İnterlökin -5(IL- 5)

Ko-Stimülatör Sitokinler

Kök Hücre Faktörü (Stem Cell Factor, SCF)

Fit- Ligand (FL)

Hematopoetik Aktiviteye Sahip Olan İnterlökinler(5)

İnterlökin-1 (IL-1)

İnterlökin-10 (IL-10)

İnterlökin-2 (IL-2)

İnterlökin-12 (IL-12)

İnterlökin-4 (IL-4)

İnterlökin-17 (IL-17)

İnterlökin-7 (IL-7)

İnterlökin-20 (IL-20)

İnterlökin-9 (IL-9)

Baskılayıcı Aktivitesi Olan Sitokinler

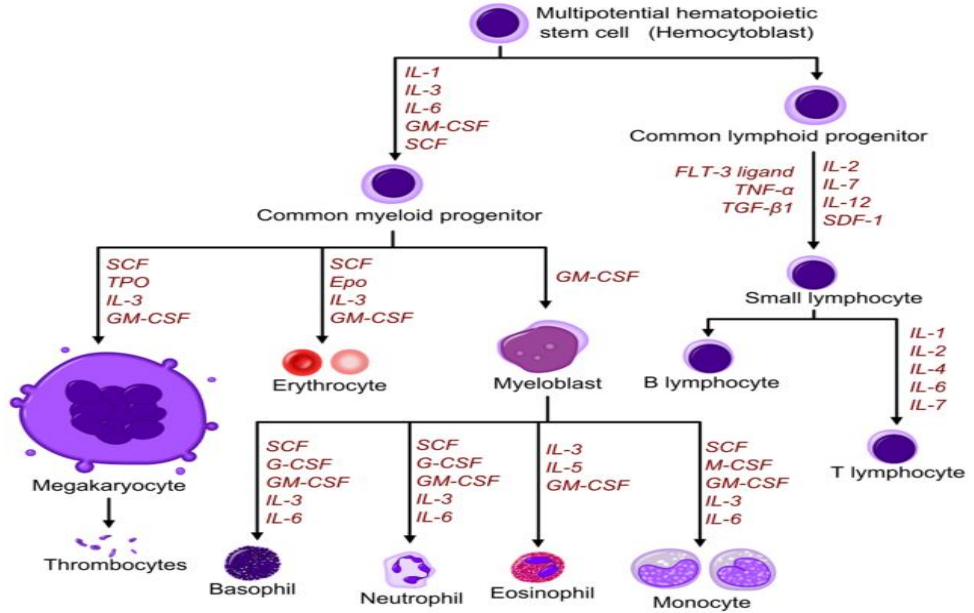
Kemokinler

İnterferonlar

Tümör-Nekroze Edici Faktör – Alfa (TNF-Alfa)

Transforme Edici Büyüme Faktörü – Beta (TGF-Beta)

EPO; TPO ve G-CSF sitokin reseptör ailesinin özgül üyelerine bağlanan glikoproteinlerdir. Büyüme faktörleri tarafından aktive edildikleri zaman, EPO, TPO ve G-CSF reseptörleri, JAK-STAT, RAS ve AKT yolağı gibi çeşitli yollarda sinyal iletimini tetikler. Bu yolların metabolizma ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileri yönlendirilmiş öncül hücrelerin çoğalmasını ve sağkalımını artırarak şekilli myeloid elemanların oluşmasını sağlar. Büyüme faktörünün uyarısından sonra, genişleyen öncül hücre havuzunun olgunlaşması yaklaşık 10 gün alır, bu da büyüme faktörü düzeyi artışıyla sayısı artan yeni hücrelerin periferik kanda ortaya çıkışı arasında bir zaman aralığı bulunmasına neden olur.



Şekil 8: Hematopoezde Rol Alan Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

3.1.2.D. Hematopoezde Transkripsiyon Faktörlerinin Rolü

Bir erken öncül hücrenin farklılaşmaya nasıl yönlendiği konusunda iki hipotez öne sürülmüştür. Bir tanesi, mikroçevrede üretilen faktörlerin öncül hücrelere belli hücre dizilerine farklılaşma talimatı verdiği düşünülmektedir. Örneğin, Notch yolağını aktive eden faktörlere maruz kalan lenfoid öncüller T hücrelerine farklılaşırken, notch sinyalleri yokluğunda B hücreleri oluşur.

Diğer hipotez ise öncüllerin belli bir yönü seçme yetisini rastgele olarak kazandığını ve hematopoetik büyüme faktörlerinin bu hücre havuzunun çoğalmasını ve sağkalımını kontrol ettiği varsayılmaktadır.

Hematopoetik öncüllerdeki transkripsiyon faktörleri ile hücrenin fenotipi intrinsek olarak belirlenir. Kan hücrelerinin üretimi ve yıkımı arasındaki denge transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir. Transkripsiyon faktörleri genlerin transkripsiyonunu düzenlemek için DNA üzerinde belli bir diziyeye bağlanabilen, hematopoetik hücrelerin farklılaşmasında kritik önem taşıyan proteinlerdir. Bunlar; diziyeye özgün DNA bağlanma proteini olarak da adlandırılırlar. Gen transkripsiyonunun artmasında (aktivatör) veya azalmasında (represör) görev alırlar. Bunlar hematopoez bölgeleri değiştikçe farklılık gösterirler. Hematopoez için önemli olan transkripsiyon faktörleri özel bir subgrup olmayıp neredeyse tüm DNA bağlayıcı proteinleri kapsar.

Intrauterin ve doğumdan sonraki hematopoezde de transkripsiyon faktörlerinin önemli rolleri vardır. Örneğin, transkripsiyon faktörü PAX 5'in kaybı özgül olarak B hücrelerinin gelişimini engellerken, diğer hücre dizileri sağlam kalmaktadır. Benzer şekilde, Notch 1'in kaybı seçici olarak T hücre gelişimini engellerken, C/EBP'daki mutasyonlar granülositopoezi önlemektedir.

Transkripsiyon faktörleri arasında kan hücrelerinin farklılaşması açısından rekabet vardır. Örneğin GATA-1 ekspresyonu kök hücrenin megakaryositik eritroid öncüllere, PU-1 ise lenfoid myeloid öncüllere dönüşmesini sağlamaktadır. Myeloid faktör CCAAT/Enhancer Binding Protein (c/EBP) lenfoid kök hücreyi granülosit/monosit serisine doğru yönlendirmektedir. GATA-1'in kaybı megakaryosit-eritroid öncüllerin maturasyonunu bozmakta ve akut megakaryoblastik lösemi gelişiminde rol

oynamaktadır. Bazı transkripsiyon faktörleri de ileri farklılaşma dönemlerinde gereklidir. Örneğin transkripsiyon faktörü BCL-6'nın kaybı antijen tarafından uyarılan B lenfositlerin germinal merkez B hücrelerine farklılaşmasını önlemektedir.

Hematopoetik sistemde bu faktörlerin önemli bir özelliği, bu faktörlerin çoğunun kromozomal translokasyonlar veya hematopoetik malignensilerin somatik mutasyonlarından etkilenmesidir. Ayrıca farelerde bu faktörlerin deneysel genetik manüplasyonlarıyla malignensiye yol açtıkları görülmüştür.

Hematopoetik kök hücre transkripsiyon faktörlerinden MLL, Runx1, TEL/ETV6, SCL/tal 1 ve LMO2'nin lösemide görülen translokasyonla ilişkisi bilinmektedir. Bu durumlarda translokasyonlar ya o bölgedeki gen ekspresyonunu bozmakta (örneğin T hücreli ALL'de SCL/tal 1 ve LMO2) veya kimerik füzyon proteinlerini (örnek ALL veya AML ile ilişkili MLL, Run X1, TEL/ETV6) yapmaktadırlar.

3.1.3 Kan Hücrelerinin (Kanın Şekli Elamanlarının) Oluşması

3.1.3.A. Eritrositlerin yapımı (Eritropoezis)

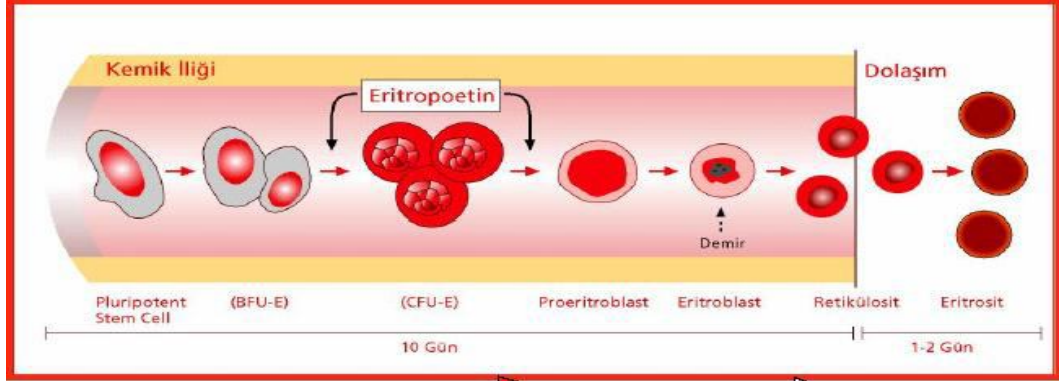
Eritrositler kan hücrelerinin büyük kısmını oluştururlar. İnsan periferik kanındaki olgun eritrositler çekirdeksiz olup, bikonkav, disk görünümündedirler. Ortalama çapı 7-8 μ , kalınlığı kenarda 2 μ orta kısımda 1 μ ya da daha azdır. Ortalama hacmi $87 \pm 5 \mu^3$, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) yaklaşık 29 ± 2 pq'dır. Eritrositlerin 1 mm^3 kandaki normal değerleri ise erkekte $5.200.000 \pm 300.000$, kadında $4.700.000 \pm 300.000$ kadardır.

Normal şartlarda dolaşımdaki eritrositin ömrü yaklaşık 120 gündür. Protein içeriğinin %90'dan fazlası oksijen taşıyan molekül olan hemoglobinden oluşan çekirdeksiz, bölünmeyen hücrelerdir. Eritrositlerin tek görevi dokulara oksijen taşımaktır (15). Aneminin başlıca sonucu doku hipoksisidir. Eritropoez feed-back döngüyü kullanır. Böbreğin jukstaklomeruler apparatus bölgesindeki oksijene duyarlı hücreler başlıca eritropoezi düzenleyen hormon olan EPO üretimini artırarak doku hipoksisine cevap verir. Eritropoetin (EPO), eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi olup glikoprotein yapısında ve 30-39 kD ağırlığındadır. Normal insanlarda tüm eritropoetin %90-95'i böbrekte yapılır. Az miktarda EPO hepatositler tarafından yapılır. Ancak bu miktar ihtiyacın 1/3'ünü karşılayabilir (14). Dolaşımda EPO, 6-9 saatlik yarı ömre sahiptir. Eritropoetin salınımı hipoksi ve anemi, oksijen duyarlılık yolları ile stimule edilir. Hepatik Nükleer Faktor 4 (HNF-4) ve Hipoksik İndüklenebilir Faktor (HIF) eritropoetin için spesifik transkripsiyonel aktivasyona neden olur. EPO; erken hematopoetik hücreler ya da burst forming unit eritryroid (BFU-E) denilen en erken öncül hücrelerin üretilmesi ve sürdürülmesinde rolü çok azdır. BFU-E'nin geç öncülleri olan CFU-E ve proeritroblastların olgunlaşmasında esastır.

EPO'nun temel etki mekanizması eritroid öncül hücrelerin programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisini önlemek ve onların çoğalma ve olgunlaşmasına izin vermektir. Eritroid öncül hücreler proeritroblast

düzeyinde olgunlaştığı zaman normoblast, retikülosit ve olgun eritrositler olan daha ileri farklılaşma dönemlerinde EPO'ya ihtiyaç duymazlar (Şekil 9).

Şekil 9: EPO-Eritropoez (2)



Artan EPO-R dansite → Azalan EPO-R dansitesi →
EPO bağımlı EPO bağımsız

Normal koşullarda, eritrosit kitlesinin sabit düzeyde devamı yaşlanmış eritrositlerin yıkımını yeni eritrositlerin üretimi ile karşılayabilen EPO feedback döngüsü sayesinde olur. Hızlı hücre üretimi, düşük oksijen basıncı devam ettiği sürece ya da yeteri kadar eritrosit yapıp, dokulara yeterli miktarda oksijen taşınmaya kadar devam eder. Bu değere ulaşıldığında eritropoetin yapım hızı gerekli sayıda fakat fazla olmamak üzere, eritrosit üretimini sürdürecektir (14).

Bilindiği gibi eritrositlerin dolaşım sistemindeki toplam miktarı çok dar sınırlar arasında sabit tutulur. Bunun nedeni eritrosit yapımının günlük yıkımla denge halinde olmasıdır. Başka bir deyişle unipotent stem cell'in (kök hücre) pronormoblasta diferansiasyonu günlük kaybedilen eritrositi tam olarak karşılayacak hızdadır. Ayrıca, vücuttan kan kaybı hallerinde; miktar dolaşımı tehdit edecek derecede olmadıkça kaybolan eritrositler kısa süre içinde yerine konulur. Böyle bir homeostatik dengenin kurulabilmesi için feedback sistem de bir tetik mekanizmasının bulunması gerekir. Yapılan incelemeler bu tetik mekanizmasının, dokuda oksijen azlığı olduğunu ortaya

koymuştur. Gerçekten her türlü **doku hipoksisi** eritropoezi hızlandırmaktadır. Örneğın; atmosfer havasında oksijen basıncının düşük olduğu dağlık bölgelerde (deniz seviyesinden 4-5 bin metre yüksek) yaşayan kişilerde eritropoezin açıkça hızlandığı ve eritrosit sayısının arttığı bilinmektedir. Kronik akciğer hastalıkları, düşük kan basıncı ve anemide de aynı durum gözlenmiştir. Buna karşılık dokulara normalden fazla oksijen gitmesi veya hiperoksi halinde eritropoez yavaşlar, hatta durur. Sonuç olarak dokudaki oksijen basıncının eritropoezi düzenlediği açıktır.

Doku oksijen basıncı bu düzenlemeyi eritropoetin aracılığı ile yapar. Elde ki deneysel ve klinik bulgulara göre eritropoetin böbrekler tarafından yapılır. Böbrek dokusu hipoksiye uğradığı zaman **Renal Eritropoetik Faktör (REF)** denilen bir enzim salgılayarak kana verir. Bunun etkisi ile birkaç dakika içinde plazma proteinlerinden biri; bir globulin, ayrışarak aktif **Eritropoetin** molekülünü verir. Eritropoetin ise kemik iliğini uyararak eritropoezi arttırır. Eritropoezin artması dolaşımdaki eritrosit sayısını dolayısıyla O₂ taşıma kapasitesini arttırır. Dokulara fazla oksijen girince buradaki hipoksi durumu kalkar. Aynı zamanda renal eritropoetik faktör yapımı da durur.

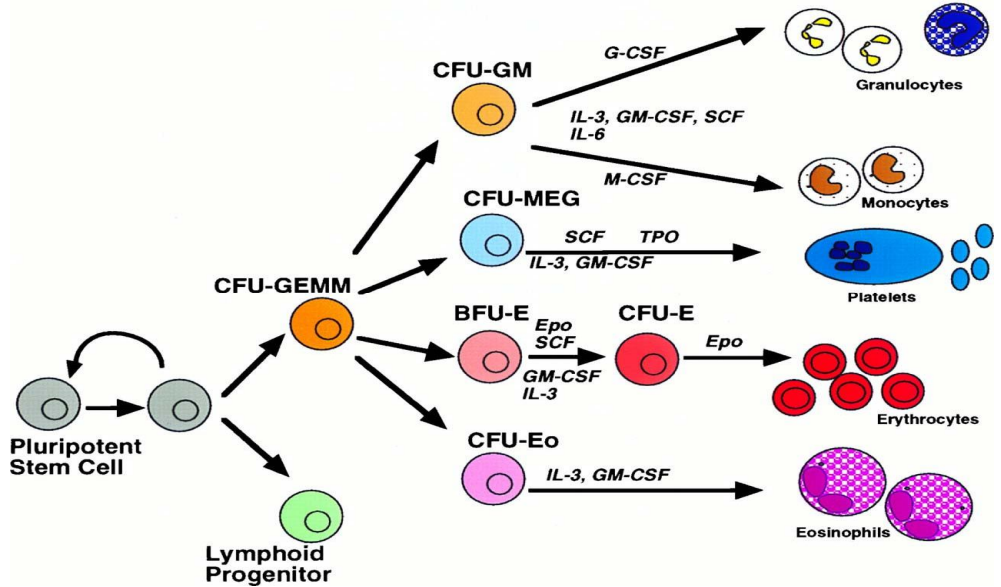
Bir kişinin her iki böbreği de alınır ya da hastalıkla harap olursa; kişi sürekli anemik duruma düşer, çünkü ancak %5-10 kadar eritropoetin böbrekten başka dokuda (başlıca karaciğer ve belki makrofajlarda) yapılır. Fakat bu vücut gereksiniminin ancak üçte biri ya da yarısı kadar eritrosit yapımını gerçekleştirmeye yeter (17).

Ayrıca cinsiyet hormonları androjenler ve östrojenlerin eritropoezdeki etkileri tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Cinsiyet Hormonlarının Eritropoezdeki Etkileri

1- Androjenler	2- Östrojenler
a. EPO yapımını stümüle etmek, b. REF yapımını stümüle etmek, c. Kemik iliğine direkt etki ederek, EPO'nin hedef hücrelerde duyarlılığını artırmak d. Serumda bulunan EPO antikorlarını (Anti-EPO) bloke ederek, eritrosit ve Hb değerlerinin artırmak	a. EPO yapımını veya etkisini engellemek b. EPO oluşması için gerekli plazma protein sentezini engellemek "Overektomiden sonra, östrojenin bu etkisi azaldığından eritropoez hızlanır."

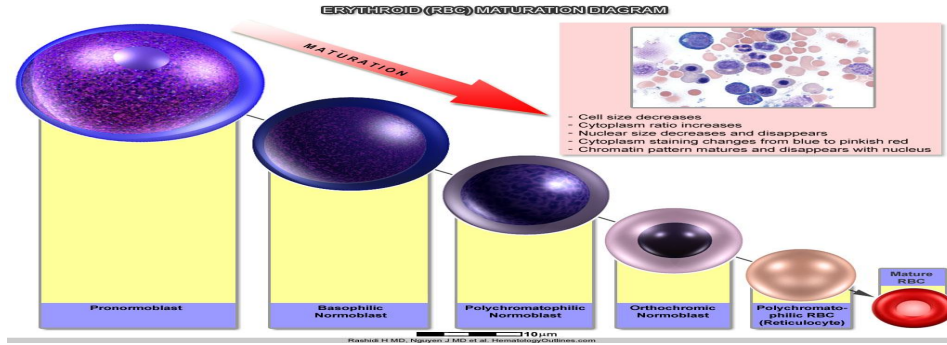
Eritrositlerin yapımı kemik iliğindedir. Dolaşımdaki eritrositler ve kemik iliğindeki eritroid öncüller dahil olmak üzere eritroid öncüller toplamına **eritron** adı verilir. Eritroid öncüller CFU-GEMM'den köken alır. Eritroid seriye yönlenen en erken progenitör hücre 'burst-forming unit erythroid'dir (BFU-E); bunu 'colony-forming unit erythroid' (CFU-E) takip eder (Şekil 10).



Şekil 10: Hematopoezde; myelopoez basamakları

İnterlökinler, büyüme faktörleri, extramedüller matris proteinleri ve diğer stromal maddelerin etkisi altında eritrositer seri gelişmektedir (15). Eritrositer seride ilk hücre proeritroblasttır. Uzun süreli uyarı ile kök hücreden çok sayıda bu hücreler oluşur. Proeritroblastlar bir kere oluştuktan sonra birçok kez bölünerek 16-18 tane olgun alyuvar meydana getirir. Normal eritropoezdeki eritroblastlara **normoblast** da denir.

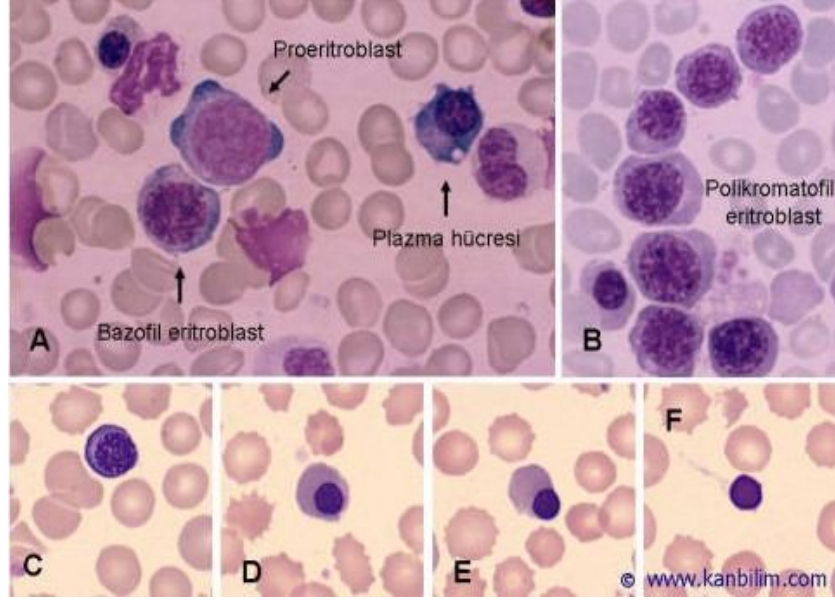
Maturasyon arttıkça hücre çapı azalır, stoplazma oranı artar ve renk giderek maviden pembemsi kırmızıya döner, çekirdek büyüklüğü azalır ve kaybolur, kromatin yapısı olgunlaşır ve çekirdekle birlikte kaybolur (Şekil 11).



Şekil 11: Eritropoez maturasyonu şematik görünümü

Kırmızı dizinin gelişimi; morfolojik olarak tanınabilen en gençten olguna doğru şu sırayı izler:

- 1.Proeritroblast
- 2.Bazofil Eritroblast
- 3.Polikromatofil Eritroblast
- 4.Ortokromatofil Eritroblast
- 5.Retikülosit
- 6.Eritrosit



Şekil 12: Kırmızı kan hücrelerinin gelişim basamakları

A) Proeritroblast: Hücrenin büyük bir bölümünü kaplayan çekirdek koyu bazofil boyanan dar bir stoplazma ile çevrilidir. Çekirdek çevresindeki, Golgi aygıtına uyan soluk boyanmış stoplazma kısmı ve stoplazmanın dışarıya yaptığı küçük, yuvarlak, meme başı şeklinde tanımlanan çıkıntılar bu hücre için belirleyicidir. İnce ağsı (retiküler) yapıdaki çekirdek kromatini nükleoller içerir. 14-19 μm boyutundadır. Bölünmeler sonucu bir proeritroblasttan 16 eritrosit oluşacaktır. (şekil 12)

Bazofil eritroblast: Genellikle proeritroblasttan daha küçüktür. 12-17 μm boyutundadır. Stoplazma proeritroblastta göre daha koyu bazofil boyanır. Buna karşılık çekirdeğin kromatin yapısı kabalaşmaya başlamış, nükleoller kaybolmuştur.

B, C) Polikromatofil eritroblast: Kırmızı dizide mitoz bu evreye kadar sürer. Hemogloblin (Hb) yapımı gene bu evrede başlar. Hücre küçülmüştür. Çekirdek daha az yer kaplar. Kaba çekirdek kromatini yer yer topaklaşmalar (yoğunlaşmalar) gösterir. Hb sentezinin başlamasına bağlı olarak stoplazma bazofilisini yitirmekte, yerini pembe mavimsi bir renk almaktadır (Şekil 12).

D, E, F) Ortokromatofil (Asidofil) eritroblast: İyice Hb almış olan stoplazma pembe renkte boyanır. Yoğun kromatinli çekirdek büzüşmeye başlayarak daha da ufalmış ve çoğu kez hücrenin bir kenarına çekilmiştir. Kısa bir süre sonra bu piknotik (kromatin yapısı yoğunlaşmış) çekirdek dışarı atılacaktır. İyi yayılmamış ya da kötü boyanmış yaymalarda ortokromatofil eritroblast ile küçük lenfositleri karıştırabilirler. Oysa ortokromatofilde stoplazma pembedir, çekirdek stoplazmada lenfositlere göre daha az yer kaplar ve çekirdek kromatini çok daha yoğundur (Şekil 12).

Retikülosit: Ortokromatofil eritrositlerin sitoplazması %34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları çok küçük bir hacme yoğunlaşır ve hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum reabsorbe olur. Bu evredeki hücrelere, golgi organı kalıntısı, mitokondri ve pek az öteki endoplazmik organelleri içeren az miktarda bazofilik materyal taşıdığı için retikülosit adı verilir. Retikülositlerde kalmış olan bazofilik materyal normal olarak bir iki gün içinde kaybolur. Böylece olgun eritrositler meydana gelir. Retikülositlerin ömürleri çok kısa olduğundan kanın bütün alyuvarları içindeki konsantrasyonları %1 den daha azdır (20).

Eritrosit: Olgun eritrosit, 8 µm çapında çekirdeksiz diskoid şekilli ve mikro dolaşımda başarı ile bir taraftan diğer tarafa geçebilmek için oldukça esnek katlanabilir yapıdadır. Eritrositte membran bütünlüğü hücre içi ATP yapımıyla devam ettirilir. Ortalama eritrosit yaşam süresi 100-120 gündür (18).

a) Hemoglobin ve Eritrositler

Eritrositlerin en önemli fonksiyonu, akciğerden dokulara oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobin içeriğidir. Ayrıca CO₂ ve H₂O reaksiyonlarında görev alan karbonik anhidraz enzimine sahiptir.

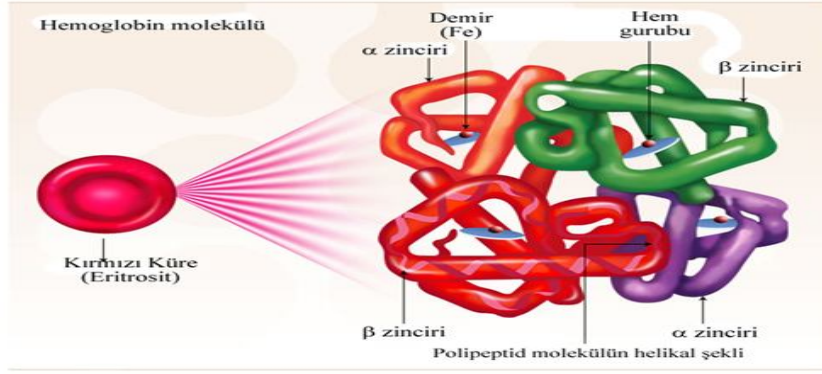
Eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin sayısı ve fonksiyonu, pulmoner, renal, kardiyovasküler etkiler ve dokulardan salınan aktif maddelerin kemik iliğine etkisi ile hassas bir şekilde ayarlanır. Sağlıklı bir eritropoez için vitamin

B12 ve folik asite ihtiyaç vardır. B12 vitamini DNA sentezi için gereklidir. Bu vitamin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar. Folik asit de B12 gibi fakat farklı yoldan DNA yapımı için gereklidir. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotitlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiurodilatin metilasyonunu hızlandırır (17).

b) Hemoglobin Yapımı

Eritropoez sürecinde hemoglobin sentezi proeritroblastda başlar ve olgun eritrosit kademesine kadar devam eder. Hatta genç eritrositler kemik iliğinden ayrılıp dolaşıma geçtikten sonra bir iki gün daha hemoglobin yapımını sürdürebilirler.

İzotoplarda işaretleyip izleme çalışmaları sayesinde, hemoglobinin **hem** bölümünün esasen asetik asit ve glisinden sentez edildiği ve bu sentezin çoğunun mitokondrilerde olduğu anlaşılmıştır. Asetik asit Krebs siklusunda değişerek süksinil-CoA'ya dönüşür. Bunun 2 molekülü, 2 molekül glisille birleşerek **pirol** bileşiğini meydana getirir. Ardından 4 pirol birleşerek **protoporfirin IX'u** yapar, buda demir ile birleşerek **hem** molekülünü oluşturur. Mitokondrilerde hem sentezinde **ALA sentetaz** (Aminolevulinik asit sentetaz) başlıca rolü oynar, ayrıca Hem sentetazda etkili olur. Meydana gelen hem molekülü, endoplazmik retikulumun ribozomlarında sentezlenen uzun bir polipeptid zinciri ile bağlanarak hemoglobinin bir alt birimi olan bir hemoglobin zincirini oluşturur. Sonuçta mol. ağırlığı yaklaşık 16.000 olan bu zincirlerden 4 tanesi birleşerek, mol. ağırlığı 64.500 civarında olan tüm **hemoglobin molekülünü** yapar. Hemoglobinin 4 hem ile birleşen; 4 polipeptid zincirine topluca **globin** adı verilir. Hemoglobin molekülünde 2 alt birim bir tip polipeptid zinciri içerirken diğer ikisi bir başka tip polipeptid içerir. Normal yetişkin insan hemoglobininde (hemoglobin A) bunlar 2α , 2β zinciridir (Şekil 13).



Şekil 13: Hemoglobin molükülü yapısı

Hemoglobin molekülünün oluşumunda önce aminoasit köklerinin peptid bağlarıyla tutunması ile **primer yapı**, sonra aminoasit zincirinin CO ve NH grupları arasında hidrojen bağlarının gelişmesiyle heliks biçimini alan **sekonder yapı**, daha sonrada polipeptid zincirlerinin katlanması ile üç boyutlu ve hidrofobik Van der Waals kuvvetleri yardımıyla stabilize olan **tersiyer yapı**, son olarak da; bu polipeptid ünitelerinin birleşmesiyle **kuaterner yapıdaki** hemoglobin molekülü meydana gelir. Hemoglobinin oksijenle birleşip ayrılması ancak bu kuaterner yapıdaki değişmelerle gerçekleşir. Diğer bir deyimle, hemoglobinin bir O₂ Hb, birde redukt Hb olarak iki ayrı kuaterner yapısı vardır. Kuaterner yapıdaki hemoglobin molekülünün en önemli özelliği oksijenle gevşek ve tersinir bir şekilde bağlanabilme yeteneğinde olmasıdır. Dolayısıyla akciğerlerden aldığı oksijeni dokulara götürünce, buradaki oksijenin parsiyel basıncı azlığı karşısında kolayca molekülünden ayrılıp serbest bırakabilir.

Oksijenin hemoglobin molekülünde bulunan ferröz durumdaki demirle birleşmesi onun iki pozitif bağı ile değil, altı adet koordinasyon bağından birisi iledir ve bu bağlantı son derece gevşektir. İşte bileşiğin tam tersinir olması bu özelliğinden ileri gelir. Ayrıca bu bileşikte taşınan oksijen iyon halinde değil, moleküler oksijen olarak dokulara götürülmekte hemoglobinle olan gevşek bağından çözülünce doku sıvılarına suda eriyen moleküller oksijen olarak verilmektedir. Her bir hemoglobin molekülü 4 adet demir atomu içerdiğinden 4 molekül oksijeni bağlamakta ve taşıyabilmektedir.

Hemoglobinin oksijene olan ilgisi; pH, sıcaklık ve eritrosit 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) konsantrasyonundan etkilenir. Eritrositlerde anaerobik glikoliz sırasında 2 önemli bileşik oluşur ATP ve 2,3-DPG, ATP, membranın iki yanında K^+ ve Na^+ geçişini düzenleyerek eritrositin biçimini korumada rol oynar. ATP azalınca eritrosit içine Na^+ ve suyun girmesiyle hücre küresel biçim alır. Eritrosit membranının özelliği esnek oluşu ve deforme olabilmesidir. Bu deformitede ATP ile kontrol edilir. ATP azalırsa esneklik kaybolur. Hücre zarı yırtılır hale gelir. Anaerobik metabolizma sonucu oluşan diğer bileşik 2,3 DPG ise hemoglobine bağlanarak hemoglobinin oksijene ilgisini azaltır. Böylece O_2 Hb oksijenini daha kolay bırakır. 2,3 DPG deoksi durumundaki hemoglobinin β zincirleri arasına girer. Oksi hemoglobin durumunda ise bu aralık kapanarak 2,3 DPG hemoglobinden ayrılır. 2,3 DPG hemoglobini oksijene ilgisi azalmış durumda tutar. Dolayısıyla hemoglobinin O_2 'ne ilgisi;1- 2,3 DPG'ın hemoglobine bağlı kaldığı süreye 2- DPG'ın hücre içindeki konsantrasyonuna bağlıdır. Anne ve fetal hemoglobinin oksijene ilgilerinin farklı oluşunun nedeni erişkin hemoglobininin daha fazla 2,3 DPG tutmasıdır. Hipoksi, CO_2 , H^+ iyonu ve ısı eritrositlerde 2,3- DPG sentezin artmasına neden olur. Bu da Hb'nin O_2 'ne afinitesini azalttığı için dokulara daha çok O_2 serbestlenir. Kalp hastalığı ve hipertiroidide hemoglobinin O_2 'e ilgisini azalır.

Kan bankalarında $4^{\circ}C$ 'da asid sitrat deksroz içinde saklanan kanda organik fosfatların konsantrasyonu düşer. 2,3-DPG iki haftada hızla azalır. ATP ise yavaş azalır. 2,3-DPG'daki azalma ile oksijene ilgisi yükselmiş olan depo kanın kalp cerrahisi ve kan değişimi için kullanılması sakıncalıdır. Çünkü O_2 'i kolay vermez.

c) Hemoglobin çeşitleri

Hemoglobin molekülünün globin fraksiyonu sadece hayvan türlerinde değil, insanda da bazı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterdiğinden dolayı, en azından üç normal yani fizyolojik, birçok da patolojik hemoglobin çeşidi vardır. Erişkin insanda toplam hemoglobinin % 98 'i HbA, geri kalan % 2'si ise HbA₂'dir. HbA molekülünün globin kısmında 141 aminoasitten oluşan α

polipeptid zincirinden ve 146 aminoasitten oluşan β polipeptid zincirinden 2'şer adet bulunmaktadır (2α 2β). HbA₂ molekülünde β zincirinin yerine δ (delta) zincirleri gelmiştir (2α 2δ). Delta zincirleri de β zincirlerinde olduğu gibi 146 aminoasit içermekle beraber bunların 10 tanesi β zincirinde olanlardan farklıdır.

Hemoglobin A ile sıkı bir beraberlik gösteren küçük miktardaki 3 tane hemoglobin A türevleri, muhtemelen glikozillenmiş hemoglobinleri temsil etmektedir. Bunlardan bir tanesi olan hemoglobin A₁ C (Hb A₁ C) her β zinciri ucundaki valin'e bağlanmış bir glikoza sahiptir. Bunun kandaki miktarı, tam olarak denetim altına alınmamış diabetes mellitusta arttığı için özellikle önemlidir ve laboratuvarında hastalığın tanısı için test edilir.

Diğer bir normal hemoglobin de insan fetusunda ve yeni doğanda bulunan fetal hemoglobin (HbF)'dir. Fetal hemoglobinde, HbA'daki polipeptid zincirlerinden β polipeptidlerin yerini γ (gamma) polipeptidleri almıştır. Gamma zincirleride 146 aminoasit içerir ancak aminoasitlerin 37 tanesi β zincirinde bulunanlardan farklıdır. Normalde fetal hemoglobin doğumdan hemen sonra yerini erişkin hemoglobinine bırakır. Bazı kişilerde HbF kaybolmaz ve çok az miktarda da olsa yaşam boyu devam eder. Tüm kandaki miktarı doğumda % 50-60 olup, 3 ayda % 5'e erişkinde % 0.4'e iner. HbF molekülünün O₂'e afinitesi HbA'ya oranla yüksektir. Bu özellik molekülde 2,3-DPG'in bağlanacağı β zincirinin yokluğundan kaynaklanır. Sonuç olarak; belirli bir PO₂ basıncında HbF'in, HbA'dan daha fazla O₂ bağlaması, O₂'nin anneden fetal dolaşıma geçişini kolaylaştırır.

d) Hemoglobin üretiminde anormallikler

Hemoglobin polipeptid zincirlerindeki aminoasit dizilişi globin genleri tarafından belirlenir. İnsanda hemoglobinin kalıtsal bozukluklarında 2 ana tip vardır. Bunlar anormal polipeptid zincirlerinin üretildiği **hemoglobinopatiler** ve polipeptid zincir yapılarının normal olduğu fakat globin genlerindeki kusurlar nedeni ile bunların hiç üretilmediği veya az miktarda üretildiği **talasemiler** ve bunlarla ilgili hastalıklardır. α ve β

talasemiler sırasıyla α ve β polipeptidlerin yokluğu ve azlığı ile tanımlanmaktadır.

Anormal hemoglobinlerin üretilmesine neden olan mutant genler çok yaygın olup insanlarda çok sayıda anormal hemoglobin tanımlanmıştır. Bunlar bilindiği üzere hemoglobin C, E, I, J, S gibi harflerle gösterilirler. Olguların çoğunda anormal hemoglobin, polipeptid zincirlerinin çatısı yönünden hemoglobin A'dan farklılaşmıştır. Örneğin; hemoglobin S'de α zincirleri normaldir, fakat β zincirleri anormaldir, çünkü β polipeptid zincirinin 146 amino asid kalıtlık dizisinde bir glutamik asid, valin aminoasidi ile yer değiştirmiştir. Anormal genlerden biri yalnız anne ya da babadan geliyorsa, kişinin Hb anomalisi heterozigottur. Dolaşımdaki hemoglobin moleküllerinin bir kısmı normal bir kısmı anormaldir. Anomali genleri hem anne hem de babadan alınmışsa, homozigottur ve anomali tüm hemoglobin moleküllerinde görülür. Bu durum daha ciddi anemiye yol açar. Çünkü eritrositler defektlidir ve kolay hemolize uğrarlar.

e) Hemoglobin yapımı için gerekli maddeler

Hemoglobin yapımı için başlıca demir ve aminoasitlere gereksinim vardır. Ayrıca bakır, kobalt, nikel ve diğer bazı maddelerin de hemoglobin sentezinde katalizör ve enzim olarak kullanıldığı gösterilmiştir.

Demir organizmada sadece hemoglobin yapımında değil, aynı zamanda miyoglobin, sitokrom oksidaz, peroksidaz ve katalaz gibi maddelerin yapımında da yer alan çok önemli bir maddedir. Vücuttaki toplam miktarı 4-5 gr kadardır. Bunun yaklaşık %65'i hemoglobin, %4'ü miyoglobin, %1'i de intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinin yapısında bulunur. Geri kalan %30 kadarı ise ferritin halinde retikuloendotelyal sistem ve karaciğer parankim hücrelerinde depo edilmiştir. Demirin vücutta taşınması ve depolanması şöyle olmaktadır: Besinlerle alınan demir ince barsaktan emilerek kana geçer. Önce kan plazmasındaki bir beta globulin olan **apotransferrine** bağlanarak **transferrini** yapar ve plazmada bu şekilde taşınır. Ancak bileşikte demirin globulinle bağlantısı çok zayıftır. Bu nedenle vücudun herhangi bir yerinde doku hücrelerine

bırakılması kolay olur. Kanda bulunan demirin fazlası bilhassa karaciğerde, daha az olarak da dalak, kemik iliği ve lenf bezlerinde birikir. Karaciğere gelen demir burada **apoferritin** (mol. ağır 460.000) denilen bir proteinle birleşerek **ferritini** oluşturur. Apoferritin 5000 Fe atomunu bağlayabilir. Vücutta apoferritinin bağlıyacağından fazla demir varsa, bunun bir bölümü oldukça güç eriyen **hemosiderin** bileşiği halinde depolanır.

Plazmadaki demir miktarı azaldığı zaman ferritine bağlı olan demir serbestleşerek tekrar kana verilir ve böylece gereksinim duyulan vücut bölgelerine yine transferrinle gönderilir. Ömürlerini tamamlayan eritrositlerin retiküloendotelyal hücreler tarafından parçalanmasıyla açığa çıkan demir de kana geçerek aynı şekilde kullanılır.

Transferrin molekülünün başlıca özelliği kemik iliğindeki eritroblastların hücre membranındaki reseptörlerle kuvvetle bağlanmasıdır. Ardından bağlı demir ile birlikte eritroblastların içine endositoz ile alınır. Burada transferrin demiri hem sentezinin yapıldığı mitokondrilere direkt olarak bırakılır. Kanlarında uygun miktarlarda transferrin bulunmayan bireylerde eritroblastlara demir taşınması yetersiz olacağı için ciddi hipokromik anemiye neden olabilir. Bu durumda eritrositlerin sayısı azalmıştır ve hemoglobin içerikleri de normalden azdır. Normal hemoglobin yapımı için besinlerle alınması gereken günlük demir miktarının erişkin erkeklerde ortalama 5 mg kadınlarda ve çocuklarda ise 10-15 mg. olduğu gösterilmiştir. Kadınların demir ihtiyacının erkeklere göre daha fazla olmasının başlıca nedeni menstruasyonlardaki kan kaybına bağlı olarak daha fazla demirin dışarı atılmasıdır. Gebelikte plasenta ve fetusun gelişimi, emzirmede sütle demir atılımı da ihtiyacı arttırır. Besinlerle alınan demirin az olması anemiye neden olur.

Eritropoez için demirden başka bakıra da ihtiyaç vardır. Bakır hem sentezini katalize ederek hemoglobin yapımını artırır. Ayrıca, plazma proteinlerine bağlı bir bakır bileşiği olan seruloplazmin, transferrinin demirle doymasını hızlandırır. İnsanlarda bakır eksikliği nadiren anemiye yol açar. Organizmanın bakıra ihtiyacı az olduğundan, besinlerle alınan miktarı yeterli olmaktadır.

Bakır ve demirden başka eritrosit yapımında rolü olan diğeri bir element de kobalttır. Deneysel çalışmalar yüksek dozlarda kobaltın eritropoetin yapımını artırdığını ve kemik iliğini uyararak eritropoezi hızlandırdığını göstermiştir.

f) Eritrositlerin Yıkımı

Kemik iliğinde yapıлып dolaşım sistemine verilen eritrositlerin dolaşımında kalma süreleri ortalama 120 gün kadardır. Olgun eritrositlerde çekirdek, mitokondri veya endoplazmik retikulum olmamasına rağmen, yine de glikozu metabolize edebilen ve az miktarda **adenozin trifosfat** ile özellikle **nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın redükte formunu (NADPH)** oluşturabilen sitoplazmik enzimleri vardır. ATP ve NADPH eritrositlerin yaşamında önemli role sahiptir. Bunlar:

1. Hücre membranının şekil değiştirebilmesini devam ettirirler,
2. İyonların membrandan geçişini sürdürürler,
3. Hücre hemoglobindeki demiri ferrik form yerine, ferröz formda tutarlar
4. Eritrositlerdeki proteinlerin oksidasyonunu önlerler.

Eritrositlerdeki bu metabolik sistemler zamanla daha az aktif hale gelir ve yaşamsal olaylar zayıfladığı için hücre daha kırılabilir (frajil) olmaya başlar.

Eritrosit membranı kolay zedelenebilir hale gelmeye başladığında dolaşımdaki bazı dar alanlardan geçerken hücreler yırtılır. Örneğin; eritrositlerin çoğu dalağın kırmızı pulpasından geçerken sıkışarak parçalanır. Burada 8 µm çapındaki eritrositlerin geçmesi gereken kırmızı pulpanın yapısal trabekülaları arasındaki mesafe 3 µm genişliktedir. Dalak çıkarıldığı zaman dolaşan kandaki anormal hücrelerin ve yaşlı hücrelerin sayısı belirgin olarak artar. Kısacası; eritrositlerin fragilitesi 120 günlük yaşamları sonunda dolaşım sisteminde kalmalarını engelleyecek derecede arttığında, eritrositlerin hücre zarları yırtılır ve serbestlenen hemoglobin bütün vücutta bulunan doku makrofajları (retikuloendotelial sistem) tarafından fagosite edilir. Hemoglobin burada ilk önce globin ve hem'e ayrılır. Daha sonra hem halkası açılır ve 1- transferrin ile kanda taşınan demir ve 2- bilirubin oluşumuna yol açan dört pirol çekirdeğinden yapıldığı düz bir zincir ortaya çıkar.

Oluşan ilk madde **biliverdindir**, ancak bu hızla **serbest bilirubine** indirgenerek yavaş yavaş makrofajlardan plazmaya salıverilir. Serbest bilirubin derhal plazma albuminine kuvvetle bağlanır ve bu şekilde kanda ve interstisyel sıvılarda taşınır. Plazma proteinine bağlı olmasına rağmen bu bilirubine konjuge bilirubin' den ayırmak amacıyla serbest bilirubin (unkonjuge bilirubin) denir.

Birkaç saat içinde serbest bilirubin karaciğer hücre membranı vasıtasıyla absorbe edilir. Hepatik hücrelerin içinden geçerken plazma albumininden serbestlenir ve hemen konjuge olur. Konjugasyonda yaklaşık yüzde 80'i glukronik asitle birleşerek bilirubin glukronatı, yaklaşık yüzde 10'u sülfatla birleşerek bilirubin sülfatı yapar. Geri kalan yüzde 10'u da çeşitli maddelerle birleşir. Bilirubin bu şekilde hepatositlerden aktif transportla safra kanalcıklarına ve sonra da barsaklara salgılanır.

g) Anemi

Tanım: Anemi yaş ve cinse bağlı olarak geçerli referans aralığının altında bulunan kan hemoglobin veya hematokrit değeri şeklinde tanımlanır (9). Referans değerleri sağlıklı bir grup bireyin hemoglobin veya hematokrit değerlerine göre belirlenmiş ve toplumun %95'ini içine alan değerlerin bulunduğu aralık olarak tanımlanmıştır. Hemoglobin ve hematokrit değerleri yaş ve cinse göre değişiklik gösterdiğinden referans aralık belirlenirken bu parametrelere göre düzeltme yapılmalıdır (9). **Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun**, dünyadaki gebe kadınların ise yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir. Dünyadaki tüm kadınların 1/3'ünden fazlasında da anemi vardır.

h) Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler morfolojik ve etyopatogenetik olarak sınıflandırılır. Pratikte daha çok morfolojik sınıflandırmadan yararlanılır.

Morfolojik Sınıflandırmada anemiler OEH (ortalama eritrosit hacmi = mean corpuscular volume - MCV) ve eritrosit morfolojisine dayanılarak üç morfolojik tipe ayrılır:

I. Normositik Anemiler

Normositik anemilerde MCV normal sınırlar içerisindedir (MCV:80-100 fL). Normositik anemi nedenleri:

- Akut kanama anemisi
- Hemolitik anemiler (talasemi'ler hariç)
- Aplastik anemi
- Saf kırmızı dizi aplazisi
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lösemiler, lenfomalar, multiple myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb)
- Endokrin hastalıklar
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer hastalıkları
- Kronik hastalıklar anemisi
- Protein malnütrisyonu
- Skorbüt

II. Mikrositik Anemiler

Mikrositik anemilerde MCV azalmıştır. (MCV < 80 fL). Mikrositik anemiler genellikle hipokromiktir. Mikrositik anemi nedenleri:

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemi
- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi
- Kronik hastalıklar anemisi (bazen)

III. Makrositik Anemiler

Makrositik anemilerde MCV artmıştır. (MCV > 100 fL). Makrositik anemiler megaloblastik anemiler ve non-megaloblastik makrositik anemiler olmak üzere ikiye ayrılır:

a) Megaloblastik anemiler

Bu anemilerde kemik iliği megaloblastik özellik gösterir. Çevresel kanda görülen makrositlerin çoğu ovaldır (ovalomakrositoz). Megaloblastik anemi nedenleri:

- B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler
- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler

b) Nonmegaloblastik makrositik anemiler

Bu anemilerde kemik iliğinde normoblastik tipte bir eritropoez vardır. Çevresel kanda görülen makrositler yuvarlaktır. Non-megaloblastik makrositik anemiye yol açan hastalıklar çoğu kez normositik, bazen de makrositik anemiye neden olurlar. Burada saptanan makrositoz genellikle hafiftir. Non-megaloblastik makrositik anemi nedenleri:

- Akut kanama anemisi
- Hemolitik anemiler
- Lösemiler (özellikle akut lösemiler)
- Myelodisplastik sendromlar
- Karaciğer hastalığı
- Aplastik anemi
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfomalar, multipl myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb)
- Alkolizm
- Hipotiroidi
- Skorbüt

Etyopatogenetik Sınıflandırma

Anemiler etyopatogenetik olarak da üçe ayrılır.

- I. Kan kaybı**
- II. Eritrosit yapımında azalma**
- III. Eritrosit yıkımında artma**

I. Kan Kaybı

- Akut kanama anemisi

II. Eritrosit Yapımında Azalma

1. Hemoglobin sentezinde bozukluk (mikrositik anemiler)

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemiler
- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi

2. DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler)

- B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler.
- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler
- Diğerleri

3. Pluripotent kök hücrede bozukluk

- Aplastik anemi
- Lösemi ve myelodisplastik sendromların anemisi

4. Eritroid kök hücrede bozukluk

- Saf kırmızı dizi aplazisi
- Kronik böbrek yetmezliği anemisi
- Endokrin hastalıklarda görülen anemiler
- Konjenital diseritropoetik anemiler

5. Eritropoetik regülasyonda bozukluk

- Düşük oksijen afiniteli hemoglobinopatiler

6. Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar

- Kronik hastalıklar anemisi
- Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler
- Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler (demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışında)

III. Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler)

A. İntrensek (Eritrosit Kusuruna Bağlı)

1. Herediter (Kalıtsal)

a. Eritrosit membran bozuklukları

- Herediter sferositoz
- Herediter eliptositoz
- Herediter stomatositoz
- Akantositoz

b. Enzim eksikliği

- Prüvat kinaz eksikliği ve diğerleri
- G6PDH eksikliği ve diğerleri

c. Hemoglobinopatiler

- Orak hücre anemisi
- Diğer homozigot hastalıklar
- Dayanıksız (unstabil) hemoglobinler
- M hemoglobinleri
- Kombine anomaliler

d. Talasemiler

- Beta talasemi
- Alfa talasemi

2. Edinsel

a. Paroksizmal (nokturnal) hemoglobinuri

B. Ekstresek (Eritrosit Dışı Nedenlere Bağlı, Edinsel)

1. İmmun hemolitik anemiler

a- İzoantikorlara bağlı immun hemolitik anemiler

- Yeni doğanın hemolitik hastalığı
- Hemolitik transfüzyon reaksiyonları

b- Otoimmün hemolitik hastalıklar

- Sıcak antikorlular
- Soğuk antikorlular

c- İlaçlara bağlı immun hemolitik anemiler

2. immün olmayan hemolitik anemiler

a. Mekanik hemolitik anemiler

- Kardiak hemolitik anemi
- Mikroanjyopatik hemolitik anemi
- Yürüme hemoglobinurisi

b. Kimyasal hemolitik anemiler

c. İnfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler

d. Hipersplenizm

Sağlıklı bir hematopoez için, kemik iliğinde sağlıklı bir mikroçevreyle birlikte başta eritropoetin ve androjenik hormonlar olmak üzere yeterli uyarılar, proteinler ve özellikle de B12 vitamini, folik asit ve demire ihtiyaç vardır. Bu faktörlerden herhangi birindeki kusur veya eksiklik anemiye neden olmaktadır. Faktörlerden B12 vitamini, folik asit ve demir hematopoezin besinsel faktörleri olarak adlandırılırlar ve bunların herhangi birinin eksikliği direkt olarak anemi ile sonuçlanır (73). Bu bölümde toplumda en sık görülen anemi nedenlerinden olan Demir eksikliği anemisi, B12 eksikliği, Folik asit eksikliği ayrı ayrı özetlenecektir.

DEMİR EKSIKLİĞİ ANEMİSİ

Tanım ve tarihçe:

Demir eksikliği anemisinin klinik belirtilerinin çok eski zamanlarda tanımlandığı anlaşılmıştır. Günümüze kadar gelmiş en eski el yazması olan Mısır tedavi el kitabı: Papirus Ebers'de M.Ö. 1500'lerde solukluk, dispne ve ödemle karakterize bir hastalık tarif edilmiştir. Ortaçağ tarihçileri bu eski zamanlardan kalma ancylostomal anemiyi demir eksikliğinin bir formu olarak tanımlamışlardır. 16. yy ortalarından sonra chlorosis ya da yeşil hastalık olarak Avrupalı bilim adamları tarafından çok iyi biliniyordu.

Fransa'da 17. yy'ın ortalarında bu hastalığın tedavisinde demir tuzları kullanılmaya başlandı. Çok geçmeden demir Sydenham tarafından chlorosisin spesifik tedavisi olarak önerildi. 1830–1930 yılları arasında 100 yıl boyunca chlorosis tedavisinde etkili olmayan dozlarda demir kullanıldı. 20. yüzyılın başında chlorosisin kandaki demir miktarının düşmesi ve hipokromik eritrositlerin ortaya çıkması ile karakterize olduğu saptandı. Demir eksikliği ve demir metabolizması ile ilgili esas çalışmalar bu yüzyılda yapılmıştır.

Demir eksikliği: Vücuttaki demir miktarının normalden daha az olması durumudur.

Demir depleasyonu: Demir eksikliğinin en erken safhasıdır. Bu safhada depo demiri azalmıştır ya da tükenmiştir. Fakat serum demir konsantrasyonu ve kan hemoglobin seviyesi normaldir.

Anemi olmadan demir eksikliği: Azalmış veya tükenmiş depo demiri, genellikle düşük serum demir konsantrasyonu ve transferrin saturasyonu ile karakterizedir.

Demir eksikliği anemisi: Azalmış ya da tükenmiş demir depoları, düşük serum demir düzeyi, düşük transferrin saturasyonu, düşük hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değeri ile karakterizedir (22).

İnsidans:

Demir eksikliği anemisi muhtemelen dünyada en sık görülen anemi şeklidir. Her yaşta ve bütün sosyoekonomik gruplarda görülmekle birlikte çocuklarda ve gençlerde, fakir diyetle beslenenlerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sıktır (19, 20, 22). Dünya sağlık örgütünün verilerine göre; demir eksikliği anemisi dünya nüfusunun %10-30'unu (yaklaşık 1,3 milyar insanı) etkilemektedir. Okul öncesi çocukların yaklaşık %43'ü, okul çağı çocuklarının %37'si ve gebe kadınların %51'i anemiktir. Kadınların %50'sinde ve gebelerin %90'ında henüz anemi başlamamış olmakla beraber demir depolarının ileri derecede azaldığı (demir eksikliği) saptanmıştır (20). Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda demir eksikliği anemisi % 2-5 oranında görülür ve daha çok GIS kanaması ve malabsorbsiyona bağlı olarak gelişir (21).

Etyoloji:

Demir eksikliği diyetle yetersiz demir alımına, demir malabsorbsiyonuna, kronik kan kaybına, gebelikte ve emzirme döneminde demirin fetus ve infant eritropoezi için kullanılmasına, hemoglobinüri ile birlikte intravasküler hemolize ya da bütün bu faktörlerin kombinasyonuna bağlı olarak gelişebilir (22).

Patogenez:

Kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gereken demir miktarı yetersiz olduğu zaman demir eksikliği anemisi gelişir. Kan kaybı, artan ihtiyaç veya emilim bozukluğu nedeniyle demir eksikliği meydana geldiğinde depolardaki demirin mobilize olması ile bu eksiklik giderilir ve hemoglobin yapımı için gerekli demir sağlanmış olur. Dokulardaki demir depoları boşaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelir ve hipokrom mikrositer anemi gelişir.

Demir eksikliği anemisinin patogeneğinde başlıca üç faktör rol oynar:

1. Fizyolojik olarak artan demir ihtiyacı
2. Kanamalara bağlı kan kaybı
3. Yetersiz demir alımı (20).

Tablo 6'da demir eksikliğinin gelişim evreleri serum değerlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (23).

Tablo 6:Demir eksikliği gelişim evreleri

	Normal dönem	Prelatent dönem	Latent dönem	Demir eksikliği Erken dönem	Demir eksikliği Geç dönem
Serum ferritin	N	Düşük	<12	<12	<12
Transferin saturasyonu	N	Düşük	<16	<16	<16
FEP	N	N	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N,düşük	Düşük
Epitelyumyal değişimi	N	-	-	-	+
İlik demiri	N	Düşük	-	-	-

FEP: eritrosit serbest protoporfirini, N: normal

Demir metabolizması:

Demir tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. En önemli görevi hemoglobin aracılığı ile oksijen taşımaktır. Demir; ferröz (Fe⁺⁺) ve ferrik (Fe⁺⁺⁺) durumlar arasında birbirine dönüşme özelliği nedeni ile oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri birçok metabolik olayı katabolize eder. Hemoglobindeki demirin fonksiyonu dokulara oksijen taşımaktır. Hemoglobin dört globin zincirinden oluşan tetramerdir. Her globin zinciri bir demir atomu içeren hem grubuna bağlıdır. Hemoglobinin molekül ağırlığı 66000 daltondur. Eritrosit proteininin yaklaşık %95'ini hemoglobin oluşturur. Myoglobindeki demir kas kontraksiyonu sırasında oksijenizasyonu sağlar (24). Normal erişkin bir insanda toplam vücut demiri yaklaşık olarak 4 gr (3-5 gr) civarındadır. Bunun %60–70 kadarı, yani 2,5 gramı hemoglobinde, 1–1,5 gramı ferritin ve hemosiderin halinde depo demiri olarak başlıca kemik iliği, karaciğer ve dalak olmak üzere retiküloendotelial sistem organlarında, 0,3–

0,5 gramı myoglobin ve hücre solunumu ile ilgili enzimlerde doku demiri halinde ve 3–4 mg kadarı da plazma transport demiri şeklinde plazmada bulunur. Erişkin kadınlarda hemoglobin demiri ile depo demiri miktarı erkeklerden %15–30 kadar daha azdır (20). Miadında doğan bebeklerin organizmasında yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. Erişkinlerde bu miktar daha düşüktür (erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35–40 mg/kg) (19, 25, 26).

Demir gereksinimi: Demir fizyolojik olaylarda kullanılmak üzere her gün belli miktarlarda alınması zorunlu bir mineraldir. Normal günlük bir diyetle 10–20 mg demir bulunur. Diyetle alınan bu demirin ancak %5–10'u barsaklardan emilir (20,23,26). Tablo 7'de günlük diyetle bulunması gereken demir miktarları görülmektedir (23).

Tablo 7: Günlük besinsel demir gereksinimi	
Erkek	1 mg
Kadın	2-3 mg
Gebeler	3-4 mg

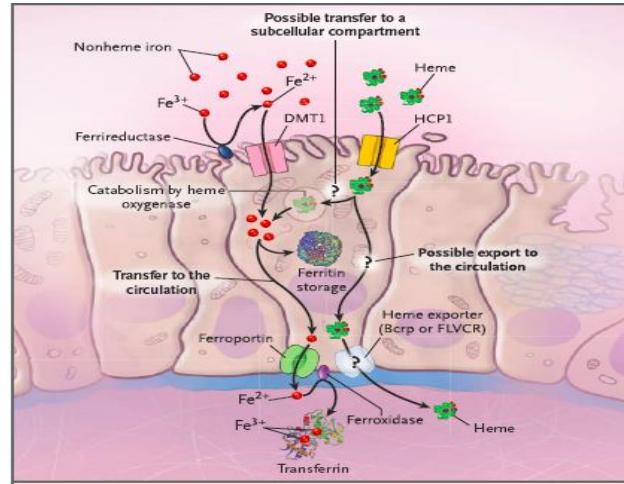
Demirin emilimi:

Besinsel demir kaynakları, coğrafik yerleşime, kültürel damak tadına ve ekonomik duruma göre değişir. Gıdanın içeriğine göre demir içeriği de değişmektedir.

Vücuttaki demir dengesinin regülasyonunda emilimin atılımdan daha büyük bir rolü vardır (30). Gastrointestinal yolun tamamı demir absorbe etme yeteneğine sahiptir. Fakat en fazla emilim duodenumda ve jejunumun proksimal kısımlarında olur.

Gıdalar içerisinde demir “hem” ve/veya “hem olmayan demir”(nonhem-inorganik) olarak bulunmaktadır. Hem bileşiği içindeki demirin (örneğin; kırmızı etteki demir) emilimi hem olmayan bileşikler içerisindeki demirden daha iyidir. Hem; gastrik asiditeden ve gıdalardaki kompozisyonundan etkilenmeden emilir. Mukozada demir hem'den ayrılır ve mukoza

hücrelerinden doğrudan plazmaya geçer. Demir ferro (Fe^{++}) halinde kolaylıkla emilir. İnorganik demirin (tahıl, sebze, meyve) çoğu ferrik (Fe^{+++}) iyon şeklindedir (26, 25). Ferrik demir $pH > 2$ olan ortamlarda çözünemez ve biyoyararlanımı söz konusu olmaz. Mideden demir Emilimi çok az düzeydedir. Ancak mide sekresyonları demiri çözüdürür ve Fe^{++} şekline indirgenmesini sağlayan askorbik asit ve diğer maddelerle çözülebilen kompleksler haline gelmesini sağlar (23, 27, 28, 29). Besinlerle alınan hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe^{III}) demir şeklinde olup, solubilitesi ve lümen duodenal villüsta enterosite alımı için lümen içi pH yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. Emilimde ilk basamak bu ferrik demirin membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) tarafından ferröz (Fe^{II}) şekle redükte edilmesidir.



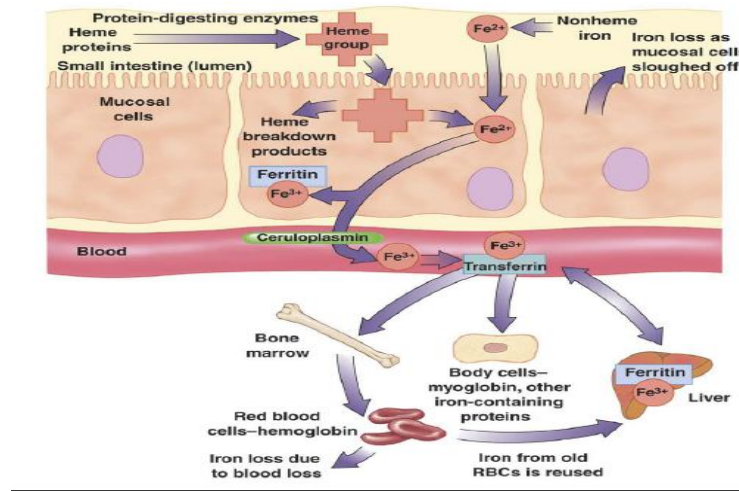
Şekil 14: Demir Emilimi(enterosit)

Fe^{++} olgun enterositin lümen bakan yüzeyinde bulunan divalın metal taşıyıcı 1 (DMT1) ile enterosit içine alınır. DMT1 nonhem demir alımını sağlayan en önemli proteindir (Şekil 14).

Organizmaya demir alınacaksa, absorbe edildikten sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki transferine yüklenir. Fakat önce seruloplazmin homoloğu ve bir transmembran proteinini olan hephaestin ile Fe^{II} , Fe^{III} haline okside edilmelidir.

Demir Taşınması Ve Depolanması

Demirin büyük kısmı ince barsağın üst kısmından emilir. Diğer mukoza hücreleri de demir taşıyabilirler ancak emilime uygun hücrelerin büyük bölümü duodenum ve jejunumun proksimal kısmındadır. Mukoza hücreleri bir hücre içi demir taşıyıcısı içerir. Demirin bir kısmı taşıyıcıdan mitokondrilere verilirken kalan kısım mukoza hücrelerindeki apoferritin ile plazmadaki demir taşıyan bir polipeptit olan transferrine paylaşılır (Şekil15). Apoferritin; molekül ağırlığı yaklaşık 500000 olan globüler bir proteindir. Molekül ağırlığı 18000 olan 24 eş subunitten oluşmuştur. Demir bir ferrihidroksifosfat miçeli oluşturur ve ferritindeki bu alt birimler oluşan miçeli çevreler. Bir ferritin molekülü 4500 adet demir atomu içerebilir. Diğer bir çok dokuda bulunan apoferritin demir ile birleşerek ferritini yapar. İnce barsak hücrelerinde ferritine bağlı demir bu hücrelerin yaşamları sona erdiğinde barsağa dökülmesi ile kaybedilir ve dışkı ile atılır (28).



Şekil 15: Demir Taşınması Ve Depolanması

Kandaki fazla demir özellikle karaciğer hücrelerinde ve daha az oranda kemik iliğinin retükoendotelyal hücrelerinde depo edilir. Demir apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir. Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır. Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimeyen hemosiderin şeklinde depo edilir.

Hemosiderin apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının maksimal olduğu demir aşırı yüklenmesi hallerinde görülür.

Emilebilecek demir miktarını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler Fe+++ ile çözünür şelatlar oluşturup absorpsiyona yardımcı olurken; fitat, tannat, oksalatlar ve antiasitler demir ile reaksiyona girerek ince barsakta suda çözünmeyen (dönüşümsüz) şelatlar oluştururlar ve böylece absorpsiyonu olumsuz etkilerler (22,28,29). Pankreatik sıvılar ise demir emilimini inhibe ederler (28). Tablo 8'de demir emilimini etkileyen faktörler ayrıntılı olarak gösterilmiştir (18).

Tablo 8: Demir emilimini etkileyen faktörler

	Emilimi artıranlar	Emilimi azaltanlar
<i>Demir içeriği</i>		
Demir formu	Hem demiri Uygun demir tuzu Demir eksikliği	enterik kaplı kapsüller
<i>İntralüminal faktörler</i>		
İntestinal sekresyon	Hidroklorik asit	Aklorhidri
Mide içeriği	Safra, intrinsik faktör	Oksalat, fitat, fosfor, kabonat
İntestinal motilite	Askorbik asit ve diğer asitler	onot
Selatör	Sistein, atropin	Katartikler EDTA, desferraksomin
<i>Mukoza faktörler</i>		
Hastalık durumu	İntermittan çıkış darlığı	Gastrektomi Lipom
hücre sel	Azalmış mukozal demir	Kronik diyare (sprue) Artmış mukozal demir
<i>Sistemik faktörler</i>		
Eritropoez	Akut kan kaybı	Aplastik anemi
Demir ihtiyacı	Hemolitik anemi Hipoksi Gebelik Büyüme	Transfüzyon Kemik enfeksiyon Kilo kaybı Talassemi

Demir eksikliği anemisinin nedenleri:

Artmış fizyolojik demir gereksiniminin karşılanamadığı ya da demir dengesini olumsuz yönde etkileyen patolojik faktörlerin varlığında oluşur. Tablo 9'de demir eksikliği anemisinin nedenleri görülmektedir (22).

Tablo 9: Demir eksikliği nedenleri

1-Artmış gereksinim	2-Artmış demir kaybı	3-Yetersiz demir alımı
Gebelik Süt verme Gelişme yaşları	Reprodüktif sistem Menoraji-metroraji * İntrauterin kontraseptif aletler Gastrointestinal sistem Kanama Özefajitis Özefagus varisleri Hiatal herni, Peptik ülser İnflamatuvar barsak hastalığı Hemoroidler, Mide ve Kolon karsinomları Hereditör anjiyodisplazi Hemorajik telenjektazi Divertikülozis Parazitozlar Üriner sistem Kronik böbrek yetmezliği Hemoglobinüri Paroksizmal gece hemoglobinürisi Kronik kan verenler (donörler) Hemostaz bozuklukları Solunum sistemi İdiyopatik pulmoner fibrozis	Besinsel Vejetaryen Yaşlılar Emilim bozuklukları Aklorhidri Mide cerrahisi Çölyak hastalığı Pika

* Retroprodüktif çağıdaki kadınlarda en sık rastlanan neden

Demir eksikliği anemisinin klinik özellikleri

Genel hatlarıyla demir eksikliği anemisinin bulguları diğer anemi türleriyle aynıdır: yorgunluk, efor dispnesi ve baş dönmesi. Demir eksikliğine özgü az sayıda bulgu ve belirti arasında kaşık tırnak, glossit (dilde yanmaya da yol açan dil papillalarının atrofisi), ağız kenarında çatlaklar ve ülserasyonlar (angüler stomatit), özofagus cepleri veya darlığına bağlı disfaji sayılabilir. Disfaji, angüler stomatit ve hipokromik aneminin bir arada varlığı Plummer-Vinson veya Paterson-Kelly sendromu olarak adlandırılır. Demir eksikliğine bağlı bu bulgular günümüzde nadirdir.

Pika, normalde yenilmeyen maddelerin alışkanlık halinde tüketilmesidir. Demir eksikliğinin hem sebebi hem de bir bulgusudur. Pikaya özgü örnekler arasında jeofaji (toprak veya kil yenmesi), pagofaji (buz) ve amilofaji (çamaşır kolası) sayılabilir. Besin pikası ise tek bir besinin (tahıl, patates cipsi, havuç veya çiğ patates gibi) aşırı tüketilmesidir. Çoğu olguda pika demir eksikliğinin bir bulgusudur ve demir eksikliği ortadan kalkınca bu alışkanlıktan vazgeçilir. Çamaşır kolası ve kil demir emilimini bozabilir.

DEA'de Laboratuvar

Demir eksikliği anemisi sıklıkla hipokrom (yaymada eritrositleri artmış merkezi solukluğu), mikrositerdir (düşük MCV). Ancak demir eksikliğinin erken döneminde MCV normaldir, bu dönemde, dikkatle incelendiğinde çevresel kan yaymasında hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir.

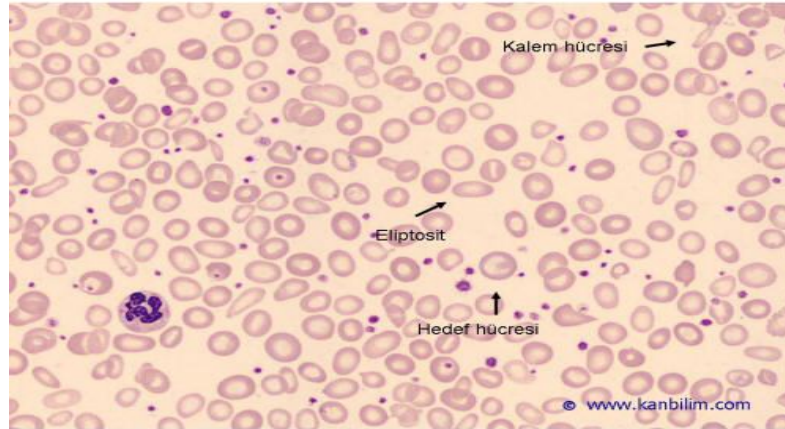
- Demir eksikliğinde, önce kemik iliği depoları tamamen boşalır, bunu sırasıyla hemoglobin ve MCV'nin düşüşü izler. Megaloblastik anemide bunun tersi söz konusudur: MCV artışı hemoglobin düşüşünden önce gerçekleşir.
- Kombine beslenme bozukluğunda (demire ek olarak kobalamin veya folik asit eksikliği) MCV normal olabilir. Ancak çevresel kan yaymasında hipersegmente nötrofiller ve muhtemelen hem mikrositlerin hem de makrositlerin bir arada olduğu dimorfik patern bulunabilir.

Tam kan sayımında; eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), MCV, MCH, MCHC'de düşme gözlenirken, RDW, trombosit, lökosit değerlerinde artış gözlenebilir. Trombositler %50-75 yüksek bulunur (16). Lökosit sayısı normal, bazen hafif azalmış ve/veya eozinofili gözlenebilir. DEA'de lökopeniye %20 hastada rastlanır. İnvitro ortamda T hücre çoğalması ve nötrofil işlev bozukluğu olabilir (53).

Demir eksikliğinde periferik yayma bulguları

Demir eksikliği anemisindeki en erken morfolojik değişiklik anizositozdur. Anizositoz tipik olarak hafif ovalositoz ile birlikte. Erken dönemde normokrom normositer anemi vardır. Nadiren hipersegmente (bu durumda mutlaka megaloblastik anemi eşlik edip etmediği araştırılmalı) parçalı nötrofile rastlanabilir. Daha çok çevre kanı yaymasında mikrositoz (MCV azalmasından çok önce gözlenir) gözlenir. Orta ya da ağır anemide ise mikrositik, hipokromik eritrositler yani sıra hedef hücreler (target cell) görülebilir. Hipokromi ve mikrositoz şiddeti aneminin ağırlığı ile ilişkilidir. Şiddetli demir eksikliği anemisinde uzun hipokromik elipsoid şekilde eritrositler dikkat çekicidir ve bunlara "kalem hücresi" denir. (Şekil 16)

Şekil 16: Demir eksikliği anemisinin periferik yayma görüntüsü



Demir İndeksleri

Demir durumunun değerlendirilmesinde kullanılan başlıca laboratuvar tetkikleri serum demir konsantrasyonu, serum transferrin veya total demir bağlama kapasitesi (TDBK), demir satürasyonu ve serum ferritin düzeyidir. Serum demiri, demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinde düşer. Transferrin (TDBK) demir eksikliğinde artma, kronik hastalık anemisinde ise azalma eğilimindedir. Hem demir eksikliği hem de kronik hastalık anemisinde demir satürasyonu azalır ancak bu azalma demir eksikliğinde daha belirgindir (demir eksikliğinde $< \%10$, kronik hastalık anemisinde $> \%10$). Serum ferritin düzeyi, demir eksikliğinde düşük, kronik hastalık anemisinde normal veya yüksek bulunur.

Vücut demir depolarını en iyi gösteren yegane tetkik serum ferritin düzeyidir. Durumu karmaşıklaştıran ek bir faktör yoksa serum ferritin düzeyi vücut demir depoları ile doğru orantılıdır. Ancak ferritin akut faz reaktanı olduğundan (inflamasyonla arttığından), akut veya kronik inflamasyon varlığında serum ferritin düzeylerini değerlendirmek güç olabilir. Düşük serum ferritini ($<15 \mu\text{g/ml}$ veya $15 \mu\text{g/l}$ inflamasyonun varlığından bağımsız olarak demir eksikliğinin güçlü bir kanıtıdır. Serum ferritin düzeyinin yüksek veya normal değerlerin üst sınırına yakın bulunması ($\sim >150-200 \mu\text{g/ml}$ veya $150-200 \mu\text{g/l}$) inflamasyondan bağımsız olarak demir eksikliği olmadığına işaret eder. Bu değerler arasında yer alan durumlarda ise inflamasyonun varlığında demir eksikliğinin olup olmadığını anlayabilmek için ek tetkiklerin (serum demiri, TDBK, demür stürasyonu, kemik iliği incelemesi, demir boyası) yapılmasına gerek duyulur.

Demir Eksikliğinin Ayırıcı Tanısı

Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında öncelikle talesemi, kronik hastalık anemisi (ağır olgular), sideroblastik anemi ve diğer hemoglobinopatiler gibi mikrositer anemi yapan sebepler yer alır. Eski kurşun evlerde oturan çocukların kurşun zehirlenmesi de göz önüne alınması gereken ayırıcı tanıdır.

Tanısal Değerlendirme

ABD'de mikrositer aneminin en sık görülen sebebi demir eksikliği olduğundan tanısal değerlendirmede öncelik demir eksikliğinin doğrulanması veya dışlanması olmalıdır. Anamnezde özellikle demir eksikliğine sebep olabilecek aşırı menstrüal kanama veya GİS kanamaları sorgulanmalıdır. Fizik muayenede glosit, angüler stamatit, kaşık tırnak varlığı araştırılmalıdır. Dışkıda gizli kan aranmalıdır.

Laboratuvar Değerlendirme

Laboratuvar değerlendirmede ilk etapta serum ferritin veya serum demiri, TDBK ve demir satürasyonuna bakılmalıdır. Bu tetkiklerin sonucu demir eksikliğini düşündürürse, ikinci adım olarak bunun sebebi araştırılmalıdır. Mikrositer anemili bir hastada demirle ilgili testler demir eksikliği anemisini düşündürmüyorsa hemoglobin elektroforezi yapılarak bir B(Beta işareti)-talasemi veya hemoglobinopati olup olmadığı araştırılmalıdır. Çocuklarda demir eksikliği dışlandığında serum kurşun düzeyine bakılmalıdır. Demir eksikliği tanısı için kemik iliği incelemesine ancak serum demir indekslerinin yol gösterici olmadığı durumlarda gerek duyulur. Kemik iliğinde demir boyası tanıyı doğrular. Demirden fakir kemik iliğinde genellikle hafif bir eritroid hiperplazi görülür; geç eritroid öncüller, soluk (gri renkli) ve küçük görünümlüdür. Depo demir tamamen yok olmuş olmalıdır. Kemik iliğinde az da olsa boyanabilir boyutta demir bulunması demir eksikliği tanısını dışlar.

- Patologlar ve kemik iliği ile çalışanlar için hatırlatma: Kemik iliği biyopsi materyalinin dekalsifikasyonu da demirin uzaklaşmasına neden olur. Bu sebeple, dekalsifiye demir iliğinde Prusya mavisi ile demir depolarının azalmış görülmesi demir eksikliği için kanıt oluşturmaz. Demir eksikliğinden emin olmak için demir boyasının kemik iliği aspirasyonlarında veya dekalsifiye edilmemiş kemik iliği materyali üzerinde yapılması gerekir.

Yüksek çinko protoporfirin düzeyi (zinc erythrocyte protoporphyrin [ZEP] diğer adıyla serbest eritrosit protoporfirini) hem duyarlı hem de basit ve ucuz bir yöntem olması sebebiyle demir eksikliği anemisi için tarama testi

olarak önerilmektedir. Ancak kronik hastanın anemisi, kurşun zehirlenmesi ve diğer bazı durumlarda ZEP yüksek bulunmuştur. Bu nedenle toplum taramaları için kullanılabilir ancak bireysel bazda mikrositer aneminin tanısında yararlılığı tartışmalıdır.

Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi

Demir eksikliğine yol açan primer neden (fazla adet kanaması, gastrointestinal kanser) uygun şekilde tedavi edilmelidir. Demir depolarını tamamlamaya yönelik en etkin ve ucuz yöntem oral demir replasmanıdır. Genel olarak, demir emilimini engelleyen belirgin bir gastrointestinal patoloji yoksa oral replasman ilk tedavi olmalıdır. Parenteral demir tedavisinin oral tedaviye göre bariz üstünlüğü olmadığı gibi oral tedaviden daha masraflıdır ve daha fazla potansiyel yan etkiye sahiptir.

Oral Demir Replasman Tedavisi

Fe²⁺ demir tuzları oral yolla demir vermenin en ucuz yoludur. Piyasada farklı birçok preparat mevcuttur. Tedavide amaç yetişkinler için günde ~200 mg elementer demir vermektir. Oral demirin yan etkileri arasında göğüste yanma, bulantı, karın ağrısı ve diyare bazen konstipasyon sayılabilir. Hasta dışkı renginin siyaha döneceği konusunda bilgilendirilmelidir. Demirin gıdalarla birlikte alımı yan etki insidansını azaltır ancak bu şekilde alındığında demirin gastrointestinal sistemden emilimi de azalacaktır. Oral tedaviye toleransı sağlamak amacıyla düşük doz ilaçla (örneğin günde 1 ferröz sülfat) başlanıp 1-2 hafta içinde doz günde 2-3 tablete çıkılabilir. Hastanın ilacı tolere edememesi durumunda bir iki kraker ile alınması önerilebilir. Çoğu hasta bu tür modifikasyonlarla ilacı tolere edecektir.

Tedaviye yanıtın izlenmesi önemlidir. Retiküloit sayısının 5-10 gün içinde artması ve hemoglobinin 3-4 hafta içinde 2 gr/dl yükselmesi beklenir.

Beklenen yanıtın alınamaması durumunda aşağıda belirtilen durumlar düşünölmelidir:

- Demir eksikliği tanısı yanlıştır, kombine anemi mevcuttur (demir eksikliğine eşlik eden kobalamin veya folik asit eksikliği), kronik hastalık anemisi söz konusudur, demir emilimini engelleyen bir gastrointestinal hastalık veya devam eden kan kaybı mevcuttur ya da tedaviye uyum yeterli değildir.
- Demir depolarının doldurulabilmesi için hemoglobin seviyesi normale döndükten sonra en az 3-6 ay daha ilaca devam edilmelidir.

Parenteral Demir Tedavisi

Parenteral demir tedavisi endikasyonları arasında oral tedavinin tolere edilememesi, oral tedavi ile karşılanabilenden daha hızlı demir kaybının olması veya ülseratif kolit gibi demir emilimini engelleyen ve alındığında agreve olabilecek hastalıkların varlığı, geniş rezeksiyonlu mide barsak operasyonu sayılabilir. Parenteral tedavi oral tedaviye oranla bariz olarak daha pahalıdır ve ciddi yan etkileri olabilir. Sistemik reaksiyonlar hem intramüsküler hem de intravenöz uygulama sırasında gelişebilir; bunlar anafilaktik veya gecikmiş tipte reaksiyon şeklinde olabilir. En sık kullanılan preparatlar genellikle mL'de 50 mg demir içeren demir dekstran kompleksleridir. İntramüsküler veya intravenöz uygulanabilirler.

Parenteral tedavide verilebilecek total demir tozunu hesaplamaya yönelik çeşitli formüller vardır. Aşağıda bir örnek verilmiştir:

Verilecek Doz (mg demir)=

[15 –hastanın hemoglobin değeri (gr/dl)] x vücut ağırlığı (kg) x 3

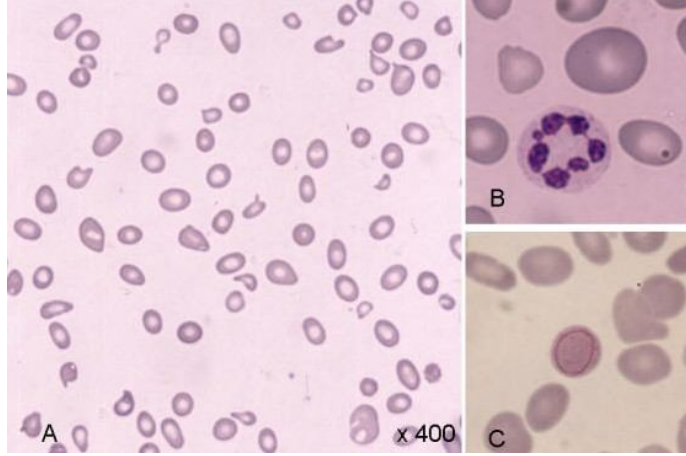
MEGALOBLASTİK ANEMİ

Megaloblastik anemi, DNA sentezinde bozukluk nedeniyle kemik iliği ve kanda özellikle eritroid seri elemanlarında olmak üzere tüm hematopoetik prekürsörlerde morfolojik anormalliklerle seyreden bir anemidir. Makrositozun en sık nedenidir. Megaloblastik anemi çoğunlukla kobalamin (vitamin B12) ve/veya folik asit eksikliğine bağlı gelişir. (tablo 13) Vitamin B12 ve folik asit DNA sentezi için esansiyel olan elementlerdir (88). MCV artışı saptanan anemili olguların %30-50'sinde vitamin B12, folat veya ikisinin birlikte eksikliği söz konusudur (49). Megaloblastik anemide defektif DNA sentezi nedeni ile hücre bölünmesi ve büyümesi bozulmuştur (Şekil 17).

Tablo 13: Megaloblastik Anemi Nedenleri

<p>I. Folat eksikliği</p> <p>A- Alım eksikliği</p> <p>1.Yetersiz beslenme</p> <p>Yaşlılık, alkolizm, Hiperalimentasyon Hemodiyaliz, Prematüre yeni doğan Sentetik diyetle beslenme, Keçi sütü ile beslenme</p> <p>2.Emilim kusuru</p> <p>Non tropikal sprue Tropikal sprue, Barsak(jejunum) rezeksiyonu, Diğer incebarsak hastalıkları</p> <p>B- Folat gereksinim artışı</p> <p>Gebelik, Kronik hemolitik anemi, Eksfoliyatif dermatit Myeloproliferatif hastalıklar, Hipertiroidi</p> <p>C- İlaça bağlı folat eksikliği</p> <p>Oral kontraseptifler, Bazı antikonvülsan ilaçlar, Triamteren, Kolestiramin</p>	<p>II. Vitamin B12 eksikliği</p> <p>A- Alım eksikliği</p> <p>Vejetaryen diyetle beslenme</p> <p>B- Emilim eksikliği</p> <p>1.Gastrik nedenler Pernisiyöz anemi Gastrektomi (total, parsiyel) Kostik madde hasarı Zollinger-Ellison sendromu</p> <p>2.İntestinal nedenler İleal rezeksiyon Rejyonel enterit Skleroderma Parazitöz (Diphlobotrium latum) Kör halka sendromu, Divertikül, Darlık, Anastomoz, Fistül</p> <p>3.Pankreas hastalıkları</p> <p>4.Disfonksiyonel intrensek faktör</p> <p>5.Ailevi selektif vitamin B12 Emilimbozukluğu(Imerslund-Grosbeck send.)</p> <p>6.İlaça bağlı Vit. B12 Emilim eksikliği</p>	<p>III. Kombine Folat ve Vitamin B12 eksikliği</p> <p>1.Tropikal sprue 2.Gluten enteropatisi</p> <p>IV. Akut megaloblastik anemi</p> <p>1.Nitroz oksit anestezisi 2.Ağır hastalık ve zayıf antifolat alımı(ör.trimetoprim) 3.Diyaliz 4.Total parenteral beslenme</p> <p>V. Megaloblastik anemi nedeni olan diğer ilaçlar</p> <p>1.Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri 2.Purin antagonistleri 3.Pirimidin antagonistleri 4.Alkilleyiciler 5.Zidovudin</p> <p>VI. Kalıtsal metabolik boz.</p> <p>1.Orotik asidüri 2.Lesch-Nyhan sendromu 3.Tiamine yanıtı megaloblastik anemi 4.Transkobalamin II eksikliği 5.Homosistinüri, metil malonik asidüri 6.Folat metabolizması enzim eksiklikleri Metiltetrahidrofolat transferaz Formimino transferaz Dihidrofolat redüktaz</p>
--	---	--

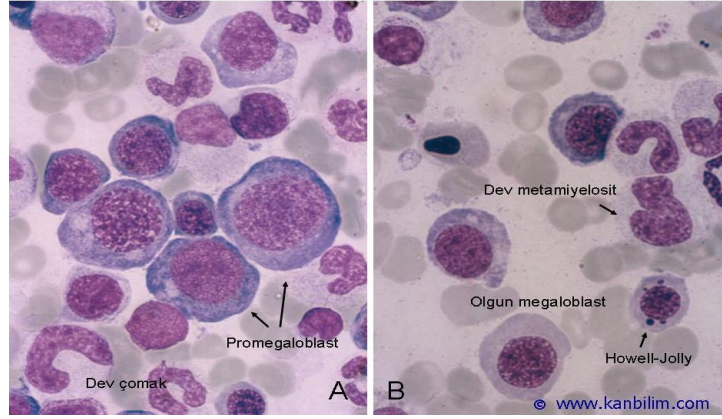
Periferik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon (bir tane altı loblu veya üç adet beş loblu nötrofil), makrovalositoz ve normoblastlar izlenebilir. Eritrositlerde Howell-Jolly cisimcikleri (çekirdek parçacıkları) ve kabot halkası görülebilir.



Şekil 17: Megaloblastik anemilerde periferik yayma

- A)** Belirgin anizositoz, poikilositoz ve karakteristik ovalomakrositoz
B) Ovalomakrosit ve çekirdeği altı loblu hipersegmente nötrofil parçalı
C) Bir eritrositte çekirdek kökenli *Cabot halkası*. Megaloblastik anemilerde *Howell-Jolly cisimciklerine* de rastlanır.

Kemik iliği aspirasyonunda kemik iliği sellüler olup, megaloblastik değişiklikler, dev bant ve metamiyelositler, megakaryositlerde hipersegmentasyon ve eritroid hiperplazi vardır. Sellüler olan kemik iliğinde proeritroblastlar ve bazofilik eritroblastların sayısı ve sitoplâzmalarının bazofilisi artmıştır. Kemik iliğinde geç normoblastlarda lobülasyon ve çekirdek-sitoplâzma uygunsuzluğu görülür. (Şekil 18)



Şekil 18: Megaloblastik anemi, kemik iliği bulguları

A) İlik kırmızı dizi hücrelerinden zengin. Kırmızı hücrelerin çoğunluğunu gençler (promegaloblast ve bazofil megaloblast) oluşturuyor (*olgunlaşmada duraklama*). Ortadaki üç promegaloblast gerek çekirdek, gerek stoplazma yönünden normoblastik eritropoezde görülenlerden daha büyük. Çekirdek olgunlaşması geride kaldığından kromatin ince retiküler yapıda. Koyu bazofil stoplazmanın çekirdeğe yakın bölümü soluk boyanmış. Nötrofil çomakların da normalden daha büyük olduğuna dikkat ediniz (*dev çomak*).

B) Olgun (polikromatofil ve ortokromatofil) megaloblastların görüldüğü bu alanda, çekirdek olgunlaşması ile stoplazma olgunlaşması arasındaki eş zamanlılığın kaybolduğu açıkça belli oluyor. Stoplazma Hb almış olduğu halde, çekirdek kromatini hala ince retiküler görünümünü koruyor. Hücreler gene normalden büyük. Bir olgun eritroblastın stoplazmasında *Howell-Jolly cisimcikleri* var. Büyük, yoğunlaşmış çekirdeğini atmaya hazırlanan ortokromatofil eritroblast da normalden büyük. Bu alanda ayrıca dev bir metamiyelosit ve iki dev çomak yer alıyor.

Megaloblastik anemilerde, inefektif eritropoeze bağlı intramedüller hemoliz olur. Buna bağlı laktik dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin artar. LDH'in en fazla arttığı hematolojik hastalıklardandır. Hemoliz nedeniyle serum demiri artar, haptoglobin düşer. Kobalamin eksikliğinde; erken dönemde metil malonik asit ve total homosistein düzeyi artar. Folat eksikliğinde ise sadece total homosistein düzeyi artar.

1.Vitamin B12 Eksikliği

Vitamin B12 veya kobalamin eksikliği yaşlı hastalarda sık olmakla beraber sinsi olduğu için atlanır veya araştırılmaz. Buna karşın komplikasyonların, özellikle de nöropsikiyatrik ve hematolojik önemi nedeni ile tüm yaşlılarda taranması önemlidir (49).

Endüstrileşmiş toplumlarda vitamin B12 eksikliği prevalansı yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir (49). Framingham çalışmasında yaşlılarda prevalansın %12 olduğu bildirilmiştir (50). Andres ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 65-98 yaş arası hastalarda %4,8'lik vitamin B12 eksikliği prevalansı tespit etmişlerdir (49).

B12 eksikliğinin en sık nedeni, besin-B12 malabsorbsiyonu ve pernisiyöz anemidir (49). Çalışmalarda besin-B12 malabsorbsiyonu B12 eksikliği olan yaşlılarda %60-70, pernisiyöz anemi (PA) ise %15-20 oranında neden olarak saptanmıştır (51).

Besin-B12 malabsorbsiyonun primer nedeni atrofik gastrittir. 65-75 yaş aralığında atrofik gastrit sıklığı %33 iken, 80 yaş ve üstünde bu oran %40'a çıkmaktadır. Besin-B12 malabsorbsiyonun diğer nedenleri ise kronik Helicobacter Pylori taşıyıcılığı, intestinal mikrobiyal çoğalma ve uzun süre biguanid (metformin), antiasit, proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı; kronik alkolizm, gastrektomi, ekzokrin pankreas yetmezliği ve Sjögren sendromudur. PA gastrik mukozanın otoimmün destrüksiyonunun olduğu bir hastalıktır. PA; vitiligo, tiroid bozuklukları, Addison hastalığı ve Sjögren sendromu gibi pek çok otoimmün bozukluk ile ilişkilidir. Ayrıca gastrik adenokarsinom, lenfoma ve karsinoid tümörlerin sıklığı artar. Bu yüzden bu hastalarda her 3-5 yılda bir endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Vitamin B12 eksikliğinin diğer nedenleri arasında diyetle eksiklik (<%5) ve herediter kobalamin metabolizma hastalıkları (<%1) yer almaktadır (49).

Vitamin B12 eksikliğinin tanısında en duyarlı ve pratik yöntem, serumda vitamin B12 düzeyinin tespitidir. Galyum, tiroid ve kemik sintigrafisi, eritrosit kitle belirleyicileri ve radyoaktif fosfor tedavisi yanlış negatif düşük seviyelere neden olabilir. Gebelik, folat eksikliği, multipl myelom ve yüksek

dozlarda askorbik asit alımının vitamin B12 düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Eğer serum vitamin B12 düzeyleri normalden düşük bulunursa, serum metilmalonik asit (MMA) ve homosistein düzeyleri eksikliğin evresini belirlemek için kullanılabilir. Çalışmalarda farklı hasta populasyonları çalışıldığı için, pek çok serum kobalamin eşik değeri tanımlanmıştır (52). Bunun sebebi kesin bir standart testin olmamasıdır.

Vitamin B12 eksikliğinin nedeni Schilling testi ile belirlenebilir. Bu test ile radyoaktif işaretli vitamin B12 Emilimi, intrinsik faktör (IF) uygulama öncesi ve sonrasında ölçülür. Eğer hastanın pernisiyöz anemisi varsa, vitamin B12 Emilimi IF öncesinde anormal iken, sonrasında normal olarak saptanır. Eğer IF uygulaması sonrasında da Emilimdeki bozukluk devam ediyorsa hastaya 8–12 hafta boyunca geniş spektrumlu antibiyotik verilip sonrasında test tekrar uygulanır. Eğer Emilim normal ise sorun bakteriyel aşırı çoğalma olarak düşünülür. Antibiyotik tedavisi Emilimde iyileşme sağlamaz ise gıdalı Schilling testi uygulanabilir. Bu testte radyoaktif işaretli vitamin B12 gıda ile karıştırılır. Fakat bu yöntem günümüzde B12 eksikliği tanısında tercih edilen bir yöntem değildir. Vitamin B12 Emiliminin yokluğu, vitaminin besinden ayrıştırılmasında bir problem veya malabsorbsiyon olduğunu gösterir. Vitamin B12 eksikliğinde anemi, ayrıca lökopeni ve trombositopeni de görülebilir. Periferik yaymada hipersegmente polimorfonükleer lökositler ve makrositöz görülür, trombositler büyüktür. MCV ve RDW tipik olarak artmıştır. İnefektif eritropoez nedeniyle serum bilirubin, ferritin ve LDH artabilir. Eğer anemi gelişmiş ise kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler saptanır(48).

Vitamin B12 eksikliğinin dört evresi vardır:

1. Negatif vitamin B12 dengesi,
2. Vitamin B12 eksikliği,
3. Vitamin B12 eksikliği eritropoezi
4. Vitamin B12 eksikliği anemisi

İlk iki evre vitamin B12 düzeyinin 300 pg/ml'nin altında olması ve holotranskobalamin II ve transkobalamin II saturasyonunun azalması ile karakterizedir. Kan hücresi ve deoksiüridin süpresyon testleri ile MMA ve homosistein düzeyleri normal sınırlardadır. Evre 3'de ise hipersegmente

nötrofiller görülür ve deoksiüridin (dU) süpresyon testi anormalleşir. MMA ve homosistein düzeyleri hafif artar. Hastada bu evrede henüz anemi yoktur. MCV sıklıkla normaldir. Evre 4'de tüm bunlara ek olarak hastada anemi gelişir. Bu evrelerden hangisinde beyin ve myelin hasarı olduğu bilinmemektedir. Vitamin B12 eksikliğinin gelişimi uzun yıllar sürdüğü için belirtileri sinsidir. Tipik olarak hastalarda glossit görülür. Dil, düz ve kırmızıdır. Buna hafif sarılık ve nörolojik değişiklikler (parestezi, anormal pozisyon ve vibrasyon hissi, ataksik yürüyüş vb) eşlik eder. Çeşitli psikiyatrik sendromlar (demans, depresyon ve mani gibi) görülür. Bu nöropsikiyatrik bozukluklar anemi olmadan da ortaya çıkabilir ve sıklıkla eksiklik tedavi edildiğinde düzelmez. Buna karşın hematolojik problemler geri döndürülebilir niteliktedir.

Pernisiyöz anemiye bağlı vitamin B12 eksikliğinin tedavisinde ömür boyu vitamin B12 verilir. En sık kullanılan rejim ilk hafta 1000 mikrogram /gün, daha sonra 4 hafta veya Hct normal oluncaya kadar 1000 mikrogram/hafta ve sonrasında yaşam boyu 1000 mikrogram/ay şeklinde olanıdır. Sıklıkla ilk hafta içinde belirgin bir retikülositoz, tedaviye cevabı gösterir. Anemi bir ay içinde düzelir. Tedavi sırasında hipokalemi ve hipofosfatemisi olasılığı nedeniyle serum fosfat ve potasyum düzeyleri takip edilmeli ve gerekirse düzeltilmelidir. Transfüzyon hacim yüklenmesine neden olabilir; eğer gerekiyorsa yavaş yapılmalı ve hasta monitörize edilmelidir. Eğer vitamin B12 eksikliği, vitaminin gıdadan ayrılmasındaki sorundan kaynaklanıyor ise 1000 mikrogram/gün oral vitamin B12 mide boş iken verilmelidir.

Folat Eksikliği

Folat eksikliği diyetdeki alım eksikliği, emilim kusuru, gereksinim artışı ve ilaçlara bağlı olarak gelişir. Folat rezervi az olduğundan nutrisyonel folat eksikliği erken ortaya çıkan bir tablodur. Alkoliklerdeki megaloblastik anemi genellikle folat eksikliğinden kaynaklanır. Alkoliklerde folatın alımı, emilimi, karaciğerde depolanması azalır, enterohepatik dolaşımı bozulur ve idrarla folat kaybı da artar. Tropikal sprue ve çölyak hastalığında da folat emilimi bozulur. Emilim kusuruna yol açan diğer barsak hastalıkları arasında rejyonel

enterit, Whipple hastalığı, barsak rezeksiyonları, amiloidoz, ince barsağın lösemik infiltrasyonu, skleroderma ve diabetes mellitus sayılabilir. Konjenital folat malabsorbsiyonu oldukça nadir bir durumdur. Folat eksikliğinin bir diğer nedeni gereksinim artışıdır. Bu grupta gebelik, gelişme çağı, kronik hemolitik anemiler, myeloproliferatif hastalıklar, eksofoliyatif dermatit ve hipertiroidi sayılabilir. Bu hastalarda hızlı hücre proliferasyonu nedeniyle DNA sentezi artışı folik asit gereksinimini artırır. Kronik hemolitik anemilerde folat eksikliği, anemiye kemik iliği yanıtını engelleyebilir. Bazı ilaçların kullanımı sırasında serum folat düzeyleri azalmaktadır. Bunlar arasında difenilhidantoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, oral kontraseptifler, sulfasalazin, kolestiramin, triamteren sayılmaktadır. İlaçlar, emilimi ve metabolizmayı etkileyerek folat seviyesinde azalmaya neden olur. Yukarıda da belirtildiği gibi folat eksikliğinde nörolojik semptom ve bulgular hariç klinik tablo vitamin B12 eksikliğindeki gibidir. Folat eksikliğinde, megaloblastik anemi ve atrofik glossit görülür. Hastalarda nörolojik belirtiler oluşmaz. Folat eksikliğine yol açan hastalığa veya klinik duruma ait özellikler saptanır.

Folat eksikliği laboratuvar bulgularında, tipik megaloblastik anemi bulguları görülür. Biyokimyasal bulgular da ortaktır. Megaloblastik aneminin tipik hematolojik ve biyokimyasal bulguları yanında serum folat düzeyleri (<3 ng/ml) ve eritrosit folat düzeyleri normalin altındadır. Uzun dönemde folat eksikliğine rağmen tetkikten önceki birkaç gün içinde folik asit alınmış ise serum folat seviyesi normal bulunabilir. Eritrosit folat düzeyleri ise tetkikten önceki 2-3 aylık süre ile ilgili eksikliği, serum folat düzeyine göre daha iyi yansıtır. Buna karşılık hızla gelişen folat eksikliğinde eritrosit folatı normal bulunabilir. Folat eksikliğinde serum homosistein düzeyleri artar.

Tedavide oral 1 mg/gün folik asit verilir. Malabsorbsiyonlu olgularda günlük 5 mg folik asitin oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. İki-üç haftalık tedavi ile depolar dolabilir. Ancak, gereksinim devam ediyor veya eksikliğe neden olan patoloji sürekli ise idame tedaviye gerek vardır. İdame dozu 0.25-0.50 mg/gün'dür. Folik asit tedavisine hematolojik yanıt kobalamin eksikliğindeki gibidir. Kobalamin eksikliğinde folik asit verilmesi ile tedaviye yanıt görülmesine rağmen burada farmakolojik dozlara (ör: 5 mg/gün) gerek

vardır. Bu önerilmez, çünkü kobalamin eksikliğinde folik asit verilmesi nörolojik semptomları uyarabilir. Folat eksikliğinde kobalamin verilmesi ise ancak kısmi bir yanıtı neden olabilir. Eğer hastada folat veya kobalamin eksikliği arasında bir ayrım yapılamamış ise, test için gerekli kan örnekleri daha sonra incelenmek üzere ayrılıp her iki vitamini birlikte uygulamak gerekir (48, 52).

h) Eritrositoz (polisitemi)

Polisitemi eritrositozla eş anlamlı kullanılır.

-Erkekler için Hb 18,5gr/dl

-Kadınlar için Hb 16,5gr/dl üzerindeki değerlere polisitemi denir.

Eritrosit, Hb, Hct yüksek çıkan bir hastada;

- Eritrosit kitlesi artmış
- Plazma volümü azalmış olabilir

Buna göre **gerçek polisitemi** veya **yalancı (rölatif) polisitemi** denir.

Total eritrosit kitlesi;

- Cr51 ile işaretli eritrositler ölçülür
- Erkeklerde 36ml/kg
- Kadında 32ml/kg'dır. Bu değerlerin üstü polisitemidir

Rölatif (sekonder) polisitemi nedenleri:

- Dehidratasyon
- Yanıklar (plazma kaybı)
- Sigara içimi
- Stres polisitemisi (Gaisböck sendromu):Obez, pisişik problemleri olan, aşırı sigara kullanan, orta yaşlı erkek hastalar

Sekonder gerçek polisitemi nedenleri:

1-Kompansatuar polisitemiler: Doku hipoksisi varlığında, eritropoetin salgılanır.

- Yüksek yerde yaşamak (2000metreden yüksek)
- Kronik akciğer hastalığı (KOAH)
- Alveoler hipoventilasyon (Pick Wick sendromu)
- Sağ-sol şantlı siyanotik kalp hastalıkları
- Oksijen afinitesi artmış hemoglobinopatiler (ailesel polisitemi)
- Aşırı sigara içimi (karboksihemoglobin artışı)
- Methemoglobinemi

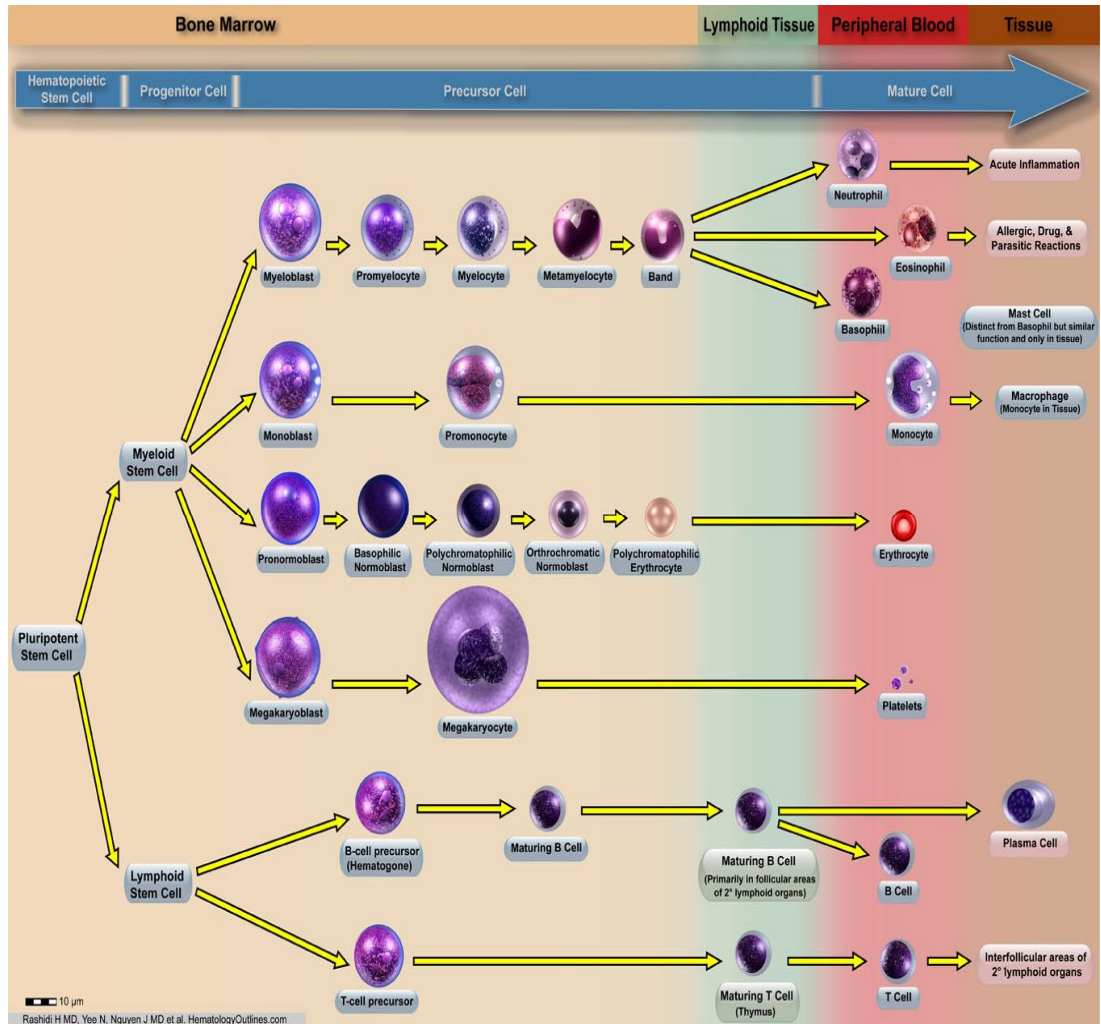
2- Uygunsuz eritropoetin yapımına bağlı polisitemiler:

- a)Böbrek hastalıkları: Polikistik böbrek hastalığı, hidronefroz, vasküler lezyonlar, renal cell karsinom, posttransplantasyon
- b)Hepatosellüler karsinom
- c)Serebellar hemanjioblastom
- d)Büyük uterus miyomları

3.1.3.B Lökositlerin Yapımı

Bütün kan hücreleri kök hücreden oluşturulmaktadır (CFU-GM). Nötrofil, eozinofil ve bazofilik granülositleri içeren yeni myeloid hücrelerin kontrollü üretimi yanında, monosit ve makrofaj üretimini de içeren normal myelopoez konakçı savunması için gereklidir (5).

Parçalı lökositler kemik iliğinde yapıldıkları halde, lenfosit ve monositler lenfoid dokularda yapılır. (15) Parçalı lökositlerin kemik iliğinde yapılmasında ilk basamak, retikulum hücresinden kök hücre oluşmasıdır (Şekil 19).

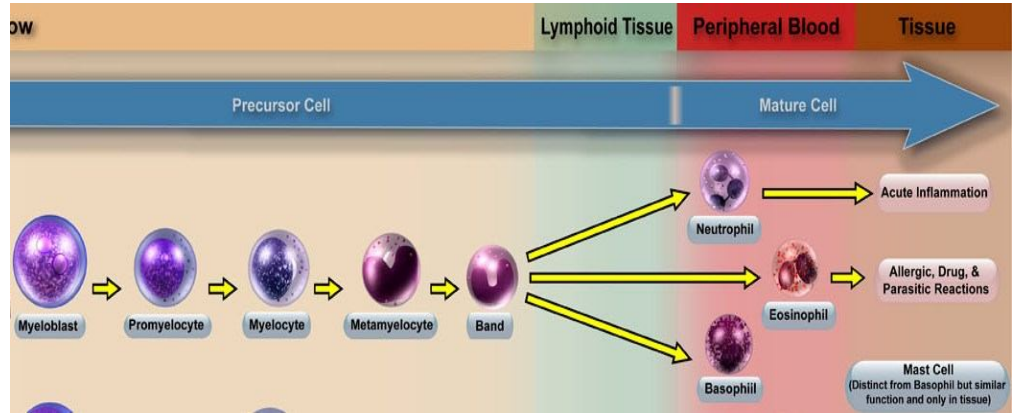


Şekil 19: Hematopoezde; myelopoez ve lenfopoez basamakları

Kök hücre'den parçalı lökositlerin ilk ana hücresi olan **myeloblast** yapılır. Parçalı lökositlerin kemik iliğinde yapılmasında **myeloblast**tan sonra ilk olgunlaşma kademesini **promyelosit**, daha sonra ise **myelosit**, **metamyelosit**, **çomak** ve **parçalılar** izler. Bu dizide myeloblast dışındaki hücrelerin stoplazmaları granülasyonludur. Bu nedenle parçalı lökositlere **granüositler** de denir.

Granüositler serinin gelişimi:

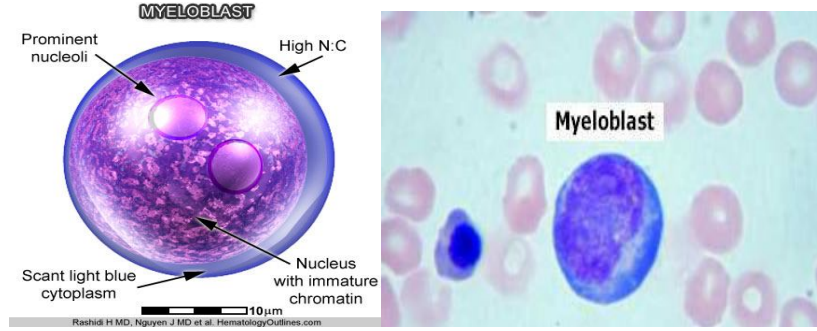
Myeloblast→Promyelosit→Myelosit→Metamyelosit→Granüositler(Nötrofil–
Basofil– Eosinofil)



Şekil 20: Granüositlerin maturasyon diyagramı

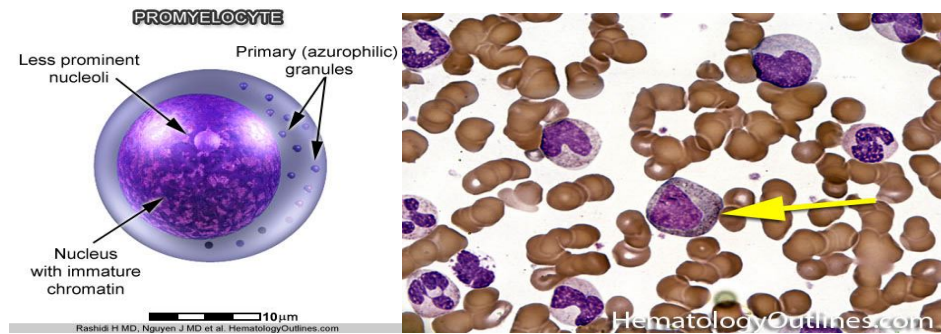
Granüositlerin maturasyonu arttıkça, çapları ve çekirdek volümü azalırken, stoplazmaları genişler. (şekil 20)

Myeloblast: Stem cell'den oluşan granüositler serinin ilk ve genç hücresidir. 14-18 µ çapında, yuvarlak ya da oval hücrelerdir. Çekirdekçik 1-4 tane olup çekirdek hücrenin 4/5'ini kaplar. Stoplazma dar ve genellikle granülsüz olup basofilik, koyu mavi boyanır.(şekil 21) Kemik iliğinde %3'e kadar olması normal kabul edilir. Artışında akut lösemi, kronik myeloid lösemi ve myelodisplastik sendromlar akla gelir (13).



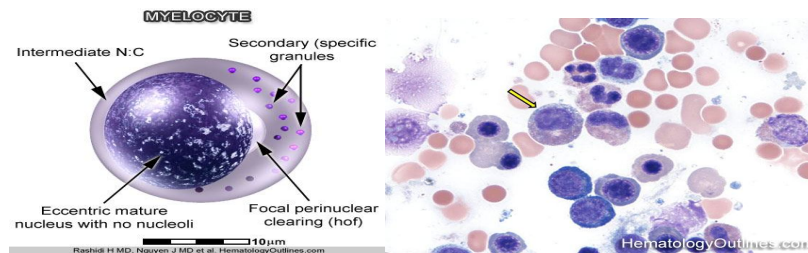
Şekil 21: Myeloblast

Promyelosit: Granülositer serinin en büyük hücrelidir. Myeloblasttan daha büyüktür. 15-21 μ çapındadır. Stoplazması myeloblasta göre daha geniştir. Stoplazmada granüller oluşmaya başlar. Çekirdek hücrenin $\frac{1}{2}$ 'sini kaplar. 2 ya da 3 çekirdekçiğe sahiptir. (Şekil 22)



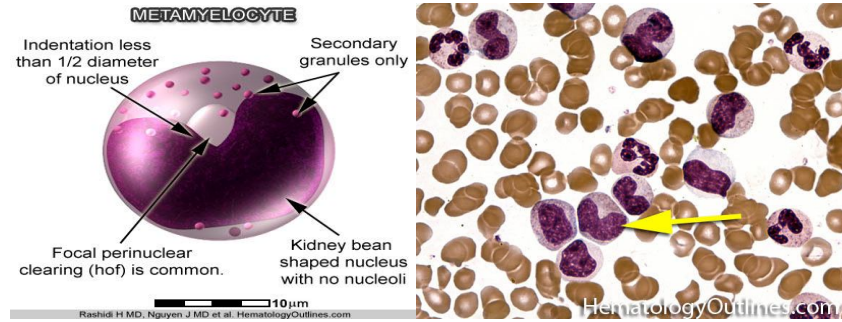
Şekil 22: Promyelosit

Myelosit: Çapları 8-12 μ 'dur. Stoplazması geniştir. Çekirdekçik görülmez. Stoplazmada, içinde lizozomal enzimlerin bulunduğu spesifik granüller bulunur. Granüllerin tipine göre hücre; nötrofilik myelosit, basofilik myelosit ve eosinofilik myelosit adını alır. (Şekil 23)



Şekil 23: Myelosit

Metamyelosit: Bu evrede artık DNA sentezi, mitoz bölünme ve çoğalma olmaz. Hücrenin çapı 10- 15 μ 'dur. Stoplazma miktarı çoktur. Çekirdek; böbrek ya da fasulye şeklindedir. Spesifik granüller vardır. (Şekil 24)



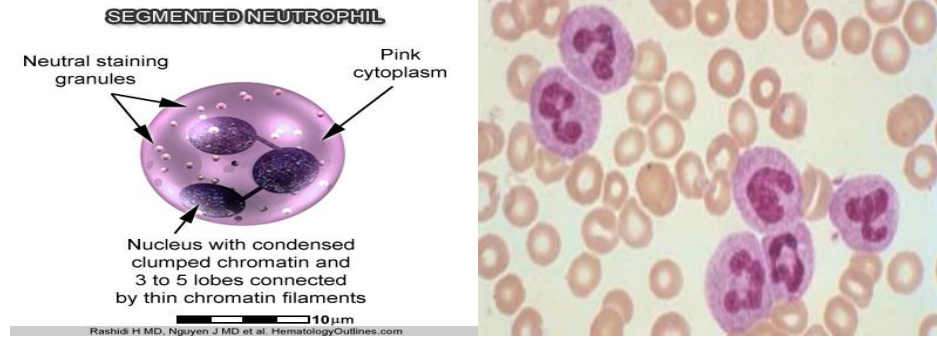
şekil 24: Metamyelosit

Myelositer serinin metamyelositten sonraki farklılaşması genç şekilleri (nötrofil, eosinofil, basofil) oluşturur.

Nötrofil: Periferik kanda en çok bulunan lökositlerdir. 12-15 μ çapında, çekirdekleri 2-5 (3) loblu, soluk, kırmızı-mor (pembe) granüllere sahiptir. Granülleri alkalen fosfataz, kollajenaz ve lizozomları ihtiva eder. Görevi, fagositoz ile antijenik yapıları içlerine alarak sindirip yok etmektir. Nötrofillerin mikroorganizma invazyonlarına karşı muhtelif devreleri vardır:

- Kemotaksis
- Fagositoz
- İntrasellüler öldürme
- Sindirme

Nötrofiller, kanda 7-8 saat dolaştıktan sonra GiS, akciğer, tükürük bezleri, üriner sisteme geçerek 4-5 gün sonra RES tarafından harap edilirler.



Şekil 25: Nötrofil

Dolaşımdaki nötrofil sayısının artmasına **nötrofili**, azalmasına **nötropeni** denir. Klinik anlamda nötrofili erişkinlerde mutlak nötrofil sayısının $7 \times 10^9/L$ 'nin (7,000 segmentli granulosit artı bandlar) üzerinde olması olarak tanımlanır. Başlıca nötrofili nedenleri tablo14 'te listelenmiştir.

Tablo 14: Nötrofili nedenleri

Yalancı

- _ Trombosit kümeleşmesi
- _ Krioglobulinemi

Primer

- _ Herediter nötrofili
- _ Kronik idiopatik nötrofili
- _ Myeloproliferatif hastalıklar (KML, PV gibi)
- _ Familial myeloproliferatif hastalıklar
- _ Konjenital anomaliler ve lökomoid reaksiyon
- _ Down Sendromu
- _ Lökosit Adezyon eksikliği

Sekonder

- _ Enfeksiyon, inflamasyon
- _ Stres (fizik, emosyonel, ağır egzersiz)
- _ Myokard infarktüsü
- _ Sigara
- _ İlaçlar (Glikokortikoidler, epinefrin, Lityum, ATRA, G-CSF, GM-CSF)
- _ Solid Tümörler
- _ Sıcak çarpması
- _ Kemik iliği stimülasyonu (Hemoliz gibi)
- _ Aspleni ve hipospleni

Enfeksiyon riski:

Mutlak Nötrofil sayısı:

- 2500/mm³ ve üstü → Normal
- 1000/mm³ altı → Enfeksiyon riskinde minimal artış
- 500/mm³ altı → Enfeksiyon riskinde belirgin artış
- < 100/mm³ (ağır nötropeni) → Enfeksiyon riskinde ciddi artış

Tablo 15: Nötropeni nedenleri:

Konjenital bozukluklar

Konjenital selim nötropeni

Ağır konjenital nötropeni

Siklik nötropeni (elastaz mutasyonları)

Diğer kalıtsal nedenler (cheidak-higashi send, shwachman-diamond-oski sendromu)

Edinsel bozukluklar

İlaçlar(myelosupresif, idiyosenkrazik)

Radyoterapi

Enfeksiyonlar(EBV, viral hepatit, parvovirüs B19)

Otoimmün(anti-nötrofil antikorlara bağlı yıkım)

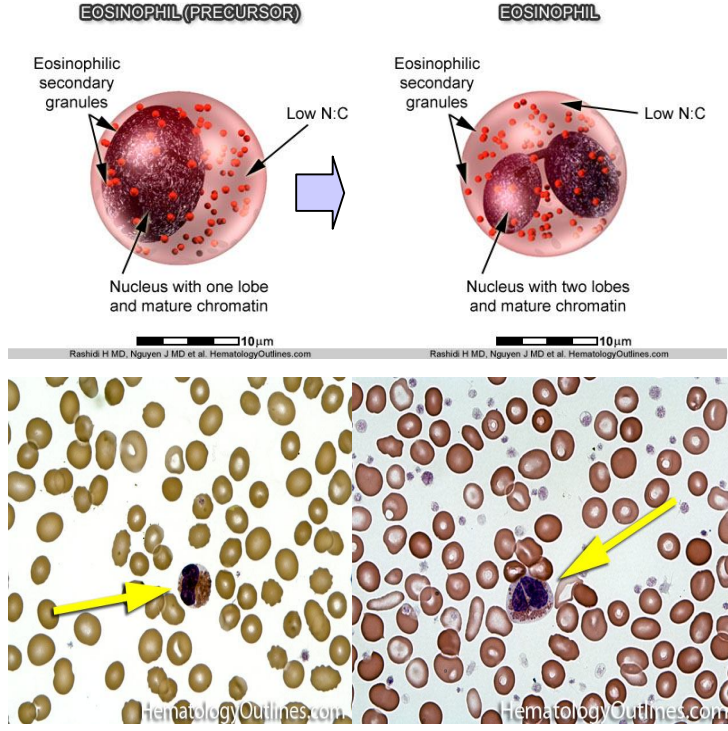
Hematolojik maligniteler

Besinsel eksiklikler (azalmış kemik iliği üretimi)

Eozinofil: Dolaşan kan lökositlerinin %1-5'si kadardır. 9-15 µ çapında, çekirdek lobları 2'den fazla, parlak sarı-kırmızı (portakal) renginde belirgin granülleri vardır. (şekil 26)

Normal erişkinde mutlak eozinofil sayısı<500/mm³tür.

- 500-1500/mm³→ hafif artış
- 1500-5000/mm³→orta artış
- >5000/mm³ →belirgin artış



Şekil 26: İmmatür eozinofil, matür eozinofil

Kan dolaşımında 6-7 saat dolaştıktan sonra bağ dokusu, deri ve GİS'te toplanır. Dolaşımında eozinofil sayısının artmasına **eosinofili**, azalmasına **eosinopeni** denir. Eosinofili, allerjik reaksiyonlar, paraziter hastalıklar ve bazı deri hastalıklarında görülür. Tablo 16'da esinofili nedenleri özetlenmiştir.

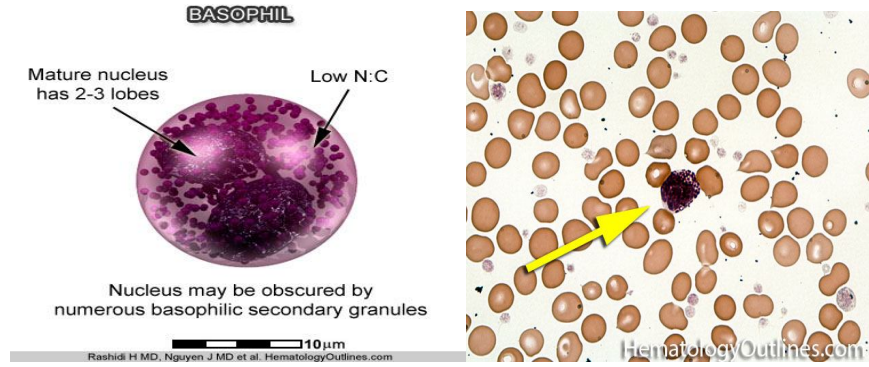
Tablo 16: Eozinofili nedenleri

- Allerjik Hastalıklar: Astma, allerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker
- İlaçlar: IL-2, karbamezapin, maprotilin,
- Enfeksiyonlar: Parazitler (doku invazyonu olanlar), bakteriler (kızıl, tuberkuloz), klamidya, fungal (koksidiomikozis)
- Cilt hastalıkları: Eksema, psöriazis, pemfigus vulgaris,
- Kollajen doku hastalıkları: Romatoid artrit, PAN, SLE, skleroderma, dermatomyozit
- Pulmoner hastalıklar: Bronşektazi, kistik fibroz, Löfler Sendromu
- Hepatit: kolestatik
- Malign hastalıklar: Hodgkin hastalığı, kutanoz T hücreli lenfoma, lösemi (myeloid&lenfoblastik) myeloproliferatif hastalıklar, MDS, solid tumorler
- İmmun yetmezlik: Hiper Ig E, GVHD, Ig A eksikliği
- Endokrin hastalıklar: Adrenal yetmezliği
- Renal hastalık: İnterstisiyel nefrit
- İdiopatik: Hipereozinofilik sendrom (HES)

Bazofil: Dolaşan kan lökositlerinin %0.4-0.7'si kadar az bulduklarından preparatlarda rastlanması güçtür. 9 -15 µ çapında, büyük kaba pembe-siyah çekirdeği bile örtecek ölçüde stoplazmik granülleri vardır. Boyama sırasında granüller kaybolur ya da az görülür. Eriyen granüllerin yerini stoplazmada vakuoller alır. Granüller heparin, histamin, asit fosfataz, alkalin fosfataz ve peroksidaz enzimlerini ihtiva eder.

Nükleuslarının S veya U harfi şeklinde kıvrılmış olması ve nispeten gevşek kromatinli olup gerek stoplazmadaki granüllerle aynı renk (mavi-mor) boyanması gerekse çok sayıda ve iri granülle örtülmesi nedeniyle maskelenip seçilememesi karakteristiktir. Granülleri kan boyalarındaki bazı boyalarla boyandığı için bazofil lökosit denmiştir.(şekil 27) Lizozomal enzim içermeyen sipesifik granülleri histamin ve heparin içerdiğinden metakromatik ve PAS (+) boyanmaktadır. Diğer lökositler dokuda iş gördükleri halde bazofil lökositler

fonksiyonlarını kan içinde görürler. Sadece "kutanöz bazofil hipersensitive" adı verilen hastalıkta dokuda yangısal cevaba bazofillerinde katıldığı gözlenir. Fagositoz yetenekleri yoktur, zengin histamin ve heparin içerikleri ile inflamasyonda ve kanın pıhtılaşmasının önlenmesinde iş görürler. Heparin içeriklerinin hiperlipidemilerde kan serumunun berraklaştırılmasında da iş gördüğü düşünülmektedir. Spesifik granüllerinin ve nukleusunun dışında organel yapısı olarak nötrofillere benzemektedir. Bazofili, mutlak bazofil sayısının 200/ul üzerinde olmasıdır. Çok nadirdir ve akut veya kronik lösemilerin bazofilik veya mast hücre varyantlarında görülür (33).



Şekil 27: Bazofil (şematik ve periferik yayma görüntüsü)

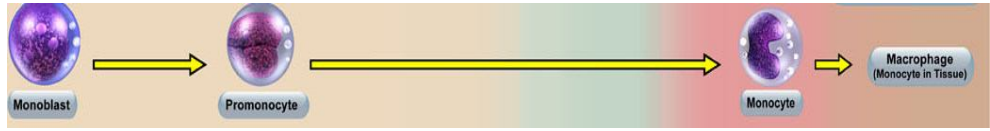
Bazofili sebepleri:

- Alerji inflamasyon: Ülseratif kolit, ilaç, yiyecek, ürtiker
- Endokrinopati: Diabetes mellitus, hipotiroidizm
- İnfeksiyon: İnfluenza, tbc
- Neoplazi: Miyeloproliferatif hastalıklar (KML, polisitemia vera, idiopatik miyelofibrozu, esansiyel trombositemi)
- Karsinoma

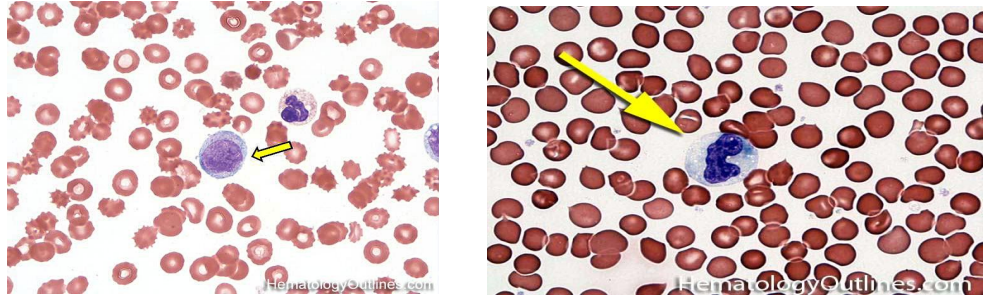
Bazofilopeni

- Glukokortikoid artmış düzeyleri
- Hipertiroidizm veya tiroid hormonu ile tedavi

Monosit: Monositler, RES veya retikulo-histiositer sistemde yapılan histiositlerin periferik kanda dolaşan şekilleri olarak kabul edilir. Kemik iliğinde monoblasttan promonosit ve monositler oluşur. (Şekil 28) Büyük monositler 20-30 µ çapında, fasulye, at nalı, böbrek biçiminde çekirdek ve ince yapıda kromatine sahiptir. Küçük monositler 15-20 µ çapında, yuvarlak ya da oval çekirdekli, kromatini daha belirgin, stoplazma koyu mavi renkte, birkaç granülasyon içerir. (Şekil 28,29) Granüllerinde lizozim enzimi (asit hidrolaz ve peroksidaz enzimler) içerir.



Şekil 28: Monositlerin maturasyonu



Şekil 29: Periferik yayma görüntüsü 1- monoblast 2- monosit

Monositlerin periferdeki ömürleri çok kısadır. Değişik organ ve dokulara geçerek makrofajları oluşturur. Dokudaki makrofajlara **histiosit** denir. Daha uzun ömürlüdür. Karaciğerde **Kupffer** hücresi, akciğerde **alveoler makrofaj**, beyinde **mikroglia** hücresi, dalak ve lenf bezlerinde **sinüs makrofajları** gibi. Dokulardaki makrofajlar RES'i oluşturur.

Monositoz; mutlak monosit sayısının 800/uL üzerinde olması üzerindedir. Akut ve kronik lösemilerin monositik varyantlarında, akut bakteriyel enfeksiyon veya tüberkülozda görülebilir. Monositoz nedenleri tablo 18'de gösterilmektedir.

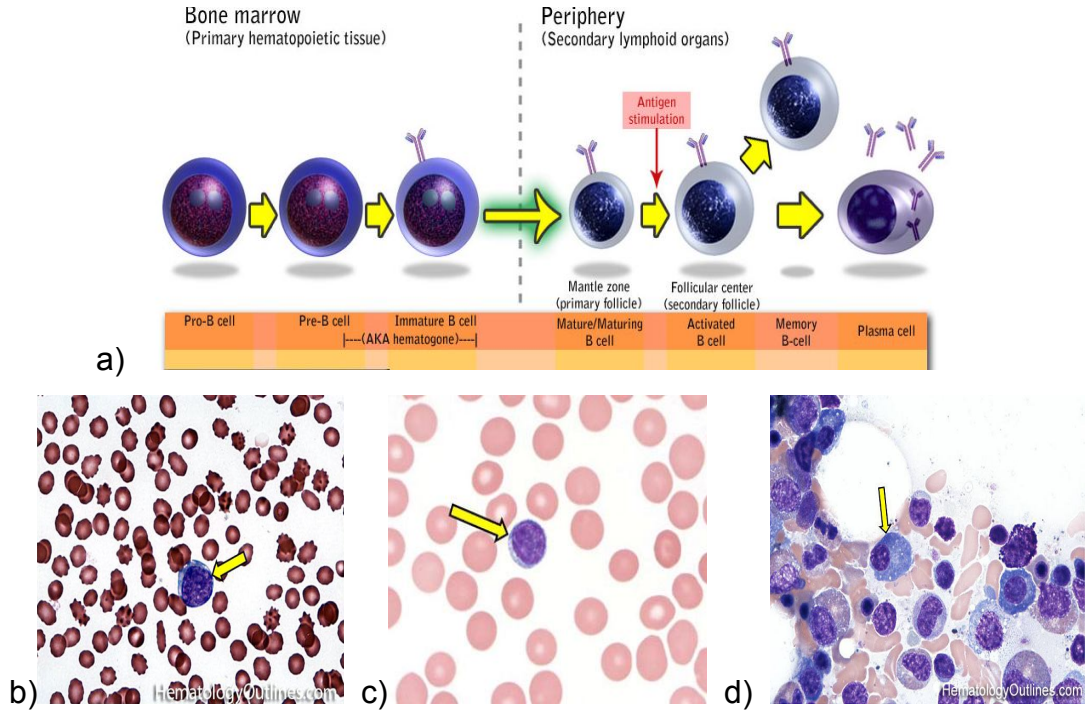
Tablo 18. Monositoz nedenleri (33)

<p>Hematolojik Hastalıklar</p> <p>Hematopoetik kök hücre hastalıkları</p> <p>Myelodisplazi</p> <p>Akut Myeloid lösemi, Kronik Myeloid lösemi</p> <p>İdiyopatik Trombositopenik Purpura</p> <p>Hemolitik anemi</p> <p>Lenfoproliferatif hastalıklar</p> <p>Polisitemia Vera, Kronik Lenfositik Lösemi</p> <p>Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin lenfoma</p> <p>Makroglobulinemi, Multipl Myelom</p> <p>İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklar</p> <p>Kollajen doku hastalıkları</p> <p>-Romatoid artrit, Sistemik lupus eritamatozis, Temporal arterit</p> <p>Poli arteritis nodoza, Myozit</p> <p>Sarkoidoz</p> <p>Gastrointestinal Hastalıklar</p> <p>Alkolik karaciğer hastalığı</p> <p>Rejyonal enterit</p> <p>Ülseratif Kolit</p> <p>infeksiyonlar</p> <p>Sitomegalovirus infeksiyonu, Varisella zoster virüs, Sifiliz, Tuberkuloz, Subakut bakteriyal endokardit</p> <p>İlaçlar</p> <p>Tetrakloretan intoksikasyonu</p> <p>Glukokortikoid kullanımı</p> <p>Egzojen sitokin kullanımı</p> <p>Nonhematopoetik malignansiler</p> <p>Langerhans hücreli histiyositoz, Depresyon, Myokard infarktüsü</p>
--

LENFOPOEZ

Lenfosit üretiminin (lenfopoez) düzenlenmesi miyelopoezden daha karmaşıktır, çünkü bu hem lenfosit öncülleri, hem de olgun lenfosit düzeyinde gerçekleşir. Kemik iliğinde, lenfoid potansiyele sahip erken öncüller IL-7 gibi büyüme faktörlerinin etkisi altında çoğalırlar. Bu hücreler aşağıdaki yollarla B hücrelerine, T hücrelerine veya natural killer hücrelerine farklılaşırlar.

Bazı lenfoid hücre öncülleri kemik iliğinde kalır ve B hücrelerine farklılaşır. Bu süreçte verimli yeniden düzenlemeler ve immunglobulin (Ig) H ağır zincir genini, sonra da kappa veya lambda Ig hafif zincir genlerini ardışık olarak etkiler, bu da uyarılmamış (naive) B hücrelerinin hücre yüzeyinde IgM ve IgD eksprese etmesine izin verir. Kemik iliğinden çıkan uyarılmamış (naive) olgun B hücreleri periferik lenfoid dokulara yerleşerek uzun dönemler boyunca istirahat halinde kalabilirler. Bir antijen tarafından uyarıldıkları zaman, bu hücrelerden bazıları çoğalmaya ve doğrudan IgM salgılayan plazma hücrelerine veya IgM eksprese eden bellek B hücrelerine farklılaşmaya başlar. Fakat antijenle uyarılmış B hücrelerinin çoğu, lenf düğümü gibi periferik lenfoid dokularda bulunan özelleşmiş nişler olan germinal merkezlere göç eder. Germinal merkezlerdeki bu B hücrelerinin çoğu ölür, fakat yüksek afiniteli antikor üretenler sağ kalır veya B hücrelerinin başka immunoglobulin tiplerini de eksprese etmesine izin veren sınıf değiştirme sürecine girer. Bu hücreler daha sonra germinal merkezden ayrılarak uzun ömürlü bellek hücresi olurlar veya nihai olarak plazma hücrelerine farklılaşırlar (1) (şekil 30).

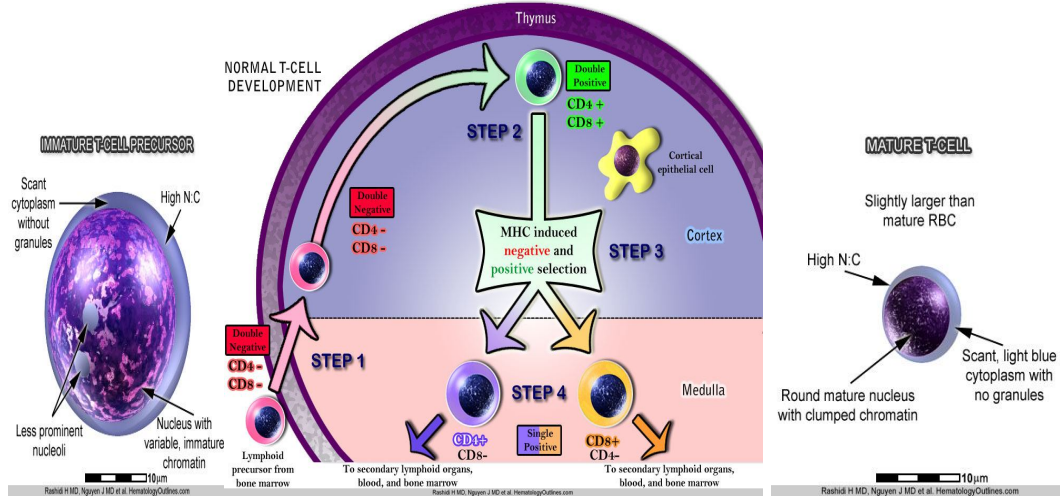


Şekil 30: B lenfositlerin gelişimi:

- a) B lenfositlerin maturasyonu b) Lenfoblast c) Matur B lenfositler d) Plazma hücre

Kemik iliği kökenli diğer lenfoid öncül hücreler timusa göç ederler (Şekil 31). Burada T hücre öncüllerine farklılaşırlar ve T hücre reseptör genlerini yeniden düzenlerler. T hücre reseptörü eksprese edenler arasında yalnızca sınıf I (HLA- sınıf I) veya sınıf II (HLA- sınıf II) majör histokompatibilite kompleksi bağlamında düşük afiniteyle antijen bağlayan hücreler hayatta kalırlar; bu süreç pozitif seleksiyon adıyla anılır. Kendilerine ait antijenleri yüksek afiniteyle tanıyan hücrelerse apoptoz süreciyle ölürler (negatif seleksiyon), bu da otoimmünite gelişimini önler; T hücre reseptörlerini verimli bir şekilde düzenlemeyen veya antijen bağlamayı başaramayan reseptörler üreten hücreler ihmal edildikleri için ölürler. Timusta oluşan çoğu hücre yüzeyinde $\alpha \beta$ T hücre reseptörü ve CD4 ya da CD8 koreseptörü eksprese eder (Şekil 31). Bu hücreler dolaşıma geçer ve vücuttaki lenfoid dokulara yerleşirler. Uygun bir hücre ortamında antijene maruz kaldıkları zaman T hücreleri etkinleşir, büyür ve bölünmeye başlarlar. B hücreleri gibi, etkinleşmiş T hücreleri de ya nihai olarak antijene özgül

efektör hücrelerine (CD4 pozitif Th1 veya Th2 yardımcı hücreler veya CD8 pozitif sitotoksik T hücreleri) farklılaşırlar ya da uzun ömürlü bellek hücreleri olurlar. Timustaki öncüllerin daha küçük bir kısmı γ ve δ zincirlerinden oluşan farklı bir T hücre reseptörü eksprese ederler. Bu γ δ T hücreleri CD4 veya CD8 eksprese edemez, deri ve bağırsakta yerleşme eğilimi gösterirler (1).



ŞEKİL 31: T hücrelerin kemik iliğinden ayrıldıktan sonra timusta gelişimi

Üçüncü lenfosit tipi natural killer hücrelerdir. Bu hücreler de üretimlerini destekleyen sitokin IL-15'in etkisiyle kemik iliğindeki lenfoid öncüllerden doğarlar ve ardından periferik lenfoid dokulara göç ederler. Natural killer hücreler yüzeylerinde antikor veya T hücre reseptörü eksprese etmezler, fakat belirli sitokinler ile temas sonrasında, ya da virüslerle enfekte olmuş veya yüzeylerinde kanser hücrelerinde olduğu gibi anormal antijen ekspresyon kalıpları sergileyen hücrelerle karşılaştıkları zaman etkinleşebilirler. CD4 pozitif sitotoksik T hücrelerine benzer şekilde, naturel killer hücrelerinin hedef hücreleri öldürme yetisine sahip enzimler içeren azurofilik granülleri vardır. Periferik kandaki ortalama sayısı $1500-4000/mm^3$ arasında değişir; kanda bulunan lenfositlerin normal oranları; T hücreleri - %60-80 (CD3 + hücreler) , Helper / Inducer T hücreleri - %60-70 (CD4 + hücreler),Suppressor / Sitotoksik T hücreleri - %30-40 (CD 8 + hücreler), B hücreleri - %10-20 (CD20+hücreler), NK hücreleri - %5-10 (CD 56 + hücreler).

Lenfositoz periferik kan lenfosit sayısı 4000 /mm³ üzerinde olmasıdır. Lenfositoz nedenleri tablo19'da özetlenmiştir. Lenfositopeni periferik kan lenfosit sayısı 1500 /mm³ altında olmasıdır, 700/mm³ altında ise ağır sitopeni olarak değerlendirilir (15). Lenfositopeni nedenleri tablo 20'de gösterilmektedir.

Tablo 19. Lenfositoz nedenleri

1. Reaktif Lenfositoz

-Mononükleozis sendromları

(Epstein Barr virus, Sitomegalovirus, toxoplasma gondii, HIV, herpes simplex tip VI, rubella virus, adenovirus, hepatit)

-Akut infeksiyöz lenfositoz

-Bordatella pertussis

-Kronik inatçı lenfositoz (Otoimmün hastalıklar, kanser, sigara, kronik inflamasyon, hiposplenizm, postsplenektomi, sarkoidoz, timoma)

-Akut stres lenfositozu (Akut kalp yetmezliği, septik şok hipersensitivite reaksiyonları, travma, orak hücre krizi, cerrahi, status epileptikus)

2. Primer Lenfositoz

-Lenfositik malignansiler (Akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, prolenfositik lösemi, tüylü hücreli lösemi, erişkin T hücreli lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi)

-Anlamı belirlenemiyen monoklonal B hücre lenfositoz

-İnatçı poliklonal B hücre lenfositozu

Tablo 20: Lenfositopeni nedenleri(15)

Lenfosit Üretim Anormallikleri

Protein-Kalori Malabsorbsiyonu
Radyasyon, İmmunsupresif Terapötik Ajanlar
Glukokortikoidler, Siklosporin
Doğumsal İmmun Yetmezlikler
Wiscott Aldrich Sendromu
Nezelof Sendromu
Adenozin Deaminaz Eksikliği
Viral enfeksiyonlar
Hodgkin hastalığı, Multiple myelom
Yaygın granulatöz enfeksiyonlar
Sitotoksik kemoterapi
Direk doz ilişkili etkiler(örneğin fludarabin)
Uzun süreli etkiler(örneğin siklofosamid)
İlaçların idiyosinkrazik ilaç reaksiyonları (örneğin kinin)

Lenfosit Trafiğindeki Değişiklikler

Akut Bakteriyel/Fungal Enfeksiyonlar
Cerrahi Travma, Kanama
Glukokortikoid Tedavi, Viral İnfeksiyon
Yaygın Granulomatoz İnfeksiyonlar, Hodgkin Hastalığı

Lenfosit yıkımı veya kaybı

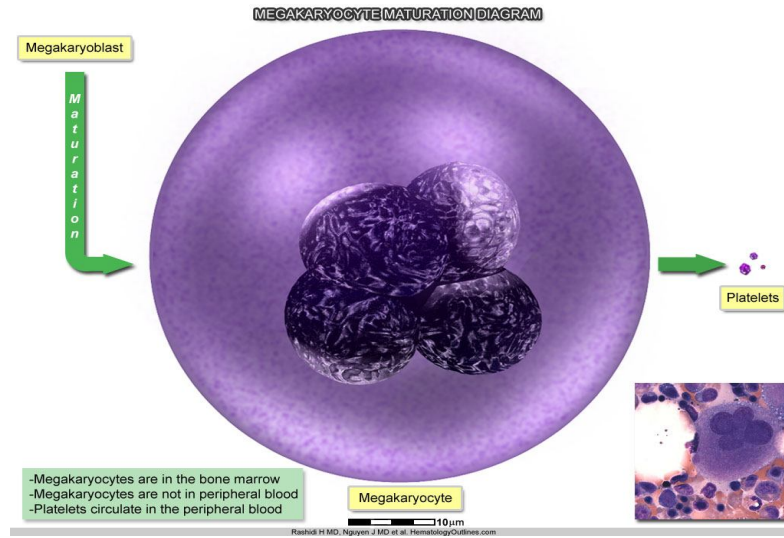
Viral İnfeksiyon(Örneğin HIV)
Antikor Aracılı Lenfosit Yıkımı
Protein Kaybettiren Enteropati
Kronik Sağ Ventrikül Yetmezliği
Graft Versus Host Hastalığı

3.1.3.C Trombopoez (Trombositlerin gelişimi)

Trombositler, kemik iliğinde bulunan **megakaryosit**lerden meydana gelir. Megakaryositlerin ana hücresi, stem cell'den oluşan **megakaryoblast**tir. (şekil 32)

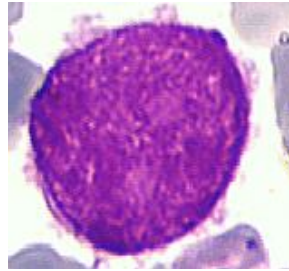
Trombositlerin oluşum basamakları:

Megakaryoblast → **Promegakaryosit** → **Megakaryosit** → **Trombosit**



Şekil 32: Trombopoez basamakları

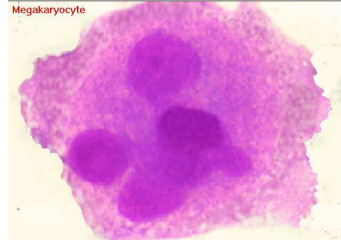
Megakaryoblast: Trombositlerin ana hücresidir. 20-30 µm çapında, büyük çekirdekli, stoplazması mavi, granül ihtiva etmeyen yuvarlak ya da oval hücredir. Hücre olgunlaştıkça stoplazma miktarı artar (**Şekil 33**).



Şekil 33: Megakaryoblast

Promegakaryosit: Daha büyük bir hücredir. Koyu bazofil (mavi) olan stoplazmada ince granüller görülmeye başlar. Çekirdek, loblu bir görünümde ve çekirdek kromatini kabalaşmıştır. Birkaç çekirdekçik görülür.

Megakaryosit: Kemik iliğinin en büyük hücresi olup 30-90 μ çapındadır. Stoplazma miktarı fazla, sınırları irregülerdir (Şekil 34). Çekirdek çok loblu olup kromatin kabalaşmıştır ve çekirdekçik görülmez. Stoplazma trombositlerden oluşan uzantılar yapar. Granüllerin 10-12 tanesi bir araya gelir ve her bir küme dar bir stoplazma ile çevrilerek trombosit meydana getirir. Ortalama 1 megakaryosit stoplazmasından 3-4 bin trombosit oluşur.



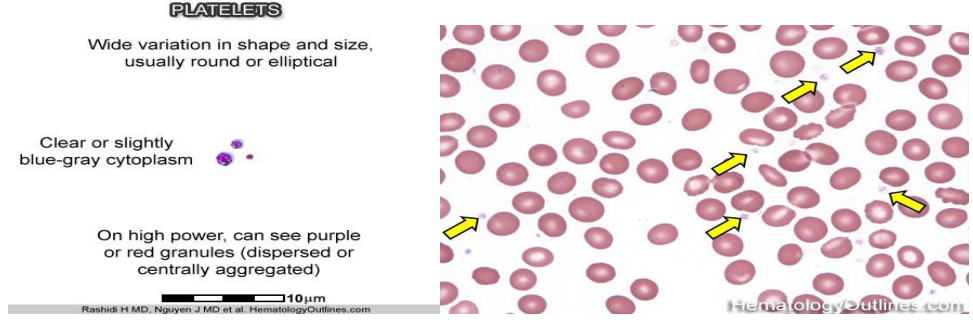
Şekil 34: Megakaryosit

Trombositler

Sağlıklı kişilerde küçük-büyük damarların kanamaması, damarların duvarlarının yapısal bütünlüğü; **trombositler** ve plazmadaki **koagülasyon faktörlerinin** birlikte fonksiyonu ile başarılır. Damar bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak meydana gelen kanamanın kısa sürede durması olayı, yani **hemostaz**, trombosit ve plazma koagülasyon faktörleri arasında olan işbirliği ile başarılır.

Trombositlerin Morfoloji ve Fizyolojisi

2-5 μ çapında, stoplazması açık mavi, granülleri mor-kırmızı, kenarları irregüler, çekirdeği olmayan yuvarlak ya da oval hücrelerdir. (şekil 35)



Şekil 35: Trombosit

Kemik iliğinde megakaryositlerin stoplazmalarının parçalanması sonucu periferik kana verilen en küçük hücrelerdir. Trombositlerin 2/3'si periferde, 1/3'i dalakta depo edilir. Periferde ortalama 7-9 gün yaşar (4). Ömrü dolan trombositler dalak tarafından parçalanır. Eğer kemik iliği trombosit üretimi durursa ağır trombositopeninin meydana gelmesi yaklaşık için yaklaşık 1 hafta gereklidir (4).

1 mm³ kanda 150.000-400.000 arasında trombosit vardır. Bazı kaynaklar 150.000-450.000 mm³'de olarak kabul edre. Trombosit sayısının azalmasına **trombositopeni**, artmasına **trombositoz** denir.

Trombosit işlev bozukluğunun yol açtığı morbidite genellikle kanamaya bağlıdır, fakat bazen tromboz ön planda olabilir (4). Trombosit sayısının düşük olması veya trombositlerin işlevinde nitel bir bozukluk olması durumunda kanama meydana gelebilir (4). Tablo 36'da genel trombosit bozuklukları özetlenmiştir.

Tablo 36: Trombosit Bozukluklarına Genel Bakış (4)

Bozukluk	Etyoloji	Sıklık	Örnekler
Kanama			
Trombositopeni	Edinsel	Yaygın	ITP, YDP, Kemik İliği Aplazisi veya Malignite, B12 ve folik asit eksikliği, Hipersplenizm
Nitel Bozukluk	Edinsel	Yaygın	İlaçlar, Anemi, Kemik İliği Bozuklukları, B12 ve folik asit eksikliği
	Kalıtsal	Nadir	Bernard-solüer sendromu, Glanzman Trombositopenisi
Tromboz			
Edinsel	Edinsel	Seyrek	Myeloproliferatif hastalıkları (Polisitemi e.trombositoz), Splenektomi yapılanlarda Kanama esnasında

Trombositlerin en önemli görevi, **hemostaz**dır. Sağlam damarlarda dolaşan kanın dışarıya çıkmasını önleyen ve damarda bir hasar oluştuğunda kanamayı durduran mekanizmaya **hemostaz** ya da **pıhtılaşma mekanizması** denir. Sağlam damarlardan kan kaybı, damar duvarının bütünlüğü ve trombositlerle önlenir. Bu faktörler birbiriyle iç içedir. Trombositler, endotel hücrelerini beslemek suretiyle damar endotelinin bütünlüğünün korunmasını sağlar. Trombositopeni durumlarında endotel hücreleri incelmektedir. Trombositler ayrıca endotel hücrelerinin kontraksiyonu sırasında açığa çıkan bazal membrana yapışmak suretiyle de kanın damar dışına geçmesini önler.

Bir kan damarı travmaya uğradığı zaman, önce refleks yolla vazokonstriksiyon olur ve kan akımı yavaşlar. Trombosit adezyonu (yapışma), trombosit agregasyonu (kümeleşme) ve koagülasyon faktörlerinin harap olan damarda **tıkaç** oluşturmasıyla kanama durur.

4. KAN SAYIMI PARAMETRELERİ VE REFERANS DEĞERLERİ

Son 20-30 yılda geliştirilen tam kan sayım (TKS) cihazları yaygın olarak kullanılmakta ve bu cihazlar sayesinde birçok hastalıkla ilgili anormal parametreleri görmek ve yakalamak mümkün olmaktadır. Laboratuvar verilerinin yorumlanması, test edilen verilerinin sağlıklı olarak tanımlanan bir grubun referans sınır değerleri ile karşılaştırılması yolu ile yapılır. Bunun içinde karşılaştırılacak değerlerin sağlıklı bireylerde referans sınır değerlerinin elde edilmesi gerekmektedir. 'Referans Değer' tanımı ilk olarak 1969'da Grasbeck ve Saris tarafından, seçilmiş bir grubun bireylerinin kanında, ölçülen analizlerin değerlerinde görülen dalgalanmaları ifade etmek için kullanılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı bireyler ve çeşitli hastalık gruplarında yapılan ölçümlerde bulunan değerlerin belirgin olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır (41).

Referans Birey: Ölçümler için çok iyi tanımlanmış bazı kriterlere göre seçilmiş olan bireydir.

Referans Değeri: Referans bireyler de yapılan ölçümler veya gözlemlerle elde edilen test sonuçlarıdır.

Referans Dağılımı: Referans değerlerinin gösterdiği dağılımın türünü ifade eder.

Referans Sınırları: Örneklem grubundan elde edilen referans değerlerinin dağılımı gözetilerek yapılan bir değerlendirmeye tespit edilir.

Referans aralığı (RA); iki referans sınırı arasındaki değerleri yansıtır. Bu limitler, ISI 15189 ve IFCC kurallarına göre 0,025 ile 0,0975 dilimleri arasındaki %95'lik grubu içine alır. Buna göre sağlıklı kabul edilen bireylerin %5'inde referans aralığın dışında değerler tespit edilebilmektedir. Bu aralık, en düşük ve en yüksek referans sınırlarının arasındaki değerleri içine alır.

4.1 Kan sayım cihazı

Kan içinde bulunan çeşitli hücrelerin miktarlarını ölçen laboratuvar cihazlarıdır. Ülkemizde çeşitli marka ve modellerde elektronik kan sayımı cihazı yaygın olarak kullanılmaktadır. (Resim 1)



Resim 1: Otomatik kan sayım cihazları

Kan sayım cihazı, kanın içinde bulunan çeşitli hücrelerin sayımı için farklı yöntemler kullanabilir. TKS cihazlarında radyo dalgaları, empedans ve optic scatter yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle hücrelerin büyüklükleri ve içerikleri, çekirdek, stoplazmik granüller ve eritrositlerin hemoglobin miktarı hakkında bilgiler elde edilmektedir.

4.2 TKS cihazlarında kullanılan yöntemler

4.2.1 İmpedans (rezistans, low-voltage direct current)

Bu yöntemde kan hücrelerinin yalıtkan olmasından yararlanılmaktadır. Basit olarak iletken bir sıvıda seyreltilen kan hücreleri küçük bir delikten geçirilmektedir. Hücreler delikten geçerken, iki tarafta bulunan elektrodlar arasındaki voltaj değişiklikleri meydana gelmektedir. Osiloskopta görülen voltaj değişikliği, hücrelerin büyüklüğünü göstermekte ve her değişiklik delikten geçen bir hücreyi işaret etmektedir.

Cihaz bilgisayarında, elde edilen sonuçlardan histogram oluşturmaktadır. Bu histogramda 2-30 fL arasındaki hücreler trombosit olarak kabul edilmektedir. Trombositlerden sonraki büyük pik eritrositlere aittir. Çok büyük trombositler histogramında fragmente eritrositlerle karışır. Bu durum bazı kan sayım cihazları uyarı mesajı ile belirtilmektedir (31).

İmpedans yönteminde eritrositler ve trombositler eritrosit banyosunda sayılırken; lökositler yüzey aktif bir madde (deterjan) ile eritrositlerin hemolize edildiği lökosit banyosunda sayılmaktadır. Lökosit ve eritrosit banyolarında kanın seyreltilme oranları farklıdır. Lökosit banyosundaki sayım sonucundan lökosit histogramı oluşmaktadır. Bu histogramda, lökositlerin çekirdekleri ve sitoplazmik granülleri farklı olduğundan, üç parametre lökosit formülü yapılabilmektedir.

4.2.2 Radyo dalgaları (radio frequency (RF))

İmpedans ile lökosit sayımı yapılırken aynı anda radyo dalgalarıyla lökositlerin çekirdek büyüklükleri, çekirdek yoğunlukları ve sitoplazmik granülleri hakkında bilgiler sağlanmaktadır. Coulter STKS ve MaxM kan sayımı cihazları bu yöntemle (VCS; volume, conductivity, scatter) lökosit formülü yapmaktadır (31).

4.2.3 Optic laser scatter (Işık saçılması)

Optik laser scatter yöntemiyle eritrosit, lökosit ve trombosit saymak mümkündür, impedans yöntemi ile birlikte kullanılabilirdiği gibi tek başına da kullanılabilir. Kan hücreleri "flow-cell" aracılığı ile bir laser ışığının önünden geçerken, ışık saçılmalarına neden olmaktadır. Saçılan ışık, çeşitli açılardan dedektörler yardımıyla incelenerek, hücrelerin hacimleri ve içerikleri (çekirdek, sitoplazmik granüller ve eritrositlerin hemoglobin miktarı) hakkında bilgiler elde edilmektedir. Işığın saçılması sonucu elde edilen bilgiler bilgisayar tarafından değerlendirilerek, scattergram adı verilen grafikler çizilmektedir. Hücreler scattergramdaki yerlerine göre nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit ve monosit olarak ayrılmaktadır. Ayrımın yapılamadığı durumlarda uyarı mesajları verilmektedir (31).

TKS'ndaki tüm testler EDTA ile antikoagüle edilmiş venöz veya kapiller kandan çalışılabilir. Doğru sonuç almak için kan örneği testleri çalışmadan önce alt-üst edilmelidir. İdeal olarak alınan örnekler üç saat içinde çalışılmalıdır, çünkü uzun süre beklemiş kanda bazı kan parametreleri değişebilmektedir. Lipemik, ikterik, hemolizli kan, anormal hemoglobinler,

mikrosit, şistosit, eritroblastlar, megakaryosit parçaları, trombosit kümeleri, trombosit satelittizmi, yüksek beyaz küre sayısı (WBC > 50.000/µl), lösemide tedavi altındaki hastalar ve bekletilmiş kan örneklerinin çalışılması sonucu TKS indekslerinde sapmalar görülebilmektedir.

4.3 Kan Sayımını Etkileyen Durumlar

Otomatik kan sayımı cihazları ne kadar doğru kalibre ve kontrol edilmiş olsalar da bazen hastanın kan örneğindeki özelliklerden etkilenerek yanlış ölçüm yapabilmektedir. En sık rastlanan ölçüm hatalarına neden olan durumlar ve sayım örnekleri aşağıda belirtilmiştir:

Soğuk aglütininler ve kriyoglobulinemi

Soğuk aglütininler; soğuk aglütininler insan eritrositlerini normal vücut sıcaklığından (37°C) daha düşük ısılarda aglütine eden IgM yapısında otoantikordlardır. Soğuk aglütininler oda ısısında eritrositlerin kümeleşmesine neden olduğundan eritrosit sayısı kan sayımı sırasında olduğundan daha düşük bulunur. Kümeleşen eritrositler MCV'nin yüksek ölçülmesine neden olur. Hesapla bulunan eritrosit indeksleri, özellikle MCHC yanlış çıkar.

Benzer bir etkiyle kriyoglobulinler, makroglobulinler, rulo formasyonunun varlığında da eritrosit sayısı düşük çıkabilir. Kriyoglobulinler, otomatik kan sayımı sonuçlarını etkileyerek lökosit ve trombosit sayılarının yüksek çıkmasına neden olurlar.

Lipemi ve ikter

Lipemik ve ikterik kanları santrifüjde çevirdikten sonra gözle kolaylıkla ayırmak mümkündür. Kan sayımında bulanıklıktan dolayı Hb yüksektir. Lipid partikülleri lökosit veya trombositlerle karışabilir. MCV olduğundan daha yüksek bulunur. Kan sayımının yanlış olduğu MCHC'nin normal bulunmamasından anlaşılır. Sayım yapılabilmesi için kan santrifüj edilerek hücrelerin üzerindeki plazma alınır ve yerine aynı hacimde kan sayımı cihazının sulandırma çözeltisi eklenir. Kan iyice karıştırıldıktan sonra sayım yapılır. Trombosit ve lökosit sayısı periferik yayma hazırlanarak da kontrol edilebilir.

Hemoliz

Hemoliz eritrositlerin herhangi bir sebepten parçalanarak içlerinde bulunan hemoglobinin plazmaya geçmesidir. Parçalanmış eritrositler kan sayımı cihazında sayılamadığından olduğundan daha düşük sayıda bulunur. Dolayısıyla HCT de olduğundan daha düşüktür. MCHC ise normalden daha yüksektir. Kan sayımı tüpü santrifüj edilerek plazmadaki hemoliz miktarı görülebilir. Kanın alımı sırasında hemoliz olması Hb miktarının yanlış ölçülmesine neden olmaz. Aşırı hemolizli örnekler diğer eritrosit parametreleri için tekrar alınarak sayılmalıdır.

Anormal hemoglobinler

Litik ajanlara dirençli eritrositler (hemoglobin S, C, F, üremi ve yenidoğan eritrositleri) optik saçılım ile sayım yapan cihazlarda problem olmaktadır. Lökosit sayısı ve hemoglobin miktarı yüksek bulunur.

Mikrosit ve şistositler

Küçük eritrositler (<50 fL) eritrosit histogramında yer almazlar, trombosit histogramına girebilirler. Bu durumda eritrosit sayısı düşüktür, daha önemlisi trombosit sayısı olduğundan daha yüksek bulunur (Resim 2). ÇK yaymalarında fragmentasyon görülmesi hastanın sağlığı (prognozu) açısından çok önemlidir.

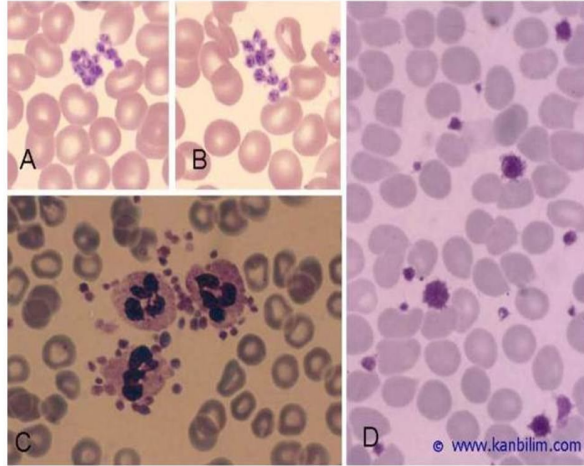
Olgun eritroblastlar ve megakaryosit parçaları

Ortokromatofil eritroblastlar ve megakaryosit çekirdeği parçaları impedansla lökosit sayımı sırasında lökosit olarak algılanarak lökosit sayısının yüksek bulunmasına (yalancı lökositöz) neden olabilir.

Trombosit kümeleri

EDTA'lı kan örneklerinde normalde trombositler küme oluşturmazlar. Normal kişilerde % 0,1 sıklığında karşılaşılan doğal antikorlar EDTA'lı ortamda trombositleri kümeleştirir. Trombositleri impedans yöntemiyle sayan cihazlar bu kümeleri, büyüklükleri nedeniyle, trombosit olarak algılayamaz (psödotrombositopeni), lökosit olarak sayar ve trombosit sayısı düşük çıkar. Parmaktan alınan kapiller kan ile hazırlanan periferik yayma ile trombosit kümeleri gözlenebilir. (şekil 36)

Nötrofil parçalı lökositlerin çevrelerine yapışmış trombositler (trombosit satellitizmi) bir diğer yalancı trombositopeni nedenidir.



Şekil 36: Esansiyel trombositemili bir hastadan parmak ucu kapiller kandan hazırlanmış periferik yaymada; A,B) Trombosit kümeleri, C) Trombosit satellitizmi, D) Makrotrombositler, Dev trombositler

Makrotrombositler, Dev trombositler: Dev trombositlerde, normal trombosit büyüklüğü 1-4 mikron arasında değişir. 6.5 mikrondan büyük olan trombositler dev trombosit olarak adlandırılır ve cihaz tarafından eritrosit olarak sayılabilir.

Normalden çok büyük trombositler myeloproliferatif hastalıklarda (özellikle esansiyel trombositemi) ve nadir herediter trombosit işlev bozukluklarında (Bernard-Soulier sendromu, May-Hegglin anomalisi, vd) görülür. (şekil 36)

Lökosit sayısı > 50 bin/ μ L

Lökosit sayısı > 50 bin/ μ L ise MCV ve Hct olduğundan daha yüksek bulunur. Kan sayımı sonucunda MCHC'nin normalden düşük olduğu görülür. Lökosit sayısının fazla olması Hb ölçümünde bulanıklıktan dolayı artışa neden olabilir. Bu durumda manuel Hb ölçümü yapılabilir. Bulanıklığı önlemek için lökositler santrifüj ile çöktürülür, sonra fotometrede okuma işlemi yapılır.

Bekletilmiş kan

İdeal olarak EDTA'lı kan örnekleri üç saat içinde sayılmalıdır. Kan bekletildikçe eritrositler şişebilir (MCV artar), trombositler bozulur ve sayıları düşer. Lökositler EDTA içinde çabuk bozulur. Çevre kanı yaymaları bir saat içinde hazırlanmalıdır.

Kan sayım cihazlarını etkileyen durumlar, etkilenen parametreler tablo 22'de özetlenmiştir (38).

Tablo 22: Kan sayım cihazlarını etkileyen durumlar, etkilenen parametreler

Durum	RBC	Hb	Hct	MCV	MCH	MCHC	WBC	PLT	MPV
Eritrosit parçacıkları <36 fl	D	Y	D	D	Y	Y			
Eritrosit parçacıkları <20 fl								Y	
WBC> 50.000/µl	Y	D	Y	Y	D	D			
Soğuk aglutininer	D		D	Y	Y	Y			
Hiperglisemi			Y	Y		D			
Trombosit kümeleri,							Y	D	
Dev trombositler	Y		Y	D			Y	D	
Trombosit satellitizmi							Y	D	
Çekirdekli eritrositler							Y		
Mikrositer eritrositler	D		D	D					
Kriyoproteinemi		Y	Y	D			Y	Y	
Hiperbillürbinemi					Y				
Lipemi					Y	Y			
Bekletilmiş kan örneği				Y				D	Y
Hemolizli kan	D	Y	D	D		Y			
Blast parçacıkları							Y	Y	
Lökosit parçacıkları							D	Y	
Anormal Hb (HbS,HbC,HbF)		Y					Y		

D: Düşük; Y: Yüksek.

4.4 Tam Kan Sayımı Parametreleri

4.4.1 Eritrosit sayısı (RBC: Red Blood Cell = Alyuvar)

Eritrosit sayımında manuel sayımda hata payı yüksek olduğundan otomatize yöntemlerle saymak gerekir. Belirgin lökositoz varlığında sayımda hata olabilir. Soğuk aglütininler, kriyoglobulinler, makroglobulinler, rulo formasyonunun varlığında da eritrosit sayısı düşük çıkabilir. Eritrosit parçacıkları veya mikrositik eritrositler cihaz tarafından algılanamayabilir. Dev trombositlerde, cihaz tarafından eritrosit olarak sayılabilir. Yanlış yüksek eritrosit sayımına neden olabilir.

Normal Değerler:

- Erkeklerde:5,1-5,7 milyon/ mm³
- Kadında:4,2-5,4 milyon /mm³'dür

Eritrosit sayısını arttıran sebepler: (polisitemi)

Yüksek irtifa, sigara, hava kirliliği, bazı akciğer ve kalp hastalıkları, koah, kalp yetmezliği, eritrosit yapımında bozukluk.

Eritrosit sayısını azaltan sebepler

Kan kaybı, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği, kan yıkımının arttığı hastalıklar, kan yapımının bozuk olduğu kan hastalıkları, akdeniz anemisi, hemoglobinopatiler, demir eksikliği, demir emilmesinin bozulduğu hastalıklar, kemik iliğini ilgilendiren hastalıklar ve tümörler, zehirlenmeler.

4.4.2 Hematokrit (HCT)

Hematokrit, bir örnekte eritrositlerin hacminin toplam kan hacmine oranıdır. Yani kanın taşıdığı eritrosit oranını belirleyen bir ölçüm olup % (volüm/volüm) olarak ifade edilir. Kan sayım cihazlarında Hct direkt olarak ölçülmez, mean korpüsküler eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit sayısından (RBC);

Hct=RBC x MCV/10 formülü ile hesaplanır.

Kriyopresipitat, dev trombositler, lökosit sayısı $> 50 \times 10^9 /L$ ve hiperglisemi (>600 mg/dl) varlığında hatalı yüksek Hct değerleri görülebilir. Otoaglitünasyon, invitro hemoliz, mikrositik eritrositler nedeni ile hematokrit hatalı düşük ölçülebilir.

Hematokrit normal değerleri, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Ayrıca deniz seviyesinden yüksek bölgelerde yaşayanlarda hematokrit daha yüksektir. Venöz kanla yapılan hematokrit değeri, kapiller kanla yapılandan biraz yüksek bulunur.

Sağlıklı bir erişkin kadında hematokrit değeri $\% 42\pm5$, erkekte $\% 47\pm7$ 'dir.

Hematokritin azaldığı ve arttığı durumlar

Hematokrit miktarı, anemilerde düşer. Polisitemilerde, konjenital kalp hastalıklarında ve dehidratasyonda yükselir.

4.4.3 Total Hemoglobin (Hb)

Kandaki toplam hemoglobin miktarını gösterir.

Hemoglobin Tayini: Hemoglobin (Hb), oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin şeklinde olan tüm hemoglobinin stabil Hb derivativesi olan syanmethemoglobin haline çevrilmesi ve fotometrede 540 nm'de absorbansın okunması ile tayin edilir. Bu amaçla kan örneği Drabkin solüsyonu (potasyum ferrisyanid, potasyumsyanid) ile karıştırılır. Hb tayin hatası dilüsyondan veya renk yoğunluğu ölçümünden kaynaklanabileceği gibi yüksek konsantrasyonda paraprotein ve lipid varlığı, periferde normoblastların varlığı Hb değerinin yüksek okunmasına neden olur. Pıhtılaşma ve sulfahemoglobinemi nedeni ile hemoglobin hatalı düşük ölçülür.

Sferositoz gibi membran defekti hastalıklarında, karboksi hemoglobin>10, kriyoproteinler, invivo hemoliz, heparin kullanımı, paraproteinemi, lökosit sayısı $>50 \times 10^9/L$, hiperbilirubinemi orak hücreli anemi ve lipemik kan örneklerin de yanlış olarak total Hb değerleri yükselir.

Normal hemoglobin konsantrasyonu yüksek rakımlarda (Solunan O₂ içeriği daha düşüktür) deniz yüzeyine göre daha yüksektir. Erkeklerde puberteden sonra yüksek androjen düzeyleri eritrosit yapımını arttırdığı için Hb düzeyleri daha yüksek bulunur(16).

Normal değerler:

- Erişkin bayanlarda: 14 ± 2 gr/dl
- Erişkin erkeklerde: 16 ± 2 gr/dl

Bu konuda farklı kaynaklarda farklı rakamlarla karşılaşabiliyoruz. Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hemoglobin değerinin erkeklerde 13 gr/dl, kadınlarda 12 gr/dl altında olması anemi olarak tanımlanmıştır.

4.4.4 Eritrosit İndeksleri

Eritrositlerin büyüklüğünü ve hemoglobin miktarını belirtir. Anemi tiplerinin ayırıcı tanısında yardımcıdır. Anemilerin; hipokrom, normokrom, mikrositer, makrositer ya da normositer tipte olup olmadığı eritrosit indekslerinin hesaplanması ile ortaya çıkarılır.

A. MCV (Mean Corpuscular Volume: Ortalama Eritrosit Hacmi- OEH)

MCV eritrositlerin ortalama hacimlerini gösterir. Anemi sınıflandırılmasında en faydalı olan parametredir. Erişkinlerde normal değeri 88.0 (80.0–96.1) fentolitredir (fL)(42).

Otomatize yöntemlerde doğru bir şekilde ölçülürken, eritrosit ve Hct değeri bilinen bir kişide MCV: $Hct \times 1000 / \text{Eritrosit sayısı}$ formülü ile hesaplanabilir.

Soğuk aglutinin hastalığında, kümeleşen eritrositler varlığında hatalı yanlış yüksek değerlere rastlanabileceği gibi belirgin hiperglisemililerde (kan şekeri > 600 mg/dl) eritrositlerin şişmesi nedeniyle yanlış yüksek değerler görülebilir.

MCV'nin arttığı durumlar

Megaloblastik anemi, makrositik anemi, kronik amfizem ve kronik bronşit, hipotiroidizm, karaciğer hastalıkları ve ağır alkolizmde MCV artar. Eritrositler yeni doğanda makrosittir; altı hafta sonra erişkindeki gibi olur. Anemi ve MCV yüksekliğinde megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar düşünülmelidir.

MCV'nin azaldığı durumlar

Demir eksikliği anemisi, idiopatik hipokrom anemi, kronik kanama anemileri ve gebelik anemisinde MCV düşer.

Anemi ve MCV düşüklüğünde hipokrom ve mikrositer anemiler akla gelir. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri görülür.

B. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin: Ortalama Eritrosit Hemoglobini- OEHb)

Eritrositlerin içerdiği ortalama hemoglobin miktarını verir. Normal değeri 30.4 (27.5–33.2) pikogramdır(pg). Mikrositik eritrositlerin taşıdığı hemoglobin miktarı da az olacağından MCV ile paralel seyrederek.

MCH: $Hb \times 10 / \text{Eritrosit sayısı}$ formülü ile hesaplanabilir. Pikogram ile ifade edilir.

Ortalama eritrosit hemoglobinin arttığı durumlar

Pernisiyöz anemi ve makrositer gebelik anemisi gibi megalositer anemiler, protein eksikliği anemisi, sferositoz ve folik asit antagonistleri ile tedavi durumlarında MCH artar.

Ortalama eritrosit volümünün azaldığı durumlar

Primer demir eksikliği anemisi, kanama anemileri, idiopatik hipokrom anemi ve gebelik anemisinde MCH azalır.

C. MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu- OEHK)

Hb miktarı ile bu Hb'i taşıyan eritrosit kütlesi arasındaki oranı belirtir. 1 dL eritrosite düşen Hb miktarını gram (g) cinsinden verir.

MCHC (%): $Hb \times 100 / Hct$ formülü ile hesaplanabilir.

Normal değeri: 34.4 (33.4–35.5) gr/dL'dir

Başka bir deyişle MCHC; eritrositlerdeki hemoglobin miktarının yüzde olarak ifadesidir. Bir eritrosit büyüklüğü ne olursa olsun içindeki hemoglobin miktarı %30-38 arasındadır. MCHC bu özelliğinden faydalanılarak kan sayımı cihazlarında kontrol parametresi olarak kullanılır. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu; %32-38 gr arasında ise normokromi, < %32 gr ise hipokromi düşünülür. Genellikle % 38 gr'dan yüksek değerlere rastlanmaz, yani hiperkromi yoktur. Çünkü hemoglobin miktarı arttıkça hücre hacmi de büyür ve dolayısıyla hematokrit değeri de büyür ve oran bozulmaz. Ancak ileri derecede sferositoz olan durumlarda normal değeri aşabilir. Herediter sferositozda MCHC yükselir.

MCHC'nin arttığı durumlar

Şiddetli ishal, durdurulamayan kusmalar gibi uzun süren dehidratasyon, Herediter sferositoz, Homozigot orak hücre anemisi, HBC hastalığında MCHC artar.

MCHC'nin azaldığı durumlar

Demir eksikliği anemisi, konjenital hemolitik anemiler, kanama anemisi, gebelik hidremisi ve su zehirlenmesinde MCHC azalır.

4.4.5 Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

RDW, MCV dağılım histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değerdir.

Eritrosit büyüklüklerinin dağılım genişliğini (anisositoz) verir. RDW-CV (coefficient variation) ve RDW-SD (standart deviation) olarak iki şekilde ifade edilebilir. Örnekteki eritrositlerin eritrosit volüm heterojenitesini ortaya koyar. Mikrositer anemili bazı hastalarda demir eksikliği anemisi ile talasemi ayırımında yardımcı olabilir.

Normal değeri, %11-14 arasındadır, >14 ise anizositoz demir eksikliği anemisi, <11 ise talasemiye düşündürür.

Demir eksikliği anemisi – talasemi minör ayırıcı tanısı:

Yüksek RDW, normal-düşük MCV --- DEA

Çoğunlukla Normal RDW, düşük MCV--- talasemi minör

4.4.6 Trombositler (Plateletler)

Kan sayım cihazlarında trombositler; empedans yöntemi veya optik scatter yöntemi ile sayılırlar. Büyüklük:1-2 μ m (genç trombositler daha büyüktür)(41).

Kan sayımında trombosit değerindeki hatalı sonuçların nedenleri: Kan alınması sırasındaki trombosit aktivasyonu (tüpte pıhtı) oluşması, kanın bekletilmesinde trombosit sayısı düşer. Megatrombositlerin cihazda sayılamaması, trombositlerin satellitizimi, EDTA ya bağlı in-vitro trombosit aglütinasyonu, abciximab, eptifibatide, tirofiban gibi ilaçlar kullanıldığında, trombosit glikoproteinlerine monoklonal antikörlerin bağlanması durumlarında trombosit sayısı düşük çıkar.

Eritrosit parçacıkları eritrosit parçacıkları (<20 fL), nötrofil ve blast parçacıkları cihaz tarafından trombosit olarak algılanabileceğinden trombosit sayısı yüksek çıkar.

Trombosit kümeleri: EDTA'nın neden olduğu artefaktır.

Trombositler için normal sınır aralıkları: 150 000 - 450 000/ mm³

4.4.7 Trombosit indeksleri

A.Trombosit yüzdesi(PCT):

Kan sayım cihazlarında MPV ve trombosit sayımlarından elde edilen değerler kullanılarak hesaplanır.

$$PCT(\%)= (PLTXMPV)/10$$

Normal sınır aralığı:% 0.1—0.41 dir.

B. Ortalama trombosit hacmi(MPV):

MPV trombosit indeksleri içinde en yaygın kullanılanıdır. MPV testi trombositlerin boyutlarının göstergesidir.

MPV normal değerler: Ortalama 7.4 –12 fl (femtolitre, µm³.)

MPV değerinde artış demek trombositlerin çaplarının artmış (daha büyük) olması demektir. MPV artışı kemik iliğinin yeni trombosit sentezini artırdığını gösterir. Böylece daha büyük, genç ve daha fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV artmış bulunur. MPV testi genellikle trombositopeni (trombosit azlığı) ayırıcı tanısında istenir.

MPV yüksekliği görülen durumlar:

- ITP (idiyopatik trombositopenik purpura)
- Bernard-Soulier Hastalığı
- May-Hegglin Anomalisi (Doğuştan büyük trombositler mevcuttur)
- Sepsislere bağlı trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma
- Prostetik kalp kapakçığı varlığı
- Miyeloproliferatif hastalıklar, AML ve KML
- Büyük kanamalar
- Trombotik trombositopenik purpura
- Splenektomi
- Vaskulitler
- Megaloblastik anemi

MPV düşüklüğü görülen durumlar:

- Trombositler normalden küçüktür.
- Wiskott-Aldrich sendromu (X'e bağlı gecen, mikrotrombositler ve trombositopeni, egzema, tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmün olaylar ve malignite insidansının artışı ile seyreden bir primer immün yetersizlik sendromudur. Trombositler küçük olduğundan kanamaya meyil artmıştır.)
- Aplastik anemi (Kemik iliğinde tüm kan hücrelerinin sentezi azalır, durur)
- Trombositopeni-absent radii sendromu (TAR Syndrome, trombosit sayısı düşük ve kolda radius kemiği yoktur)
- Storage Pool hastalığı (Trombositlerde granül ve fonksiyon defekti sonucu kanama riskinde artış ve kanama problemleri)

** MPV yüksekliği koroner kalp hastalığı ve felç riskini artırır çünkü genç trombositler hem daha büyüktür hem de agregasyon (birleşme) gücü daha fazladır, böylece damarlar daha kolay tıkanabilir (45).

C. Trombosit dağılım aralığı (PDW)

Trombosit histogramından hesaplanır. Genç trombositler büyük olurken yaşlı trombositler daha küçük olmaktadır. ITP ve aşırı trombosit tüketiminde yapım arttığından trombositlerin hacimleri de artmaktadır.

4.4.8 Lökosit Sayısı (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil sayıları ölçümü)

Total lökosit sayısı tam kandaki eritrositler lizise uğratıldıktan sonra sayılır. Bu lizis yapıcı ajandan eritrositleri parçaladıktan sonra TKS cihazın da tespit edilebilir. Kan sayım cihazlarında WBC sayımı aynen RBC sayımı gibi elektriksel direnç değişimi esasına göre yapılır. Gelişmiş kan sayım cihazlarında WBC alt hücre gruplarının sayımında lazer ışık dağılımı yöntemi elektriksel direnç değişimi yöntemi ile birlikte kullanılmaktadır (40).

Eritrosit stroması kalmaması beklenmektedir. Lökosit sayımı sırasında normal trombositlerinde sayım dışında kalması gereklidir ancak dev trombositler sayılmaktadır. Bazı çekirdekli hücreler veya çekirdekli eritroid seri hücreleri lökositler içinde sayılır. Bu durum da total lökosit sayısı yüksek saptanacaktır. Düşük lökosit sayısı bazen beyaz küre aglutinasyonu sonucu oluşabilir. Yüksek lökosit sayısı eritrositlerin yeterince lizise uğratılmaması sonucu (örn.yeni doğanlarda), üremi, HbC veya HbS'de görülebilir.

Lökosit formülü veren cihazlarda nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit ve monosit olarak ayrılabilir. Ayrıca büyük immatür hücreler (blast ve immatüre granülosit) ve atipik lenfositler(küçük blastlar) ayırımı yapabilmektedir. Otomatik TKS cihazları periferik yayma incelemeyen farklı bir şekil de hücre karakteristiğini ve hücre tipini inceleyebilmektedir. Örneğin polarize ışıkla eozinofillerdeki granüllerin yeteneğini, sola kaymayı veya immatür granülosit çekirdeklerindeki azalmış ışık dağılımı ile blastları tespit etmek mümkün olmaktadır. Çalışmalarına Mean peroksidaz aktivite indeksi (MPXI) ilave edilmiş cihazlarda; artmış indeks; enfeksiyonlar, bazı myelodisplaziler, lösemilerde, AIDS ve megaloblastik anemilerde izlenmektedir. Azalmış MPXI kalıtsal veya edinsel Nötrofil peroksidaz eksikliğinde izlenebilmektedir.

Kriyoproteinler, heparin, paraproteinler, çekirdekli eritrositle, trombosit kümeleşmesi, tamamlanmamış hemoliz lökositlerin hatalı yüksek ölçümüne neden olabilir. Pıhtılaşma, ezilmiş hücreler (basket hücreleri), üremi, immun baskılayıcı ilaçlar lökositlerin hatalı düşük ölçümüne yol açabilir.

Lökosit formülünün normal olmadığı durumlarda periferik yayma yapılarak değerlendirilmesi gereklidir.

Lökosit değerlerinin arttığı ve azaldığı durumlar, normal lökosit sayıları yukarıda lökopeni bölümünde ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Kasım 2011 - Ocak 2013 tarihleri arasında; Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hasta yakınları, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezine donör olmak için başvuran kişiler, Manisa SGK İl Müdürlüğü çalışanları, Vestel A.Ş çalışanları, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Hemşirelik Yüksekokul öğrencileri, Manisa Vakıf İşhanında çalışanlar (özel işyeri olan avukatlar, serbest muhasebeci ve mali müşavir olarak çalışanlar, noter çalışanları), Manisa TEDAŞ, DSİ çalışanları, C.B.Ü.T.F. Genel Dahiliye polikliniğine genel kontrol (check-up) amaçlı başvuran sağlıklı erişkinlerden bilinen hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı olmayan ve çalışmaya alındığı süreden önce 15 gün içerisinde herhangi bir ilaç tedavisi almamış, ailede bilinen kalıtsal kan hastalığı olmayan, 18 yaş üzeri ve 70 yaş altı, 562 erkek ve 813 kadın olmak üzere toplam 1375 kişi, gönüllü olmak şartıyla çalışmaya alındı. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatıldı. Gönüllü olmaya karar veren ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan sağlıklı erişkinler (tablo 22'de dışlama kriterleri gösterilmiştir), hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna imzaları alındı. Gönüllülerin özgeçmişi sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden, venöz kandan ICSH'nin 1982'de önerdiği biçimde EDTA tüpüne 2 ml ve düz tüpe 5 ml olmak üzere vakutainer sistem ile alınan kan örnekleri toplandı. Örnekler sabah 8.30 - 14.00 arasında toplandı. Toplanan örnekler aynı gün en geç 2 saat içinde hastanemiz laboratuvarında çalışıldı.

Tablo 22: Hasta seçiminde dışlama kriterleri
18 yaş altı, 70 yaş üstü kişiler
Bilinen kronik hastalığı olan kişiler
Son 15 gün içerisinde ilaç kullanımı olan kişiler
Çalışmaya onam vermeyen kişiler
Ailesinde ve kendisinde bilinen kalıtsal kan hastalığı olan kişiler
Gebeler
Anamnez ve fizik muayenede patolojik bulgu saptanmayan kişiler

Kullanılan Araç Ve Gereçler

Tüm gönüllüler için hemogram, vitamin B12, folik asit, ferritin testleri çalışıldı.

1-Kan Sayım Cihazı:

Mindry BC-6800 marka cihaz ile ETDA'lı tüplere alınan kandan hemogram çalışıldı.

Çalışmaya katılan bütün bireyler için hemogramda çalışılan parametreler; lökosit sayısı (WBC), eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit sayısı (PLT), trombosit yüzdesi(PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama hemoglobin değeri (MCH), ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve nötrofil (Nöt), eozinofil (Eoz), bazofil (Baz), lenfosit (Len), monosit (Mon) kandaki yüzde değerleri ve sayıları çalışılmıştır.

2- Hormon Analizatörü:

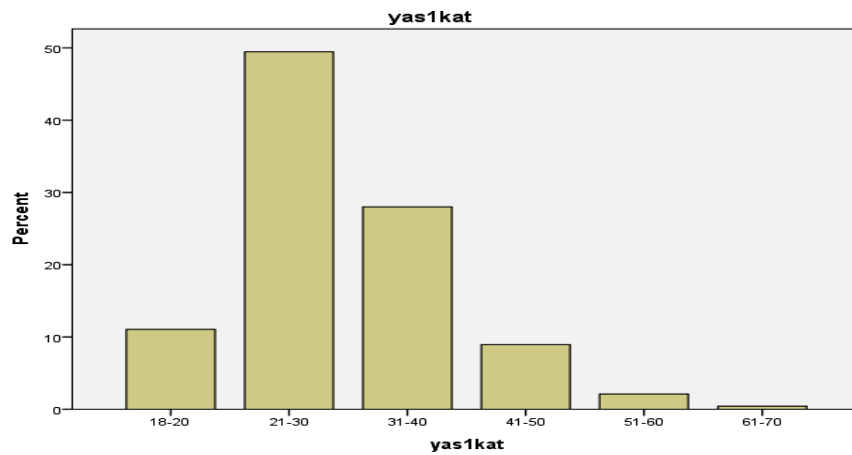
Çalışmaya katılan bütün bireyler için düz tüpe alınan kandan ferritin, vitamin B12 ve folik asit değerleri DXI-800 Beckman Coulter marka cihaz ile Beckman Coulter Synchron Systems kiti kullanılarak çalışıldı.

562 erkek ve 813 kadın olmak üzere toplam 1375 kişi çalışmaya alındı. Çalışmada 18-30 yaş arası 832 (%60.5), 31-50 yaş arası 508 (%37) kişi, 51-70 yaş arası 35 (%2.5) kişi bulunmaktadır. Çalışmaya katılan kadınların menapoz durumları soruldu. Buna göre; çalışmaya katılan kadınların 53'ü (%6.5) menapozda idi.

Yaşlara göre dağılım tablo 23'de gösterilmektedir ve 18-20y, 21-30y, 31-40y, 41-50y, 51-60y, 61-70y yaşlara göre frekans dağılımı grafik 1'de gösterilmektedir.

Tablo 23: Yaşlara göre frekans dağılımları

Yaş aralıkları	Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
18-20	152	11,1	11,1
21-30	680	49,5	60,5
31-40	385	28,0	88,5
41-50	123	8,9	97,5
51-60	29	2,1	99,6
61-70	6	0,4	100,0
Total	1375	100,0	



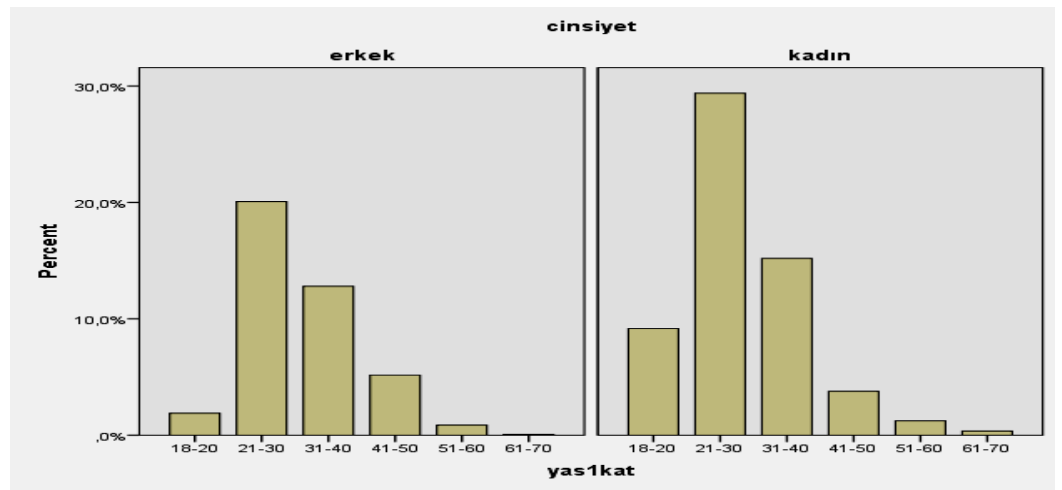
Grafik 1: Yaşlara göre frekans dağılım grafiği

Kadın ve erkeklerin yaşlara göre dağılımı tablo 24'de gösterilmektedir ve 18-20y, 21-30y, 31-40y, 41-50y, 51-60y, 61-70y yaşlara göre frekans dağılımı grafik 2'de gösterilmektedir.

Tablo 24: Cinsiyet ve yaşlara göre dağılım

Cinsiyet		Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
Kadın	18-20	126	15,5	15,5
	21-30	404	49,7	65,2
	31-40	209	25,7	90,9
	41-50	52	6,4	97,3
	51-60	17	2,1	99,4
	61-70	5	,6	100,0
	Total	813	100,0	

erkek	18-20	26	4,6	4,6
	21-30	276	49,1	53,7
	31-40	176	31,3	85,1
	41-50	71	12,6	97,7
	51-60	12	2,1	99,8
	61-70	1	,2	100,0
	Total	562	100,0	



Grafik 2: Yaş ve cinsiyetlere göre frekans dağılım grafiği

Çalışmaya katılanların doğum yeri ve kaç yıldır Manisa'da oturdukları sorgulandı ve doğum yerleri plaka kodlarına göre kayıt edildi. Buna göre çalışmaya katılan 686 (%49.5) kişi manisa doğumlu idi. Tablo 25'da doğum yerlerine göre frekans dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 25: Çalışmaya katılanların Doğum yerleri il plaka kodlarına göre

Doğum Yeri il Plaka Kodu	Frekans	Persentil	Doğum Yeri il Plaka Kodu	Frekans	Persentil	Doğum Yeri il Plaka Kodu	Frekans	Persentil
Yurtdışı	26	1,9	27	9	,7	54	4	,3
1	20	1,5	28	2	,1	55	8	,6
3	14	1,0	29	2	,1	56	1	,1
4	7	,5	31	4	,3	57	2	,1
6	19	1,4	32	2	,1	58	4	,3
7	8	,6	33	12	,9	59	3	,2
8	2	,1	34	10	,7	60	5	,4
9	14	1,0	35	205	14,9	61	3	,2
10	61	4,4	36	19	1,4	62	1	,1
11	1	,1	37	1	,1	63	5	,4
12	2	,1	38	1	,1	64	17	1,2
13	5	,4	40	3	,2	65	2	,1
14	1	,1	41	3	,2	66	5	,4
15	1	,1	42	16	1,2	67	6	,4
16	17	1,2	43	19	1,4	68	1	,1
17	6	,4	44	8	,6	70	3	,2
18	3	,2	45	686	49,9	72	7	,5
19	2	,1	46	4	,3	73	1	,1
20	6	,4	47	8	,6	75	2	,1
21	6	,4	48	4	,3	76	1	,1
22	2	,1	49	8	,6	77	1	,1
23	4	,3	50	1	,1	79	1	,1
24	5	,4	51	3	,2	80	1	,1
25	22	1,6	52	2	,1			
26	4	,3	53	1	,1			

Tüm grubun doğum yerlerine göre dağılımı

Tüm grupta doğum yerlerine göre bakıldığında: 800'ü (%58,2) il merkezi, 463'ü (%33,7) ilçe merkezi, 69'u (%5) kasaba, 17'si (%1,2) köy, 26'sı (1,9) yurt dışı doğumlu idi.(Tablo 26)

Tablo 26: Tüm grubun doğum yerlerine göre dağılımı

	Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
İl Merkezi	800	58,2	58,2
İlçe Merkezi	463	33,7	91,9
Kasaba	69	5,0	96,9
Köy	17	1,2	98,1
Yurt Dışı	26	1,9	100,0
Total	1375	100,0	

Tüm grupta doğum yerlerine göre bakıldığında erkeklerin: 321'i (%57,1) il merkezi, 206'sı (%36,7) ilçe merkezi, 22'si (%3,9) kasaba, 7'si (%1,2) köy, 6'sı (%1,1) yurt dışı doğumlu idi. (Tablo 27)

Tablo 27: Erkek Doğum yerlerine göre dağılımı

	Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
İl Merkezi	321	57,1	57,1
İlçe Merkezi	206	36,7	93,8
Kasaba	22	3,9	97,7
Köy	7	1,2	98,9
Yurt Dışı	6	1,1	100,0
Total	562	100,0	

Tüm grupta doğum yerlerine göre bakıldığında kadınların: 479'u (%58,9) il merkezi, 257'si (%31,6) ilçe merkezi, 47'si (%5,8) kasaba, 10'u (%1,2) köy, 20'si (2,5) yurt dışı doğumlu idi. (Tablo 28)

Tablo 28: Kadın Doğum yerlerine göre dağılımı

	Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
İl Merkezi	479	58,9	58,9
İlçe Merkezi	257	31,6	90,5
Kasaba	47	5,8	96,3
Köy	10	1,2	97,5
Yurt Dışı	20	2,5	100,0
Total	813	100,0	

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra hematokrit düzeylerinin değerlendirilmesinde ise Ki kare test kullanıldı. Student T testi iki grup için kullanılarak cinsiyete bağlı değerler karşılaştırılmıştır. Grupların hemogram değerlerinin farklılıklarının anlamlılık testlerinin karşılaştırılmasında oneway anova testi, posthoc testl, tukey testi kullanıldı. Sonuçlar, $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

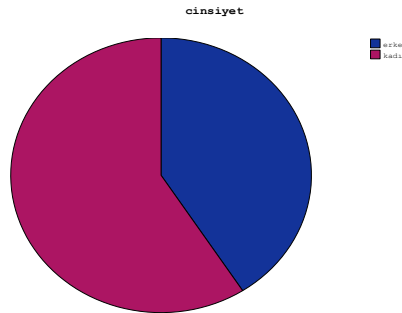
6. BULGULAR

Yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya 562 erkek ve 813 kadın toplamda 1375 kişi katılmıştır.(grafik 3) (tablo29) Tüm gönüllülerin yaş ortalaması 29.61 ± 8.6 idi (medyan:28). Kadınlarda ortalama yaş ortalaması 28.65 ± 8.52 (medyan:27), erkeklerde yaş ortalaması 30.99 ± 8.53 (medyan:27) idi. Kadınların yaşları 18-64 yaşlar arasında, erkekler 18-70 yaşlar arasında dağılım göstermekteydi. (Tablo 30) Çalışmaya katılan bütün olgularda hemogram parametreleri ve B12, folik asit ve ferritin düzeyleri sonuçları incelendi. B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük olan bireyler çıkarıldığında geriye kalan 351 erkek ve 363 kadın olmak üzere toplamda 714 kişinin hemogram parametreleri değerlendirmeye alındı.

Tablo 29:Tüm grubun cinsiyetlere göre dağılımı

	Frekans	Persentil	Kümülatif persentil
Erkek	562	40,9	40,9
Kadın	813	59,1	100,0
Toplam	1375	100,0	



Grafik 3: Tüm grubun cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 30:Çalışmaya katılanların cinsiyetlere göre yaş ortalamaları

	Tüm grupta			B12, folik asit, ferritin düşüklüğü olmayan grup		
	Kadınların yaşları	Erkeklerin yaşları	Toplam	Kadınların yaşları	Erkeklerin yaşları	Toplam
N	813	562	1375	363	351	714
Mean	28,65	30,99	29,61	28,69	30,94	29,80
Median	27,00	30,00	28,00	26,00	30,00	28,00
Std. Sapma	8,526	8,537	8,605	9,241	8,705	9,045
Range	46	52	52	46	52	52
Minimum	18	18	18	18	18	18
Maximum	64	70	70	64	70	70

Çalışmamıza, hiçbir şikayeti olmayan ve fizik muayene bulgusu normal olan bireyler alınmasına rağmen sık görülen anemi nedenlerinden olan B12, folik asit eksikliği ve ferritin düzeyi düşüklüğü olan bireyler mevcuttu. Bu bireylerin verileri gruptan çıkartılması yoluyla geri kalan sağlıklı grubun verileri ile ortalama hemogram değerleri elde edilmesi planlandı. Buna dayanarak; B12, folik asit ve ferritin alt sınır düzeyleri referans değeri olarak, hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı referans değerleri dikkate alındı. Hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı referans değerleri; her iki cinsiyet için B12 için alt sınır 126 pg/ml, Folik asit için 3 ng/ml olarak verilmiştir. Ferritin için ise, cinsiyetlere göre laboratuvarımızın referans alt sınırı ayrı olarak verilmekteydi. Buna göre, ferritin alt sınır referans değeri; kadınlar için 11 ng/ml, erkekler için 23,9 ng/ml olarak verilmekteydi. Bu verilere dayanarak B12, folik asit eksikliği ve ferritin düşüklüğü olanlar tablo 28, 29, 30, 31’de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınmak istenen erkek bireylerde B12, folik asit, ferritin eksikliği sırasıyla 114 (%20,3), 22 (%3,9), 121 (%21,5) kişide saptandı ve bu bireyler çalışmaya alınmadı. (tablo 31, 32, 33)

Çalışmaya alınmak istenen kadın bireylerde ise, B12, folik asit, ferritin eksikliği sırasıyla 144 (%17,7), 12 (%1,5), 370 (%45,5) saptandı ve bu bireyler çalışmaya alınmadı. (tablo 31, 32, 33)

Tablo 31: Tüm grupta B12 eksikliği saptananlar

Cinsiyet		Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
Erkek	Normal	448	79,7	79,7
	Vit B12 Eksik	114	20,3	100,0
	Total	562	100,0	
Kadın	Normal	669	82,3	82,3
	Vit B12 Eksik	144	17,7	100,0
	Total	813	100,0	

Tablo 32: Tüm grupta folik asit eksikliği saptananlar

Cinsiyet		Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
Erkek	Normal	540	96,1	96,1
	Folik asit Eksik	22	3,9	100,0
	Total	562	100,0	
Kadın	Normal	801	98,5	98,5
	Folik asit Eksik	12	1,5	100,0
	Total	813	100,0	

Tablo 33: Tüm grupta ferritin düşüklüğü saptananlar

Cinsiyet		Frekans	Persentil	Kümülatif Persentil
Erkek	Ferritin eksik değil	441	78,5	78,5
	Ferritin eksik	121	21,5	100,0
	Total	562	100,0	
Kadın	Ferritin eksik değil	443	54,5	54,5
	Ferritin eksik	370	45,5	100,0
	Total	813	100,0	

Tüm grupta, kadınlarda 813 kişiden 450 (%55)'sinde, erkeklerde ise 562 kişiden 211 (%37,5)'inde B12, folik asit ve ferritin düzeylerinden en az birinde düşüklük saptanmıştır.

B12, folik asit ve ferritinden en az birinde eksiklik saptanan bireyler çıkarıldığında, 363'ü kadın, 351 erkek olmak üzere toplam 714 kişi bulunmaktaydı. (tablo 30) Çalışmamızda da esas olarak vitamin B12, ferritin ve folik asit düşüklüğü olanlar çıkarılarak sağlıklı kabul edilen grupta hemogram parametreleri ortalamalarının hesaplanması verilmiştir.

Tüm grupta hemogram değerleri

B12, folik asit ve ferritin düzeyine bakılmaksızın tüm grubun ortalama hemogram düzeyleri değerlendirildi. 1375 kişinin ortalama B12 düzeyi; $192,9 \pm 101,8$ (medyan: 171, %95 GA: 69,4-433), folik asit düzeyi; $7,1 \pm 3,5$ (medyan: 6,3, %95 GA:3-17,38), ferritin düzeyi; $29,3 \pm 29,9$ (medyan: 19,3, %95 GA: 2,8-104,78) olarak bulundu.

Tüm grupta ortalama RBC; $4,6 \pm 0,495$ (medyan: 4,57, %95 GA: 3,74-5,62) $\times 10^{12}/L$, Hb; $13,66 \pm 1,772$ (medyan:13,6, %95 GA: 10,14-16,9) gr/dl, Hct(%); $40,1 \pm 4,816$ (medyan: 40, %95 GA: 30,74-49,2), PLT; $249 \pm 58,5$ (medyan: 244, %95 GA: 147-376,6) $\times 10^9/L$, PCT (%); $0,239 \pm 0,051$ (medyan:0,235, %95 GA: 0,152-0,361), MCV; $87,2 \pm 6,326$ (medyan: 88,1, %95 GA: 69,8-97) fl, MCH; $29,7 \pm 2,627$ (medyan: 30,1, %95 GA: 22,5-33,5) pg, MCHC; $34 \pm 1,124$ (medyan: 34,1, %95 GA: 31,3 -35,9) gr/dl, RDW; $13,8 \pm 1,749$ (medyan:13,3, %95 GA:12,1-18,6) fl, MPV; $9,8 \pm 1,213$ (medyan: 9,7, %95 GA: 7,8–12,5), PDW; $16,3 \pm 0,569$ (medyan: 16,2, %95 GA: 15,4 – 17,6) olarak bulundu.(tablo 37,38)

Tablo 37: Tüm grupta RBC, Hb, Hct, PCT, MCV, MCH değerlerinin dağılımı

	RBC	Hb	Hct	PLT	PCT	MCV	MCH
	1375	1375	1375	1375	1375	1375	1375
Mean	4,6	13,66	40,1	249	0,239	87,2	29,7
Median	4,57	13,6	40,0	244	0,235	88,1	30,1
Std. Sapma	0,495	1,772	4,816	58,5	0,0519	6,326	2,627
Minimum	3,36	7,4	24	75	0,080	59,8	18,3
Maximum	6,79	18	53,1	487	0,437	113	41,7
Persentil							
2,5	3,74	10,14	30,74	147	0,152	69,8	22,5
5	3,85	10,9	32,5	163	0,164	74,9	22,4
95	5,47	16,42	47,9	348	0,336	95,7	32,9
97,5	5,62	16,9	49,2	376,6	0,361	97	33,5

Tablo 38: Tüm grupta RDW, MPV, MCHC, PDW değerlerinin dağılımı

	RDW	MPV	MCHC	PDW
N	1375	1375	1375	1375
Mean	13,8	9,8	34	16,3
Median	13,3	9,7	34,1	16,2
Std. Deviation	1,749	1,213	1,124	,5698
Minimum	11,5	6,3	28,8	14,1
Maximum	29,1	16,1	41,4	19,3
Percentiles				
2,5	12,1	7,8	31,3	15,4
5	12,2	8	32	15,5
95	17	11,9	35,7	17,3
97,5	18,6	12,5	35,9	17,6

Lökositler değerlerine bakıldığında; ortalama WBC;7.781±1.898 (medyan:7.500, %95 GA:4.636-12.000) x10⁶/L, nötrofil yüzdesi; 59.6±10.1 (medyan:59.9, %95 GA:36.68-77.36), lenfosit yüzdesi; 29.8±7.39 (medyan:30.1, %95 GA:15.4-44.5), monosit yüzdesi; 7.6±5.33 (medyan: 6.8, %95 GA: 3.4-18.68), eozinofil yüzdesi; 2.1±1.6 (medyan:1.7, %95 GA:0.3-6.4), bazofil yüzdesi; 0.8±1.787 (medyan: 0.5, %95 GA: 0.1-3.26), lenfosit sayısı; 2.265±0.660 (medyan:2.2, %95 GA:1.1-3.7) x10⁶/L, monosit sayısı; 0.596±0.478 (medyan:0.50, %95 GA:0.24-1.50) x10⁶/L, nötrofil sayısı; 4.697±1.614 (medyan:4.430, %95 GA:2.040-8.364) x10⁶/L, eozinofil sayısı;0.164±0.148 (medyan:0.1, %95 GA:0-0.54) x10⁶/L, bazofil sayısı; 0.5±0.154 (medyan:0 %95 GA:0-0.3) x10⁶/L olarak bulundu.(tablo 39)

Tablo 39: Tüm grupta lökosit değerleri

	WBC	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit Sayısı	Monosit Sayısı	Nötrofil Sayısı	Eozinofil (%)	Basofil (%)	Basofil sayısı	Eosinofil Sayısı
Mean	1375	1375	1375	1375	1375	1375	1375	1375	1375	1375	1375
Median	7,7818	29,765	7,6684	59,601	2,2656	,5956	4,6974	2,1115	,7770	,0504	,1646
Std. Deviation	7,5000	30,100	6,8000	59,900	2,2000	,5000	4,4300	1,7000	,5000	,0000	,1000
Minimum	1,8989	7,3909	5,3343	10,103	,66054	,47809	1,6140	1,6894	1,787	,15419	,1482
Maximum	1,95	4,90	1,00	2,30	,40	,10	,20	,00	,00	,00	,00
Persentil	15,80	55,80	63,20	90,10	5,35	6,70	12,30	27,30	38,10	2,60	2,00
2,5	4,6360	15,440	3,4400	36,680	1,1000	,2400	2,0400	,3000	,1000	,0000	,0000
5	5,0960	17,900	4,1000	43,360	1,3000	,3000	2,5000	,4000	,2000	,0000	,0000
95	11,100	41,800	11,800	74,500	3,4920	1,0000	7,7000	5,0000	1,800	,1000	,4000
97,5	12,000	44,500	18,680	77,360	3,7000	1,5000	8,3640	6,4000	3,260	,3000	,5460

B12, folik asit ve ferritin düzeylerinden en az birinde düşüklük olan bireyler çıkarıldığında 714 kişinin hemogram değerleri

B12, folik asit ve ferritin düzeylerinden en az birinde düşüklük olan bireyler çıkarıldığında 714 kişinin hemogram değerleri ortalamaları, medyan, %95 GA (güven aralığı), %90 GA, Std. sapma (standart sapma), minimum ve maksimum değerler tablo 40'da verilmiştir.

Tablo 40: B12, folik asit ve ferritin düzeylerinden en az birinde düşüklük olan bireyler çıkarıldığında 714 kişinin hemogram değerleri

	WBC	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit Sayısı	Monosit Sayısı	Nötrofil Sayısı	Eozinofil (%)	Basofil (%)	Basofil Sayısı	Eosinofil Sayısı
N	714	714	714	714	714	714	714	714	714	714	714
Mean	7,7798	30,1129	7,4244	59,4472	2,299	,5846	4,6665	2,2476	,7643	,0498	,1720
Median	7,6000	30,4000	6,7000	59,7000	2,200	,5000	4,4000	1,8000	,5000	,0000	,1000
Std. Sapma	1,80841	7,13858	4,38505	9,57507	,6593	,46226	1,51708	1,84854	1,9926	,15933	,15024
Minimum	1,95	7,40	1,00	2,30	,50	,10	,20	,00	,00	,00	,00
Maximum	15,80	51,80	58,30	87,90	5,35	6,70	12,30	27,30	38,10	2,60	2,00
Persentil											
2,5	4,8875	16,1000	3,6000	39,1875	1,235	,2088	2,3000	,3000	,1000	,0000	,0000
5	5,2000	18,1000	4,1000	43,7000	1,400	,3000	2,6000	,4750	,2000	,0000	,0000
95	10,9000	41,8000	11,5000	73,9000	3,500	1,0000	7,6000	5,5000	1,7000	,1000	,4000
97,5	12,0000	44,3250	16,4000	76,2250	3,812	1,4125	8,1125	6,6125	3,1125	,3000	,5413

	RBC	Hb	Hct	PLT	PCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	MPV	PDW
N	714	714	714	714	714	714	714	714	714	714	714
Mean	4,7154	14,310	41,711	243,50	,23383	88,6459	30,3971	34,2713	13,2828	9,6985	16,3184
Median	4,7000	14,300	41,7000	241,00	,23000	89,0000	30,5000	34,3000	13,0000	9,7000	16,2000
Std. Sapma	,49373	1,5075	4,29543	53,244	,047713	4,92474	1,98231	1,00095	1,42349	1,16409	,55747
Minimum	3,52	8,70	26,80	75	,080	61,40	18,90	28,80	11,50	7,00	14,10
Maximum	6,79	18,00	52,60	469	,421	109,10	41,70	41,40	29,10	16,10	19,30
Persentil											
2,5	3,8188	11,600	34,0875	151,00	,15200	79,3125	26,5000	32,3000	12,0000	7,7000	15,5000
5	3,9675	12,045	35,1750	163,75	,16200	81,2000	27,5000	32,6750	12,1000	8,0000	15,6000
95	5,5500	16,700	48,5500	336,00	,31975	96,0250	33,1000	35,8000	14,9000	11,7000	17,3000
97,5	5,6613	17,412	50,1125	349,25	,34025	97,3375	33,6125	36,0000	16,0000	12,4000	17,5738

B12, folik asit ve ferritin deęerleri dūřuk olmamak řartıyla, 18-70 yař arası

351 erkeğin hemogram değerleri ortalamaları

18-70 yaş arası erkeklerin hemogram değerleri değerlendirildiğinde; Ortalama RBC; $5,02 \pm 0,408$ (medyan:5, %95 GA: $4,18-5,88$) $\times 10^{12}/L$, Hb; $15,39 \pm 1,067$ (medyan:15,4, %95 GA: $13,18-17,7$) gr/dl, Hct(%); $44,69 \pm 3,2$ (medyan:44,7, %95 GA: $38,18-51,24$), PLT; $232,7 \pm 47,86$ (medyan: 233, %95 GA: $148-335,6$) $\times 10^9/L$, PCT(%); $0,223 \pm 0,0442$ (medyan: 0,219, %95 GA: $0,151-0,324$), MCV; $89,1 \pm 4,88$ (medyan: 89,2 %95 GA: $81,1-98$) fl, MCH; $30,7 \pm 1,95$ (medyan: 30,8, %95 GA: $27,5-33,8$) pg, MCHC; $34,4 \pm 1,06$ (medyan: 34,3, %95 GA: $32,4 -36,2$) gr/dl, RDW; $13,15 \pm 0,907$ (medyan:13, %95 GA: $12,1-15,32$), MPV; $9,65 \pm 1,085$ (medyan: 9,6, %95 GA: $7,9-12,4$), PDW; $16,3 \pm 0,563$ (medyan: 16,3, %95 GA: $15,5-17,6$) olarak bulundu. (Tablo 38)

Lökositler değerlerine bakıldığında; WBC; 7.794 ± 1.723 (medyan:7.6, %95 GA: $4.88-11.56$) $\times 10^6/L$, nötrofil yüzdesi; 58.6 ± 10.15 (medyan: 59, %95 GA: $30.08-76.64$), lenfosit yüzdesi; 30.4 ± 7.15 (medyan:30.4, %95 GA: $15.84-44.5$), monosit yüzdesi; 7.86 ± 4.96 (medyan:6.9, %95 GA: $3.84-21.6$), eozinofil yüzdesi; 2.5 ± 1.73 (medyan:2.1, %95 GA: $0.28-6.82$), bazofil yüzdesi; 0.8 ± 2.49 (medyan: 0.4, %95 GA: $0.08-3.88$), lenfosit sayısı; 2.303 ± 0.647 (medyan:2.20, %95 GA: $1.232-3.820$) $\times 10^6/L$, monosit sayısı; 0.632 ± 0.568 (medyan:0.5, %95 GA: $0.2-1.62$) $\times 10^6/L$, nötrofil sayısı; 4.603 ± 1.476 (medyan:4.400, %95 GA: $2.080-7.700$) $\times 10^6/L$, eozinofil sayısı; 0.19 ± 0.146 (medyan:0.17, %95 GA: $0-0.56$) $\times 10^6/L$, bazofil sayısı; 0.56 ± 0.200 (medyan:0 %95 GA: $0-0.56$) $\times 10^6/L$ olarak bulundu. (tablo:41)

Tablo 41: B12, folik asit ve ferritin değerleri düşük olmamak şartıyla, erkeklerin hemogram değerleri

	RBC	Hb	Hct	PLT	PCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	MPV	PDW
N	351	351	351	351	351	351	351	351	351	351	351
Mean	5,02	15,39	44,69	232	,223	89,1	30,7	34,4	13,15	9,65	16,3
Median	5,00	15,4	44,7	233	,219	89,2	30,8	34,3	13	9,6	16,3
Std. Sapma	,408	1,067	3,2	47,86	,0442	4,88	1,95	1,063	,907	1,085	,563
Minimum	3,90	11,4	27,4	75	,08	61,4	18,9	28,8	11,9	7,2	14,1
Maximum	6,79	18	52,6	360	,371	109,1	41,7	41,4	22,2	13,7	19,3
Persentil											
2,5	4,18	13,18	38,18	148	,151	81,1	27,5	32,4	12,1	7,9	15,5
5	4,37	13,66	39,72	163	,157	82,6	27,9	32,9	12,2	8,1	15,6
95	5,66	17,4	50,14	321,	,305	96,9	33,4	36	14,54	11,6	17,3
97,5	5,88	17,7	51,24	335,6	,324	98,0	33,8	36,2	15,32	12,4	17,6

	WBC	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit Sayısı	Monosit Sayısı	Nötrofil Sayısı	Eozinofil (%)	Basofil (%)	Basofil Sayısı	Eozinofil Sayısı
N	351	351	351	351	351	351	351	351	351	351	351
Mean	7,794	30,12	7,86	58,6	2,303	,632	4,603	2,5	0,8	,056	,190
Median	7,600	30,4	6,9	59,0	2,200	,500	4,400	2,1	0,4	0	,170
Std. sapma	1,723	7,15	4,96	10,15	,647	,568	1,476	1,735	2,49	,200	,146
Minimum	1,950	9,8	1,0	8,7	,500	,100	1,000	0	0	0	0
Maximum	15,800	48,5	58,3	82,5	4,300	6,700	12,300	11,2	38,1	2,600	,960
Persentil											
2,5	4,880	15,84	3,84	30,08	1,232	,200	2,080	,28	0,08	0	0
5	5,400	17,9	4,2	41,36	1,400	,300	2,540	,5	0,1	0	0
95	10,600	42	13,18	72,68	3,516	1,100	7,440	6,14	2,28	,200	,500
97,5	11,560	44,5	21,6	76,64	3,820	1,620	7,700	6,82	3,88	,400	,560

B12, folik asit ve ferritin değerleri dūřuk olmamak şartıyla, 18-70 yař arası 363 kadınların hemogram değerleri ortalamaları;

18-70 yaş arası kadınların hemogram değerleri değerlendirildiğinde; Ortalama RBC; $4,41 \pm 0,3689$ (medyan: 4,39, %95 GA: 3,75-5,26) $\times 10^{12}/L$, Hb; $13,26 \pm 1,068$ (medyan: 13,2, %95 GA: 11,30-15,59) gr/dl, Hct(%); $38,82 \pm 3,08$ (medyan: 38,8, %95 GA: 33,2-44,96), PLT; $254 \pm 56,12$ (medyan: 247, %95 GA: 155,1 - 374,7) $\times 10^9/L$, PCT(%); $0,244 \pm 0,0488$ (medyan: 0,239, %95 GA: 0,153 - 0,350), MCV; $88,2 \pm 4,92$ (medyan: 88,8, %95 GA: 77,7-96,2) fl, MCH; $30,1 \pm 1,972$ (medyan: 30,2, %95 GA: 25,4 - 33,4) pg, MCHC; $34,1 \pm 0,921$ (medyan: 34,2, %95 GA: 32,3-35,8) gr/dl, RDW; $13,41 \pm 1,778$ (medyan: 13,1, %95 GA: 11,8 - 18,04), MPV; $9,74 \pm 1,235$ (medyan: 9,7, %95 GA: 7,6-12,4) fl, PDW; $16,3 \pm ,552$ (medyan: 16,2 , %95 GA: 15,5 - 17,4) olarak bulundu.(tablo 38)

Lökositler değerlerine bakıldığında; WBC; 7.765 ± 1.889 (medyan:7.5, %95 GA:4.81-12.27) $\times 10^6/L$, nötrofil yüzdesi; 60.3 ± 8.917 (medyan: 60.0, %95 GA: 42.0–76.18), lenfosit yüzdesi; 30.1 ± 7.137 (medyan:30.5, %95 GA:17.03-44.18), monosit yüzdesi; 7.0 ± 3.7 (medyan:6.6, %95 GA: 3.6-11.8), eozinofil yüzdesi; 1.99 ± 1.919 (medyan:1.6, %95 GA:0.3-6.16), bazofil yüzdesi; 0.7 ± 1.33 (medyan: 0.5, %95 GA: 0.1-2.29), lenfosit sayısı; 2.295 ± 0.641 (medyan:2.20, %95 GA:1.21-3.88) $\times 10^6/L$, monosit sayısı; 0.538 ± 0.323 (medyan:0.5, %95 GA: 0.26-1.0) $\times 10^6/L$, nötrofil sayısı; 4.727 ± 1.555 (medyan:4.400, %95 GA: 2.391-8.569) $\times 10^6/L$, eozinofil sayısı; 0.154 ± 0.152 (medyan:0.10, %95 GA:0-0.5) $\times 10^6/L$, bazofil sayısı; 0.043 ± 0.104 (medyan:0 %95 GA:0-0.2) $\times 10^6/L$ olarak bulundu. (tablo 42)

Tablo 42: 18-70 yaş arası 363 kadının hemogram değerleri

	RBC	Hb	Hct	PLT	PCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	MPV	PDW
N	363	363	363	363	363	363	363	363	363	363	363
Mean	4,41	13,26	38,82	254	,244	88,2	30,1	34,1	13,41	9,74	16,3
Median	4,39	13,2	38,8	247	,239	88,8	30,2	34,2	13,1	9,7	16,2
Std. Sapma	0,369	1,068	3,08	56,12	,0488	4,92	1,972	,921	1,778	1,235	,552
Minimum	3,52	8,7	26,8	125	,138	63,5	20,2	31,0	11,5	7,0	14,9
Maksimum	5,73	17,1	48,4	469	,421	101,9	35,0	36,3	29,1	16,1	18,7
Persentil	2,5	3,75	11,30	33,2	155,1	,153	77,7	25,4	32,3	11,8	15,5
	5	3,82	11,6	34,5	171,4	,168	80,1	26,9	32,5	12,1	15,6
	95	5,05	15,1	44,1	346,0	,336	95,3	32,7	35,7	15,26	17,3
	97,5	5,26	15,59	44,96	374,7	,350	96,2	33,4	35,8	18,04	17,4

	WBC	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit Sayısı	Monosit Sayısı	Nötrofil Sayısı	Eozinofil (%)	Basofil (%)	Basofil Sayısı	Eosinofil Sayısı
N	363	363	363	363	363	363	363	363	363	363	363
Mean	7.765	30,10	7,0	60,3	2.295	0.538	4.727	1,99	0,7	0.438	0.15
Median	7.500	30,5	6,6	60,0	2.200	0.500	4.400	1,6	0,5	0	0.10
Std. sapma	1.889	7,137	3,70	8,917	0.6716	0.323	1.555	1,918	1,33	0.1048	0.15
Minimum	2.500	7,4	1,0	2,3	0.500	0.100	2000	0	0	0	
Maksimum	14.300	51,8	54,5	87,9	5.350	4.300	9.800	27,3	17,5	1.300	2.00
Persentil	2,5	4.810	17,03	3,6	42,0	1.210	0.260	2.391	0,3	0,1	0
	5	5.120	18,12	4,1	44,98	1.408	0.300	2.700	0,4	,2	0
	95	11.100	40,9	10,7	73,98	3.480	0.800	7.900	4,74	1,5	0.100
	97,5	12.270	44,18	11,8	76,18	3.888	1.000	8.569	6,16	2,29	0.200

18-65 yaş arası, erkekler ile kadınların hemogram değerlerinin karşılaştırılması

18-65 yaş arası, erkekler ile kadınların B12, folik asit, ferritin ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması amacıyla Independent Samples Test yapıldı. B12, PLT, RDW, nötrofil(%) kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,05$) iken, ferritin, Hb, RBC, Hct, MCV, MCH, MCHC, monosit yüzdesi ve sayısı, eozinofil yüzdesi ve sayısı ise anlamlı olarak erkeklerde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. İki grubun karşılaştırılması p değerleri ve ortalama değerleri tablo 43'da verilmiştir.

Tablo 43: 18-65 yaş arası 351 erkek ve 363 kadının hemogram değerlerinin karşılaştırılması (Independent Samples Test ile)

	Cinsiyet	N	Mean	Std. sapma	Fark -P değeri
WBC (/ uL)	erkek	350	7787	1720,33	NS
	kadın	363	7765	1889,14	
RBC(x 10 ⁶ / uL)	erkek	350	5,02	,408	0,0
	kadın	363	4,41	,369	
Hb(gr/dL)	erkek	350	15,39	1,07	0,0
	kadın	363	13,26	1,07	
Hct(%)	erkek	350	44,68	3,20	0,0
	kadın	363	38,82	3,08	
PLT(x 10 ³ / uL)	erkek	350	232,7	47,94	0,0
	kadın	363	253,8	56,12	
PCT(%)	erkek	350	,223	,044	,049
	kadın	363	,243	,049	
MCV(fL)	erkek	350	89,15	4,89	0,07
	kadın	363	88,15	4,92	
MCH(pg)	erkek	350	30,69	1,95	0,0
	kadın	363	30,11	1,97	
MCHC(gr/dL)	erkek	350	34,4	1,06	0,01
	kadın	363	34,14	,92	
RDW(fl)	erkek	350	13,15	,909	0,014
	kadın	363	13,4	1,78	
MPV(fL)	erkek	350	9,65	1,09	NS
	kadın	363	9,74	1,23	
PDW(fL)	erkek	350	16,31	,55	NS
	kadın	363	16,32	,55	
Lenfosit(%)	erkek	350	30,12	7,16	NS
	kadın	363	30,1	7,14	
Monosit(%)	erkek	350	7,86	4,97	0,09
	kadın	363	7,0	3,69	
Nötrofil(%)	erkek	350	58,58	10,16	0,018
	kadın	363	60,28	8,91	
Lenfosit sayısı(/ uL)	erkek	350	2300	646,03	NS
	kadın	363	2290	671,68	
Monosit sayısı(/ uL)	erkek	350	631	569,07	0,008
	kadın	363	538,7	323,03	
Nötrofil sayısı(/ uL)	erkek	350	4599	1476	NS
	kadın	363	4727	1555	
Eozinofil(%)	erkek	350	2,52	1,73	0,0
	kadın	363	1,99	1,91	
Basofil (%)	erkek	350	834	2,50	NS
	kadın	363	697,5	1,33	
Basofil sayısı(/ uL)	erkek	350	55,9	200,94	NS
	kadın	363	43,8	104,86	
Eozinofil sayısı(/ uL)	erkek	350	190,4	146,19	0,01
	kadın	363	154,5	152,33	

NS: anlamlı değil (non significant)

18-30 yaş, 31-44 yaş ve 45 ve üzeri yaş gruplarında erkek ve kadınların hemogram değerleri karşılaştırılması

18-30 yaş, 31-44 yaş, 45 ve üzeri yaş gruplarında erkek ve kadınların hemogram değerleri T test ile karşılaştırıldı.

18-30 yaş grubunda 246 kadın ile 197 erkeğin hemogram değerlerinin karşılaştırılması

18-30 yaş grubunda kadınların (n=246) ve erkeklerin (n=197) hemogram değerlerinde ortalama PLT, PCT kadınlarda yüksek (p=0,0), ortalama RBC, Hb, Hct erkeklerde daha yüksek (p=0,0). Ortalama MCH, MCHC, monosit (%) erkeklerde daha yüksek bulundu. (p= 0,006) Ortalama nötrofil (%) kadınlarda daha yüksek bulundu(p=0,001). Ortalama lenfosit sayısı (p=0,021), monosit sayısı (p=0,012) erkeklerde daha yüksek, ortalama eozinofil sayısı erkeklerde daha yüksek (p=0,006), ortalama eozinofil (%) de erkeklerde daha yüksek (p=0,004) bulundu.

Diğer hemogram parametrelerinde 18-30 yaş grubunda erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

31-44 yaş grubunda 85 kadın ile 116 erkeğin hemogram değerlerinin karşılaştırılması

31-44 yaş grubunda kadınlar ile erkeklerin hemogram değerleri karşılaştırıldığında; ortalama RBC, Hb, Hct erkeklerde anlamlı yüksek (p= 0,00), ortalama PLT değerleri ise kadınlarda erkeklere göre anlamlı daha yüksek (p=0,012), PCT değerleri kadınlarda anlamlı yüksek (p=0,00) ve lenfosit (%) değerleri kadınlarda anlamlı daha yüksek (p=0,004), monosit (%) değerleri ise erkeklerde anlamlı daha yüksek (p=0,037), lenfosit sayıları kadınlarda anlamlı daha yüksek (p=0,001), eozinofil (%) değerleri erkeklerde daha yüksek (p=0,031) bulundu.

31-44 yaş grubunda erkek ve kadınlar arasında karşılaştırılan diğer hemogram parametrelerinde anlamlı fark gözlenmedi.

45 ve üzeri yaş grubunda 32 kadın ile 38 erkeğin hemogram değerleri karşılaştırılması

45 yaş ve üzeri grup erkek ve kadınların hemogram değerleri karşılaştırıldığında ise; ortalama Hb, Hct, RBC değerleri erkeklerde anlamlı yüksek bulundu ($p=0,0$). Ortalama PLT değerleri kadınlarda anlamlı yüksek ($p=0,04$), ortalama PCT değerleri kadınlarda anlamlı yüksek ($p=0,001$) bulundu. Ortalama MCV ($p=0,001$) ve MCH ($p=0,00$) değerleri erkeklerde anlamlı daha yüksek bulundu.

Diğer hemogram parametrelerinde, 45 ve üzeri yaş grubunda erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Doğum yeri Manisa olan 18-70 yaş arası 166 erkeğin hemogram değerleri incelendiğinde;

Ortalama RBC; $5,02 \pm 0,408$ (medyan: 4,99, %95 GA: 4,25 – 6,03) $\times 10^{12}/L$, Hb; $15,42 \pm 1,038$ (medyan: 15,40, %95 GA: 13,24 – 17,68) gr/dl, Hct(%); $44,77 \pm 2,86$ (medyan: 44,5, %95 GA: 39,2– 50,27), PLT; $230,27 \pm 47,996$ (medyan: 226,50, %95 GA: 149,18 – 332,12) $\times 10^9/L$, PCT (%); $0,222 \pm 0,0441$ (medyan: 0,219, %95 GA: 0,150 – 0,328), MCV; $89,3 \pm 5,347$ (medyan: 89,7, %95 GA: 78,97 – 98,0) fl, MCH; $30,77 \pm 2,05$ (medyan: 30,9, %95 GA: 26,72 – 34,54) pg, MCHC; $34,44 \pm 0,918$ (medyan: 34,40, %95 GA: 32,62 – 36,28), RDW; $13,16 \pm 0,8216$ (medyan: 13,0, %95 GA: 12,12 – 15,88), MPV; $9,67 \pm 1,102$ (medyan: 9,7, %95 GA: 7,9 – 12,51) fl, PDW; $16,34 \pm 0,588$ (medyan: 16,3, %95 GA: 15,4 – 17,7), WBC; $8,017 \pm 1,671$ (medyan: 7,850, %95 GA: 5,328-11,965) $\times 10^6/L$, lenfosit yüzdesi; $29,32 \pm 7,35$ (medyan: 29,75, %95 GA: 14,59 - 44,63), monosit yüzdesi; $7,77 \pm 4,4579$ (medyan: 7,2, %95 GA: 3,13 - 20,56), nötrofil yüzdesi; $59,17 \pm 10,64$ (medyan: 59,75, %95 GA: 25,73 - 78,23), lenfosit sayısı; $2,311 \pm 0,673$ (medyan: 2,200, %95 GA: 1,207 – 3,882), monosit sayısı; $0,648 \pm 0,558$ (medyan: 0,500, %95 GA: 0,201 – 2,525) $\times 10^6/L$, nötrofil sayısı; $4,784 \pm 1,498$ (medyan: 4,600, %95 GA: 2,070 – 7,951) $\times 10^6/L$, eozinofil yüzdesi; $2,52 \pm 1,792$ (medyan: 2,1, %95 GA: 0,22 - 7,44), eozinofil sayısı; $0,192 \pm 0,149$ (medyan: 0,170, %95 GA: 0 – 0,548) $\times 10^6/L$, bazofil yüzdesi; $0,95 \pm 3,298$ (medyan: 0,40, %95 GA: 0-5,78), bazofil sayısı; $0,071 \pm 0,259$ (medyan: 0, %95 GA: 0 – 0,582) $\times 10^6/L$ olarak bulundu.(tablo 44)

Tablo 44: Doğum yeri Manisa olan 166 erkeğin hemogram değerleri

		WBC	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Nötrofil (%)	Lenfosit Sayısı	Monosit Sayısı	Nötrofil Sayısı	Eozinofili (%)	Basofil (%)	Basofil Sayısı	Eosinofili Sayısı
N		166	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166
Mean		8,017	29,32	7,77	59,17	2,311	,648	4,784	2,52	,95	0,071	,192
Median		7,850	29,75	7,2	59,75	2,200	,500	4,600	2,1	,40	0	,170
Std. Sapma		1,671	7,35	4,458	10,64	,673	,558	1,498	1,792	3,298	,259	,149
Minimum		4,430	9,8	2,0	18,6	,500	,100	1,600	0	0	0	0
Maksimum		13,740	48,5	41,1	82,5	4,200	5,500	9,400	11,20	38,10	2,600	,960
Persentil 2,5		5,328	14,59	3,13	25,73	1,207	,201	2,070	,22	0	0	0
5		5,635	17,77	4,20	41,23	1,300	,300	2,700	,50	,10	0	0
95		10,565	42,88	12,64	74,29	3,565	1,065	7,600	6,17	2,96	,282	,500
97,5		11,965	44,63	20,56	78,23	3,882	2,525	7,951	7,44	5,78	,582	,548

		RBC	Hb	HCT	PLT	PCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	MPV	PDW
N		166	166	166	166	166	166	166	166	166	166	166
Mean		5,02	15,42	44,77	230,27	,222	89,3	30,77	34,44	13,16	9,67	16,34
Median		4,99	15,40	44,50	226,50	,219	89,7	30,9	34,40	13,0	9,7	16,3
Std. Sapma		,408	1,038	2,86	47,996	,0441	5,347	2,05	,918	,8216	1,102	,588
Minimum		4,05	11,4	33,3	75	,08	61,7	18,9	30,6	12,0	7,4	14,1
Maximum		6,79	18,0	52,3	351	,371	102,0	35,9	36,8	17,9	13,7	18,6
Persentil 2,5		4,25	13,24	39,2	149,18	,150	78,97	26,72	32,62	12,12	7,9	15,4
5		4,37	13,70	40,37	158,10	,154	81,74	27,77	33,04	12,24	8,1	15,5
95		5,62	17,37	49,87	313,60	,301	97,5	33,5	35,97	14,57	11,7	17,4
97,5		6,03	17,68	50,27	332,12	,328	98,00	34,54	36,28	15,88	12,51	17,7

18-70 yaş arası doğum yeri Manisa olan 159 kadının hemogram değerleri incelendiğinde;

Ortalama RBC; $4,39 \pm 0,36$ (medyan: 4,35 , %95 GA: 3.7-5.3) $\times 10^{12}/L$, Hb; $13,2 \pm 1,2$ (medyan:13.1, %95 GA: 11-15.8) gr/dl, Hct(%); $38,5 \pm 3,27$ (medyan:38.4, %95 GA: 30,8- 45,6), PLT; 253 ± 57 (medyan: 247, %95 GA: 153-363) $\times 10^9/L$, PCT; $0,245 \pm 0,049$ (medyan:0,245, %95 GA: 0,151-0,347), MCV; $88,1 \pm 5,49$ (medyan: 89,2, %95 GA: 71,5-96,6), MCH; $30,1 \pm 2,2$ (medyan: 30,4, %95 GA: 22,4-33,4) pg, MCHC; $34,1 \pm 0,94$ (medyan: 34,1, %95 GA: 31,9 -35,9) gr/dl, RDW; $13,4 \pm 1,6$ (medyan: 13,2, %95 GA: 11,9 – 17,4), MPV; $9,8 \pm 1,2$ (medyan: 9,8, %95 GA: 7,8 – 12,4), PDW; $16,3 \pm 0,56$ (medyan: 16,3, %95 GA: 15,5 – 17,4), WBC; $7,756 \pm 2,035$ (medyan:7,400, %95 GA:4,500-13,300) $\times 10^6/L$, nötrofil yüzdesi; $60,1 \pm 9,5$ (medyan: 60,1, %95 GA: 39,2-75,6), lenfosit yüzdesi; $29,7 \pm 6,98$ (medyan: 30,4, %95 GA: 15,8-44,3), monosit yüzdesi; $7,2 \pm 4,9$ (medyan: 6,5, %95 GA:2,9-11,8), lenfosit sayısı; $2,262 \pm 0,665$ (medyan:2,100, %95 GA:1,200-3,900) $\times 10^6/L$, monosit sayısı; $0,553 \pm 0,411$ (medyan: 0,500, %95 GA: 0,200-1,100) $\times 10^6/L$, nötrofil sayısı; $4,72 \pm 1,69$ (medyan:4,39, %95 GA:2,30-9,22) $\times 10^6/L$, eozinofil yüzdesi; $2,1 \pm 2,4$ (medyan:1,7, %95 GA:0,3-6,2), eozinofil sayısı; $0,160 \pm 0,182$ (medyan:0,100, %95 GA: 0-0,500) $\times 10^6/L$, bazofil yüzdesi; $0,8 \pm 1,54$ (medyan: 0,5, %95 GA:0,1-2,6), bazofil sayısı; $0,05 \pm 0,125$ (medyan:0, %95 GA:0-0,200) $\times 10^6/L$ olarak bulundu. (tablo45)

Tablo 45: Doğum yeri Manisa olan 159 kadının hemogram değerleri;

	RBC	Hb	Hct	PLT	PCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	MPV	PDW
N	159	159	159	159	159	159	159	159	159	159	159
Mean	4,39	13,2	38,5	253	,245	88,1	30,1	34,1	13,4	9,8	16,3
Median	4,35	13,1	38,4	247	,245	89,2	30,4	34,1	13,2	9,8	16,3
Std. Sapma	0,36	1,2	3,27	57,4	,049	5,49	2,2	,94	1,6	1,2	,56
Minimum	3,52	8,7	26,8	139	,145	63,5	20,2	31,1	11,7	7,5	14,9
Maximum	5,52	17,1	48,4	469	,421	97,8	34,1	36,0	27,3	15,2	18,7
Persentil 2,5	3,7	11,0	30,8	153	,151	71,5	22,4	31,9	11,9	7,8	15,5
5	3,8	11,4	33,5	160	,168	77,7	26,3	32,3	12,1	7,9	15,6
95	4,9	15,1	43,7	348	,340	95,4	32,8	35,7	15,1	12,1	17,3
97,5	5,3	15,8	45,6	363	,347	96,6	33,4	35,9	17,4	12,4	17,4

	WBC	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Lenfosit Sayısı	Monosit Sayısı	Nötrofil Sayısı	Eozinofil (%)	Basofil (%)	Basofil Sayısı	Eosinofil Sayısı
N	159	159	159	159	159	159	159	159	159	159	159
Mean	7,760	60,1	29,7	7,2	2,262	,553	4,720	2,1	0,8	,050	,160
Median	7,400	60,1	30,4	6,5	2,100	,500	4,390	1,7	0,5	0	,100
Std. Sapma	2,035	9,5	6,98	4,9	,665	,411	1,690	2,4	1,54	0,1256	0,1827
Minimum	2,500	2,3	10,1	1,0	,900	,100	,200	0,10	0,1	0,0	0,0
Maksimum	14,300	79,0	48,1	54,5	4,300	4,300	9,800	27,3	17,5	1,300	2,000
Persentil 2,5	4,500	39,2	15,8	2,9	1,200	,200	2,300	0,3	0,1	0,0	0,0
5	4,900	43,7	18,3	4,1	1,400	,300	2,600	0,4	0,2	0,0	0,0
97,5	13,300	75,6	44,3	11,8	3,900	1,100	9,220	6,2	2,6	,200	,500

18-70 yaş arasında doğum yeri Manisa olan 166 erkekle doğum yeri Manisa olmayan 185 erkeğin hemogram değerlerinin karşılaştırılması

18,70 yaş arasında, 351 erkekten 166 tanesi Manisa doğumlu 185 kişi ise Manisa doğumlu değil idi. Bu iki grubun karşılaştırılmasında Independent Samples Test kullanıldı ve anlamlı bulunan P değerleri tabloda verilmiştir. (Tablo 47, 48)

RBC, Hb, Hct, PLT, PCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PDW, MPV değerleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Tablo 47 'de doğum yeri Manisa olan ve olmayan erkeklerin ortalama B12, folik asit, ferritin ve hemogram değerleri ortalama ve standart sapmaları ve iki grubun Independent Samples Test ile karşılaştırılması sonuçları, P değeri verilmiştir.

Tablo 47:RBC, Hb, Hct, PLT, PCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PDW, MPV değerleri karşılaştırılması

	DoğumYeri	N	Mean	Std. Sapma	P değeri
RBC($\times 10^{12}$ /L)	Manisa	166	5,02	,408	NS
	Diğer	185	5,03	,409	
Hb	Manisa	166	15,41	1,03	NS
	Diğer	185	15,36	1,09	
Hct(%)	Manisa	166	44,76	2,86	NS
	Diğer	185	44,62	3,48	
PLT($\times 10^9$ / L)	Manisa	166	230,3	47,99	NS
	Diğer	185	235,05	47,77	
PCT(%)	Manisa	166	,222	,044	NS
	Diğer	185	,225	,045	
MCV	Manisa	166	89,3	5,35	NS
	Diğer	185	89,03	4,46	
MCH	Manisa	166	30,77	2,06	NS
	Diğer	185	30,63	1,86	
MCHC	Manisa	166	34,44	,91	NS
	Diğer	185	34,36	1,18	
RDW	Manisa	166	13,16	,82	NS
	Diğer	185	13,14	,98	
MPV	Manisa	166	9,67	1,10	NS
	Diğer	185	9,63	1,07	

PDW	Manisa	166	16,34	,59	NS
	Diğer	185	16,29	,54	

NS: anlamlı değil (non significant)

18-70 yaş arasında, doğum yeri Manisa olan ve olmayan erkeklerin ortalama WBC, lenfosit(%), monosit(%), nötrofil(%), eozinofil(%), bazofil(%), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı karşılaştırıldığında; nötrofil sayısı ortalamaları doğum yeri Manisa olanlarda anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,029$). Monosit (%) ortalamaları doğum yeri Manisa olanlarda anlamlı daha yüksek bulundu (0,046). WBC ortalamaları doğum yeri Manisa olanlarda anlamlı daha yüksek bulundu (0,021). Diğer parametrelerde; iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Tablo 48 'de doğum yeri Manisa olan ve olmayan erkeklerin Ortalama WBC, lenfosit(%), monosit(%), nötrofil(%), eozinofil(%), bazofil(%), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı ve standart sapmaları ve iki grubun Independent Samples Test ile karşılaştırılması sonuçları, P değeri verilmiştir.

Tablo 48: Ortalama WBC, lenfosit(%), monosit(%), nötrofil(%), eozinofil(%), bazofil(%), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı doğum yeri Manisa olan ve olmayan(diğer) erkeklerde karşılaştırılması

	Doğum Yeri	N	Mean	Std. sapma	P değeri
WBC x10 ⁹ /L	Manisa	166	8,017	1,671	0,021
	Diğer	185	7,594	1,749	
Lenfosit(%)	Manisa	166	29,31	7,35	NS
	Diğer	185	30,85	6,91	
Monosit(%)	Manisa	166	7,76	4,46	0,046
	Diğer	185	7,94	5,39	
Nötrofil(%)	Manisa	166	59,17	10,64	NS
	Diğer	185	58,06	9,69	
Lenfosit sayısı x10 ⁶ /L	Manisa	166	2,311	,673	NS
	Diğer	185	2,296	,624	
Monosit sayısı x10 ⁶ /L	Manisa	166	,648	,558	NS
	Diğer	185	,617	,578	
Nötrofil sayısı x10 ⁶ /L	Manisa	166	4,784	1,497	0,029
	Diğer	185	4,442	1,442	
Eozinofil(%)	Manisa	166	2,51	1,79	NS
	Diğer	185	2,51	1,69	
Basofil(%)	Manisa	166	,95	3,29	NS
	Diğer	185	,72	1,44	
Basofil sayısı x10 ⁶ /L	Manisa	166	,071	,259	NS
	Diğer	185	,042	,125	
Eosinofil sayısı x10 ⁶ /L	Manisa	166	,192	,149	NS
	Diğer	185	,188	,143	

NS: anlamlı değil (non significant)

18-70 yaş arasında, doğum yeri Manisa olan 159 kadınla doğum yeri Manisa olmayan 204 kadının hemogram değerlerinin karşılaştırılması

18-70 yaş arasında, B12, folik asit, ferritin düzeyi düşük olmayan 363 kadından 166 tanesi Manisa ili doğumlu 185 kişi ise Manisa ili doğumlu değil idi. Bu iki grubun karşılaştırılmasında Independent Samples Test kullanıldı ve anlamlı bulunan P değerleri tabloda verilmiştir. (Tablo 50,51)

Ortalama RBC, Hb, Hct, PLT, PCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PDW, MPV, WBC, lenfosit(%), monosit(%), nötrofil(%), eozinofil(%), bazofil(%), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı değerleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Tablo 50 ve 51'de doğum yeri Manisa olan ve olmayan kadınların ortalama hemogram değerleri ve standart sapmaları ve iki grubun Independent Samples Test ile karşılaştırılması sonuçları, P değeri verilmiştir.

Tablo 50: RBC, Hb, Hct, PLT, PCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PDW, MPV değerleri karşılaştırılması (kadınlar)

	Doğum Yeri	N	Mean	Std. Sapma	P değeri
RBC($\times 10^{12}$ /L)	Manisa	159	4,38	,3612	NS
	Diğer	204	4,43	,3739	
Hb	Manisa	159	13,16	1,164	NS
	Diğer	204	13,34	,981	
Hct(%)	Manisa	159	38,50	3,27	NS
	Diğer	204	39,08	2,90	
PLT($\times 10^9$ / L)	Manisa	159	253,14	57,3	NS
	Diğer	204	254,41	55,24	
PCT(%)	Manisa	159	,245	,048	NS
	Diğer	204	,242	,048	
MCV	Manisa	159	88,10	5,48	NS
	Diğer	204	88,19	4,43	
MCH	Manisa	159	30,07	2,24	NS
	Diğer	204	30,13	1,73	
MCHC	Manisa	159	34,10	,940	NS
	Diğer	204	34,17	,906	
RDW	Manisa	159	13,41	1,61	NS
	Diğer	204	13,40	1,90	
MPV	Manisa	159	9,84	1,23	NS
	Diğer	204	9,66	1,23	
PDW	Manisa	159	16,33	,55	NS
	Diğer	204	16,31	,54	

NS: anlamlı değil (non significant)

Tablo 51: Ortalama WBC, lenfosit(%), monosit(%), nötrofil(%), eozinofil(%), bazofil(%), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı iki grupta karşılaştırılması(kadınlar)

	Doğum Yeri	N	Mean	Std. sapma	P değeri
WBC	Manisa	159	7,760	2,035	NS
	Diğer	204	7,770	1,772	
Lenfosit(%)	Manisa	159	29,75	6,98	NS
	Diğer	204	30,38	7,26	
Monosit(%)	Manisa	159	7,25	4,92	NS
	Diğer	204	6,81	2,35	
Nötrofil(%)	Manisa	159	60,08	9,53	NS
	Diğer	204	60,44	8,43	
Lenfosit sayısı	Manisa	159	2,262	,664	NS
	Diğer	204	2,321	,677	
Monosit sayısı	Manisa	159	,553	,411	NS
	Diğer	204	,527	,232	
Nötrofil sayısı	Manisa	159	4,720	1,686	NS
	Diğer	204	4,733	1,448	
Eozinofil(%)	Manisa	159	2,09	2,40	NS
	Diğer	204	1,90	1,43	
Basofil(%)	Manisa	159	,78	1,53	NS
	Diğer	204	,64	1,15	
Basofil sayısı	Manisa	159	,048	,125	NS
	Diğer	204	,040	,085	
Eozinofil sayısı	Manisa	159	,160	,182	NS
	Diğer	204	,150	,123	

NS: anlamlı değil (non significant)

Yaşlara göre hemogram değerlerinin karşılaştırılması (kadınlar)

18-30 yaş, 31-44 yaş ve 45 ve üzeri yaş grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. hemogram değerleri karşılaştırılması amacı ile One Way Anova testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığına bakıldı. Posthoc test ve tukey testi ile de farklılık oluşturan gruplar belirlendi.(Tablo 52)

Buna göre;

Ortalama PLT değerlerinde; 18-30 yaş grup ile 45 ve üzeri yaş grup arasında anlamlı fark izlendi. ($p=0,017$), 31-44 yaş grubu ile 45 ve üzeri yaş grup arasında anlamlı fark izlendi ($p=,011$). Ortalama PLT değeri 45 ve üzeri yaş grubunda 18-30 yaş grubu ortalama PLT değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu($P=0017$). Ortalama PLT değeri 45 ve Üzeri yaş grubunda 31-44 yaş grubu ortalama PLT değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu($P=0,011$).

Ortalama PCT değerlerinde; 18-30 yaş grubunun ortalama PCT değerleri, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,008$). PCT değeri ortalamalarının yaşla birlikte arttığı görüldü.

MCV değerleri ortalamalarında; 31-44 yaş grubunda MCV değerleri ortalaması, 45 ve üzeri yaş grubu MCV değerleri ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,05$).

MCH değerleri ortalamalarında; 31-44 yaş grubunda MCH değerleri ortalaması, 45 ve üzeri yaş grubu MCH değerleri ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,042$).

MPV değerleri ortalamalarında; 18-30 yaş grubu MPV değeri ortalamaları, 31-44 yaş grubu MPV değeri ortalamalarından daha düşük bulundu ($p=003$).

Lenfosit yüzdelerin ortalamaları karşılaştırıldığında; 18-30 yaş grubu ile 31-44 yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi ($P=0,046$). Lenfosit yüzdelerinin ortalama değerleri 31-44 yaş grubunda, 18-30 yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,046$).

Ortala monosit yüzdeleri karşılaştırıldı; 18-30 yaş grubunda 45 yaş ve üzeri grup ortalamalarından anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,0$).

Ortalama n6trofil (%) değerleri; 18-30 yaş grubunun ortalama değerleri, 45 ve 6zeri yaş grubundan anlamlı olarak daha y6ksek bulundu ($p=0,0$). Ortalama n6trofil (%) değerleri; 31-44 yaş grubunda, 45 ve 6zeri yaş grubundan anlamlı olarak daha y6ksek idi ($p=0,05$). Ortalama n6trofil y6zde değerleri incelendiğinde yaşla birlikte azaldığı g6r6lmektedir.

Lenfosit sayıları ortalamaları karşılaştırıldığında; 18-30 yaş grubunda 31-44 yaş grubundan anlamlı olarak daha d6ř6kt6 ($P=0,00$). 18-30 yaş grubunda 45 ve 6zeri yaş grubundan anlamlı olarak daha d6ř6kt6 ($p=0,01$).

Ortalama monosit sayıları incelendiğinde yaşla birlikte arttığı g6r6lmekteydi. Ortalama monosit sayısı 45 ve 6zeri yaş grubunda, diğer iki gruptan anlamlı olarak y6ksek bulundu. ($P=0,00$)

18-30 yaş grubunda bazofil sayısı ortalamaları, 45 ve 6zeri yaş grubundan anlamlı olarak daha d6ř6k bulundu ($p=0,021$). Diğer hemogram parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark g6r6lmedi.

Tablo 52: 3 grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması One way anova, posthoc, tukey test sonuçları

Testler	Yaş aralığı	N	Mean	Std. sapma	95% GA %2,5	95% GA %97,5	One way anova, Posthoc test, tukey testi sonuçlarına göre P Değerleri
WBC(10^3 /UL)	18-30 yaş	246	7,584	,734	,734	7,823	NS
	31-44 Yaş	85	8,081	,769	,769	8,466	
	45 ve Üzeri	32	8,317	,763	,763	9,002	
RBC (10^6 /UL)	18-30 yaş	246	4,4163	4,3720	4,3720	4,4606	NS
	31-44 Yaş	85	4,3886	4,3079	4,3079	4,4693	
	45 ve Üzeri	32	4,4859	4,3173	4,3173	4,6546	
Hb	18-30 yaş	246	13,2364	13,1046	13,1046	13,3682	NS
	31-44 Yaş	85	13,3765	13,1267	13,1267	13,6263	
	45 ve Üzeri	32	13,1781	12,8303	12,8303	13,5260	
HCT	18-30 yaş	246	38,7289	38,3470	38,3470	39,1108	NS
	31-44 Yaş	85	39,1165	38,4348	38,4348	39,7981	
	45 ve Üzeri	32	38,8344	37,6763	37,6763	39,9924	
PLT (10^3 /UL)	18-30 yaş	246	252,46	245,42	245,42	259,51	18-30 yaş grup ile 45 yaş ve üzeri grup arasında anlamlı fark izlendi. (p=0,017), 31-44 yaş grubu ile 45 yaş ve üzeri grup arasında anlamlı fark izlendi (p=0,011)
	31-44 Yaş	85	247,59	238,11	238,11	257,07	
	45 ve Üzeri	32	281,19	253,73	253,73	308,64	
PCT	18-30 yaş	246	,23960	,23354	,23354	,24566	18-30 yaş grup ile 45 yaş ve üzeri grup arasında anlamlı fark izlendi. (p=0,008)
	31-44 Yaş	85	,24753	,23813	,23813	,25693	
	45 ve Üzeri	32	,26672	,24516	,24516	,28828	
MCV	18-30 yaş	246	87,9411	87,3191	87,3191	88,5630	31-44 yaş grubu ile 45 yaş ve üzeri grup arasında anlamlı fark izlendi (p=0,05)
	31-44 Yaş	85	89,2565	88,2972	88,2972	90,2158	
	45 ve Üzeri	32	86,8687	85,43510	84,9092	88,8283	

NS: anlamlı değil (non significant)

Tablo 52'nin devamı: 3 grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması One way anova, posthoc, tukey test sonuçları devamı

		N	Mean	Std. Deviation	95% GA %2,5	95% GA %97,5	One way anova, Post hoc test ve tukey testi sonuçlarına göre P Değeri
MCH	18-30 yaş	246	30,0484	1,96011	29,8022	30,0484	31-44 yaş grubu ile 45 ve üzeri yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi. (p=0,042)
	31-44 Yaş	85	30,5106	1,82209	30,1176	30,5106	
	45 ve Üzeri	32	29,5250	2,28431	28,7014	29,5250	
MCHC	18-30 yaş	246	34,1599	,85425	34,0526	34,1599	NS
	31-44 Yaş	85	34,1726	1,00515	33,9558	34,1726	
	45 ve Üzeri	32	33,9594	1,16532	33,5392	33,9594	
RDW	18-30 yaş	246	13,2813	1,29759	13,1183	13,2813	NS
	31-44 Yaş	85	13,7859	2,81886	13,1779	13,7859	
	45 ve Üzeri	32	13,4094	1,24599	12,9601	13,4094	
MPV	18-30 yaş	246	9,6199	1,20393	9,4687	9,6199	18-30 yaş grubu ile 31-44 yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi (P=0,03).
	31-44 Yaş	85	10,1259	1,20506	9,8660	10,1259	
	45 ve Üzeri	32	9,6688	1,37804	9,1719	9,6688	
PDW	18-30 yaş	246	16,3186	,55024	16,2495	16,3186	NS
	31-44 Yaş	85	16,3329	,52517	16,2197	16,3329	
	45 ve Üzeri	32	16,3406	,64950	16,1065	16,3406	
Lenfosit (%)	18-30 yaş	246	29,3951	6,77001	28,5449	29,3951	18-30 yaş grubu ile 31-44 yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi (P=0,046).
	31-44 Yaş	85	31,5188	7,66637	29,8652	31,5188	
	45 ve Üzeri	32	31,7656	7,81189	28,9491	31,7656	
Monosit (%)	18-30 yaş	246	6,8037	1,86732	6,5692	6,8037	18-30 yaş grubu ile 45 ve üzeri yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi (P=0,00).
	31-44 Yaş	85	6,4424	2,09582	5,9903	6,4424	
	45 ve Üzeri	32	10,0219	10,47568	6,2450	10,0219	
Nötrofil (%)	18-30 yaş	246	61,2850	7,89268	60,2939	61,2850	18-30 yaş grup ile 45 yaş ve üzeri grup arasında anlamlı fark izlendi. (p=0,00).
	31-44 Yaş	85	59,4271	8,46620	57,6009	59,4271	
	45 ve Üzeri	32	54,8219	14,18536	49,7075	54,8219	
Lenfosit sayısı	18-30 yaş	246	2,170	,565	2,099	2,170	18-30 yaş grubu ile 31-44 yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi (P=0,00). 18-30 yaş grup ile 45 yaş ve üzeri grup arasında anlamlı fark izlendi. (p=0,01).
	31-44 Yaş	85	2,534	,766	2,369	2,534	
	45 ve Üzeri	32	2,622	,870	2,308	2,622	

NS: anlamlı değil (non significant)

Tablo 52'nin devamı: 3 grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması One way anova, posthoc, tukey test sonuçları devamı

testler	Yaş aralığı	N	Mean	Std. sapma	95% GA	95% GA	One way anova, Post hoc test ve tukey testi sonuçlarına göre P Değeri
					%2,5	%97,5	
Monosit sayısı	18-30 yaş	246	,5139	,19965	,4888	,5389	Ortalama monosit sayısı 45 ve üzeri yaş grubunda, diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksekti. (P=0,00)
	31-44 Yaş	85	,5086	,17641	,4705	,5466	
	45 ve Üzeri	32	,8100	,85780	,5007	1,1193	
Nötrofil sayısı	18-30 yaş	246	4,7076	1,58390	4,5087	4,9065	NS
	31-44 Yaş	85	4,8340	1,40309	4,5314	5,1366	
	45 ve Üzeri	32	4,5966	1,73894	3,9696	5,2235	
Eozinofil (%)	18-30 yaş	246	1,9756	2,12928	1,7082	2,2430	NS
	31-44 Yaş	85	1,9318	1,30978	1,6493	2,2143	
	45 ve Üzeri	32	2,2219	1,55889	1,6598	2,7839	
Basofil (%)	18-30 yaş	246	,6699	1,15422	,5250	,8149	NS
	31-44 Yaş	85	,6000	,55763	,4797	,7203	
	45 ve Üzeri	32	1,1688	3,02596	,0778	2,2597	
Basofil sayısı	18-30 yaş	246	,0385	,08949	,0273	,0498	18-30 yaş grubunda bazofil sayısı ortalamaları, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu. (p=0,021),
	31-44 Yaş	85	,0412	,06282	,0276	,0547	
	45 ve Üzeri	32	,0909	,22781	,0088	,1731	
Eosinofil sayısı	18-30 yaş	246	,1477	,16339	,1272	,1682	NS
	31-44 Yaş	85	,1615	,11851	,1360	,1871	
	45 ve Üzeri	32	,1881	,14230	,1368	,2394	

NS: anlamlı değil (non significant)

Yaşlara göre hemogram değerlerinin karşılaştırılması (erkekler)

18-70 yaş arasındaki 351 erkek, 18-30 yaş, 31-44 yaş ve 45 ve üzeri yaş grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. B12, folik asit, ferritin, hemogram değerlerinin karşılaştırılması amacı ile One Way Anova testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığına bakıldı. Posthoc test ve tukey testi ile de farklılık oluşturan gruplar belirlendi ve anlamlılık düzeylerine bakıldı. Buna göre gruplar karşılaştırıldığında;

Lenfosit(%) 45 ve üzeri yaş grubu ile 31-44 yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi (P=0,003). 45 ve üzeri yaş grubu lenfosit yüzde değerleri ortalamaları 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.(p=0,03)

Monosit yüzdelerin ortalamaları karşılaştırıldığında; 18-30 yaş grubunun ortalaması, 45 üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu (P=0,035). Monosit yüzdelerin ortalamaları; 45 ve üzeri yaş grubunda 31-44 yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (P=0,025).

Ortalama nötrofil (%) değerleri; 18-30 yaş grubunun ortalama değerleri, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,01). Ortalama nötrofil (%) değerleri; 31-44 yaş grubunda, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0,00).

Ortalama lenfosit sayıları karşılaştırıldığında; 45 ve üzeri yaş grubunda 31-44 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (P=0,002). 18-30 yaş grup ile 45 yaş ve üzeri grup karşılaştırıldığında 45 ve üzeri yaş grubunda lenfosit sayıları ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,017).

Bazofil (%) ortalamaları karşılaştırıldığında; 18-30 yaş grubunda 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,005), 31-44 yaş grubunda, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,019).

Bazofil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında; 18-30 yaş grubunda 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu. (p=0,001) 31-44 yaş grubunda, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak düşüktü(p=0,01)

Diğer hemogram parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Tablo 53: 3 grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması One way anova, posthoc, tukey test sonuçları(erkekler)

Testler	Yaş aralığı	N	Mean	Std. sapma	95% GA %2,5	95% GA %97,5	One way anova, Posthoc test ve tukey testi sonuçlarına göre P Değeri
WBC(X10 ³ /UL)	18-30 yaş	197	7,7063	1,62458	7,4781	7,9346	NS
	31-44 Yaş	116	7,8567	1,78262	7,5289	8,1846	
	45 ve Üzeri	38	8,0608	2,02874	7,3940	8,7276	
RBC(X10 ⁶ /UL)	18-30 yaş	197	5,0582	,43470	4,9971	5,1193	NS
	31-44 Yaş	116	5,0096	,38119	4,9395	5,0797	
	45 ve Üzeri	38	4,9005	,31803	4,7960	5,0051	
Hb	18-30 yaş	197	15,4716	1,15397	15,3094	15,6337	NS
	31-44 Yaş	116	15,3034	1,00390	15,1188	15,4881	
	45 ve Üzeri	38	15,2579	,71947	15,0214	15,4944	
HCT	18-30 yaş	197	44,8914	3,16682	44,4464	45,3363	NS
	31-44 Yaş	116	44,4241	3,46216	43,7874	45,0609	
	45 ve Üzeri	38	44,4895	2,45123	43,6838	45,2952	
PLT (X10 ³ /UL)	18-30 yaş	197	233,53	48,558	226,71	240,36	NS
	31-44 Yaş	116	231,03	47,138	222,36	239,70	
	45 ve Üzeri	38	234,29	47,575	218,65	249,93	
PCT	18-30 yaş	197	,22283	,045587	,21642	,22923	NS
	31-44 Yaş	116	,22453	,042442	,21673	,23234	
	45 ve Üzeri	38	,22353	,043829	,20912	,23793	
MCV	18-30 yaş	197	88,8178	5,29428	88,0739	89,5617	NS
	31-44 Yaş	116	89,1474	4,24372	88,3669	89,9279	
	45 ve Üzeri	38	90,9184	4,20578	89,5360	92,3008	

NS: anlamlı değil (non significant)

Tablo 53' ün devamı 3 grubun hemogram parametreleri One Way Anova, Posthoc, Tukey test sonuçları devamı (erkekler)

		N	Mean	Std. Dev.	95% GA %2,5	95% GA %97,5	One way anova, Post hoc test ve tukey testi sonuçlarına göre P Değeri
MCH	18-30 yaş	197	30,6447	2,23879	30,3301	30,9592	NS
	31-44 Yaş	116	30,6086	1,48409	30,3357	30,8816	
	45ve Üzeri	38	31,2053	1,53111	30,7020	31,7085	
MCHC	18-30 yaş	197	34,4547	1,18512	34,2881	34,6212	NS
	31-44 Yaş	116	34,3371	,89729	34,1720	34,5021	
	45 ve Üzeri	38	34,3237	,84643	34,0455	34,6019	
RDW	18-30 yaş	197	13,0817	,95371	12,9477	13,2157	NS
	31-44 Yaş	116	13,2388	,85147	13,0822	13,3954	
	45 ve Üzeri	38	13,2368	,81752	12,9681	13,5056	
MPV	18-30 yaş	197	9,5802	1,03271	9,4351	9,7253	NS
	31-44 Yaş	116	9,7983	1,18637	9,5801	10,0165	
	45 ve Üzeri	38	9,5842	1,01143	9,2518	9,9167	
PDW	18-30 yaş	197	16,2898	,59795	16,2058	16,3739	NS
	31-44 Yaş	116	16,3405	,49449	16,2496	16,4315	
	45 ve Üzeri	38	16,3474	,58529	16,1550	16,5397	
Lenfosit (%)	18-30 yaş	197	30,5010	7,45557	29,4534	31,5486	45 ve üzeri yaş grubu ile 31-44 yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi (P=0,003).
	31-44 Yaş	116	28,5724	6,60039	27,3585	29,7863	
	45 ve Üzeri	38	32,9132	6,12113	30,9012	34,9251	
Nötrofil (%)	18-30 yaş	197	58,5036	9,54096	57,1630	59,8441	Nötrofil (%) ortalamaları; 45 ve üzeri yaş grubunda diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük bulundu (P=0,00).
	31-44 Yaş	116	60,7802	9,00877	59,1233	62,4370	
	45 ve Üzeri	38	52,3132	13,5987	47,8434	56,7829	
Lenfosit sayısı	18-30 yaş	197	2,3013	,619	2,214	2,388	45 ve üzeri yaş grubu ile 31-44yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi (P=0,002). 18-30 yaş grup ile 45 yaş ve üzeri grup arasında anlamlı fark izlendi. (p=0,017),
	31-44 Yaş	116	2,2056	,668	2,082	2,328	
	45 ve Üzeri	38	2,6139	,641	2,403	2,824	

NS: anlamlı değil (non significant)

Tablo 53' ün devamı 3 grubun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması One way anova, posthoc, tukey test sonuçları devamı(erkekler)

testler	Yaş aralığı	N	Mean	Std. sapma	95% GA %2,5	95% GA %97,5	One way anova, Post hoc test ve tukey testi sonuçlarına göre P Değeri
Monosit sayısı	18-30 yaş	197	,5984	,47667	,5314	,6654	NS
	31-44 Yaş	116	,6280	,62311	,5134	,7426	
	45 ve Üzeri	38	,8192	,77605	,5641	1,0743	
Nötrofil sayısı	18-30 yaş	197	4,5649	1,42666	4,3645	4,7654	NS
	31-44 Yaş	116	4,7884	1,46194	4,5196	5,0573	
	45 ve Üzeri	38	4,2387	1,71530	3,6749	4,8025	
Eozinofil (%)	18-30 yaş	197	2,5411	1,87382	2,2778	2,8044	NS
	31-44 Yaş	116	2,3612	1,43162	2,0979	2,6245	
	45 ve Üzeri	38	2,8684	1,81913	2,2705	3,4664	
Basofil (%)	18-30 yaş	197	,6411	1,33125	,4541	,8282	18-30 yaş ile 45 ve üzeri yaş arasında anlamlı fark izlendi.(p=0,005) 31-44 yaş ile 45 ve üzeri yaş grubu arasında anlamlı fark izlendi.(p=0,019)
	31-44 Yaş	116	,7690	1,76174	,4450	1,0930	
	45 ve Üzeri	38	2,0263	6,18899	0,008	4,0606	
Basofil sayısı	18-30 yaş	197	,0380	,12384	,0206	,0554	18-30 yaş grubunda 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu.(p=0,001) 31-44 yaş grubunda, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak düşüktü(p=0,01)
	31-44 Yaş	116	,0524	,17948	,0194	,0854	
	45 ve Üzeri	38	,1608	,43184	,0188	,3027	
Eosinofil sayısı	18-30 yaş	197	,1896	,15641	,1677	,2116	NS
	31-44 Yaş	116	,1781	,12562	,1550	,2012	
	45 ve Üzeri	38	,2292	,14537	,1814	,2770	

NS: anlamlı değil (non significant)

Menapozda olan 32 kadının hemogram değerleri ortalamaları

B12 folik asit ferritin düşüklüğü olmayan 363 kadından 32 tanesi menopozda idi. Menapozda olan 32 kadının hemogram değerleri incelendiğinde;

Ortalama RBC: $4,44 \pm 0,480$ (medyan: 4,35, %95 GA:3,61-5,6) $\times 10^{12}/L$, Hb; $13,09 \pm 0,92$ (medyan:13,15, %95 GA:11-15,1) gr/dl, Hct (%); $38,5 \pm 3,08$ (medyan:38,4, %95 GA:11-15,1), MCV; $87,03 \pm 5,60$ (medyan: 88,45, %95 GA: 68,6-94,8) fl, MCH; $29,6 \pm 2,34$ (medyan:29,8, %95, GA:22,1-32,5) pg, MCHC; $34 \pm 1,14$ (medyan: 34,2, %95 GA:31,1-35,9)gr/dl, rdw; $13,4 \pm 1,24$ (medyan:13,2, %95 GA: 12,1-19,0), PLT; $278 \pm 76,6$ (medyan: 262, %95 GA: 144-453) $\times 10^9/L$, PCT (%); $0,263 \pm 0,0612$ (medyan: 0,253,%95 GA: 0,160-0,396), MPV; $9,63 \pm 1,35$ (medyan:9,25, %95 GA: 7,9-15,2), PDW; $16,3 \pm 0,65$ (medyan: 16,2,%95 GA:15,4-18,6) olarak bulundu. (Tablo 55,56)

Tablo 55: Menapozdaki kadınların RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW değerleri ortalamaları

	RBC	Hb	Hct	MCV	MCH	MCHC	RDW
N Valid	32	32	32	32	32	32	32
Mean	4,44	13,09	38,5	87,03	29,6	34	13,4
Median	4,35	13,15	38,4	88,45	29,8	34,2	13,2
Std. Deviation	,480	,920	3,08	5,60	2,34	1,14	1,24
Minimum	3,61	11	30,8	68,6	22,1	31,1	12,1
Maximum	5,6	15,1	44,4	94,8	32,5	35,9	19
Persentil 2,5	3,61	11	30,8	68,6	22,1	31,1	12,1
5	3,77	11,19	33,27	75,16	24,3	31,88	12,23
95	5,54	14,71	44,2	94,67	32,5	35,77	16,59
97,5	5,6	15,1	44,4	94,8	32,5	35,9	19,0

Tablo 56: Menapozdaki kadınların PLT değerleri ve trombosit indekslerinin değerlerinin ortalamaları

	PLT	PCT	PDW	MPV
N	32	32	32	32
Mean	278	,263	16,3	9,63
Median	262	,253	16,2	9,25
Std. sapma	76,6	,0612	,650	1,35
Minimum	144	,16	15,4	7,9
Maximum	453	,396	18,6	15,2
Persentil 2,5	144	,160	15,4	7,9
5	170	,177	15,4	8,16
95	444	,390	17,8	12,7
97,5	453	,396	18,6	15,2

Menapozdaki 32 kadının ortalama WBC;8,179 ± 1,964 (medyan:7,950, %95 GA:5,080-13,500) X10⁶/L, nötrofil yüzdesi; 55,71 ± 13,55 (medyan:57,6, %95 GA: 23-73,9), lenfosit yüzdesi; 32,1± 7,77 (medyan: 30,7, %95 GA: 18- 51,8), monosit yüzdesi; 8,99± 9,36 (medyan: 6,8, %90 GA:3,35-33,9), lenfosit sayısı; 2,600 ± 0,874 (medyan:2,450, %95 GA:1,510-5,350) X10⁶/L, monosit sayısı; 0,716 ± 0,753 (medyan: 0,510, %95 GA: 0,200-4,300) X10⁶/L, nötrofil sayısı; 4,593±1,728 (medyan:4,250, %95 GA:2,000-9,400) X10⁶/L, eozinofil yüzdesi; 2,09±1,54 (medyan:1,7, %95 GA:0,3-8,1), eozinofil sayısı; 0,178±0,137 (medyan:0,120, %95 GA: 0-0,700) X10⁶/L, ortalama bazofil yüzdesi; 1,07 ± 3,01 (medyan: 0,5 %95 GA:0-1,75), ortalama bazofil sayısı; 0,081±0,125 (medyan:0,025, %95 GA:0-1,300) X10⁶/L olarak bulundu.(tablo:57)

Tablo 57: Menapozdaki kadınların Ortalama WBC, lenfosit(%), monosit(%), nötrofil(%), eozinofil(%), bazofil(%), lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı

	WBC	Len, (%)	Mono. (%)	Nötrof il (%)	Len. Sayı	Mon. Sayı	Nöt. Sayı	Eoz. (%)	Basofil (%)	Baz. Sayı	Eoz. Sayı
N	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
Mean	8,17	32,1	8,99	55,71	2,600	,716	4,593	2,09	1,07	,081	,178
Median	7,95	30,7	6,8	57,6	2,450	,510	4,250	1,7	,50	,025	,120
Std.sapma	1,964	7,77	9,36	13,55	,874	,753	1,728	1,54	3,01	,227	,137
Minimum	,508	18	2,9	23	1,510	,200	2,000	,3	0	0	0
Maximum	13,570	51,8	54,5	73,9	5,350	4,300	9,400	8,1	1,75	1,300	,700
Persentil 2,5	5,080	18,0	2,9	23	1,510	,200	2,000	,3	0	0	0
5	5,288	18,5	3,35	24,59	1,562	,200	1,500	,36	,06	0	0
95	13,000	47,05	33,9	73,6	4,665	2,805	8,633	6,08	0,76	,585	,505
97,5	13,500	51,8	54,5	73,9	5,350	4,300	9,400	8,1	1,75	1,300	,700

18-70 yaş arası menapozda olan kadınlar(n=32) ile menapozda olmayan (330) kadınların hemogram değerlerinin karşılaştırılması

B12, folik asit ve ferritin değerleri düşük olmamak şartıyla, menapozdaki 32 kadın ile menapozda olmayan 330 kadının değerlerinin karşılaştırılması amacıyla Independent Samples Test yapıldı. Buna göre menapozda olan kadınların ortalama ferritin düzeyleri, ortalama PLT sayısı, ortalama PCT değeri, lenfosit sayısı, menapozda olmayan kadınlardan anlamlı olarak yüksek olarak bulundu ($P<0,05$). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Tablo 58'de 18-70 yaş ara menapozda olan ve olmayan kadınların ortalama hemogram değerleri de verilmiştir.

Tablo 58: 18-70 yaş arası menapozda olan 32 kadın ile menapozda olmayan 330 kadının hemogram değerlerinin karşılaştırılması (Independent Samples Test)

Tablo	Menapoz	N	Mean	Std. Deviation	P Değeri
WBC	menapozda değil	330	7,725	1,884	NS
	menapozda	32	8,127	1,974	
RBC(X10 ⁶ /uL)	menapozda değil	330	4,4140	,35795	NS
	menapozda	32	4,4368	,48612	
Hb	menapozda değil	330	13,2817	1,08494	NS
	menapozda	32	13,0258	,85789	
HCT	menapozda değil	330	38,8648	3,09810	NS
	menapozda	32	38,3387	2,94241	
PLT (X10 ³ /uL)	menapozda değil	330	251,26	53,258	0,05
	menapozda	32	279,48	77,703	
PCT	menapozda değil	330	,24172	,047170	0,049
	menapozda	32	,26497	,061732	
MCV	menapozda değil	330	88,2606	4,85256	NS
	menapozda	32	86,7968	5,53525	
MCH	menapozda değil	330	30,1533	1,92988	NS
	menapozda	32	29,5419	2,34546	
MCHC	menapozda değil	330	34,1552	,89692	NS
	menapozda	32	34,0000	1,16733	
RDW	menapozda değil	330	13,4142	1,82489	NS
	menapozda	32	13,4065	1,26278	
MPV	menapozda değil	330	9,7527	1,22752	NS
	menapozda	32	9,6581	1,36523	
PDW	menapozda değil	330	16,3223	,54399	NS
	menapozda	32	16,3355	,65957	
Lenfosit(%)	menapozda değil	330	29,9530	7,10447	NS
	menapozda	32	31,7323	7,57775	
monosit(%)	menapozda değil	330	6,8233	2,52099	NS
	menapozda	32	8,9323	9,51656	
nötrofil(%)	menapozda değil	330	60,6734	8,29664	NS
	menapozda	32	56,1548	13,53799	
Lenfosit sayısı	menapozda değil	330	2,2698	,65260	0,027
	menapozda	32	2,5487	,83126	
Monosit sayısı	menapozda değil	330	,5232	,24212	NS
	menapozda	32	,7039	,76239	
Nötrofil sayısı	menapozda değil	330	4,7353	1,54112	NS
	menapozda	32	4,6094	1,75460	
eozinofil(%)	menapozda değil	330	1,9797	1,95737	NS
	menapozda	32	2,1258	1,52074	
basofil (%)	menapozda değil	330	,6464	1,01508	NS
	menapozda	32	1,0548	3,06484	
Basofil sayısı	menapozda değil	330	,0390	,08159	NS
	menapozda	32	,0777	,23066	
Eosinofil sayısı	menapozda değil	330	,1523	,15387	NS
	menapozda	32	,1813	,13921	

B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklik saptananlarla, düşüklik saptanmayanların hemogram değerlerinin karşılaştırılması (erkek)

B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklik saptananlarla, düşüklik saptanmayanların hemogram değerlerinin karşılaştırılmasında 562 erkekte 211'inde B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklik mevcuttu. (tablo 59) İki grup karşılaştırıldığında (T test ile);

B12 Folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklik olan grupta Hb, RBC, Hct, MCH, MCHC, RDW değerlerinde anlamlı olarak daha düşük saptandı. (p=0,000)

B12 Folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklik olan grupta WBC, nötrofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (p=0,04)

B12, folik asit ve ferritin düzeyinde düşüklik olmayan grupta lenfosit(%) değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p<0,05)

Tablo 59: B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklik olan(diğer) ve düşüklik olmayan (normal) grubun karşılaştırılması (erkek)

		N	Mean	Std. Deviation
RBC(X 10 ⁶ / UL)	diğer	211	4,8721	,43708
	normal	351	5,0251	,40821
Hb	diğer	211	14,5976	1,42937
	normal	351	15,3929	1,06756
HCT(%)	diğer	211	42,8498	3,86350
	normal	351	44,6934	3,20005
PLT X 10 ³ / UL)	diğer	211	239,29	55,506
	normal	351	232,79	47,868
PCT	diğer	211	,22977	,046786
	normal	351	,22347	,044264
MCV	diğer	211	88,1644	6,50919
	normal	351	89,1541	4,88726
MCH	diğer	211	30,0611	2,59830
	normal	351	30,6934	1,95205
MCHC	diğer	211	34,0332	1,02662
	normal	351	34,4016	1,06322
RDW	diğer	211	13,6758	1,44332
	normal	351	13,1504	,90790
MPV	diğer	211	9,7588	1,30031
	normal	351	9,6527	1,08551
PDW	diğer	211	16,3450	,54179
	normal	351	16,3128	,56344

Tablo 59'un devamı: B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük olan(diğer) ve düşüklük olmayan (normal) grubun karşılaştırılması (erkek)

		N	Mean	Std. Deviation
WBC	diğer	211	8,1312	1,95708
	normal	351	7,7944	1,72353
Lenfosit(%)	diğer	211	28,8915	7,14675
	normal	351	30,1248	7,15022
Monosit(%)	diğer	211	8,4746	7,34759
	normal	351	7,8604	4,96428
Nötrofil(%)	diğer	211	59,1100	11,19732
	normal	351	58,5858	10,15203
Lenfosit sayısı	diğer	211	2,3019	,66682
	normal	351	2,3035	,64731
Monosit sayısı	diğer	211	,6794	,61665
	normal	351	,6321	,56827
Nötrofil sayısı	diğer	211	4,8806	1,71091
	normal	351	4,6035	1,47638
Eozinofil(%)	diğer	211	2,3728	1,86366
	normal	351	2,5171	1,73531
Basofil(%)	diğer	211	,8100	1,76431
	normal	351	,8333	2,49763
Basofil sayısı	diğer	211	,0580	,18423
	normal	351	,0560	,20066
Eosinofil sayısı	diğer	211	,2029	,18611
	normal	351	,1901	,14606

B12 Folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük saptananlarla, düşüklük saptanmayan kadınların hemogram değerlerinin karşılaştırılmasında;

Çalışmaya katılan 813 kadından 450'sinde B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük mevcuttu.(tablo 60)

İki grup karşılaştırıldığında (T test ile) ;

B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük olan grupta ortalama Hb, RBC, Hct, MCH, MCV, MCHC, değerlerinde anlamlı olarak daha düşük saptandı. (p=0,000)

B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük olan grupta ortalama PCT, RDW, monosit (%) değerleri, eozinofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (p=0,04)

B12, folik asit ve ferritin düzeyinde düşüklük olmayan grupta ortalama lenfosit sayıları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p<0,05)

Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 60: B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük saptananlarla(diğer), düşüklük saptanmayanların (normal) hemogram değerlerinin karşılaştırılması(kadın)

		N	Mean	Std. sapma
WBC(X 10 ⁶ / L)	diğer	450	7,6211	1,99182
	normal	363	7,7656	1,88914
Lenfosit(%)	diğer	450	29,6227	7,85999
	normal	363	30,1014	7,13716
Monosit(%)	diğer	450	7,6776	5,55808
	normal	363	7,0028	3,69908
Nötrofil(%)	diğer	450	60,0770	10,38270
	normal	363	60,2802	8,91713
Lenfosit sayısı	diğer	450	2,1949	,65526
	normal	363	2,2954	,67168
Monosit sayısı	diğer	450	,5737	,42228
	normal	363	,5387	,32303
Nötrofil sayısı	diğer	450	4,6607	1,71158
	normal	363	4,7274	1,55503
Eozinofil(%)	diğer	450	1,7731	1,22758
	normal	363	1,9871	1,91843
Basofil(%)	diğer	450	,7818	1,42043
	normal	363	,6975	1,33428
Basofil sayısı	diğer	450	,0477	,12857
	normal	363	,0438	,10486
Eosinofil sayısı	diğer	450	,1350	,11645
	normal	363	,1545	,15233
RBC(X 10 ⁶ / uL)	diğer	450	4,3116	,36833
	normal	363	4,4160	,36893
Hb	diğer	450	12,1942	1,34673
	normal	363	13,2641	1,06793
HCT	diğer	450	36,2949	3,53638
	normal	363	38,8289	3,07991
PLT (X 10 ³ / uL)	diğer	450	260,90	65,579
	normal	363	253,85	56,120
PCT	diğer	450	,25414	,057501
	normal	363	,24385	,048835
MCV	diğer	450	84,3991	7,24854
	normal	363	88,1545	4,91762
MCH	diğer	450	28,3800	3,02447
	normal	363	30,1105	1,97180
MCHC	diğer	450	33,5600	1,21373
	normal	363	34,1452	,92087
RDW	diğer	450	14,6764	1,99167
	normal	363	13,4107	1,77785
MPV	diğer	450	9,8982	1,24095
	normal	363	9,7427	1,23522
PDW	diğer	450	16,3158	,60218
	normal	363	16,3239	,55236

7.TARTIŞMA

Son 20–30 yılda geliştirilen tam kan sayım (TKS) cihazları yaygın olarak kullanılmakta ve günümüzde hematolojik parametrelerin ölçümünde otomasyona geçilmiş olması sayesinde, ölçüm sonuçları daha güvenilir ve manuel tetkiklerde gözlenebilen hatalara yer bırakmayacak şekilde elde edilebilecektir. Bu cihazlar sayesinde birçok hastalıkla ilgili anormal parametreleri görmek ve yakalamak mümkün olmaktadır.

Gelişen teknoloji ve bakılan parametrelerin artması, bakılan parametrelerde normal ile normal olmayan değerlerinin ayırt edilebilmesi için referans değerlerinin bilinmesi zorunludur.

Normal hemogram değerlerini etkileyen bir çok neden bulunmakta olup, bu değerler ırka, cinsiyete, topluma ve yaşanan bölgeye bağlı olarak büyük değişimler göstermektedir. Bu nedenle hematolojik değerlerin referans aralıkları toplumlar arası değişebilmektedir (77,78,79). Belirli bir bölgede yaşayan bir toplum için normal sayılan değerler, bir başka toplum için normal olmayabilir. Birçok ülkede kendi referans hemogram değerlerini oluşturabilmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında elde edilen referans değerlerinin birbirinden farklı olması ülkemizde de farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir. Referans değerlerinin bilinmesi ekonomik ve zaman kaybının önlenmesi bakımından önem taşımaktadır. Çünkü normal bir değer patolojik kabul edilerek gereksiz incelemeler yapılabilir. Ancak şu da bilinmektedir ki referans popülasyonun seçimi kolay değildir. Örneğin anemi sıklığı bazı özel gruplarda daha yüksek oranlarda görülmektedir. Anemi demeden önce özellikle kadınlarda olmak üzere o toplumdaki normal değerlerin alt sınırlarının iyi belirlenmesi gereklidir.

Ülkemizde hemogram parametreleri yorumlanması ve referans değerleri hakkında yeterli sayıda çalışma ve/veya yayın olmadığından hemogram değerlerini yorumlanırken güçlük yaşanmaktadır.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmanın önemi, çok sayıda hematolojik parametrenin, çok sayıda erkek ve kadın birey üzerinde çalışılarak, Manisa

ilini temsil edebilecek referans değerlerin oluşturulmasını sağlayabilecek olmasıdır.

Çalışma grubu olarak, erişkinlerin kullanılması, büyük çoğunluğu temsil eden yaş aralığı ile ilgili değerlendirme yapılabilmesini sağlayacaktır. Alınan erişkin grubunun, ayrıca cinsiyetlere, yaş dilimlerine, menapoz durumuna ve doğum yerlerine göre ayrılarak değerlendirilmiş olması da daha ayrıntılı bir sonuca varılmasına fırsat verecektir. Buna ek olarak elde edilen sonuçların Türkiye ve dünyada yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırması yapılabilecektir. Bulgularımız yre insanının çalışılan parametreler için normal değerlerini ortaya koyacaktır.

Bu çalışmada en az bir yıldır Manisa ilinde yaşayan sağlıklı bireylerde hemogram değerleri incelenerek Türkiye ve dünyada yapılan çalışma sonuçları ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda Manisa ilinde yaşayan, 18–70 yaş arası, 1375 bireyin B12, folik asit, ferritin seviyelerinde düşüklük saptananlar çıkarıldıktan sonra kalan sağlıklı erişkinlerin hemogram değerleri belirlenmiş ve yapılmış olan diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Tablo 61’de Türkiye’de ve tablo 62’de dünyada yapılan diğer hemogram sonuçları ile birlikte bizim çalışmamızın hemogram sonuçları verilmiştir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre hemogram parametrelerinin mean değerleri, standart sapma ve referans aralıkları (Alpay ve ark.(85) yaptığı çalışmada sadece kadın ve erkeklerdeki mean değerleri bulunmaktadır) verilmiştir.

Tablo 61: Çalışma Sonuçlarımızın ülkemizde yapılan literatürdeki diğer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması.

Hemogram değerleri	Terzioğlu ⁸⁰ Kadın-erkek	Başak ⁸¹ Kadın-erkek	Kaya ⁸² Kadın-erkek (n=2133)	Dilek ⁸³ Kadın-Erkek (n=642)	Yılmaz ⁷² Kadın-erkek (n=530)	Alpay ⁸⁵ Kadın-erkek (n=688)	Çalışmamız sonuçları Kadın-erkek (n=714)
RBC (10 ¹² /L)	4.5±0.6-5.2±0.7	4.5±0.4-5.2±0.3	4.6±0.4-5.1 ±0.4	4.8±0.5-5.3±0.6	4.66±0.02-5.27± 0.02	4.40-5.05	4,41 ± 0,36-5,02 ±0,4
Hb (gr/dl)	12.4±2.3-14.6±2.1	13.6±1.1-15.3±0.9	14.6±1.6-15.4±1.3	13.4±1.7-15.3±1.7	13.53±0.09-15.78±0.06	13.33-15.25	13,26 ±1-15,39 ±1
Hct (%)	39.6±5-44.6 ±9.6	40.5±3.3-45.2±2.8	42.9±4.6-45±3.9	41.4±4.9-46.6±5.4	39.19±0.4-45.28± 0.3	38.95-44.33	38,82±3,08-44,69±3,2
PLT (10 ⁹ /L)		235 ±52-218 ±46	243±55-235 ±52	221±75-197 ±75	281.01±5.79-248.60±2.8	258.7-249.1	254±56,12-232,7±47,86
PCT(%)						0.201-0.190	0,244±0,04-0,223±0,04
MCV (fl)	88.7±4.8-85.2±10	87±4.5-86±4.2	86.7±4.6-88.2±4	87±5-84±4	84.01±0.47-85.07±0.25	88.12-87.66	88,2 ± 4,92-89,1±4,88
MCH(pg)					28.86±0.24-30.10±0.18	30.29-30.16	30,1 ±1,97-30,7±1,95
MCHC(gr/dl)					34.5±0.11-35.14 ±0.05	34.26-34.41	34,1±0,92-34,4 ±1,06
RDW						12.77-12.50	13,41±1,77-13,15±0,9
PDW						16.52-16.71	16,3±0,55-16,3±0,56
MPV					9.08 ± 0.32-8.68± 0.06		9,74±1,23-9,65±1,08

Tablo 61'in devamı: Çalışma Sonuçlarımızın ülkemizde yapılan literatürdeki diğer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması.

Hemogram değerleri	Terzioğlu ⁸⁰	Başak ⁸¹	Kaya ⁸²	İmdat ⁸³	Yılmaz ⁷²	Alpay ⁸⁵	Çalışmamızın sonuçları
		Kadın-erkek	Kadın-erkek	Kadın-Erkek (n=642)	Kadın-erkek (n=530)	Kadın-erkek (n=688)	Kadın-erkek (n=714)
Lökosit x10 ⁶ /L		6.8±1.4-7.2±1.5	7.4 ±2-7.8 ±2	7.0±1.9- 7.4±2.2	6.78±0.11-7.44± 0.09	7.812-7.834	7.765 ±1.889-7.794±1.723
%lenfosit					30.43±0.54-31.74±0.39		30,10 ±7,1-30,4 ±7,15
%nötrofil					60.37 ± 0.64-58.81± 0.46		60,3 ±8,9-58,6 ±10,15
%monosit					6.48 ± 0.13- 6.55 ± 0.10		7,0 ±3,7-7,86 ±4,96
%Eozinofil					2.59 ± 0.12- 3.04 ± 0.09		1,99 ±1,91-2,5±1,73
%bazofil					0.55 ± 0.06 -0.53 ± 0.03		0,7 ±1,33-0,8±2,49
Lenfosit sayısı x10 ⁶ /L						2.42-2.41	2.295±0.671-2.303 ±0.647
Nötrofil sayısı x10 ⁶ /L						4.65-4.58	4.727±1.555-4.603±1.476
Monosit sayısı x10 ⁶ /L						0.52-0.55	0.538 ±0.323-0.632±0.568
Eozinofilsayısı x10 ⁶ /L						0.17-0.22	0.154 ±0.152 -0.19±0.146
Bazofil sayısı x10 ⁶ /L						51,08-55,98	0.043 ±0.104 -0.056±0.20

Çalışmamızda 18-70 yaş arası 714 bireyde elde edilen ortalama RBC değerleri, genel popülasyonda 4.71 ± 0.93 (medyan:4.70, %95 GA:3.8-5.66), 363 kadında 4.41 ± 0.368 (medyan: 4.39, %95 GA: 3.75-5.26), 351 erkekte 5.02 ± 0.408 (medyan:5, %95 GA: 4.18-5.88) $\times 10^6/\text{mL}$ 'dir. Yılmaz ve ark. (72) 530 bireyde, Sivas'ta yaptıkları çalışmada; genel popülasyonda 5.09 ± 0.02 (4.17-6.01), kadınlarda 4.66 ± 0.02 (4.16-5.16), erkeklerde 5.27 ± 0.02 (4.50-6.04) $\times 10^6/\text{mL}$ 'dir. Tamer ve ark.(75), genel popülasyonda 5.21, erkeklerde 5.42 ve kadınlarda 4.88, Tuncer ve ark.(76) ise kadınlarda 5.04, erkeklerde 5.30 $\times 10^6/\text{mL}$ olarak belirtmişlerdir. Bizim normal sınırlarımız bu iki çalışmanın sonuçları ile uyumlu olmakla birlikte ortalama değerler açısından daha düşük olarak görülmektedir. Tikly ve ark. (85) genel popülasyonda 4.60, Garruto ve Dutt (86), erkeklerde 5.63 $\times 10^6/\text{mL}$ olarak belirtmişlerdir. Tsang ve ark. (77) 49 yaş ve üzerinde, 4333 kişide yaptıkları çalışmada kadınlarda 4.69 (3.9-5.4), erkeklerde 5.04 (4.1-5.9) olarak verilmiştir. Ancak bu çalışmada sağlıklı kişinin nasıl seçildiği konusunda yeterli kriter belirtilmemiştir. Kelly ve Munan (89), Witwatersrand'da yaptıkları çalışmada kadınlarda 4.52, erkeklerde ise 4.97, Cross ve Heyns (90), Güney Afrika'da yaptıkları çalışmada; siyah Afrikalı kadınlarda 4.55, erkeklerde 5.19 $\times 10^6/\text{mL}$ bulmuşlardır. Castro ve ark. (91), siyah bireylerde RBC değerlerinin, beyaz popülasyona göre düşük olduğunu belirterek, bu sonucu zencilerdeki yüksek talasemi ve demir eksikliği anemisi insidansına bağlamışlardır.

Kueviakoe ve ark(92), Togo'da kan donörü olmak için başvuran 1349 kişide yaptıkları çalışmada; genel popülasyonda 4.8 ± 0.5 (medyan 4.9, GA: 3.1-6.4), kadınlarda 4.5 ± 0.5 (medyan 4.5, GA: 3.1-6.0), erkeklerde 4.9 ± 0.5 (medyan 5, GA: 3.3-6.4) $\times 10^6/\text{mL}$ 'dir. Çalışmamızla karşılaştırıldığında ortalama değerleri benzer olmasına rağmen güven aralığı üst sınır değerleri daha yüksek gibi gözükmektedir. Kueviakoe ve ark(92), çalışmayı yapmış oldukları Afrika ülkesi Togo'nun rakımının Manisa ilinden daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir (Manisa rakım:42 m, Togo rakım:2000 m). Roshan ve ark(94) Malezya'da 18-45 yaş arasındaki kan donörlerinde yapmış oldukları çalışmada, kadınlarda 4.34 ± 0.41 (4.25-4.42), erkeklerde ise 5.12 ± 0.47 (5.05-5.21), Sirdah ve ark.(97) Filistin'de(Gazze şeridi) 2000-2008

yılları arasında talasemi laboratuvarına başvuran 94.811 kişinin sonuçları ile yapılan değerlendirmede, sigara içen erkeklerde (39.364) $5.11 \pm 0.44(4.3-6)$, sigara içmeyen erkeklerde (42.181) $5.10 \pm 0.43(4.23-5.95)$, sigara içmeyen kadınlarda $4.5 \pm 0.42(3.8-5.5) \times 10^6/\text{mL}$ olarak belirtmişler, sigara içen kadın sayısı az olduğundan ortalaması verilmemişti. Bu çalışmada, sigara içen erkeklerde RBC düzeyini sigara içmeyen erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardı ve sigara içmeyen erkeklerle sigara içmeyen kadınların RBC değerleri karşılaştırıldığında sigara içmeyen erkeklerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. ($p < 0.001$) Bu çalışmada da sağlıklı kişilerin seçimi ile ilgili yeterli bilgi verilmemişti, ferritin düzeyi düşük olan bireylerin sonuçları ortalamaya dahil edilmemişti. Flegar ve ark (98) Zagreb'de yaşayan 2246 kişide yaptıkları çalışmada kadınlarda RBC %95 GA: 3.86-5.08, erkeklerde ise %95 GA: 4.34-5.57 olarak (Bu çalışmada sadece hemogram değerleri bakılmıştı) vermişlerdir.

Görüldüğü gibi; ortalama RBC sayıları bakımından birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. RBC değerleri; yükseklik, coğrafi konum, sağlık, beslenme, ırk, cinsiyet, sigara içimi gibi birçok etken tarafından etkilenebilmekte ve bu da her bölgenin etnik değerlerinin araştırılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen ortalama Hb değerleri, 14.31 ± 1.5 (medyan:14.3, %95 GA:11.6-17.4), kadınlarda 13.26 ± 1.068 (medyan: 13,2, %95 GA: 11,30-15,59), erkeklerde 15.39 ± 1.067 (medyan:15,4, %95 GA: 13,18-17,7) gr/dL'dir. Alpay ve ark.(85), kadınlarda 13.33, erkeklerde 15.25 olarak bulmuşlardır. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda 15.11 ± 0.06 (12.35-17.87), kadınlarda 13.53 ± 0.09 (11.27-15.79), erkeklerde 15.78 ± 0.06 (13.47-18.09) gr/dL'dir. Tuncer ve ark. (76) ise Hb değerini kadınlarda 14.37, erkeklerde 15.31 gr/dL olarak bulmuşlardır. Bizim normal değerlerimiz bu çalışmalardaki sonuçlar ile yakınlık göstermektedir. Tikly ve ark. (85) Hb değerini erkeklerde 15.82 ± 1.05 , kadınlarda 13.95 ± 0.8 bulmuş ve Erkeklerde Hb'in yüksek olmasını kadınlardaki menstrüel kan kaybına ve hematopoez üzerine olan hormonal etkilere bağlamışlar, östrojenlerin hemodilüsyon ile Hb'i düşürdüğünü

belirtmişlerdir. Kelly ve Munan (89), kadınlarda 13.37, erkeklerde 14.94, Cross ve Heyns (90) erkeklerde 15.78 (13.7-17.8), kadınlarda 13.87 (11.7-16.0), Tsang ve ark.(77) ise kadınlarda 14.3 (12.1-16.2), erkeklerde ise 15.6 (10.3-17.8) gr/dL olarak belirlemişlerdir. Kueviakoe ve ark(92), genel popülasyonda 14.5 ±1.7 (medyan 14.6, GA:10-18.4), kadınlarda 13.1 ±1.5 (medyan 13, GA: 10.31-17.1), erkeklerde 14.8 ±1.5 (medyan 15.1, GA: 10-18.4) /gr/dL. Roshan ve ark(94) kadınlarda 11.83±1.01 (11.61-12.05), erkeklerde ise 14.27±1.13(14.6-14.48) olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığımızda Roshan ve ark(94) buldukları Hb değerleri ortalama ve referans aralıkları hem erkek hem de kadınlarda daha düşük gözlenmektedir. Bunun nedeni Hb değerlerinin farklı olması coğrafi konum, sağlık, beslenme, ırk, sigara içimi gibi faktörlerin yanında Roshan ve ark(94) yapmış oldukları çalışmada dünyada sık görülen anemi nedenlerinden olan B12, folik asit ve demir eksikliğinin ekarte edilmemesi olabileceği düşünüldü. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 15.09±1.09(12.9-17.2), sigara içmeyen erkeklerde 14.75±1.09(12.5-16.8), sigara içmeyen kadınlarda 12.36±1.18(9.7-14.3)gr/dL olarak belirtmişlerdi. Sirdah ve ark(92) yaptığı bu çalışmada sigara içmeyen erkeklerin Hb değerleri sigara içen erkeklere göre anlamlı daha yüksek bulunmuş. Flegar ve ark (98) kadınlarda %95 GA: 11.9-15.7, erkeklerde ise %95 GA: 13.8-17.5 olarak vermişlerdir. Menapozda olan kadınlarla menopozda olmayan kadınların Hb değerleri arasında anlamlı fark izlenmezken Manisa doğumlu olan kişilerle Manisa doğumlu olmayanlar arasında da anlamlı fark izlenmedi. Bu cümle çok havada kalmış

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre anemi için Hb sınır değerleri erkeklerde 13, kadınlarda 12 gr/dl olarak verilmiştir. DSÖ erkekler için 13 gr/dl altını anemi kabul ederken, çalışmamızda Hb;15,39 ±1,067 gr/dl değerlerini elde ettik. Eğer DSÖ verilerini kabul edersek, ülkemizde anemili erkek hastaların büyük bir kısmını erken dönemde gözden kaçırabiliriz. Örneğin; özellikle ileri yaşta gastrointestinal sistem malignitelerinde gelişen ve erken dönemde tanı koymamızı sağlayan çok önemli bir laboratuvar bulgusunu olan anemiye gözden kaçırmamıza ve erken tanı, tedavi fırsatını değerlendiremememize sebep olabilir. Bölgemizde erkekler için anemi sınırınının 13 gr/dl değerinin

üzerinde 14 gr/dl olarak kabul edilmesinin daha doğru olacağı kanaati edindik.

DSÖ kadınlar için 12 gr/dl altını anemi kabul ediyor, çalışmamızda Hb; 13,26 ±1,068 gr/dl, değerlerini elde ettik. Bölgemizdeki kadınlar için anemi sınırını 12 gr/dl olarak DSÖ önerisi ile uyumlu bulduk.

Çalışmada 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen ortalama Hct değerleri; 41.71±4.29 (medyan 41.7, %95 GA: 34.08-50.11), kadınlarda 38,82 ± 3,08 (medyan: 38,8, %95 GA: 33,2-44,96), erkeklerde 44,69 ± 3,2 (medyan:44,7, %95 GA: 38,18-51,24)'dir. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda Hct % değeri, 43.47±0.29 (30.12-56.82), kadınlarda 39.19±0.46 (27.64-50.74), erkeklerde 45.28±0.33 (32.56-58.0)'dır. Tuncer ve ark. (76) ise hct değerini kadınlarda 42.72, erkeklerde 45.31, Tikly ve ark. (85) erkeklerde 45 (39-51), kadınlarda 40 (36-45), Kelly ve Munan (89) ise kadınlarda 40, erkeklerde ise 44 olarak belirtmişlerdir. Bizim normal değerlerimiz, bu çalışmalardaki sonuçlar ile uyumluluk göstermektedir. Kueviakoe ve ark(92), genel popülasyonda 41.7±4.7 (medyan 41.8, GA:28-54), kadınlarda 38±4.4 (medyan 38.1, GA: 28-47), erkeklerde 42±4.2 (medyan 42.8, GA: 28-54). Roshan ve ark(94) kadınlarda 37.08±2.66 (36.51-37.65), erkeklerde ise 43.2±3.07 (43.05-44.19) olarak verilmiştir. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 45.26±3.22 (38.7-51.5), sigara içmeyen erkeklerde 44.32±3.2 (37.7-44.4.5), sigara içmeyen kadınlarda 37.93±3.39 (30.30-43.7) olarak belirtmişler, sigara içen kadın sayısı az olduğundan ortalaması verilmemişti. Sirdah ve ark(92) yaptığı bu çalışmada sigara içmeyen erkeklerin Hct değerleri sigara içen erkeklere göre anlamlı daha yüksek bulunmuş. Flegar ve ark (98) kadınlarda %95 GA: 35.6-47, erkeklerde ise %95 GA: 41.5-53 olarak vermişlerdir.

Çalışma da 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen ortalama PLT değerleri, 243.5±53.2 (medyan:241, %95 GA:151-349.2), kadınlarda 254 ± 56.12 (medyan: 247, %95 GA: 155.1-374.7), erkeklerde 232.7±47.86 (medyan: 233, %95 GA: 148-335,6) x10³/mL'dir. Çalışmamızda ortalama PLT değerleri ise kadınlarda erkeklere göre anlamlı daha yüksek (p=0,012) bulunmuştur. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda PLT değeri,

258.26±2.73 (132.58-383.94), kadınlarda 281.01±5.79 (135.57-426.45), erkeklerde 248.60±2.88 (137.55-359.65) x10³/mL'dir. Tamer ve ark.(75), genel popülasyonda 237.93, erkeklerde 237.45 ve kadınlarda 238.68 bulurken, Tuncer ve ark. (76) ise kadınlarda 265.49, erkeklerde 259.83 x10³ /mL olarak bulmuşlardır. Bizim normal sonuçlarımız, bu iki çalışmanın sonuçları ile uyumlu olmakla birlikte, ortalama değerlerimiz Tamer ve ark.'nın değerlerinden yüksek olarak görülmektedir. Tsang ve ark. (77), kadınlarda 269 (162-414), erkeklerde 240 (151-389), Tikly ve ark. (85) kadınlarda 316, erkeklerde 280 bulurken, Stevens ve Alexander (87) ise kadınlarda 263, erkeklerde ise 226 x10³/mL bulmuşlardır. Kueviakoe ve ark(92), genel popülasyonda 249 ± 61.2(medyan 239, GA:120-443), kadınlarda 257 ±60 (medyan 247, GA: 150-436), erkeklerde 246 ±61 (medyan 236, GA: 120-443) x10³/mL. Roshan ve ark(94) kadınlarda 275.24±60 (261.64-288.85), erkeklerde ise 254.90±43.67(246.73-263.08) olarak verilmiştir. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 262.77±62.20 (154-397), sigara içmeyen erkeklerde 270.93±64.2 (161-266), sigara içmeyen kadınlarda 304±73.85 (176-470) x10³/mL olarak belirtmişlerdi. Sirdah ve ark(92) yaptığı bu çalışmada sigara içmeyen erkeklerin PLT değerleri sigara içen erkeklere göre anlamlı daha yüksek bulunmuş. (p<0.001) Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 158-424 x10³/mL olarak vermişlerdir.

Araştırmacılar; kadınlardaki trombosit sayısının erkeklerden yüksek olduğunu ve premenopozal dönemde, bu durumun daha belirginleştiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu sonuçlarla uyumlu olup, ayrıca menapozdaki kadınlarda menapozda olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen PCT (%) değerleri 0.233±0.047 (medyan:0.230, %95 GA:0.152-0.340), kadınlarda 0,244 ± 0,048 (medyan: 0,239, %95 GA: 0,153 - 0,350), erkeklerde ortalama PCT; 0,223 ± 0,044 (medyan:0,219, %95 GA: 0,151-0,324)'dir. Alpay ve ar.(85) kadınlarda 0.201, erkeklerde 0.190 olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda erkeklerle kadınların PCT değerleri arasında anlamlı fark izlenmezken, menapozda olan kadınların ortalama PCT değeri menapozda

olmayan kadınlardan anlamlı olarak yüksek olarak bulundu ($P<0,05$). Kadınlarda ortalama PCT değerleri karşılaştırıldığında; 18-30 yaş grubunun ortalama PCT değerleri, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,008$). PCT değeri ortalamalarının kadınlarda yaşla birlikte arttığı görüldü. Erkeklerde ise yaş grupları arasında PCT değerlerinde anlamlı fark izlenmedi. Literatürde PCT değerleri ile ilgili yeterli sayıda kaynağa rastlanamamıştır.

Çalışmamızda 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen MCV değerleri 88.6 ± 4.92 (medyan:89, %95 GA:79,3-97,3), kadınlarda MCV; $88,2 \pm 4,92$ (medyan: 88,8, %95 GA: 77,7-96,2), erkeklerde $89,1\pm 4,88$ (medyan: 89,2, %95 GA: 81,1-98) fL'dir. Tamer ve ark.(75), genel popülasyonda 87.7, erkeklerde 87.7 (76.4-98.9), kadınlarda 87.8 (77.4-98.2) bulurken, Tuncer ve ark. (76) kadınlarda 84.76, erkeklerde 85.44 fL olarak bulmuşlardır ve azalmış MCV, MCH ve MCHC değerlerinin demir metabolizmasıyla ilgili olduğunu, ancak başka faktörlerinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda 84.75 ± 0.22 (74.21-95.29), kadınlarda 84.01 ± 0.47 (72.21-95.81), erkeklerde 85.07 ± 0.25 (75.23-94.91) fL'dir. Tsang ve ark. (77) kadınlarda 89.7 (81-99), erkeklerde 90.45 (82-100) fL olarak belirlemişler ve yüksekliğin MCV' de bir düşme yapabileceğini belirtmişlerdir. Roshan ve ark(94) kadınlarda 85.99 ± 4.25 (85.19-86.78), erkeklerde ise 87.32 ± 4.21 (86.38-88.25), olarak verilmiştir. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 88.4 ± 5.69 (75.3-97.7), sigara içmeyen erkeklerde 86.79 ± 5.52 (72.2-95.7), sigara içmeyen kadınlarda 83.53 ± 7.65 (62.67-95) fL olarak belirtmişler, sigara içen kadın sayısı az olduğundan ortalaması verilmemişti. Sirdah ve ark(92) yaptığı bu çalışmada sigara içmeyen erkeklerin MCV değerleri sigara içen erkeklere göre anlamlı daha yüksek bulunmuş. ($p<0.001$) Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 83.0 – 97.2 fL olarak vermişlerdir. Cross ve Heyns (90), genel popülasyonda 89.98, Tikly ve ark. (85) 85.07 (77-94) fL olarak bulmuştur. Bizim ortalama değer sonuçlarımız uyumlu görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda, kadın ve erkekler arasında MCV yönünden belirgin bir farklılık olmadığı da belirtilmektedir. Kueviakoe ve ark(92), genel popülasyonda 85 ± 4.1 (medyan

84.5, GA:80-99), kadınlarda 84 ± 3.1 (medyan 84, GA: 80-95), erkeklerde 86 ± 4.2 (medyan 85, GA: 80-99) fL. Bu çalışmada erkeklerin MCV değerleri anlamlı olarak kadınlardan yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da erkeklerdeki MCV değerleri anlamlı olarak kadınlardan yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Çalışma da 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen MCH değerleri 30.39 ± 1.98 (medyan:30.5, %95 GA:26.5-33.6), kadınlarda $30,1 \pm 1,97$ (medyan: 30,2, %95 GA: 25,4-33,4), erkeklerde $30,7 \pm 1,95$ (medyan: 30,8, %95 GA: 27,5-33,8) pg'dir. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda MCH değeri, 29.73 ± 0.14 (23.29-36.17), kadınlarda 28.86 ± 0.24 (22.84-34.88), erkeklerde 30.10 ± 0.18 (23.16-37.04), Tamer ve ark.(75), genel popülasyonda 28.3, erkeklerde 28.3 (23.1-33.0) ve kadınlarda 28.4 (23.6-33.2) bulurken, Tuncer ve ark. (76) kadınlarda 28.50, erkeklerde 28.87 pg olarak bulmuşlardır. Bizim normal değerlerimiz, yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında ortalama MCH değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak dünyada sık görülen hipokrom mikrositer anemi nedeni olan demir eksikliğinin bu çalışmalarda ekarte edilmemiş olması olabilir. Tsang ve ark.(77), kadınlarda 30.6 (27-34), erkeklerde 31.01 (28-35), Garruto ve Dutt (86), erkeklerde MCH' i 31 bulurken, Kelly ve Munan (89), kadınlarda 29.60, erkeklerde ise 30.13 pg bulmuşlardır. Cross ve Heyns (90), genel popülasyonda 30.40 bulurken, Tikly ve ark. (85), 30.43 (27.5-33.3) pg bulmuşlardır. Kueviakoe ve ark(92), genel popülasyonda MCH değerleri 30.0 ± 1.8 (medyan 29.6, GA: 25-37), kadınlarda 29 ± 1.6 (medyan 29.3, GA: 25-37), erkeklerde 30 ± 1.8 (medyan 29.7, GA: 26-36)fL olarak belirtilmiş olup, bu çalışmada erkeklerin MCH değerleri anlamlı olarak kadınlardan yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$) Roshan ve ark(94) kadınlarda 27.99 ± 1.62 (27.63-28.35), erkeklerde ise 28.20 ± 1.43 (27.97-28.52), olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızdaki MCH değerleri bu çalışmaya göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni MCH düşüklüğünün en sık sebebi olan demir eksikliği anemisinin bu çalışmada ekarte edilmemesi olabilir. Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 27.4–33.9 fL olarak vermişlerdir. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 29.51 ± 2.38 (24.10-33.7), sigara içmeyen erkeklerde

28.93±2.32 (23-32.9), sigara içmeyen kadınlarda 27.5±3.03 (19.0-32.0) fL olarak belirtilmişti. Sirdah ve ark(92) yaptığı bu çalışmada sigara içmeyen erkeklerin MCH değerleri sigara içen erkeklere göre anlamlı daha yüksek bulunmuş. (p<0.001) ve yine bu çalışmada sigara içmeyen erkeklerin MCH değerleri sigara içmeyen kadınlardan daha yüksek bulunmuş. (p<0.001) çalışmamızda da bu çalışmalarda olduğu gibi erkeklerde MCH değerleri kadınlardan yüksek bulunmuştur.

Çalışma da 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen MCHC değerleri 34.27±1.0 (medyan:34.3, %95 GA:32.3-36.0), kadınlarda 34.1±0.921 (medyan: 34.2, %95 GA: 32.3-35.8), erkeklerde 34,4±1,06 (medyan: 34,3, %95 GA: 32,4-36,2) olarak bulundu. Tamer ve ark.(75), genel popülasyonda 32.3, erkekler de 32.3 (28.1-36.6), kadınlarda 32.3 (28.9-35.8) bulurken, Tuncer ve ark. (76) kadınlarda 33.59, erkeklerde 33.75 gr/dL olarak bulmuşlardır. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda 34.95±0.05 (32.65-37.25), kadınlarda 34.50±0.11 (31.75-37.25), erkeklerde 35.14±0.05 (32.39-37.89) gr/dL'dir. Garruto ve Dutt(86), erkeklerde 33.7 (29-36) ve Tikly ve ark. (85), genel popülasyonda 35.2 (33.4-37.0) bulurken, Cross ve Heyns (90), genel popülasyonda 33.8 (32.1-35.5) ve Kelly ve Munan (89) kadınlarda 33.54, erkeklerde ise 33.98 gr/dL bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki normal değerlerimiz, bu çalışmalardaki değerlerle uygunluk gösterirken tamer ve arkadaşlarının verdiği değerlere göre daha yüksekti. Kueviakoe ve ark(92), genel popülasyonda 35± 1.4 (medyan 35.1, %95 GA: 29-41), kadınlarda 35±1.5 (medyan 35.1, GA: 30-41), erkeklerde 35±1.4 (medyan 35.1, GA: 29-39)fL. Bu çalışmada erkeklerin MCHC değerleri ile kadınların değerleri arasında anlamlı fark gözlenmezken çalışmamızda anlamlı olarak erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Roshan ve ark(94) kadınlarda 31.9±1.23 (31.63-32.16), erkeklerde ise 32.7±1.06 (32.5-32.9) olarak verilmiştir. Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 32– 34.5 fL olarak vermişlerdir. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 33.36±1.32 (30.8-36.4), sigara içmeyen erkeklerde 33.3±1.32 (30.7-36.2), sigara içmeyen kadınlarda 32.75±1.3 (30.1-35.3) fL olarak belirtmişler, sigara içen kadın sayısı az olduğundan ortalaması verilmemişti. Sirdah ve ark(92) yaptığı bu çalışmada sigara

içmeyen erkeklerin MCHC değerleri sigara içmeyen kadınlardan daha yüksek bulunmuş. ($p<0.001$)

RDW değerlerine baktığımızda çalışmamızda 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen RDW değerleri, genel popülasyonda 13.28 ± 1.42 (medyan:13, %95GA:12-16), $13,41\pm 1,77$ (medyan: 13,1, %95 GA: 11,8-18,04), erkeklerde $13,15\pm 0,907$ (medyan:13, %95 GA: 12,1-15,32) olarak bulundu. Dilek ve ark. (87) erkeklerde 13.9 ± 1.6 bulunurken, kadınlarda 13.3 ± 1.6 olarak vermişlerdi. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu görülmektedir. Roshan ve ark(94) kadınlarda 13.23 ± 0.93 (13.03-13.43), erkeklerde ise 13.18 ± 0.99 (12.99-13.36) olarak verilmiştir. Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 9– 13.8 olarak vermişlerdir. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 14.25 ± 1.08 (12.6-16.8), sigara içmeyen erkeklerde 14.21 ± 1.07 (12.6-16.8), sigara içmeyen kadınlarda 14.91 ± 1.92 (12.6-20.1) olarak belirtmişti. Sirdah ve ark.(97) yaptığı bu çalışmada, sigara içmeyen kadınların RDW değerleri sigara içmeyen erkeklerden anlamlı daha yüksek bulunmuştu.($p<0.001$) Bizim çalışmamızdaki ortalama RDW değerleri bu çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük olan grupta ortalama RDW, B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p=0,04$) Bunun nedeni RDW değerlerinin yüksek saptanmasındaki en sık neden olan demir eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda da B12, folik asit ve ferritinden en az birinde düşüklük olan bireyleri ortalamaya almayarak RDW değerlerinin normal değerlerinin belirlenmesinde daha doğru sonuçlar elde edilmesi sağlanılmıştır.

Çalışmamızda 18-70 yaş arası tüm bireylerde elde edilen MPV değerleri 9.69 ± 1.16 (medyan:9.7, %95 GA:7.7-12.4), kadınlarda $9,74 \pm 1,235$ (medyan: 9,7, %95 GA: 7,6-12,4), erkeklerde $9,65 \pm 1,085$ (medyan: 9,6, %95 GA: 7,9–12,4) olarak bulundu. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda, 8.80 ± 0.10 (4.2-13.4), kadınlarda 9.08 ± 0.32 (4.08-17.11), erkeklerde 8.68 ± 0.06 (6.37-16.71) fL' dir. Tuncer ve ark. (76) ise kadınlarda 8.46, erkeklerde 8.32, Tamer ve ark. (75) ise genel popülasyonda 10.2 olarak

bulmuşlar ve literatürde MPV değerinin 8-10 fL olarak geçtiğini belirtmişlerdir. Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 6.8-10.4 fL olarak vermişlerdir. Flegar ve ark (98) yaptığı bu çalışmada, bizim çalışmamızda da olduğu gibi kadınlarla erkeklerin MPV değerleri arasında anlamlı fark izlenmediği belirtilmiştir.

Bizim normal değerlerimiz, bu çalışmalardaki sonuçlar ile karşılaştırıldığında MPV değerleri ortalamaları daha yüksektir. Çalışmamızda MPV değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında; 18-30 yaş grubu kadınların MPV değeri ortalamaları, 31-44 yaş grubu kadınların MPV değeri ortalamalarından daha düşük bulundu (p=003).

Çalışma da 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama PDW değerleri $16.31 \pm 0,55$ (medyan: 16,2, %95 GA: 15,5–17,57) kadınlarda $16,3 \pm 0,552$ (medyan: 16,2, %95 GA: 15,5-17,4) ve erkeklerde $16,3 \pm 0,563$ (medyan: 16,3, %95 GA: 15,5–17,6) olarak bulundu. Sağlıklı insanlarda PDW ortalamaları ile ilgili ülkemizde çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda 18-70 yaş arası B12, folik asit, ferritin seviyelerinde düşüklük olmayan erkek ve kadınlar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Çalışma da 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama WBC değerleri, genel popülasyonda; 7.77 ± 1.8 (medyan: 7.6, %95 GA: 4.8-12.0) kadınlarda 7.76 ± 1.89 (medyan: 7.5, %95 GA: 4.81- 12.27) ve erkeklerde 7.79 ± 1.72 (medyan:7.6, %95 GA:4.88-11.56) $\times 10^3/\text{mL}$ olarak bulundu. Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda, WBC değeri, 7.25 ± 0.07 (4.03-10.47), kadınlar da 6.78 ± 0.11 (4.02-9.54), erkeklerde 7.44 ± 0.09 (3.97-10.91) $\times 10^3/\text{mL}$ 'dir. Tamer ve ark.(75), genel popülasyonda 6.15, erkeklerde 6.23 (3.30-9.16) ve kadınlarda 6.03 (3.36-8.69), Tsang ve ark.(77), kadınlarda 6.4 (3.8-10.8), erkeklerde 6.67 (4.1- 10.7), Orfanakis ve ark. (84) ise, genel popülasyonda 7.10 (4.55-10.10) $\times 10^3/\text{mL}$ bulmuşlardır. Cross ve Heyns (90), kadınlarda 5.45, erkeklerde 4.94 ve genel popülasyonda 5.20 bulurken, Tikly ve ark. (85) genel popülasyonda 5.60 $\times 10^3/\text{mL}$ bulmuşlardır. Bu araştırmacılar; siyah bireylerin WBC sayılarının beyazlardan daha düşük olduğunu ve bunun nedeninin belli olmadığını belirtmişlerdir. Kueviakoe ve ark(92), WBC değerleri genel popülasyonda 4.3 ± 1.1 (medyan 4.1, GA: 1.9-10.1),

kadınlarda 4.4 ± 1.1 (medyan 4.2, GA: 2.2-7.8), erkeklerde 4.3 ± 1.0 (medyan 4.1, GA:1.9-10.1) $\times 10^3/\text{mL}$ 'dir. Bu çalışmada, WBC değerlerinde kadınlar ile erkekler arasında anlamlı fark saptanmamış. Roshan ve ark(94) kadınlarda 6.73 ± 1.68 (6.36-7.09), erkeklerde ise 6.74 ± 1.48 (6.46-7.01) $\times 10^3/\text{mL}$ olarak verilmiştir. Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 3.4– 9.7 $\times 10^3/\text{mL}$ olarak vermişlerdir. Sirdah ve ark.(97) sigara içen erkeklerde 7.4 ± 2.15 (3.8-12.2), sigara içmeyen erkeklerde 6.89 ± 1.87 (3.7-11), sigara içmeyen kadınlarda 7.07 ± 2.05 (3.8-11.4) $\times 10^3/\text{mL}$ olarak belirtmişti. Sirdah ve ark.(97) yaptığı bu çalışmada, sigara içmeyen kadınların WBC değerleri sigara içmeyen erkeklerden anlamlı daha yüksek bulunurken, sigara içen erlerde içmeyen erkeklere göre anlamlı daha yüksek bulunmuştu. ($p < 0.001$) Biz çalışmamızda bireyleri sigara içen ve içmeyen diye gruplamadık.

WBC sayısının rakım artması ile azaldığını belirten çalışmaların yanı sıra, bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (85). Rana ve ark. (103) ise, siyah bireylerde erişkin yaşlarda WBC sayılarını daha yüksek bulmuşlar ve bunu hamile kadınların çalışmadan çıkarılmamasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamıza gebe kadınlar alınmamış olup, bizim normal değer sınırlarımız, bu çalışmaların sonuçlarına göre daha yüksek olarak görülmektedir. Çalışmamızda ayrıca kadınlar ve erkeklerin WBC değerleri karşılaştırıldığında kadınlarda daha yüksek saptanırken, menapozdaki kadınlarla menapozda olmayan kadınlar karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca çalışmamızda 18-30 yaş, 31-44 yaş, 45 ve üzeri yaş grubu erkeklerin WBC değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmezken, 18-30 yaş, 31-44 yaş, 45 ve üzeri yaş grubu kadınların WBC değerlerinde gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. Doğum yeri Manisa olan erkeklerle doğum yeri Manisa olmayan erkekler karşılaştırıldığında doğum yeri Manisa olan erkeklerde WBC değerleri daha yüksek bulundu. ($p=0.021$)

Çalışma da 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama % lenfosit değerleri, genel popülasyonda; 30.11 ± 7.13 (medyan: 30.4, %95 GA: 16.1-44.3) kadınlarda $30,10 \pm 7,13$ (medyan: 30,5, %95 GA: 17,03–44,18) ve erkeklerde $30,4 \pm 7,15$ (medyan:30,4, %95 GA:15,84-44,5) olarak bulundu ve

erkeklerde, 45 ve üzeri yaş grubu lenfosit yüzde değerleri ortalamaları 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşüktü($p=0,003$), kadınlarda ise 31-44 yaş grubunda, 18-30 yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,046$). Roshan ve ark(94) % lenfosit değerlerini kadınlarda $33.28\pm7.13(31.75-34.82)$, erkeklerde ise $33.09 \pm7.32 (31.72-34.46)$ olarak verilmiştir. Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 20-46, Yılmaz ve ark.(72) genel popülasyonda $31.35\pm0.31 (17.08-45.62)$, kadınlar da $30.43\pm0.54 (16.87-47.30)$, erkeklerde $31.74\pm0.39 (16.71-46.77)$, Tamer ve ark. (75) kadınlarda % 32.2, erkeklerde % 33.8, Orfanakis ve ark. (84) ise, 16-49 yaş arası genel popülasyonda 33.8 (21.16-56.3) olarak vermişlerdi. Bu çalışmamızın sonuçları da bu çalışmaların sonuçları ile benzerdir.

Tablo 62: Değişik ırklarda lökosit sayıları ve ortalama PLT sayıları $\times 10^9/L$ ve %5-%95 persentil aralıkları (101)

Hemogram değerleri	Erkek				Kadın			
	Avrupa	Afro-Karayip	Afrikalı	Çalışmamız	Avrupa	Afro-Karayip	Afrikalı	Çalışmamız
	n = 100	n = 51	n = 65	n=351	n = 100	n = 51	n = 50	n=363
WBC	5.7	5.2	4.5	7.79	6.2	5.7	5.0	7.7
%90 GA	(3.6–9.2)	(2.8–9.5)	(2.8–7.2)	(5.4-10.6)	(3.5–10.8)	(3.3–9.9)	(3.2–7.8)	(5.1-11.1)
Nötrofil sayımı	3.2	2.5	2.0	4.6	3.6	3.0	2.4	4.7
%90 GA	(1.7–6.1)	(1.0–5.8)	(0.9–4.2)	(2.5-7.4)	(1.7–7.5)	(1.4–6.5)	(1.3–4.2)	(2.7-7.9)
Lenfosit sayımı	1.7	1.9	1.8	2.3	1.8	2.0	2.0	2.2
%90 GA	(1.0–2.9)	(1.0–3.6)	(1.0–3.2)	(1.4-2.5)	(1.0–3.5)	(1.2–3.4)	(1.1–3.6)	(1.4-3.4)
Monosit sayımı	0.34	0.33	0.29	0.6	0.30	0.31	0.28	0.53
%90 GA	(0.18–0.62)	(0.18–0.52)	(0.15–0.58)	(0.3-1.1)	(0.14–0.61)	(0.16–0.59)	(0.15–0.39)	(0.3-0.8)
Eosinofil sayımı	0.12	0.13	0.12	0.19	0.13	0.10	0.10	0.15
%90 GA	(0.03–0.48)	(0.03–0.58)	(0.02–0.79)	(0-0.5)	(0.04–0.44)	(0.03–0.33)	(0.02–0.41)	(0-0.4)
Trombosit sayımı	218	196	183	232	246	236	207	254
%90 GA	(143–332)	(122–313)	(115–290)	(163-321)	(169–358)	(149–374)	(125–342)	(171-346)

Çalışmada 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama lenfosit sayısı 2.29 ± 0.65 (medyan: 2.2, %95 GA: 1.23-3.81) kadınlarda; 2.295 ± 0.671 (medyan: 2.20, %95 GA: 1.21- 3.88), erkeklerde 2.30 ± 0.647 (medyan: 2.20, %95 GA: 1.23– 3.820) $\times 10^9/L$ 'dir. Roshan ve ark(94) kadınlarda 2.17 ± 0.56 (2.05-2.29), erkeklerde ise 2.18 ± 0.52 (2.08-2.28), Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 1.19-3.35, Kueviakoe ve ark(92) genel popülasyonda 2.2 ± 0.5 (medyan 2.1, %95GA 1.1-4.3), kadınlarda 2.2 ± 0.57 (medyan 4.2, %95GA: 1.2-4.3), erkeklerde 2.2 ± 0.55 (medyan 2.1, %95GA 1.1-4.3) $\times 10^9/L$ 'dir. Çalışmamızda, menapozda olan kadınların ortalama lenfosit sayısı, menapozda olmayan kadınlardan anlamlı olarak yüksek ($P < 0,05$), kadınlarda 18-30 yaş grubunda lenfosit sayısı 31-44 yaş grubu ve 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,01$). 45 ve üzeri yaş grubu erkeklerde 31–44 yaş grubuna ve 18-30 yaş grubu göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($P = 0,002$). Ayrıca çalışmamızda tüm grupta kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmada 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama nötrofil % değerleri 59.44 ± 9.57 (medyan: 59.7, %95 GA: 39.18-76.22) kadınlarda; $60,3 \pm 8,917$ (medyan: 60,0, %95 GA: 42,0–76,18), erkeklerde $58,6 \pm 10,15$ (medyan:59, %95 GA:30,08-76,64) olarak bulundu. Yılmaz ve ark.(72), tüm bireylerde 59.28 ± 0.38 (41.79-76.77), kadınlarda 60.37 ± 0.64 (44.30-76.44), erkeklerde 58.81 ± 0.46 (41.08-76.54) olarak verilmişti. Çalışmamızın verileri bu çalışmanın verileri ile uyum sağlamaktadır. Roshan ve ark(94) kadınlarda 56.88 ± 6.84 (55.34-58.41), erkeklerde ise 56.02 ± 6.59 (54.73-57.31), Sundaram ve ark (96), genel popülasyonda referans aralığını 43-70 olarak vermişlerdir. Çalışmamızda %nötrofil değerleri kadınlarda erkeklerden daha yüksek ($p < 0.05$) ve kadınlarda ortalama nötrofil (%) değerleri; 18-30 yaş grubunun ortalama değerleri, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,0$). Kadınlarda Ortalama nötrofil (%) değerleri; 31-44 yaş grubunda, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi ($p = 0,05$). Kadınlarda Ortalama nötrofil yüzde değerleri incelendiğinde yaşla birlikte azaldığı görülmektedir. Erkeklerde Ortalama nötrofil (%) değerleri; 18-30 yaş grubunda, 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek

bulundu ($p=0,01$), 31–44 yaş grubunda ise 45 ve üzeri yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,00$).

Çalışmada 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama nötrofil sayısı 4.66 ± 1.5 (medyan: 4.4, %95 GA: 2.3-8.1) kadınlarda; 4.72 ± 1.55 (medyan: 4.4, %95 GA: 2.39-8.56), erkeklerde 4.6 ± 1.47 (medyan: 4.40, %95 GA: 2.08-7.70) olarak bulundu. Kueviakoe ve ark(92) genel popülasyonda 1.7 ± 0.7 (medyan 1.6, %95GA 0.5-5.4), kadınlarda 1.7 ± 0.71 (medyan 1.6, %95GA: 0.5-4.4), erkeklerde 1.7 ± 0.65 (medyan 1.6, %95GA 0.5 -5.4) $\times 10^9/L$ 'dir. Bu çalışmada kadınlarla erkeklerin nötrofil sayıları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızın değerleri bu çalışmanın değerlerinden daha yüksek izlenmiştir. Roshan ve ark(94) kadınlarda 3.81 ± 1.13 (3.56-4.05), erkeklerde ise 3.76 ± 1.09 (3.55-3.96), Urguhart ve ark.(100) erkeklerde ortalama nötrofil sayısı 2.4 (GA: 2.2–2.8 ve kadınlarda 2.7 (% 95GA: 2.5–3.1) $\times 10^9/L$, Sundaram ve ark (96), referans aralığını $1.2-5.7 \times 10^9/L$ olarak vermişlerdir. Bizim çalışmamızda nötrofil değerleri bu çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda 18-70 yaş B12, folik asit, ferritin düzeyi düşük olmayan erkekler arasında, doğum yeri Manisa olanlarda doğum yeri Manisa olmayanlara göre nötrofil sayısı ortalamaları anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,029$).

Çalışmada 18-70 yaş arası B12, folik asit, ferritin seviyelerinde düşüklük olmayan tüm bireylerde ortalama monosit %; 7.42 ± 4.38 (medyan: 6.7, %95 GA: 3.6-16.4) kadınlarda; $7,0 \pm 3,70$ (medyan: 6,6, %95 GA: 3,6–11,8), erkeklerde $7,86 \pm 4,96$ (medyan: 6,9, %95 GA: 3,84-21,6) olarak bulundu. Flegar ve ark (98) genel popülasyonda %95 GA: 2-12 olarak belirtmişlerdir. Sundaram ve ark (96), genel popülasyonda referans aralığını % 1-7 olarak vermişlerdir. Yılmaz ve ark.(72) % mon değerleri, tüm bireylerde 6.53 ± 0.08 (2.85-10.21), kadınlar da 6.48 ± 0.13 (3.22-9.74), erkeklerde 6.55 ± 0.10 (2.64-10.46) olarak verilmiştir.

Çalışmada 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama monosit sayısı; 0.58 ± 0.46 (medyan: 0.5, %95 GA: 0.2-1.41), erkeklerde 0.632 ± 0.568

(medyan:0.5, %95 GA: 0.2-1.62), kadınlarda; 0.53 ± 0.323 (medyan: 0.50, %95 GA: 0.26-1.0) $\times 10^9/L$ olarak bulundu. Alpay ve ark(85) yaptığı çalışmada erkeklerde 0.52, kadınlarda $0.55 \times 10^9/L$ olarak verilmiştir. Roshan ve ark(94) kadınlarda 0.42 ± 0.16 (0.39-0.46), erkeklerde ise 0.41 ± 0.13 (0.38-0.43), Kueviakoe ve ark(92) genel popülasyonda 0.2 ± 0.1 (medyan 0.2, %95GA 0.05-0.8), kadınlarda 0.2 ± 0.15 (medyan 0.2, %95GA: 0.05-0.8), erkeklerde 0.2 ± 0.13 (medyan 0.2, %95GA 0.05-0.8) $\times 10^9/L$ 'dir Kueviakoe ve ark(92) yaptığı bu çalışmada erkekler ile kadınlar arasındaki değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmalara göre bizim çalışmamızdaki değerler daha yüksek gözlenmektedir. Çalışmamızda ortalama monosit % ve sayılarında erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. ($p < 0.05$)

Çalışmada 18-70 yaş arası tüm bireylerde ortalama eozinofil % değerleri; 2.2 ± 1.8 (medyan: 1.8, %95 GA: 0.1-6.6), eozinofil sayısı; 0.17 ± 0.15 (medyan:0.1, %95 GA:0-0.54) $\times 10^9/L$, bazofil yüzdesi; 0.7 ± 1.9 (medyan: 0,4, %95 GA: 0,1-3,1), bazofil sayısı; 0.04 ± 0.15 (medyan:0 %95 GA:0-0.3) $\times 10^9/L$. Erkeklerde ise; ortalama eozinofil yüzdesi; 2.5 ± 1.73 (medyan:2,1, %95 GA:0,28-6,82), eozinofil sayısı; 0.19 ± 0.14 (medyan:0.17, %95 GA:0-0.56) $\times 10^9/L$, bazofil yüzdesi; 0.8 ± 2.49 (medyan: 0,4, %95 GA: 0,08-3,88), bazofil sayısı; 0.56 ± 0.20 (medyan:0 %95 GA:0-0.56) $\times 10^9/L$ olarak bulundu. Kadınlarda ortalama eozinofil yüzdesi; 1.99 ± 1.918 (medyan: 1,6, %95 GA: 0,3-6,16), eozinofil sayısı; 0.15 ± 0.152 (medyan:0.1, %95 GA: 0-0.5) $\times 10^9/L$, bazofil yüzdesi; 0.7 ± 1.33 (medyan:0,5, %95 GA:0,1 - 2,29), bazofil sayısı; 0.43 ± 0.10 (medyan: 0, %95 GA: 0 - 0.20) $\times 10^9/L$ olarak bulundu. Yılmaz ve ark.(72) % eozinofil değerleri, tüm bireylerde 2.90 ± 0.07 (0.00-6.12), kadınlarda 2.59 ± 0.12 (0.08-5.10), erkeklerde 3.04 ± 0.09 (0.00-6.12); % baz değerlerini, tüm bireylerde 0.53 ± 0.03 (0.00-1.91), kadınlarda 0.55 ± 0.06 (0.00-2.05), erkeklerde 0.53 ± 0.03 (0.00- 1.68) olarak belirlenmiştir. Orfanakis ve ark. (84) ise, eozinofil için % 2.32 (0.42-12.11) ve baz için % 0.42 (0-2.25) değerlerini bulmuşlardır. Roshan ve ark(94), Kueviakoe ve ark(92) çalışmalarında da bizim sonuçlarımızla benzer değerler içermektedir. Bizim çalışmamızda eozinofil sayıları erkeklerde daha yüksek bulunurken bazofil sayılarında ve yüzde değerlerinde erkekle kadınlar arasında anlamlı

fark izlenmemiştir. Ayrıca menapozda olan kadınlarla menapozda olmayan kadınların eozinofil sayı ve yüzdeleri, bazofil sayıları ve yüzdeleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Tablo 62’de değişik ırklarda lökosit değerleri ve PLT değerleri ortalamaları ile bu değerlerin %90 GA dağılımları bizim çalışmamızın sonuçları ile birlikte verilmiştir. Buna göre bizim yaptığımız çalışmanın WBC, %nötrofil, %lenfosit, %monosit, % eozinofil ve PLT sayıları diğer ırklarda yapılan çalışmalardan daha yüksek görülmektedir.

Çalışmamızın verilerini hematoloji referans kitaplarından olan Hoffman ‘da yer alan normal değer aralıkları ile karşılaştırıldı. Hoffman ‘da yer alan verilerine göre (tablo 63); erişkinlerde WBC değeri kadın ve erkeklerde 7.4 (4.5–11.0), nötrofil sayısı ve yüzdesi 4.4 (1.8–7.7) %59, lenfositler için 2.5 (1.0–4.8) %34 monositler için $0.3 \times 10^9/L$ ve %4, eozinofiller için ise $0.2 \times 10^9/L$ ve %3, RBC erkeklerde $5.2 \times 10^{12}/L$, kadınlarda $4.6 \times 10^{12}/L$, Hb değeri için erkeklerde 15.5 gr/dL ve kadınlarda 14 gr/dL, Hct için erkeklerde % 47, kadınlarda % 41, MCV için erkeklerde ve kadınlarda 90 fL, MCH için erkeklerde ve kadınlarda 30 pg, MCHC için erkeklerde ve kadınlarda 34 gr/dl olarak verilmişti. Bu sonuçlarla bizim çalışmamızın değerleri uyumlu olmakla birlikte monosit değerleri bizim çalışmamızda daha yüksek, MCV değerleri ise daha düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda erkeklerde Hct, MCH, MCHC, MCV değerleri kadınlarda daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 63:Erişkinlerde normal hemogram değerleri (Hoffman) (102)

Age	Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)		Red Blood Cell Count ($10^{12}/L$)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD
18–49 yr												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Male	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

From Dallman PR: Blood-forming tissues. In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p 1111.

* These data have been compiled from several sources. Emphasis is given to studies employing electronic counters and to the selection of populations that are likely to exclude individuals with iron deficiency. The mean ± 2 SD can be expected to include 95% of the observations in a normal population.

Tablo 64 ve 65'te Williams'ta yer alan erişkin normal hemogram değerleri verilmiştir. Çalışmamızın hemogram değerleri sonuçları diğer bir hematoloji referans kitabı olan Williams'ta yer alan erişkin normal hemogram değerleri ile benzer görülmektedir.

Tablo 64: Erişkinlerde normal hemogram değerleri (Williams)

	ERKEK	KADIN
WBC $\times 10^3/\mu\text{M}^1$	7.8 (4.4–11.3)	
RBC $\times 10^6/\mu\text{M}^1$	5.21 (4.52–5.90)	4.60 (4.10–5.10)
Hb gr/dl	15.7 (14.0–17.5)	13.8 (12.3–15.3)
Hct(%)	46 (42–50)	40 (36–45)
MCV fl	88.0 (80.0–96.1)	
MCH pg	30.4 (27.5–33.2)	
MCHC gr/dl	34.4 (33.4–35.5)	
RDW	13.1 (11.5–14.5)	
PLT $10^3/\mu\text{M}^1$	311 (172–450)	

Tablo 65: Erişkinlerde normal hemogram değerleri (Williams)

Yaş	WBC	Nötr.	Eoz.	Baz.	Lenfosit	Monosit	Hemoglobin Erkek-Kadın	
21Y	7.4	4.4	0.20	0.04	2.5	0.30	15.5 13.5–17.5	13.8 12.0–15.6
Sayı	4.5–11.0	1.8–7.7	0–.45	0–0.2	1.0–4.8	0-0.8		
%		59	2.7	0.5	34	4.0		

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Manisa ilinde en az bir yıldır yaşayan, bilinen hastalığı olmayan, kendisinde ve ailesinde bilinen kan hastalığı olmadığını belirten, 18-70 yaş arası sağlıklı erişkinlerin hemogram değerleri incelendi. Çalışmamızda toplumda sık görülen anemi ve/veya pansitopeni nedenlerinden; B12, folik asit ve ferritin değerleri de çalışılarak bunlarda düşüklük saptanan bireyler çalışmadan dışlanarak daha sağlıklı sonuçlar elde edilmeye çalışıldı. Yaş, cinsiyet, doğum yeri ve menapoz durumuna göre bireylerin hemogram değerleri ayrı ayrı olarak da incelendi.

Araştırmamızda PLT, PCT, RDW, nötrofil(%) kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, ferritin, Hb, RBC, Hct, MCV, MCH, MCHC, monosit yüzdesi ve sayısı, eozinofil yüzdesi ve sayısı ise anlamlı olarak erkeklerde daha yüksek bulundu. Diğer hemogram parametrelerinde erkekler ile kadınlar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Çalışmada dışlama faktörü olarak kullanılan; B12 değerleri kadınlarda yüksek, ferritin değerleri ise erkeklerde daha yüksek izlenirken, folik asit değerlerinde erkekler ile kadınlar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Doğum yeri Manisa olanlarla doğum yeri Manisa olmayan kadınların hemogram değerleri arasında fark izlenmezken, doğum yeri Manisa olan erkeklerin WBC, monosit % değerleri ve nötrofil sayıları doğum yeri Manisa olmayan erkeklerden anlamlı daha yüksek bulundu. Menapozda olan kadınlarla PLT ve PCT değerleri menapozda olmayan kadınlardan yüksek bulundu. Bu durumun menapozdan sonra kadınlarda artan tromboz riski ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Türkiye’de ve dünyada yapılan çalışmalarda hemogram değerleri arasında farklılıklar izlenmektedir. Bu durum nedeni; hematolojik değerleri etkileyen ırk, cinsiyet, coğrafi konum, rakım, genetik gibi birçok farklılık bulunması ve bu farklılıklar nedeni ile hematolojik parametrelerin değerlerinde değişiklikler gözlenebilmesidir. Bir toplum ve bölge için normal sayılan değerler başka bir toplum ve bölge için normal olmayabilir. Bu nedenle her toplum ve bölgenin kendi hematolojik değerlerinin referans

aralıklarını bilmesi, hem ekonomi sağlanabilecek hem de zaman kaybını önlenebilecektir. Örneği: Başka bir bölge için normal bir değer patolojik kabul edilerek gereksiz incelemeler yapılabilir, ya da gerekli olan testler yapılmadığı için çok ciddi hastalıkların tanısı gecikebilir. Ülkemizde yapılan daha önceki az sayıda çalışmanın bir kısmında olgu sayısı az, diğer bir kısmında ise Ferritin, B12 vitamini ve folik asit eksikliği gibi sık karşılaşılan anemi nedenleri dışlanmadan yapılmış ve genellikle retrospektif çalışmalardır. Prospektif bir araştırma olan çalışmamızda; 1375 sağlıklı zannedilen bireyin hemogram değerlerine bakılmış, toplumda eksikliğine sıkça rastlanan ve hemogram değerlerini etkileyen ferritin, B12 vitamini ve folik asit değerleri düşük saptanan bireyler çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak; Vitamin B12, Folik asit, ferritin değerleri de normal olmak koşulu ile sağlıklı 714 bireyin kan değerlerinin incelenmesi ile yapılan çalışmamızla, Türk toplumunda ve bölgemizde normal hemogram değerlerinin ortalamaları ve referans aralıkları verilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına ile anormal parametrelerin daha kolay tespit edilebileceğine ve maliyet etkin bir yaklaşım sağlamamızın yanı sıra, gecikmiş tanıların engellenmesine de katkıda bulunacağımıza inanmaktayız.

9. ÖZET

Çalışmaya Manisa ilinde en az bir yıldır yaşayan, gebe olmayan, bilinen hastalığı olmayan, fizik muayene ve öyküde patolojik bulgu saptanmayan, son 15 gün içinde ilaç kullanımı olmayan, kendisinde ve 1. derece yakınlarında kan hastalığı olmadığını belirten, 18-70 yaş arası sağlıklı erişkin gönüllü, 813'ü kadın ve 562'si erkek olmak üzere toplamda 1375 kişi alındı. Çalışmaya katılanların her biri için hemogram ve B12, folik asit, ferritin değerleri çalışıldı. B12, folik asit ve/veya ferritin değerlerindeki düşüklüğün toplumlarda en sık saptanan anemi nedenlerinden olmasına sebebiyle, bu değerleri düşük olan bireyleri dışlanarak geriye kalan 363'ü kadın ve 351'i erkek olmak üzere 714 kişinin hemogram değerleri incelendi.

18-70 yaş arası erkeklerin hemogram değerleri incelendiğinde; Ortalama RBC; $5,02 \pm 0,408 \times 10^{12}/L$, Hb; $15,39 \pm 1,067$ gr/dl, Hct(%) $44,69 \pm 3,2$, PLT; $232,7 \pm 47,86 \times 10^9/L$, PCT (%); $0,223 \pm 0,0442$, MCV; $89,1 \pm 4,88$ fl, MCH; $30,7 \pm 1,95$ pg, MCHC; $34,4 \pm 1,06$ gr/dl, RDW; $13,15 \pm 0,907$ fl, WBC; $7,794 \pm 1,723 \times 10^9/L$, nötrofil yüzdesi; $58,6 \pm 10,15$, lenfosit yüzdesi; $30,4 \pm 7,15$, monosit yüzdesi; $7,86 \pm 4,96$, eozinofil yüzdesi; $2,5 \pm 1,73$, bazofil yüzdesi; $0,8 \pm 2,49$ olarak bulundu.

18-70 yaş arası kadınların hemogram değerleri incelendiğinde ise, ortalama RBC; $4,41 \pm 0,3689 \times 10^{12}/L$, Hb; $13,26 \pm 1,068$ gr/dl, Hct (%); $38,82 \pm 3,08$, PLT; $254 \pm 56,12 \times 10^9/L$, PCT (%); $0,244 \pm 0,0488$, MCV; $88,2 \pm 4,92$ fl, MCH; $30,1 \pm 1,972$ pg, MCHC; $34,1 \pm 0,921$ gr/dl, RDW; $13,41 \pm 1,778$ fl, WBC; $7,765 \pm 1,889 \times 10^9/L$, lenfosit yüzdesi; $30,10 \pm 7,137$, monosit yüzdesi; $7,0 \pm 3,70$, nötrofil yüzdesi; $60,3 \pm 8,917$, eozinofil yüzdesi; $1,99 \pm 1,918$, bazofil yüzdesi; $0,7 \pm 1,33$ olarak bulundu.

Araştırmamızda PLT, PCT, RDW, nötrofil(%) değerleri kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, Hb, RBC, Hct, MCV, MCH, MCHC, monosit yüzdesi ve sayısı, eozinofil yüzdesi ve sayısı ise erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Bu sonuçlar dünyada yapılan sonuçlarla uyumludur. Diğer hemogram parametrelerinde erkekler ile kadınlar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Menapozda olan kadınların

ortalama PLT ve PCT değerleri menapozda olmayan kadınlardan anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) erkekler için 13 gr/dl altını anemi kabul ederken, çalışmamızda Hb; $15,39\pm 1,067$ gr/dl değerlerini elde ettik. Bölgemizde erkekler için anemi sınırınının 13 gr/dl değerinin üzerinde 14gr/dl olarak kabul edilmesinin daha doğru olacağı kanaati edindik.

DSÖ kadınlar için 12 gr/dl altını anemi kabul ediyor, çalışmamızda Hb; $13,26\pm 1,068$ gr/dl, değerlerini elde ettik. Bölgemizdeki kadınlar için anemi sınırını 12 gr/dl olarak DSÖ önerisi ile uyumlu bulduk.

Bir toplum ve bölge için normal sayılan değerler başka bir bölge için normal olmayabilir. Bu nedenle hematolojik değerlerin referans aralıkları her toplum ve bölge için kendi referans aralıklarını belirlenmesi için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

10. ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)

In our study 1375 healthy adults examined who had been living in Manisa at least one year. 562 of the subjects were male and 813 were female and the age of subjects range between 18-70. The subjects that enrolled the study had normal physical examination and had no pathological findings in the history, also they were without medication in last 15 days. We did not include the subjects whose first degree relatives has blood related disease and pregnant women. Hemogram B12, folic acid and ferritin levels examined for each the study participants. The subjects who had low B12, folic acid and ferritin levels excluded from the study. Consequently we examined 714 subjects (363 were female and 351 were male) hemogram values.

For males (age between 18 and 70) hematological mean values were the following: RBC: $5,02 \pm 0,408 \times 10^{12}/L$, Hb: $15,39 \pm 1,06$ gr/dl, Hct(%) $44,69 \pm 3,2$, PLT: $232,7 \pm 47,86 \times 10^9/L$, PCT (%): $0,223 \pm 0,0442$, MCV: $89,1 \pm 4,88$ fl, MCH: $30,7 \pm 1,95$ pg, MCHC: $34,4 \pm 1,06$ gr/dl, RDW: $13,15 \pm 0,907$ fl, WBC: $7,794 \pm 1,723 \times 10^9/L$, neutrophil ratio: $58,6 \pm 10,15$, lymphocyte ratio: $30,4 \pm 7,15$, monocyte ratio: $7,86 \pm 4,96$, eosinophil ratio: $2,5 \pm 1,73$, basophil ratio: $0,8 \pm 2,49$. The same values for females (age between 18 and 70) were: RBC: $4,41 \pm 0,3689 \times 10^{12}/L$, Hb: $13,26 \pm 1,068$ gr/dl, Hct (%): $38,82 \pm 3,08$, PLT: $254 \pm 56,12 \times 10^9/L$, PCT (%): $0,244 \pm 0,0488$, MCV: $88,2 \pm 4,92$ fl, MCH: $30,1 \pm 1,972$ pg, MCHC: $34,1 \pm 0,92$ gr/dl, RDW: $13,41 \pm 1,77$ fl, WBC: $7,765 \pm 1,889 \times 10^9/L$, lymphocyte ratio: $30,10 \pm 7,137$, monocyte ratio: $7,0 \pm 3,70$, neutrophil ratio: $60,3 \pm 8,91$, eosinophil ratio: $1,99 \pm 1,91$, basophil ratio: $0,7 \pm 1,33$.

The PLT, PCT, RDW values and the neutrophil ratio were significantly higher in females. On the other hand; Hb, RBC, Hct, MCV, MCH, MCHC values, monocyte count and monocyte ratio were significantly higher in males ($p < 0.05$). These results of the study are similar to other studies. The other hematological results show no significant differences that are related with gender. There is no significant difference of hematological values between women according to birth place. Furthermore PLT and PCT values of females

who went into menopause were of significantly higher than other females ($p < 0.05$).

For males, the mean Hb was $15,39 \pm 1,06$ gr/dl. Although WHO defines anemia as Hb < 13 gr/dl for males, we considered that 14 gr/dl was a more reasonable limit for this district. The mean Hb of $13,26 \pm 1,068$ in females was consistent with WHO reference value (12 gr/dl).

The normal hematological values might exhibit differences along populations and countries. For that reason more studies need to be conducted in order to establish hematological reference intervals for different regions and populations.

11.KAYNAKLAR

1. H. Franklin Bunn; Jon C. Aster Kan Hastalıklarının Patofizyolojisi İstanbul Tıp Kitabevi.2013, 1-51.
2. Hoffman R. Hematology: Basic Principles and Practice.2005; 276-288
3. İnan S., Özbilgin K. *Kök Hücre: Biyolojik ve Klinik Yaklaşım, Sağlıkta Birikim Dergisi 2009;1 Sayı 5.*
4. Bunn. H. F., Furie B. Trombosit bozuklukları, kan hastalıklarının patofizyolojisi, 2013;14:157-168.
5. Çamurdanoğlu BZ, Kansu E. Erişkin ve Hematopoetik Kök Hücreler. "Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar" Kitabı, TÜBA Yayınları, 2009 Haziran 20; (41-48).
6. Can, A. (2008) Haematopoietic stem cells niches: Interrelations between structure and function. Trans Apheresis Sci. 8; 2 1–2 8
7. Peter j.quesenberry, Gerald a. Colvin. Harrison's Principles of Internal Medicine 2004,1: 653-663.
8. McCulloch, E.A., Till, J.E. (1960) The radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, determined by quantitative marrow transplantation into irradiated mice.*Radiation Research* 13(1):115-125.
9. William F. Kern, MD. Hematology PDQ, 1.Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal yayıncılık, 2005;1-15
- 10.Ural, A.U.(2012) Hematopoetik kök hücre. 7. ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi,08-10 Mart, Antalya.
- 11.World Health Organization.Guidelines on Standart Oprating Procedures for Hematology Document WHO 98.1India.2000.
- 12.18. Lakshmipathy U, Verfaillie C. Stem cell plasticity. Blood Rev. 2005 Jan;19(1): 29-38.
- 13.Aydoğdu İ. Hastalıkta ve Sağlıkta Kan Hücreleri. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2012;5(4):16-27.

14. Adamson JW, Logo DL, Cev. Kılınc Y. Anemiler ve Polistemiler In; Brunwold E, Favci AS, kosper DL, Jamason JL, Editors Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Cev. Ed. Sağ İlker Y Cilt 1 15B. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2004 S.660-668.
15. Qusenberry P.J. hematopoez ve Hematopoetik büyüme faktörleri Cecil Textbook of Medicine 22. baskı güneş tıp kitabevi 1. Cilt, bölüm:159; 958-963
16. Scott JP, Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson Essentials of Pediatrics, Cev. Tuzen S. 3.B. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri 2001. s. 545-56.
17. Guyton A, Tıbbi Fizyoloji Cev. Gokhan N, Cavuşoğlu H. Cilt 1.3. B İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1989 s 59-71.
18. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 2.2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993s:347-363.
19. Soner G, Kurdoğlu G, Beslenme ve Beslenme Bozuklukları- Mineraller. Pediatri Ciltl. Nobel Tıp Kitabevi. 1993;7:369-376.
20. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699-716.
21. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000 Jun;46 Suppl 3-4:IV1-IV5.
22. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA Mc Grow-Hill. 1995;46:490-506.
23. Ülkü B, Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Anemiler Sempozyumu. 2001.
24. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. 1974. Nutrition. 1992 Nov-Dec;8(6):443-7; discussion 448.
25. Charles C.J. Carpenter, M.D, M.A.C.P, Robert C. Griggs, M.D, Joseph Loscalzo, M.D, Ph.D. Cecil Essentials of Medicine ,4. Edition, Pennsylvania, W.B. Saunders company, 2001;48:421-422.

- 26.Beşışık SK. Klinik Hematoloji.Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 2003;4:47–62.
- 27.Torunoğlu M. Kan Hastalıkları fizyopatolojisi. Fizyopatoloji 2.Baskı, Ankara: Palme Yayın Dağıtım, 1990;225–263.
- 28.Ganong WF, Digestion and Absorption. Review of Medical Physiology.15th Edition.Applelen And Lange 1991;25:437–447.
- 29.Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. JAMA 2000; 284: 2611-7.
- 30.Finch C. Regulators of iron balance in humans. Blood. 1994 Sep 15;84(6):1697-702.62
- 31.Ridolfi F, Gedikoğlu G. Otomatik Kan sayım parametreleri ve sonuçların yorumlanması.İstanbul:Medikal Yayıncılık;2007.P:19
- 32.E. Camilla Forsberg, Deepta Bhattacharya, Irving L. Weissman Hematopoietic stem cells, Stem Cell Reviews.2006;Volume 2, Issue 1, pp 23-30
- 33.Özet G. Lökositöz: Sebebini Nasıl Anlarım?, XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu 2003
- 34.Ross J., Li L. Recent advances in understanding extrinsic control of hematopoietic stem cell fate. Curr Opin Hematol. 2006; 13(4):237-242.
- 35.Li Z., Li L. Understanding hematopoietic stemcell microenvironments. Trends Biochem Sci.2006;31(10): 589-595.
- 36.İrken G. Hematopoez Kemik İliği Yetmezliği Sempozyumu.23-26 Nisan 2008 Ondokuz mayıs üniversitesi Atatürk kongre ve kültür merkezi, Samsun
- 37.Kansu E. Hematopoez, iç hastalıkları hematoloji MN. Medikal ve Nobel tıp kitabevi yayınları 2008 1. baskı konu 1; 1-11
- 38.Dalva K. Hematoloji Laboratuvarında Referans Değerler Ve Normal Aralıklar Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2012;5(4)

- 39.Kratz A, Ferraro M, Sluss Pm, Lewadrowski Kb. Laboratory Reference Values N Engl J Med 2004; 351(15):1548-63.
- 40.Biyomedikal Cihaz Teknolojileri, Kan Sayımında Elektronik Sistemler,523eo0251, T.C. Millî Eğitim Bakanlığı Ankara, 2012
- 41.Gräsbeck R, Saris Ne. Establishment And Use Of Normal Values. Scand J Clin Lab Invest 1969;26(Suppl 110):62-3.
- 42.Ryan D.H. Examination Of The Blood, Williams Hematology; 2001,Chapter 2:9-16
- 43.Harrison's Principles of Internal Medicine, Fauci AS, Braunwald E, Longo DL, Kasper DL, Hauser S, Jameson JL. (editörler). 16. baskı, McGraw-Hill, 2005.
- 44.Hematology, Basic Principles and Practise. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mc Glave P (editörler). 4. Baskı, Elsevier Churchil Livingstone, 2005.
- 45.Uludağ. A. Canöz B. M. Ortalama trombosit hacmi myokard infarktüsü için bir risk faktörümü.Nobel medicus 2002;cilt1,sayı2
- 46.Rakoto Alson O, Ratsitorahina M, Pfister P, Laganier R, Dromigny JA.Estimation of normal hemogram values in Madagascar.Arch Inst Pasteur Madagascar.2000;66:68-71.
- 47.Biino G, Santimone I, Minelli C, Sorice R, Frongia B, Traglia M, Ulivi S, Di Castelnuovo A, Gögele M. Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. PLoS One. 2013;8(1): 54289. doi: 10.1371/journal.pone.0054289. Epub 2013 Jan 31.
- 48.Mark H. Beers, Thomas V. Jones, Michael Berkwits, et al. Hematologic Disorders and Cancer. In: Merck Manual of Geriatrics, Chapter 69: Anemias. 3rd Edition, Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 2000; 852-870
- 49.Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 Aug 3;171(3):251-9.64

50. İndenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jul;60(1):2-11.
51. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1154-9.
52. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 2):1277
53. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi, *Klinik Hematoloji Nobel*,2003,47–62
54. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. editors. *Williams Hematology*, Sixth edition. New York: McGraw-Hill; 2001. pp: 447-470.
55. Kern W.F. Demir eksikliği anemisi. *PDQ Hematology.* (Kern W.F. Editör). BC Decker Inc. 2002. 49-53
56. Zuckerman K.S. anemilere yaklaşım. *Cecil Textbook of Medicine* 22. baskı güneş tıp kitabevi 2006. 1. Cilt, bölüm:160;963-971
57. *Harrison's Manual of Medicine*, 16th edition. 2005, 267- 270
58. *Cecil Essentials of Medicine*, 5. Ed. Nobel, 2002, 421-422
59. Rebecca F et al. ABC of Clinical Haematology: Iron deficiency Anemia. *Clinical Review. BMJ* 1997; 314: 360-365
60. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004 Aug 3;171(3):251-9.
61. *The Prevalence of Anemia in Women: A Tabulation of Available Information.* 2nd edition, WHO, Geneva, 1992.

62. Blain H, Lerouge S, Blain A, Lacomski D, Virion JM, Humbert JC, Jeandel C. [Determination By Flow Cytometry Of Reference Values Of Erythrocyte Parameters In Aged Subjects]. *Presse Med.* 2001 Apr 28;30(16):779-84.
63. Clinical reference values for laboratory hematology tests calculated using the iterative truncation method with correction: Part 1. Reference values for erythrocyte count, hemoglobin quantity, hematocrit and other erythrocyte parameters including MCV, MCH, MCHC and RDW]. *Rinsho Byori.* 1990 Jan;38(1):93-103.
64. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol.* 2004;10(1):42-53.
65. Sato, N., Sanjuan, I.M., Heke, M., Uchida, M., Naef, F., Brivanlou, A.H. Molecular signature of human embryonic stem cells and its comparison with the mouse. *Dev. Biol.* 20: 404
66. Lichtman MA, Williams WJ. Hematology in the aged. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. editors. *Williams Hematology*, Sixth edition. New York: McGraw-Hill; 2001. pp: 93-100.
67. Bagby C.G. İökopeni ve trombositoz. *Cecil Textbook of Medicine* 22. baskı güneş tıp kitabevi 2006. 1. Cilt, bölüm:163;979-988
68. Lanza, R. (200) *Essential of Stem Cell Biology*, Elsevier Academic Press.
69. Giorno R, Clifford JH, Beverly S, Rossing RG. Hematology reference values. Analysis by different statistical technics and variations with age and sex. *Am J Clin Pathol.* 1980 Dec;74(6):765 2003 Jul 25;83(14):1201-5.
70. Cong YL, Jin DM, Wang HL, Okada T, Peng ZH. [Establishing the reference range of venous blood measured by automated

- haematology analyzer in Chinese adults]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003 Jul 25;83(14):1201-5.
71. The Prevalence of Anemia in Women: A Tabulation of Available Information. 2nd edition, WHO, Geneva, 1992.
72. Yılmaz Sanlı F, Erdal S, Bakıcı Z, Çınar Z. Investigation of the normal values of some haematological parameters of the adults living in the central region of Sivas. *Erciyes Med J* 2003;25:1-10.
73. SAS Institute. Statistical Analysis System, 6.12 ed. Cary, NC: SAS Institute, 1995.
74. National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) Public-Use Data Files. Hyattsville, MD: NCHS, 1999.
75. Tamer ŞA, Çavuşoğlu H, Sivas A, Gökhan N. 16- 25 yaş grubu sağlıklı kişilerde kan parametreleri ve kan biyokimyası değerleri. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1991; 54:223-230.
76. Tuncer I, Ercan M, Akdeniz H, Öztürk G, Çiftçi H. A regional study on the effects of altitude on hematological parameters in Van City of Turkey. *East J Med* 1996; 2:124-126.
77. Tsang CW, Lazarus L, Smith W, et al. Hematological indices in an older population sample: Derivation of healthy reference values. *Clin Chem* 44:96-101,1998.
78. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 49:664-6,1996.
79. Saxena S, Wong ET. Heterogeneity of common hematologic parameters among racial, ethnic, and gender subgroups. *Arch Pathol Lab Med* 114:715- 9,1990.
80. Terzioğlu M, Savcı D, Özek A, ve ark. Türklerde normal hematolojik değerler. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 16:193- 207,1953.
81. Başak M, Gül S, Küçükardalı Y, ve ark. Türkiye’de hemogram değerleri ile ilgili randomize referans değer çalışması. *Turkey.Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 8: 69-72,1998.

- 82.Kaya H, Kiki İ, Akarsu E, et al. Hematological values of healthy adult population living at moderate altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). Turk J Haematol 17:123-128, 2000.
- 83.Dilek İ. Van İli Merkez ve Kırsal Kesimde Yaşayan Sağlıklı Erişkin Bireylerde Hemogram ve Ferritin Düzeyleri. Van tıp dergisi 2002;cilt:9, sayı:2, sayfa:52-55
- 84.Orfanakis NG, Ostlund RE, Bishop CR Normal blood leukocyte concentration values. Am J Clin Pathol 1970;53:647-651.
- 85.Tikly M, Blumsohn D, Solomons HD, Govender Y, Atkinson PM. Normal haematological reference values in the adult black population of the Witwatersrand. S Afr Med J 1987; 72: 135
- 86.Garruto RM, Dutt JS. Lack of prominent compensatory polycythemia in traditional native Andean Living at 4200 meters. Am J Phys Anthropol 1983; 61: 355-366.
- 87.Stevens RF, Alexander MK. A sex difference in the platelet count. Br J Haematol 1977; 37:295-299.
- 88.Asok C. Antony. Megaloblastik Anemias. Williams hematology sixth edition. USA. 2000:357-375
- 89.Kelly A, Munan L. Haematologic profile on natural populations; red cell parameters. Br J Haematol 1977; 35: 153-159.
- 90.Cross JP, Heyns ADP. Haematological reference values for the Basotho. South Afr Med J 1983; 63: 480-483
- 91.Castro OL, Haddy TB, Rana SR. Age and sex related blood cell values in healthy black Americans. Public Health Reports 1987; 102: 232-237.
- 92.Kueviakoe I. M., Segbena A.Y.,Hematological Reference Values for Healthy Adults in Togo. International Scholarly Research Network. ISRN Hematology Volume 2011
- 93.G. Nordin et al. A multicentre study of reference intervals for Haemoglobin, basic blood cell counts and Erythrocyte indices in the adult population of The Nordic countries Scand J Clin Lab Invest 2004; 64: 385 – 398

94. Roshan TM et al. Hematological reference values of healthy Malaysian population. *International journal of laboratory Hematology* 2009;31:05-12
95. Solberg H.E.(1987) International Federation of Clinical Chemistry(IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on theory of Reference Values, and international committee for standardization in hematology(ICSH), standing committee on reference values. Approved recommendation(1986) on the theory of reference values. Part1. The concept of reference values. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*, 25, 337-342.
96. Sundram M et al. Ethnic variation in certain hematological and biochemical reference intervals in a South Indian healthy adult population. *European journal of internal med.* 19 (2008)46-50
97. Sirdah MM, Tarazi IS, El jeady H, Al haddad EM. Normal blood cell reference values of healthy adults in Gaza strip-Palestine. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2008; 353-361
98. Flegar-Mestic'Z, Haematological profile in healthy urban population (8 to 70 years of age). *Coll antropol* 2000;24:85-196.
99. Giorno R, Clifford JH, Beverly S, Rossing RG. Hematology reference values. Analysis by different statistical techniques and variations with age and sex. *Am J clin Pathol* 1980; 74:765-770.
100. Urguhart NE. White Blood Cell Counts in Healthy Jamaican Adults. *West Indian Med J* 2008; 57 (2): 147
101. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996 pg.665, Table 1
102. Hoffman. Appendix - normal blood values: selected reference values for neonatal, pediatric, and adult populations. Hoffman: *hematology: basic principles and practice*, 2005, 4th ed. page 1-17

103. Rana SR, Castro OL, Leukocyte counts in 7739 healthy black persons, effects of age and sex. *Ann Clin Lab Sci* 1985;15:51-54