



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2012-2015 YILLARI ARASINDA DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ PEDIATRİ KLİNİĞİ'NDE İZLENEN DERİN
ANEMİLİ OLGULARIN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE MİNE ÇAKMAK

DÜZCE- 2015



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2012-2015 YILLARI ARASINDA DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ PEDIATRİ KLİNİĞİ'NDE İZLENEN DERİN
ANEMİLİ OLGULARIN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE MİNE ÇAKMAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. KENAN KOCABAY

DÜZCE- 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde ve tezimin oluşmasında değerli katkıları bulunan tez danışmanım Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a, hastaların Endokrinolojik yönden değerlendirmesinde yardımcı olan ve eğitime önemli katkılar sağlayan ve çalışmalarına çok büyük destek veren, ufkumu genişleten Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na, özellikle yenidoğan konusunda bana aktardığı engin bilgi ve tecrübesinden dolayı Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES'e, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Bünyamin DİKİCİ'ye, Doç. Dr. Hakan UZUN'a ve Doç.Dr. Mesut OKUR'a tez hazırlamam esnasında istatistiklerle ilgili yardımını esirgemeyen Biyoistatistik dalında Yard.Doç. Mehmet Ali SUNGUR'a, gece gündüz demeden her zaman yardımımıza koşan ve manevi olarak da bizden desteğini esirgemeyen Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Yard. Doç. Dr. Aybars ÖZKAN'a, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servisimizde büyük özveri ile çalışan hemşirelerimize ve diğer tüm bölüm çalışanları ile personelimize, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman her konuda bana destek olan anneme ve diğer aile bireyelerine ve özellikle bana her zaman destek olan eşime, Teşekkür ederim.

Dr. Hatice Mine ÇAKMAK

ÖZET

Amaç: Derin anemi dünyadaki önemli sağlık problemlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı Düzce Üniversitesi Çocuk Kliniği'nde izlenen derin anemili olguları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Kliniğinde Ocak 2012-Temmuz 2014 tarihleri arasında derin anemi tanısı ile yatan 119 hasta prospektif olarak incelendi. Derin anemi tanısı konulan olguların yaş, cinsiyet, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek etyolojik nedenler araştırıldı. Derin anemi kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı şekilde belirlendi.

Bulgular: Toplam 119 olgunun 49 (%41,2)'u erkek, 70 (%58,8)'i kız. Yaşları 0,25 ile 18 yaş arasında olup ortalama $6,7 \pm 6,23$ (0,25-17,5) yaştı. Anemili olgular değerlendirildiğinde kız cinsiyette oransal olarak fazla görüldüğü tespit edildi. Derin anemi ayırıcı tanısına göre hastalar değerlendirildiğinde; 52 (%43,7)'sinde demir eksikliği anemisi (DEA), 29 (%24,4)'unda kronik hastalık anemisi (KHA), 21 (%17,6)'inde kanama, 5 (%4,2)'inde hemolitik anemi, 2 (%1,6)'sinde lösemi, 4 (%3,4)'ünde herediter sferositoz, 1 (%0,8)'inde talasemi major, 1 (%0,8) 'inde sideroblastik anemi, 1 (%0,8)'inde megaloblastik anemi, 1 (%0,8) lenfomalı olguda kemoterapi sonrası derin anemi olduğu tespit edildi. 2 (%1,7) olguda çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi saptandı. Tüm vakaların 52 (%43,7)'sinde DEA olduğu ve 27 (%51,9)'sinin 5-18 yaş arasında olduğu tespit edildi. Çalışmamızda DEA ve KHA olgularda eritrosit indekslerini inceledik. KHA ile DEA grubu arasında MCV (Ortalama eritrosit hacmi), MCH (Ortalama eritrosit hemoglobini), ferritin, serum demiri karşılaştırıldığında bu değerlerin DEA grubunda kronik KHA oranla anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Demir eksikliği olan hastalarda, Ferritin ile Hb (hemoglobin) arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon olduğu ($r=0,457$, $p=0,001$), ferritin ile beyaz küre arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon olduğu ($r=0,315$, $p=0,029$) saptandı. Derin anemili hastalarımızda DEA tanısı koymak için RDW'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %71,2 ve %74,6 olarak bulundu. Derin anemili olgularımızda DEA tanısı koymak için MCV'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %92,4 ve %86,6 olarak tespit edildi. RDW ve MCV birlikte değerlendirildiğinde ise duyarlılık %75,1 ve özgüllük %85

olarak tespit edildi. Derin demir eksikliği anemisi olan hastalarda eşlik eden sistemik hastalıklar incelendiğinde en sık 7 (%13,3) olguda pulmoner hastalıklar (bronşiolit, pnömoni, tbc), 6 (%11,5) olguda nörolojik hastalıklar (migren, epilepsi, hidrosefali, menenjit, serebral palsi, mental retardasyon) olduğu görüldü. Derin anemili demir eksikliği anemisi olan hastaların tedavisinde 42 (%80)'sine eritrosit süspansiyonu verildi.

Sonuç: Dünya genelindeki derin anemili çocuklarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da olduğu gibi %50'den fazla çocukta etyolojide demir eksikliği anemisi saptandı. Çalışmamızdaki veriler nutrisyonel anemilerde, folik asit ve demir alımının artırılması, sanitasyon önlemlerinin artırılması ile genel anemi prevalansının ve derin anemi prevalansının dünya genelinde ve ülkemizde de azalacağını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Derin anemi, çocuk, hematolojik parametreler, eşlik eden hastalıklar, demir eksikliği anemisi

SUMMARY

EVALUATION OF SEVERE ANEMIA IN PATIENTS HOSPITALISED IN DUZCE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY PEDIATRICS CLINIC

Objektive: Severe anemia is one of major health problems in the world. The aim of this study was to evaluate cases hospitalized in the Department of Pediatrics, Duzce University Hospital with severe anemia.

Material and Method: In this study, we examined 119 patients with severe anemia, were hospitalized between years 2012-2014. Patients with the diagnosis of severe anemia were investigated for etiologic reasons with evaluation according to age, gender, physical examination and laboratory findings. The inclusion criteria were WHO's severe anemia diagnosis criteria for children.

Results: Out of 119 patients, 49 (41,2%) were male, 70 (58,8%) were female. Female patients were proportionally more than males. The ages of study group was between 0,25 and 18 years with a mean of $6,7 \pm 6,23$ years. When all cases were evaluated with respect to definitive diagnosis of anemia; Iron Deficiency Anemia (IDA) in 52 (43,7%), Chronic Disease Anemia (CDA) in 29 (24,4%), bleeding in 21 (17,6 %), hemolytic anemia in 5 (4,2%), leukemia in 2 (1,6%), hereditary spherocytosis in 4 (3,4%), transient erythroblastopenia of childhood in 2 (1,7%), megaloblastic anemia in 1 (0,8%), thalassemia major in 1 (0,8%), sideroblastic anemia in 1 (0,8%), severe anemia in lymphoma after chemotherapy in 1 (0,8%) were found. It has been determined that, 52 (43,7%) of all cases were with IDA, and 27 (51,9%) of patient group that aged in 5-18 years was with IDA. We examined erythrocyte indexes in cases with IDA and CDA in our study. When MCV (Mean Corpuscular Volume), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), ferritin, blood serum iron were significantly low in IDA group than others ($p < 0,05$). In the group of iron deficiency anemia, it was demonstrated that there is moderate positively correlation between Hb and ferritin ($r = 0,457$, $p = 0,001$), weak positively correlation between ferritin and leukocyte count ($r = 0,315$, $p = 0,029$). The sensitivity and specificity of RDW (Red Cell Distribution Width) in the diagnosis of iron deficiency anemia was found to be 71,2% and 74,6%. The sensitivity and specificity of RDW was

found to be 92,4% and 86,6% in the diagnosis of iron deficiency anemia. When RDW and MCV were evaluated together in the diagnosis of iron deficiency anemia, the sensitivity was found to be 75,1%, the spesifity was found to be 85%. In the iron deficiency group, 7 (13,3%) patients had pulmonary diseases (bronchiolitis, pneumonia, tuberculosis), 6 (11,5%) patients had neurologic diseases (migraine, epilepsy, meningites, cerebral palsy, mental retardation). 42 (80%) cases with iron deficiency anemia were transfused with packed red blood cells.

Conclusion: The proportions of severe anemia amenable to iron were larger and more than 50% of children worldwide. Nutritional anaemia should ideally be treated by dietary diversification, and improved by access to foods that have high iron bioavalibility, including animal products. Wheat flour fortification with folic acid and iron is recommeded to reduce the rate of nutritional anemia.

Keywords: Severe anemia, child, hematologic parameters, concominant diseases, iron deficiency anemia

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖNSÖZ | iii |
| SUMMARY | vi |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| KISALTMALAR | x |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xiv |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Gelişimsel Hematopoez..... | 3 |
| 2.1.1. Eritropoezin gelişimi | 3 |
| 2.1.2. Doğumdan sonra eritropoezin gelişimi..... | 4 |
| 2.2. Anemi | 4 |
| 2.2.1. Aneminin sınıflandırılması | 6 |
| 2.2.2. Anemili olgunun değerlendirilmesi | 11 |
| 2.2.3. Fizik muayene..... | 14 |
| 2.2.3. Laboratuvar incelemeleri | 17 |
| 2.3. Anemilerin Ayırıcı Tanısı | 22 |
| 2.3.1. Mikrositer anemi..... | 22 |
| 2.3.2. Demir eksikliği anemisi..... | 25 |
| 2.3.2.1. Demir eksikliği anemisi klinik bulguları..... | 27 |
| 2.3.2.2. Laboratuvar | 28 |
| 2.3.2.3. Ayırıcı tanı | 30 |
| 2.3.2.4. Demir eksikliği tedavisi | 30 |
| 2.3.3. Kronik hastalık anemisi | 31 |
| 2.3.4. Talasemi sendromları..... | 34 |
| 2.3.5. Kurşun zehirlenmesi | 37 |
| 2.3.6. Sideroblastik anemiler | 37 |
| 2.3.7. Bakır eksikliği..... | 38 |
| 2.3.8. Normositik anemiler | 38 |

| | |
|---|----|
| 2.3.9. Düşük retikülosit sayısı ile birlikte normokrom normositik anemiler | 39 |
| 2.3.10. Yüksek retikülositle seyreden normokrom normositik anemiler | 40 |
| 2.3.11. Makrositer anemiler | 44 |
| 2.3.12. Megaloblastik anemiler | 44 |
| 2.3.13. Konjenital diseritropoietik anemiler | 45 |
| 3. MATERYAL METOD | 46 |
| 3.1. Hasta Grubu | 46 |
| 3.2. Tam Kan ve Diğer Tanısal Parametrelerinin Tayini | 47 |
| 3.3. İstatistik Analiz | 48 |
| 4. BULGULAR | 49 |
| 4.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi | 55 |
| 4.2. Kronik Hastalık Anemili Olguların İncelenmesi | 61 |
| 4.3. Kanamalı Olguların Değerlendirilmesi | 64 |
| 4.4. Hemoglobün değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular ile 6 gr/dL ve üstündeki olguların karşılaştırılması | 67 |
| 5. TARTIŞMA | 71 |
| 6. SONUÇLAR | 85 |
| 7. KAYNAKLAR | 87 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 94 |
| 9. EKLER | 95 |
| EK 1: Anket Formu | 95 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| ALT | : Alanin amino transferaz |
| AST | : Aspartat amino transferaz |
| aPTT | : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı |
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| BFU- E | : Burst forming units erythroid |
| CFU- E | : Colony forming units erythroid |
| CRP | : C- Reaktif protein |
| DAT | : Direkt antiglobulin test |
| DEA | : Demir eksikliği anemisi |
| DNA | : Deoksiribonukleik asit |
| 2,3 DPG | : 2,3 difosfogliserat |
| ELİSA | : Enzim ilişkili immunsorbent analizi |
| EP | : Hemoglobin elektroforezi |
| EPO | : Eritropoetin |
| FEP | : Serbest eritrosit protoporfirini |
| GABA | : Gama amino bütirik asit |
| G6PDH | : Glukoz- 6-fosfat dehidrogenaz |
| G-CSF | : Granülosit-koloni stimulating faktör |
| GM-CSF | : Granülosit-monosit koloni stimulating faktör |
| Hb | : Hemoglobin |
| HIV | : İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü |
| HPLC | : Yüksek performans likid kromatografisi |
| HÜS | : Hemolitik üremik sendrom |
| Htc | : Hematokrit |
| IFN | : İnterferon |
| Ig | : Immunglobulin |
| IF | : İntrinsik faktör |
| IL | : İnterlökin |
| LDH | : Laktat dehidrogenaz |
| MCHC | : Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu |

| | |
|--------------|---|
| MCV | : Mean Corpuscular Volume |
| NADPH | : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Dehidrogenase |
| RBC | : Eritrosit sayısı |
| RDW | : Eritrosit dağılım genişliği |
| SD | : Serum demiri |
| TDBK | : Total demir bağlama kapasitesi |
| TfR | : Serum transferin reseptör |
| sTRI | : Serum Transferrin Reseptör düzeyi |
| TNF | : Tümör nekrozis faktör |
| WBC | : Lökosit sayısı |

TABLolar DİZİNİ

| | | |
|------------------|--|----|
| Tablo 1. | Çocuklarda yaşa göre ortalama hematolojik değerler..... | 5 |
| Tablo 2. | Aneminin ağırlığını saptamada kullanılan hemoglobin değerleri (gr/dL) | 6 |
| Tablo 3. | Anemilerin oluşum mekanizmalarına göre sınıflandırılması..... | 9 |
| Tablo 4. | Anemi etyolojisine yardımcı fizik muayene bulguları..... | 16 |
| Tablo 5. | Anemili hastaya tanısal yaklaşımda laboratuvar incelemeleri..... | 23 |
| Tablo 6. | Eritrosit morfolojilerine göre anemi sınıflandırılması | 24 |
| Tablo 7. | Demir eksikliği anemisi nedenleri | 29 |
| Tablo 8. | Demir eksikliği anemisinde hematolojik laboratuvar bulguları..... | 31 |
| Tablo 9. | Talasemi ve Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı..... | 37 |
| Tablo 10. | Mikrositik hipokromik anemilerde demir parametreleri..... | 38 |
| Tablo 11. | Derin anemisi olan tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı | 49 |
| Tablo 12. | Derin Anemi tanısı ile yatan hastaların şikayetlerinin değerlendirilmesi..... | 50 |
| Tablo 13. | Derin Anemisi olan tüm olguların hematolojik parametre ortalamaları | 52 |
| Tablo 14. | Derin Anemisi olan tüm olguların anemi ayırıcı tanısına göre değerlendirilmesi..... | 54 |
| Tablo 15. | Hastaların 3 ay içinde yapılan kontrol hematolojik parametreleri..... | 55 |
| Tablo 16. | Demir eksikliği anemisi olan tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı | 56 |
| Tablo 17. | Demir eksikliği anemili olguların laboratuvar değerleri..... | 57 |
| Tablo 18. | Demir eksikliği anemili olgulara eşlik eden hastalıkların tanıları | 59 |
| Tablo 19. | Kronik hastalık anemisi olan tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı | 61 |
| Tablo 20. | Kronik hastalık anemili olguların hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar ortalama değerleri | 62 |
| Tablo 21. | Kronik hastalık anemili olgulara eşlik eden hastalıkların tanıları..... | 63 |
| Tablo 22. | Kanamalı olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri | 65 |

| | |
|--|----|
| Tablo 23. Tüm derin anemili olguların ayırıcı tanılarına göre değerlendirilmesi..... | 66 |
| Tablo 24. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular ile 6 gr/dL üstünde olan olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması | 67 |
| Tablo 25. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki ve 6 gr /dL ve üstündeki olgularda anemi tanılarının dağılımı | 68 |
| Tablo 26. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular ile 6 gr/dL ve üstünde olan olgularda sistemik hastalıkların dağılımı..... | 69 |
| Tablo 27. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular (1. grup) ile 6 gr/dL ve üstündeki olguların (2.grup) hematolojik laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması..... | 70 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|-----------------|---|----|
| Şekil 1. | Hemoglobinin şekli: hem her polipeptit zincirinde bulunmaktadır. | 4 |
| Şekil 2. | MCV ve retikülosit sayısına göre anemi ayırıcı tanısı | 8 |
| Şekil 3. | Eritrosit morfolojisi ve inklüzyonları | 12 |
| Şekil 4. | MCV ve RDW için ROC eğrileri | 60 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; Hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerinin yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır (1). Dünya nüfusunun ¼'ü, tahmini 1,62 milyar insan anemiden etkilenmektedir. 293 milyon 5 yaşından küçük çocuklar da buna dahildir (1). Gelişmiş ülkelerde anemi prevalansı %9 iken, sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde anemi prevalansı %43 olarak saptanmıştır. Dünya çapında 5 yaşının altındaki çocuklarda anemi prevalansı %47'dir (1). Aneminin etyolojisi bakıldığında, beslenme, enfeksiyon hastalıkları gibi parametrelerle multifaktöriyel olduğu görülmektedir, birçok faktör aneminin derinliğini etkiler (1).

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm yaş gruplarında en sık gözlenen anemi tipidir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlarına göre gelişmekte olan ülkelerde anemi tanısı alan çocukların yarısında demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Demir eksikliği, engellilik ve ölümün dünyada önde gelen sebeplerindendir (2). Sebze ağırlıklı beslenme, demir eksikliğini artırır. Demir eksikliğinin zihinsel gelişim ve bağışıklık sistemi üzerine negatif etkileri mevcuttur (2). Neurogenез ve bazı beyin hücrelerinin differansiasyonu için demir gereklidir. 2 yaşın altındaki çocuklarda demir eksikliğinin görülmesi, beynin bilişsel, motor ve sosyoemosyonel fonksiyonlarını olumsuz etkiler ve kalıcı nöropsikiyatrik değişikliklere sebep olur. Okul öncesi çocuklarda demir eksikliği ile gelişim etkilenir, öğrenme, dil, motor aktivitelerin gelişiminde zayıflık söz konusudur. Ağır demir eksikliği anemisinde trombotik inme görülebilir (3).

Anemi hematolojik ve non-hematolojik birçok sisteme etkisi olan klinik bir durumdur. Hücre sel fonksiyonlarda biyokimyasal değişiklikler, büyüme, psikomotor gelişme, davranış, zihinsel gelişme, immün sistem, fiziksel kapasite, gastrointestinal sistem ve termoregülasyon üzerine etkileri vardır (4).

Aneminin bir hastalıktan çok başka birincil olayların belirtisi olduğunu bilmek önemlidir. Anemi başka organların işlev bozukluğunu daha da ağırlaştırabilen sık karşılaşılan bir komplikasyondur (5). Bazı çalışmalar da aneminin yol açtığı mental geriliğin aneminin tedavisi ile düzeltilemediğini bildirilmiştir (6).

Gelişmekte olan çocuklarda, derin anemi, nadir rastlanmayan bir durumdur(7). İnfeksiyonlar, malnütrisyon, fakirlik ve bunlara ek olarak sağlık hizmetlerinden faydalanma olanağının az olması gibi durumlar, derin aneminin mortalitesini arttırmaktadır (7). Dünya Sağlık Örgütü'nün anemiyi önleme konusundaki önerisi demir ve folik asit alımını artırmaktır. Fakat demir eksikliği ve folik asit eksikliği tanıları dışındaki hastalarda bu yaklaşım mortaliteyi arttırabilir. Kan transfüzyonu derin anemili hastalarda hayat kurtarıcı olabilir (7). Kan tranfüzyonundan önce tanı koymak ve tanıya uygun tedavi stratejisini belirlemek çok önemlidir (7).

Yaş gruplarına göre anemi kriterleri çok iyi bilinmelidir. Anemili hastalarda altta yatan nedenlerin saptanması çok önemlidir. Kan sayımı, periferik yayma ve diğer laboratuvar değerleri ile günlük çalışmalarda tanı ortaya konmaktadır. Hastaların bir kısmında altta yatan bir sistemik hastalık söz konusudur. Bu sistemik hastalığın tedavisi önemlidir. Derin anemili hastaların da bir kısmında sistemik hastalığın olduğunu görmekteyiz.

Bu çalışmanın amacı, Kliniğimizde yatan derin anemili hastalarda altta yatan nedenlerinin ortaya konması, yaş gruplarına göre derin anemi sebeplerinin belirlenmesi, sosyoekonomik faktörlerin etkilerinin saptanması, kan laboratuvar değerlerinin kıyaslanması ve tanılarının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

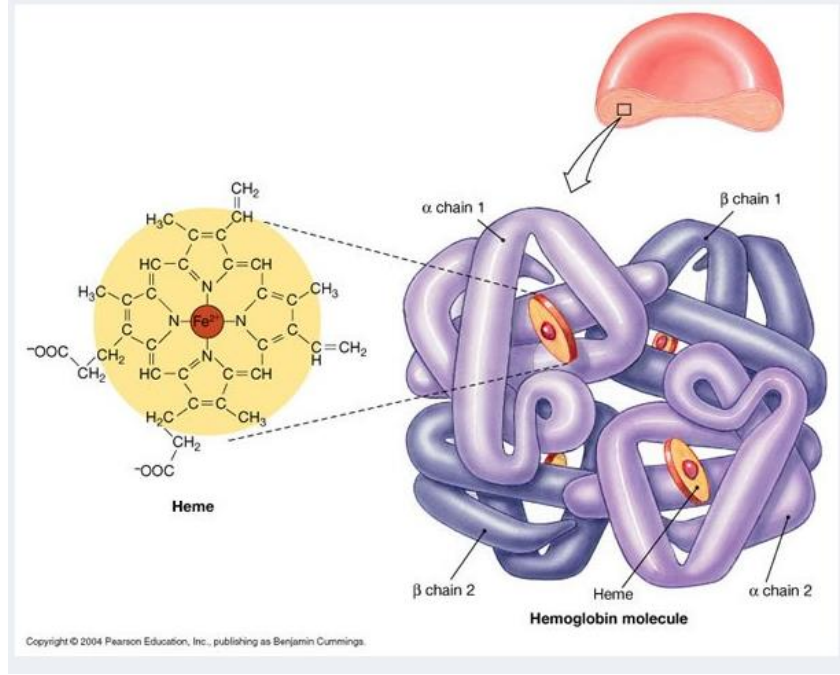
2.1. Gelişimsel Hematopoez

2.1.1. Eritropoezin gelişimi

Hematopoez, embriyo ve fetusta üç evreye ayrılır. Mesoblastik, hepatik ve miyeloid evreler izlenir. Tüm kan hücreleri, mezenşimden köken alır, 14. gestasyonel haftada kan oluşumu görülmeye başlar. Yolk saktaki kan adacıkları 2 yönde farklılaşır, periferel hücreler damarları oluşturur ve santraldeki hücreler hematositoblastları oluşturur. Eritrositler, primitif megaloblastik eritropoez veya definitif normoblastik eritropoez sonucunda oluşur. Normoblastik eritropoez 6. gestasyonel haftada başlar, 10. gestasyonel haftada dolaşımdaki eritrositik hücrelerin %90'ı oluşmuş olur (8).

Gestasyonel 5. ve 6. haftada karaciğerde eritropoez başlar ve karaciğer postnatal 1. haftaya kadar eritropoezin yapıldığı temel organdır. Septum transversumdan köken alan kök hücreler, ekstrasellüler alanda saptanır. Hepatik eritroid hücreler, yolk saktan kaynaklanan eritroid hücrelerden oldukça farklıdır. Kemik iliği kaynaklı eritroblastların mikrotübülleri, hepatik eritroblastlarda nadiren görülür (8).

Hematopoezin miyeloid evresi 4. ile 5. haftalar arasında başlar. Gestasyonun son 3 ayında kemik iliğinde eritroblastosisin büyük kısmı tamamlanmış olur. Kemik iliğinin sellüleritesi 30. haftada maksimuma ulaşır. Kemik iliğinin hacmi doğuma kadar giderek artar. Doğumdan sonra kemik iliğinin dokusu gelişmeye devam eder. Eritropoetin, eritropoezin hepatik ve miyeloid evresinde önemli yer tutar. Etkisini CFU-E (Colony Forming-Units-Eritroid) ve BFU-E (Burst Forming Units-Eritroid) üzerinden gösterir. Hematopoezin gelişimi, hücre proliferasyonuna etki eden büyüme faktörleri ve bazı spesifik genleri uyaran transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir (8). Stat 5 isimli sitoplasmik transkripsiyon faktörünün ve GATA bağlayıcı protein'in, RBTN2 (LMO2 transkripsiyon faktörü) faktörlerinin eritropoezde önemli yeri vardır (8).



Şekil 1. Hemoglobinin şekli: hem her polipeptit zincirinde bulunmaktadır.

Gelişimsel evrede, embriyonik, fetal ve erişkin hemoglobinler vardır. Embriyoda Gower 1, Gower 2, portland, fetal hemoglobinler, fetusta fetal hemoglobin ve hemoglobin A (Hb A), erişkinde ise hemoglobin A2 (Hb A2), ve hemoglobin F (Hb F) izlenebilmektedir (8).

2.1.2. Doğumdan sonra eritropoezin gelişimi

Eritrositlerin yaşam süresi, geç fetal ve erken neonatal evrede yaklaşık 90 gündür. Doğumdan sonraki birinci haftada, hemoglobin sentezi ve eritropoezde anlamlı bir azalma gözlenir. Doğumla beraber doku oksijenlenmesinde anlamlı bir artış olur ve eritropoetinde azalma görülür. Doğumdan sonra total hemoglobinin %55-65'ini HbF oluşturur. Eritrosit yapımı yaşamın ikinci haftasında minimum düzeye gelir, ve ilerleyen haftalarda artmaya başlar, 3. ayda maksimum düzeye ulaşır (8).

2.2. Anemi

Anemi genel olarak eritrosit hacminde ya da kan hemoglobin konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanır. Aneminin tanısı için sınır, normal

populasyon ortalamasının 2 standart sapma (SD) altında olmasıdır (9). Bu tanımlamaya göre normal populasyonun %2.5 kadarı anemik olarak tanımlanır. Eritrositlerin temel görevi, dokulara oksijen taşımaktır, bu nedenle oksijen metabolizması ve eşlik eden kardiyovasküler kompensasyon, aneminin tanımlamasında önemlidir. Tek başına hemoglobin konsantrasyonu fonksiyonel olarak anemi tanımlaması için yeterli değildir, çünkü siyanotik kalp hastalıkları, kronik respiratuar yetmezlik ve mutant hemoglobinler, hemoglobinin oksijene olan affinitesini değiştirirler (9).

Tablo 1. Çocuklarda yaşa göre ortalama hematolojik değerler (12)

| Yaş | Hemoglobin(g/dL) | | Hct (%) | | Eritrosit sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | | MCV (fL) | |
|-------------|------------------|-------|---------|------|---|------|----------|------|
| | Ort. | -2 SD | Ort | -2SD | Ort | -2SD | Ort | -2SD |
| Kordon kanı | 16,5 | 13,5 | 51 | 42 | 4,7 | 3,9 | 108 | 98 |
| 1-3 gün | 18,5 | 14,5 | 56 | 45 | 5,3 | 4,0 | 108 | 95 |
| 1 hafta | 17,5 | 13,5 | 54 | 42 | 5,1 | 3,9 | 107 | 88 |
| 2 hafta | 16,5 | 12,5 | 51 | 39 | 4,9 | 3,6 | 105 | 86 |
| 1 ay | 14 | 10 | 43 | 31 | 4,2 | 3,0 | 104 | 85 |
| 2 ay | 11,5 | 9 | 35 | 28 | 3,8 | 2,7 | 96 | 77 |
| 3-6 ay | 11,5 | 9,5 | 35 | 29 | 3,8 | 3,1 | 91 | 74 |
| 0,5-2 yaş | 12,5 | 10,5 | 36 | 33 | 4,5 | 3,7 | 78 | 70 |
| 2-6 yaş | 12,5 | 11,5 | 37 | 34 | 4,6 | 3,9 | 81 | 75 |
| 6-12 yaş | 13,5 | 11,5 | 40 | 35 | 4,6 | 4,0 | 86 | 77 |
| 12-18 y K | 14 | 12 | 41 | 36 | 4,6 | 4,0 | 90 | 80 |
| 12-18 y E | 14,5 | 13 | 43 | 37 | 4,9 | 4,5 | 88 | 78 |

Aneminin en kolay nicel tanımlaması Hemoglobin ve Hct değerlerinin o yaş ve cins için ortalamadan 2 standart sapma (%95 güvenilirlik sınırı içinde) aşağıda olmasıdır. (9) Anemi prevalansı düşük sosyoekonomik statüdeki ailelerin çocuklarında 2002'de %13 iken, 2007'de %15 olmuştur (10). Demir eksikliği,

eritrosit yapımını azaltır, prematürite, alım azlığı, fazla inek sütü tüketimi, kronik kan kaybı risk faktörleri içinde yer alır (10). Eritrosit yapım azlığına sebep olan diğer sebepler, inflamasyon, kronik enfeksiyon, böbrek hastalığı, ilaç kullanımı, viral hastalıklar ve kemik iliği bozukluklarıdır. Artmış eritrosit turnoverı, kan kaybı, eritrositlerin mekanik parçalanması veya hemolizi sonucu olabilir. İlaçlar da immün ilişkili hemoliz veya oksidatif strese bağlı hemolize sebep olabilir. Splenomegali, mekanik valv eritrositlerin parçalanmasına sebep olabilir. Akut kanama da eritrosit kaybına sebep olur (10).

Anemiler ağırlık derecesine göre 3'e ayrılır. Dünya Sağlık Hafif, orta, derin anemiyi sınıflandıran sınır değerlerini, 2011 yılında yayınlanmıştır (11). Derin anemi kriterleri, hemoglobin değerlerinin 6-59 ay arası çocuklarda 7 gr/dL'nin altında, diğer yaş gruplarında 8 gr/dL'nin altında olmasıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Aneminin ağırlığını saptamada kullanılan hemoglobin değerleri (gr/dL)
(11)

| Yaş | Anemik olmayanlar (gr/dL) | Hafif Anemi (gr/dL) | Orta Şiddette Anemi (gr/dL) | Derin Anemi (gr/dL) |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|
| 6-59 ay | 11 ve üstü | 10-10,9 | 7-9,9 | 7'in altı |
| 5-11 yaş | 11,5 ve üstü | 11-11,4 | 8-10,9 | 8'in altı |
| 12-14 yaş | 12 ve üstü | 11-11,9 | 8-10,9 | 8'in altı |
| 15 yaş ve üzeri bayanlar(hamile olmayan) | 12 ve üstü | 11-11,9 | 8-10,9 | 8'in altı |
| Hamile bayanlar | 11 ve üstü | 10-10,9 | 7-9,9 | 8'in altı |
| 15 yaş ve üzeri erkekler | 13 ve üstü | 11-12,9 | 8-10,9 | 8'in altı |

2.2.1. Aneminin sınıflandırılması

Anemiler, eritrositlerin kaybına sebep olan fizyolojik sebebe göre, eritrosit şekline göre, büyüklüğüne göre, rengine göre sınıflandırılabilirler. Mean corpuscular volume (MCV), dolaşımdaki eritrositlerin ortalama boyutunu gösterir (12).

Mikrositik hücrelerde MCV <70 fL, normositik hücrelerde MCV 78-100 fL, makrositik hücrelerde ise MCV>100 fL olup, makrositik hücreler ortalamadan büyük hacme sahiptirler (12).

Eritrositler, boyanma özelliğine göre hipokromik, hiperkromik ve normositik olmak üzere sınıflandırılırlar (12). Mikrositik hipokromik anemiler, demir eksikliği, talasemi sendromları, kurşun intoksikasyonu, kronik hastalıklar ve kronik hemoraji(gastrointestinal kanamalar) gibi durumlarda gözükür (12). Anemi semptom ve belirtileri, başlıca yorgunluk, taşikardi, kalpte üfürüm ve iştahsızlıktır, bazı çocuklarda da hiçbir semptomla rastlanmayabilir (12).

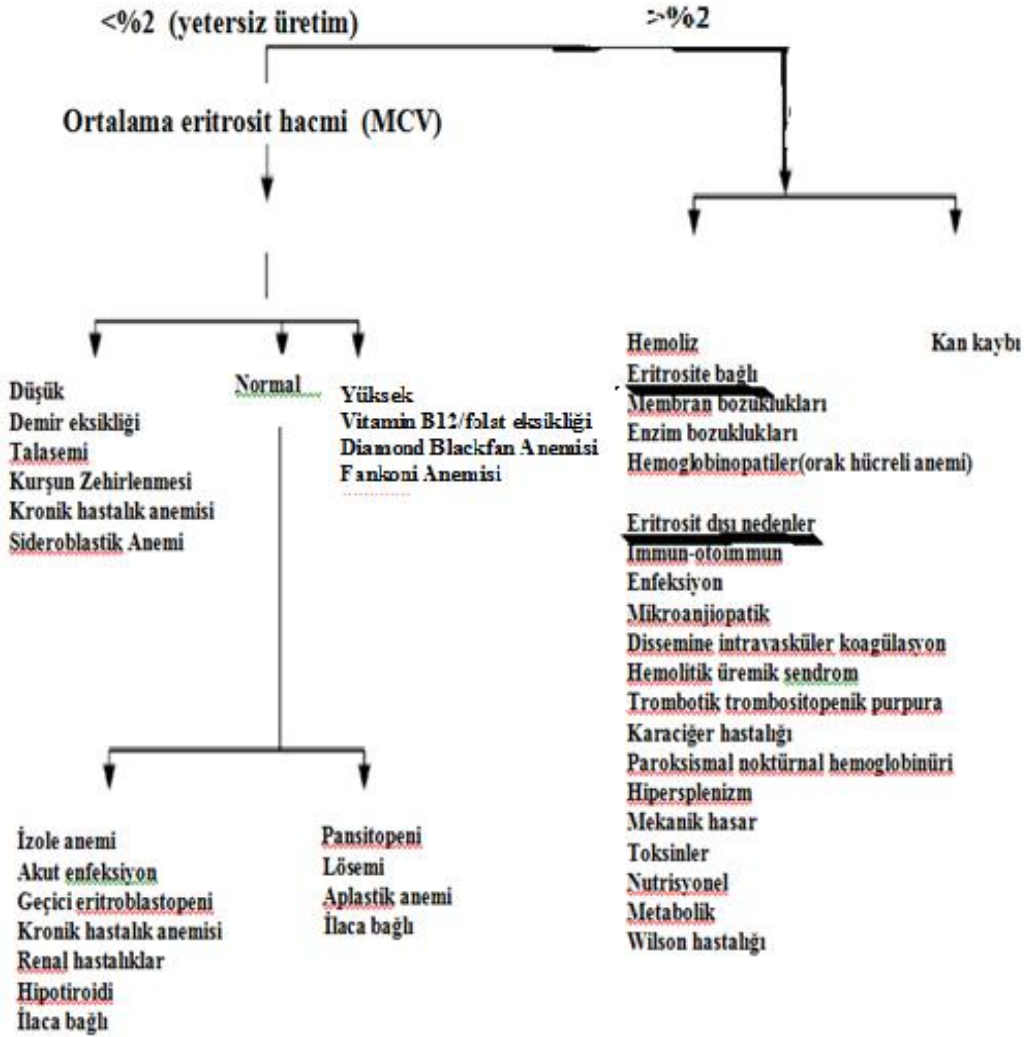
Normokromik anemiler, akut hemoraji, dissemine intravasküler koagülasyon, otoimmün hemolitik anemiler, membranopatiler, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, enfeksiyonlar, hemolitik üremik sendrom, eritroid aplazi, böbrek hastalığı, lösemi ve aplastik anemide görülebilir (12).

Hiperkromik makrositik anemiler ise hipotiroidizm, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, retikülositoz, aplastik anemiler, karaciğer hastalıkları ve ilaç kullanımı durumlarında görülür (12). Hastalar, yorgunluk, bulantı, kilo kaybı, gelişim geriliği gibi semptomlar gösterebileceği gibi, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı pernisiyöz anemilerde parestezi, kas güçsüzlüğü, pozisyon hissi kaybı ve bacaklarda vibrasyon hissinde kayıplar da beklenen semptomlardır (12).

Anemi yapan hastalıkları anlamak için en iyi yaklaşım, anemi yapan hastalıkları iki kategoriye ayırmaktır (13).

1. Eritrosit yapımında azalma birincil etkidir. Eritrosit matürasyon bozukluklarına bağlı eritrosit yapımı yetersizliği veya eritrosit yapımında mutlak bir bozukluk sonucu gerçekleşir. Kemik iliğindeki eritroblastlar, retikülosit aşamasına gelmeden ölürlere ve retikülositopeni ortaya çıkar (13).
2. Hızlı eritrosit yıkımının veya eritrosit kaybının olması, anemi sebebi olabilir (13).

Retikülosit sayısı



Şekil 2. MCV ve retikülosit sayısına göre anemi ayırıcı tanısı (9-10)

Tablo 3. Anemilerin oluşum mekanizmalarına göre sınıflandırılması (9)

| | |
|---|--|
| <p>A.Eritrosit yapımının azalmış olduğu durumlar</p> <p>1. Kemik iliği yetersizliği</p> <p>a. Aplastik anemi</p> <p>Konjenital</p> <p>Edinsel</p> <p>b. Saf eritroid aplazi</p> <p>Konjenital</p> <p>Diamond Blackfan sendromu</p> <p>Asse Sendromu</p> <p>Edinsel</p> <p>Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi</p> <p>Diğer</p> <p>c. Kemik iliğinin alanının daraltılması</p> <p>Malignensiler</p> <p>Osteopetrozis</p> <p>Kronik böbrek hastalığı</p> <p>D vitamini eksikliği</p> <p>d. Pankreas yetersizliği-kemik iliği hipoplazisi</p> <p>2. Yetersiz Eritropoetin yapımı</p> <p>a. Kronik böbrek hastalığı</p> <p>b. Hipotiroidi, hipofiz yetmezliği</p> <p>c. Kronik inflamasyon</p> <p>d. Protein malnütrisyonu</p> <p>e. Düşük oksijen afiniteli hemoglobin mutantları</p> <p>B. Eritrosit olgunlaşma bozuklukları ve inefektif eritropoez</p> <p>1. Sitoplazmik olgunlaşma bozuklukları</p> <p>a. Demir eksikliği anemisi</p> <p>b. Talasemi sendromları</p> <p>c.Sideroblastik anemiler</p> <p>d. Kurşun Zehirlenmesi</p> | <p>2. Nüve olgunlaşma bozuklukları</p> <p>a. B12 vitamin eksikliği</p> <p>b. Folik asit eksikliği</p> <p>c. Tiamin yanıtı megaloblastik anemi</p> <p>d. Folat metabolizması herediter anomalileri</p> <p>e. Orotik asidüri</p> <p>3.Primer diseritropoetik anemiler (tip 1, 2, 3, 4)</p> <p>4.Eritropoetik protoporfiri</p> <p>5.Refrakter sideroblastik anemi ve pankreas disfonksiyonu</p> <p>C.Hemolitik Anemiler</p> <p>1.Hemoglobin defektleri</p> <p>a. Yapısal bozukluklar</p> <p>b. Talasemi bozuklukları</p> <p>2.Eritrosit membran defektleri</p> <p>3.Metabolik eritrosit defektleri</p> <p>4. İmmun hemolitik defektler</p> <p>5.Eritrositlerde mekanik hasar</p> <p>6.Eritrositlerde termal hasar</p> <p>7.Oksidanla uyarılan eritrosit hasarı</p> <p>1. Enfeksiyonlara bağlı eritrosit hasarı</p> <p>2. Paroksizmal noktürmal hemoglobinüri</p> <p>D.Kan kaybı</p> |
|---|--|

Anemilerin ayırıcı tanısında kullanılan özgün eritrosit yapısal özellikler ve görüldükleri hastalıklar aşağıdaki gibidir; (9).

Sferositler: Herediter sferositoz, ABO uygunsuzluğu, IgG (Immunglobulin G) ve C3 ile ilişkili immün hemolitik anemiler, heksoz monofosfat defektleri,

hemolitik kriz, oksidan ilaçlar, kimyasallara bağlı oksidan hasar, hemolitik transfüzyon reaksiyonları, ağır yanıklar, ağır hipofosfatemi, hipersplenizm, örümcek, arı, yılan sokması durumlarında görülür.

Poikilositoz: Mikro-makroanjiopatik hemolitik anemiler, akut oksidan hasar, yenidoğanın herediter eliptositozu, herediter piropoikilositozda görülür.

Eliptositoz: Herediter eliptositoz, talasemi ve diğer hipokromik mikrositer anemiler, megaloblastik anemilerde gözüktür.

Stomatositoz: Herediter stomatositoz, Rh- kan grubu uyumsuzluğu, soğuk hemolizde görülen stomatositoz, karaciğer hastalıkları, özellikle alkol alımında gözlelebilir.

Orak hücre (sickle cell): Geri dönüşümsüz olarak orak hücreli anemi ve semptomatik oraklaşma sendromlarında görülür.

İntraeritropoetik parazitler: Malaria, babasia, bartonellozda saptanır.

Çentikli Eritrositler: Akut hepatik nekroz, üremi, eritrosit parçalanma sendromları, infantil piknositoz, Embden Meyerhof yolu defektleri, vitamin E eksikliği, abetalipoproteinemi, postsplenektomi, anoreksia gibi durumlarda gözüktür.

Target Cell (hedef hücre): Hemoglobin S, C, D, E. Talasemiler, diğer hipokrom mikrositik anemiler, obstrüktif karaciğer hastalıkları, postsplenektomi, lesitin kolesterol açıltransferaz eksikliğinde görülür.

Belirgin Bazofilik noktalanma: Talasemiler, instabil hemoglobinler, kurşun zehirlenmesi, primidin- 5- nükleotidaz eksikliği durumlarında görülür.

Nonspesifik veya normal morfoloji: Embden Meyerhof yolu defektleri, heksoz monofosfat yolu defektleri, instabil hemoglobinler, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, diseritropoetik anemiler, Wilson hastalığı, Eritropoetik porfiri, Vitamin E eksikliği, enfeksiyonlarla seyreden hemoliz, yenidoğanlardaki Rh uygunsuzluğu, soğuk hemaglutininin hastalığı, hipersplenizm, immun hemolitik anemilerde gözüktür.

Bazofilik Noktalanma: Wright boyası ile boyanmış periferik yaymada bir araya toplanmış ribozomları gösterir. Talasemi sendromları, demir eksikliği, primidin 5 nükleotidaz eksikliği ve inefektif eritropoeze eşlik eden sendromlar, kurşun zehirlenmesi ve instabl hemoglobinlerde görülür.

Howell Jolly Cisimcikleri: Wright boyası ile boyanan periferik yaymada nükleer artıkları gösterir. Asplenik, hiposplenik hastalarda, pernisiyöz anemi, diseritropoetik anemi ve ağır demir eksikliği anemisinde saptanır.

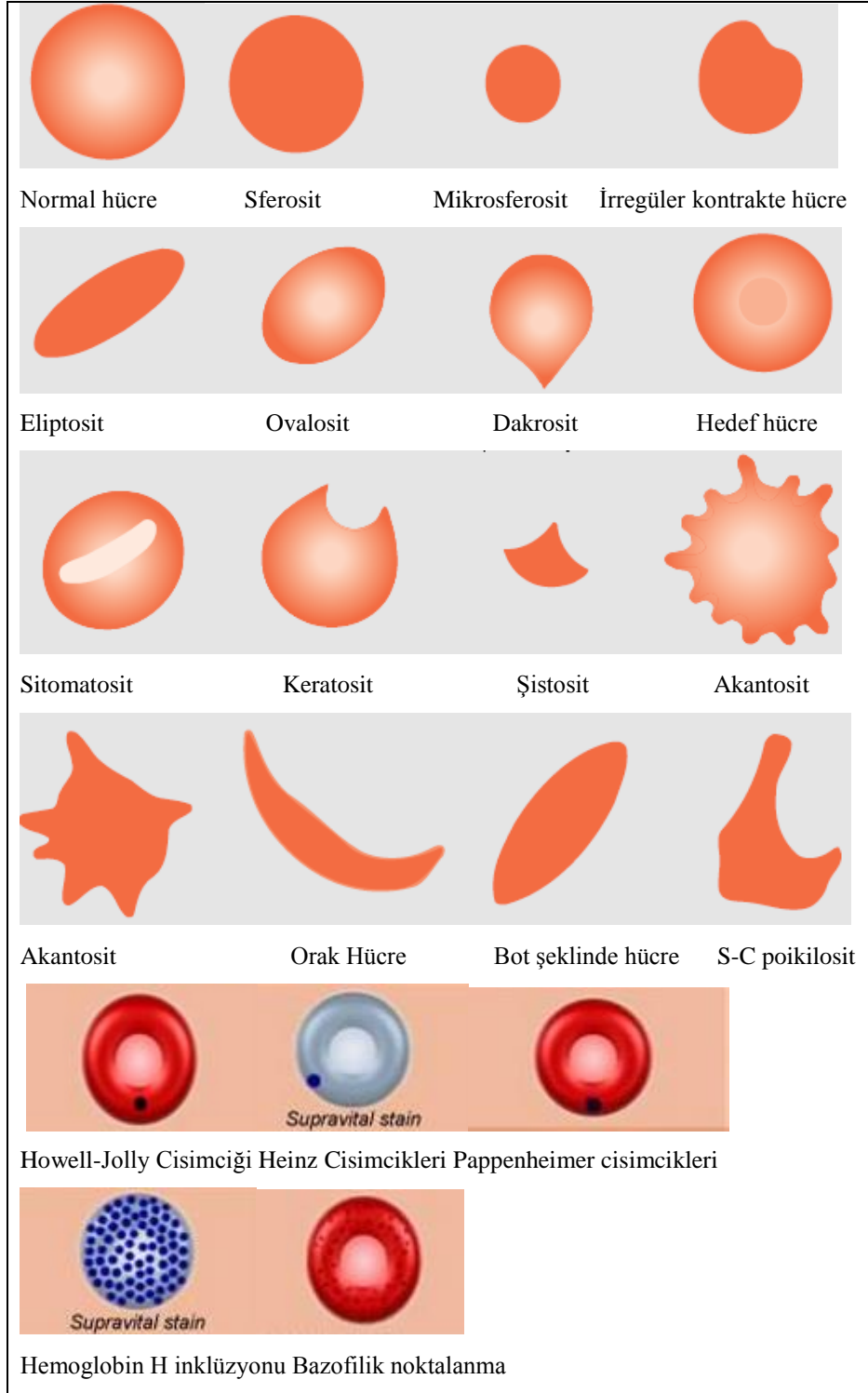
Cobot Halkaları: Wright boyası ile boyanan periferik yaymada bazofilik halkalar, sirküler şekillerdir. Nükleer kalıntılar olarak düşünülür. Kurşun zehirlenmesi, pernisiyöz anemi veya hemolitik anemilerde görülür.

Heinz body: Metilen viole (menekşe) boyası ile boyanır ve denatüre veya agrage hemoglobinleri gösterir, talasemi sendromları, unstabil hemoglobinler, pentoz fosfat yolundaki enzim eksikliği ile oksidan stres sonrasında, aspleni veya kronik karaciğer hastalıklarında saptanır.

Siderositler: Safranin O ile hazırlanmış prussian mavisi ile hazırlanır, eritrositler içindeki hemoglobinde olmayan demiri gösterir. Aplastik anemi, kronik enfeksiyon ve hemolitik anemilerde sıklıkla görülür.

2.2.2. Anemili olgunun değerlendirilmesi

Hastalık öyküsü, tanı koymada önemli yer tutar (13). Aile öyküsünde ailedeki genetik hastalıklar, herhangi bir anemi öyküsü, splenektomi öyküsü, sarılık, safra kesesi hastalığı, orak hücre taşıyıcılığı ve talasemi sorgulanmalıdır (13). Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi görülen infantta glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, veya herediter sferositoz araştırılmalıdır (12). İnfantın doğumdan 6 ayına kadar annenin beslenme öyküsü önemlidir (12). Gebelik boyunca diyet öyküsü, annenin gebelikteki pika öyküsü anemi riskini artırır (12) Annede demir eksikliği ve kanama durumlarında infantta anemi riski yüksektir (12). Yaş, aneminin ayırıcı tanısında önemlidir (9). Nutrisyonel demir eksikliği 6 aydan küçük term bebeklerde çoğu zaman görülmez, prematüre infantlarda ise doğum ağırlığının iki katına ulaştığı dönemde nadiren görülür (9). Anemi neonatal dönemde kendini sıklıkla kan kaybı, izoimmunizasyon, akut başlangıçlı konjenital hemolitik anemi veya konjenital enfeksiyon kliniği ile görülür. Yaşamın 3-6 aylarında ortaya çıkan anemi, hemoglobin sentez defekti veya hemoglobin şekil bozukluğuna bağlıdır (9). İnfant cinsiyetinin sorgulanması, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği gibi erkeklerdeki X geçişli hastalıklar açısından önemlidir (9).



Şekil 3. Eritrosit morfolojisi ve inklüzyonları (Rashidi H MD, Yee N, Nguyen J MD et al. HematologyOutlines.com)

İrkin belirlenmesi de anamnezde mutlaka belirtilmelidir. Hemoglobin C, S zencilerde yaygınken, beta talasemi beyaz ırkta yaygındır. Alfa talasemi taşıyıcılığı ise siyah ve sarı ırklarda daha yaygın görülür (9). Etnik köken de anamnezde

sorgulanmalıdır, Talasemi sendromları Akdeniz kökenli kişilerde daha sık görülürken, glukoz- 6-fosfat eksikliği Yahudi ve Yunanlılarda daha fazla görülür (9).

Yenidoğan sarılığı yapan herediter sferositoz ve glukoz- 6- fosfat eksikliği, konjenital hemolitik anemi sebeplerindedir. Prematürite de erken demir eksikliği anemisine sebep olur (9). Demir, vitamin B12, folik asit ve vitamin E'nin besinlerle yeterince alınıp alınmadığının sorgulanması gerekir. Jeofaji ve pika bulunması demir eksikliğine işaret eder (9). İlaç alımının sorgulanması, oksidan sebepli hemolitik anemi, fenitoin nedenli megaloblastik anemilerin ve ilaç kaynaklı aplastik anemilerin teşhisinde önemli yer tutar (9). Enfeksiyonlar da önemli bir anemi sebebidir, hepatit ilişkili aplastik anemiler, infeksiyon ilişkili eritroid aplazi veya hemolitik anemi, enfeksiyon ilişkili anemilerdendir (9). Ailesindeki diğer bireylerde sarılık, safra taşı ve splenomegali öyküsünün olması herediter sferositoz ayırıcı tanıda düşündürmelidir (9).

Kısa bağırsak sendromunda Vitamin B12, folat malabsorbsiyonuna bağlı anemi görülebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında kan kaybına bağlı anemi sıktır (9). Beslenme öyküsü çocuğun gelişimini, potansiyel kronik anemiye belirlemede önemli yer tutar (9). Doğumda demir depolarının azlığı, düşük demir içeren diyetle beslenme, kan kaybı da ayrıca demir eksikliğine sebep olabilir (13). Demir depoları, prenatal dönemde dolmaya başlar (13). Yaşamın ilk 6 ayında, term bebekler yeterli demir depolarına sahiptirler ve bu depolar giderek tükenir (13). Preterm bebekler yetersiz demir depolarına sahip olmaları nedeniyle, 12 aydan önce anemi ortaya çıkar (13). Demir replasmanı, prenatal dönemde dolmuş olan demir depolarının postnatal dönemde boşalmasını engeller (13).

Okul öncesi çocuklar, düşük gelir seviyesi olan ailelerin çocukları, mülteci çocuklar, demir eksikliği için yüksek risk grubunda yer alırlar (13). Bu hastalar, 9-12 yaş grubunda ve 6 ay sonra kontrol edilmelidirler (13). Yüksek risk grubundaki çocuklar, 2-5 yaş arasında her yıl taranmalıdır. Okul çağındaki yüksek risk grubundaki hastaları da, düzenli kontrollere çağırarak gerekir. Kronik anemi, kan kaybı ve düşük demir alımını saptamak için, anemi için potansiyel oluşturan çocuklara da düzenli olarak tarama yapılmalıdır (13).

2.2.3. Fizik muayene

Birçok orta derecede anemisi olan hasta, semptom veya bulguya sahip değildir. Bazı hastalarda, demir eksikliğinde irritabilite, hemoliz bulgusu olarak sarılık, nefes darlığı veya çarpıntı bir bulgu olabilir. Fizik muayenedeki sarılık, takipne, taşikardi, kalp yetmezliği gibi bulgular özellikle akut veya derin anemiye işaret eder. Solukluk, derin anemi ile bağlantılıdır.

Solukluğun yakın zamanda çıkmış olması, halsizlik, çarpıntı gibi semptomların da olması ile ilişkilidir. Kronik anemi, glossit, üfürüm, büyüme geriliği ile birliktelik gösterir, bu bulgular gelişmiş ülkelerde nadir görülür (10). Hematüri, sarılık, taşikardi, hepatomegali, splenomegali, konjestif kalp yetmezliği bulguları akut hemolitik anemide saptanabilen fizik muayene bulgularıdır. Glukoz-6-fosfat eksikliği, hemolitik üremik sendrom akut hemolitik anemi yapan hastalıklara örnek verilebilir. Kronik hipoplastik anemi veya azalmış eritrosit yapımında solukluk, dikkatsizlik, angular çatlak, taşikardi, sistolik üfürüm, gelişim geriliği saptanabilir. Kronik hemolitik anemilerde, orak hücreli anemide ikter, alt ekstremitelerde ülserler, taşikardi, sistik üfürüm, hepatosplenomegali, fiziksel matürasyonda gerilik, büyüme geriliği görülebilir (9). Ciltte hiperpigmentasyon, Fanconi aplastik anemisini akla getirmelidir (9). Peteşi ve purpuralar, trombositopeni ile seyreden otoimmün hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom, kemik iliği aplazisi ve kemik iliği infiltrasyonunda görülebilir (9). Karotonemili infantlarda, demir eksikliğinden şüphelenilmelidir. Sarılık ise hemolitik anemi, viral hepatit, aplastik anemide görülür. Mikroanjyopatik hemolitik anemide, kavernoöz hemanjioma görülebilir. Alt ekstremitte ülserleri, Hemoglobin S, C ve talasemileri akla getirmelidir. Yüzdeki bazı değişiklikler de anemi ile beraber görülür. Frontal basıklık, malar ve maksiler kemiklerde belirginleşme, konjenital hemolitik anemi, talasemi ve ağır demir eksikliği anemisinde görülür (9). Anemili hastalarda, muayenede bazı göz bulguları saptanabilir. Mikrokornea, fanconi aplastik anemide görülürken, konjunktival ve retinal damarlarda tortiosite, retinal damarların mikroanevrizması gibi değişiklikler, hemoglobin S ve C gibi hemoglobinopatilerde görülür. Katarakt varlığında, anemi de varsa glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, galaktozemili yenidoğanlarda hemolitik anemi saptanabilir. Vitröz hemorajiler hemoglobin S varlığında, kronik veya derin anemilerde vitröz hemorajilere rastlanabilir. Enfeksiyöz mononükleoz,

demir eksikliği ile beraber olan eksüdatif enteropati, böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda göz kapağının ödemi olabilir. Osteopetroziste anemi ve körlük olabilir (9).

Anemili bir hastada semptom ve bulgular 6 grupta incelenebilir (14)

1. Akut başlangıçlı anemiler:

Egzersiz intoleransı, kolay yorulma, zayıflık, letarji

Jeneralize kuvvet kaybı

Hızlı soluma

Dayanma gücünün azalması

Senkop

Çarpıntı

Baş ağrısı

2. Kronik anemi

Güçsüzlük, yorgunluk, letarji

Çarpıntı

Dispne, ortopne

Ortostatik hafif sersemlik

Yeni başlangıçlı veya kötüye giden anjina

Yeni başlangıçlı ve kötüye giden klaudikasyo

3. Fiziksel bulgular

Mukozaların ve derinin solukluğu

İstirahatte veya ortostatik taşikardi

Parasternal sistolik ejeksiyon üfürümü

4. Vitamin B12 eksikliğinde görülen bulgular

Glossit

Periferel nöropati

Motor ve duyusal defisitler

5. Hemolitik anemi bulgular

Sarılık

Splenomegali

Splenektomi, kolesistektomi öyküsü

Bacak ülserleri

Orak hücreli anemide kısalmış parmaklar

6. Demir eksikliği anemisinde bulgular

Glossit

Koilonişi,

Angular keilosis

Anemili hastalarda ağız içi bazı lezyonlar da görülmektedir. Demir eksikliğinde angular stomatit ve glossit saptanabilir, vitamin B12 eksikliğinde glossit görülebilir (9). Pektoral kasın tek taraflı yokluğu, Poland Sendromlu hastalarda mevcuttur ve lösemi riski artmıştır. Kalkan göğüs, Diamond Blacfan Sendromunda görülebilir (9). Splenomegali, konjenital hemolitik anemi, lösemi, lenfoma, akut enfeksiyon, portal hipertansiyon gibi anemiye eşlik eden hastalıklarda saptanabilir. Kaşık tırnak, demir eksikliği anemisinde görülebilir, trifalangeal başparmak olan hastalarda kırmızı hücre aplazisi akla gelmelidir (9).

Tablo 4. Anemi etyolojisine yardımcı fizik muayene bulguları (12)

A. Vital bulgular: Nabız, arter kan basıncı (taşikardi, sıçrayıcı nabız, nabız basıncında artma, ortostatik hipotansiyon)

B. Deri ve eklemleri: Solukluk, hiperpigmentasyon, karotenemi, peteşi, purpura, sarılık, kavernöz hemanjiom, alt ekstremitelerde ülser, tırnak yatağı anomalileri

C. Konjunktiva-sklera: Solukluk, ikter, kanama, mavi sklera

D. Göz dibi: Papilla ödemi, retinal hemorajiler, körlük

E. Ağız ve dudaklar: Keilitis, dişeti hipertrofisi, kanama, solukluk, stomatit, glossit

F. Kemikler: Duyarlılık, tümör, osteopetrozis

G. Lenf bezleri: Büyüme

H. Kalp-akciğer-damarlar: Üfürüm, galo ritmi, kardiyomegali, dispne, takipne, ral, Ödem, konjestif kalp yetmezliği

I. Karın: Hepatomegali, splenomegali, kitle, assit

İ. Nörolojik muayene: Titreşim-pozisyon duyusu kaybı, Romberg testi, Periferik nöropati

J. Pelvik-rektal muayene: Kanama, kitle, hemoroid

2.2.3. Laboratuvar incelemeleri

Tam kan sayımı analizi, aneminin derinliği ve tanısını belirlemek için önemlidir ve yapılacak ileri tetkikleri belirlemek konusunda fayda sağlar. Öncelikle çocuğun anemik olup olmadığı belirlenir. Yaşa göre hemoglobin ve hematokrit değerleri değişiklik gösterir, yenidoğan ve erişkinlerdeki hemoglobin ve hematokrit değerleri çocukluk dönemindeki değerlerden yüksektir. Enfeksiyon ve inflamasyonda, lökositoz, trombositoz saptanabilirken, kronik enflamasyon durumlarında anemi görülür. Anemi tanısı konduğunda, formül, trombosit sayımı, indeksler ve retikülosit sayımı ile tam kan sayımı yapılmalıdır. Hemoliz, eğer mikroanjiyopati veya hemolitik üremik sendromda saptanırsa, belirgin trombositopeni ile birliktelik gösterir. Aplazi veya infiltrasyona bağlı kemik iliği yetmezliği varsa, pansitopeni saptanabilir, ileri evrede periferik yaymada anormal hücreler görülebilir (15).

Normal eritrosit hücreleri disk şeklinde ve sirküler görünümde dir. Hücrenin üçte birini kaplayan merkezde pallor olarak adlandırılan açıklık mevcuttur. Eritrosit hücre membran bozuklukları, hemoglobin miktarı ve tipi, eritrosit enzim eksiklikleri, eritrositte şekil, büyüklük ve renkte değişikliğe sebep olurlar. Bu değişiklikler, eritrosit ile ilgili parametreleri etkiler ve periferik yaymada, sferosit, parçalanmış hücreler gibi hücreler saptanır. Bu değişiklikler, ayırıcı tanıda önemlidir ve ileri tetkikler eritrosit indisleri ve periferik yayma bulgularına dayanarak yapılır. MCV (mean corpuscular volume) and MCH (mean corpuscular hemoglobin) anemi değerlendirilirken kullanılan iki önemli parametredir (15).

Mikrositoz, eritrosit hacminde küçülmeyi gösterir ve en sık hipokromik mikrositik anemi, demir eksikliği anemisinde görülür. Talasemi, bazı hemoglobinopatiler, kronik hastalık anemisi ve nadir bir sebep olan sideroblastik anemide de hipokrom mikrositer eritrositler görülür. Bazı durumlarda demir eksikliği, diğer anemi sebepleriyle birliktelik gösterir (15).

Normokromik, normositer anemide eritrositler normal büyüklüktedir, normal miktarda hemoglobin içerirler, fakat eritrosit sayısında azalma gözlenir. Kemik iliği yetmezliği sendromları, hemoliz, kan kaybı ve sekonder anemi durumlarında görülür (15).

Makrositoz, eritrosit büyüklüğünde artış ile karakterizedir ve MCH genellikle artış gösterir. Makrositoz karaciğer hastalığı, hipotiroidi, vitamin B12, folat eksikliğinde görülür. Turnover'ın artmış olduğu durumlarda genç hücreler periferik kanda artar ve daha büyük gözüktürler. Böylece periferik kanda immatür hücreler polikromazi oluşturur ve genç hücreler retikülosit olarak tanımlanır, fetal hücreler daha geniştir. Konjenital diseritropoetik anemiler üç gruba ayrılır, tip 1 ve 3'de makrositoz görülür (15).

RBC (eritrosit sayısı), çoğunlukla ihmal edilir, fakat hipokromik, mikrositik anemi durumlarında önemlidir. Demir eksikliği ve talasemi gibi hastalıklarda RBC'nin azaldığı görülür (15).

RDW(eritrosit dağılım hacmi), periferik yaymadaki eritrosit hacimlerindeki anizositozu yani eritrosit şeklindeki farklılığı gösterir. Anizositozda artış, yani RDW'nin artması demir eksikliğinin öncül belirtisi olabilir, hemogloblin düşüşünden önce artış gözlenir. Eğer demir eksikliği anemisi derinleşirse, yükselir. Alfa veya beta talasemi taşıyıcılığında normal olabilir.

Kronik hastalık anemisinde de RDW normaldir. Makrositik anemilerde RDW artar, karaciğer hastalıklarında normaldir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi ve hemolitik üremik sendromda, eritrositlerin parçalanmasına rağmen, RDW yükselir (15). RDW, standard derivasyonun MCV'ye bölünmesi ve bu değer 100 ile çarpılması ile hesaplanır. $RDW: SD/ MCV \times 100$ (15).

MCHC (mean cell hemoglobin concentration), eritrositlerin membranının kaybolduğu, hücrelerin irregüler, fragmante olduğu durumlarda, herediter sferositoz, immün hemolizde normal veya yüksek saptanabilir. MCHC düşüklüğü, hipokromiyi ifade eder ve mikrositoza neden olur. Buna rağmen talasemilerdeki MCHC düşüklüğü, demir eksikliğinden daha az fark edilir (15).

Eritrosit morfolojisi, anemi tanısını koymada önem taşır. Orak hücreler, orak hücreli anemiyi, kalem şeklinde hücreler demir eksikliği anemisini, basket şeklinde hücreler veya ısırılmış hücreler unstabl hemoglobinleri veya oksidatif hemolizi gösterir (15).

Mikrositik ve hipokromik anemi, çocuklardaki en sık anemi çeşididir, en sık demir eksikliğinde saptanır. Hipokromik, mikrositer anemi yapan diğer sebepler arasında, talasemiler, hemoglobinopatiler, kronik hastalık anemisi ve konjenital

sideroblastik anemi, atranferrinemia ayrıca saptanır (15). MCV ve MCH düşüklüğüne eşlik eden RBC, MCHC düşüklüğü ve RDW yüksekliği, demir eksikliği anemisi yönünde teşhis koydurur. MCV 55 fL değerinin altına düştüğünde derin anemi ortaya çıkar. Kurşun zehirlenmesi, demir eksikliği anemisi ile birlikte olduğu görülebilir ve periferik yaymada punktat bazofili görülür (15). Talasemide, alfa ve beta zincirlerinin yapımında azalma olur ve kompensatuar olarak, eritrosit yapımında artış görülür. Beta talasemi taşıyıcılığında, RBC yükselir, RDW ve MCHC normaldir. MCV 55 fL'nin altında olduğunda, hemoglobinin normal veya hafif azalmış olabilir. Alfa talasemi 1 trait'de yani 2 alfa geninde mutasyon veya delesyon saptanırsa, eritrosit parametreleri ve periferik yayma, beta talasemi trait'dekine benzerdir. Alfa talasemi 2 trait'de yani 1 gen mutasyon veya delesyonunda, eritrosit parametreleri veya periferik yayma normal olabilir. Hemoglobinin H hastalığında, 3 gen mutasyonu veya delesyonu söz konusudur, orta derecede anemi gözlenir ve MCV, MCH, MCHC'de belirgin azalma ve RDW'de yükselme görülür. Poikilositoz ve retikülositoz ise hemolitik anemiyi işaret eder (15).

Tanı için ileri testler de yapılabilir, ferritin düzeyi, HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ve hemoglobin elektroforezi aneminin ileri tetkikinde önem taşır (15). Serum ferritin düzeyi düşüklüğü, demir eksikliği anemisini doğrular. Fakat, ferritinin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu, demir eksikliği olan çocuklarda inflamatuvar ve enfektif hastalıklar varlığında artış gösterebileceği unutulmamalıdır. Ferritinin normal olması, demir eksikliği anemisini dışlamaz, sistemik hastalıkların eşlik ettiği durumlarda ferritin düzeyi normal olabilir (15).

Kronik hastalık anemisinde hafif derecede anemi varsa, normokromik normositer anemi görülür, anemi derinleştğinde demir eksikliğine bağlı olmadan hipokromik, mikrositer anemi görülür. Sıklıkla, kronik anemide eritrosit sedimentasyon hızı yükselmiş, serum albümin azalmış, fibrinojen ve gamaglobülinlerde artış görülür. Anemi, hemoglobine demir eklenmesinde bozukluğa ve anemiye eritropoetin yanıtında azalmaya bağlı görülür. Kronik hastalık anemisinde, altta yatan inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bir hastalık yoksa, demir eksikliği beklenen bir bulgu değildir. Kan sayımı ve biyokimyasal testlerle tanıyı koymak zorlaşabilir. Kemik iliği aspirasyonu, aneminin kesin tanısını ortaya koymada ve altta yatan hastalığın tedavisinde önemli rol alır (15).

HPLC, hemoglobin elektroforezinden daha sensitif bir testtir. Anormal hemoglobinleri, unstabil hemoglobinleri ölçmede önemlidir. Hemoglobin elektroforezi, hemoglobin varyantlarını ayırır ve yaklaşık patolojik varyantların yarısı belirlenmiş olur. Beta talasemi traitte HbA2 yükselmiştir, Beta talasemi Majorda hemoglobin A görülmez. Alfa talasemi 1 traitte, 2 gen mutasyonu veya delesyonu görülür, HPLC ve EP normaldir. DNA analizi ile kesin tanı konur. Alfa talaseminin yoğun olduğu Afrika veya Asya'da alfa talasemi ön planda düşünülür. Düşük MCV ve MCH'a ek olarak, Hemoglobin H (Hb H) hastalığında HbH yani beta zincir tetramerleri HPLC'de ve EP'de görülür. Kronik hastalık anemisinde olduğu gibi talasemide de demir eksikliği eşlik edebilir. Ferritin düşüklüğünde demir replasmanı verilmelidir (15). HbS (orak hemoglobin), HbC gibi hemoglobinopatiler, mikrositik, hipokromik anemi yapabilir ve bu hastalıkların tanısını koymak, HPLC veya EP ile mümkündür (15).

Normokromik, normositer anemi yapan hastalıklar, unstabil hemoglobinler, immun veya nonimmun hemoliz, enzim eksiklikleri, membran defektleri, kemik iliği yetersizliği gibi nedenlerdir. Periferik yayma ve retikülosit sayımı sonucu değerlendirilmesiyle ileri tetkik yapılır (15).

Periferik yaymada sferositlerin görülmesi, herediter sferositoz veya immun hemolizde ve eritrosit membran bozukluklarında görülür (15). Immun ve nonimmun hemoliz arasında ayırt edici test olan Coombs testidir. Eğer direkt coombs testi negatif ise herediter sferositoz muhtemel tanıdır. Ağır yanıklarda ve bazı enfeksiyonlarda da nadiren sferositoz görülebilir.

Yenidoğanda direkt coombs testinin pozitif olması, yenidoğanın hemolitik hastalığını işaret eder. Çocukluk çağında, enfeksiyonlara bağlı immun hemoliz görülür ve bu durumda hemoglobinde hızlı düşüş olabilir. Hemoliz intravasküler ise, hemoglobinüri görülür. Transfüzyon reaksiyonu olarak da hemoliz görülür. Herediter sferositoz gibi kronik hemolitik hastalıklarda, retikülositoz bir kompensasyon mekanizması olarak kendini gösterir. Retikülosit sayısında artış yoksa, parvovirüs enfeksiyonu veya folat eksikliği gibi kemik iliğini baskılayan hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu durumda hemoglobin hızla düşebilir. Herediter eliptositozda periferik yaymada eliptositler görülür ve herediter eliptositoz herediter sferositozdan daha hafif seyirlidir (15).

Parçalanmış eritrositler,dapson gibi oksidatif ilaçların alımında ve glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde olduğu gibi oksidatif stres halinde periferik yaymada görülür. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, sıklıkla erkeklerde görülür. Oksidatif reaksiyona sebep olan ilaç alımı, bakla alımı veya enfeksiyon durumlarında intravasküler hemoliz görülür, enzim analizi ile tanı konur. İrregüler hücreler ve basket hücreleri, pirüvat kinaz eksikliği veya unstabil hemoglobin yapan hastalıklarda görülür. HPLC ile spesifik enzim tayini yapılabilir (15).

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, anemi fragmente hücreler, trombositopeni, retikülositoz ile sonuçlanır ve hemolitik üremik sendrom ile dissemine intravasküler koagülasyon bilinen sebeplerdir (15).

Retikülosit sayımının azalması, yapım azlığını gösterir, eritrosit aplazisi, kemik iliği yetersizliği ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı aplastik veya hipoplastik anemiye bağlı olabilir. Kemik iliği infiltrasyonunda pansitopeni ile beraber periferik yaymada anormal hücreler görülür, ayrıca periferik yaymada eritrosit ve lökosit öncülleri ve göz yaşı hücreleri görülebilir. Kemik iliği aspirasyonu bu durumda yapılması gereken önemli bir tetkiktir (15).

Alta yatan malignensi durumunda iskelet, kas veya deri anomalilerini de taramak gerekir. Bu anomaliler konjenital kemik iliği yetersizliği sendromları(Fanconi anemisi, diskeratozis konjenital, ve Shwachman Diamond sendromu) ile ilgili olabilir. Bu durumlarda spesifik DNA testleri yapılması gerekir. Pure eritroid aplazi, konjenital veya edinsel olabilir. 1 yaşından küçük çocuklarda bu Diamond Blackfan Sendromu olarak sıklıkla gözlenir, ve steroide yanıt verir. Daha büyük çocuklarda çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi (TEC) olarak gözlenir ve anemi, retikülositopeni ve kemik iliğinde öncül hücrelerin azlığı söz konusudur. Diamond Blackfan anemisi transfüzyon gerektirebilirken, TEC günler veya haftalar içinde düzelir. İskelet, kraniofasyal, parmak anomalilerini bu hastalarda araştırmak gerekir (15).

Megaloblastik anemide, periferik yaymada oval makrositler ve hipersegmente nötrofiller saptanır. Crohn veya Çöliak hastalığı gibi malabsorbsiyon ile birlikte görülen hastalıklarda, folat eksikliği ve B12 vitamin eksikliği gösterebilir. Howell Jolly cisimcikleri ve nükleuslu eritrositler de periferik yaymada anemi derinleştikçe görülür. Karaciğer hastalığına bağlı makrositler görüldüğünde, target hücreleri veya

stomatositler de görülür. Kemik iliği aspirasyonu, megaloblastik anemi, miyelodisplazi ve diğer hastalıklarda ayırıcı tanıda önemli yer kaplar. Vitamin B12 ve folat eksikliğinde, altta yatan hastalığı saptamak önemlidir. Özetle eritrosit parametreleri, periferik yayma ve ek analizler anemi tanısını koymada fayda sağlar (15).

2.3. Anemilerin Ayırıcı Tanısı

Anemilerin sınıflandırılmasında önemli parametrelerin başında, MCV'nin değerlendirilmesi gelir. MCV değerlerine göre anemi ayırıcı tanısı Tablo 6'de görülmektedir. Anemiler, MCV değerlerinde göre;

- 1) Mikrositik Anemi
- 2) Normositer Anemi
- 3) Makrositer Anemi olarak sınıflandırılır.

2.3.1. Mikrositer anemi

Mikrositik aneminin görüldüğü başlıca hastalıklar aşağıdaki gibidir;

- a. Demir eksikliği anemisi
- b. Talasemi sendromları
- c. Kronik inflamasyon
- d. Sideroblastik anemi
- e. Kurşun zehirlenmesi (13)

Demir eksikliği anemisi, pediatriye sık görülen bir anemi çeşididir. Demir eksikliği olduğunda, hemoglobin sentezi de azalır. Eritrositler hipokromik, mikrositer olarak periferik yaymada saptanır. Demir eksikliği kronikleştiğinde uzun dönemde, psikolojik, motor ve davranışsal fonksiyonları bozar. Demir eksikliği ilk bir yılda, sıklıkla düşük demir içeren mama alımına bağlı görülür. Erkek çocuklar, demir eksikliğinden daha fazla etkilenebilir (13).

Kurşun zehirlenmesi, mikrositik aneminin diğer önemli bir nedenidir. Kurşun hemoglobin yapımını engeller. Kurşun seviyesi yüksektir, target hücreler ve bazofilik noktalanma ile beraber anemi gözlenir (13).

Tablo 5. Anemili hastaya tanısal yaklaşımda laboratuvar incelemeleri (15)

| |
|---|
| <p>Rutin incelemeler</p> <p>Tam kan sayımı: WBC, Trombosit sayısı, RBC sayısı, Hemoglobin, Hct, MCV, MCHC, RDW</p> <p>Periferik kan yayması</p> <p>Retikülosit sayısı</p> |
| <p>Ayrırcı gruplayıcı incelemeler</p> <p>Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin (demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi)</p> <p>Hemoglobin elektroforezi (talasemi, orak hücre sendromları, anormal hemoglobinler)</p> <p>Renal, hepatik biyokimyasal paneller (kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları)</p> <p>Hormon profilleri (hipo/hipertiroidi, hipofizer/sürenal yetmezlik, hipoparatiroidi)</p> <p>Vitamin B12, folat düzeyleri</p> <p>Coombs testleri(otoimmün hemolitik anemiler)</p> <p>Kemik iliği aspirasyonu+ biyopsisi(infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)</p> |
| <p>Hemoliz doğrulama testleri</p> <p>Serum haptoglobin, bilirübin, LDH</p> |
| <p>Hemolitik durumlar için özel incelemeler</p> <p>Enzim düzeyleri(Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, pirüvat kinaz eksiklikleri)</p> <p>Ozmotik fragilite(herediter sferositoz)</p> <p>Oraklaşma testi (orak hücre sendromları)</p> <p>Sükroz lizis, Asit Ham testleri, hemosiderinüri (Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri)</p> <p>Koagülasyon profili (Dissemine intravasküler koagülasyon)</p> <p>Lipid profili (orak hücreli anemi)</p> <p>Ekokardiyografi(protez kapak, endokardit)</p> |
| <p>Tarayıcı incelemeler</p> <p>Görüntüleme yöntemleri: Direkt kontrastlı filmler, USG, BT, MRI, sintigrafi, anjiyografi</p> <p>Mikroskopik kanama tarama: idrarda, dışkıda, balgamda</p> |

Tablo 6. Eritrosit morfolojilerine göre anemi sınıflandırılması (14)

| |
|--|
| <p>A. Hipokrom mikrositik anemiler(MCV<70 fl)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Demir eksikliği anemisi2. Kronik inflamasyon3. Talasemi sendromları4. Kronik kurşun zehirlenmesi5. Sideroblastik anemiler6. Bazı unstable hemoglobinopatiler7. Hemoglobin E taşıyıcılığı8. Bakır eksikliği |
| <p>B. Makrositik anemiler (MCV >85 fl)</p> <p>1. Megaloblastik kemik iliğiyle birlikte</p> <ol style="list-style-type: none">1. B12 vitamini eksikliği2. Folik asit eksikliği3. Herediter orotik asidüri4. Tiyamine yanıtı anemi5. Miyelodisplastik sendrom <p>2. Megaloblastik kemik iliği olmaksızın</p> <ol style="list-style-type: none">1. Karaciğer hastalığı2. Fanconi aplastik anemisi3. Diamond-Blackfan sendromu4. Alkol5. Hipotroidi6. Kemik iliği infiltrasyonu7. Artmış eritropoez8. Diseritropoetik anemi |
| <p>C. Normositik anemi (MCV 72-79 fl)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Akut kan kaybı2. Kronik Böbrek Yetersizliği3. Dalakta toplanma4. Herediter hemolitik anemiler5. Hemoglobin mutantları6. Eritrosit enzim eksiklikleri7. Eritrosit zarı bozuklukları8. Edinsel hemolitik anemiler<ol style="list-style-type: none">a)Antikora bağlıb)Mikroanjiopatikc)Akut enfeksiyona sekonder |

2.3.2. Demir eksikliği anemisi

Demir eksikliği, dünyada en sık rastlanan beslenme sorunudur ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir (16). Anemi sıklığı, yaş, cinsiyet, coğrafya, beslenme, yaş ve sosyoekonomik duruma göre değişiklik gösterir (16). Süt çocuklarında demir eksikliği anemisi, Arjantin'de %46,7, Kosta Rika'da %25, Kanada'da yaşayan Çinlilerde %12,1, Yunanistan'da 6 ay -5 yaş arası çocuklarda %33,6, ABD'de çocuklarda ve ergenlerde %2-5 oranında bulunmuştur (16).

Doğumda vücutta toplam 80 mg/kg demir mevcuttur (16). İlk 2-3 ayda yenidoğanın yüksek hemoglobin düzeyleri hızla azalır, açığa çıkan demir, depolarda toplanır, fakat bebeğin hızla artan ihtiyacını karşılamaya yetmez. Hızlı büyümeye bağlı süt çocukluğu ve ergenlik döneminde demir ihtiyacı artar. Çocuklardaki günlük demir ihtiyacı 0,8 mg/gün ile 1,5 mg/gün arasındadır (16).

Demir, anatomik dağılımı, kimyasal özellikleri ve görevleri esas alınarak 3 şekilde vücutta bulunur:

- 1) **Fonksiyonel demir:** Hemoglobin, miyoglobin, hem enzimleri ve hem dışı enzimlerde bulunur. Toplam vücut demirinin büyük kısmı hemoglobinde, ve daha az bir kısmı miyoglobindedir. Sitokromlar, miyeloperoksidaz, katalaz gibi enzimler de demir bağımlıdır.
- 2) **Transport demiri:** Transferinin 1/3'ü demir ile bağlıdır.
- 3) **Depo demiri:** Ferritin ve hemosiderin depo demiridir. Ferritin, eritroid ana hücreler, makrofaj, hepatositlerde bulunur (16).

Transferrin ve transferrin reseptörleri: Transferrin reseptörü, hücre zarında bir glikoproteindir, transferrin ve demir bu bileşene bağlanır. Vezikül içinde hücre içine alınır. Transferrin reseptörü, tüm hücrelerde bulunur. Solubl transferrin reseptörleri, demir eksikliği olan hücrelerde belirgin olarak artmıştır. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliğinin ayırıcı tanısında önemlidir (16). Serum solubl transferrin/ferritin oranı kronik hastalık anemisinde 1.0 veya altındadır (16).

Ferritin: Ferritin, demir depolayıcı proteindir, tüm hücrelerde bulunur. Eritroid öncül hücreler, makrofaj ve hepatositlerde bol miktarda bulunur. Plazma ferritin düzeyi, dokularda ferritin düzeyi ile doğru orantılıdır, plazma ferritin düzeyi vücuttaki demir deposunu yansıtır. Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan demir, hemosiderine dönüşür (16). Ferritinin çoğu hücre içindedir, ve ölçülebilir bir kısmı

serumdadır. Dolaşımdaki demirin büyük çoğunluğunu L zincir parçaları oluşturur. (16). Normal plazma ferritin seviyeleri yaş ve cinsiyetle değişir. Plazma ferritin seviyeleri, çeşitli durumlarda değişiklik gösterir. Kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında ve inflamasyonda ferritin düzeyi yükselir. Çocukluk nöroblastomasında, ferritin önemli prognostik faktördür. İnflamasyon ve tümörlerde, ferritinin yükselmesinin sebebi bilinmemektedir (17).

Hem demiri: Diyetteki demirin %10'u hem demiri şeklindedir. Hemoglobin ve miyoglobin hem proteindir, ette bulunur. Et ve et ürünlerinde hem yoğun bulunur. Hem demirinin emilimi, hem dışı demire göre fazladır (16).

Hem dışı demir: Diyetteki demirin %90'ı hem dışı demirdir, sebze, tahıl ve bitkilerde hem dışı demir bulunur, ferrik bileşimler şeklinde diyetinde bulunur. Demir emilimi duodenumdan olur. Diyetteki vitamin C, askorbat ve sitrat vitamini demir emilimini artırır; diyetteki fitat, oksalat, tannat, ferrik demir ile bağlanır, ve bu bileşikler emilemez. Ferrik demir ferrik redüktaz ile 2 değerlikli demire dönüşür ve enterositten emilir, transferrine bağlanarak geçer, tüm dokulara taşınır. Transferrin üzerindeki demir bağlayan bölgelerin toplamı, plazmanın total bağlama kapasitesini (TDBK) yansıtır. Dolaşımdaki transferrine bağlı demirin %80'i kemik iliğine gider (16).

Etyoloji: Etyolojide birinci sırada gastrointestinal sistemden anormal demir emilimi yer alır (17). (Tablo 7).

Düşük biyoyararlanım: Demir, dünyada ikinci sıklıkta bol bulunan metaldir. Yüksek gastrik Ph, vagotomi, hemigastrektomi gibi peptik ülser operasyonları, sekonder demir eksikliğine sebep olur. Histamin 2 blokeri gibi ilaçlar, demir emilimini azaltır. Gastrik parietal hücrelerin fonksiyonunda bozulma, pernisiyöz anemi ve demir eksikliğine neden olur. Vitamin B12 eksikliği olanlarda demir eksikliği de görülebilir (17).

Demir emiliminin İnhibisyonu: Kurşun ve kobalt, demir emilimini azaltır. Bunlar demir ile aynı mekanizma yolu ile emilir (17).

Enterik Mukozada Bozulma: İnflamatuar bağırsak hastalığı, özellikle Crohn hastalığında submukozanın inflamatuvar hücreler tarafından işgal edilmesi sonucunda demir emilimi ve kobalamin emilimi bozulur. Bu hastalıklarda, demir eksikliğine

enflamasyona bağlı anemi de eşlik eder. Çoliak hastalığı ve topikal sprue'da da demir emilimi bozulur (17).

Fonksiyonel Bağırsak Kaybı: İntestinal rezeksiyon gerektiren travmatik karın yaralanmaları, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda emilimin bozulması ile beraber demir eksikliği görülür. Demir malabsorbsiyonu, otozomal resesif kalıtlı olarak bazı ailelerde gösterilmiştir (17).

Kan Kaybı: Gastrointestinal kan kaybı, üriner kan kaybı veya pulmoner kan kaybı şeklinde görülebilir (17). Gastrointestinal kan kaybı, Meckel divertikülü, peptik ülser hastalığı, arteriovenöz malformasyonlar, Necator Americanus, Anclystoma duodenale gibi parazitik enfeksiyonlar, Tricurus trichiura gibi helmintik enfeksiyonlar da gastrointestinal kan kaybı ile beraber demir eksikliğine sebep olurlar (17). Üriner sistemdeki kanamaların başlıca sebebi, Berger Hastalığıdır. Goodpasture hastalığı ve infeksiyöz sistit'de de üriner sistemden kan kaybına bağlı demir eksikliği görülür (17). Pulmoner kanamalar, çocuklarda ve adolesanlarda kronik pulmoner hemosiderozis, bronşiektazi gibi kronik pulmoner enfeksiyonlarda görülür ve bu hastalıklar demir eksikliğine sebep olur (17).

2.3.2.1. Demir eksikliği anemisi klinik bulguları

Demir eksikliği anemisi, azalmış doku oksijenizasyonuna bağlı güçsüzlük, yorgunluk, baş dönmesi veya çarpıntı gibi semptomlarla görülür. (17). Demir eksikliği, beyin gelişimini olumsuz etkiler. Oligodendrositlerin, demire ihtiyacı vardır ve demir transportu miyelin oluşumunda önemlidir. Demir eksikliği, nörotransmitterleri etkiler. Demir eksikliğinde GABA (gamma aminobütirik asit) metabolizması bozulur ve beyin hücreleri arasında sinyal iletim hızı azalır. Demir eksikliğinde, mental ve psikomotor retardasyon görülür, düşük verbal ve IQ puanı demir eksikliği olan çocuklarda saptanır. Bu hastalarda, gecikmiş motor beceri, konuşma ve zayıf koordinasyon, demir replasmanı ile düzelir. Demir eksikliği anemi ile eşlik etmese bile, gelişimsel gerilik sebebidir. Pediatrik inme, nefes tutma nöbetleri, psödötümör serebri gibi durumlar, demir eksikliği ile görülür. Gelişimsel gerilik ile demir eksikliği yakından ilişkilidir ve demir eksikliğini tedavi etmeden bu hastaların gelişimi güç olacaktır (18).

Demir eksikliği anemisinde hücre aracılı immunité bozulur, azalmış nötrofil aktivitesi nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Ayrıca T hücre sayısının azalması, interlökin 2 seviyesinin azalması gibi sebeplerle bağışıklık sisteminde baskılanma saptanır. Böylelikle demir eksikliği, akciğer enfeksiyonları ve gastroenteritlerle birliktelik gösterir. Kronik mukokutanöz kandidiaz ve helikobakter pilori gibi enfeksiyonlar demir eksikliğinde sık görülür (18).

2.3.2.2. Laboratuvar

Hemoglobin demir eksikliğinde yaşa göre normaldir, anemi geliştiğinde hemoglobin yaşa ve cinsiyete göre ortalama değerin 2 standard sapma altındadır. MCV yaşa göre değışkenlik gösterir. MCH 27 pg, MCHC %30 altında saptanır. RDW anizositozu gösteren bir parametredir ve demir eksikliğinde 17'nin üstündedir. Mentzer indeksi, ortalama eritrosit hacminin eritrosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır ve demir eksikliği anemisinde 13 üzerindedir. Retikülosit sayısının azalmış olması beklenir, düzeltilmiş retikülosit sayısının mutlak retikülosit sayısına oranı normaldir. Periferik yaymada mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hipokromi ve nadiren normoblastlar saptanır (16). Demir eksikliği bu yönüyle talasemi traitle karışır, talasemi traitte periferik yaymada target hücreler ve bazofilik noktalanma görülür. Eritropoetin ile trombopoetin benzer yapıdadır, ve eritropoetin artışında trombositoz görülür (18).

Demir eksikliği anemisinde görülen trombositopeni ve trombositoz, demir tedavisi ile düzelir (16). Demir eksikliğinde serbest eritrosit protoporfini artar. Demir eksikliğinde serum demiri azalır, total demir bağlama kapasitesinde artış, transferrin saturasyonunda azalma, %16 'nın altına düşüş görülür. Serum ferritininin enfeksiyon ve enflamasyon durumları dışında, demir eksikliği anemisinde azaldığı görülür. Serum transferrin reseptörü, demir eksikliğinin en iyi göstergesidir. Kemik iliğı aspirasyonunda hiperselülerite ve eritroid öncüllerde artış saptanır. Prusya mavisi ile boyandığında, demir miktarı çok azdır veya kemik iliğinde demir yoktur. Tedavinin 5. ve 10. gününde retikülosit artışının olması, hemoglobinde 0,25-0,5 g/dl/gün artış olması gerekir. Aksi takdirde ayırıcı tanıdaki hastalıkları gözden geçirmek gerekir. (16)

Demir eksikliği anemisinde plazma transferrinin demir satürasyonu düşüktür ve serum demirini total demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile bulunur. Serum transferrin düzeyi inflamasyondan etkilenmez bu nedenle ayırıcı tanıda önemlidir (19).

Tablo 7. Demir eksikliği anemisi nedenleri (17)

| | |
|--|--|
| <p>1. Emilim yetersizliği</p> <p>a. Düşük biyoyararlanım</p> <p>b. Antiasit tedavi/yüksek gastrik PH</p> <p>c. Fitat, nişasta, kepek</p> <p>d. Diğer metaller(kobalt/kurşun)</p> <p>e. Enterosit kaybı/disfonksiyonu</p> <p>2. Eritrosit prekürsörlerinin yetersiz sunumu</p> <p>a. Atrasferrinemi</p> <p>b. Anti transferin reseptör antikolları</p> <p>3. Anormal intrasellüler transport</p> <p>a. Eritroid demir transport defekti (örn DMT1 mutasyonu)</p> <p>b. Hem biyosentez defektleri</p> | <p>4. Yetersiz demir depoları</p> <p>a. Gastrointestinal kan kaybı</p> <p>Epistaksis, gastrit, ülser Meckel divertikülü, kolonik divertikül Süte bağlı enteropati Parasitöz Varis, tümör, polip, hemoroid İnflamatuvar bağırsak hastalığı</p> <p>b. Vajinal kan kaybı</p> <p>Menstrüasyon Tümör</p> <p>c. Üriner kan kaybı</p> <p>Kronik enfeksiyon Tümör</p> <p>d. Pulmoner kan kaybı</p> <p>Pulmoner hemosiderozis Tüberküloz Bronşiektazi</p> <p>e. Enflamasyon/ enfeksiyon</p> |
|--|--|

2.3.2.3. Ayırıcı tanı

Demir eksikliğinde ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar, beta talasemi taşıyıcılığı, kurşun zehirlenmesi, bakır eksikliği, sideroblastik anemi şeklinde sıralanabilir. Kurşun zehirlenmesinde, eritrositlerde bazofilik noktalanmada artış, kan kurşun düzeyinde yükselme, eritrosit serbest protoporfirinde artış, idrarda koproporfirinde artış görülür. Beta talasemi taşıyıcılığında Mentzer indeksi 13 üzerinde ve hemoglobin elektroforezinde Hb A2 artışı görülür. Alfa talasemide ise Hemoglobin H varlığı, demir tedavisine yanıt alınamayışı ile ayrılır. Kronik enflamasyon durumunda da hipokrom mikrositer eritrositler bazen görülebilir. Solubl transferrin reseptörü, demir eksikliği anemisinde yüksek bulunurken, kronik hastalık anemisinde düşüktür (19).

2.3.2.4. Demir eksikliği tedavisi

Miadında doğan normal bebeklere 4. aydan itibaren 1 mgr/kg/gün, düşük doğum tartılı bebeklere 2. aydan başlayarak 2 mgr/kg/gün, 1000 gr'dan düşük doğum tartılı bebeklere 4 mgr/kg/gün koruyucu tedavi verilmelidir (16). Başlangıç tedavisi olarak ağızdan demir tedavisi tercih edilir. Alımdan 1-2 saat içinde bulantı ve epigastrik rahatsızlık gibi yan etkiler görülebilir. Diyare gibi alt gastrointestinal sistem bulguları da görülür (19). Ferröz glukonate, ferröz sülfattan daha az yan etkiye sahip olup, başlangıç tedavisi için daha uygundur. Polisakkarit ve demir kompleksleri, demir tuzlarından daha iyi tolere edilebilir. Eşlik eden ek bir hastalık yoksa oral tedavi ile demir depolarının dolması iki üç ayı bulabilir (17). Tedavi dozu 3-6 mgr/kg/gündür.

Parenteral demir tedavisi ise, demir dekstran, demir glukonat, demir sükroz şeklinde verilebilir (17). Parenteral demir tedavisinin endikasyonları, gastrointestinal kanama, menoraji, kronik hemodiyaliz gibi yüksek demir gereksinimi, çöliak hastalığı, atrofik gastrit, gastrik rezeksiyon bypass gibi demir malabsorbsiyonunun olduğu hastalıklarda ve uyum sorunu, gastrointestinal yan etkiler olduğunda tercih edilmelidir (19). Demir dekstran miktarını hesaplamak için formül mevcuttur. Dose (mL): $0.0442 \times (\text{istenilen hemoglobin-ölçülen hemoglobin}) \times \text{kg} + (0.26 \times \text{vücut ağırlığı})$ şeklinde hesaplanabilir (17).

Tablo 8. Demir eksikliği anemisinde hematolojik laboratuvar bulguları (17)

| | Normal | Anemisiz demir eksikliği | Hafif anemi ve demir eksikliği | Ağır anemi ve demir eksikliği |
|---|---------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Hb g/dL | Normal | Normal | 9-12 | 6-7 |
| Serum demiri ug/dL | 60-150 | 60-150 | <60 | <40 |
| Transferin ug/dL | 300-360 | 300-390 | 350-400 | >410 |
| Satürasyon (SI/TIBC) yüzde | 20-50 | 30 | <15 | <10 |
| Kemik iliği RES demiri | 2+, 3+ | Yok | yok | yok |
| Eritrosit görünümü | Normal | Normal | Normal, hafif hipokrom | Hipokrom ve mikrositer |
| Plazma veya serum ferritin ng/dL | 40-200 | <20 | <10 | 0-10 |
| Eritrosit protoporfirin ng/mL | 30-70 | 30-70 | >100 | 100-200 |
| Diğer doku değişiklikleri | yok | yok | yok | Tırnak ve epitelyum değişiklikleri |

2.3.3. Kronik hastalık anemisi

Kronik hastalık anemisi, kronik hastalık, otoimmün hastalıklar, ve kronik böbrek hastalığı gibi hastalıklarda ortaya çıkar, ayrıca enflamasyon anemisi olarak da tanımlanır. Kronik hastalık anemisine sebep olan hastalıklar başlıca, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, hematolojik kanserler gibi malignensiler, AIDS, osteomyelit gibi enfeksiyonlar ve kronik böbrek hastalıklarıdır. Patogeneizde dört mekanizma rol oynar, eritrositlere demir eklenmesinde bozukluk, eritroid öncüllerinin eritropoetine sensitivitesinin azalması, anemiye eritropoetin cevabının azalması, eritrosit hücre döngüsünde kısalma görülebilir (20).

Kronik hastalık anemisinde hepsidin seviyesinde yükselme olur, makrofajlarda ve enterositlerde demir retansiyonu olur, hemoglobin sentezi için gerekli demir kullanılmasında kısıtlılık görülür. Eritropoetin böbreğin peritübüler hücrelerinden salgılanır, dolayısıyla kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eritropoetin sentezi azalır. EPO, doku oksijenizasyonu ve hemoglobin düzeyi ile ters orantılıdır. TNF alfa, IL-1 gibi sitokinler EPO salgılanmasını baskılar. Eritroid progenitör hücrelerin yanıtını, sitokin miktarı ve altta yatan hastalığın ağırlığı etkiler. Başta IFN (interferon) alfa olmak üzere inflamatuvar sitokinler, eritroid prokürsörlerinin proliferasyonunu engeller ve bu hücrelerde apoptozise sebep olur (20).

Klinik ve Laboratuvar Özellikler: Kronik hastalık anemisi tanısı konmadan önce altta yatabilecek diğer acil sebepleri dışlamak gerekir, örneğin kan kaybı, hemoliz, hipotiroidi, hipogonadizm gibi endokrin bozuklukları ve miyelodisplazi gibi kemik iliği hastalıklarını dışlamak gerekir. Gizli kanama da kronik hastalıklarda akla gelmelidir. Kronik hastalık anemisi ile örtüşen kan parametreleri olan hastalarda, tanı konulamadıysa lenfoma veya myeloma da araştırılmalıdır. Bakteriyel endokardit, HIV enfeksiyonu gibi kronik enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda, malignensilerde kronik hastalık anemisi görülür. Obez hastalarda yağ dokusundan inflamatuvar sitokinler salgılandığı için kronik hastalık anemisi görülebilmektedir. Kronik hastalık anemisi olan hastalarda detaylı bir anamnez alınmalıdır. Gerektiğinde radyolojik görüntülemeye başvurulabilir. Fakat tüm tanı araçlarına rağmen altta yatan hastalığın belirlenemediği kronik hastalık anemisi olan hastalar vardır (20).

Kronik anemili hastalarda hafif veya orta derecede anemi görülür, normokrom normositer anemi mevcuttur. Hemoglobin düzeyi genellikle 8 gr/dl üzerinde olup, MCV ve MCH değerleri normaldir. İlerlemiş hastalıkta demir depolarının azalmasına bağlı, MCH ve MCV düşebilir. RDW normaldir ve yetersiz eritrosit yapımına bağlı retikülosit sayısı azalmıştır (20).

Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi bir arada bulunabilir. Öyküde kanama, malabsorbsiyon ve demir alım eksikliği sorgulanmalıdır. Ferritin, enflamasyon durumunda yükselen akut faz reaktanıdır. Serum demir konsantrasyonu ve transferrin saturasyonu demir eksikliği anemisinde ve kronik hastalık anemisinde

azalma gösterir. Solubl transferrin reseptörleri demir eksikliğinde artış gösterir, kronik hastalık anemisinde normal veya azalmıştır. Serum transferrinin ferritine oranı demir eksikliği ile ayırımında diğer bir parametredir ve bu oranın birin altında olması kronik hastalık anemisini, ikinin üstünde olması demir eksikliğini ortaya koyar. Demir eksikliği anemisinin kesin tanısında kemik iliği aspirasyonunda demir azaldığının görülmesi altın standarttır. Fakat invaziv ve pahalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, enfeksiyonlar, miyeloma, ve Non-Hodgkin lenfomada gibi kronik hastalıklarda, hepsidin seviyesi yükselir. Kitle spektrofotometresi ve ELİSA(enzyme linked immunosorbent assay) ile serum hepsidin düzeyleri ölçülebilir. C- reaktif protein(CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması, kronik hastalık anemisi tanısını düşündürür. Serum EPO düzeyi de hemoglobin konsantrasyonu ile beraber değerlendirilmelidir (20).

Tedavi: Kronik hastalıklarda görülen uzun süreli anemi, dokulara oksijen dağılımında bozulma, kardiak outputta kompensatuvar artma, ventriküler hipertrofi ve kalp yetmezliğine neden olabilir (20).

Aneminin tedavisi ile hastaların yaşam kalitesi yükselir.

1. Adımda altta yatan hastalığın tedavisi önemlidir. HIV (immun bağışıklık yetmezlik virüsü) ve juvenil romatoid artrit hastalığının tedavisi ile hemoglobin seviyesinde yükselme görülür. Kronik böbrek yetmezliği, kanser gibi hastalıklarda bu mümkün olmayabilir.
2. Rekombinant human EPO, kronik böbrek yetmezliği, kemoterapi alan kanser hastaları, antiretroviral tedavi alan HIV enfeksiyonlarında kullanılabilir (21).

Tromboemboli, artmış mortalite, tümör progresyonu, inme, immun aracılı yan etkiler, ağır enfeksiyonlar gibi istenmeyen yan etkiler izlenmiştir. Hemoglobinde hızlı yükselme görülmesi ve eritrosit süspansiyonu ihtiyacının azalması nedeniyle tercih edilen ilaçlardandır (21).

3. Eritrosit stimüle edici ajanların intravenöz demir preparatları ile birlikte kullanımı enfeksiyonlarda, enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, kronik hastalık anemisinin demir eksikliğine eşlik ettiği hastalıklarda başarılı olmuştur (21).

4. Kronik böbrek yetmezliği ve maligniteli hastalarda intravenöz demir tedavisi, eritrosit stimüle edici ajanlar kadar etkilidir (20).
5. Eritrosit transfüzyonu orta ve derin anemili hastalara yapılmaktadır. Virüs bulaşması, demir yüklenmesi ve alloimmünizasyon gibi yan etkileri vardır bu nedenle hayatı tehdit eden derin anemili hastalarda tercih edilmelidir (21).
6. Juvenil romatoid artritde anti-TNF kullanımı, hormon (testosteron) verilmesi, rekombinant kök hücre veya demir şelatörleri, eritropoetinin endojen yapımını arttırarak etki gösterir (22).

2.3.4. Talasemi sendromları

Talasemi, dünyada genetik hastalıklardan en sık olanıdır, hemoglobin sentezindeki bozukluk ile karakterizedir (23).

Talaseminin tedavisi destek tedavisidir, kan transfüzyonu ve demir şelasyonu yapılabilir. Tetramer oluşturan alfa ve beta globulin zincirlerinin oluşumunda defekt mevcuttur (23). Hemoglobin sentezi, iki gen kümesi tarafından kontrol edilir (23). Alfa globülin sentezi kromozom 16, beta globülin sentezi kromozom 11 tarafından kontrol edilir. Bu genler değişik hemoglobin tetramerlerini düzenlemek üzere ayarlanır. Embriyonik hemoglobinler hemoglobin Gower 1, Gower 2, ve hemoglobin Portlanddır. Fetal hemoglobin alfa 2, gama 2, erişkin hemoglobini ise alfa 2 delta 2 veya alfa 2 beta 2 olmak üzere sınıflandırılır. 200'den fazla Beta talasemi alleli tarif edilmiştir, bunların mutasyonu DNA analizi ile saptanabilir. Beta geninde nokta mutasyonları meydana gelebilir. Beta globin zincirlerinin sentezi, kromozom 11 üzerinde yer alan iki beta geni tarafından kontrol edilir. Beta talasemi traitte, bir beta geninin mutasyonu vardır ve önemli bir klinik problem oluşturmaz. Her iki beta geninde mutasyonun görüldüğü beta talasemi majorda, derin anemi görülür. Beta zincirleri sentezlenemez ve fazla alfa zincirlerinin oluşması, diseritropoeze ve eritrositlerde hemoliz ile membran hasarına neden olur. Bunun gibi primer değişiklikler, anemi, splenomegali, kemik iliğinde genişleme, kemik deformiteleri, hipermetabolizma ve demir birikimi gibi sekonder değişikliklere neden olur. Homozigot beta talasemilerin beta talasemi media ve beta talasemi intermedia olmak

üzere farklı fenotipleri vardır. Beta talasemi majorda düzenli kan transfüzyonları gerekirken, beta talasemi intermediadaki kan transfüzyonu ihtiyacı değişkendir (23).

Alfa talasemide, kromozom 16 üzerinde yerleşmiş iki alfa globin genindeki mutasyonlar saptanmıştır. Alfa talasemi sendromları, 4 gende meydana gelen delesyonlar sonucu görülür ve sessiz taşıyıcı, alfa talasemi trait, HbH hastalığı, hidrops fetalis olmak üzere 4 grupta incelenir (25).

Sessiz taşıyıcılar alfa talasemi 2 olarak da adlandırılır, anemi ve periferik yayma değişikliği yoktur, alfa globülin geni bir kromozom üzerinde inaktivedir. Alfa talasemi 2'de homozigotluk görülmesi, veya bir gende heterozigotluk görülmesi alfa talasemi trait veya 1 olarak adlandırılır (25).

Alfa talasemi traitte bir veya iki alfa globülin geninde mutasyon saptanır ve genellikle asemptomatiktir. Üç tane alfa globin geninde meydana gelen mutasyonda hemoglobin H hastalığı meydana gelir, beta globin protein artışı söz konusudur (24). Bu hastalarda anemi derecesi değişkendir, kan transfüzyonu ihtiyacı vardır, talasemik kemik değişiklikleri ve gelişme geriliği görülür. Hemoglobin Barts'da ise alfa globin genleri tamamen kaybolmuştur ve %25 hidrops fetalis görülür. Yaşamla bağdaşmayan bir hastalıktır. Dünyanın nüfusunu %1.5 oranında Beta talasemi taşıyıcısı olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından saptanmıştır. Çoğunlukla Akdeniz, Orta Doğu, Hindistan'da sık görülür (24). Sessiz taşıyıcılarda HbA2 düzeyi normaldir (25).

Beta talasemi'nin majör, intermedia, minör olmak üzere 3 farklı klinik fenotipi vardır (24). B talasemi minörde HbA2 normaldir, eritrositler morfolojik olarak talasemiye ait stigmalar taşır. HbF %10- %15 civarındadır (25). B talasemi intermediada periferik yaymada mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma, eliptositoz, bulunabilir. Kemik iliğinde hiperplazi, eritrosit ömrü azalmıştır, hafif inefektif eritropoez görülebilir. Hepatosplenomegali görülebilir. HbA2 ve F artmıştır. Heterozigot kalıtım vardır. Homozigot veya heterozigotlarda mutasyon ile talasemi majör görülür. Etkilenen hastalarda solukluk, hepatosplenomegali, yaşamın ilk yılında kalp yetmezliği görülebilir. Kan tablosunda derin anemi (hemoglobin 8 gr/dL'nin altı) görülebilir, hipokromi MCH<20 pg, MCV< 70 fL beklenir. Kan transfüzyonu yapılmadığı durumlarda hepatosplenomegalide belirginleşme görülür. Kan transfüzyonu protokolünde amaç 13-14 gr/dL düzeyine hemoglobin düzeyini

transfüzyondan sonra arttırmaktır (23). Yaklaşık 10 yaşında transfüzyona bağlı, demir yüklenmesi, kardiyomyopati, karaciğerde fibrozis ve endokrin disfonksiyon görülebilir (23).

Yaklaşık 10 yaşlarında, demir şelatörü olan desferroksamin başlanabilir, ayda 5-6 gün uygulanabilir. Deferiprone gibi demir şelatörleri de kullanılabilir (23).

Talasemi intermedia, yaşamın 2-6 yıllarında ortaya çıkar. Kan değerlerinde sıklıkla Eritrosit sayısı ise genellikle artmıştır (>5 milyon/mm³), hemoglobin 7-10 g/dL, MCV 50-80 fL, MCH 16-24 pg arasında seyreder. Periferal kan yaymasında hipokrom, mikrositik eritrositler, target hücreleri, anizositoz ve bazofilik noktalanma görülür Talasemi intermedialı hastalar da serum demir düzeyi açısından monitorize edilmelidir, demir şelasyonu önemlidir. İlerleyen yaşlarda pulmoner hipertansiyon, tromboembolik hastalıklar, renovasküler hastalıklar gelişebilir. Homozigot veya kompozit heterozigot olarak kalıtılır (23).

Talasemi majör ve intermedialı hastalar, splenektomiden yarar görür. Splenektomi endikasyonları, yılda 200 cc/kg'dan fazla kan verilmesi, splenomegali ve hipersplenizme bağlı lökopeni, trombositopeni gibi gelişmesi şeklinde sıralanabilir. Splenektomi sonrası sepsis riskine karşı kapsüllü bakterilere karşı immünizasyon, profilaktik antibiyotik kullanımı gerekebilir (23).

Beta talasemi minörlü hastalar sadece tek B+, B0 alleli taşır. Talasemi taşıyıcılarında orta derecede hipokromik, mikrositer anemi görülür. HbA₂'de artma görülür. Tedaviye ihtiyaç yoktur, bu hastalarda gereksiz demir yüklenmesinden kaçınılmalıdır (23).

Talasemili hastalarda gama globin üretimini artırıp, alfa globin üretimini azaltmak farmakolojik tedavide hedeflenmiştir. Hidroksikarbamide ajanlarla gibi fetal hemoglobin üretiminin artırılması, azasitabin gibi DNA demetile edici ajanlar, sodyum bitürat gibi gama globin ekspresyonunu arttıran ajanlar tedavide uygulanmaktadır (23). Kemik iliği transplantasyonu, son 30 yıldır talasemi majörün tedavisinde uygulanmaktadır (23). Beta talasemi için de gen terapisi uygulanmaktadır (23). Gen tedavisi ile fonksiyonel globin geni ile, fonksiyon görmeyen globin geninin yerinin alınması hedeflenmiştir (24). Tablo 9'de demir eksikliği anemisi ve talaseminin ayırıcı tanısı gösterilmiştir.

Tablo 9. Talasemi ve Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı (25)

| Özellikler | Talasemi taşıyıcılığı | Demir eksikliği anemisi |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| MCV | <80 fL | <80 fL |
| Rbc sayısı | >5x10 ¹² /mm ³ | <5x10 ¹² /mm ³ |
| RDW | Normal | Artmış |
| MCHC | Normal | Normal |
| Mentzer indeksi (MCV/RBC) | <13 | >13 |
| Hemoglobin A2 | artmıştır | normal veya azalmış |

2.3.5. Kurşun zehirlenmesi

Kurşun çocuklara başlıca hava, su, yiyecek, içecekler, toz, toprak, ilaçlar, kozmetik ürünler yolu ile bulaşabildiği gibi, anneden bebeğine in utero da bulaşabilir (26). Vücuttaki kurşunun %95'i eritrositlerde bulunur, %2'si kanda bulunur. Çocuklarda en sık görülen kurşun zehirlenmesi kliniği asemptomatiktir. Demir ile kurşun emilimi aynı reseptörler yolu ile gerçekleşir ve demir eksikliğinde kurşun emilimi artar ve psikomotor ve zihinsel gelişim etkilenir. Kurşun eritrositlerde hemolize sebep olur ve protoporfirin sentezinde yer alan enzim basamaklarını inhibe eder. Anemi hafif düzeydedir, mikrositoz ve eritrositlerde belirgin bazofilik noktalanma görülür. Kurşun zehirlenmesinde, ensefalopati, davranış değişiklikleri, kolik ağrı, renal tübüler bozukluklar da görülebilir, osteoporoz ve rikets bulguları olur. Kan kurşun düzeyi 40-45 µg /dL üzerinde ise kurşun şelasyon tedavisi yapılmalıdır (26).

2.3.6. Sideroblastik anemiler

Sideroblastik anemiler, heterojen bir grup hastalığı bir arada taşır, protoporfirin sentezi bozular. Kemik iliğinde anormal eritroblastlar ile mitokondrilerde aşırı demir birikimi nedeniyle halkalı görünüm mevcuttur. Buna ring sideroblast denir. Periferik yaymada bazofilik noktalanma, hipokromi, mikrositoz görülebilir. Kalıtsal, kazanılmış ve konjenital olarak sınıflandırılır. Tedavide öncelikle alkol, ilaç toksisitesi veya toksinlere maruziyet varsa bunlardan hastayı

arındırmak gerekir. Tedavi destek tedavisidir, kan transfüzyonları gerekebilir, folik asit verilir. Herediter X'e bağlı kalıtmı hastalar, pridoksinden yarar görür. Eritropoetin, GM-CSF (granüosit monosit koloni stimülatıng faktör) edinilmiş hastalıktta fayda sağlar (27) Tablo 10'da mikrositik hipokromik anemilerde demir parametreleri gösterilmiştir.

2.3.7. Bakır eksikliği

Nötropeni, skorbüt benzeri kemik değişikliklerinin eşlik ettiği nadir bir mikrositer anemidir (28).

Tablo 10. Mikrositik hipokromik anemilerde demir parametreleri (17)

| Anemi | Serum demiri | Total demir bağlama kapasitesi | Transferin satürayon yüzdesi | Serum ferritini | Serum transferin reseptörü | Kemik iliği RE demiri | Kemik iliği halka sideroblastları |
|--------------------------------|--------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Demir eksikliği anemisi | Düşük | Yüksek | 0-15 | Düşük <30 u/L | Yüksek | Yok | Yok |
| Kronik hastalık anemisi | Düşük | Normal veya düşük | 5-15 | Normal veya yüksek | Normal | Normal veya yüksek | Normal veya yüksek |
| Sideroblastik anemi | Yüksek | Normal | 60-90 | Yüksek | Normal veya yüksek | Yüksek | Yüksek |

2.3.8. Normositik anemiler

Normositik anemilerde, eritrositlerin MCV, MCH, MCHC'sı normal sınırlar arasındadır (9).

- Eritrosit yapımında azalma
- Eritrosit yıkımında artma

2.3.9. Düşük retikülosit sayısı ile birlikte normokrom normositik anemiler

1- Yapım azlığına bağlı anemiler

- **Enfeksiyonlar:** Meningokoksemi, stafilokok, sepsis gibi hastalıklarda kemik iliği hipoplazisi gelişir(9).

- **Konjenital hipoplastik anemi:** Eritroid seri hücrelerinde ilerleyici hızlı azalma ile karakterizedir. Altta yatan nedenin triptofan metabolizmasında bozukluk veya eritropezi inhibe eden bir faktör olabileceği düşünülmektedir (9).

- **Karaciğer, böbrek ve tiroid hastalığı gibi kronik hastalıklar**

- **Malign hastalıklar (9)**

Total kemik iliği yetersizliği gösteren normokrom normositik anemiler:

Kemik iliğinde blastla beraber görülen yetersiz yapıya bağlı pansitopeniler:

1- Lösemi: Hematopoetik progenitör hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir hastalıktır (28). Pansitopeni ve hemoliz görülür (28). Akut miyeloid lösemi, blast olarak adlandırılan hematopoetik progenitör hücrelerin differansiasyon yeteneğini kaybetmesi ve kontrolsüz çoğalması sonucu görülen heterojen klonal bir bozukluktur (28). Fatal enfeksiyonlar, kanama veya organ infiltrasyonları görülebilir (28). %20-75 oranında kür sağlayan sitotoksik kemoterapi uygulanır (28). Akut lenfoblastik lösemi ise yaşamın 2-5 yaşlarında pik yapan multifaktöriyel bir hastalıktır (28). Kan tablosunda trombositopeni, nötropezi, normositik anemi ve lökositoz görülür (29). Kronik lösemilerde anemi, trombositopeni görülür, kemik iliği infiltrasyonu ile ilişkilidir (30).

2- Aplastik anemi; Aplastik anemi, nadir görülen bir hematopoetik kök hücre bozukluğudur. Pansitopeni ve hiposellüler kemik iliği ile karakterizedir (31).

a- Konjenital aplastik anemi: (Fanconi tipi aplastik anemi) Kalıtsal kemik iliği yetersizliğinin en sık görülen formudur, otosomal resesif geçiş gösterir(31). Yaşamın ilk on yılında ortaya çıkar. Hastaların üçte ikisinde, boy kısalığı, hiperpigmentasyon, radial ve parmak defektleri, mikrosefali, mikroftalmi ve genitoüriner anomaliler görülür. Eritropoez inefektif olduğundan Hemoglobin F'de artma gözlenir. Kemik iliği hiposellülerdür, kemik iliğinde yağlanma, eritroid seride artma, megaloblastik değişiklikler gösterir (32). Kesin tanı kromozom bozukluklarının gösterilmesiyle konur. Tedavide transfüzyonlar, kemik iliğini uyaran

androjenler, GM-CSF ve granülosit koloni stimülatör faktör (G-CSF) kullanılır. Kemik iliği veya kök hücre transplantasyonu yapılarak kür sağlanabilir (32).

b- Edinsel aplastik anemi: Bu hastalıkta, pansitopeniye eşlik eden kemik iliğinin anormal infiltrasyonu ve kemik iliğinde retikülin artışı mevcuttur. Kemik iliğinde yağ hücreleri artar ve hematopoetik hücreler azalır. Kemik iliğinde hücrelerin %25'in altında olması, retikülositopeninin olması, PNL <500/mm³, Trombosit <20000/mm³ olması hastalığın ağır olduğunu gösterir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile tanı konur (33). Patofizyoloji çoğunlukla immün kökenlidir. Allojenik kemik iliği transplantasyonu, immün süpresyon, yüksek doz siklofosfamid tedavide kullanılır (33).

2.3.10. Yüksek retikülositle seyreden normokrom normositik anemiler

A- Kan kaybına bağlı normokrom normositik anemiler: Akut kan kaybı normokrom normositer anemiye sebep olur. Travma veya gastrointestinal kanama başlıca sebeplerdir. Taşikardi, takipne, solukluk, hipotansiyon eşlik edebilir. Hemoglobin seviyesi başta normalken, giderek azalır. Kan kaybına bağlı demir eksikliği de tabloya eklenir (9-13-14).

B. Hemolitik anemiler: Eritrosit hemolizi, anemi, azalmış eritrosit hacmi, sarılık ve hemoglobinüri ile kendini gösterir. Otoimmün hemolitik anemiler, eritrosit membran bozuklukları, pirüvat kinaz eksikliği, glikoliz defektleri, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği hemolitik anemi yapan sebeplerin başlıcalarıdır (34). Daha az sıklıkla hemoliz, oksidasyon, ısı, mekanik hasar gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir. Başlıca eritrosit dışındaki faktörlere bağlı hemoliz, mikroanjipatik damar hasarı yapan hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik anemi gibi hastalıklarda ve immün aracılı eritrosit yıkımı yapan hastalıklarda görülür (34).

1. İmmün hemolitik anemi: Otoimmün hemolitik anemiler, IgG tipinde antikorların eritrositlere bağlanması ve yetersiz kompensasyon ile eritrositlerin yaşam süresini tamamlamadan parçalanması ile karakterize bir hastalıktır.

1-3/100,000 oranında toplumda görülür. İlaçlar ve viral enfeksiyonlar, malign lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olsa da, büyük oranda idiyopatik bir hastalıktır. Sıcak immün hemoliz, soğuk immün hemoliz ve mikst tip, ilaçların indüklediği hemoliz olmak üzere 4 bölümde incelenir (35).

Sıcak immün hemoliz; Otoimmün hemolitik anemilerin %75'ini oluşturur, 1/80.000 oranında görülür. Primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Sekonder sıcak immün hemoliz, enfeksiyöz mononükleoz, sistemik lupus eritematozus, otoimmün hepatit, HIV lenfoproliferatif hastalıklar, lenfoma gibi hastalıklara bağlı görülür. Rh proteinlerine kişinin kendi antikorları bağlanır, eritrositler ekstravasküler olarak dalakta yıkılır (35). Tanıda direkt antiglobulin test (DAT), retikülositoz tanı koydurucudur. DAT ile eritrositlere bağlanan antikorların ve komplemanların miktarı belirlenir. Anti human globülinler de tanı amaçlı kullanılır. Coombs testi pozitifliği de anlamlıdır. Flow sitometre de eritrositlere bağlı antikor miktarını ölçmede etkilidir (35). Retikülositoz, MCV'de artış, lökositoz, periferik yaymada polikromazi, makrositoz, mikrosferositler görülür (36). Kemik iliğinde eritroid hiperplazi, altta yatan lenfoproliferatif veya kollajen doku hastalıkları varsa lenfosit ve plazma hücrelerinde artış görülür. Tedavide hızlı hemoliz ve dekompanse bulgusu varsa, eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır (35). Glukokortikoidler tedavinin temelini oluşturur, %20 vakada tam yanıt alınır. Eğer yanısızlık veya sık relaps söz konusu ise splenektomi, anti CD20 mAb(monoklonal antibody), rituximab uygulanır (35).

Soğuk tip hemoliz; Soğuk aglütinin sendromu ve paroksizmal soğuk hemoglobinüri olarak 2 kısımda incelenir. Membran atak kompleksi ile karaciğerdeki Kuppfer hücrelerinde eritrositler hemoliz olur. Paroksizmal soğuk hemoglobinüri, poliklonal IgG antikorları ile aktive olur. Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı veya nedeni bilinmeyen enfeksiyonlara bağlıdır (35). Tanıda DAT yapılarak, anti kompleman C3D ölçümü ile tanı konur. Donald Landsteiner anikor testi de yapılabilir (35).Tedavide ritüksimab akut semptomatik vakalarda, klorambusil ve siklofosfamid daha ağır kronik vakalarda kullanılır. Splenektomi ve glukokortikoidler daha az etkilidir. Plazmaferez kritik hastalarda yarar sağlar (35).

Mikst tipte otoimmün hemolitik anemi: Hem sıcak hem soğuk antikorlarla, hem IgG hem IgM ile aktive olan otoimmün hemolitik anemi alt tipidir. İdiyopatik olabildiği gibi, lenfoma, SLE'ye de bağlı olabilir. IgG ve kompleman C3 ile pozitif DAT ile tanı konur (35).

İlaç ilişkili otoimmün hemolitik anemi: Seftriakson, piperasilin gibi ilaçlar da ilaç ilişkili otoimmün hemolitik anemiye sebep olabilir. Tanıda DAT kullanılır. İlacın bırakılması tek yararlı tedavidir (35).

Sekonder Otoimmün hemolitik anemi: Sistemik lupus eritamatozus, sekonder otoimmün hemolitik aneminin sık görüldüğü bir hastalıktır. Sjögren, skleroderma, dermatomyozit, ülseratif kolit, romatoid artrit, otoimmün tiroidit gibi hastalıklarda, Evans Sendromunda (otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni, granülositopeni), lenfoma, lösemi gibi malignitelere, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda ve penisilin tetrasiklin gibi ilaçların kullanımında da görülür (34).

2. Eritrosit membran bozuklukları nedeniyle gelişen anemiler (37,38):

a. Kalıtsal eritrosit membran anomalileri:

Hereditör sferositoz

Hereditör eliptositoz

Hereditör propoikilositoz

Hereditör stomatositoz

b. Edinsel eritrosit membran anomalileri:

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

Hereditör sferositoz en sık görülen kalıtsal eritrosit membran anomalisidir. Hiperdens hücreler görülür, hematokrit artmıştır. Osmotik fragilite artışı görülür, periferik yaymada sferositler görülür, poikilositoz görülür. Kliniğinde bilier problemler ön plandadır. Tedavide transfüzyonların yanı sıra, özellikle infant döneminde EPO tedavisi önerilir. Subtotal veya total splenektomi yapılabilir (37).

3. Enzim yetersizlikleri:

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, pentoz fosfat yolundaki ilk reaksiyonu katalizleyen enzimdir, nikotinamid adenin dinükleonitid fosfat (NADPH) üretilir böylece hücreleri oksidatif strese karşı korur. G6PD eksikliği, X bağımlı hereditör geçişlidir. 140 mutasyon tarif edilmiştir. Neonatal sarılık, akut hemolitik anemi ile sıklıkla kendini gösterir. Bazı G6PD varyantları kronik hemolize yol açabilir ve konjenital nonsferotik hemolitik anemiye sebep olur. G6PD eksikliğinde tedavideki en önemli nokta, oksidatif stresi (ilaçlar ve bakla) önlemektir. Nadiren transfüzyon gerektiren derin anemi görülür. Neonatal sarılıktaki fototerapi verilir, kronik hemolizde ise vitamin E ve selenyum gibi

antioksidan verilebilir. Prenatal diaqnoz yayınlanmıştır. Gen terapisi üzerinde çalışılmaktadır (39).

Piruvat Kinaz Eksikliği: Piruvat kinaz eksikliği, en sık görülen glikoliz enzim eksikliğidir ve kronik nonsferositik hemolitik anemiye neden olur. Otosomal resesif geçişlidir. Klinik hafif anemiden derin anemiye değişiklik gösterir. Piruvat kinaz, kromozom 1 üzerinde bulunan PK-LR geni kontrolü altındadır. Safra taşları, parvovirüs enfeksiyonu sonrasında görülen aplastik krizler, kernikterus, tromboembolik olaylar, safra yolu hastalıklarına bağlı akut pankreatit görülen komplikasyonlardandır. Transfüzyonlara bağlı demir yüklenmesi olabilir. Splenektomi, transfüzyon ihtiyacını azaltır, fakat hemolizi önleyemez (40).

4-Hemoglobinopatiler: Hemoglobinin globin kısmındaki alfa ve beta zincirlerinin primer yapısında bozukluğa sebep olan mutasyonlar, hemoglobin varyasyonlarının ligandlarında affinite değişikliğine sebep olur. Orak hücreli anemi, en sık görülen hemoglobinopatidir (40).

Orak hücreli anemi (SS hastalığı): Orak hücre hastalığı, dünyadaki en sık ağır monogenetik hastalıklardan biridir (41). Afrika, Akdeniz ve Asya'da yoğun olarak görülür. Tek nokta mutasyonu sonucunda 6. pozisyonda glutamik asit yerine valin beta globin zincirine yerleşir ve mutant bir hemoglobin olan hemoglobin S oluşur. Orak hücreler mikrovasküler dolaşımında tıkanmaya sebep olur, kronik hemolitik anemi, inflamasyon, platelet aktivasyonu, eritrositlerin damar duvarına yapışması ve anormal nitrik oksit metabolizması patofizyolojide önemli rol oynar. Kliniğinde akut veya kronik ağrı, vazooklüzyon, sekestrasyon krizi, aplastik krizler, hemolitik krizler, akut göğüs sendromu, akut organ hasarı, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, astım görülebilir. Semptomlar yaşamın 6. ayında daktilit, anemi, sarılık, splenomegali ile semptomlar başlar (42). Tanı; periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, otosplenektomide Howell Jolly cisimcikleri görülebilir. Hemoglobin elektroforezi, protein elektroforezi, hemoglobin kütle spektrometrisi ve DNA analizi ile tanı konur (42). Transfüzyon ve gerekirse şelasyon tedavisi yapılmalıdır. Hidroksiüre, fetal hemoglobin yapımını arttırır, vazooklüzyonu önler. Kök hücre transplantasyonu ile kür şansı %85-90'dır (43).

5. Hemolitik Üremik Sendrom: Hemolitik üremik sendrom, trombositopeni, mikroanjiopatik hemoliz ve akut böbrek yetmezliği, bazen hemorajik kolit ile

karakterizedir. Shiga benzeri toksin üreten Escherichia Coli, Shigella dysenteria bu hastalığa sebep olur. Laboratuvar bulgularında hemoliz ve trombositopeni görülür. Protrombin zamanında uzama, doku plazminojen aktivatör antijen ve plazminojen aktivatör inhibitör gibi belirteçler tanıda kullanılır (44). Tedavide akut böbrek yetmezliğinde sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, gerekirse diyaliz esastır. Taze donmuş plazma ve plazmaferez diğer tedavi seçenekleridir. Son yapılan çalışmalara göre Sinsorb-PK isimli bir sentetik trisakkaridin, shiga toksinlerini nötralize ettiği gösterilmiştir. Bu hastalığın ayırıcı tanısında yer alan trombotik trombositopenik purpurada, mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, böbrek yetmezliği ve nörolojik anomaliler görülür (44).

2.3.11. Makrositer anemiler

Makrositer anemilerde, MCV normal değerlerin iki standard sapma üzerindedir (45). Makrositer anemiler, megaloblastik anemi ve megaloblastik olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Megaloblastik anemide anormal DNA sentezine bağlı çekirdek olgunlaşmasında gecikme söz konusudur. Megaloblastik olmayan makrositer anemilerde, hücre membranında lipidlerde artış mevcuttur (45).

2.3.12. Megaloblastik anemiler

Megaloblastik anemilerde kemik iliğinde megaloblastik eritropoez görülür. Megaloblastik aneminin en sık sebepleri, folat ve B12 eksikliğidir (46). Vitamin B12 ile ilişkili olarak alım eksikliğinde, pernisiöz anemide, gastrektomide olduğu gibi intrinsek faktör salgılama bozukluğunda, pankreas yetmezliğinde, Zollinger Ellison sendromunda olduğu gibi Vitamin B12 ile bağlı kompleksten ayrılma bozukluğunda, kör loop sendromunda, ileal rezeksiyon, Chron Hastalığı gibi bağırsak hastalıklarında, aminosalisilik asit ve neomisinde olduğu gibi ilaç ilişkili malabsorbsiyonda, HIV enfeksiyonunda, transkobalamin eksikliği, defektif metilkobalamin sentezinin olduğu hastalıklarda vitamin B12 eksikliği görülür(46).

Folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sebepleri şunlardır, diyetteki eksiklik, jejunumda çöliak hastalığı, topikal sprueda olduğu gibi malabsorbsiyon görülmesi, sülfalazin gibi ilaca bağlı malabsorbsiyon, gebelik, prematürite gibi artmış ihtiyaç durumları, uzun dönem diyaliz, cilt kayıplarında olduğu gibi artmış

kayıplar, dihidrofolat redüktaz inhibitörlerinin eksikliğine bağlı folat metabolizması bozuklukları, etanol ve antikönlzan zehirlenmeleri, herediter folat malabsorbsiyonu gibi genetik geçişli hastalıklardır (46).

Pürin analogları, pirimidin analogları, prokarbazin gibi diğer ilaçlar bağı olarak ve arsenik zehirlenmesinde de megaloblastik anemi görülür (46). Vitamin B12 eksikliği ve folat eksikliği arasındaki klinik olarak ayırıcı özellik, vitamin B12 eksikliğinde periferik nöropati, subakut kombine dejenerasyon, beyaz cevherin fokal demiyelinizasyonu görülmesidir. Vitamin B12 eksikliğinde parestezi, yürüme güçlüğü, kas zayıflığı, hafızada zayıflama, optik nörit, psikiyatrik bozukluklar, ekstremitelerde duyu kaybı, ataksi, spastik parapleji bulguları da vitamin B12 eksikliğinde görülebilir (46). B12 eksikliğinin tanısında kan tablosunda lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi saptanır ve, MCV 120 fL'den fazladır. Periferik yaymada oval makrositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Kemik iliği megaloblastiktir. Kanda kobalamin düşüktür, inefektif eritropoezin göstergesi olarak, serum LDH, demir ve transferrin saturasyonu artmıştır. Tanıda Schilling testi uygulanır, Hastaya 57 Co ile işaretlenmiş siyanokobalamin içirilir ve iki saat sonra subkutan siyanokobalamin verilir. Malabsorbsiyon varsa, test 1 hafta sonra IF(İntrinsik faktör) verilerek tekrar edilir. IF ile malabsorbsiyon düzelirse, pernisiöz anemi tanısı konur (45) Tedavide vitamin B12 vitamini 0.2 µgr /kg/gün s.c. 5-7 gün, idame 200-1000 mcgr/hafta, emilim bozukluğu olanlarda 1000 mcgr 1-2 kez /hafta ömür boyu verilir (45).

Folik asit eksikliğinde tanı serum ve eritrosit folat düzeylerinde düşüklükle konur, total plazma homosisteini artmıştır, metilmalonik asit normaldir. Tedavide öncelikle diyet düzenlemesi yapılır. Bağırsak hastalıklarında 100 µg/kg/g, megaloblastik anemide 200-500 µg gibi düşük dozlara yanıt verir (45).

2.3.13. Konjenital diseritropoietik anemiler

Eritroblastlardaki displastik değişikliklere ve asidifiye serum lysis, HAM testi(asit hemoliz testi) sonucuna göre üçe ayrılır. Periferik yaymada makrositler görülür. Kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin yerini yağ hücreleri alır. (47).

3. MATERYAL METOD

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Kliniğinde Ocak 2012-Temmuz 2014 tarihleri arasında derin anemi tanısı ile yatan 119 hasta prospektif olarak incelendi. Hastaların hastaneye ilk başvuru anında, hemogram değeri kendi yaş grubu referans değerine göre derin anemisi olanlar çalışmaya alındı.

Bu hastalar; yaş, cinsiyet, yaş gruplarına göre sınıflandırılmış olup, yaşları 2,5 ay ile 17,5 yaş arasında değişen 119 hasta incelendi. Hastalar 6 ay altı, 6 ay-5 yaş, 5-18 yaş olacak şekilde yaş gruplarına ayrıldı.

Yaşa göre 6 ayın altındaki çocuklarda hemoglobin üst sınırı 7 gr/dL, 6 ay-5 yaş arası çocuklarda 7 gr/dL, 5 yaşından büyük çocuklar için de 8 gr/dL derin anemili olarak kabul edildi (10).

Demir eksikliği anemisi (DEA) kabul edilme kriterleri; MCV değerinin yaşa göre normal değerlerin -2SD altında olması ile birlikte, RDW'nin 15'in üzerinde olması, serum ferritinin < 12 µg/ml, Serum demir bağlama kapasitesi: >480 µg/ml olarak kabul edildi (16).

Biyokimyasal ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri ve gruplara göre dağılımları hesaplandı. Ferritin değeri düşük derin anemili çocuklar demir eksikliği anemisi (DEA) olarak tanımlandı (16).

DEA için RDW ve MCV için ortalama değerleri belirlendi, MCV ve RDW değerlerinin ayrı ayrı ve birlikte olarak demir eksikliği tanısı açısından özgüllük ve duyarlılıkları istatistiksel olarak hesaplandı.

Kronik hastalık anemisi tanısı kronik enfeksiyöz, inflamatuvar, neoplastik bir hastalığın en az 1-2 aydır devam etmesi, MCV ve MCH'nin normal sınırlarda olması, serum demirin normal veya düşük olması, ferritinin normal veya yüksek olması ve DBK'nin normal veya düşük olmasıyla ile konuldu (20).

Kanama tanılı hastalarda, normokrom normositer saptanmış olmakla beraber, travma veya gastrointestinal kanama başlıca sebepler olarak saptandı. Kan kaybına bağlı demir eksikliği de tabloya eklendiği durumlar da incelendi (9-13-14).

Megaloblastik anemi tanısı, vitamin B₁₂ düzeyinin < 150 pg/ml olması, folik asit düzeyinin <4ng/mL olması ve periferik yaymada megaloblastik değişikliklerin olması ile konuldu (45-46). Periferik yayma bulguları incelenerek anemi tipi saptandı.

3.2. Tam Kan ve Diğer Tanısal Parametrelerinin Tayini

Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki hemogram, periferik yayma ve biyokimyasal değerleri, hastane bilgi kayıt sisteminden derlendi. Hasta ve hasta yakınlarından yüzyüze veya telefonla aranarak anket bilgileri alındı. Hemogram, Genomar firmasından Sysmex XE-2100 UBD model cihazda çalışıldı. Eritrosit ve trombositler, hidrodinamik odaklanma yöntemiyle, hemoglobin cyanide-free reaktifler kullanılarak absorbans, fotometrik yöntemle, lökosit alt parametreleri Fluorescence Flow Cytometry teknolojisi kullanılarak değerlendirildi.

Periferik yayma yapılırken 1 damla kan lama ince yayma şeklinde yayıldı, kurutuldu. 5 dakika metanol, 15 dakika Giemsa boyası ile bekletildi. Retikülosit sayımı da yapılırken, 1 damla kan, 1 damla retikülosit boyası ile lama kondu, 5 dakika bekletildi ve lama yayıldı ve boyandı.

Demir, demir bağlama kapasitesi, Roche Hitachi markalı, Cobasc 501 model cihazda, kemiluminesans, ferrozinc, fotometrik yöntem ile çalışıldı, aynı cihazda ferritin ise partikül yüzeyi genişletilmiş immunotürbidimetrik yöntemle çalışıldı. Folat ve vitamin B₁₂ ise, Roche Hitachi, Cobasc e601 model cihazda elektrokemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz; Hitachi U1900 spektrofotometre cihazı ile ENZ VE KIN (enzimatik ve kinetik) yöntemiyle, Hemoglobin elektroforezi; HPLC Agent cihazı ile HPLC yöntemi ile Osmotik frajilite; manuel (seroloji) de osmotik lizis yöntemi ile PİRUVAT Kinaz; Hitachi U1900 spektrofotometre cihazı KIN (kinetik) yöntemi ile çalışıldı.

Etik kurul: Çalışmamız Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.3. İstatistik Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, dağılımın normal olmadığı değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası genişlik şeklinde; kategorik değişkenler için de frekans ve yüzde şeklinde hesaplandı. Sürekli değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Independent Samples t test, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Ki-kare veya Likelihood ratio testlerinden yararlanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde değişkenlerin dağılımına bağlı olarak Pearson veya Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanı başarısının değerlendirilmesinde ROC eğrisi analizi uygulandı. İstatistiksel analizler PASW v.18 istatistik analiz paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Kliniğinde Ocak 2012-Temmuz 2014 tarihleri arasında derin anemi tanısı ile yatan 119 hasta prospektif olarak incelendi. Hastaların hastaneye ilk başvuru anında hemogram değeri yaşa göre derin anemisi olanlar çalışmaya alındı. Bu hastalar; yaş, cinsiyet, çocukluk yaş gruplarına göre sınıflandırılmış olup, yaşları 2,5 ay ile 17,5 yaş arasında değişen 119 hasta incelendi. Hastalar 6 ay altı, 6 ay-5 yaş, 5-18 yaş olacak şekilde yaş gruplarına ayrıldı (Tablo 11). Derin anemisi olan hastaların 49 (%41,2)'u erkek, 70 (%58,8)'i kız, ortalama yaşları $6,7 \pm 6,23$ (0,25-17,5) yaştı. Derin anemisi olan olgularımız değerlendirildiğinde kız cinsiyette oransal olarak daha fazla olduğunu saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 5 (%4,2)'i 6 ay altında, 61 (%51,3)'i 6 ay-5 yaş, 53 (%44,5)'ü 5-18 yaş arasında bulundu. Anemisi olan olguların 6 ay-5 yaş arasında ve 5-18 yaş arasında oransal olarak daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Derin anemisi olan tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı

| Yaş grubu | n (%) |
|------------|------------|
| 6 ay altı | 5 (%4,2) |
| 6 ay-5 yaş | 61 (%51,3) |
| 5-18 yaş | 53 (%44,5) |

Hastaların hastaneye başvurma şikayetleri açısından değerlendirildiğinde, 81 (%68,1)'inde iştahsızlık, 76 (%63,9)'sında çabuk yorulma, 46 (%38,7)'sında kilo kaybı, 9 (%7,6)'unda pika, 2 (%1,7)'sinde parazit şikayetlerinin olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Derin Anemi tanısı ile yatan hastaların şikayetlerinin değerlendirilmesi

| Şikayet | n (%) |
|---------------|------------|
| İştahsızlık | 81 (%68,1) |
| Çabuk yorulma | 76 (%63,9) |
| Kilo kaybı | 46 (%38,7) |
| Kanama | 21 (%17,6) |
| Pika | 9 (%7,6) |
| Parazit | 2 (%1,7) |

Hastaların baba yaşı $37,3\pm 6,2$ yıl (22-55) olarak bulundu. Baba mesleği değerlendirildiğinde hastaların babalarının 81 (%68,1)'i serbest meslek, 23 (%19,3)'ü işçi, 7 (%5,9)'si memur veya öğretmen, 2 (%1,7)'si hastabakıcı, 3 (%2,5)'ü şofördü, 2 hastanın baba mesleği bilgisine ulaşamadı. 1 hastanın babası işsizdi. Babaların eğitim bilgisi incelendiğinde 51 (%42,9)'sı ilkokul, 42 (%35,3)'si lise, 15 (%12,6)'sı ortaokul, 11 (%9,2)'i üniversite mezunu idi.

Hastaların anne yaşı, $32,7\pm 5,5$ yıl (20-45) olarak bulundu. Anne mesleği değerlendirildiğinde hastaların annelerin 109 (%91,6) anne ev hanımıydı, 4 (%3,4)'ü memur veya öğretmen, 3 (%2,5)'ü serbest meslek yapmaktaydı, 1 (%0,8) işçi, 2 (%1,7) terzide çalışmaktaydı. Annelerin eğitim bilgisi incelendiğinde, 74 (%62,2)'ü ilkokul, 23 (%19,3)'ü ortaokul, 13 (%10,9)'ü lise, 1 (%0,8)'i üniversite mezunu idi. 5 (%4,2) annenin okur yazar olmadığı tespit edildi. 3(%2,5) annenin eğitimi bilinmiyordu.

10 (%8,4) hastanın annesi ile babası arasında akraba evliliği olduğu saptandı. Hastaların evindeki ortanca birey sayısı 5 [4-5] idi. Ailelerin ortalama aylık geliri $1415\pm 775,4$ (240-5000) Türk Lirası idi.

Hastaların özgeçmişini sorgulandığında, 21 (%17,6) hastanın annesinin prenatal özgeçmişinde özellik olduğu saptandı. Özellikle olanların içinde prenatal özgeçmişte 7 (%5,9) hastanın annesinde anemi, 6 (%5) hastanın annesinde preeklampsi, 6 (%5) hastanın annesinde gestasyonel diabetes mellitus, 1 (%0,8) hastanın annesinde ilaç kullanımı, 1 (%0,8) hastanın annesinde idrar yolu enfeksiyonu olduğu saptandı.

Natal özgeçmişte gestasyon yaşı ortalaması 37,4±1,8 (25-40) hafta idi, Doğum ağırlığı ortalaması 2715±558 (820-4000) gr'dı.

31 (%26,1) hastanın postnatal özgeçmişinde özellik olduğu saptandı. Özellikle olanların içinde postnatal özgeçmişte 19 (%16,0)'unda küvözde tedavi görme öyküsü, 10 (%8,4)'unda postnatal sarılık, 2 (%1,7)'sinde postnatal hipoglisemi mevcuttu.

Derin anemili hastaların 68 (%57,1)'inde en az 6 ay süreyle anne sütü alımı saptandı. 35 (%29,4) hastaya 6. aydan önce, 68 (%57,1)'ine 6. ayda, 16 (%13,4)'sına 6. aydan sonra ek gıda başlanmıştı.

Çalışmaya alınan hastaların 34 (%28,5)'ünün ailesinde hastalık öyküsü mevcuttu. Ailesinde hastalık olanların içinde hastaların 28 (%23,5)'inin ailesinde anemi, 3 (%2,5)'ünün ailesinde malignite, 2 (%1,7)'sinin ailesinde talasemi, 1 (%0,8)'inin ailesinde menometroraji, 1 (%0,8)'inin ailesinde hemofili öyküsü saptandı.

47 (%39,5) hastanın, demir tedavisi öyküsü mevcuttu. 71 (%59,7) hasta, daha önce hiç demir tedavisi almamıştı. 1 (%0,8) hastanın demir tedavisi alıp almadığı bilinmiyordu. Demir tedavisi alanların demir tedavisine başlanma yaşının ortanca değerinin 1 [0,3-8] yaş ve demir tedavisi süresinin ortanca değerinin 5 [2-12] ay olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan çocukların vücut ağırlıklarının ortalaması 24,9±20,6 (3-80) kg idi, vücut boylarının ortalaması 106,3±41,3 (41-176) cm olarak saptandı.

Vakaların tam kan sayımı değerleri değerlendirildiğinde; Lökosit sayısı ortanca 7700 [5500-11900]/ mm³ idi. Ortalama hemoglobin; 6,53±1,14 (1,9-7,9) g/dL olarak bulundu. Yaşa göre tüm hastalarda ortalama hemoglobin değeri derin anemi kriterlerine uygun olarak bulundu. Htc değeri; ortalama 22,6±7,8 (3-79) % olarak bulundu. Yaşa göre tüm hastalarda ortalama Htc değeri derin anemi sınırlarından daha düşüktü. (Tablo 13). MCV değeri; ortalama 71,4±16 (23,7-112) fL olarak bulundu. Trombosit sayısı; ortancası 296 [147-428] 10³/mm³ olarak saptandı. MCH değeri; ortalama 22,4±6,7 (11,7-46,2) Pg olarak bulundu. MCHC değeri; ortalama 30,5±3,7 (16,2-47,6) % olarak bulundu. RDW değeri; ortalama 18,2±5,7 (9-54,1) % olarak bulundu. Fe değeri; ortancası 21 [13-69] µg/dL, Demir

bağlama kapasitesi değeri; ortancası 321 [164-476] µg/dL, Ferritin değeri; ortancası 30 [9,2-242,5] ng/mL olarak bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Derin Anemisi olan tüm olguların hematolojik parametre ortalamaları

| Hematolojik parametre | Ortalama ± SD Dağılımı |
|--|------------------------------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 6,5± 1,1 (1,9-7,9) |
| Hct (%) | 22,6±7,8 (3-79) |
| MCV (fl) | 71,4 ±16,0 (23,2-112) |
| MCH (Pg) | 22,4±6,7 (11,7-46,2) |
| MCHC(gr/dl) | 30,5±3,7 (16,2-47,6) |
| RDW % | 18,2±5,7 (9-54,1) |
| Hematolojik parametre | Ortanca [çeyrekler arası genişlik] |
| WBC (/µL) | 7700 [5500-11900] |
| Trombosit sayısı (x103/mm ³) | 296 [147-428] |
| Demir (µg/dL) | 21 [13-61] |
| TDBK (µg/dL) | 321 [164-476] |
| Ferritin ng/mL | 30 [9,25-242,5] |

Çalışmaya alınan hastaların retikülosit sayımı değerlendirildiğinde, 96 (%80,7)'sında %1, 11 (%9,2)'inde %2, 2 (%1,7)'sinde %3, 1 (%0,8)'inde %0,5 retikülosit sayımı saptandı. 9 olgunun retikülosit sayımı bilgisine ulaşılamadı. Olguların periferik yaymaları değerlendirildiğinde, bunların 68 (%56)'inin hipokrom mikrositer, 44 (%37)'ünün normokrom normositer olduğu saptandı. Hastaların periferik yaymalarının 7 (%5,9)'sinde hemoliz, 5 (%4,2)'inde hipersegmentasyon, 4 (%3,4)'ünde target cell, , 4 (%3,4)'ünde sferosit, 3 (%2,5)'ünde anizositoz, 3 (%2,5)'ünde toksik granülasyon, 2 (%1,7)'sinde atipik lenfosit, 1 (%0,8)'inde göz yaşı hücresi görüldü. 6 (%5) hastanın periferik yayma bilgisine ulaşılamadı.

56 (%47,1) hastanın antinükleer antikor tahlili incelendiğinde 10 (%8,4) hastada antinükleer antikor pozitif. 69 (%58) hastadan direkt coombs tahlili incelendiğinde, 63 (%52,9) hastada direkt coombs testi negatif, 5 (%4,2) hastada direkt coombs testi bir pozitif, 1(%0,8) hastada direkt coombs iki pozitif bulundu.

Derin anemili 4 (%3,4) hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı, 2 (%1,7) hastanın normal kemik iliği bulguları saptandı, 2 (%1,7)'sinde blast hakimiyeti ile lösemi tanısı kondu. Hastanemiz laboratuvarında 119 hastadan, 22 (%18,5) hastanın osmotik frajilitesi incelendiğinde bu sonuçların tamamı normal bulundu.

Hemoglobin elektroforezi değerlendirildiğinde, 119 hastadan 47 (%39,5) hastanın hemoglobin elektroforezi incelendiğinde 43 (%36,1) hastada bu tetkik normal saptandı, 1 (%0,8)'inde talasemi majör ile uyumlu sonuçlar elde edildi, 3 (%2,5)'ünde talasemi olmaksızın hemoglobin F yüksekliği saptandı.

Folat ve vitamin B12 değerlerinin ortanca değeri de hesaplandı, folat 14,43 [6,91-20,0] ng/mL, vitamin B12 315,3 [179-518,5] pg/mL idi. 5 (%4,2) hastada vitamin B12 eksikliği, 2 (%1,6) hastada folat eksikliği saptandı. Hastaların 43 (%36)'sından glukoz- 6 -fosfat dehidrogenaz, 39 (%30) hastadan pirüvat kinaz serum düzeyi istendi. Glukoz- 6 -fosfat dehidrogenaz değeri ortalama $30,2 \pm 10,8$ (9,7-58,7) U/g Hb idi. Pirüvat kinaz değeri de değerlendirildi, ortalaması $280,8 \pm 159,3$ (102-905) mU/&/mL olarak bulundu. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve pirüvat kinaz değerlerinde düşüklük saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastalar eşlik eden hastalıklara göre değerlendirildiğinde; hastaların 6 (%5)'sında pnömoni, 7 (%5,8) bronşiolit, 7 (%5,8)'sinde böbrek yetmezliği, 5 (%5,9)' inde travma, 5 (%4,2)'sinde malignite (1 hepatoblastom,1 nöroblastom, 2 ALL, 1 lenfoma), 3 (%2,5)'ünde sepsis, 2 (%1,6) hastada astım, 1 (%0,8) hastada hemofili, 2 (%1,6) hastada von Willebrand hastalığı, 2 (%1,6) hastada ALL, 1 (%0,8)'inde opere bilier atrezi ve karaciğer transplantasyonu, 4 (%3,3) hastada hemolitik üremik sendrom, bu hastaların 1(%0,8)'inde hem hemolitik üremik sendrom hem adrenal yetmezlik mevcuttu, 1 (%0,8) hastada gelişim geriliği, 1 (%0,8)'inde tüberküloz, 4 (%3,3) hastada metabolik hastalık, 2 (%1,6) hastada mitokondrial hastalık, 1 (%0,8)'inde metakromatik lökodistrofi, 1 (%0,8)'inde hemofagositik sendrom, 1 (%0,8)'inde trombotik trombositik purpura, 1 (%0,8) hastada kalp yetmezliği, 1 (%0,8)'inde hidronefroz, 1 (%0,8)'i opere özafagus atrezisi, 4 (%3,3)' ünde epilepsi, 2 (%1,6) hastada serebral palsy ve epilepsi, 2 (%1,6)'sinde hidrosefali ve menenjit, 1 (%0,8)'inde Leigh Sendromu, 1 (%0,8)'inde Hirschprung hastalığı, 1 (%0,8)'inde spinal muskuler atrofi, 1 (%0,8)'inde

meningomyelozel, 1(%0,8)'inde West sendromu, 1(%0,8)'inde pelviyektazi, 1 (%0,8)'inde Nieman Pick Hastalığı, 1 (%0,8)'inde sistemik lupus eritematozus, 1 (%0,8)'inde Wilcott Rallison Sendromu ve diabetik ketoasidoz, karaciğer yetmezliği, 1(%0,8)'inde Down Sendromu ve anal atrezi, 1(%0,8)'inde Çöliak hastalığı tanıları mevcuttu.

Derin anemi ayırıcı tanısına göre hastalar değerlendirildiğinde; 52 (%43,7)'sinde demir eksikliği anemisi, 29 (%24,4)'unda kronik hastalık anemisi, 21 (%17,6)'inde kanama, 5 (%4,2)'inde mikroanjiopatik hemolitik anemi, 2 (%1,6)'sinde lösemi, 4 (%3,3)'ünde herediter sferositoz, 1 (%0,8)'inde talasemi major, 1 (%0,8) 'inde sideroblastik anemi, 1 (%0,8)'inde megaloblastik anemi olduğu tespit edildi. 2 (%1,7)'sinin çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi tanısı aldığı görüldü. (Tablo 12). Yukarıda değerlendirilen ana tanılarına ek olarak, ikincil tanı olarak 14 (%11,8) hastada demir eksikliği anemisi veya demir eksikliği, 8 (%6,7) hastada vitamin B12 eksikliği, 1 (%0,8) hastada folat eksikliği olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Derin Anemisi olan tüm olguların anemi ayırıcı tanısına göre değerlendirilmesi

| Anemi Etiyolojisi | n (%) |
|---|------------|
| Demir Eksikliği Anemisi | 52 (%43,7) |
| Kronik Hastalık Anemisi | 29 (%24,4) |
| Kanama | 21 (%17,6) |
| Hemolitik anemi | 5(%4,2) |
| Herediter Sferositoz | 4(%3,3) |
| Lösemi | 2(%1,6) |
| Çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi | 2(%1,7) |
| Talasemi major | 1(%0,8) |
| Megaloblastik anemi | 1 (%0,8) |
| Kemoterapi sonrası derin anemi | 1(%0,8) |
| Sideroblastik anemi | 1(%0,8) |
| Toplam | 119(%100) |

Hastaların 3 ay içinde alınmış kontrol hemoglobin ortalaması 10,5±2(5,9-18,2) gr/dL idi, kontrol MCV değeri ortalaması 75,7 ±11,1 (49-103), kontrol ferritin değeri ortancası 43,2 [13,8-428,5] idi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların 3 ay içinde yapılan kontrol hematolojik parametreleri

| Hematolojik parametre | Ortalama ± SD Dağılımı |
|--|------------------------------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 10,5± 2 (5,9-18,2) |
| Hct (%) | 32,7±5,9 (11,7-53,7) |
| MCV (fl) | 75,7 ±11,1 (49-103) |
| MCH (Pg) | 24,5±4,4 (11,7-35,1) |
| MCHC(gr/dl) | 32,2±1,7 (23,6-38,7) |
| RDW % | 20,2±14,1 (11,4-157) |
| Hematolojik parametre | Ortanca [çeyrekler arası genişlik] |
| WBC (/uL) | 8550 [6337,5-11650] |
| Trombosit sayısı (x103/mm ³) | 321,5 [230,2-453] |
| Demir (µg/dL) | 36 [22-76] |
| TDBK (µg/dL) | 307 [177-428] |
| Ferritin ng/mL | 43,2 [13,8-428,5] |

Çalışmaya alınan hastalar pediatri servisinde ve pediatri yoğun bakımda yatan hastaları kapsadığından, 11 (%9,2) hasta derin anemi dışındaki sebeplerden exitus oldu. Exitus olan hastaların hepsi pediatri yoğun bakımda yatmaktaydı. Ölüm sebeplerine bakıldığında 5 (%4,2) hastada pnömoni, 2(%1,6) hastada sepsis, 1 (%0,8) hastada pnömotoraks, 1 (%0,8) hastada ağır dehidratasyon, 1 (%0,8) hastada kalp yetmezliği, 1 (%0,8) hastada subdural hemoraji saptandı.

4.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi

Demir eksikliği anemisi olan toplam 52 (%43,6) vaka olduğu tespit edildi. Bunun dışında ikincil tanı olarak, yani anemi tanısına eşlik eden 14 (%11,8) hastada demir eksikliği olduğu saptandı. Bu hastaların 2 (%3,8)'sinin 6 ay altında, 23 (%44,2)'ünün 6 ay 5 yaş arasında, 27 (%51,9)'sinin 5-18 yaş arasında olduğu

bulundu (Tablo 14). Bu hastaların 36 (%69,2)'sının erkek, 16 (%30,8)'sının kız cinsiyette olduğu tespit edildi. Derin anemili hastalarda demir eksikliği anemisi cinsiyet olarak değerlendirildiğinde erkeklerde ve yaş grubu olarak da 5-18 yaş arasında daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Demir eksikliği anemisi olan tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı

| Yaş grubu | n (%) |
|------------|------------|
| 6 ay altı | 2 (%3,8) |
| 6 ay-5 yaş | 23 (%44,2) |
| 5-18 yaş | 27 (%51,9) |

Demir eksikliği anemisi olan çocukların ailesel aylık geliri karşılaştırıldığında 40 (%76)'ında 1500 TL ve altında, 10 (%20,2)'unda 1500 TL üstünde idi. 2 (%3,8) ailenin aylık gelir bilgisine ulaşamadı.

Demir eksikliği anemili olguların hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; ortalama hemoglobin değeri $6,7 \pm 0,9$ (3,9-7,9) g/dL olarak bulundu (Tablo 17). Htc değeri; ortalama $23,9 \pm 5,3$ (15,8-56,6) % olarak bulundu (Tablo 17). MCV değeri ortalama $58,9 \pm 7,7$ (47-88) fL olarak bulundu (Tablo 17) Hastaların ortalama MCV değerine göre karşılaştırıldığında; 3 (%6)'ünde MCV normaldi ve 49 (%94)' unda MCV düşüklüğü görüldü.

Lökosit sayısı ortancası 7300 [5500-9875] /mm³ (Tablo 17). Trombosit sayısı; ortancası $360,5$ [233,7-492] $\times 10^3$ /mm³ olarak bulundu (Tablo 17). Hastalar ortalama trombosit değerine göre karşılaştırıldığında; 8 (%15,4) 'inde trombositopeni, 15 (%28,8)'inde trombositoz saptandı.

Ortalama MCH değeri; $17,3 \pm 3,5$ (11,7-28,1) pg olarak bulundu. Ortalama MCHC değeri; ortalama $28,7 \pm 1,99$ (23,6-33,1) % olarak bulundu. DEA grubunda MCH <24 pg olan hasta oranı 49 (%94) olarak bulundu. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) değeri; ortalama $19,9 \pm 3,9$ (13,00-35,2) olarak bulundu (Tablo 17).

Olguların hematolojik ve biyokimyasal değerlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde; TDBK ortancası 470 [370,7 -519,7] μ g/dL, serum demiri ortancası 16 [13,25-21,75] μ g/dL, ferritin ortancası 10 [3-21] μ g/L olarak bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Demir eksikliği anemili olguların laboratuvar değerleri

| Hematolojik parametre | Ortalama ± SD Dağılımı |
|--|------------------------------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 6,7± 0,9 (3,9-7,9) |
| Hct (%) | 23,9±5,3 (15,8-56,6) |
| MCV (fL) | 58,9 ±7,8 (47-88) |
| MCH (Pg) | 17,3±3,4 (11,7-28,1) |
| MCHC(gr/dl) | 28,7±1,9 (23,6-33,1) |
| RDW % | 19,9±3,9 (13-35,2) |
| Hematolojik parametre | Ortanca [çeyrekler arası genişlik] |
| WBC (/uL) | 7300 [5500-9875] |
| Trombosit sayısı (x103/mm ³) | 360,5 [233,7-492] |
| Demir (µ g/dL) | 16 [13,2-21,7] |
| TDBK (µ g/dL) | 470 [370,7-519,7] |
| Ferritin ng/mL | 10 [3-21] |

Demir eksikliği anemisi olan 27 (%51) olgunun gaitada gizli kan tahlili sonucuna ulaşılabildi. 4 (%7,6) olgunun gaitada gizli kanı pozitif, 23(%44,2) olgunun gaitada gizli kanı negatif bulundu. 22 (%42) olgunun anti endomisyum antikoru sonucuna ulaşılabildi, 1 (%1,9) olgunun anti- endomisyum antikoru pozitif, 21 (%40,3) olgunun anti-endomisyum antikoru negatif bulundu. 20 (%38,4) olgunun antigliadin IgA tahlilinin sonucuna ulaşıldı, 17 (%32,6) olgunun negatif, 3 (%5,7) olgunun pozitif, 7 (%13,4) olgunun antigliadin IgG sonucuna ulaşıldı, 4 (%7,6) olgunun antigliadin IgG sonucu negatif, 3 (%5,7) olguda pozitif bulundu. 3 (%5,7) olgunun gaitada H.pylori antijeni negatif bulundu. 6 (%11,5) olgunun doku transglutaminaz IgA tahlili değerlendirildi, 4 (%7,6) olguda negatif, 1 (%1,9) olguda sınırda +, 1 (%1,9) çöliak tanılı olguda da yüksek (109,9) bulundu. Bu olguların 1 (%1,9)'i çöliak hastası, diğer olgularda bu tanı bulunmadı.

Demir eksikliği anemisi olan hastaların şikayetleri değerlendirildiğinde, iştahsızlık şikayetine sahip olma açısından demir eksikliği ile diğer tanılar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,342). Demir eksikliği olanların 33 (%63,5)'ünde, diğer tanılara sahip hastaların 48 (%71,6)'inde iştahsızlık şikayeti mevcuttu. Demir

eksikliğinde çabuk yorulma 30 (%57,7), diğer tanılarda 46 (%68,7) oranında saptandı, her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,217$). Demir eksikliği anemisi olan hastaların 17 (%32,7)'sinde kilo kaybı vardı, demir eksikliği olmayan grupta 29 (%43,3) hastada kilo kaybı mevcuttu, her iki grup kıyaslandığında kilo kaybı bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,239$). Demir eksikliği anemisi olanlar ve olmayanlar parazit öyküsü bakımından kıyaslandığında, demir eksikliği anemisi olanların 2 (%3,8)'sinde, demir eksikliği anemisi olmayanların hiçbirinde parazit öyküsü yoktu. Parazit öyküsü, demir eksikliği olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Pika öyküsü, demir eksikliği anemisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,030$). Pika demir eksikliği olanlarda 7 (%13,5), diğer tanıli olgularda 2 (%3,0) oranında saptandı.

Ferritin düzeyi demir eksikliği anemisi olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). MCV değeri demir eksikliği anemisi olan hastaların 49 (%94,2)'unda, demir eksikliği anemisi olmayan hastaların 21 (%31,3)'inde 78 fL'nin altında olarak saptandı. MCV değeri 78 fL'nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olan hastalarda, olmayanlara göre daha fazla idi. Anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). RDW'nin 16'nın üstünde olduğu hastalar, demir eksikliği anemisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,001$). RDW'nin 16'nın üstünde olduğu hastaların sayısı demir eksikliği anemisi olan grupta 45 (%86,5), demir eksikliği olmayan grupta 30 (%44,8) idi. Hem RDW'nin 16'nın üstünde olduğu, hem MCV'nin 78'in altında olduğu hastaların sayısı, demir eksikliği anemisi olan grupta 45 (%86,5), demir eksikliği anemisi olmayan grupta 13(%19,4) idi. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda, diğer derin anemili hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).

Demir eksikliği olan hastalarda, Ferritin ile Hgb arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon olduğu ($r=0,457$, $p=0,001$), ferritin ile RDW arasında korelasyon olmadığı ($p=0,628$), ferritin ile beyaz küre arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon olduğu ($r=0,315$, $p=0,029$) saptandı.

Demir eksikliği derin anemili hastaların 5 (%9,6)'inde vitamin B12 eksikliği, 1(1,9)'inde folat eksikliği de ilave olduğu saptandı. Demir eksikliği anemisi olan hastaların 14 (%26,9)'ünde alım eksikliği saptandı. 10 (%19,2) olguda anormal uterin kanama saptandı, bu olguların 6'sı kanama bölümünde incelendi. 13 hastada

hem kanama hem demir eksikliği anemisi olduğu bulundu, bu hastalardan 6'sı kanama grubuna dahil edildi. Bu 6 hastanın 2'sinde von Willebrand hastalığı, 3'ünde menoraji saptandı. 1 (%1,9) kanamalı olguda özofagus varisleri, portal hipertansiyon, trombositopeni mevcuttu, gastroenterolojiden takipli bu olgunun acil kanama durumunda operasyonun planlandığı öğrenildi. Demir eksikliği anemisi grubunda, 1 (%1,9) olguda trombositopeni ve menoraji saptandı, hematoloji tarafından değerlendirilen bu olgunun, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon incelemesinin normal olduğu öğrenildi, hematolojide takip edilmekte olduğu söylendi. Demir eksikliği anemisi grubuna dahil edilen 4 (%7,6) menoraji olgusunun 1(%1,9)'i hematoloji tarafından normal olarak değerlendirildi, 4(%7,6) olguda da kadın doğum patolojisi saptanmadı, kombine oral kontraseptif önerildi. 1(%1,9) olgu, epistaksis ve derin anemi kulak burun boğaz polikliniğinden yönlendirildi, hematolojik ve koagülasyon parametreleri normal saptanan olguya eritrosit süpsansiyonu verildi. 7 (%13,4) olguda pika, 2 (%3,8) olguda parazit (1'inde blastocystis hominis), 1(%1,9) olguda invaginasyon operasyonu sonrası derin anemi saptandı.

Demir eksikliği olan hastaların 23 (%44,2)'ünde anemiye eşlik eden sistemik hastalık mevcuttu. 7 (%13,3) olguda pulmoner hastalıklar (bronşiolit, pnömoni, tbc), 6 (%11,5) olguda nörolojik hastalıklar (migren, epilepsi, hidrosefali, menenjit, serebral palsi, mental retardasyon), 5 (%9,6) olguda nefrolojik hastalıklar (böbrekte kist, pelviaktazi), 2 (%3,8) konjenital kalp hastalıkları (ASD ..), 2 (%3,8) olguda GIS kanaması, 1 (%1,9) Çöliak hastalığı saptandı (Tablo 18).

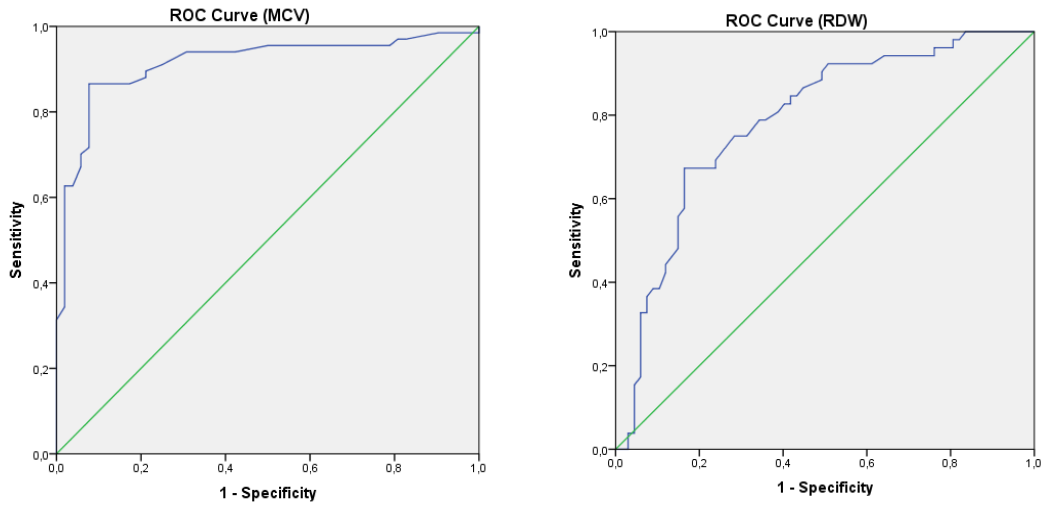
Tablo 18. Demir eksikliği anemili olgularda eşlik eden hastalıkların tanıları

| Eşlik eden hastalıklar | n (%) |
|--|-----------|
| Pulmoner hastalıklar (bronşiolit, pnömoni, tbc) | 7 (%13,3) |
| Nörolojik hastalıklar(migren, epilepsi, hidrosefali, menenjit, serebral palsi, Mental retardasyon) | 6 (%11,5) |
| Nefrolojik hastalıklar (böbrekte kist, pelviaktazi) | 5 (%9,6) |
| Vitamin B12 eksikliği | 5 (%9,6) |
| Konjenital kalp hastalıkları (ASD ..) | 2 (%3,8) |
| Cerrahi hastalıklar (GIS kanaması) | 2(%3,8) |
| Çöliak hastalığı | 1 (%1,9) |

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda MCV için ortalama değer 58,96 fL, RDW içinse 19,9 % olarak bulundu.

Olgular DEA olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. MCV demir eksikliğinde ortalama $58,96 \pm 7,8$ fL iken, demir eksikliği olmayan derin anemili hastalarda ortalama $81,1 \pm 14,4$ fL idi. RDW demir eksikliğinde ortalama $19,9 \pm 3,98$ % iken, demir eksikliği olmayan derin anemili hastalarda ortalama $16,89 \pm 6,48$ % idi. MCV değeri değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,001$). RDW değeri de her iki grupta anlamlı olarak farklı saptandı ($p = 0,004$).

Roc eğrisi ile MCV ve RDW için cut-off (kesim değeri) değerleri hesaplandı. Demir eksikliği tanısı için, MCV cut-off değeri $\leq 66,5$ (65 ve altı, AUC:0,913; $p < 0,001$) olması ve RDW için $\geq 17,9$ (17,9 ve üzeri, AUC:0,787; $p < 0,001$) olması kesim noktaları olarak belirlendi (Şekil 3). Buna göre derin anemili hastalarımızda DEA tanısı koymak için RDW'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %71,2 ve %74,6 olarak bulundu. Derin anemili olgularımızda DEA tanısı koymak için MCV'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %92,4 ve %86,6 olarak tespit edildi. RDW ve MCV birlikte değerlendirildiğinde ise duyarlılık %75,1 ve özgüllük %85 olarak tespit edildi. Sonuçlar yorumlandığında, RDW ve MCV'nin birlikte kullanılarak elde edilen duyarlılık sonuçlarının, tek başına RDW yüksekliği değerlendirildiğinde elde edilen duyarlılık sonucu ile uyumlu olduğu saptandı (Şekil 4).



Şekil 4. MCV ve RDW için ROC eğrileri

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda ferritin ortanca değeri 10 [3-21] ng/mL, demir eksikliği anemisi olmayan hastaların grubunda 170,5 [37,2-464,2]

ng/mL idi. Derin anemili hastalarda demir eksikliği anemisi olanlarda, olmayanlara göre ferritin daha düşüktü ($p<0,001$).

Derin anemili demir eksikliği anemisi olan hastaların tedavisinde 42 (%80)'ine eritrosit süspansiyonu verildi. Hastaların 3 ay içinde alınış kontrol hemoglobinin ortalaması $10,54\pm 1,92$ (5,9-14,19)'du. Derin anemili hastalarda demir eksikliği anemisi olan hastalarda exitus görülmedi.

4.2. Kronik Hastalık Anemili Olguların İncelenmesi

Kronik hastalık anemisi olan toplam 29 (%24,3) hasta tespit edildi. Kronik hastalık anemili olguların 17 (%58,6) 'sı erkek, 12 (%41,4)'ü kızdı. Olguların 3 (%10,3)'ü 6 ay altında, 20 (%69)'si 6 ay- 5 yaş, 6 (%20,7) 'sı 5 yaş üstünde bulundu. Yaş grubu karşılaştırıldığında kronik hastalık anemisinin 6 ay-5 yaş arasında daha sık olarak görüldüğü tespit edildi. Erkek cinsiyette de daha sık olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Kronik hastalık anemisi olan tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı

| Yaş grubu | n (%) |
|------------|----------|
| 6 ay altı | 3(%10,3) |
| 6 ay-5 yaş | 20(%69) |
| 5-18 yaş | 6(%20,7) |

Kronik hastalık anemili olguların hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Ortalama hemoglobin değeri; $6,6 \pm 1$ (3,7-7,9 g/dL) olarak bulundu. Ortalama (Htc) değeri; ortalama $22,3\pm 6,6$ (%11,7-52,7) olarak bulundu. MCV değeri; ortalama $83\pm 11,6$ (52-102 fl) olarak bulundu. Olguların 26 (%90)'sında MCV normal, 1 (%3,4)'inde MCV nin düşük olduğu görüldü. Trombosit sayısı; ortancası $232 [119-372] \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulundu. MCH değeri; ortalama 26 ± 5 (14,9-33,7) Pg olarak bulundu. MCH <24 pg olan hasta oranı %30 olarak bulundu. MCHC değeri; ortalama $31,3\pm 3,66$ (16,2-34,11 gr/dl) olarak bulundu. RDW değeri; ortalama $16,6\pm 7,7$ (9,00-54,1) olarak bulundu. RDW olguların 5(%17) 'inde artmış olarak bulundu. Lökosit sayısı; ortancası $9200 [5015-20900] /\text{mm}^3$ idi. (Tablo 20).

Vakaların biyokimyasal değerlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde; Serum demiri ortancası 54 [19,75-82,75] µg/dL, TDBK ortancası 167 [114,7-254,2] µg/dL, Ferritin ortancası 267,15 [124-426] µg/L bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Kronik hastalık anemili olguların hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar ortalama değerleri

| Hematolojik parametre | Ortalama ± SD Dağılımı |
|--|------------------------------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 6,6 ±1 (3,7-7,9) |
| Hct (%) | 22,2±6,6 (11,7-52,7) |
| MCV (fl) | 83 ±11,6 (52-102) |
| MCH (Pg) | 26±5 (14,9-33,7) |
| MCHC(gr/dl) | 31,3±3,6 (16,2-34,1) |
| RDW | 16,6±7,7 (9-54,1) |
| Hematolojik parametre | Ortanca [çeyrekler arası genişlik] |
| WBC (/µL) | 9200 [5015-20900] |
| Trombosit sayısı (x103/mm ³) | 232 [119-372] |
| Demir (µg/dL) | 54 [19,75-82,75] |
| TDBK (µg/dL) | 167 [114,7-254,2] |
| Ferritin ng/mL | 267,1 [124-426] |

Kronik hastalık anemili olgulara eşlik eden hastalıklar incelendiğinde; 3 (%10,3)'ünde malignite, 1 (%3,4)'inde hemofagositik sendrom, 1 (%3,4)'inde nöroblastoma, 1 (%3,4)'inde hepatoblastom, 1 (%3,4)'inde hidrosefali, menenjit, Dandy Walker sendromu, serebral palsy, 1 (%3,4)'inde SMA, 1 (%3,4)'inde Hirschprung hastalığı, 1 (%3,4)'inde polikistik böbrek hastalığı, 1 (%3,4)'inde sepsis, pnömoni, kalp yetmezliği, toplam 6 (%20,6) pnömoni, 1 (%6,9)'sinde hipotiroidi, 1 (%3,4)'inde sistemik lupus eritematozus, 1 (%1,9)'unda diabetik ketoasidoz, Wilcott Rallison Sendromu ve karaciğer yetmezliği, 1(%1,9)'inde mitokondrial hastalık, 1 (%3,4)'inde metakromatik lökodistrofi, 1 (%3,4)'inde Nieman Pick Hastalığı, 1 (%3,4)'inde kistik fibrosis olduğu saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Kronik hastalık anemili olgulara eşlik eden hastalıkların tanıları

| Eşlik eden hastalıklar | n (%) |
|--|-----------|
| Pulmoner hastalıklar(pnömoni, kistik fibrozis) | 7 (%24,1) |
| Nörolojik hastalıklar(hidrocefali ve menenjit ve Dandy Walker sendromu, serebral palsi, SMA) | 4 (%13,8) |
| Metabolik hastalıklar(mitokondrial hastalık, metokromatik lökodistrofi, Nieman pick hastalığı) | 3 (%10) |
| Malignite(nöroblastom, hepatoblastom, hemofagositik sendrom) | 3 (%10) |
| Endokrinolojik hastalıklar(hipotiroidi, diabetik ketoasidoz) | 2 (%6,9) |
| Polikistik böbrek hastalığı | 1 (%3,4) |
| Kalp yetmezliği | 1 (%3,4) |
| Cerrahi hastalıklar (hirsprung hastalığı ve hepatit A) | 1(%3,4) |

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda serum demir ortancası 16 [13,2-21,7] µg/dL iken, kronik hastalık anemisi olanlarda serum demir ortancası 54 [19,7-82,7] µg/dL idi. Serum ferritin düzeyinin ortancası demir eksikliği anemisi olan hastalarda 10 [3-21] ng/mL iken, kronik hastalık anemisi olan hastalarda 267,1 [124-426] ng/mL idi. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda MCV ortalaması 58,7 ±7,7 fL iken, kronik hastalık anemisi olanlarda MCV ortalaması 83 ±11,6 fL idi. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi kıyaslandığında, MCV, RDW, demir, ferritin değerlerinin her iki grupta anlamlı olarak farklı olduğu saptandı. Demir eksikliği anemisi olanlarda serum demir ve ferritin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,001). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda hemoglobin ortalaması 6,72± 0,9 gr/dL iken, kronik hastalık anemisi olan hastalarda 6,6± 1 gr/dL idi. Hemoglobin ortalaması değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0,797). Demir eksikliği anemisi grubunda vakaların 49 (%94,2)'sinde MCV <78 fl iken, KHA grubunda hastaların 7 (%24,1) 'inde MCV'in bu değer altına indiği tespit edildi, demir eksikliği anemisinde MCV düşüklüğü olan hasta oranı kronik hastalık anemisi olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu (p<0.001). MCH<27 pg olan hastalar, demir eksikliği anemisinde 50 (%96,2), kronik hastalık anemisinde 12 (%41,4) oranında saptandı.

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda, MCH 27 pg'in altında hastalar kronik hastalık anemisi olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$). Serum demir düzeyi 59 ug/dL altında olan hastaların sayısı, demir eksikliği anemisi grubunda 51 (%98,1) idi, kronik hastalık anemisi grubunda ise 15 (%53,6) idi. Serum ferritin düzeyi, 220 ng/mL'in altında olan olguların demir eksikliği anemisi %100 oranında, kronik hastalık anemisinde ise %42,3 oranında olduğu saptandı.

Serum demir ve ferritini, demir eksikliği anemisinde, kronik hastalık anemisine göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Kronik hastalık anemisi olan ağır anemili hastalarda, 17 (%58,6) hastada, RDW %11-16, 1 (%3,4) hastada %11'in altında, 11 (%37,9) hastada %16'nın üstünde olarak saptandı. RDW değeri demir eksikliği olan hastalarda ortalama $19,9\pm 3,9$ iken, kronik hastalık anemisi olan hastalarda ortalama $16,6\pm 7,7$ idi. RDW değerleri kıyaslandığında demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan hastalarda anlamlı fark olduğu ortaya çıktı ($p<0,015$).

Kronik hastalık anemisi olup aynı zamanda demir eksikliği olan 6 hasta saptandı, bu hastalarda RDW ortalama $15,2\pm 2,45$ (12,1-18,3) %, ferritin ortancası 216,5 [124,7-347,5] ng/mL olarak bulundu.

Kronik hastalık anemisi olan olguların tedavisinde 22(%75)'ine kan transfüzyonu uygulandı, 7 (%24) hastaya kan transfüzyonu yapılmadı. Kronik hastalık anemisi olan hastaların üç ay içindeki kontrol hemoglobin ortalamaları $10,20\pm 1,65$ (7,47-14,4) bulundu.

4.3. Kanamalı Olguların Değerlendirilmesi

Kanama nedeniyle derin anemisi olan toplam 21 (%17,6) hasta tespit edildi. Kanamalı olguların 8 (%38)'i erkek, 13 (%61,9)'ü kızdı. Derin anemisi olan kanamalı hastaların şikayetleri incelendiğinde 16 (%55,2)'sında iştahsızlık, 20 (%69)'sinde çabuk yorulma, 12 (%41,4)'sinde kilo kaybı şikayeti mevcuttu. Hiçbir hastada parazit öyküsü yoktu.

21 olgunun 10 (%47,6)'unda anormal uterin kanama, 5 (%23,8)'inde gastrointestinal kanama, 4(%19)'ünde travma, 1 (%4,7)'inde eklem içi kanama, 1 (%4,7) olguda operasyon sonrası derin anemi saptandı. 10 (%47,6) anormal uterin kanamalı olgunun 2 (%9,5)'sinde von willebrand hastalığı, 1 (%4,7)'inde demir

eksikliği ve trombositopeni, 7 (%33,3)'sinde disfonksiyonel uterin kanama görüldü. Bu 7 olgunun 2(%9,5)'si hematoloji tarafından normal değerlendirilmiş, kadın doğum kliniğinde kombine oral kontraseptif başlanmıştı. 1 (%4,7) olgunun koagülasyon değerleri normal olup, jinekoloji bölümünde kombine oral kontraseptif başlandı, menstrasyon kanamasının miktarında azalma olduğu görüldü. 4(%19) menoraji olgusuna ulaşamadığı için etyoloji aydınlatılmadı. 5 (%23,8) gastrointestinal kanama olgusunun 1(%4,7)'inde midede ülser ve ince bağırsakta ülser, 1(%4,7)'inde tekrarlayan ağrı kesici alımına bağlı mide kanaması, 1(%4,7)'inde tekrarlayan mide kanaması, 1(%4,7)'inde hidrosefali, menenjit, mide kanaması, 1(%4,7)'inde özofagus varisleri, portal hipertansiyon ve trombositopeni mevcuttu. 4(%19)'ünde travma olgusunun 1(%4,7)'inde sol renal hematoma, 1(%4,7)'inde subklavian arter kanaması, 1(%4,7)'inde subdural hematoma, 1(%4,7)'inde intrakranial kanama olduğu tespit edildi. Eklem içi kanaması olan 1(%4,7) olguda Hemofili A tanısı mevcuttu. 1(%4,7) olguda da trakeoözofageal fistül onarımı ameliyatı sonrasında derin anemi gelişti. 1 (%4,7)'inde de ileostomi yerinden kanama sonrası derin anemi saptandı.

Olguların hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Ortalama hemoglobin değeri; $6,5 \pm 1,2$ (3,3-7,9 g/dL) olarak bulundu. Ortalama (Htc) değeri; ortalama $24,4 \pm 12,7$ (12,8-79) % olarak bulundu. MCV değeri; ortalama $74,8 \pm 16,6$ (23,7-97,9) fL olarak bulundu. RDW değeri; ortalama $17,5 \pm 6,1$ (11,5-42,7) % olarak bulundu. Lökosit sayısı; ortancası 7700 [6500-10050] /mm³ idi. (Tablo 22).

Tablo 22. Kanamalı olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri

| Hematolojik parametre | Ortalama \pm SD Dağılımı |
|-----------------------|---|
| Hemoglobin (g/dL) | $6,5 \pm 1,2$ (3,3-7,9) |
| Hct (%) | $24,4 \pm 12,7$ (%12,8-79) |
| MCV (fL) | $74,8 \pm 16,6$ (23,7-97,9) |
| RDW | $17,5 \pm 6,1$ (11,5-42,7) |
| | Ortanca [çeyrekler arası genişlik] |
| WBC (/ μ L) | 7700 [6500-10050] |

Tablo 23. Tüm derin anemili olguların ayırıcı tanılarına göre değerlendirilmesi

| Özellik | DEA | KHA | Kanama | Hemolitik anemi | Lösemi | Hereditör sferositoz | Sideroblastik anemi | Çocukluk çağının geçici eritroblastpenisi | Total |
|---------------------------|--------------|--------------|------------|-----------------|-------------|----------------------|---------------------|---|-------|
| Metabolik, endokrin hast. | 1 (%4,3) | 9 (%31) | - | 1 (%33,3) | - | - | - | - | 11 |
| Nörolojik hast. | 6 (%26,1) | 4 (%13,8) | 4 (%50) | - | - | - | - | - | 14 |
| Pulmoner hast. | 7 (%30,4) | 7 (%24,1) | - | - | - | 1 (%100) | - | 2 (%100) | 17 |
| Sepsis | 2 (%8,7) | 3(%10,3) | - | 1 (%33,3) | - | - | 1 (%100) | - | 7 |
| Malignite | - | 4(%13,7) | - | - | 2 (%100) | - | - | - | 6 |
| Nefrolojik hast. | 2 (%8,7) | 2(%6,9) | 1(%12,5) | 1 (%33,3) | - | - | - | - | 6 |
| Cerrahi hast. | 2 (%8,7) | 1 (%3,4) | 2 (%25) | - | - | - | - | - | 5 |
| Kardiak has. | 3(%13) | 1(%3,4) | - | - | - | - | - | - | 4 |
| Kanama diatezi | - | - | 2 (%6,8) | - | - | - | - | - | 2 |
| Total | 23 | 29 | 8 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 72 |

*** 72 hastada anemi tanısına eşlik eden sistemik hastalık olduğundan, toplam değeri 72 oldu.

Hemolitik anemi grubunda 4 (%80) olguda hemolitik üremik sendrom, 1(%20) olguda trombotik trombositopenik purpura saptandı. Hemolitik üremik sendromlu hastaların 4'üne diyaliz uygulandı. 1 hastaya diyaliz uygulanmadan böbrek fonksiyon testleri normal değerlere ulaştı.

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan 2.5 yaşındaki bir olgu ilerleyen yıllarda eksitus oldu. Diğer olgu ise 1 yaş 10 aylıkken tanı almış olup, iyi prognozlu, kemik iliği transplantasyonu gerekmeyen akut lenfoblastik lösemi tipinde olduğu saptandı.

Talasemi majör tanılı 4,5 yaşındaki kız olgunun, 21 günde bir eritrosit süspansiyonu aldığı ve bu olguya kemik iliği transplantasyonu planlandığı öğrenildi.

4.4. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular ile 6 gr/dL ve üstündeki olguların karşılaştırılması

Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki hasta sayısı 32 (%26), hemoglobin değeri 6 gr/dL ve üstünde olan hastaların sayısı 87 (%74) idi.

Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki hastaların (1.grup) 13 (%26,5)'ü erkek, 19(%27,1)'u kız cinsiyette idi. Hemoglobin değeri 6 gr/dL ve üstündeki hastaların (2.grup) 36 (%73,5)'sı erkek idi, 51(%72,9)'i kızdı. Bu oranlar benzer olarak bulundu. Cinsiyetler kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,941).

1.grupta 6 ay altında 3(%9,4), 2.grupta 2 (%2,3) hasta saptandı. 6 ay ile 5 yaş arasındaki hasta sayısı 1.grupta 14 (%43,8), 2.grupta 47 (%54) idi ve 5 yaş üzerindeki hasta sayısı 1.grupta 15 (%46,9), 2.grupta 38 (%43,7) olgu saptandı (Tablo 24). Her iki grupta yaş gruplarına göre dağılım oranları benzer bulundu (p=0,228).

Tablo 24. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular ile 6 gr/dL üstünde olan olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması

| Yaş grubu | Hemoglobin düzeyi 6 gr/dL'nin altındaki olguların (%) 1. grup | Hemoglobin düzeyi 6 gr/dL ve üstündeki olgular n(%) 2. grup |
|------------|---|---|
| 6 ay altı | 3(%9,4) | 2 (%2,3) |
| 6 ay-5 yaş | 14 (%43,8) | 47 (%54) |
| 5-18 yaş | 15(%46,9) | 38 (%43,7) |
| Toplam | 32 (%26) | 87(%74) |

1. grupta 9 (%28,1), 2.grupta 28 (%32,2) hastanın ailesinde hastalık öyküsü mevcuttu. Her iki grupta ailede hastalık bulunma oranları benzerdi (p=0,671).

1. grupta 7 (%21,9). 2 grupta 22 (%25,3) hastada kanama öyküsü mevcuttu. Bu oranlar benzer bulundu (p=0,701).

Anemiye sebep olan hastalıklar kıyaslandığında, 1.grupta hastaların 13 (%40,6)'ünde demir eksikliği anemisi, 6 (%18,8)'sında kronik hastalık anemisi,

6(%18,8)'sında kanama, 3 (%9,3)'sinde herediter sferositoz, 1(%3,1)'inde otoimmün hemolitik anemi, 1 (%3,1)'inde lösemi, 1 (%3,1)'inde talasemi majör, 1 (%3,1)'inde talasemi majör, 1 (%3,1)'inde lösemi, 1 (%3,1)'inde çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi olduğu saptandı. 2. grupta ise hastaların 39 (%44,8)'unda demir eksikliği anemisi, 23 (%26,4)'ünde kronik hastalık anemisi, 15 (%17,2)'inde kanama, 4 (%4,6)'ünde otoimmün hemolitik anemi, 2 (%2,3)'sinde lösemi, 1(%1,1)'inde herediter sferositoz, 1(%1,1)'inde sideroblastik anemi, 1(%1,1)'inde megaloblastik anemi, 1 (%1,1)'inde çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi olduğu saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. Hemogloblin değeri 6 gr/dL'nin altındaki ve 6 gr /dL ve üstündeki olgularda anemi tanılarının dağılımı

| | Hemogloblin değeri 6 gr/dL'nin altındaki hastaların sayısı n(%) 1. grup | Hemogloblin değeri 6 gr/dL ve üstündeki hastaların sayısı n(%) 2. grup |
|--|--|---|
| Demir eksikliği anemisi | 13 (%40,6) | 39 (%44,8) |
| Kronik Hastalık Anemisi | 6 (%18,8) | 23 (%26,4) |
| Kanama | 6 (%18,8) | 15 (%17,2) |
| Herediter sferositoz | 3 (%9,3) | 1(%1,1) |
| Hemolitik anemi | 1 (%3,1) | 4(%4,6) |
| Lösemi | 1 (%3,1) | 2(%2,3) |
| Talasemi Major | 1 (%3,1) | - |
| Sideroblastik Anemi | - | 1 (%1,1) |
| Vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi | - | 1 (%1,1) |
| Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi | 1 (%3,1) | 1 (%1,1) |
| Toplam | 32 (%100) | 87 (%100) |

Her iki grup sistemik hastalıklar açısından kıyaslandı. 1.grupta 4 (%25) hastada nörolojik hastalık, 4 (%12,5) hastada pulmoner hastalık, 1 (%6,2) hastada sepsis, 1(%6,2) hastada nefrolojik hastalık, 1 (%6,2) hastada kardiyak hastalık mevcuttu. 2. grupta ise hastaların 10 (%17,8)'inde metabolik veya endokrin hastalık,

10 (%17,8)'unda nörolojik hastalık, 13(%23,2)'ünde pulmoner hastalık, 5(%8,9)'inde cerrahi hastalık, 6(%10,7)'sında sepsis, 5(%8,9)'inde nefrolojik hastalıklar, 3(%5,3)'ünde kardiyak hastalık, 3(%3,5)'sinde malignite, 1(%1,7)'inde kanama bozukluğu saptandı (Tablo 24). Hemoglobün değeri 6 gr/dL'nin altında ve üstünde olan hastalarda sistemik hastalıkların dağılımları incelendiğinde, Hemoglobün değeri 6 gr/dL'nin altındaki hastaların 16 (%50), 6 gr/dL'nin üstündeki hastaların 56 (%60)'ında altta yatan sistemik hastalık olduğu görüldü, bu sonuçlar benzerdi (Tablo 26).

Tablo 26. Hemoglobün değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular ile 6 gr/dL ve üstünde olan olgularda sistemik hastalıkların dağılımı

| | Hemoglobün değeri 6 gr/dL'nin altındaki hastaların sayısı n(%) (1. grup) | Hemoglobün değeri 6 gr/dL ve üstündeki hastaların sayısı n(%) (2. grup) |
|---|---|--|
| Pulmoner Hastalıklar (pnömoni, tbc, bronşiolit, kistik fibrozis) | 4 (%25) | 13 (%23,2) |
| Metabolik veya endokrin hast. (hipotiroidi, boy kısalığı, diabetik ketoasidoz) | 1 (%6,2) | 10 (%17,8) |
| Nörolojik Hastalıklar (hidrosefali şunt, menenjit, serebral palsi, epilepsi, migren) | 4 (%25) | 10 (%17,8) |
| Sepsis | 1 (%6,2) | 6 (%10,7) |
| Cerrahi Hastalıklar (Meckel divertikülü, GIS kanama, Hirschprung hastalığı, | - | 5 (%8,9) |
| Nefrolojik Hastalıklar(akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, HÜS, pelviyektazi, böbrekte kist) | 1 (%6,2) | 5 (%8,9) |
| Kalp hastalıkları(ASD, kalp yetmezliği) | 1 (%6,2) | 3 (%5,3) |
| Malignite(hepatoblastom, hemofagositik sendrom, lenfoma) | 3 (%18) | 3 (%5,3) |
| Kanama bozuklukları(von Willebrand hastalığı) | 1 (%6,2) | 1 (%1,7) |
| Toplam | 16 (%50) | 56 (%64) |

Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki(1. grup) ve 6 gr/dL ve üstündeki (2.grup) hastalar hematolojik laboratuvar değerlerine göre kıyaslandığında, her iki grup arasında MCV, MCH, RDW, MCHC, beyaz küre, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 25). Her iki grup arasında platelet düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi, 2.gruptaki hastaların platelet düzeyleri 1. gruptaki hastalara göre daha yüksekti (p=0,037) (Tablo 27).

Tablo 27. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki olgular (1. grup) ile 6 gr/dL ve üstündeki olguların (2.grup) hematolojik laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| | (1. grup) Ortalama ± SD | (2.grup) Ortalama ± SD | p değeri |
|--------------------|--|---|-----------------|
| MCV (fl) | 72,7 ±15,5 | 70,9 ±16,3 | 0,586 |
| MCH (Pg) | 21,9±7,7 | 22,6±6,4 | 0,656 |
| MCHC(gr/dl) | 39,6±1,7 | 30,8±2,8 | 0,263 |
| RDW | 20,2±14,1 | 17,9±5,6 | 0,416 |

| | (1. grup) Ortanca [çeyrekler arası genişlik] | (2.grup) Ortanca [çeyrekler arası genişlik] | p değeri |
|---|---|--|-----------------|
| WBC (/L) | 7550 [4600-11475] | 7700 [5800-12000] | 0,519 |
| Trombosit sayısı (x103/mm³) | 198 [82,2-381,5] | 303 [185-430] | 0,037 |
| Demir (µg/dL) | 22 [14-66] | 18 [13-48,25] | 0,250 |
| Demir bağlama kapasitesi (µg/dL) | 309 [166-497] | 323 [164-464,25] | 0,643 |
| Ferritin ng/mL | 15,4 [7,15-156,8] | 40,4 [10-276] | 0,286 |

5. TARTIŞMA

Derin anemi, dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmekte olan çocuklarda, derin anemi, nadir rastlanmayan bir durumdur (7). İnfeksiyonlar, malnütrisyon, fakirlik ve bunlara ek olarak sağlık hizmetlerinden faydalanma olanağının az olması gibi sosyoekonomik faktörler, derin aneminin sıklığını etkilemektedir (7).

Derin anemi prevalansı, Afrika Ülkeleri hariç tüm dünyada %2,5'dan azdır (11). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre derin anemi hemoglobin sınırı 6 ay 5 yaş arası çocuklar için 7 gr/dL, 5-18 yaş arasındaki çocuklar için 8 gr/dL'dir (11). Bizim çalışmamızda da Dünya Sağlık Örgütü'nün en son olarak 2011 yılında yayınladığı derin anemi kriterleri cutoff değer olarak alındı.

Bizim çalışmamızda 119 derin anemili olgu ele alındı. Anemi ayırıcı tanısına göre hastalar değerlendirildiğinde; 52 (%43,7)'sinde demir eksikliği anemisi, 29 (%24,4)'unda kronik hastalık anemisi, 21 (%17,6)'inde kanama, 5 (%4,2)'inde hemolitik anemi, 2 (%1,7)'sinde lösemi, 4 (%3,3)'ünde herediter sferositoz, 2 (%1,7)'sinde çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi 1 (%0,8)'inde talasemi major, 1 (%0,8) 'inde sideroblastik anemi, 1 (%0,8)'inde megaloblastik anemi, 1 (%0,8)'inde de kemoterapi sonrası derin anemi olduğu tespit edildi. 6 ay- 5 yaş arasında derin anemi sıklığı oransal olarak, diğer yaş gruplarına göre daha fazlaydı. Çalışmamıza 3 ay üstündeki bebekler alındığından, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve pirüvat kinaz eksikliği saptanmadı.

Ülkemizde Doğu Anadolu'daki Elazığ ilinde 1994 yılında, 0-18 yaş grubunda yapılan bir çalışmada 138 derin anemili çocuk incelenmiş, bunların 50 (%36,2)'sinde demir eksikliği anemisi, 41 (%29,7)'inde malign hastalıklar, 17 (%12,3)'sinde hemolitik anemi, 12 (%8,7)'sinde kanama bozuklukları, 9 (%6,5) hastada aplastik anemi saptanmıştır. Bu çalışmada, hemoglobin 7 gr/dL ve hemotokrit düzeyi %20 altında olan 0-13 yaş arasındaki hastalar derin anemi tanısı ile değerlendirilmişlerdir. (48).

Elazığ ilindeki çalışmada demir eksikliği anemisi ilk sırada olmak üzere malign hastalıklar ve hemolitik anemi derin aneminin başta gelen sebepleri olarak saptanmışken, bizim çalışmamızda derin aneminin en sık nedeninin demir eksikliği

anemisi, ve bunu takip eden kronik hastalık anemisi ve kanama nedenlerinin olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda oransal olarak 6 ay-5 yaş arası çocuklarda diğer yaş gruplarına göre derin anemi daha fazlayken, Elazığ ilindeki çalışmada 0-2 yaş arasındaki derin anemi dağılımı oransal olarak daha fazla bulunmuştur (48).

Erzurum ilinde 2005 yılında yapılan bir çalışmada 6 ay- 6 yaş arasındaki 148 derin anemili olgu incelenmiştir. Bu olguların 46 (%44,5) hastada demir eksikliği anemisi, 46 (%31) hastada inflamasyon anemisi, 2 (%1,3) hastada beta talasemi taşıyıcılığı olduğu saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi olan hastalar incelendiğinde, sosyoekonomik durum ile hemoglobin seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (49). Bizim çalışmamızdaki demir eksikliği anemisi olan hastaların aile aylık gelirinin çoğunluğunun 1500 TL altında olması, Erzurum İlinde yapılan çalışmadan farklı olarak, sosyoekonomik düzeyin demir eksikliği ve derin anemide rolünün olduğunu gösterilmiştir. Benzer sosyoekonomik faktörlerin olması ve sosyoekonomik faktörlerin düşüklüğü, demir eksikliği anemisi ve derin anemiye yol açar.

İstanbul ilinde 2014 yılında yapılan çalışmada, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Kliniğinde yatan, derin anemisi (Hb<7 gr/dL) ve demir eksikliği anemisi tanısı alan 28 olgu değerlendirilmiştir. Olguların yaş dağılımı 4 ile 18 yaş arasında olup ortalama 13,25±4,68 yaş olarak saptanmıştır. Toplam 28 olgunun 15 (%53,5)'i kız, 13 (%46,5)'u erkek olmakla beraber, olguların 21 (%75)'inin adolesan yaş grubunda (11-18 yaş) olduğu bulunmuştur. Adolesan yaş grubundaki hastaların 9 (%42,8)'u kanama ile başvurmuş, 5 olguda üst gastrointestinal kanama, 3 olguda menometroraji, 1 olguda da epistaksis saptanmıştır. Derin demir eksikliği anemisi olan olguların tümünde belirgin cilt solukluğu ve halsizlik tespit edilmiştir. Gastrointestinal sistem kanaması olan 5 hastanın 4'ünde Helicobacter pylori pozitifliği teşhis edilmiştir. Olguların 13 (%46,4)'üne eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapılmıştır. Bu çalışmada, adolesan öncesi dönem çocuklarında, kız ve erkek çocuklarında dağılım benzer bulunmakla beraber, adolesan dönemindeki çocuklarda kız cinsiyet baskınlık göstermiştir (50). Demir eksikliğine bağlı derin aneminin özellikle adolesan grubunda görülmesi, bunun yarısından azının kanama ile ilişkilendirilmesi ve hastaların tümünde kırmızı et tüketiminin azlığı besinsel yetersizliği düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında yaş grupları birbirine uymaktadır, fakat demir eksikliği olan derin anemili hastalarımızın etyolojisinde kanama ön planda saptanmadı.

Hindistan'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada adolesanlarda derin anemi etyolojisi araştırılmış, en sık demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Bunun yanında megaloblastik anemi, aplastik anemi, malaria, kılkurdu enfeksiyonları, HIV enfeksiyonu ve orak hücreli anemi, adolesanlarda sık rastlanılan derin anemi nedenleri olarak saptanmıştır, ancak bu hastalıkların yüzdeleri belirtilmemiştir. (51). Bu çalışmada Delhi'deki derin anemili adolesanların %14,4'ünde cobalamin eksikliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi sık olsa da, 1(%0,8) hastada megaloblastik anemi görüldü. Fakat demir eksikliği anemisi olan hastaların %9,6'sında vitamin B12 eksikliği, %1,9'unda folat eksikliği saptandı. Vitamin B12 eksikliği ve megaloblastik aneminin de, derin aneminin başlıca sebeplerinden olduğu görülmektedir..

2011 yılında Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada, 40 derin anemisi olan hasta incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $12\pm 2,5$ yaş ve ortalama hemoglobin değeri $3,6\pm 1,4$ gr/dL idi. Bu hastaların tanıları değerlendirildiğinde en sık megaloblastik anemi (%42,5) bunu takip eden aplastik anemi (%27,5), ve demir eksikliği anemisi (%15) saptandı. Demir eksikliği anemisi çocuklarda en sık rastlanan anemi tipi olsa da, megaloblastik anemi ve aplastik anemi tanılarını atlamamak gerektiği bu makalede vurgulanmıştır. Hindistan'da yapılan bu çalışmada etyolojinin farklı olduğu görüldü (52). Hindistan'daki derin aneminin en sık nedeni Vitamin B12 eksikliğidir, hayvansal protein alımının yetersizliğine bağlı vitamin B12 vitamin eksikliği yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda B12 vitamin eksikliğinin daha az olmasının nedeni, et tüketiminin daha fazla olmasıdır.

2004 yılında Afrika'da Mali bölgesinde yapılan bir çalışmada, derin anemili çocuklarda derin anemi insidansını azaltmada, malaria enfeksiyonunun kontrol altına alınmasının önemine değinilmiş ve orta ve ağır aneminin tamamının 3,2 yaş altındaki çocuklarda görüldüğü saptanmıştır (53) Afrika'da derin aneminin en sık nedeni sıtmadır. 2002 yılında Tanzania'da yapılan bir çalışmaya 216 tane 2-59 ay arasındaki olgu dahil edilmiştir. En önemli derin anemi nedeni Plasmodium Falciparum

enfeksiyonu olmakla beraber malnütrisyon ve en yakın hastaneden 10 km uzakta yaşamak derin anemi ile ilişkili bulunmaktadır (54)

2014 yılında Hindistan yapılan bir çalışmaya 69440 erişkin ve çocuklar hasta dahil edilmiştir. Hemogloblin konsantrasyonu, 6-30 ay arasındaki çocuklarda en düşük oranda saptanmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi, WHO'nun derin anemi kriterleri cutoff değer olarak alınmıştır. Bu çalışmada hafif ve orta derecede aneminin en sık 10 yaşının altında olan çocuklarda görüldüğü belirlenmiş, orta derecede anemi prevalansının 1-2 yaşlarındaki çocuklarda görüldüğü saptanmıştır. Hem erkek hem kız çocuklar, prepubertal dönemde hemogloblin düzeyinde hızlı bir yükselme göstermişlerdir. Puberteden sonra, anemi prevalansı incelendiğinde %50'si kadınlarda sık görülmüştür. Erkeklerde pubertede aneminin pik yaptığı, ve yaş arttıkça hafif, orta ve ağır anemi insidansının artış yaptığı saptanmıştır. Bu çalışmadaki genel popülasyona bakıldığında, mikrositik aneminin en sık çocuklarda ve kadınlarda olduğu saptanmıştır. Bu çalışma boyunca hemogloblin ortalamasında bir artış görülemediği. Bu çalışmada 24 aydan küçük çocuklarda demir supplementasyonunun takip ve kayıt edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada en sık mikrositer ve demir eksikliği anemisinin görülmesi, aneminin temel sebebinin demir eksikliği anemisi olduğuna ışık tutmuştur(55).

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, Dünya'da ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye derin aneminin etyolojisinin farklılık gösterdiğini görmekteyiz. Gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği anemisi en sık derin anemi sebebi olsa da, aplastik anemi, megaloblastik anemi ve endemik olduğu ülkelere HIV ve malaria enfeksiyonları da derin anemi etyolojisinde önemli yer tutmaktadır.

Demir eksikliği anemisi, dünyada çocuklardaki aneminin en sık sebebidir. Demir eksikliği, gelişme için artmış olan demir ihtiyacının karşılanamaması nedeniyle çocukluk döneminde sık görülür. Mamalara yapılan demir takviyesi ve süt çocuklarında inek sütü kullanımının kısıtlanması ile 1970 yılından bu yana demir eksikliği anemisinin sıklığı azalmıştır. Demir supplementasyonu, kurşun zehirlenmesini ve onun zararlı etkilerini azaltır. Süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisinin, kognitif ve motor fonksiyonlarda defisit oluşumuna neden olduğu kanıtlanmış olup bu çalışmalar demir eksikliği tedavisinin önemini ortaya çıkarmaktadır (56).

Bizim çalışmamızda 52 (%43,6) derin demir eksikliği anemisi olan hastaların, 2 (%3,8)'sinin 6 ay altında, 23 (%44,2)'ünün 6 ay 5 yaş arasında, 27 (%51,9)'sinin 5-18 yaş arasında olduğu bulundu. Bu hastaların 36 (%69,2)'sının erkek, 16 (%30,8)'sının kız cinsiyette olduğu tespit edildi. Derin anemili hastalarda demir eksikliği anemisi cinsiyet olarak değerlendirildiğinde erkeklerde ve yaş grubu olarak da 5-18 yaş arasında daha fazla olduğu tespit edildi. 42(%80) derin demir eksikliği anemisi olan olguya kan transfüzyonu uygulandı.

İstanbul ilinde yapılan çalışmada, derin anemili adolesanlarda kanama etyolojisinin önemi vurgulanmıştır. (50).

Çalışmamızda derin anemili olgular, demir eksikliği anemisi olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrıldı, demir eksikliği anemisi olan çocuklarda olmayanlara göre pika ($p=0,03$) ve parazit enfeksiyonu ($p<0,05$), anlamlı olarak yüksek oranda saptandı.

Derin anemili olgular DEA olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı ve MCV, RDW için ROC eğrisi hesaplandı, adı geçen parametreler için cut-off (kesin değer) değerleri hesaplandı. Demir eksikliği tanısı için, MCV cut-off değeri $\leq 66,5$ (65 ve altı, AUC:0,913; $p<0,001$) olması ve RDW için $\geq 17,9$ (17,9 ve üzeri, AUC:0,787; $p<0,001$) olması kesim noktaları olarak belirlenmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde, MCV için ortalama değer 71,4 fL, RDW için ortalama değer 18,2% bulundu. Derin anemi hastalarında DEA tanısı koymak için MCV'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile %92,4 ile %86,6 olarak tespit edildi, RDW'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %71,2 ile %71,6 olarak bulundu. RDW ve MCV birlikte değerlendirildiğinde ise duyarlılık %75,1, özgüllük %85 olarak tespit edildi. Sonuçlar yorumlandığında, RDW ve MCV'nin birlikte kullanılarak elde edilen duyarlılık sonuçlarının, tek başına RDW yüksekliği ile elde edilen duyarlılık sonuçlarıyla birebir uyumlu olduğu tespit edildi. Sonuçlarımız, RDW'nin özgüllük ve duyarlılığı açısından Keskin ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar vermekteydi (57). Bundan hareketle, RDW yüksekliği olan olgularda, profilaktik dozda demir replasmanı yapılabilir. RDW'nin aneminin başlamadığı erken evre demir eksikliğinin güvenilir göstergesi bir olduğu bilinmektedir. RDW yüksekliği olan hastalarda demir replasmanının derin anemi oluşmasını önleyeceği sonucuna vardık. Ailenin tedaviye uyumu sorgulanmalı, beta talasemi gibi hemolitik

anemilerin sık görüldüğü de düşünülerek bir ayın sonunda tedaviye yeterli yanıt alınamazsa, ayırıcı tanı testleri uygulanmalıdır.

Amerika Birleşik Devletlerinde Philadelphia'da 1999 yılında yapılan bir çalışmada, 55 derin anemisi ve demir eksikliği anemisi olan hasta incelenmiştir. 23 (%45) hastada derin anemi tanısı, sağlıklı çocuk muayenesi esnasında tesadüfen konmuştur. Geriye kalan 28 hastada solgunluk, halsizlik ve anemi ile ilgili diğer semptomlar olduğu görüldü. Sadece 9 hastanın düzenli et tüketiminin olduğu saptandı. Bu hastaların 42 (%76)'sı yatırılarak tedavi görmüş, 13 (%24)'ü ayaktan tedavi görmüştür. Yatırılarak ve ayaktan tedavi gören hastaların ortalama hemoglobin değerlerinin benzer olduğu bu çalışmada tedavide demir tedavisi 6 mgr/kg/gün olarak verilmiş ve bu hastalarda süt alımı kısıtlanmış veya kaldırılmıştır (58). 8 hastaya eritrosit süspansiyonu verilmiş, bu hastalarda konjestif kalp yetmezliği bulguları saptanmıştır. Yapılan takiplerde 30 hastanın hemoglobin düzeyinin 10 gr/dL üstünde olduğu, 6 hastanın hemoglobin düzeyinin 8,7 ve 9,9 gr/dL arasında olduğu, ve devam eden demir replasman tedavisi ile 3 hastanın normal hemoglobin seviyesine ulaştığı görüldü. Bu çalışmada, derin anemili hastaların büyük kısmının tesadüfen tanı aldığı semptomu olmayan derin anemili hastaların ayaktan demir tedavisi ile başarılı olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliği önlenebilir olduğundan, bunu tedavi etmek önemlidir (58).

2014 yılında Amerika'da bir çalışmada, derin anemisi ve demir eksikliği anemisi olan, yaş olarak 13-36 ay arasındaki 64 hasta ele alınmıştır. Bu çalışmada derin anemi için cut off hemoglobin düzeyi 9 gr/dL altı kabul edilmiş. Hemoglobin ortalaması 6 gr/dL, MCV ortalaması 54 fL olarak bulunmuştur. Halsizlik, iştahsızlık ve pika sırasıyla %43, %29 ve %22 hastada görülmüştür. Ortalama tanı yaşı 20 ay olarak bulunmuş, kız ve erkek cinsiyette eşit oranda saptanmıştır. Bu hastaların 53 (%78)'ünün öyküsünde prematürite saptanmıştır. Bu çalışmada hemoglobin düzeyi ile yaş grubu arasında anlamlı bağlantı olduğu ve hemoglobin düzeyi ile günlük süt tüketimi ve ağırlık persantili arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Aşırı süt tüketiminin görüldüğü 15-36 aylar arasında, demirden zengin yiyeceklerle beslenme olmadığında, demir depolarında boşalma olabileceği için, bu yaş grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada hemoglobin düzeyi 5 gr/dL ve altında 21 çocuktan 21'inin ve hemoglobin düzeyi 6 gr/dL ve altında olan 32 çocuktan 30'unun yaşı 15

ay ve üzerindedir. Bu çalışmada 15 ay ve üzerindeki süt çocuklarında gelişebilecek ağır demir eksikliğini atlamamak için gerekli önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmıştır (59).

Bizim çalışmamızda da, hasta yaş dağılımı 0-18 yaş arasındaki 52 olgunun, 25 (%48)'inin 5 yaşın altında, 27 (%52)'sinin 5 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Hemoglobin 6 gr/dl altındaki ile 6 gr/dl ve üstündeki olguları karşılaştırdığımızda, yurtdışı çalışmanın aksine her iki grupta yaş gruplarına göre dağılımın benzer olduğunu saptadık. Her iki grup arasında, anemi tanılarının dağılımı, sistemik hastalığa sahip olma oranı, MCV, MCH, RDW, MCHC, beyaz küre, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin laboratuvar ortalamaları kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı. Hemoglobin değeri 6 gr/dL ve üstündeki olgularda, 6gr/dL'nin altındaki olgulara göre platelet sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,037$). Bizim çalışmamızda, tüm demir eksikliği anemisi olan hastalar içinde halsizlik, iştahsızlık ve pika saptanma oranı sırasıyla, %63,5, %57,7, %13,5 bulundu. Yukarıda belirtilen yurtdışı çalışmadan farklı olarak, derin anemi cutoff değerleri WHO'nun önerilerine göre 5 yaş altı için, 7 gr/dL olarak belirlendi (11).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, derin anemisi ve demir eksikliği anemisi olan çocuklarda trombositopeni %15,4, trombositoz %28,8 oranında saptandı. Demir eksikliği anemisinde genellikle reaktif trombositoz görülür (16). Trombositopeni de görülebilir. Reaktif trombositozun mekanizması tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, in vitro deneylerde eritropoetin, trombopoetin ve diğer trombotik sitokinlerin rolü olduğu söylenmektedir (16). Amerika'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada derin anemisi olan 4 çocuğun dahil edildiği vaka serisinde, 4 çocukta da 50.000/mm³ altında platelet düzeyi saptanmış. Demir replasmanın başlangıcından 9. gününe kadar trombosit sayısının progresif olarak artış gösterdiği görülmüştür. Trombosit düzeyleri sadece demir replasman tedavisinin devamı ile ilerleyen günlerde normal aralıkta seyretmiştir. Bu çalışmadan sonra, demir eksikliği anemisinde anemi derinleştikçe görülen EPO artışının, trombosit sayısını arttırmadığı, EPO ile TPO arasında reseptöre bağlanmada bir yarış olmadığı gündeme gelmiştir (60).

Çocuklarda aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir, toplum genelindeki sıklığı sosyoekonomik düzeyi geri ülkelerde %50'yi aşmaktadır (16, 18).

Bizim çalışmamızda da demir eksikliği anemisi olan derin anemili hastaların oranı %43,6 olarak saptandı, demir eksikliği anemisi olan hastaların %76,9'unun ailesinin aylık toplam gelirinin 1500 TL altında olduğu saptandı.

Ferritin, izole demir eksikliğinde vücut demir depolarını gösteren önemli bir parametredir (61). Ferritin, akut ve kronik enflamatuar hastalıklarda yükseklik gösterir, bu nedenle demir eksikliğini değerlendirmede diğer parametreler ile beraber değerlendirmek gerekir (61). Bizim çalışmamızda, demir eksikliği anemisi olan hastalarda ferritin ve MCV'nin, demir eksikliği anemisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük, RDW'nin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Hem RDW'nin yüksek, hem MCV'nin düşük olduğu hastaların sayısı, demir eksikliği anemisi olan grupta olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Demir eksikliği olan hastalarda, Ferritin ile Hgb arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon olduğu ($r=0,457$, $p=0,001$), ferritin ile RDW arasında korelasyon olmadığı ($p=0,628$), ferritin ile beyaz küre arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon olduğu ($r=0,315$, $p=0,029$) olduğu saptandı.

Kronik hastalık anemisi, inflamatuvar, neoplastik, enfeksiyöz bir hastalığın başlamasından 1-2 ay sonra ortaya çıkar. Kronik hastalık anemisi genel olarak normokrom-normositer anemiler içinde yer almaktadır. Hematokrit değeri genel olarak %25–40 arasında değişmekte ise de olguların %20– 30'unda derin anemiyle karşılaşılacağı bildirilmiştir. Genel olarak aneminin derecesi ile altta yatan hastalığın şiddeti arasında ilişki vardır (20-22). Demir eksikliğinde; aneminin derecesi, demir eksikliğinin süresine, altta yatan nedene, tedaviye başlanma zamanına, hastanın tedaviye uyumu gibi farklı faktörlere bağlı olabilir (62).

Bulgularımıza göre demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan derin anemili olguların laboratuvar değerleri kıyaslandığında, serum demir ve ferritin düzeyinin, MCV ve MCH değerlerinin ortalamasının, demir eksikliği anemisi olan olgularda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0,01$). Hemogloblin ortalamaları her iki grupta da benzerdi ($p=0,097$).

RDW eritrosit büyüklüklerinin birbirinden farklı oluşu ilgili elektronik sayıcılardan elde edilir, eritrosit anizozitozunu gösterir. Özellikle mikrositer anemilerde demir eksikliği anemisi ile talasemi minörün ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Talesemi minörde hücreler homojen olduğundan normal

bulunurken, DEA'de yüksektir (60). RDW demir eksikliği anemisinde tüm diğer parametrelerden önce anormalleşir (60). Demir eksikliği anemisinde RDW ortalaması 16.6 ± 1.7 , sensitivitesi %81 olarak bildirilmiştir (61).

Diyarbakır ilinde 2007 yılında yapılan başka bir çalışmada, 44 demir eksikliği anemili, 41 kronik hastalık anemisi olan olgu, 17 hem demir eksikliği anemisi, hem kronik hastalık anemisi olan olgu çalışmaya alınmıştır. RDW'nin demir eksikliğinde sensitivitesi %95,4 olarak bulunmuştur. RDW ortalaması, demir eksikliği anemisi olan olgularda $21 \pm 4,6$, kronik hastalık anemili olgularda $16.3 \pm 3,2$ olarak bulunmuştur, hem kronik hastalık anemisi hem demir eksikliği anemisi olan hastalarda ise RDW ortalaması $18 \pm 3,8$ olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da MCV, MCH, MCHC değerleri demir eksikliği grubunda, kronik hastalık anemisi olan olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,01$) (63).

2013 yılında Norveç'te yapılan bir çalışmada 0,5 ve 25 yaş arasında 6443 olgu incelenmiştir. 476 olgunun anemik olduğunun saptandığı bu çalışmada MCV'nin yaşa ve cinse göre cut off değerlerinin anemiyi teşhis etmedeki sensitivitesi %90, spesifitesi %50 olarak bulunmuştur. MCH ve MCHC'nin boş demir depolarını göstermedeki yeri orta düzeyde güvenilir saptanmıştır, MCH ve MCHC'nin normal olması anemik hastalardaki boş demir depolarını dışlamayacağı bu çalışmada gösterilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda DEA grubunda ortalama RDW değeri $19,9 \pm 3,9$ bulundu. DEA için RDW'nin sensitivitesi %71,2 bulunmuştur. RDW, DEA ile KHA ayırıcı tanısında yararlı bir parametredir. KHA olan 6 (%5) 'ünde KHA ne eşlik eden DEA olduğu tespit edildi. KHA' ne eşlik eden DEA hastaların ortanca ferritin değeri 216,5 (124,7-347,5) ng/mL olduğu ve RDW değeri; ortalama $15,2 \pm 2,45$ ($16.9-21.3$) olarak bulundu. Bizim sonuçlarımıza göre RDW değeri, KHA ile DEA arasında ayırıcı tanıda yol göstermektedir. Mikrositer anemili bir hastada yüksek RDW değerinin bulunması halinde DEA ihtimali çok yüksek iken, KHA ekarte edilemeyebilir. KHA olguların yaklaşık yarısında RDW değeri normal olmaktadır.

21 olgunun 10 (%47,6)'unda anormal uterin kanama, 5 (%23,8)'inde gastrointestinal kanama, 4(%19)'ünde travma, 1 (%4,7)'inde eklem içi kanama, 1 (%4,7) olguda operasyon sonrası derin anemi saptandı. 10 (%47,6) anormal uterin kanamalı olgunun 2 (%9,5)'sinde von willebrand hastalığı, 1 (%4,7)'inde demir

eksikliği ve trombositopeni, 7 (%33,3)'sinde disfonksiyonel uterin kanama görüldü. 5 (%23,8) gastrointestinal kanama olgusunun 1(%4,7)'inde midede ülser ve ince bağırsakta ülser, 1(%4,7)'inde tekrarlayan ağrı kesici alımına bağlı mide kanaması, 1(%4,7)'inde tekrarlayan mide kanaması, 1(%4,7)'inde hidrosefali, menenjit, mide kanaması, 1(%4,7)'inde özofagus varisleri, portal hipertansiyon ve trombositopeni mevcuttu. 4(%19)'ünde travma olgusunun 1(%4,7)'inde sol renal hematoma, 1(%4,7)'inde subklavian arter kanaması, 1(%4,7)'inde subdural hematoma, 1(%4,7)'inde intrakranial kanama olduğu tespit edildi. Eklem içi kanaması olan 1(%4,7) olguda Hemofili A tanısı mevcuttu. 1(%4,7) olguda da trakeoözofageal fistül onarımı ameliyatı sonrasında derin anemi gelişti. 1 (%4,7)'inde de ileostomi yerinden kanama sonrası derin anemi saptandı. Kanama acil tetkik ve tedavisi gereken bir durumdur. En sık saptanan nedenler göz önünde tutularak gereksiz, pahalı tetkik ve girişimlerden kaçınarak iyi öykü ve klinik verilerle kısa sürede sonuca ulaşılmalıdır.

Bizim çalışmamızda da 4 (%3,3) hastada hemolitik üremik sendrom nedeniyle derin anemi geliştiği görüldü ve tedavide kan tranfüzyonu ve diyaliz yapıldı.

2011 yılında Türkiye'deki tüm pediatrik nefroloji kliniklerinin katıldığı bir çalışmada, 70 diyare ilişkili HÜS hastası incelenmiştir. 2011 yılında Türkiye'de HÜS patlaması olduğu görülmüştür, 2010 yılında 17 merkezin katıldığı çalışmada 18 HÜS vakasına rastlanılmıştır. 51 (%72,9) hastaya periton diyalizi yapılmış, 20 (%28,5) hastaya, taze donmuş plazma ve 4 (%5,7) hastaya ekulizimab tedavisi uygulanmıştır. Gönderilen gaita örneklerinden 29'undan sadece 4'ü pozitif olup E.coli suşu üremiştir. Bu çalışmada ağır HÜS olan ve olmayan hastalar arasında derin anemi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. HÜS'a neden olan ajanı saptamak ve yayılmasını azaltmak, HÜS sıklığını, kronik böbrek yetmezliği derin anemi ve trombositopeni gibi HÜS komplikasyonlarını da önleyecektir (65).

Bizim çalışmamızda 0-18 yaş arasındaki derin anemili çocuklar incelendi, %51,3 derin anemili hastanın 6 ay-5 yaş arasında olduğu saptanmış, 6 ay-5 yaş arasındaki hastaların oranı, 6 ay altındaki hastalar ile 5-18 yaş arasındaki hastalara göre daha yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi 6 ay-5 yaş grubunda olan çocuklarda en sık görüldü. Bu sonuçlar, 4 ayını doldurmuş term

bebeklere 1 mgr/kg/gün dozunda, 2 ayını doldurmuş preterm bebeklere de 2-3 mgr/kg/gün dozunda demir desteğinin verilmesinin önemi ortaya çıkarmaktadır. Bu esnada da aşırı inek sütü verilmesinden kaçınılmalıdır (66). 6-12 ay arası bebeklerde 11 mg/gün, 1-2 yaş arası çocuklarda da 7 mg/gün demir ihtiyacı karşılanmalıdır. Vitamin C içeren meyvelerin, kırmızı et ve demir içeren sebzelerin tüketimi önemlidir (54).

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, derin anemili hastaların tedavisinde önemli yer tutar. Dokulara oksijen taşınması, hemoglobin değeri 7 gr/dL'nin altına düşmedikçe bozulmaz, hemoglobin düzeyinden çok dokuların perfüzyonu ve normovoleminin sağlanması önemlidir. Derin anemili hastanın tedavisinde, çocuklarda yaşa göre transfüzyon için hemoglobin cutoff değeri değişse de genel olarak 7 gr/dL üstünde hemoglobini olup, stabil olan çocuklarda transfüzyon endike değildir. Bu düşme 1 ayda düzelme gösterebilir, ferritin düşüklüğü olan hastalara oral demir replasman tedavisi verilmelidir. Fakat ani kan kaybı gibi durumlarda 8 gr/dL üstünde hemoglobin değerlerinde de eritrosit süspansiyonu verilebilir. Transfüzyon için hemoglobin sınırları yenidoğan bebekte, 2012 yılında yayınlanan transfüzyon rehberlerine göre 12 gr/dL, kronik oksijen bağımlılığı olan yenidoğanda 11 gr/dL, ağır pulmoner hastalığı olan yenidoğanda 12 gr/dL, stabil hastada geç anemi varsa 7 gr/dL, akut kan kaybında total kan hacminin %10'undan fazla 12 gr/dL olarak belirlenmiştir. 4 ayın üstündeki çocuklarda stabil ise transfüzyon için hemoglobin sınırı 7 gr/dL, kritik olarak genel durumu bozuk olanlarda 7-8 gr/dL, preoperatif kanaması olan çocuklarda 8 gr/dL, siyanotik konjenital kalp hastalıklarında 9 gr/dL, talasemi major tanısı olan çocuklarda 9 gr/dL, orak hücreli anemi tanısı olan hastalarda 7-9 gr/dL olarak belirlenmiştir (67).

Bizim çalışmamızda da 42 (%80) derin demir eksikliği anemisi olan semptomatik olguya kan transfüzyonu uygulandı ve demir replasman tedavisi verildi. Demir replasman tedavisinin derin demir eksikliğini önlemede rolü büyüktür böylece kan transfüzyonuna olan ihtiyaç azalacaktır.

Nutrisyonel anemilerde, demir ve folik asit alımının artırılması, sanitasyon önlemlerinin artırılması ile genel anemi ve derin anemi prevalansının dünya genelinde azaldığı bir çalışmada gösterilmiştir (71). Derin anemisi olan adolesan yaş

grubu olgularda, başta demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi ve aplastik anemi mutlaka araştırılmalıdır (51).

Derin aneminin akut tedavisinde kan transfüzyonu gerekir. Kan ürünlerinin transfüzyonunun klinik riskleri infeksiyon ve immün ilişkili reaksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenir, immün ilişkili reaksiyonlar daha sık görülür. Eritrosit transfüzyonuna 50 yıldır alternatif aranmaktadır. Kök hücre araştırmaları sonucunda pluripotent kök hücrelerden in vitro eritrosit üretimi az sayıda gerçekleştirilmiştir, günümüzde çok sayıda eritrosit üretimi oldukça zordur. Yine de pluripotent kök hücrelerden in vitro eritrosit üretiminin gelecekte kan transfüzyonu yerine verilebilecek güvenilir bir yöntem olabileceği düşünülmektedir (72).

2008 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmada pediatri yoğun bakım ünitesinde yatmış 977 olgu incelenmiştir, bu hastaların %74'ünün anemik olduğu saptanmıştır. %49 hasta derin anemi tanısı almış kan transfüzyonu yapılmıştır, ilk transfüzyonların %74'ü yatışının 1. veya 2. gününde yapılmıştır. Transfüzyon yapılan hastalarla yapılmayanlar kıyaslanmış ve tranfüzyon yapılan hastaların daha uzun süre mekanik ventilatörde izlendiği, mortalite, nazokomial enfeksiyon ve kardiyopulmoner oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda transfüzyon yapılmasının en sık sebebinin hemoglobin değerindeki düşüklük olduğu saptanmıştır. Tranfüzyon yapılan hastalarda eşlik eden hastalık olarak en sık %39 oranında kardiyovasküler sistem, ikinci sırada solunum sistemi hastalıklarının olduğu saptanmıştır, %8 oranında astım ve %23 oranında siyanotik konjenital kalp hastalığı olduğu gösterilmiştir. Kan kaybı saptanan olguların %96,5'unun kan kaybının günlük kan alımına bağlı olduğu, %33'ünün girişimsel işlemlere bağlı olduğu, %24'ünün de spontan kanama olduğu bulunmuştur. Pretransfüzyon hemoglobininin ortalamasının $9.7 \pm 2,7$ gr/dl olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, kritik hastalığı olan hastaların derin anemi geliştirme riskinin yüksek olduğu ve bunun da kan transfüzyonu ihtiyacını ve mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda sadece derin anemili hastalar ele alındığı için, transfüzyon öncesi hemoglobin değeri ortalaması $6,53 \pm 1,14$ olarak bulunmuştur, eşlik eden sistemik hastalıklar ise birinci sırada 7 (%13,3) olguda pulmoner hastalıklar, ikinci sırada 6 (%11,5) olguda nörolojik hastalıklar olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda %57,1 hastada sistemik hastalık saptanmadı. Kritik sistemik hastalığı olan

hastalardan gereksiz kan alımını azaltarak, anemiyi önleyerek ve tedavi ederek transfüzyonu azaltmak çok önemlidir. Kritik düzeyde sistemik hastalığı olan vakalarda, kan transfüzyonu yapılırken, derin anemi kriterleri yanında hastanın klinik durumu ele alınmalıdır. Gereksiz transfüzyonlar, zaten sistemik hastalığı olan bu vakalarda hemoliz, volüm yüklenmesi, metabolik bozukluklar, elektrolit bozuklukları, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyon ilişkili immunmodülasyon riskini arttırarak mortaliteyi arttırabilir (68). Bu çalışma kritik hastalarda derin anemi ve transfüzyon için hemoglobin cutoff değerinin 7 gr/dL olarak alınabileceğini vurgulamaktadır (68).

Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan çocukların ailesel aylık geliri karşılaştırıldığında 40 (%76)'ında 1500 TL ve altında, 10 (%20.2)'unda 1500 TL üstünde idi. Demir eksikliği olan derin anemili hastaların ailelerinin %76'sının sosyoekonomik düzeyinin daha düşük olduğu görüldü.

Elazığ ilinde yapılan çalışmada da derin anemili hastalar içinde demir eksikliği anemisi olan hastaların 45(%86,5)'unda sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu saptandı (49). Bizim çalışmamızdaki veriler ile Elazığ ilinde yapılan çalışmadaki veriler birbirine benzer olarak saptandı (49). Bu çalışmalarda sosyoekonomik düzeyin düşük olmasının nütisyonel anemi sıklığını etkilediğini görmekteyiz.

Afrika'da bir ülke olan Etopya'da 2014'de yapılan bir çalışmada, 404 çocuktan %37,6'sı anemi tanısı almıştır, ailesel gelirin düşük olmasının, anne eğitiminin, sebze ve hayvansal gıdalarla beslenmenin, birbirinden bağımsız olarak derin anemi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da annelerin %62,2'sinin ilkokul mezunu olduğu, %4,2'sinin eğitim düzeyinin düşük olduğu görüldü.

Dünya genelindeki 107 ülkeden alınan verilere göre 2013'de yapılan bir çalışmaya, 6-59 ay arasındaki çocuklar da dahil edilmiştir. 1995 yılından 2011 yılına kadar yapılan izlemde, anemi prevalansının çocuklarda %47'ten %43'e gerilediği görülmüştür. 2011 yılında 273 milyon çocuk değerlendirilmeye alınmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi, WHO'nun cutoff değerleri dikkate alınmıştır, 5 yaşın altındaki çocuklar için derin anemi sınırı 7 g/dL, 5 yaş ve üzerindeki çocuklar için 8 g/dL kabul edilmiştir, bu değerlerin hemoglobin değeri

derin anemi sınırı kabul edilmiştir. Bu yıllar içerisinde mortalite, kognitif ve fonksiyonel bozukluklarla ilişkisi olan derin aneminin de sıklığı azalmıştır. Güney Asya ve Afrika'da çocuklarda anemi ve derin anemi sıklığı diğer ülkelere göre daha sık gözükmemekte idi. Afrika'nın merkezi, doğusu ve batısı hariç çocuklarda, tüm dünya genelinde derin anemi sıklığı %2,5 olarak bulundu. Dünya genelindeki derin anemili çocuklar incelendiğinde, Bizim çalışmamızda olduğu gibi %50'den fazla çocukta etyolojide demir eksikliği anemisi en sık neden olarak saptandı. Tüm anemi nedenleri içinde demir eksikliği anemisi %55 iken, derin anemisi tanımlı hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığı %70 olarak saptanmıştır. Afrika'da derin anemili hastalarda etyolojide malaria ve plasmodium falciparum enfeksiyonları dikkati çekmiştir, yıllar içerisinde bu enfeksiyonlarda alınan sanitasyon önlemleri ile beraber azalma görülmüştür. Verilerimize göre adı geçen enfeksiyon etkenlerine, hastalarımızda rastlanmadı. Orak hücreli anemi ve talasemi sendromları da sub Sahran Afrika, Güney Asya ile Akdeniz ülkelerinde önemli bir role sahip olduğu görülmüştür (71).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda, derin anemiye yol açan nedenler saptanmış ve olgular tedavi edilmiştir. Derin anemi sıklığını azaltmak ve tedavi, koruyucu önlemler almak için bu konuda daha geniş hasta gruplarında araştırma yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Derin anemi ayırıcı tanısına göre hastalar değerlendirildiğinde; 52 (%43,7)'sinde demir eksikliği anemisi, 29 (%24,4)'unda kronik hastalık anemisi, 21 (%17,6)'inde kanama, 5 (%4,2)'inde otoimmün hemolitik anemi, 3 (%2,5)'ünde lösemi, 3 (%2,5)'ünde hereditör sferositoz, 1 (%0,8)'inde talasemi major, 1 (%0,8) 'inde sideroblastik anemi, 1 (%0,8)'inde megaloblastik anemi olduğu tespit edildi. 2 (%1,7)'sinin çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi tanısı aldığı görüldü. Yukarıda değerlendirilen ana tanılara ek olarak, ikincil tanı olarak 14 (%11,8) hastada demir eksikliği anemisi veya demir eksikliği, 8(%6,7) hastada vitamin B12 eksikliği, 1 (%0,8) hastada folat eksikliği olduğu saptandı.
2. Demir eksikliği anemisi olan toplam 52 (%43,6) vaka olduğu tespit edildi. Ferritin düzeyi demir eksikliği anemisi olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). MCV değeri 78 fL'nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0,001$). RDW'nin 16'nın üstünde olduğu hastalar, demir eksikliği anemisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,001$). Hem RDW'nin 16'nın üstünde olduğu, hem MCV'nin 78'in altında olduğu hastaların sayısı, demir eksikliği anemisi olan hastalarda, diğer derin anemili hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Demir eksikliği olan hastalarda, Ferritin ile Hgb arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon olduğu ($r=0,457$, $p=0,001$) saptandı.
3. Derin anemili olgular DEA olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. MCV değeri değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). RDW değeri de her iki grupta anlamlı olarak farklı saptandı ($p=0,004$). Derin anemili hastalarımızda DEA tanısı koymak için RDW'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %71,2 ve %74,6 olarak bulundu. Derin anemili olgularımızda DEA tanısı koymak için MCV'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %92,4 ve %86,6 olarak tespit edildi. RDW ve MCV birlikte değerlendirildiğinde ise duyarlılık %75,1

ve özgülük %85 olarak tespit edildi. Derin anemili hastalarda demir eksikliği anemisi olanlarda, olmayanlara göre ferritin daha düşüktü ($p<0,001$).

4. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi olguları kıyaslandığında, MCV, RDW, demir, ferritin değerlerinin her iki grupta anlamlı olarak farklı olduğu saptandı. Demir eksikliği anemisi olanlarda serum demir ve ferritin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisinde MCV düşüklüğü olan hasta oranı kronik hastalık anemisi olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ($p<0.001$). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda, MCH 27 pg'in altında hastalar anlamlı olarak kronik hastalık anemisi olan hastalara göre daha fazlaydı ($p<0.001$). Serum demir ve ferritini, demir eksikliği anemisinde, kronik hastalık anemisine göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). RDW değerleri kıyaslandığında demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan hastalarda anlamlı fark olduğu ortaya çıktı ($p=0,014$).
5. Hemoglobin değeri 6 gr/dL'nin altındaki(1. grup) ve 6 gr/dL ve üstündeki (2.grup) hastalar hematolojik laboratuvar değerlerine göre kıyaslandığında, 2.gruptaki hastaların platelet düzeyleri 1. gruptaki hastalara göre daha yüksekti ($p=0,037$).

7. KAYNAKLAR

1. Balarajan Y, Ramaskrishnan U, Özaltın E. Anaemia in low-income and middle income countries. *Lancet* 2011; 378: 2123-35.
2. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; 370: 511-20
3. Pettit K, Rowley J, Brown N. Iron deficiency. *Paediatr Child Health* 2011; 339-43.
4. Inati A. Childhood anemias: a success story of basic science and clinical care. *Pediatr Ann.* 2008; 37: 282-4.
5. Stoltzfus RJ. Rethinking anaemia surveillance. *Lancet* 1997; 349: 1764-66.
6. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 2006; 13: 158-65.
7. Hensbrock MB, Jonker F, Bates I. Severe acquired anaemia in Africa: new concepts. *Br J Haematol.* 2011; 154: 690-95.
8. Brugnara C, Orah SP. The Neonatal Eritrosit and It's Disorders. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 19-54.
9. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and Childhood.* Philadelphia: W.B. Saunders Co;2003. p. 409-418.
10. Janus C, Moerschel SK. Evaluation of anemia in Children. *Am Fam Physician.* 2010; 81: 1462-71.
11. WHO's Certified[Internet]. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [Internet] Switzerland: Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia

and assesment of severity. C 2000-1. Availabl from:
<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accesed[date]).

12. Kline NE. A Practical Approach to the Child with Anemia. *J Pediatr Healt Care.* 1996; 10: 99-105.
13. Sharon M. Coyer. Anemia: Diagnosis and Management. *J Pediatr Healt Care.* 2005; 19: 380-85.
14. Smith A. Guide to evaluation and treatment of anemia in general practice. *Prescriber.* 2012; 23: 25-42.
15. Thomas AE. Investigation of anaemia. *Paediatr Child Health.* 2005; 15;44-49.
16. İnci Yıldız. Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2009; 44; 14-18.
17. Andrews NC. Disorder of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and Childhood.* Philadelphia: W.B. Saunders Co;2003. p. 456-488.
18. Harris RJ. Iron deficiency anemia: does it really matter? *Paediatr Child Health.* 2007; 17; 143-
19. Cook JD. Diagnosis and managment of iron deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18: 319-32.
20. Davis SL. The investigation and treatment of secondary anemia. *Blood Rev.* 2012; 26: 65-71.
21. Cullis JO. Diagnosis and managemant of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol.* 2011; 154: 289-300.
22. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002; 16:87-96
23. Higgs DR. Thalassaemia. *Lancet.* 2012; 379: 373-83.

24. Chiruka S. Management of thalassaemia. *Paediatr Child Health*. 2011; 21: 353-356
25. Orkin HS, GD Nathan. The Thalassemias. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 842-921.
26. Hızel S, Şanlı C. Çocuklarda beslenme ve kurşun etkileşimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 333-38.
27. Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic Anaemias. *Br J Haematol*. 2002; 116: 733- 43
28. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368: 1894-907.
29. Inaba H. Greaves M. Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013; 381: 1943-55.
30. Morrison VA. Chronic leukemias. *CA Cancer J Clin*. 1994; 44: 353-77.
31. Brodsky RA, Jones JR. Aplastic anaemia. *Lancet*. 2005; 365:1647-56.
32. Sieff CA, Nisbet-Brown E, Nathan DG. Congenital bone marrow failure syndromes. *Br J Hematol*. 2000; 111: 30-42.
33. Killick SB, Marsch JC. Aplastic anaemia: Management. *Blood Rev*. 2000; 14: 157- 71.
34. Ware RE. Autoimmune Hemolytic Anemia. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 521-59.
35. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 560-64.
36. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Am J Hematol*. 2002; 69:258-71.

37. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2007; 21: 1-20.
38. Webb D. Disorders of red cell membrane. *Curr Paediatr.* 2005; 15: 40-43.
39. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008; 371: 64-74.
40. Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Chiarelli LR, Valentini G. Pyruvate kinase deficiency: The genotype-phenotype association. *Blood Rev.* 2007; 21: 217-31.
41. Nagel RL. Hemoglobins: Normal and Abnormal. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 745-89.
42. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010; 376: 2018-31.
43. Kanter J, Kruse-Jarres R. Management of sickle cell disease from childhood through adulthood. *Blood Rev.* 2013; 27: 279-87.
44. Franchini M, Zaffanello M, Veneri D. Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Thromb Res.* 2006; 118: 177-84.
45. Karakaş Z. Makrositik anemiler. *Güncel Pediatri.* 2006; 4:96-9.
46. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev.* 2006; 20: 299-318.
47. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoetic anaemias: clinical features, haematological morphology and biochemical data. *Blood Rev.* 1998; 12: 178-200
48. Güvenç H, Aygün AD, Soylu F, Kocabay K. Çocukluk döneminde derin anemi etyolojisinde demir eksikliğinin önemi. *MN Pediatri.* 1994; 1: 149-52.

49. Şimşek Ö, Büyükavcı M, Kaya MD, Akdağ R, Karakelleoğlu C. Orta derecede rakımda yaşayan Erzurum ve pediatri polikliniğine başvuran 6 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda anemi prevalansı ve etyolojik faktörler. Zeynep Kamil Bülteni. 2005; 36: 33-8.
50. Kılıçaslan Ö, Yıldırım ZY, Urgancı N. Derin anemi nedeni ile çocuk kliniğine yatırılıp demir eksikliği tanısı alan olguların değerlendirilmesi. Ş.E.E.A.H. Tıp Bültesi. 2014; 48: 234-8.
51. Kapil U, Tyagi M. Etiology of severe anemia amongst adolescent children. Indian J Pediatr. 2012; 79: 401-2.
52. Patra S, Pemde HK, Singh V, Chandra J, Dutta A. Profile of adolescents with severe anemia admitted in a tertiary care hospital in Northern India. Indian J Pediatr. 2011; 78: 863-5.
53. Dicko A, Klion AD, Thera MA, Sagara I, Yalcouye D, Niambele MB et. all. The etiology of severe anemia in a village and periurban area in Mali. Blood 2004; 104: 1198-1200.
54. Kahigwa E, Schellenberg D, Sanz S, Aponte JJ, Wigayi J, Hassan M. Risk factors for presentation to hospital with severe anaemia in Tanzanian children: a case control study. Trop Med Int Health. 2002; 7: 823-30.
55. Alvarez-Uria G, Naik PK, Midde M, Yalla PS, Pakam R. Prevalence and severity of anaemia stratified by age and gender in Rural India. Anemia.2014; 176182; 1-5.
56. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. Pediatrics 2010; 126: 1040-1050.
57. Keskin A, Polat A, Türk T, Sermez Y. Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin değeri. Haseki Tıp Bülteni 2000;38(2): 119-121.

58. Kwiatkowski JL, West TB, Heidary N, Whitley KS, Cohen AR. Severe iron deficiency anemia in young children. *J Pediatr.* 1999; 135: 514-6.
59. Paoletti G, Bogen DL, Ritchey AK. Severe iron-deficiency anemia still an issue in toddlers. *Clin Pediatr.* 2014; 10: 1-7.
60. Morris VK, Spraker HL, Howard SC, Ware RE, Reiss UM. Severe thrombocytopenia with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27: 413-9.
61. Andrewa NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* 2007; 69: 69-85.
62. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency in children. *Ind J Pediatr.* 2015; 43: 1-7.
63. Altıntaş A. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında eritrosit indeksleri, eritrosit dağılım genişliği ve serum ferritin düzeyinin değeri. *Dicle Tıp Dergisi*; 2007; 34: 88-93.
64. Asberg AE, Mikkelsen G, aune MW, Asberg A. Empty iron stores in children and young adults-the diagnostic accuracy of MCV, MCH, and MCHC. *Int J Lab Hematol.* 2013; 132: 10-15.
65. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, Canpolat N, Akyüz SG, Gündüz Z et all. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr.* 2013; 55: 246-52.
66. Bansal D, Totadri S. Common Hematological Disorders in Children. *Indian J Pediatr.* 2014; 81: 41-50.
67. Reeve K, Jones H, Hatrey R. Transfüsion guidelines in children:1. *Anaesth Intensive Care.* 2014; 13: 20-23.
68. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes J, Barton R, Thomas NJ et all. Anemia, blood loss and blood transfusions in North American Children in the

- intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 26-33.
69. Istaphanous GK, Wheeler DS, Lisco SJ, Shander A. Red blood cell transfusion in critically ill children: A narrative review. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12: 174-83.
 70. Assefa S, Mossie A, Hamza L. Prevalence and severity of anemia among school children in Jimma Town, Southwest Ethiopia. *BMC Hematology.* 2014; 14: 1-9.
 71. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013; 1: 16-25.
 72. Jones H, Reeve K, , Hatrey R. Transfusion guidelines in children:2. *Anaesth Intensive Care.* 2014; 15: 563-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Hatice Mine ÇAKMAK, 1984 yılında AYDIN iline bağlı Germencik ilçesinde doğdum.

İlk orta lise eğitimimi İzmir'de tamamladım.

2002-2008 öğretim yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne başladım.

2008 yılında bu okuldan mezun olduktan sonra Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2,5 yıl aile hekimliği asistanı olarak çalıştım.

2011 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasına başladım. Halen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasına devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim. Yabancı dilim İngilizcedir.

9. EKLER

EK 1: Anket Formu

Tarih: Kabul no: Telefon no:
Yas:
Cinsiyet:
Adı-Soyadı:
Baba adı: Yaşı : Meslegi : Eğitimi:
Anne adı: Yaşı: Meslegi: Eğitimi:
Anne baba arasında akrabalık:
Evde yaşayan birey sayısı:
Ailenin aylık geliri:

Prenatal:
Natal:
Postnatal:
Anne sütü: Ek gıda:

Ailede hastalık-anemi öyküsü:

Daha önce Fe tedavisi aldı mı?

Ne zaman:

Ne kadar süre:

SİSTEM SORGULAMASI

İstahsızlık: Çabuk yorulma: Kilo kaybı:
Parazit öyküsü: Pika: Kanama öyküsü:
Hastalık öyküsü:
Ağırlık: () Boy: ()

LABARATUVAR

Hb: Htc: MCV: MCH:
MCHC : RDW: BK: PLT: Fe:
Fe Bağl.: Ferritin: Retikülosit:
ANA: Direkt coombs:
Folat:
Vit B12:
Periferik yayma:
Kemik iliği:
Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz:
Pürivat kinaz:
Osmotik fragilité:
Hemoglobin elektroforezi:

TEDAVİ SONRASI

13. hafta

Hb: Htc: MCV: MCH:
MCHC : RDW: BK: PLT: Fe:
Fe Bağl.: Ferritin: Retikülosit: