

ANEMİ İ

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2020 • Sayı: 3 • Ay: Mayıs - Haziran

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Kasım 2020 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 41 SAYI: 3 YIL: 2020

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. İsmail ULUSOY

Dr. Nilay KORGAL

Dr. Rıdvan OCAK

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. B. Barış KUŞKONMAZ

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Çocuklarda Anemi Tanımı ve Sınıflandırma..... 245

Dr. Barış Kuşkonmaz

Demir Eksikliği Anemisi..... 261

Dr. Tekin AKSU

Demir Metabolizması Ve Demire Refrakter

Demir Eksikliği Anemisi..... 281

Dr. Şule Ünal Cangül

Edinsel Megaloblastik Anemiler 287

Dr. Tekin AKSU

Kalıtsal Vitamin B12 ve Folat

Metabolizması Bozuklukları..... 297

Dr. Selin AYTAÇ

Hemolitik Anemilerin Sınıflandırılması,

Eritrosit Membran Defektleri,

Eritrosit Enzim Eksiklikleri..... 307

Dr. Tekin AKSU

İmmün Hemolitik Anemiler 327

Dr. Tekin AKSU

ISSN 1300 - 4336

ÇOCUKLARDA ANEMİ TANIMI VE SINIFLANDIRMA

Dr. Barış KUŞKONMAZ*

Giriş

Çocukluk çağında, anemi yaygın olarak karşılaşılan bir sağlık problemi olup, ciddi sonuçlara yol açabilir. Normal şartlarda eritrosit yapımı, eritrosit yıkımı ile bir denge içindedir. Yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucunda anemi gelişir. Bunun dışında kanama da anemiye yol açabilir. Sonuç olarak anemi, eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artış, kanama veya bunların birlikteliği ile ortaya çıkar. Çocuklarda görülen aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir. Anemi; kronik olarak gelişebileceği gibi, akut şekilde ortaya çıkıp, yaşamı tehdit edici klinik tabloya yol açabilir.

Anemi etiyolojisinin belirlenmesinde öykü, fizik muayene, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri büyük önem taşır. Ayrıca semptomların gelişme hızı ve ağırlığı aneminin akut veya kronik, hangi süreçte geliştiği konusunda önemli bilgiler verir.

Anemi tanımı

Anemi, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) ve eritrosit sayısında azalma olarak tanımlanır. Sağlıklı çocukların yaş ve cinsiyetlerine göre belirlenen hemoglobin düzeyleri ile belirlenmiş aralığın -2 standart deviasyon (SD) değeri, hemoglobin değerinin normal aralığının alt sınırı olarak kabul edilir. Tablo I'de yaşa göre Hb, Hct ve diğer eritrosit indeksi değerlerinin ortalama ve -2 SD değerleri verilmiştir.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Tablo 1. Farklı yaşlara göre eritrosit değerleri: Ortalama ve normalin altı sınırı (-2SD) *

YAŞ	Hemogloblin (g/dl)		Hematokrit (%)		Kırmızı küre sayısı (10 ¹² /L)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)	
	Ortalama	-2 SD	Ortalama	-2 SD	Ortalama	-2 SD	Ortalama	-2 SD	Ortalama	-2 SD	Ortalama	-2 SD
Doğum (kord kanı)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün (kapiller)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 ay	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 ay	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yıl	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	34	30
2-6 yıl	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 yıl	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 yıl												
Kız	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Erkek	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31

MCV: "Mean Corpuscular Volume", Ortalama Eritrosit Hacmi; MCH: "Mean Corpuscular Hemoglobin", Ortalama Korpüsküler Hemoglobin; MCHC: "Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration", Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu, SD: Standart Deviasyon.
 * 6 numaralı kaynaktan yararlanmıştır.

Genel anemi bulguları

Anemi bulguları, oksijen taşıma kapasitesinde azalma sonucu ortaya çıkar. Buna bağlı olarak, halsizlik, güçsüzlük, yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, dispne, soğuk intoleransı, taşikardi, irritabilite ve letarji gibi bulgular gelişir. Kan volüm kaybı veya hemoliz, ani ve çok miktarda olursa hastalar ağır bir klinik tabloyla başvurabilir. Anemi kronik süreçte gelişirse, düşük oksijen taşıma kapasitesi (santral kan hacminde artış nedeniyle); kalp debisinde artış, kan viskozitesinde azalma ve eritrosit 2,3-difosfogliserat düzeyinde artış ile kompanse edilir. Bunun sonucunda kronik anemide akut anemi ile karşılaştırıldığında, benzer Hb düzeylerinde, kompensatuar mekanizmalar sonucunda semptomlar hafif olabilir veya hiç semptom olmayabilir. Sonuç olarak, kronik olarak gelişen anemilerde Hb değerleri çok düşük olsa da ağır bulgular gözlenmeyebilir. Bununla birlikte, kronik anemiler büyümeyi, kardiyak fonksiyonları ve nörobilişsel gelişimi etkileyerek ciddi sonuçlara yol açabilir. Farklı anemi tiplerinde görülebilecek bulgular ileride daha detaylı anlatılmıştır.

Epidemiyoloji

Anemi sıklığı ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye önemli farklılıklar gösterir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, 2008 yılında, 192 üye ülkeyi içeren, çocuklardaki anemi prevalansı ile ilgili veriler yayınlanmıştır. Bu çalışmada çocuklar yaşlarına göre, okul öncesi (0,5-4,99) ve okul çağı olarak sınıflandırılmış (5-11,99 ve 12-14,99 olmak üzere) ve anemi için hemoglobin sınırı; okul öncesi yaş grubunda 11 gram/dl, okul çağı yaş gruplarında; 5-11,99 yaşları arasında 11,5 gram/dl, 12-14,99 yaşları arasında ise 12 gram/dl olarak alınmıştır. Buna göre, genel olarak anemi prevalansı okul öncesi çocuklarda %47,4; okul çağı çocuklarında ise %25,4 olarak bulunmuştur. Okul öncesi çocuklarda anemi sıklığının ülkeler arasında oldukça değişken olduğu görülmüş; Hindistan, Güney Amerika ve Afrika'nın en yüksek prevalansa sahip ülke ve bölgeler olduğu bildirilmiştir.

Anemi sınıflandırması

Anemiler etiyolojiye ve morfolojiye göre (eritrosit boyutu) olmak üzere iki ayrı şekilde sınıflandırılabilir. Etiyolojik sınıflama yapım azlığı, yıkım

fazlalığı (hemoliz), kanama olarak üç ana başlığı içerir. Eritrosit boyutuna göre yapılan sınıflama ise mikrositik, normositik ve makrositik anemi olmak üzere üç ana grubu kapsar. Tablo II’de etiyolojik sınıflama, Tablo III’te morfolojik sınıflama gösterilmiştir.

Tablo II. Anemilerin etiyolojik sınıflaması*

1. Eritrosit yapımında azalma

a. Eksiklik

- i. Alım azlığı (demir, vitamin B12)
- ii. Artmış ihtiyaç (ör; hızlı büyümede demir, hemolizde folat ihtiyacında artış)
- iii. Azalmış emilim
 - Spesifik: İntrinsik faktör eksikliği
 - Yaygın: Malabsorbsiyon sendromları (demir, folik asit)
- iv. Aşağıdakilerden birinin eksikliği eritrosit yapımında azalmaya yol açar
 - i. Demir eksikliği
 - ii. Vitamin B₁₂ eksikliği
 - iii. Folat eksikliği
 - iv. Protein eksikliği
 - v. Vitamin B₆ eksikliği
 - vi. Tiroksin eksikliği

b. Kemik iliği yetmezliği

- i. Sadece eritroid seri öncülleri
 - Konjenital eritroid aplazi (Diamond-Blackfan anemisi)
 - Kazanılmış eritroid aplazisi
- ii. Hücre serilerinde yetersizlik
 - Konjenital (pansitopeni ve hiposelüler veya aselüler kemik iliği ile karakterize)
 - Fanconi anemisi
 - Anomali olmadan ailesel pansitopeni
 - Diskeratozis konjenita
 - Kazanılmış
 - İdiyopatik (belirlenen bir sebep yok)
 - Sekonder (enfeksiyon, ilaçlar, radyasyon, toksinler)
- iii. İnfiltrasyon
 - Benign (ör; osteopetrozis, depo hastalıkları)
 - Malign (ör; lösemi, miyelofibrozis)
 - Sekonder (ör; nöroblastom, lenfoma)
- iv. Dishematopetik anemi (azalmış hematopez, azalmış demir tüketimi)
 - Kronik hastalık anemisi
 - Böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları
 - Yaygın kanser
 - Kolajen doku hastalıkları
 - Malnütrisyon
 - Sideroblastik anemi

2. Hemolitik anemi (Yıkım fazlalığı)

a. Korpüsküler

- i. Membran bozuklukları (ör; sferositoz, eliptositozis)
- ii. Enzimatik bozukluklar (ör; G6PD eksikliği, Pirüvat kinaz)
- iii. Hemoglobin bozuklukları

-Hem

-Globin

Kantitatif (örn. talasemi)

Kalitatif (örn. orak hücre)

b. Ekstrakorpüsküler

i. İmmün

-İzoimmün

-Otoimmün

- ii. İmmün olmayan (örn. mikroanjiyopatik hemolitik anemi, prostetik kalp kapağı, damar grefti)

3. Kan kaybı

G6PD: Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz, * 6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo III. Anemilerin eritrosit büyüklüğüne göre (MCV) sınıflaması***

Mikrositik	Makrositik	Normositik
Demir eksikliği anemisi	Megaloblastik anemiler	Akut kan kaybı
Talasemi (β veya α)	Artmış eritropoez*	Enfeksiyon
Sideroblastik anemi	Karaciğer hastalığı**	Böbrek yetmezliği
Kronik hastalık	Obstrüktif sarılık**	Kolajen doku hastalığı
Kurşun intoksikasyonu	Aplastik anemi	Karaciğer hastalığı
Hemoglobin E taşıyıcılığı	Hipotiroidi	Yaygın kanser
Atransferrinemi	Down sendromu	Aplastik anemi
Doğuştan demir metabolizması bozukluğu	HbF artışı ile giden sendromlar	Kemik iliği infiltrasyonu
Bakır eksikliği	Myelodisplastik sendrom	Diseritropoetik anemi
Ağır malnütrisyon	Fanconi anemisi	Hemoliz -Eritrosit enzim eksikliği -Eritrosit membran bozukluğu
	Diamond-Blackfan anemisi	Hipersplenizm
	Pearson sendromu	İlaçlar
	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	
	İlaçlar (metotreksat, merkaptopürin, fenitoin)	

MCV: "Mean Corpuscular Volume", Ortalama Eritrosit Hacmi. *Retiküloist sayısında artış sonucu, **Membran lipid yapısında değişiklik nedeni ile membran/volüm oranında artış sonucu, *** 6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Anemik hastanın öyküsünde önemli noktalar

Anemi hastalarında etiyojolojiyi belirlemede fizik muayene ile birlikte detaylı öykü büyük önem taşır. Hasta öyküsünde, bulguların şiddeti, başlangıç hızı, beslenme öyküsü, geçmiş tıbbi öykü, aile öyküsü ve gelişimsel öykü anemi etiyojojisini belirlemede önemli ip uçları verir. Öyküde önemli noktalar aşağıda özetlenmiştir.

Semptomların değerlendirilmesi, ağırlığı ve başlangıcı

Semptomların tanımlanması ve ağırlığı, akut/kronik anemi ayrımının yapılmasında oldukça önemli bilgiler sunar. Hastada ani gelişen şiddetli halsizlik veya solukluk eritrositlerin hızlı kaybına işaret eder. Bu durum hemoliz veya kanama sonucu gelişebilir. Semptomların yavaş yavaş ortaya çıkması ise hematopoezde yetersizliğe işaret eder. Kronik süreçte gelişen anemilerde bulguların şiddeti daha hafiftir.

Hasta yaşı

Anemi nedenleri yaşa göre önemli farklılık gösterir. Yenidoğan döneminde anemi genellikle kan kaybı, izoimmün hemoliz (ABO veya Rh uyumsuzluğu), hereditör sferositoz, Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği gibi konjenital hemolitik anemi ve konjenital enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir.

Süt çocuklarında aneminin en önemli nedenlerinden biri, term bebeklerde altı-dokuz hafta arasında görülen fizyolojik anemidir. Bu durum, doku oksijenizasyonunun artmasıyla eritropoetin üretiminde azalma ve bunun sonucunda eritropoezde azalma ile ortaya çıkar. Patolojik anemi, fizyolojik anemiden ayırmada Hb değeri (fizyolojik anemide Hb değeri term bebeklerde <9 g/dl altına düşmez) ve hemoliz bulgularının (sarılık, skleranın ikterik olması, koyu idrar) olup olmaması önemlidir. Pretermelerde, term bebeklere göre, eritrosit ömrünün daha kısa olması, immatür karaciğer fonksiyonları sonucunda eritropoetin üretiminde azalma nedeniyle, Hb ve Hct değerleri daha düşük olur. Sonuç olarak, pretermelerde, term bebeklere göre, eritrosit yapımında azalma daha kısa sürede gelişir ve Hb değeri daha fazla düşer ve bu tablo prematüre anemisi olarak adlandırılır. Anemi 3-6 ay arasında ortaya çıkıyorsa Hb sentez ve Hb yapısı ile ilgili bozukluklar ön planda düşünülebilir. Besinsel

demir eksikliği anemisi ise, term bebeklerde altı aydan önce, pretermelerde, bebek doğum ağırlığının iki katına çıkıncaya kadar beklenmez. İnsidans 6 ay-3 yaş arasında ve menstrüasyon başlangıcından sonra ergen kızlarda pik yapar. Bu yaşlarda demir eksikliği anemisi, hızlı büyüme ve yetersiz demir alımı sonucunda ortaya çıkar.

Cinsiyet

Erkeklerde, X'e bağlı bozukluklar (G6PD eksikliği, X'e bağlı sideroblastik anemi gibi) daha çok görülür. Ergen kızlarda aşırı menstrüel kanama aneminin önemli nedenlerinden biri olabilir.

Etnisite

Talaseminin Akdeniz bölgesinde yaşayanlarda, G6PD eksikliğinin Seferad Yahudilerinde daha fazla görülmesi, etnik faktörlerin de anemi etiyojisindeki önemini gösterir.

Beslenme

Öyküde, başta demir olmak üzere, vitamin B₁₂ ve folik asit alımı sorgulanmalıdır. Pakofaji ve jeofaji demir eksikliği anemisi tanısı için önemlidir. Diyet tipi, mama tipi (demir içeriği açısından), anne sütü/mama alıp almaması, kaç yaşa kadar anne sütü aldığı kaydedilmelidir. Buna ilaveten, hastanın aldığı süt tipi ve miktarı belirtilmelidir. Keçi sütü ile beslenen çocuklarda folat eksikliğine bağlı anemi gelişebilir. Vegan annelerin sadece anne sütü ile beslenen çocuklarında nörolojik bulguların eşlik ettiği ağır vitamin B12 eksikliği görülebilir.

İlaç ve toksin maruziyeti

Hastanın kullanmakta olduğu veya geçmişte kullandığı ilaçlar (homeopatik veya bitkisel ürünler dahil) sorgulanmalıdır. Örneğin, oksidan özelliği olan ilaçların kullanımı sonrası hemoliz, fenitoin sonrası megaloblastik anemi, belli bazı ilaçların (kloramfenikol, sülfonamid, fenilbütazon, talbütamid gibi) kullanımı sonrası aplastik anemi gelişebilir. Kurşun ve sudaki nitratlar dahil olmak üzere çevresel toksin maruziyeti de sorgulanmalıdır.

Enfeksiyon

Birçok enfeksiyöz etken anemiye yol açabilir ve hastalar bu açıdan da detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Örneğin hepatit sonrası aplastik anemi, parvovirüs enfeksiyonu ile eritroid hipoplazi/aplazi gelişebilir. Enfeksiyonların aynı zamanda hemolize de yol açabileceği göz önünde tutulmalıdır.

İshal

Malabsorbsiyon sonucu demir, folat ve vitamin B₁₂ eksikliği gelişebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve protein kaybettiren entoropatide kanama ve aynı zamanda kan kaybına bağlı olarak gelişen demir eksikliği sonucunda anemi gelişebilir.

Hemoliz bulguları

Hastalar hemolitik anemi açısından detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Sarılık, ikterik sklera, koyu idrar (hemolize bağlı), hematiniklere yanıtızsızlık, aralıklı veya persistan indirekt hipebilirubinemi öyküsü, kronik bacak ülserleri, belli ilaçların kullanımı sonrası anemi veya hemoglobinin gelişimi, erken yaşta safra taşı ve çok sayıda safra taşı bulunması, hemolitik anemi açısından anlamlı bulgulardır.

Kanamalı bulguları

Hikayede gastrointestinal kanamaya ait dışkı rengi, dışkıda kan görülmesi ve bağırsak hastalığı ile ilişkili semptomlar sorgulanmalıdır. Ağır ve kronik epistaksis, kan kaybı ve ayrıca kanamaya bağlı gelişen demir eksikliği sonucunda anemiye yol açabilir. Ergen kızlarda kanama süresi ve miktarını içeren menstrüasyon öyküsü alınmalıdır.

Gelişimsel hikaye

Gelişimin yaşa uygun olup olmadığını belirlemeye yönelik sorgulama yapılmalıdır. Gelişimsel gerilik, demir eksikliği, vitamin B12 eksikliğinin bulguları arasında görülebilir.

Geçmiş tıbbi öykü

Geçmiş tıbbi öykü, önceki anemi dönemlerinin karakterizasyonuna ve altta yatan tıbbi duruma odaklanmalıdır.

Doğum hikayesi; gestasyonel yaş, kordun klemplenme süresi, doğum sonrası hastanede kalış süresi, yenidoğan döneminde sarılık ve/veya anemi hikayesini içermelidir. Ayrıca anne ve çocuk kan grupları her yenidoğanda kaydedilmelidir.

Anemi hikayesinde; önceki tam kan sayımı sonuçları gözden geçirilmelidir. Önceden anemi hikayesi varsa, anemi süresi, etiyoloji, uygulanan tedavi, tedavi ile düzelme olup olmamasını içeren detaylı sorgulama yapılmalıdır. Daha önceden anemi epizodu kalıtsal hastalıkları düşündürürken; önceki tam kan sayımlarının normal olması ise kazanılmış bir etiyoloji açısından anlamlı olabilir. Çeşitli hemoglobinopatilerde, yanlış tanı sonucu, demir eksikliğine yönelik çok sayıda tedavi verilmiş olabilir. Yukarıda bahsedilen hemoliz bulguları açısından da hasta sorgulanmalıdır.

Allta yatan hastalık sorgulaması; aneminin enfeksiyöz veya inflamatuvar bir hastalık olup olmadığı açısından tıbbi hikaye alınması ve semptomların gözden geçirilmesi için gereklidir. Endemik enfeksiyon görülen bölgelere (ör; malarya, hepatit, tüberküloz) seyahat öyküsü not edilmelidir.

Soygeçmiş/Aile hikayesi

Anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı ve ailede anemisi olan birey olup olmadığı detaylı şekilde sorgulanmalıdır. Sarılığı, safra taşı, splenomegalisi olan, kolesistektomi veya splenektomi yapılan aile üyelerinin varlığı hemolitik anemi açısından önemlidir. Kalıtsal kanama bozukluğuna bağlı anemi açısından, aile üyelerinde kanama hikayesi (menoraji, epistaksis) sorgulanmalıdır.

Anemik hastada fizik muayenede önemli noktalar

Öykü gibi, fizik muayene bulguları da anemi etiyolojisini belirlemede çok önemli bir role sahiptir. Anemi hızlı gelişirse, başlıca taşikardi, letarji, solukluk olmak üzere bulgular belirgindir; kronik süreçte gelişen ağır anemilerde bile bulgular hafiftir. Solukluğun, konjunktiva, avuç içi, tırnak yatakları gibi kapiller yatağın görünür olduğu bölgelerde değerlendirilmesi uygundur. Hemolitik anemide artmış eritrosit yıkımına bağlı sarılık, sklerada ikter, splenomegali görülebilir. Ayrıca, fizik muayenede saptanacak, konjenital anomalileri içeren çeşitli bulgular da anemi etiyolojisini belirlemede önemlidir (Tablo IV).

Tablo IV. Anemi nedenini belirlemede önemli fizik muayene bulguları*

	Bulgu	Neden
Cilt	Hiperpigmentasyon	Fanconi anemisi
	Peteşi, purpura	Trombositopeni+otoimmün hemolitik anemi, mikroanjyopatik hemolitik anemi, kemik iliği aplazisi, kemik iliği infiltrasyonu
	Karotenemi	Bebekte demir eksiliği anemisi
	Sarılık	Hemolitik anemi, hepatit, aplastik anemi
	Kavernöz hemanjiyom	Mikroanjyopatik hemolitik anemi
	Alt ekstremitelerde ülser	Talasemi, Hb S, Hb C
Yüz	Frontal bossing, malar ve maksiller kemiklerde belirginleşme	Konjenital hemolitik anemi, talasemi major, ağır demir eksikliği
Gözler	Mikrokornea, mikroftalmi	Fanconi anemisi
	Konjunktival ve retinal damarlarda tortiyosite, mikroanevrizma	S ve C hemoglobinopati
	Katarakt	G6PD eksikliği, yenidoğan döneminde galaktozemi ile hemolitik anemi
	Vitröz hemoraji	S hemoglobinopati
	Retinal hemoraji	Kronik ağır anemi
	Göz kapaklarında ödem	Enfeksiyöz mononükleozis, eksudatif enteropati ile demir eksikliği, böbrek yetmezliği
	Körlük	Osteopetrozis
	İkterik sklera	Hemolitik anemi
	Mavi sklera	Demir eksikliği anemisi
Ağız	Glossit	Vitamin B12 eksikliği, demir eksikliği
	Angüler stomatit	Demir eksikliği
Göğüs	Kalkan göğüs	Diamond-Blackfan anemisi
İskelet	Radius/başparmak hipoplazisi veya yokluğu	Fanconi anemisi
	Trifalangeal başparmak	Eritroid aplazi
	Kaşık tırnak	Demir eksikliği
Dalak	Splenomegali	Hemolitik anemi, lösemi, lenfoma, akut enfeksiyon

G6PD: glkoz 6 fosfat dehidrogenaz. * 3 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Başlangıç laboratuvar incelemeleri

Başlangıç laboratuvar testleri, her zaman için, tam kan sayımı (CBC), periferik kan yayması incelemesi ve retikülosit sayımını içermelidir. Bu testler, tanısal değerlendirmelerin temelidir ve anemi etiyolojisini göstermek için yapılacak ileri tetkiklerin planlanmasında belirleyici role sahiptir.

Tam kan sayımı

Tam kan sayımı, eritrositler yanında, diğer seri hücreleri olan lökosit ve trombositler ile ilgili bilgiler de verir. Anemi değerlendirmesi yapılırken lökosit ve trombositlere ait değerler de gözden geçirilmelidir.

Kapiller örnekler kullanıldığında (parmak veya topuk stikleri), özellikle mikrohematokrit ölçümleri ile, Hb ve Hct değerleri hatalı olarak yüksek bulunabilir. Otomatik cihazlarda yapılan ölçümlerde ise, lösemi, hemoliz, belirgin lökositoz (lökosit $>50.000/\text{mm}^3$) veya artmış immünglobülin düzeyleri varlığında hatalı sonuçlar elde edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Lökosit ve trombosit sayısı

Diğer hücre serileri aneminin altta yatan nedenini belirlemede önemlidir. Örneğin, lökositöz enfeksiyöz bir etiyoloji veya akut lösemi açısından anlamlı olabilir. Trombositöz demir eksikliği anemisinde görülebilen bir bulgudur. Ayrıca, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda da trombositöz görülebilir. Lökopeni, nötropeni ve/veya trombositopeni anormal kemik iliği fonksiyonu veya periferik yıkımı gösterebilir.

Eritrosit indeksleri

Anemik hastalarda eritrosit indeksleri, anemi etiyolojisinin belirlenmesi için yapılan değerlendirmenin ayrılmaz bir parçasıdır. Tablo I’de Hb ve Hct dışında, diğer eritrosit indeksi değerlerinin ortalama ve -2 SD değerleri verilmiştir.

Ortalama eritrosit hacmi (“*Mean Corpuscular Volume*”, MCV); periferik kan yaymasında değerlendirilen eritrosit boyutları ile beraber, anemi ayırıcı tanısı ve eritrosit boyutuna göre sınıflama için çok önemli bulgular verir. MCV normal değerleri yaşa bağlı olarak değişir; yenidoğanlarda yüksek, bebeklerde büyük çocuklara göre daha düşüktür (Tablo I).

Eritrosit dağılım genişliği (“*Red Cell Distribution Width*”, RDW); eritrosit büyüklük değişkenliğinin kantitatif bir ölçümü olup yaşla beraber küçük farklılıklar görülse de genellikle 12-14 arasında değişir.

MCV ve RDW değerleri, anemi morfolojisi ve etiyolojisini tanımlamada oldukça önemlidir. Bu iki parametreye göre yapılan anemi ayırıcı tanısına ilişkin örnekler Tablo V’de gösterilmiştir.

Tablo V. Ortalama eritrosit hacmi ve eritrosit dağılım genişliğine göre anemi etiyolojisi değerlendirilmesi*

	Düşük MCV	Normal MCV	Yüksek MCV
Normal RDW	Mikrositik homojen	Normositik homojen	Makrositik homojen
	Heterozigot talesemi	Normal	Kemik iliği yetmezliği sendromları
	Kronik hastalık	Kronik hastalık	Prelösemi
		Kronik karaciğer hastalığı	
		Non-anemik hemoglobinopati (ör; AS, AC)	
		Kemoterapi	
		Kronik myelositik lösemi	
		Kanama	
		Hereditör sferositoz	
Yüksek RDW	Mikrositik heterojen	Normositik heterojen	Makrositik heterojen
	Demir eksikliği	Erken demir veya folat eksiklikleri	Folat eksikliği
	Sß-talasemi	Miks eksiklikler	Vitamin B12 eksikliği
	HbH hastalığı	Hemoglobinopati (ör; SS)	İmmün hemolitik anemi
	Fragmentasyon hastalıkları	Miyelofibrozis	Soğuk aglütinin hastalığı
		Sideroblastik anemi	

RDW: "Red Cell Distribution Width", Eritrosit Dağılım Genişliği; MCV: "Mean Corpuscular Volume", Ortalama Eritrosit Hacmi; * 6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Ortalama korpüsküler Hb ("mean corpuscular hemoglobin", MCH) ve ortalama korpüsküler Hb konsantrasyonu ("mean corpuscular hemoglobin concentration", MCHC); hesaplanan indekslerdir ($MCHC = Hb/HCT$). MCH genellikle MCV ile paralellik gösterir ve normal sınırları, çocukların yaş (süt çocuklarında, daha büyük çocuklara göre yüksek) ve cinsiyetine göre (erkeklerde kızlara göre biraz daha yüksek) değişir (Tablo I). MCHC, hücresel hidrasyon durumunun göstergesidir ve 100 ml eritrosit başına Hb (gr) miktarını belirler. Yüksek MCHC değerleri (>35 g/dl) sferositoz için karakteristiktir ve demir eksikliği anemisinde düşük olarak bulunur.

Periferik kan yayması

Periferik kan yayması ile eritrosit boyutlarının (mikrositik, normositik, makrositik) ve boyanma özelliklerinin (hipokromik, normokromik, hiperkromik) değerlendirilmesi yanında, spesifik morfolojik değişikliklerin olup olmadığı da değerlendirilir (eritrosit membran bozuklukları-sferosit, eliptosit, stomatositoz- ve hemoglobinopatiler -talasemiler, orak hücreli anemi- gibi). Spesifik eritrosit bozukluklarına göre ayırıcı tanıda düşünülebilecek hastalıklar Tablo VI'da listelenmiştir. Periferik kan yayması incelemesi ile eritrositler dışında, lökosit ve trombositler de değerlendirilmelidir. Örneğin nötrofillerde görülen hipersegmentasyon vitamin B₁₂ eksiliğini düşündürür.

Tablo VI. *Periferik kan yaymasında spesifik eritrosit morfolojik anomalileri**

Hedef hücre; hedef tahtası görünümünde	Talasemik sendromlar, hemoglobinopatiler, ağır demir eksikliği, obstrüktif karaciğer hastalıkları, postsplenektomi veya hiposplenik durumlar, LCAT eksikliği, abetalipoproteinemi, herediter kserositoz
Sferosit; hiperdens, 1/3 solukluk kaybolmuş/azalmış	Herediter sferositoz, ABO uyumsuzluğu, otoimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, MAHA, SS hastalığı, hipersplenizm, yanıklar, posttransfüzyon, pirüvat kinaz eksikliği, su-dilüsyon hemolizi
Akantosit (spur hücreler); heterojen uzunluk ve kalınlıkta dikensi çıkıntılar	Karaciğer hastalıkları, DİK ve diğer MAHA, postsplenektomi veya hiposplenik durumlar, vitamin E eksikliği, hipotroidi, abetalipoproteinemi, malabsorbsiyon sendromları
Ekinosit; eşit büyüklükte ve düzenli dağılmış dikensi çıkıntı	Artefakt, böbrek yetmezliği, dehidratasyon, karaciğer hastalıkları, pürüvat kinaz eksikliği, peptik ülser veya gastrik karsinom, eritrosit transfüzyonundan hemen sonra
Şistosit; miğfer, üçgen şeklinde veya küçük eritrosit parçaları	DİK, ağır hemolitik anemi (ör; G6PD eksikliği), HÜS, TTP, prostetik kalp kapağı, anormal kardiyak kapak, kardiyak yama, aort koarktasyonu, kolajen doku hastalıkları, Kasabach-Merritt sendromu, purpura fulminans, renal ven trombozu, yanıklar, hemograft rejeksiyonu, üremi, akut tübüler nekroz, glomerülonefrit, malign hipertansiyon, sistemik amiloidozis, siroz, yaygın karsinomatozis, kronik tekrarlayan şistositik hemolitik anemi
Eliptosit; Elips şeklinde eritrosit	Herediter eliptositozis, demir eksikliği, SS hastalığı, talasemi major, ağır bakteriyel enfeksiyon, SA trait, lökoeritroblastik reaksiyon, megaloblastik anemi, malarya; herhangi bir anemide nadiren görülebilir

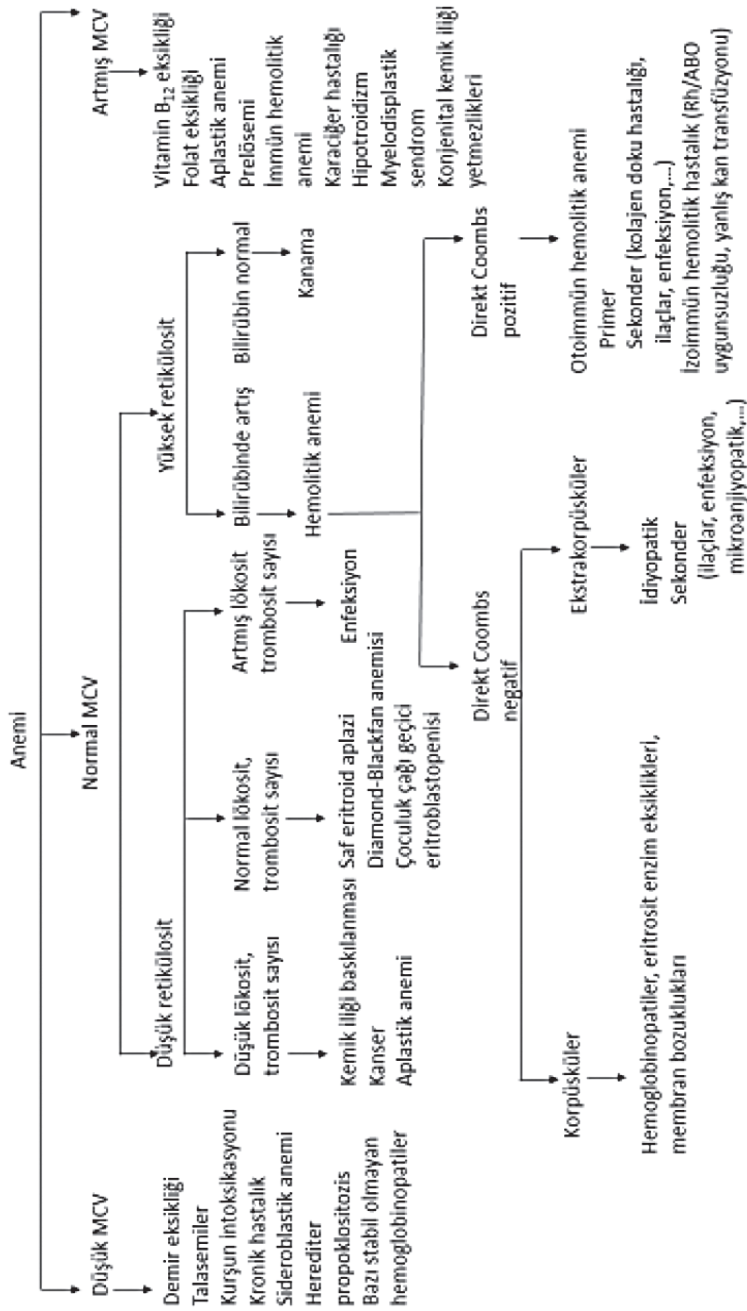
Stomatosit Ortadaki solukluğun yarık benzeri alan şeklinde görülmesi	Hereditör stomatozis, artefakt, talasemi, Rh null hastalığı, karaciğer hastalığı, kanser, normal yaymada da az sayıda görülebilir
Gözyaşı hücresi; Damla şeklinde eritrosit	Yenidoğan, talasemi major, lökoeritroblastik reaksiyon, miyeloproliferatif sendromlar
Çekirdekli eritrosit	Yenidoğan (ilk 3-4 gün), yoğun kemik iliği stimülasyonu (hipoksi, akut kanama, ağır hemolitik anemi), konjenital enfeksiyonlar, postsplenektomi veya hiposplenik durumlar, lökoeritroblastik reaksiyon, megaloblastik anemi, diseritropeotik anemi
Blister hücreleri; Membranda blister benzeri görünüm	G6PD eksikliği (hemolitik atak sırasında), SS hastalığı, pulmoner emboli
Bazofilik noktalanma; Kaba veya ince noktasal bazofilik inklüzyonlar	Hemolitik anemi (ör; talasemi taşıyıcılığı, demir eksikliği anemisi, kurşun intoksikasyonu)
Howell-Jolly cisimciği; Küçük, yuvarlak koyu boyanmış inklüzyon	Postsplenektomi veya hiposplenik durumlar, yenidoğan, megaloblastik anemi, diseritropeotik anemi, çeşitli tip anemiler (nadiren demir eksikliği, hereditör sfersitoz)
Cabot's ring cisimciği; halka şeklinde inklüzyon	Pernisiyöz anemi, kurşun intoksikasyonu
Heinz cisimciği; denatüre Hb agregatı	Normal yenidoğan, talasemi, aspleni, kronik karaciğer hastalığı, Heinz body hemolitik anemi

*LCAT: Lesitin-kolesterol açıltransfraz, G6PD: Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz, MAHA: mikroanjiyopatik hemolitik anemi, DİK: dissemine intravasküler koagülasyon, HÜS: hemolitik üremik sendrom, TTP: trombotik trombositopenik purpura. * 6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.*

Retikülosit

Retikülosit değerinin artışı, hemoliz veya kan kaybını (yapım artışı); normal olması veya azalması eritrosit üretiminde bozukluğu (yapımda azalma) gösterir.

Retikülosit sayısının anemi düzeyine göre hesaplanmış değeri olan retikülosit indeksi (retikülosit sayısı/xhastanın hematokriti/normal hematokrit) eritropoezi daha doğru olarak yansıtır. Hemoliz veya kanaması olan bir hastada retikülosit indeksi en az %3 iken; eritrosit yapımında azalma ile seyreden anemilerde retikülosit indeksi <%3 ve sıklıkla <%1.5'dur. Retikülosit sayımı, MCV ile beraber, anemi ayırıcı tanısında oldukça önemli bilgiler verir (Şekil 1). Retikülosit, olgun eritrosite göre daha büyüktür, retikülositte önemli ölçüde artış olduğunda MCV değerinde de artış görülebilir.



Şekil 1. MCV ve retikülosit sayısına göre anemide genel tanısal yaklaşım (6 numaralı kaynakla uyarlanmıştır)

KAYNAKLAR

1. Allali S, Brousse V, Sacri AS, et al. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 1023-1028.
2. Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 487-491.
3. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed) Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Inc, 2015: 293-307.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123: 615-624.
5. Khan L. Anemia in Childhood. *Pediatr Ann*. 2018; 47: e42-e47
6. Lanzkowsky P. Classification and diagnosis of anemia in children. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD (eds). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (6th ed). London: Elsevier, 2016: 32-41.
7. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8: CD003248.
8. Sandowal C. Approach to the child with anemia. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-anemia>.
9. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, 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: e16-e25.
10. Tawfique W, Jamal CY. Approach to diagnosis of anemia in children. *Northern Intern Medical Coll Journal* 2018; 9: 248-251.
11. Wonke B. Bone disease in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998; 103: 897-901.
12. World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993–2005: WHO global database on anemia. Geneva: World Health Organization; 2008.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Dr. Tekin AKSU*

Anemi, hemoglobin (Hb) konsantrasyonunda, hematokrit veya kırmızı küre sayısındaki azalma olarak tanımlanmaktadır. Aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların ortalama Hb değerine göre iki standart sapmadan daha fazla Hb azalması anemi olarak kabul edilir (bkz. Çocukluk çağında anemi tanımı ve sınıflandırma, Tablo I). Büyük çocuklarda 11 g/dl altındaki Hb seviyesi anemi kabul edilirken, ergen kız çocuklarda 12 g/dl, ergen erkek çocuklarda 12.5 g/dl anemi sınırı olarak kabul edilebilir.

Demir eksikliği, Türkiye’de ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılı verilerine göre dünya nüfusunun % 24.8’i anemiktir ve anemik olguların yarısında altta yatan neden demir eksikliğidir. Demir eksikliği dünyada ve ülkemizde çocuklarda en sık görülen besinsel eksikliktir. Gelişmekte olan ülkelerde, beş yaş altındaki çocukların yaklaşık % 40-50’sinde demir eksikliği anemisi (DEA) olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde çocuk ve ergenlerde demir eksikliği sıklığı, farklı yayınlarda, değişik bölgelerde % 6,5- 42 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir.

Demir eksikliği; vücut demirinin Hb yapımını engellemeyecek miktarlarda eksik olması olarak tanımlanır.

Demir eksikliği anemisi; demir eksikliğine bağlı olarak Hb miktarının azalmasıdır.

Çocukluk çağında günlük yaklaşık 1 mg demir Emilimi ile, pozitif demir dengesi sağlanmaktadır. Diyetle alınan demirin yaklaşık %10’u emildiği için günlük 8-10 mg demirin diyetle alınması gereklidir. En sık bebeklik-erken çocukluk döneminde görülürken, ergenlik çağı ikinci sık görüldüğü dönemdir.

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Demir eksikliği nedenleri

Çocuklarda demir eksikliğinin nedenleri demirin besinlerle yetersiz alımı, artmış demir gereksinimi, kanama ve demirin intestinal emilimindeki bozukluklardır. Çocukluk yaş grubunda DEA'nın en sık nedeni demirin besinlerle yetersiz alımıdır.

Anne ve inek sütünde demir az miktarda bulunmaktadır, ancak anne sütündeki demirin yaklaşık %50'si emilirken, inek sütündeki demirin %10'u ancak emilmektedir. İnek sütünün fazla alınması, diğer besinlerin az alınmasına ve demir içeren ilaçların da emiliminin azalmasına yol açar. Ayrıca gastrointestinal gizli kan kaybına ve inek sütü proteinine bağlı kolite neden olabileceği için DEA'ya yol açabilir. Hayatın ilk bir yılında inek sütü tüketiminden kaçınılmalıdır. Yenidoğanda demir miktarı 75 mg/kg olup, diyetle demir olmasa da demir depoları term bebekte altı ay, prematürelerde üç-dört ay yeterlidir. Anne sütünün verilemediği durumlarda ilk altı ayda bebeklere demirle zenginleştirilmiş formula mama takviyeleri yapılması gerekir. Altı aydan sonra anne sütünün yanında, demirden zengin içerikli tamamlayıcı gıdalara başlanması önerilir. Bir yaşından sonra günlük inek sütü tüketimi maksimum iki su bardağı ile sınırlandırılmalıdır. Diyetteki demirin kırmızı et, karaciğer ve dalakta fazlaca bulunan hem demir ya da diğer besinlerde bulunan hem-dışı (*non-heme*) demir olarak alınması mümkündür. Hem demirin emilimi mide asiditesinden etkilenmediğinden ve ayrı bir transport sistemi ile gerçekleştiğinden %30 gibi yüksek bir oranda gerçekleşirken, hem dışı demirin emilimi %5-10 kadardır. Vegan diyet uygulayanlar ya da sosyoekonomik nedenlerle et tüketimi az olanlarda demir eksikliği riski artmaktadır. Demiri emilimini artıran faktörlere (Vitamin C) diyetle yer verilmeli ve emilimini azaltan faktörler konusunda dikkatli olunmalıdır. Fıtatlar, çay, kahve öğünlerle birlikte alındığında demirin emilimini azaltmaları nedeniyle öğünler dışında kullanılması önerilmelidir.

Bağırsak parazitleri özellikle bazı yörelerde demir eksikliğinin önemli bir nedenidir. Mide asiditesini azaltan faktörler (H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri, antiasitler ve gastrektomi gibi cerrahi işlemler) demir emilimini azaltır. Çölyak hastalığı gibi malabsorpsiyon sendromları da demirin emilimini bozarak demir eksikliğine neden olabilir.

Term yenidoğanlardaki demir depoları yaşamın ilk altı-dokuz ayında eritropoez için yeterlidir. Prematüre, düşük doğum ağırlığına sahip veya perinatal kan

kaybı olan bebeklerde demir depolarının yetersiz olması ve doğum sonrası hızlı büyümeleri, erken dönemde (yaşamın ilk iki-üç ayında) DEA'ya neden olabilir. Term doğanlarda ise altı aydan önce DEA gelişmesi beklenmemektedir. Göbeğin geç klemplenmesi (1-3 dakika) demir eksikliği riskini azaltırken, erken klemplenmesi (<30 saniye) demir eksikliği riskini artırmaktadır.

Büyümenin hızlı olduğu bebeklik döneminde, altıncı aydan sonra (özellikle 9-24 ay), hızlı büyümeye bağlı demir ihtiyacının artması ve beslenme ile bu ihtiyacın karşılanamaması, demir eksikliği riskini artırmaktadır. Yemek seçen, inek sütü ile beslenen, pika öyküsü olan, eti, sebzeleri ve demir içeren besinleri tüketmek istemeyen çocuklarda sıklıkla DEA görülür. Okul çağı çocuklarında demir eksikliği prevalansı diğer yaşlara göre düşüktür. Genellikle epistaksis, gastrointestinal kayıplar (Meckel divertikülü, hemanjiom, inflamatuvar bağırsak hastalıkları) gibi kan kaybına yol açan nedenlerle DEA gelişebilir. Nadiren pulmoner veya renal kan kayıpları da DEA nedeni olabilir. Ergen kızlarda ise demir eksikliğin en sık sebebi, menstrüel kanamalardır. Ergenlik döneminde hem kız hem de erkeklerde hızlı büyüme nedeniyle de demir eksikliği görülebilir.

Tüm DEA vakalarında kan kaybı olası neden olarak düşünülmelidir. Menstrüel kayıplar, burun kanamaları, gastrointestinal kayıplar sorgulanmalıdır. Paraziter hastalıklar (kıl kurtları) kanamaya neden olarak, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu veya Çölyak hastalığı da demir emilimini bozarak demir eksikliği anemisine yol açabilir.

Belirti ve bulgular

Çocuklarda DEA'ne çoğunlukla belirgin bir şikayet olmadan, başka bir nedenle yapılan tam kan sayımı incelemesinde rastlanılmaktadır. Solukluk en sık görülen bulgu olup, Hb düzeyi 7-8 g/dl altına düşmedikçe farkedilmeyebilir. En iyi avuç içi, tırnak yatakları ve konjunktivada fark edilir. Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde çabuk yorulma, üşüme, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve baş dönmesi şikayetleri görülebilir. Hemogloblin seviyesi çok düşerse iştahsızlık, huzursuzluk, letarji, taşikardi ve kalp yetmezliği gelişebilir. Besin değeri olmayan maddeleri (kağıt, toprak, buz gibi) yeme olarak tanımlanan *pika*, demir eksikliğin ilk klinik bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bazı geofaji (toprak yeme) alışkanlığı olan hastalarda bunun yol açtığı demir

ve çinko eksikliği neticesinde büyüme ve gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali görülür. Bu sendrom ilk kez bir Türk hekimi olan Dr. Memduh Tayanç tarafından 1948’de tanımlanmış, Dr. Prasad tarafından 1961’de tarif edilmiştir ve Tayanç-Prasad sendromu olarak anılmaktadır.

Süt çocukları ağırlarken nefes tutma, morarma (katılma nöbeti) ve uyku düzeninde bozulma, gelişmede duraklama, gerileme şikayetleri ile başvurabilirler. Bebek otururken oturamamaya, yürürken yürüyememeye başlayabilir. Bu bulgular demir eksikliğinin erken döneminde, daha anemi ortaya çıkmadan dahi görülebilir. Bebeklik döneminde gelişen DEA’nın bilişsel etkilerinin yaşam boyu sürebileceğine dair yayınlar vardır. Öte yandan demirin eritrosit dışındaki fonksiyonları nedeniyle sinirlilik, huzursuzluk, iştahsızlık, derslerde dikkati toplayamama, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, irritabilite, okul başarısında düşme, anlama ve algılama güçlüğü, huzursuz bacak sendromu, artmış enfeksiyon sıklığı görülebilir.

Hastalar demir eksikliğine bağlı olarak; dil papillalarında atrofi, tat alma duyusunda azalma, saç ve tırnaklarda kolay kırılma, tırnaklarda çizgilenme ve ağız köşelerinde stomatit (anguler çelitis) ile başvurabilir. Nadir olarak kaşık tırnak, mavi sklera, Plummer-Vinson sendromunun bir parçası olan disfaji de başvuru yakınmaları arasında bulunabilir.

Demirin hem doğal, hem de kazanılmış immüniteyi ilgilendiren, immünolojik fonksiyonları da vardır. Demir eksikliğinde IL-2 ve IL-6 üretiminde kusur gelişmesinin yanında lökosit ve lenfosit fonksiyonlarında hafif-orta şiddette bozulmalar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, intraselüler demir varlığında *NF-KB* (“*Nuclear factor kappa B*”) aktifleşir. NF-KB, immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonları olan bazı genlerin ifadesinde rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu nedenlerle, demir eksikliği olan çocuklar sık enfeksiyon geçirebilirler. Öte yandan, demir destek tedavisinin malaria ya da tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlarda reaktivasyon riskine neden olabileceğine dair, kuvvetli olmayan veriler de vardır.

Demir eksikliği anemisinin artmış serebral venöz tromboz riski ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Kanada Kalp ve İnme Vakfı’nın kayıtlarında, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında bu riskin DEA tanılı hasta grubunda 10 kat fazla olduğu, bu durumun ise DEA’ya eşlik edebilecek trombositoz ile ilgili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Demir eksikliğinin hematolojik olmayan bulguları Tablo I’de özetlenmiştir.

Tablo I. *Demir eksikliğinin hematolojik olmayan bulguları**

Genel	Büyüme geriliği
Nörolojik	Huzursuzluk Mental ve motor fonksiyonlarda azalma Matematiksel işlem ve hafıza kapasitesinde azalma Nörotransmitter üretiminde azalma Uyku bozuklukları Nefes tutma nöbetleri Huzursuz bacak sendromu
İmmünolojik	Bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık
Gastrointestinal	İştahsızlık Epitelyal dokularda hasar (glossit, angüler stomatit) Ösefagial web veya striktür, gastrik atrofi Mikrovillüs hasarı, enteropati Pika
Deri ve ekleri	Kaşık tırnak Tırnak ve saçlarda kolay kırılma

*16 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Laboratuvar bulguları

Pratik olarak MCV hayatın 1-10 yılında “70 fL+yaş (yıl)” formülüyle hesaplanır. Hastanın MCV değerinin bu formül ile hesaplanandan düşük olması mikrositoz olarak değerlendirilir. On yaş sonrası ve erişkinlerde 80 fL’nin altı mikrositoz olarak kabul edilir. Artmış RDW ve düşük MCV birlikteliği demir eksikliği taramalarında demir eksikliğine işaret edici laboratuvar parametreleridir. Amerikan Pediatri Akademisi, DEA tanısı için tam kan sayımı bulgularının yanı sıra, serum ferritin ve CRP değerlendirilmesinin gerekli olduğunu bildirmektedir.

Periferik kan yaymasında hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz (elip-tosit, kalem hücreleri) izlenir (Şekil 1). Bazofilik noktalanma görülebilir. Trombosit sayısı normal veya artmış, ağır demir eksikliğinde nadiren azalmış olabilir. Retikülosit sayısı sıklıkla normaldir, ancak anemiye yeterli retikülosit yanıtı görülmez. Kronik kan kaybı ile birlikte olan demir eksikliği anemisi hastalarında %3-4 olarak ölçülebilir. Demir eksikliğinin evrelerine göre laboratuvar tetkikleri Tablo II’te özetlenmiştir. Demir eksikliği anemisi, demir eksikliğinin son evresidir ve tam kan sayımı ancak bu dönemdeki hastalarda bozulur.



Şekil 1. Demir eksikliği anemisinde periferik kan yayması bulguları (siyah ok: hipokromi, siyah ok ucu: mikrositoz; beyaz ok uçları: poikilositoz bulguları olarak gözyaşı ve hedef hücreleri; ayrıca anizositoz dikkat çekmektedir). *16 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Demir eksikliğinde öncelikle demir depoları tükenir. Bu durum vücuttaki demir depolarını yansıtan serum ferritin değerinde azalma olarak laboratuvar bulgularına yansır. Ferritin değerinin beş yaş altında 12 ng/ml (mcg/L), beş yaş üstünde 15 ng/ml'nin altında olması demir eksikliği ile uyumludur. Enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında, demir eksikliği tanısında akut faz belirteci olan ferritin değerine güvenilemez. Bu nedenle CRP ve/veya eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Sadece ferritinin düşük olup tam kan sayımının normal oluşu demir eksikliği olarak değerlendirilir. Negatif demir dengesinin devam etmesiyle serum demiri (SD) azalırken, demir bağlama kapasitesi (SDBK) artar ve transferrin saturasyonu azalır. Transferrin saturasyonunun %15'in altında olması demir eksikliğini destekler. SD ve SDBK sabah aç karna tetkik edilmelidir. Heme oluşması için protoporfirine bağlanacak demir kalmadığında serbest eritrosit protoporfirini (FEP) birikir ve hemoglobin sentezi bozulur. Güvenirliği yüksek bir test olan serbest eritrosit protoporfirini çoğu laboratuvarında incelenemediği için genellikle saha araştırmalarında kullanılır. Sonuçta tam kan sayımında Hb düşüklüğü, ortalama eritrosit hacminde (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobininde (MCH) yaşa göre azalma ve eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artma gözlenir.

Serum transferrin reseptör düzeyi (TfR) DEA'yı kronik inflamasyon veya enfeksiyondan ayırt etmede kullanılan bir testtir. Demir eksikliğinde hücre içine daha fazla demir alabilmek için, talasemide ise eritroid öncüllerinin artmasıyla serum TfR konsantrasyonu artar. Bu parametre, inflamasyon ve enfeksiyondan etkilenmez. Ayrıca “TfR / log ferritin” oranı, DEA'yı, inflamasyon ve enfeksiyondan ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak TfR tetkiki pahalı bir yöntem olduğundan genellikle rutin olarak bakılamamaktadır.

Demir eksikliği anemisinde, invazif olması nedeniyle, çocukluk çağında, rutin olarak kemik iliği alınması ve incelenmesi önerilmez. Ancak alınırsa, kemik iliği aspirasyonunda demir boyamasında azalmış demir depoları izlenir.

Henüz ekonomik sebeplerle ölçümü rutin olarak yapılamasa da hepsidin bas-kılanması (≤ 10 ng/ml) DEA'yı desteklerken, aşırı yükselmesi inflamasyon anemisini göstermektedir. Ayrıca oral demir tedavisine hematolojik yanıt elde edilmesi de tanıyı doğrulamaktadır.

Tablo II. Demir eksikliği anemisi evreleri*

	Demir eksikliği (prelatent dönem)	Demirden kısıtlı eritropoez (latent dönem)	Demir eksikliği anemisi
Hb	N	N	Azalmış
MCV	N	N/ Azalmış	Azalmış
Retikülosit Hb içeriği	N	Azalmış	Azalmış
Serum demiri	N	Azalmış	Azalmış
Serum ferritin	Azalmış	Azalmış	Azalmış
TDBK	N	Artmış	Artmış
Çözünür transferrin reseptörü	N	Artmış	Artmış

Hb: Hemoglobin, MCV: “Mean Corpuscular Volume”, Ortalama eritrosit hacmi, TDBK: Total demir bağlama, kapasitesi. *8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Ayırıcı tanı

Hipokrom mikrositer anemi yapan diğer nedenler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu durumlar, α veya β talasemi taşıyıcılığı, Hemoglobin E, S/ β gibi hemoglobinopatiler, kronik hastalık anemilerinin bir kısmı, sideroblas-

tik anemiler, atransferrinemiler, kurşun ve alüminyum zehirlenmesi ve bakır eksikliğidir. Tablo III'te sık görülen hipokrom mikrositer anemi nedenlerinin DEA'dan ayırıcı tanısında yardımcı laboratuvar özellikleri özetlenmiştir. Demir eksikliği anemisinde eritrosit sayısı azalırken, talasemi taşıyıcılarında eritrosit sayısı genellikle yüksek ($>5 \times 10^{12}/L$) veya normal bulunur. MCV'nin eritrosit sayısına ($\times 10^{12}/L$) bölünmesiyle elde edilen *Mentzer indeksinin* 13 altında olması talasemi taşıyıcılığını desteklerken, 13 üzerinde olması DEA'yı desteklemektedir. Ülkemizde talasemi taşıyıcılığına, DEA da eşlik edebilir. HbA2 yüzdesi beta talasemi taşıyıcılığı tanısında kullanılan bir parametredir. Beta talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği birlikteliği olan hastalarda; HbA2 yüzdesinin normal olması beta talasemi taşıyıcılığını dışlatmaz. Demire dirençli DEA veya diğer nadir atipik mikrositik anemiler de özellikle tedavi yanıtı olmayan hastalarda düşünülmelidir. Kronik hastalık anemisi çoğunlukla normositer olsa da mikrositer anemiye de neden olabilir.

Kurşun zehirlenmesi de mikrositer anemiye yol açar ve periferik kan yaymasında eritrositlerde bazofilik noktalanma görülür. Diğer nadir mikrositer anemi nedenleri ise herediter piropoikilositoz, sideroblastik anemi, bakır eksikliği ve konjenital atransferrinemidir. Oral demire yanıt vermeyen hastada olası sorunlar Tablo IV'te özetlenmiştir.

Tablo III. Demir eksikliğinde ayırıcı tanı*

	DEA	β Talasemi taşıyıcısı	Kronik hastalık anemisi
Hb (g/dl)	Düşük	Normal / Düşük	Düşük
MCV	Düşük	Düşük	N / Düşük
RDW	Yüksek	N / Hafif Yüksek	N / Yüksek
Serum ferritin	Düşük	N	Yüksek
Serum demir	Düşük	Yüksek	Düşük
TDBK	Yüksek	N	Düşük
Transferrin saturasyonu	Düşük	N / Yüksek	Düşük
Serbest eritrosit protoporfirini	Yüksek	N	Yüksek
Hemoglobin A ₂	Düşük / N	Yüksek	N

Hb: Hemoglobin, MCV: "Mean Corpuscular Volume", Ortalama Eritrosit Hacmi, RDW: "Red Blood Cell Distribution Width", Eritrosit dağılım genişliği, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, N: Normal. * 8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo IV. Oral demir tedavisine yanıt vermeyen hastada olası sorunlar *

İlaça uyum sorunu veya yetersiz doz
Malabsorpsiyon (Çölyak hastalığı, giardiyazis)
İlaçlar (anti-asitler, proton pompa inhibitörleri, tanin, fitat)
Kan kaybı (gastrointestinal, menstrüel)
Eş zamanlı enfeksiyon veya inflamasyon (demire cevabı engellerler)
Eş zamanlı vitamin B ₁₂ veya folat eksikliği
Kurşun toksisitesi
Yanlış tanı

* 21 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır

Tarama önerileri

Sağlıklı çocuk muayeneleri sırasında 6-24 ay arasındaki tüm çocukların düzenli risk sorgulaması ve en az bir kez laboratuvar ile DEA için araştırılması önerilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi, 4-36 aylık çocuklarda, sağlıklı çocuk muayeneleri sırasında ve daha sonrasında da yılda bir kez DEA risk faktörlerinin sorgulanmasını önermektedir. Bu sorgulama sırasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, prematürite anemisi için eritropoetin almış olup olmamak, 1 yaşından önce inek sütü, keçi sütü kullanıp kullanmamak, anne sütü ne kadar alabildiği, altıncı aydan sora demirden zengin gıdaların diyetle eklenip eklenmediği, bir yaşından sonra ne kadar inek sütü tükettiği, demirden zengin gıdaların ne kadar ve ne sıklıkta tüketildiği öğrenilmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi önerisi bir yaş civarında laboratuvar ile de DEA'nın test edilmesi, sonrasında risk faktörleri olan çocuklarda taramanın devam edilmesi şeklindedir. Genel olarak önerilen yaklaşım tüm çocuklarda 9-12 ay arasında DEA için kan incelemesi şeklindedir. Eğer prematürite ya da çok fazla inek sütü tüketimi öyküsü ya da başka bir kronik hastalık varsa, bu bebeklere 15-18 ay arasında yeniden kan incelemesi yapılması önerilir. Bu taramalarda sıklıkla tek başına tam kan sayımı bakılması yeterli olmaktadır. Ancak altta yatan demir eksikliği risk faktörü olan çocuklarda tam kan sayımı ile beraber serum ferritin ölçümü yapılması da önerilir. Bu sayede risk gruplarında DEA gelişmeden, erken evrelerdeki demir eksikliğinin de tanınması mümkün olur. Ancak testlerin eşlik eden akut enfeksiyon ya da kronik ko-morbiditeler varlığında, serum ferritininin akut faz reaktanı olması nedeniyle dikkatli yorumlanması gerekir.

Ergenlerde DEA taraması için iki farklı yaklaşım vardır. Birincisi yıllık risk faktörleri sorgulanması (diyetle alım, menstrüel kanama yoğunluğu gibi) ve risk gruplarına test yapılması, ikincisi ise tüm ergen kızlara, 12 yaş sonrasında en az bir kez test yapılmasıdır. Taramada önerilen tam kan sayımına bakılmasıdır, ayrıca özellikle risk grubunda olanlara serum ferritinin de beraberinde görülmesi önerilir.

Tedavi

Demir eksikliğine yol açan nedenler saptanıp, düzeltilmeli ve hastanın demir- den zengin gıdalar ile beslenmesi sağlanmalıdır. Öğünle birlikte demir emilimini artıran vitamin C içeren içecekler önerilirken, emilimi bozan çay, kahve, süt ve yoğurttan kaçınılmalıdır. *Heme* demiri içeren gıdaların diğer demir içeren besinlere göre biyoyararlanımları 10 kat daha yüksektir. Menstrüel kaybı olan kızlarda hormonal tedavilerde, kanamanın azaltılması açısından faydalı olabilirler.

Demir eksikliğinde çocukluk çağında ilk tercih her zaman oral preparatlardır. Tedavide ferröz sülfat, ferröz fumarat gibi +2 değerlikli demir içeren damla, şurup veya kapsül formunda ilaçlar tercih edilmelidir. Tedaviye başka bir vitamin veya diğer hematinik bir takviye yapılmasının demir tedavisine cevabı artırdığına dair kanıt bulunmamaktadır. Ferrik (+3) demir içeren formülasyonlar tatlı şurup tadında olduğundan daha rahat içilir, ancak +3 değerlikli demir tedavisinin daha uzun sürede etkili olacağı ve başarısızlıkla sonuçlanabileceği göz önüne alınmalıdır. Hasta uyumu için kullanılan ilaçların tatlarının kötü olabileceği, bulantı, kusma, dispepsi, dişlerde ve dışkıda renk değişikliği yapabileceği aileye ve çocuğa anlatılmalıdır. Ampirik olarak demir eksikliği olanlarda 2-3 mg/kg/gün, DEA'da ise 3-6 mg/kg elementer demir günde tek veya bölünmüş dozlarda uygulanmaktadır. Ancak güncel çalışmalar, sabah alınan demir dozunun serum hepsidin düzeyini artırdığı (24 saate kadar yüksek seyredebilir) ve bu nedenle gün içinde oral demirin emilimini azalttığını bildirmektedir. Demir emiliminin artırılması için günlük daha düşük dozlar verilebileceği ve bölünmüş dozdan kaçınılması (tek doz) önerilmektedir. Aç iken veya yemekten iki saat sonra verilmelidir. Bu şekilde tolere edemeyen hastalarda doz azaltmak, yemekten sonra vermek veya tadı daha iyi olan bir formülasyon kullanmak denenebilir. Tipik DEA'de hızlı hematolojik cevap

elde edilebileceğinden eritrosit süspansiyonu replasmanı, kalp yetmezliği veya hipoksi gibi durumlar haricinde kullanılmamalıdır. Aktif kanama olmadıkça kalp yetmezliğini tetiklememek için transfüzyon yavaş uygulanmalıdır.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de tanının doğrulanması açısından göstergidir (Tablo V). Hafif anemisi olan çocuklarda bir ay sonra tam kan sayımı incelemesi yeterli olabilirken, ağır anemisi olanlarda tedavinin 7-10. günleri arasında retikülosit sayısı ölçülmelidir. Ağır anemisi olan hastalarda tedavi başlangıcının birinci ayında 2 g/dl den fazla Hb artışı beklenmelidir. Normal Hb düzeyi sağlandıysa, demir depolarının dolması amacıyla, önerilen ilaç dozu yarıya indirilerek tedavi en az üç aya tamamlanmalıdır. Tedavi ferritin değerinin normal düzeye ulaşmasıyla sonlandırılır. Ancak bir aylık süreçte yeterli Hb artışı sağlanamadıysa anemi nedeninin demir eksikliği olmayabileceği düşünülmelidir.

Ağızdan demir tedavisi her zaman ilk seçenektir. Ancak;

1. Oral demir tedavisine uyumsuzluk, tolerasyon güçlüğü ya da cevapsızlık durumunda parenteral tedavi tercih edilir.
2. Çölyak hastalığı gibi demir emiliminde sorun yaratan bağırsak hastalıklarında parenteral demir tedavisi tercih edilir. Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığında oral demir verilmesi hastalığı alevlendirebilir.
3. Kronik kanama durumlarında oral tedavi ile kaybın karşılanması mümkün olmayabileceğinden intramüsküler ya da intravenöz uygulama tercih edilebilir.

Parenteral verilecek demir miktarı aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$\text{Demir açığı (mg)} = [\text{Ağırlık (kg)} \times \{\text{Hedef Hb} - \text{Gerçek Hb (g/dl)}\} \times 2.4] + [15 \text{ mg} \times \text{ağırlık (kg)}]$$

Sonuçta bulunan demir miktarı günde 50-100 mg gün aşırı olarak uygulanabilir.

a. İntramüsküler: İntramüsküler tedavi güvenilir ve etkilidir, ancak çocuklarda kas kitlesi fazla olmadığından, intramüsküler enjeksiyonla emilim değişken olduğundan, ağrı ve deride renk değişikliğine yol açtığından, intramüsküler enjeksiyon genellikle tercih edilmemekle birlikte zorunlu durumlarda dikkatle uygulanabilir. İntramüsküler tedavide *demir dekstran* verilebilir.

b. İntravenöz: Polinükleer demir hidroksit sükröz kompleksi intravenöz kullanım için uygundur. Demir dekstran daha az güvenilir olduğu ve test dozu gerektirdiği için intravenöz kullanım için önerilmemektedir. Günlük dozu, 100 mg/gün geçmeyecek şekilde toplam doz bölünerek intravenöz infüzyon olarak verilir.

Parenteral tedavinin yan etkileri; anafilaksi, eklem ve kas ağrıları, ateş, sıcağın basması, bulantı, kusma, döküntü ve hipotansiyondur.

Eğer hastada kalp yetmezliğine neden olacak derinlikte bir anemi mevcut ise, hipoksinin eşlik ettiği akciğer enfeksiyonu gibi bir durum söz konusu ise, Hb 4 g/dl ya da altında ise, ya da hastaya acil ameliyat planlanıyorsa güvenli anestezi için Hb değeri 9-10 g/dl'nin üzerine çıkarmak için eritrosit süspansiyonu verilebilir. Bu durumlarda transfüzyon miktarı 2-3 cc/kg gibi düşük hacimlerde tutulmalıdır. Uygulama sırasında diüretik yapılması gerekebilir.

Tablo V. Demir eksikliği anemisinde demir tedavisine olan cevap*

Tedavi başlangıcından itibaren geçen süre	Cevap
12-24 saat	İrritabilite de azalma, iştah artışı
36-48 saat	Kemik iliğinde eritroid hiperplazi
48-72 saat	Retikülositoz, zirve değer 5-7 gün
4-30 gün	Hemogloblin artışı
1-3 ay	Demir depolarının dolması

* 8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Demir eksikliği önleme programları

Demir eksikliği anemisi, çocukların büyümelerini, psikomotor gelişimlerini, bilişsel fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuz etkilerin bir kısmı tedavi sonrasında bile kalıcı olabilmektedir. Demir eksikliği anemisi bir halk sağlığı sorunu olup, önlenmesi tedavisinden daha önemlidir. Bebeklerde hızlı büyüme ve kan hacmindeki hızlı artış nedeniyle ihtiyaç duyulan demirin yaklaşık üçte biri diyetle karşılanabilmektedir. Erişkinde ise demir ihtiyacının büyük kısmı demirin vücutta yeniden kullanılabilmesi ile karşılanmaktadır. Çocuklarda diyetle yeterli demirin alınmaması, DEA gelişiminin en sık nedenidir. Özellikle 4-24 ay arası süt çocukları başta olmak üzere okul öncesi çocuklar, ergenler ve hamileler DEA açısından riskli gruplardır. Demir eksik-

liğini önleme programları DEA'nin prevalansının yüksek olduğu bölge veya ülkelerde uygulanmaktadır. Hemogloblin seviyesi <11 g/dl olan altı yaştan küçük çocuklarda demir desteğine cevap %37.9-62.3 arasında gözlenirken, sıtma hastalığının endemik olduğu bölgelerde ise %5.8-31.8'e düşmektedir. Ayrıca demir tedavisine yanıt oranı, demir katkılı besin kullananlarda daha yüksektir. Çocuklarda DEA önlenmesi için demir oranı artırılmış beslenmenin en etkili ve kalıcı yöntem-olduğu düşünülmektedir.

Besin temelli yaklaşım

Birçok gelişmekte olan ülkede diyetler, mikrobesein içeriği zayıf, diyet çeşitliliği yetersiz (monoton) ve fitat gibi mikrobesein emilimine engel olan içerikten zengindir. Bu diyetlerde anemiye en sık neden demir içeriğinin düşük olması gibi, diğer mikrobeseinlerin de (A vitamini, B12 vitamini ve folat) eksikliği anemi gelişimi kolaylaştırmaktadır. Anemiyi önlemek için mikrobeseinlerden zengin diyet çeşitliliğini sağlamak, tüketimini artırmak, gıdalara ulaşımı kolaylaştırmak gerekir. Ayrıca besinlerin biyoyararlanımını artırmak için de; emilimi azaltacak hazırlama, işleme veya depolama tekniklerinden uzaklaşılmalıdır. Bu yaklaşımla tek bir mikrobesein değil, birçok vitamin eksikliklerinin de önüne geçilebilir.

Demir ihtiyacının sadece bitki kaynaklı besinlerden karşılanması çok zordur. Özellikle süt çocuklarının demir ihtiyacının fazla olması ve az miktarda besin tüketmeleri nedeniyle, diyetleri hayvansal kaynaklı veya katkılı besinleri içermelidir. Çocukların beslenmesinde demir bakımından zengin gıdalar ve emilimini artıran askorbik asit (Vitamin C) bulunmalı; emilimi bozan süt-süt ürünleri, çay-kahve gibi içecekler eş zamanlı verilmemelidir. Diyetteki çeşitliliğin artırılması anemiye engel olmakla birlikte büyümenin hızlanmasına ve kilo fazlalığı-obesite veya kronik hastalıklarla ilişkili olabilecek besleyici değeri düşük olan besinlerin tüketimini-azaltacaktır.

Kırmızı et, balık ve kümes hayvanları eti demirden (*hem demiri*) zengin kaynaklardır. Baklagiller de demirden (*hem dışı demir*) zengin bitki kaynaklı besinlerdir. Ancak bitki kaynaklı besinlerdeki demirin emilimi zayıftır. Diyete sitrik veya askorbik asitten (C vitamini) zengin meyve ve sebzelerin katılması hem dışı demirin emilimini kolaylaştırır. Pişirme ile besinlerin C vitamin içeriklerinde kayıp yaşanır. Bu nedenle sebzeler az pişirilmeli veya pişirilmeme-

lidir. Hayvansal kaynaklardan elde edilen hem demirinin, hem dışı demir içeren gıdalara katılması da demir biyoyararlanımını artırabilir. Çay veya kahve gibi içecekler yemekten 1-2 saat sonra tüketilir ise demir emilimini engellemezler. Süt, peynir, yoğurt, ayran gibi yiyeceklerin yemekle birlikte alınması değil ara öğün olarak tüketilmesi önerilmelidir.

Anne sütü

DEA'nın iki yaş altındaki çocuklarda önlenmesi için ilk altı ayda sadece anne sütü ve iki yaşa kadar yeterli tamamlayıcı beslenme gereklidir. Normal kiloda ve zamanında doğan bebeklerin demir depoları ilk dört-altı ay yeterli olmaktadır. Anne sütünün demir içeriği yüksek olmasa da demir emiliminin yüksek oranda, %12-56 arasında olduğu bildirilmektedir. İnek sütünün bir yaştan önce başlanması, intestinal kan kaybını artırabileceği için önerilmemektedir. Prematüre veya düşük doğum ağırlığı olan bebekler altı aydan önce demir desteğine ihtiyaç duyarlar.

Mikrobesin zenginleştirilmesi

Yiyeceklerdeki esansiyel mikrobesein içeriğinin zenginleştirilmesi, mikrobesein fortifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntemle besin kalitesi artırılarak, halk sağlığını iyileştirme amaçlanmaktadır. Toplumun beslenme durumunun iyileştirilmesinde en verimli ve sürdürülebilir yöntemlerden biridir. Temel gıda maddelerinin zenginleştirilmesi sürekli bir besin desteği sağlar, mevsimsel değişikliklerden de etkilenmez. Ayrıca toplumun büyük bir kısmını kapsar. Buğday, mısır unu, pirinç, tuz gibi besinlerin bir veya daha fazla mikrobeseinle zenginleştirilmesi uygulanabilir, etkili, basit ve göreceli daha ucuz bir yöntemdir. Ancak temel besinlerin hepsine uygulanamaması, yiyeceğin tadının ve biyoyararlanımının değişmesi; risk altındaki topluluğa ulaştırılması ve yeterince tüketilmesinin sağlanması bu yöntemin kısıtlı taraflarıdır. Örneğin küçük çocuklar bu besinleri sık tüketmeyebilirler. Bu nedenle küçük çocuklarda hedefe yönelik veya ev tipi zenginleştirme yöntemleri daha uygun olabilir.

Buğday ununa demir takviyesi, sadece ulusal veya bölgesel düzeyde kadınlarda ve çocuklarda DE ve DEA'nın prevalansının yüksek olduğuna dair kanıtların bulunması durumunda uygulanabilir. Buğday ununa katılabilen demir

tercihen “*NaFeEDTA*”, ferröz sülfat ve ferröz fumarattır. Demir takviyesi programları; demirin biyoyararlanımının düşük olması, katkılı besin tüketiminin az olması, etkili miktarda takviye yapılmaması nedeniyle başarısız olabilir. Şili, Kosta Rika, Danimarka, İsveç, ABD gibi ülkelerde unların demir ile zenginleştirilmesi, çocuklarda ve kadınlarda demir eksikliği ve anemi prevalansını azaltmıştır.

Hedefe yönelik besin zenginleştirilmesi

Toplulun tümüne uygulanmadan belli bir kesime yönelik besin zenginleştirilmesidir. Bebekler veya küçük çocuklarda zenginleştirilmiş tamamlayıcı besinler, okulda tüketilen besinlerin zenginleştirilmesi, mültecilere yönelik besin zenginleştirilmesi hedefe yöneliktir. Tamamlayıcı beslenmede tahılların sıkça kullanılması, süt ve süt ürünlerinin de çocukluk çağında sık tüketilmesi; tahıllar ve süt ürünleri demirden zenginleştirme için en uygun besinlerdir. Birçok bebek mamasının da demir içeriği zenginleştirilmiştir.

Ev tipi besin zenginleştirilmesi

Toz veya lipid-bazlı besin zenginleştiricilerinin evde veya okulda, yiyeceklerin tüketiminden hemen önce eklenmesi olarak tanımlanmaktadır. İki yaş altı ve 2-12 yaş arası çocuklarda ev tipi çoklu mikrobesein tozlarıyla zenginleştirme, demir eksikliğini ve anemiyi önlediği gösterilmiştir. Bebek ve küçük çocuklarda hemen tüketim öncesi eklenmesi mikrobesein stabilitesinin korunmasına, yiyecekte gözlenebilen oksidasyon, renk ve tat değişikliklerinin azalmasına fayda sağlamaktadır. Ayrıca istenen miktarda ve içerikte vitamin, mineral takviyesi yapılabilir. Az miktarda besin tüketen çocukların doğrudan bir porsiyonunun zenginleştirilmesi, istenen düzeyde mikrobesein alımını sağlamaktadır.

Demir desteği

Günlük demir takviyesi bebeklerde halk sağlığı müdahalesi olarak önerilmektedir ve gelişmekte olan ülkelerde en sık uygulanan yöntemdir. Belirli bir hedef kitleye demir tedavisi olarak uygulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anemi prevalansının % 40 veya daha fazla olduğu topluluklarda de-

mir desteği önermektedir. Bu bölgelerde demir destek tedavisi başlamadan önce de anemi açısından tetkik edilmesi önerilmemektedir. Tüm hedef kitleye demir destek tedavisi başlanmaktadır. Tek bir mikrobese desteği sağlaması, toplumdaki tüm bireyleri kapsamaması, ilaca uyum sorunları kısıtlı taraflarıdır. Kısa sürede hedef kitlede yüksek oranda başarı sağlaması ise avantajdır. Başarıyı azaltan uyum sorununun aşılabilmesi için yan etkisi daha az, emilimi daha yüksek formüllere ihtiyaç vardır. Epigastrik ağrı, bulantı, kusma, ishal, dişlerin boyanması, dışkıının siyaha boyanması gibi ilaç yan etkilerinin ailelere anlatılması ilaç uyumunu arttırmaktadır. İlaça kolay ulaşılması, ücretsiz olması ve izleminin yürütülmesi programın başarısını artıracaktır.

DSÖ anemi prevalansının % 40 veya daha fazla olduğu bölgelerde;

- 6-23 ay arası çocuklarda günlük 10-12.5 mg elemental demir (ferröz fumarat, ferröz sülfat veya ferröz glukonat formunda) damla veya şurup,
- Okul öncesi (24-59 ay) çocuklarda günlük 30 mg elemental demir damla veya şurup,
- Okul çağındaki (5-12 yaşı) çocuklar da ise 30-60 mg elemental demir tablet/kapsül

olarak bir yıl içinde en az üç ay ardışık kullanımını önermektedir.

Ülkemizdeki demir eksikliğini önleme programı: “Demir Gibi Türkiye”

Ülkemizde DEA sıklığı %15.2-62.5 arasında bildirilmiştir. Bu önemli halk sağlığı sorununun çözümü için Sağlık Bakanlığı; 19.02.2004 tarihinde ‘Demir Gibi Türkiye’ projesini başlatmıştır. Halen yürürlükte olan programda 4-12 aylık bebeklere beş ay süreyle ücretsiz 10 mg/gün demir takviyesi, ferrik demir damla olarak uygulanmaktadır. Prematür veya 2.500 gram altında doğan bebeklere 4-12 ay arası 2 mg/kg/gün demir; gebelere üçüncü aydan itibaren 100 mg demir ve 350 mcg folik asit takviyesi yapılmaktadır. 12-24 ay arası solukluk saptanan her bebeğe hemoglobin ölçümü sonrası 3 ay süreyle 3 mg/kg/gün demir tedavisi ücretsiz verilmektedir.

Projenin amaçları:

- Toplumun demir yetersizliği konusunda bilinçlendirilmesi

- Bebeklerin ilk altı ay anne sütü almasının sağlanması
- Altıncı ayın sonunda uygun ve yeterli miktarda tamamlayıcı beslenmeye geçilerek, emzirmenin iki yaşına kadar sürdürülmesi
- 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik ücretsiz demir desteği sağlanması
- 13-24 ay anemisi olan bebeklere demir tedavisi önerilmesi amaçlanmıştır.

Çocuklarda Demir Kullanım Araştırması Raporu'na (12-23 aylık) göre araştırmaya dahil edilen 1.880 çocuğun ortalama yaşı 17.9 ay ve %52.4'ü erkektir. Çocukların dörtte birine tam kan sayımı incelemesi yapılmış ve tam kan sayımı yapılan çocukların da üçte ikisine anemi tanısı konulmuştur. Çocukların %73.8'ine demir ilacı önerilmiştir. Tüm çocukların %70.2'si, demir ilacı önerilenlerin ise %95.0'ı demir ilacı kullanmıştır. Demir takviyesi başlama yaşı ortalama 5.85 ay ve demir takviyesi kullanım süresi ortalama 4.07 aydır. Programın başarılı olduğu ve 12-23 aylık çocuklarda anemi sıklığının %7.8'e düştüğü görülmüştür.

Risk gruplarına yönelik demir takviyesi verilen programların, ülkemizde olduğu gibi anemi sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bu yöntemle birlikte besin temelli yaklaşımların da uygulanması DE'nin önlenmesinde kalıcı bir çözüm sağlayabilir.

Sonuç olarak, demir eksikliği çocukluk çağında hem sık görülmesi, hem de bilişsel ve immünolojik fonksiyonlar gibi hematolojik sistem dışında da pek çok etkilerinin bulunması nedeniyle son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. 12-23 Aylık Çocuklarda Demir Kullanım Araştırması Raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2009. Yayın No:76.
2. Albayrak D. Ülkemize demir eksikliği sıklığı nedir? Zeynep Karakaş (Editör). 30 Soruda Demir Çinko Birlikteliği (1. baskı). İstanbul: Selen Yayıncılık, 2014; 9-24.
3. Allen LH. To what extent can food-based approaches improve micronutrient status? Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 1: 103-105.
4. Baker RD, Greer FR. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010; 126: 1040-1050.

5. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 8-13.
6. Dewey KG, Chaparro CM. Session 4: Mineral metabolism and body composition iron status of breast-fed infants. *Proc Nutr Soc*. 2007; 66: 412-422.
7. Dewey KG. Nutrition, growth, and complementary feeding of the breastfed infant. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48: 87-104.
8. Fleming MD. Disorders of Iron and Copper Metabolism, the Sideroblastic Anemias, and Lead Toxicity. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look TA, Fisher DE, Lux S (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed). Philadelphia: Elsevier, 2015; 344-381.
9. Gera T, Sachdev HP, Nestel P, Sachdev SS. Effect of iron supplementation on haemoglobin response in children: systematic review of randomised controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44: 468-486.
10. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011. Erişim adresi: (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>, accessed [23.10.2019]).
11. Hypochromic Anemias. In: Hoffbrand V, Vyas P, Campo E, Haferlach T, Gomez K (eds). *Color Atlas of Clinical Hematology: Molecular and Cellular Basis of Disease* (5th ed). New Jersey, USA: John Wiley & Sons Ltd, 2019: 53-62.
12. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).
13. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 2087-2095.
14. Karakaş Z, Koç BŞ. Demir Eksikliği Önleme Programları. *Hematolog* 2017; 7: 168-174.
15. Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood*. 2015; 125: 2893-2897.
16. Lanzkowsky P. Iron deficiency anemia. In: Lanzkowsky P, Lipton MJ, Fish DJ (eds). *Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology* (6th Ed). London: Elsevier, 2016; 69-83.
17. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:11-16.
18. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003; 101: 2461-2463.
19. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017.

20. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars.* 2015; 50: 11-19.
21. Powers JM, Buchanan GR. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019; 33: 393-408.
22. Rothman J.A. Iron-Deficiency anemia. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 2522-2526.
23. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011. Erişim adresi: (<http://www.who.int/vmnis/indicators/ferritin/en/>, accessed [23.10.2019]).
24. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017; 4: 524-533
25. Tontisirin K, Nantel G, Bhattacharjee L. Food-based strategies to meet the challenges of micronutrient malnutrition in the developing world. *Proc Nutr Soc.* 2002; 61: 243-250.
26. Yalçın SS, Tezel B, Yurdakök K, et al. A community-based iron supplementation program, “Iron-Like Turkey”, and the following prevalence of anemia among infants aged 12-23 months. *Turk J Pediatr.* 2013; 55: 16-28.
27. Yalçın SS. Effect of iron supplementation during infancy period. *Turk J Pediatr.* 2019; 61: 147-149.
28. Yaman Bajin İ, Gümrük F, Ünal Ş. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavisi. *Hematolog* 2017; 7:160-167.
29. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2009; 52: 224-231

DEMİR METABOLİZMASI VE DEMİRE REFRAKTER DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Dr. Şule ÜNAL CANGÜL*

Demir metabolizması

Demir dünya kabuğunun %4,5'ini oluştursa da insan vücudunun ancak %0,005'i demirdir. Erişkin erkek ve kadında toplam vücut demiri sırasıyla 4 ve 3 gram iken, yenidoğan bir bebeğin tüm vücudunda 300 mg demir bulunur. Demirin hematolojik etkileri dışında da pek çok etkisi bulunmaktadır. Bunlar, oksidatif metabolizma, DNA sentezi, nörotransmitter sentez yolları, miyelinizasyon ve immünolojik etkiler olarak özetlenebilir. Demirin temel fonksiyonu hemoglobinin yapısındaki hem proteinine oksijenin bağlanmasını sağlamaktır. Ancak bunun dışında, sitokromlar, peroksidazlar, ribonükleotid redüktazlar ve katalazların ürettiği elektronların enzimatik transferinde de rol oynar. Demir, bu reaktif özelliği nedeniyle, serbest olması durumunda DNA, protein ve hücre membranına zarar verebilir.

Fizyolojik koşullarda, erişkin bir erkekte normal eritropoezin sağlanması için gerekli olan 20-25 mg demirin sadece 1-2 mg kadarı bağırsaktan emilim sonucu vücuda alınır. Aslında günlük gereksinimin kalan önemli kısmı, yaşlanmış eritrositlerin fagosit edilmesi, yani eritroid demirin geri dönüşümü ile elde edilir. İnsanlarda demirin vücuttan atılmasını sağlayan bir atılım mekanizması bulunmadığından, vücuttaki demir dengesi neredeyse sadece bağırsak demir emiliminin düzenlenmesi üzerinden sağlanır. Demir emilimi proksimal duodenumdaki enterositlerin apikal yüzeyindeki *divalan metal transporter 1* (*DMT1*) ile hücre içine demirin alınması, sonrasında, enterositin bazolateral yüzündeki ferroportin aracılığıyla dolaşıma katılması ile gerçekleşir.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Plazmadaki demirin neredeyse tamamı dolaşımdaki glikoprotein yapısındaki transferrine (TF) bağlanarak taşınır. Bu sayede demir reaktif olamaz, ayrıca transferrin reseptörüne (TFR) bağlanarak hücre içine girebilir. Eritroid öncülerin yüzeyinde demir bağlı TF'nin, TFR'ye bağlanması ile oluşan *TF/TFR kompleksi* endositozla alınır ve endozomun asidifikasyonu ile demir TF'den endozom içinde ayrılır. Demir endozomdan sitoplazmaya gönderilirken, boş kalan TF ve TFR plazma ve hücre yüzeyine geri dönerek yeni döngülerde kullanılır. Demir ise mitokondriye taşınarak *hem* sentezine katılır.

Eritroid dışı intraselüler demirin büyük kısmı ise hepatosit ve makrofajlarda ferritin olarak depolanır. Retiküloendotelial sistemin makrofajları üzerinde de, intestinal epitelin bazolateral yüzeyinde bulunan ferroportin proteini vardır ve gereksinim durumunda ferritin olarak depolanan demirden, plazmaya doğru demirin transportundan sorumludur.

Demir dengesi, bağırsaktan emilim üzerinden sağlanmaktadır ve karaciğerden sentezlenen küçük bir peptid olan hepsidin aracılığıyla bu regülasyon gerçekleştirilmektedir. Hepsidin bir yandan demirin emilimini önler, bir yandan da makrofajlardan demirin salınımını azaltır. Bunun nedeni hepsidinin; ferroportinin hücre içine girerek yıkılmasına neden olmasıdır. Hepsidin arttığında ferroportin azalır, demir emilimi azalır, makrofajlardan demir salınımı azalır, demir ferritin olarak makrofajlarda depolanır ve kan demiri azalır.

TMPRSS6 (*transmembran proteaz, serin 6*) geni matriptaz-2'yi kodlar. Matriptaz-2'nin görevi karaciğerden hepsidin ekspresyonunu azaltmaktır. Matriptaz-2'nin bu etkisini "*bone morphogenic protein*" (BMP), (BMD)/SMAD sinyal yolağı üzerinden yaptığı anlaşılmıştır. BMP'ler "transforming growth factor" ailesinin ligandlarıdır ve hücre membranında BMP reseptörlerine bağlandıklarında çok sayıda reseptör ilişkili SMAD proteinlerinin (*SMAD1*, *SMAD 5*, *SMAD 8*) fosforilasyonuna neden olurlar. Bu reseptör ilişkili *SMAD*'lar fosforile olduklarında *SMAD4*'e bağlanırlar ve heterodimerik kompleksler oluşturarak nükleusa gider ve buradan BMP hedef genlerinin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu BMP hedef genleri arasında hepsidin de bulunmaktadır ve bu şekilde hepsidin transkripsiyonu artar. BMP'nin hücre yüzeyindeki ko-reseptörü *hemojuvelindir* (HJV) ve *TMPRSS6* geninin ürünü olan matriptaz-2, HJV'yi bu bölgeden uzaklaştırarak BMP/SMAD yolağının çalışmasını önler. Böylece hepatositlerden hepsidin ekspresyonu azalır. Bu yolak hepatik demir depoları-

na göre çalışır. Lokal demir depoları artarsa, karaciğerden *BMP6* ekspresyonu artar ve hepsidin transkripsiyonu artar. Böylece diyetle alınan demirin emilimi azaltılır. Hemojuvelin genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları, hepsidin düzeylerinin çok düşük olduğu, juvenil hemokromatozise neden olur. *TMPRSS6*/matriptaz-2 modülasyonu yapan faktörler; hipoksi, diyetle akut demir kısıtlanması, kronik demir yüklenmesi, inflamasyon olarak bildirilmiştir.

DEMİRE REFRAKTER DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ ("IRON REFRACTORY IRON DEFICIENCY ANEMIA", IRIDA)

İlk kez 1981 yılında, Buchanan ve Sheehan, yeterli besinsel demir almasına ve gastrointestinal kan kaybı olmamasına rağmen iki kardeşte demir eksikliği olduğunu tariflemiş ve bu hastalardaki demir eksikliğinin oral ferröz sülfat tedavisine cevap vermediğini göstermişlerdir. Bu kardeşlerin ikisine 2 mg/kg oral elemental demiri ferröz sülfat olarak verdikten iki saat sonra serum demir ölçümleri yaptıklarında, serum demirinde yükselme olmadığını gözlemlemişlerdir. İntramüsküler demir dekstran uygulandıktan sonra ise 3 kardeşte de kısmi hematolojik düzelme olduğunu tariflemişlerdir. Bu kardeşlerde genetik kusuru tanımlayamamaları da bu durumun kalıtsal bir demir emilim bozukluğu olabileceğini düşündürmüştür.

Bu vakaları takiben benzer vakalar da bildirilmiş ve bunun sonunda demire refrakter demir eksikliği anemisi (*Iron Refractory Iron Deficiency anemia* ", *IRIDA*) adında bir durum tanımlanmıştır. IRIDA'da bulunan en önemli özellikler şunlardır:

1. Konjenital hipokrom mikrositik anemi (Hb: 6-9 g/dl)
2. Çok düşük MCV (45-65 fL)
3. Çok düşük transferrin saturasyonu (< %5)
4. Demir emiliminde bozukluk (oral demir tedavisine ya da demir emilim testine yanıtızlık)
5. Parenteral demir tedavisine kısmi ve geçici yanıt
6. Otozomal resesif kalıtım paterni

IRIDA tanısı alan hastalar sıklıkla bu tanı konulmadan önce gastrointestinal kan kayıpları, talasemiler gibi nedenler açısından detaylı araştırılan ancak bir

sonuç alınamayan hastalardır. Ayrıca olguların hiçbirinde kronik inflamatuvar bir durum ya da malabsorpsiyon saptanmamıştır.

IRIDA tanısı olan hastalar sıklıkla sağlıklı ve normal büyüyen çocuklardır. Doğumda bu hastaların demir düzeylerinin düşük olup olmadığına dair veri olmamakla birlikte doğum ağırlıklarının normal olması fetal dönemde demir transferinin normal olduğuna işaret edebilir.

IRIDA'da altta yatan genetik defekt *TMPRSS6* genindeki mutasyonlardır. Nutrisyonel demir eksikliklerinde serum hepsidin düzeyleri düşük ölçülürken, IRIDA olan bireylerde hepsidin düzeyleri normal ya da referans aralığın üzerinde ölçülür. IRIDA tanılı hastalarda anormal hepsidin yüksekliği, ferroporindeki azalma sonucunda azalmış demir emilimini ve oral demir tedavilerine yanıtızlılığı açıklamaktadır.

Oral demir tedavisine yanıtız hastalarda, hastanın ilaç uyumu doğrulandıktan sonra, oral demir sonrası emilim testi yapılması, oral demirin emilmediğinin gösterildiğı hastalarda, Çölyak hastalığı yoksa ve/veya hastanın daha önce normal tam kan sayımı incelemesi ve demir parametresi yoksa, *TMPRSS6* mutasyonunu araştırmak için genetik analiz yapılması uygun olacaktır.

Oral demir sonrası emilim testi:

1. İdeal olarak en az altı saat açlık sonrasında
2. Serum demir, transferrin satürasyonu, ferritin için kan örnekleri alınır
3. Hastaya ağızdan ferröz sülfat 4-6 mg/kg dozunda verilir
4. Demir içirildikten 90 dakika sonra hastadan yeniden aynı kan testleri alınır.

Normalde demir emiliminde sorun olmayan serum demiri düşük bireylerde 90. dakikada serum demir düzeyi en az 50 µg/dl artış gösterir. Testin aç yapılamadığı bireylerde de serum demirinde yükselme olmaması ya da 50 µg/dl'den daha az artış olması bağırsak demir emiliminde sorun olduğu şeklinde değerlendirilir.

IRIDA hastalarında önerilen tedavi parenteral demir tedavisi olup, demir dekstranın her 2-4 yılda bir uygulanması gerekir. Buna alternatif olarak serum ferritin düzeyi 50-75 ng/ml'nin altına düşmesi durumunda da başlanabilir. Parenteral demir tedavisine hastaların cevabı sıklıkla kısmi olur. Öte yandan,

nadir de olsa oral demir tedavisine kısmi yanıt veren olgular da bildirilmiştir. IRIDA tanılı çocuklarda oral ferröz sülfat tedavisine askorbik asit eklenmesi ile daha iyi oral demir yanıtı alındığına dair veri mevcuttur. Dolayısıyla hastalık spektrumunun bildiğimiz ötesinde daha da geniş olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Buchanan GR, Sheehan RG. Malabsorption and defective utilization of iron in three siblings. *J Pediatr*. 198; 98: 723-728.
2. Cau M, Galanello R, Giagu N, et al. Responsiveness to oral iron and ascorbic acid in a patient with IRIDA. *Blood Cells Mol Dis* 2012; 48: 121–123.
3. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008; 40: 569-571.
4. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 1721–1741.
5. Guillem F, Kannengiesser C, Oudin C, et al. Inactive matritase-2 mutants found in IRIDA patients still repress hepcidin in a transfection assay despite having lost their serine protease activity. *Hum Mutat* 2012; 33: 1388–1396.
6. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28: 637-652.
7. Khuong-Quang DA, Schwartzentruber J, Westerman M, et al. Iron refractory iron deficiency anemia: presentation with hyperferritinemia and response to oral iron therapy. *Pediatrics* 2013; 131: 620–625.
8. Silvestri L, Guillem F, Pagani A, et al. Molecular mechanisms of the defective hepcidin inhibition in TMPRSS6 mutations associated with iron-refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2009; 113: 5605–5608.
9. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 1426–1433.
10. Yılmaz Keskin E, Sal E, de Falco L, et al. Is the acronym IRIDA acceptable for slow responders to iron in the presence of TMPRSS6 mutations? *Turk J Pediatr* 2013; 55: 479–484.

EDİNSEL MEGALOBLASTİK ANEMİLER

Dr. Tekin AKSU*

Megaloblastik anemi, DNA sentezinin bozulduğu, kırmızı kürelerin ve öncüllerinin normalden büyük olduğu, eritroid öncüllerinin çekirdek ve sitoplazmaları arasında eş zamanlı olması gereken olgunlaşmanın bozulduğu ve bu nedenlerle kemik iliğinde bu öncüllerde görülen değişiklikleri ifade eden hastalık grubudur. Vitamin B12 (kobalamin) ve/veya folat eksikliğinde tipik olarak megaloblastik anemi izlenir. Kobalamin ve folat eksikliğindeki megaloblastik özellikleri birbiriyle aynıdır. Her iki vitamin için biyokimyasal ortak yollar olduğundan her birinin eksikliğinde ortak bir sonuç olarak DNA sentezi bozulur ve megaloblastik değişiklikler oluşur.

Vitamin B12 (kobalamin) Eksikliği

Vitamin B12 tüm biyolojik aktif kobalaminlere (Kbl) verilen isimdir. Metilkobalamin ve adenosilkobalamin metabolik yollarla aktif olup, homosisteinin metionine metilasyonunu ve metil-malonil-koenzim A'nın süksinil-koenzim A'ya çevrilmesini sağlarlar. Bu yollarla DNA, RNA ve protein sentezine katılırlar. Kobalamin mikroorganizmalar tarafından sentezlenmekte olup, insanlar ancak hayvansal kökenli gıdalar (et, karaciğer, yumurta, süt) ile ihtiyaçlarını karşılarlar. Erişkinlerde önerilen besinle alım 2 mcg/gün, gebe ve emziren kadınlarda 2,6 mcg/gün, çocuklarda 0,7 mcg/gün ve ergenlikte 2 mcg/gündür. Kobalamin'in total vücut deposu 2-5 mg olup bu miktarın yaklaşık yarısı karaciğerdedir. Bu nedenle B12 alımı tamamen dursa dahi eksiklik bulgularının gelişmesi yıllar sürebilir. Çocuklar ve erişkinler 3-5 yıl yeterli B12 deposuna sahiptir. Ancak B12 eksikliği olan annelerin bebeklerinde hayatın ilk 6-18 aylarında B12 eksikliğine ait bulgular ortaya çıkabilir.

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Emilim ve metabolizma

Yiyecekler ile alınan Kbl midede peptik sindirim ile serbest kalarak tükürük bezinden salgılanan haptokorine (HK) bağlanır. Duodenal sindirim ile Kbl tekrar serbest hale gelerek gastrik paryetal hücrelerden salgılanan intrinsek faktöre (IF) bağlanır. Ayrıca safra ile gelen B12’de IF’e bağlanır. Kbl-IF distal ileum mukozasında “kubilin-amnionless” proteinlerinden oluşan *cubam* reseptörü aracılığı ile emilir. Enterositte serbest kalan Kbl, MRP1 aracılığı ile plazmaya taşınır ve transkobalamine (TK) bağlanarak dolaşıma katılır. Dolaşımda bulunan Kbl’nin %70-90’ı hücrelere dağıtım yapamayan HK’e (TK 1) bağlıdır. Kalan %10-30 Kbl ise dokulara vitamin dağıtımından sorumlu protein olan TK 2’ye (holotranskobalamin) bağlıdır. Holotranskobalamin hücre içine geçtiğinde lizozomal yıkımla Kbl ayrılır ve sitoplazmada metilkobalamin ve adenosilkobalamin sentezinde kullanılarak hücre ihtiyacını karşılar. HK’nın ise B12 depolanmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Etiyoloji

Vitamin B12 eksikliği diyetle yetersiz Kbl alımından, IF yokluğundan, malabsorpsiyondan veya B12 taşıyıcı protein yokluğundan kaynaklanabilir. Aşırı B12 kaybı veya B12 yıkımına bağlı eksiklik bildirilmemiştir. Bebeklerde daha çok beslenme ile ilişkili eksiklik görülmektedir. B12 eksikliği olan kadınların bebeklerinde, eğer sadece anne sütü ile besleniyorlarsa, anne sütünde Kbl miktarının düşük olmasının da etkisiyle ilk bir yaşta megaloblastik anemi görülebilir. Maternal fetal Kbl transferi, annenin B12 depoları düşük olsa bile, fetüs lehine olup, bebeklerde perinatal bulgu beklenmez. Ancak bu bebekler yetersiz B12 deposu ile doğarlar ve izlemlerinde klinik bulgu gösterebilirler. Doğal B12 kaynakları hayvansal gıdalar olduğu için vejetaryenlerde, yoksullarda veya B12’den fakir diyetle (tek yönlü diyet) beslenenlerde zaman içinde B12 eksikliği gelişebilir.

Gastrik cerrahi geçirilmesi veya gastrik asit sekresyonunu bozan ilaçlar, IF eksikliğine yol açarak Kbl emilimini bozabilir. Pankreatik yetmezlik, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Çölyak hastaları veya terminal ileum cerrahisi geçiren hastalarda malabsorpsiyona bağlı B12 eksikliği görülebilir. Bağırsak divertiküllerinde veya duplikasyonlarında, paraziter hastalıklarda da B12 eksikliği görülebilir. Tablo I’de vitamin B12 eksikliği yapan nedenler özetlenmiştir. Megaloblastik aneminin kalıtsal nedenleri ayrı bir bölüm altında sunulmuştur.

Tablo I. Vitamin B12 eksikliği yapan nedenler*

Edinsel nedenler	• Besinsel eksiklik (vejetaryen beslenme, düşük sosyoekonomik duruma bağlı nedenlerle et tüketimindeki azlık, vegan annelerin sadece anne sütü ile besledikleri bebekleri) • Pernisiyöz anemi (otoimmün metaplastik atrofik gastrit, IF'ye karşı otoantikör gelişimi) • Gastrektomi ve gastrit • <i>H. pylori</i> enfeksiyonu • Pankreas yetersizliği (kronik pankreatit) • Bağırsakta aşırı bakteri çoğalması (jejunal kör segmentler) • Malabsorpsiyona neden olabilecek ileal tutulumla giden bağırsak hastalıkları (tüberküloz ileiti, lenfoma, amiloid, ileal rezeksiyon, Crohn gibi) • <i>Diphyllobothrium latum</i> enfestasyonu • HIV enfeksiyonu • Nitröz okside maruz kalmak • İlaçlar (uzun süre proton pompa inhibitörü, H2 reseptör antagonistleri kullanmak, metformin)
Kalıtsal nedenler	• Kobalamin emiliminin doğuştan bozuklukları - İntrinsik faktör üretimini etkileyen mutasyonlar (kalıtsal IF eksikliği), - IF-kobalamin kompleksini tanıyan “kubam” reseptörünü etkileyen mutasyonlar (Imerslund Gräsbeck sendromu) • TCII eksikliği • Haptokorin (TCI) eksikliği • Hücresel kobalamin metabolizmasının doğuştan bozuklukları • Fonksiyonel metionin sentaz eksikliği • Adenozil kobalamin ve metilkobalamin kombine eksikliği • Cbl C, Cbl D, Cbl X, Cbl F, Cbl J bozuklukları

* 7 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Klinik bulgular ve laboratuvar bulguları

Birçok B12 ve folat eksiklikleri klinik olarak sessiz, sadece hafif biyokimyasal bulguları olan vakalar olarak görülmektedir. Megaloblastik anemi genellikle sinsi başlangıçlı olup, anemi derinleşinceye kadar belirgin şikayet görülme-yebilir. Halsizlik, huzursuzluk, apati, beslenme güçlüğü, büyüme ve gelişme

geriliği, anemiye bağlı solukluk, glossit, anguler şelitis, kusma, ishal ve sarılık B12 eksikliği olan çocuklarda karşımıza çıkabilir. Anemiye hafif sarılık eşlik edebildiği için hastaların cildi limon sarısı ve tonları renginde olabilir.

Kobalamin eksikliğinde periferik nöropati, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu, beyaz cevherin fokal demiyelinizasyonuna bağlı belirtiler ve bulguların gelişebilmesine karşın bu bulgular folat eksikliğinde gözlenmez. Parestezi, uyuşma, yürüme zorluğu, kas güçsüzlüğü ve hafıza zayıflaması, kişilik değişiklikleri ve daha az sıklıkta optik nevrit, optik atrofi, psikiyatrik bozukluklar (depresyon, demans, manik, psikotik belirtiler ve obsesif kompulsif bozukluk) görülebilir. Ayrıca ekstremitelerde simetrik duyu kaybı (özellikle pozisyon ve vibrasyon duyusunda azalma), Romberg bulgusu pozitifliği, ataksi gelişebilir. Hematolojik bulgular olmadan bile vibrasyon ve pozisyon duyu kusurları, hipotoni, hipertoni, nistagmus, ataksi, nöbet, gelişim basamaklarında gerileme, beyin/spinal manyetik rezonans görüntülemesi değişiklikleri (sebrebral atrofi) ve nadiren psikiyatrik bulgular görülebilir. Bilateral simetrik alt ekstremitelerde daha belirgin periferik nöropatiye bağlı el ve ayaklarda karıncalanma, sızlama, parestezi, güç kaybı, yürümede bozulma, karanlıkta düşme veya el kullanma güçlüğü görülebilir. Homosistein artışına bağlı tromboz riski artabilir. Bebeklerde hem depoların daha yetersiz olması hem de sıklıkla altta yatan nedenin kalıtsal hücrel metabolizma bozuklukları olması nedeni ile nörolojik bulgular diğer yaş gruplarına göre daha önce ortaya çıkar.

Folat ve B12 eksikliklerinin hematolojik bulguları benzerdir. Kobalamin ve folat eksikliğinin erken aşamasında hem hemoglobin hem de ortalama eritrosit hacmi ("Mean Corpuscular Volume", MCV) normal sınırlardadır. Eksiklik devam edip derinleştikçe hemoglobin referans aralığında kalır ancak MCV artar. İzlemde tabloya anemi sonrasında da nötropeni ve trombositopeni eşlik edebilir. Demir eksikliği veya talasemi gibi mikrositer anemiye neden olan bir bozukluk varsa makrositoz maskelenebilir. Periferik kan yaymasında makroovalositler, hipersegmente nötrofiller (nötrofillerin %5'inden fazlasında 5 ya da daha fazla lob olması ya da %1'inde 6 ya da daha fazla lob olması) görülebilir. Parçalanmış eritrositler, anizopoikilositoz, göz yaşı hücreleri, Cabot halkası, Howell-Jolly cisimleri görülebilir.

Kobalamin ve folat eksikliğinde inefektif eritropoez izlenir. Kemik iliği öncül hücreleri kemik iliğinde aktif olarak üretilir, ancak kusurlu olduklarından

öncül hücreler kemik iliğinde apoptozise uğrar ve retikülositopeni sıktır. Eritropoietin salınımı arttıkça, kemik iliği daha da hipersellüler hale gelir, ancak retikülosit sayısı artmaz. İntramedüller apoptozisin bir göstergesi olarak serum laktat dehidrogenaz (LDH) artışı, hiperbilirubinemi ve düşük haptoglobulin düzeyi gibi ek bulgular da gelişebilir. Megaloblastik anemide ineffectif eritropoez sonucu serum demiri, ferritin düzeyleri yüksek bulunabilir. Kemik iliği değerlendirmesinde eritroid ve miyeloid öncüllerde megaloblastik değişiklikler görülür.

Serum B12 düzeyi düşük, serum metilmalonik asit (MMA) ve plazma homosistein düzeyleri artmıştır. Serum B12 normal aralığı 200-800 pg/ml olup, <80 pg/ml'nin altı değerler kesin B12 eksikliği ile ilişkilidir. Serum demiri ve folat düzeyleri normal veya ineffectif eritropoeze bağlı (kullanılmamaya) artmış olabilir. B12 eksikliğinde anemi, megaloblastik eritroid öncüllerin intramedüller apoptozu (ineffectif eritropoez), eritrosit membran yapısının bozulması ve buna bağlı eritrosit yaşamının %30-50 kısalması nedeniyle oluşmaktadır. Hemolize bağlı serum bilirubin düzeyi (2-3 mg/dl) ve LDH artabilir. İdrarda MMA atılımının artması B12 eksikliği için hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Holotranskobalamin (TC-Kbl) düzeyi (aktif B12 vitamini düzeyi) de tanıya yardımcı diğer hassas bir yöntemdir.

B12 eksikliğine bağlı olabilecek klinik bulgularla birlikte etiyolojiye yönelik beslenme, hastalık, cerrahi öykülerinin ve kullandığı ilaçların sorgulanması tanıya yönelik ipucu verebilir. Fizik muayenede solukluk, nörolojik bulgular görülebilir. B12 eksikliğine ait bulgular çok çeşitli ve atipik olabilmektedir. B12 eksikliği en iyi birkaç testin birlikteliği ile gösterilir, hiçbir test tek başına tanısal değildir. Tanısal testler kadar nedene yönelik tetkiklerde önemlidir. Serum B12 düzeyi ölçümünün çok düşük olması tanısal olabilir, ancak yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlarla sıkça karşılaşmaktadır. Klinik bulgusu olan veya olmayan B12 eksikliklerinde serum veya idrar MMA ve plazma homosistein düzeylerinin artması tanıya yardımcıdır. Böbrek yetmezliklerinde de idrar MMA'nın artabileceği, homosisteinin ise folat eksikliği, piridoksin eksikliği, hipotiroidi, homosistinüri ve böbrek yetmezliğinde artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. MMA'nın artması çoğunlukla B12 eksikliğini göstermektedir. B12 eksikliği yetersiz alımla açıklanamıyor ise malabsorpsiyon araştırılmalıdır. Dışkıda parazit, çölyak hastalığı, *Helicobacter pylori*, anti-paryetal antikor taranması gerekebilir.

Tedavi

Klinik bulguları olan ve vitamin B12 eksikliği saptanan tüm hastalara tedavi verilmelidir. Ancak klinik bulgu vermeyen ve sadece biyokimyasal olarak saptanan vitamin B12 eksikliklerinde tedavi başlanmasının gerekliliği konusunda görüş birliği yoktur. Tedavi paranteral ya da oral yoldan yapılabilir. Ancak genellikle ilk dozun paranteral verilmesi önerilmektedir. Tedavide siyanokobalamin ya da hidroksikobalamin kullanılabilir. Adolesanlarda intramüsküler 1000 µg kobalamin uygulanması önerilir. Daha küçük çocuklarda 100 µg doz yeterlidir. Tek doz vitamin B12 uygulaması ile tedavi asla sonlandırılmamalıdır. İdame tedaviye oral ya da paranteral vitamin B12 ile devam edilebilir. Oral günlük tedaviye ya da haftada bir enjeksiyonlara iki aya kadar devam edilebilir. Vitamin B12 emilim bozukluğu olan hastalara (pernisisyöz anemi, total gastrektomi terminal ileumun cerrahi olarak çıkarıldığı durumlar) hayat boyu tedavi uygulanmalıdır ve paranteral tedavi tercih edilmelidir. Edinsel pernisisyöz anemi geliştiren çocuklarda yaşam boyu artmış otoimmün endokrinopati, gastrik karsinoid tümör riski olabildiğinden bu açılardan izlem gerekebilir. Katı vegan diyet uygulayanlarda da yaşam boyu vitamin B12 uygulamalarına devam edilmelidir.

Ağır eksiklik durumlarında tedavi başlarken yüksek doz B12 uygulanması metabolik bozukluklara yol açabilir. Bu nedenle tedavi başlangıcında günlük düşük doz başlanıp, (25-100 mcg siyanokobalamin veya hidroksikobalamin), sonrasında doz artırılmalıdır. Aksi takdirde hastalarda ani replasmana bağlı tremorlar izlenebilmektedir.

Tedaviye yanıt B12 düzeyi yerine idrar MMA veya homosistein düzeylerine göre değerlendirilmeli veya sonlandırılmalıdır. Vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemide tedaviye yanıt olarak retikülositler altı-sekiz günde en yüksek değere ulaşır. Kemik iliğindeki megaloblastik değişiklikler altı saat içinde düzelmeye başlar ve 72 saatten sonra kaybolurlar. Bebeklerde 48 saat içinde apati kaybolur, dikkat artar ancak gelişim basamaklarını yakalama birkaç ayı bulabileceği gibi kalıcı kusurlar da görülebilir.

Folik asit tedavisi ile vitamin B12 eksikliği olan hastaların hematolojik bulgularında kısmen ya da tama yakın düzelme görülebilir. Ancak nörolojik bulguları ilerleme gösterecektir. Bu nedenle folik asit eksikliği düşünülerek folik asit başlanan hastalarda tedavi öncesinde mutlaka vitamin B12 eksikliği dışlanmalıdır.

Folik Asit Eksikliği

Emilim ve metabolizma

Yiyecekler ile alınan doğal folatlar poliglutamat formunda olup, bağırsakta monoglutamat türlerine (örn. folik asit) hidrolize edilirler. Duodenum ve yukarı ince bağırsakta emilerek karaciğerde, dolaşımdaki ana folat formu olan 5-metiltetrahidrofolata (MTHF) (biyolojik aktif folat) çevrilirler. Enterohepatik dolaşıma katılırlar. Oksidasyon sırasında karbon transferi sağlayan enzimlerin kofaktörü olarak görev yaparlar. Fonksiyonel olmaları için dihidrofolat redüktaz enzimiyle indirgenirler. 5,10-MTHF timidilat sentezinde, 5-MTHF'e indirgendikten sonra metionin sentezinde ve 10-formil tetrahidrofolata okside olarak pürin sentezinde rol alırlar. DNA replikasyonu ve hücre proliferasyonu için gereklidirler. İnsanlar folatı yeşil sebze, meyve ve hayvansal gıdalar ile diyetle temin ederler, folat sentezleyemezler. Tavsiye edilen günlük folat alım önerisi 1-18 yaş arasında 150 µg' dan 400 µg'a kadar artmaktadır. Folat ısıya duyarlı olup folattan zengin gıdaların haşlanması veya ısıtılması ile folat miktarlarında azalma olur. Folat eksikliği demir eksikliği ile birlikte en sık görülen mikrobesein eksikliğidir. Folat eksikliğinden kaynaklanan megaloblastik anemi en sık bebeklerde 4-7 aylıkken görülür. Beslenmesi yetersiz bebeklerde demir eksikliği ile birlikte görülebilir. Folik asit eksikliği yetersiz alım, emilim sorunları, ihtiyacın veya kaybın arttığı durumlar, kalıtsal veya kazanılmış metabolizma bozukluklarında görülebilir (Tablo II).

Tablo II. Folat eksikliğinin nedenleri*

Edinsel

Yetersiz beslenme

Diyette yeterli folat olmaması (yoksulluk, ihmal), aşırı pişirme, keçi sütü kullanımı

Emilim sorunları

Gastrik aklorhidri

İnce bağırsak hastalıkları

Çölyak hastalığı, İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Tropikal sprue, Dermatitis herpetiformis

Oral pankreatik replasman tedavisi

Hereditör folat malabsorpsiyonu

İhtiyacın veya kaybın arttığı durumlar

Gebelik, emzirme, prematürite, kronik hemolitik anemi, diyaliz, hipertiroidi

İlaçlar

Antifolatlar (methotrexate), primetamin, trimetoprim, sulfasalazin, valproik asit

Kalıtsal

MTHFR eksikliği, metionin sentaz eksikliği, dihidrofolat redüktaz eksikliği

*8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Gebelikte folat ihtiyaç artısının olması ve nöral tüp defektlerinin engellenmesi için anne adaylarına prekonsepsiyonel dönemde, gebelere de gebeliği boyunca folat desteği verilmelidir. Annenin folat depoları düşük olsa bile aktif plasental folat taşınması sayesinde, yenidoğanlarda klinik folat eksikliği beklenmez. Ancak prematürite, doğum sonrası hızlı büyüme veya hemolitik hastalığı olanlarda folik asit desteği sağlanmalıdır. Anne sütü, formüla mamalar ve pastörize inek sütünün folik asit içeriği yeterlidir. Ancak malnütrisyonlu, ihtiyacın arttığı çocuklar folattan fakir beslenirler ise 2-3 ayda megaloblastik anemi gelişebilir.

Klinik bulgular ve laboratuvar bulguları

Bebeklerde ve çocuklarda megaloblastik anemiye ait bulgularla birlikte huzursuzluk, ağızda ülserler, kronik ishal, büyüme geriliği ve kilo alımında azalma görülebilir. Kalıtsal metabolik bozukluklarda nörolojik bulgular ve bilişsel fonksiyonlarda azalma olabilir.

Folat eksikliğine ait hematolojik bulgular B12 eksikliği bulguları ile benzer olup, yukarıda bahsedilmiştir. *Vitamin B12 eksikliğinde hem metilmalonik asit hem de homosistein artarken, folat eksikliğinde sadece homosistein artar.* Tedavi ile bu metabolitlerin düzeyleri normale gelir.

Serum folik asit düzeylerinin normal aralığı 5-20 ng/ml olup, <3 ng/ml eksiklik kabul edilmektedir. Eritrosit içi folat seviyesi, folat eksikliğinin daha iyi yansıtırsa da yaygın olarak alışılamamaktadır. Demir ve B12 düzeyleri normal veya artmışken serum LDH düzeyi de artmaktadır.

Tedavi

Tedavide folat replasmanı ağızdan uygulanmaktadır. Günlük 0.5-1 mg dozunda 1-3 ay tedavi yeterlidir. Tedaviye hematolojik yanıt 72 saat içinde beklenir. İdame tedavide folat içeren diğer vitamin formülasyonları ile yapılabilir. Tedaviye başlanmadan önce B12 eksikliği dışlanmalıdır. Altta yatan nedenin düzeltilemediği hemolitik hastalıklar veya malabsorpsiyonlar da tedaviye ömür boyu devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. Food and Nutrition Bulletin 2008; 29: 20-34.
2. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: Pharmacokinetic and physiological considerations. Biochimie. 2016; 126: 52-56.
3. Bahadır A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. J Paediatr Child Health. 2014; 50: 721-725.
4. Green R, Miller JW. Vitamin B12. In: Zemleni J, Suttie WJ, Gregory JF, Stover JP (eds). Handbook of Vitamins 5th edition. CRC Press 2014: 447-489.
5. Green R. Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood 2017; 129: 2603-2611.
6. Jain R, Singh A, Mittal M, Talukdar B. Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. J Child Neurol. 2015; 30: 641-643.
7. Lankowsky P. Megaloblastic Anemia. In: Lankowsky P, Lipton MJ, Fish DJ (eds). Lankowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology (6th Ed). London: Elsevier, 2016: 84-101.
8. R. Carmel, D. Watkins, D.S. Rosenblatt. Megaloblastic Anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood (8th ed) Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Inc, 2015; 308-343.
9. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013; 368:149-160.
10. Thornburg CD. Folic Acid Deficiency. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics (21st ed). Philadelphia: Elsevier, 2019: 2518-2520.
11. Thornburg CD. Vitamin B₁₂ (Cobalamin) Deficiency. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics, (21st ed). Philadelphia: Elsevier, 2019: 2520-2521.

KALITSAL VİTAMİN B12 VE FOLAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

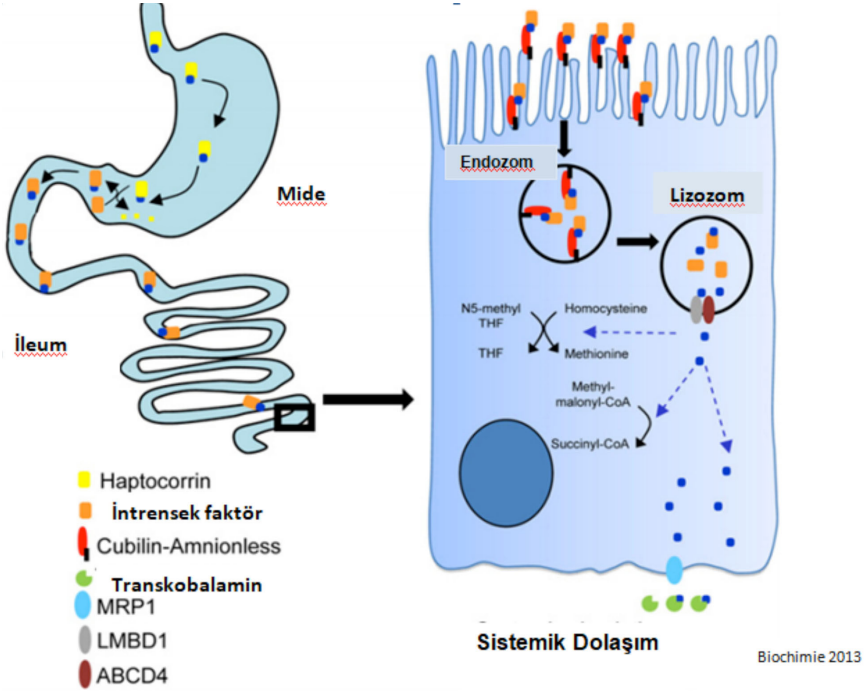
Dr. Selin AYTAÇ*

Vitamin B12 [kobalamin(Cbl)] ve folat hematopoez için gerekli, suda eriyen vitaminler olup eksikliklerinde megaloblastik anemi gelişir. Diyetssel alım eksiklikleri ve kazanılmış nedenlerle gelişen folat ve kobalamin eksikliğinin yanı sıra nadiren genetik nedenler de megaloblastik anemiye yol açarlar. Burada her iki vitaminin transport ve metabolizmasında sık görülen genetik kusurlardan bahsedilecektir.

Diyetle alınan Cbl Emilimi sırasıyla;besinlerdeki proteine bağlı Cbl'nin mide asit ve pepsini ile serbest hale geçmesi ve mide salgılarında bulunan haptokorrine (HC) bağlanmasıyla başlamaktadır. Kobalamini bağlayan proteinler intrinsek faktör (İF), transkobalamin ve haptokorrin olup yapıları birbirine benzemektedir. Haptokorrin; kobalamine afinitesi çok fazla olup B12 vitamininin yokluğunda diğer korrinleri de bağlayan, miyeloid hücrelerden ve muhtemelen diğer hücrelerden de salgılandığı düşünülen, plazma, safra, gözyaşı, anne sütü ve amniotik sıvıda bulunan bir Cbl bağlayıcı proteindir. Plazmadaki kobalaminin %70-90'ı haptokorrine (Holo-HC), geri kalanı transkobalamine (Holo-TC) bağlıdır, ancak sadece transkobalamine bağlı Cbl hücre içine alınır. Cbl; duodenumda, pankreatik proteazlar aracılığıyla haptokorrin-kobalamin kompleksinden (Holo-HC) serbest hale gelmekte ve mide paryetal hücrelerden salgılanan intrinsek faktör ile bağlanmaktadır. İF-kobalamin kompleksi; (İF-Cbl) distal ileumda enterositlerin apikal yüzündeki *cubam* reseptörüne (kubilin ve amnionless olmak üzere 2 proteinden oluşmaktadır) bağlanır ve İF-Cbl endositoz ile içeri alınır. İF-Cbl kompleksi lizozomlar içerisinde yıkılır, *kubilin-amnionless* reseptörleri enterositlerin apikal yüzünde yeniden eksprese olur. Cbl, lizozomdan *LMBD1* ve *ABCD4* aracılığıyla çıkar. Vitamin B12,

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

homosisteinin metionine, metilmalonil-koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüştürüldüğü enzimatik olaylarda kofaktördür. Cbl, sistemik dolaşıma *bazolateral transporter MRP1* aracılığıyla taşınmaktadır. Dolaşımda TC ile bağlanır (Holo-TC). Holo-TC daha sonra portal dolaşıma geçmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Diyetle alınan Vitamin B12'nin emilimi ve metabolizması (17 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Folat poliglutamatları ise monoglutamatlara parçalanıp, jejunum lümeninden emilmektedir. Folatın biyolojik rolü tek karbon transferi olup dihidrofolat ve sonra tetrahidrofolat (THF)'a bir dizi enzimatik reaksiyon ile indirgenir. THF, 5,10-metilen THF'a dönüşür ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi ile plazmadaki predominant formu olan L-5-metil-THF oluşur. Folat hücrelere *megalın* adı verilen reseptöre bağlanmak suretiyle alınır ve burada poliglutamatlanarak biyolojik aktif formu olan *poliglutamat tetrahidrofolat*'a dönüşür. Poliglutamat tetrahidrofolat ise DNA sentezi için gerekli pürin, primidin sentezini de içeren biyolojik olaylar için tek karbon vericisi olarak işlev görür.

Vitamin B12 Transport ve Metabolizmasındaki Kalıtsal Bozukluklar

Imerslund-Grasbeck sendromu (Jüvenil megaloblastik anemi ya da hereditör megaloblastik anemi)

Ailesel selektif vitamin B12 emilim bozukluğuna bağlı megaloblastik anemi, ilk defa 1960 yılında Grasbeck ve Imerslund tarafından tanımlanmıştır. Vitamin B12-İF kompleksi için ileal reseptörlerden (*ileal cubam reseptörleri*) cubilin (CUBN; kromozom 10p13) ya da amnionless (AMN; kromozom 14q32.32) genlerinde meydana gelen biallelik mutasyonlar sonucu gelişen en sık kalıtsal vitamin B12 eksikliğidir. Kalıtsal olmasına rağmen bulgular doğumdan hemen sonra ortaya çıkmamaktadır çünkü vitamin B12 anneden bebeğe geçerek depolanmaktadır. Klinik bulgular genellikle 5-6 yaşlarına kadar ortaya çıkmaya başlar, ancak bazen adolesan dönemde de tanı alan vakalar gözlenmiştir. Megaloblastik anemi bulgularına ek olarak kilo kaybı, büyüme ve gelişme geriliği, tekrarlayan gastrointestinal ve solunum yolu enfeksiyonları eşlik edebilir. Nörolojik semptomlar değişken düzeyde (hipotoni, hareket bozuklukları, demans, beyinde atrofi, öğrenme güçlüğü) gözlenebilir. Birçok hastada ek olarak glomerüler ya da tübüler tipte proteinüri de izlenmektedir. CUBN genindeki mutasyonlar, spesifik olarak İF-Vitamin B12 kompleksinin CUBN genine bağlanmasını bozar, ayrıca ileum ve renal proksimal tübül epiteline CUBN plazma membran ekspresyonunu direkt ya da indirekt olarak engeller. CUBN, böbrekte protein reabsorpsiyonunda anahtar reseptördür ve buradaki azalmış ekspresyon önlenemez biçimde proteinüriye neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen hematolojik ve nörolojik bulgular düzelmesine rağmen proteinüri vitamin B12 tedavisine yanıtıdır.

CUBN, domain 8 (ekzon 29) P1297L mutasyonunda yapısal değişiklik sonucunda CUBN ile İF-Vitamin B12 afinitesi etkilenmekte, CUBN ekspresyonu ya da proksimal tübüllerde CUBN ile protein etkileşimi bozulmamaktadır. Böylece bu mutasyona sahip hastalarda idrarda protein atılımı değişmemektedir. CUBN aminoterminal bölgesindeki (ekzon 21) mutasyonlarda ise CUBN'nin, AMN etkileşimin bozulmasına böylece hem CUBN hem de AMN membran ekspresyonunun azalmasına yol açmaktadır.

Tanıda kalıtsal İF eksikliği ile çok benzer bulguları olması nedeniyle çok karışmaktadır. Kalıtsal İF eksikliği, pernisiyöz anemiden farklı olarak hastalarda gastrit bulgularının olmaması, gastrik asit sekresyonunun normal olması, par-

yetal hücrelere karşı da antikor olmaması ile ayrılır. Bu hastalıktan sorumlu gen GİF geni (kromozom 11q12.1) olup Imerslund-Grasbeck sendromundan ayrımında *Schilling* testinin de artık yapılmaması nedeniyle mutasyon analizi (GIF, CUBN ve AMN) ile daha çok tanı konulmaktadır.

Tedavi, her iki hastalıkta da ömür boyu sürecek ve intestinal kobalamin malabsorpsiyonu *by-pass* edecek, intramüsküler vitamin B12 enjeksiyonlarıdır.

Transkobalamin Eksikliği (Transkobalamin II eksikliği)

Transkobalamin eksikliği diğer ismiyle Transkobalamin II eksikliği, Vit B12'nin hücrelere taşınmasındaki bozukluk sonucu, hayatın ilk aylarından itibaren başlayan ve intraselüler kobalamin eksikliğine bağlı görülen nadir bir kalıtsal Vit B12 bozukluğudur. Bulgular Vit B12 eksikliğine benzerdir. Transkobalamin (TC), periferik dokular tarafından, TC-Cbl kompleksinin reseptör aracılı endositoz ile kobalaminin hücresel alımından sorumludur. Genellikle bulgular doğumdan itibaren başlar ve büyüme geriliği, güçsüzlük, ishal, makrositik anemi görülür. Bazı vakalarda pansitopeni veya izole eritroid hipoplazisi de görülebilmektedir. Bazı vakalarda nörolojik bulguların tanıdan 6 ay ile 30 ay arasında çıkması tanı ve tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Granülosit fonksiyon bozukluğu ile hücresel ve humoral immünitenin etkilendiği ağır immünolojik eksiklikler tabloya eşlik edebilmektedir.

Laboratuvar incelemelerinde Cbl düzeyleri çoğunlukla normal bulunmaktadır çünkü dolaşımdaki Cbl'nin yaklaşık %30'u transkobalamine bağlıdır, geri kalan kısım haptokorrine bağlanmaktadır. Haptokorin düzeyleri normalken, transkobalamin düzeyleri ise ölçülemeyecek kadar azalmıştır. Öte yandan hem serum hem de idrarda artmış metilmalonik asit (MMA) ile artmış homosistein düzeyleri tespit edilmektedir. Tanıda, plazma transkobalamin düzeyinin *immunassay* ya da transkobalamine özgü kobalamin bağlama kapasitesi testleriyle ölçmek gerekmektedir. Ayrıca genetik analizler ile TCN2 genindeki (kromozom 22q12.2) mutasyonların gösterilmesi ile de tanı doğrulanır.

Tedavide yüksek doz parenteral hidroksikobalamin (1.000 mg) verilir ve sonrasında da haftalık olarak parenteral yüksek doz tedaviye (serum kobalamin düzeyini 1.000-10.000 pg/ml tutacak şekilde) transkobalamin yokluğunda Cbl'nin hücre içine transfer olabilmesini sağlamak amaçlı devam edilmelidir.

Tedavinin etkinliğini takip ederken hematolojik ve biyokimyasal parametreler yakın takip edilmelidir. Tedavide, hidroksikobalamin yerine siyanokobalamin ve parenteral tedavi yerine oral tedavi (haftada iki kez 1.000 mg) kullanılabilir, ancak bu şekilde verildiğinde tedaviden olumlu yanıt alınma oranının düştüğü bildirilmektedir.

Haptokorrin (Transkobalamin I) eksikliği

Ağır kalıtsal haptokorrin eksikliği, plazma granülosit ve tüm ekzokrin sekresyonlarda haptokorrinin tespit edilememesi ile karakterizedir. Bu hastalarda serum kobalamin düzeyleri düşük veya hiç yokken holoTC normaldir, dolayısıyla bu hastalarda Vit B12 eksikliğinin semptomlarının olması beklenmemektedir. Ancak bir makalede, haptokorrin eksikliği olan iki kardeşte optik atrofi, ataksi, demans ve spinal kordun subakut dejenerasyonu bulguları bildirilmiştir. *TCN1* geni kromozom 11q11-q12 de yer almaktadır. Bir başka hastada da kalıtsal İF eksikliği (her iki hastalığın geni de 11. kromozomun uzun kolundadır) ile birlikte tanımlanmıştır. Düşük haptokorrin düzeyi olan hastalardaki nörolojik bulguların, serumdaki düşük vitamin B12 düzeyi ile ilgili olmadığı çünkü kobalamin tedavisi ile bu hastaların nörolojik progresyonlarının engellenemediği de bildirilmektedir. Hafif haptokorrin eksikliği, klinik olmaksızın açıklanamayan düşük kobalamin düzeylerine sahip hastalarda akılda tutulmalıdır. Tanı haptokorrin düzeylerinin azalmış olması ya da tespit edilememesi ve genetik olarak mutasyon (*TCN1* geni) gösterilmesi ile konulmaktadır.

Kalıtsal kobalamin metabolizma bozuklukları

Doğumsal Cbl metabolizma bozuklukları CblA ‘dan CblG’ye kadar ve CblJ ve CblX olmak üzere farklı genlerdeki mutasyonları gösterir biçimde adlandırılmıştır. Hastalarda izole hiperhomosistinemi ve homosistinüri, izole metilmalonik asidemi ve metilmalonikasitüri ya da her ikisi birden görülür. Metilkobalamin (MeCbl), adenzilkobalamin (AdoCbl) veya her ikisinin birden sentezi etkilenmiştir. Transkobalamin ile hücre içine veziküler endositozla taşınan intraselüler B12 ise hücre içinde MeCbl ve AdoCbl’ye metabolize olmaktadır. Vit B12 ’nin metabolik aktif ürünleri olan MeCbl ve AdoCbl, endojen Vit B12 depolarının sırasıyla %75-90 ve %10-25’ini oluşturmaktadır. Sadece MeCbl’nin sentezinin bozulduğu hastalıklar *CblE*, *CblG* ve *CblD* var-

yant 1 iken MeCbl ile AdoCbl'nin sentezinin birlikte bozulduğu hastalıklar *CblC*, *CblD*, *CblF*, *CblJ* ve *CblX* olup megaloblastik anemiyle karakterizedirler. Sadece AdoCbl'nin etkilendiği grupta ise (*CblA*, *CblB*, *CblD* varyant 2) megaloblastik anemi gözlenmez. Tanı; otozomal resesif geçişli (X'e bağlı kalıtılan *CblX* hariç) kalıtsal kobalamin metabolizma bozukluklarına genetik analizi ile konulmaktadır.

Sadece MeCbl sentezini etkileyen grupta hiperhomosistinemi ve homosistinüri ile birlikte hipometiyoninemi gözlenir. Metilmalonik asidüri gözlenmez. Genellikle ilk iki yılda bulgular başlamaktadır, tipik bulgular olarak megaloblastik anemi (nötropeni, trombositopeni, pansitopeni) mevcuttur. Büyüme geriliği, serebral atrofi, EEG bozuklukları, nistagmus, hipotoni, hipertoni, ataksi, nöbet, mikrosefali ve körlük de gözlenmektedir. Özellikle *CblE* hastalarında atipik hemolitik üremik sendrom ve atipik glomerulopati tanımlanmıştır. Bazı vakalar erişkin dönemde tanı almaktadır ve ilk bulgular nörolojik ya da psikiyatrik olmaktadır. Sistemik tedavide hidroksikobalamin, başlangıçta günlük sonra haftada bir veya iki defa uygulanır. Ayrıca homosistein remetilasyonunu sağlayan betain tedavide önerilmektedir.

Kombine olarak MeCbl ve AdoCbl yapımının azalmasına neden olan hastalıklar da ise hem metionin sentaz hem de metilmalonil CoA mutaz aktiviteleri azalır. Bu hastalarda hem homosistinüri hem de metilmalonik asidüri görülür. En sık görülen kalıtsal kobalamin metabolizma bozukluğu *CblC*'dir. Bulgular doğumdan itibaren ilk bir yılda ortaya çıkmaktadır. Megaloblastik anemiye, letarji, beslenme problemleri, büyüme ve gelişmede gecikme, bazı hastalarda pigmenter retinopati ile birlikte perimaküler dejenerasyon ve atipik hemolitik üremik sendrom gelişmektedir. Yapısal kalp anomalilerinin de yüksek oranda eşlik ettiği bildirilmiştir. Özellikle erken başlangıçlı olan bazı olgularda, betain ve IM hidroksikobalamin tedavisine rağmen nörolojik ve retinal bulguların tam düzelmediği bildirilmektedir.

Folik Asit Transport ve Metabolizmasındaki Kalıtsal Bozukluklar

Kalıtsal folat malabsorpsiyonu

Nadir bir hastalık olup bulgular, doğumdan sonraki birkaç ay içinde ortaya çıkmaktadır. Megaloblastik anemi, ishal, ağız ülserleri, büyüme geriliği ve ilerleyici nörolojik bulgular gözlenmektedir. Hem bağırsak epitelinden hem

de koroid pleksuslardan folat emilimi bozulduğu için kan ve BOS folat düzeyleri düşük bulunmaktadır. *SLC46A1* genindeki mutasyonun (kromozom 17q11.2) gösterilmesiyle tanı konulur. Farmakolojik dozda (60 mg /günlük doza kadar) ağızdan folik asit ya da diyetset eksiliğinde kullanılan dozların parenteral olarak verilmesi ile hematolojik bulgular hemen düzelmektedir. Genellikle BOS folat düzeyini bu tedaviler yükseltmediği için ve BOS düzeyinin normal aralığını (tipik olarak >15 ng/ml) sağlamak amaçlı oral folinik asit de verilmektedir. Tanının gecikmesi, nörolojik bulguları geri dönüşümsüz etkilediği için erken tanı önemlidir.

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği

Folat metabolizmasının en sık rastlanan otozomal resesif geçişli kalıtsal eksikliğidir. Bebeklik döneminde, gelişmede duraklama, solunum problemleri, yürüme bozukluğu ve mikrosefali bulunabilir. Bir kısım hasta çocukluk döneminde ve adolesan dönemde tanı alırken bazı hastalarda semptom görülmez. Homosistein düzeyleri artarken idrarda homosistinüri vardır, serum metionin düzeyi de azalmıştır. Megaloblastik anemi nadiren görülür. Tanı MTHFR enzim aktivitesinin karaciğer, lökosit, kültür fibroblast ve lenfositlerde azaldığının ve genetik olarak MTHFR genindeki mutasyonun (kromozom 1p36.3) gösterilmesi ile konulur. Tedavide tek seçenek olan oral betain tedavisine, nörolojik hasar oluşmadan erkenden başlanılmalıdır.

Dihidrofolat redüktaz eksikliği

Dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşmesini sağlayan bu enzimin eksikliğinde megaloblastik anemi, nörolojik bulgular, nöbet, serebral ve serebellar beyaz cevherde atrofi gelişebilmektedir. Serum folat düzeyi normal iken BOS ve eritrosit folat düzeyi azalmıştır. DHFR geninde (kromozom 5q14.1) mutasyonun gösterilmesi ile tanı kesinleşir. Tedavide folinik asit ile hematolojik bulgular düzelirken, nörolojik bulgular sebat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Altay C, Cetin M, Gümrük F, Irken G, Yetgin S, Laleli Y. Familial selective vitamin B12 malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) in a pool of Turkish patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995; 12: 19-28.

2. Altay C, Cetin M. Oral treatment in selective vitamin B12 malabsorption. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 19: 245-246.
3. Altay C, Cetin M. Vitamin B12 absorption test and oral treatment in 14 children with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 16: 159-163.
4. Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, et al. Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet* 1999; 21: 309-313.
5. Andersen CB, Madsen M, Storm T, et al. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature* 2010; 464: 445-448.
6. Birn H, Fyfe JC, Jacobsen C, et al. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. *J Clin Invest* 2000; 105: 1353-1361.
7. Bor MV, Cetin M, Aytaç S, Altay C, Nexø E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. *Clin Chem.* 2005; 51: 2151-2155.
8. Bor MV, Cetin M, Aytaç S, Altay C, Ueland PM, Nexø E. Long term biweekly 1 mg oral vitamin B12 ensures normal hematological parameters, but does not correct all other markers of vitamin B12 deficiency. A study in patients with inherited vitamin B12 deficiency. *Haematologica.* 2008; 93: 1755-1758.
9. Bor MV, Nexø E, Hvas AM. Holo-transcobalamin concentration and transcobalamin saturation reflect recent vitamin B12 absorption better than does serum vitamin B12. *Clin Chem.* 2004; 50: 1043-1049.
10. Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS. Megaloblastic Anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed) Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Inc, 2015: 336-343.
11. Cetin M, Altay C. Efficacy of oral vitamin B12 treatment in children. *J Pediatr.* 2001 ;139: 754.
12. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103: 1573-1579.
13. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am.* 2017; 101: 297-317.
14. He Q, Madsen M, Kilkenney A, et al. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood* 2005; 106: 1447-1453.
15. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42: 686-705.

16. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40: 21-48.
17. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*. 2013; 95: 1002-1007.
18. Kristiansen M, Aminoff M, Jacobsen C, et al. Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B(12) by cubilin. *Blood* 2000; 96: 405-409.
19. Moestrup SK, Kozyraki R, Kristiansen M, et al. The intrinsic factor-vitamin B12 receptor and target of teratogenic antibodies is a megalin-binding peripheral membrane protein with homology to developmental proteins. *J Biol Chem* 1998; 273: 5235-5242.
20. Moestrup SK. New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 119-123.
21. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 2006; 127: 917-928.
22. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol* 2010; 148: 195-204.
23. Storm T, Zeitz C, Cases O, et al. Detailed investigations of proximal tubular function in Imerslund-Gräsbeck syndrome. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 111.
24. Tanner SM, Aminoff M, Wright FA, et al. Amnionless, essential for mouse gastrulation, is mutated in recessive hereditary megaloblastic anemia. *Nat Genet* 2003; 33: 426-429.
25. Tanner SM, Li Z, Bisson R, et al. Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B12: founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East. *Hum Mutat*. 2004; 23: 327-333.
26. Tanner SM, Li Z, Perko JD, et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 ;102: 4130-4133.
27. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2014 ;37: 461-473.
28. Ünal Ş, Rupa T, Yetgin S, et al. Transcobalamin II Deficiency in Four Cases with Novel Mutations. *Turk J Haematol*. 2015; 32: 317-322.
29. Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. The intestinal absorption of folates. *Annu Rev Physiol*. 2014; 76: 251-274.
30. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157: 33-44.
31. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006; 134: 125-136.

32. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11:e4. doi: 10.1017/S1462399409000969.
33. Zhao R, Min SH, Qiu A, et al. The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. *Blood* 2007; 110: 1147-1152.

HEMOLİTİK ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI, ERİTROSİT MEMBRAN DEFİKTLERİ, ERİTROSİT ENZİM EKSİKLİKLERİ

Dr. Tekin AKSU*

Eritrositlerin normal yaşam sürelerine göre daha erken yıkılması hemoliz olarak tanımlanmaktadır. Eritrositlerin yıkım hızı kemik iliğinin yapım kapasitesini aştığı zaman anemi ortaya çıkar. Eritrositlerin yaşam ömrü 110-120 gündür ve her gün dolaşımdaki eritrositlerin %0.85'i yıkıma uğramaktadır. Hemolize bağlı dolaşımdaki eritrosit miktarı azalırken, eritropoetin artar ve kemik iliğinde eritropoez uyarılır. Hemolize yanıt olarak eritropoezin artması retikülosit sayısında artış olarak ölçülebilir. Retikülosit yüzdesinin, aneminin derecesine bağlı olarak aşağıdaki formüle göre düzeltilmesi önerilmektedir.

Düzeltilmiş retikülosit = % Hastanın retikülosit değeri x Hastanın hematokrit değeri / Normal hematokrit

HEMOLİTİK ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Hemolitik anemiler kalıtsal veya kazanılmış, eritrosit içi ya da eritrosit dışı nedenlere bağlı, intravasküler ya da ekstravasküler, akut ya da kronik olarak sınıflandırılabilirler. Eritrosit ilişkili (korpüsküler) nedenler; membran, metabolik ya da hemoglobin defektleri olarak incelenirken (Tablo I), ekstrakorpüsküler (eritrosit dışı) defektler immün ve immün dışı olarak başlıca iki grupta incelenebilir (Tablo II). Membranopati, enzimopati, hemoglobopatiler kalıtsaldır. Dolaşımdaki antikorlar, mekanik faktörler, ilaç ve kimyasallara bağlı eritrosit dışı nedenler kazanılmış hemolitik anemiye yol açarlar. Hemoliz

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

(eritrositlerin parçalanması) damar içi olabileceği gibi, damar dışında (retikuloendotelial sistem makrofajlarında) gerçekleşebilir; klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları da buna göre değişebilir. Paroksizmal nokturnal hemoglobüni (PNH) hem eritrosit yapısına hem de eritrosit dışı nedenlere bağlı gelişen hemolitik anemi nedenlerinden biridir. Damar içi (intravasküler) hemoliz nedenleri ise Tablo III'te özetlenmiştir.

Tablo I. Eritrosit ilişkili (kalıtsal) hemolitik anemi nedenleri*

Membran defektleri	Metabolik defektler	Hemoglobin defektleri
Hereditör sferositoz	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD)	Sentez kusurları
Hereditör eliptositoz	Pirüvat kinaz (PK)	(α veya β talasemi)
Hereditör stomatositoz	Trioz fosfat izomeraz	
Hereditör piropoikilositoz	Primidin 5' nükleotidaz (P5'N)	Anormal varyant
Güneydoğu-Asya ovalositozu	Glutasyon sentaz	(HbS, HbC, unstabil)
	eksiklikleri	

HbS: Hemoglobin S, HbC: Hemoglobin C. *10 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo II. Ekstrakorpüsküler (eritrosit dışı) hemolitik anemi nedenleri*

İmmün	
	Otoimmün hemolitik anemi (Sıcak veya Soğuk tip) İlaç ilişkili hemolitik anemi İzoimmün Hemolitik transfüzyon reaksiyonu Yenidoğanın hemolitik hastalığı
İmmün-dışı	
<i>Mikroanjyopatik hemolitik anemi</i>	Hemolitik üremik sendrom (HÜS) Trombotik trombositopenik purpura (TTP) Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) Prostetik kalp kapakları, malign hipertansiyon
<i>Hipersplenizm</i>	
<i>Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri</i>	
<i>Sistemik hastalıklar</i>	Renal veya karaciğer hastalıkları Enfeksiyonlar
<i>Diğer nedenler</i>	İlaç, kimyasal, toksin Wilson hastalığı Mekanik hasar (yapay kalp kapağı)

*11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo III. Damar içi hemoliz nedenleri*

Uygunsuz kan transfüzyonu (Genellikle ABO)
G6PD eksikliği (İlaç, enfeksiyon veya fava tüketimine bağlı oksidan stres artışı)
Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (HÜS, TTP, DIK)
Otoimmün hemolitik anemi (soğuk tip)
Paroksizmal soğuk hemoglobinüri
İlaç ilişkili hemolitik anemiler: doğrudan etki (dapson, salazoprin gibi), immün kompleks aracılı (fenasetin, kinin, diklofenak)
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
Durağan olmayan (<i>unstabil</i>) hemoglobinler
Kimyasallar (sodyum klorat, nitrat, arsin)
Yanıklar
Enfeksiyonlar (malarya, bartonellozis, babesiozis, clostridial sepsis)
Yılan veya örümcek sokmaları

*11 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Hemolitik anemilerin klinik ve laboratuvar bulguları

Solukluk, sarılık, idrar renginde koyulaşma, splenomegali, safra kesesi taşları ayırıcı tanıda hemolitik anemiye düşündürmektedir. Özgeçmiş ve aile öyküsünde yenidoğan sarılığı veya kan değişimi öyküsü, ailede anemi, splenektomi veya kolesistektomi öyküleri hemolitik anemi tanısı için sorgulanmalıdır. Uzun süren, tekrarlayan, hematiniklere yanıt vermeyen, aralıklı sarılık atakları da hemolitik anemi yönünden incelenmelidir.

Kalıtsal hemolitik anemisi olan hastalarda görülebilecek krizler; bu hastalıkların önemli ve sık karşılaşılan problemleridir.

Aplastik krizler

Aplastik krizler, hemoglobinde ani düşme, retikülositopeni ve kemik iliğinde eritropoezde ani durma ile karakterizedir. Sıklıkla neden parvovirus B19 enfeksiyonudur. Parvovirus B19 enfeksiyonunun gelişmekte olan eritroid öncül hücrelere afinitesi vardır ve bu nedenle kalıtsal hemolitik anemisi olan hastalar parvovirus B19 enfeksiyonu geçirdiklerinde aplastik krize girebilirler. Benzer şekilde, ancak daha nadir olarak *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* ve EBV enfeksiyonları sonrasında da bu hastalarda geçici aplazi bildirilmiştir.

Aplastik krize giren hastalar tipik olarak 2-14 gün içinde yeniden eritropoezin başlaması sonucunda retikülosit değerlerinde yükselme izlenir.

Hiperhemolitik kriz

Hiperhemolitik kriz, hemoliz miktarında artış ile beraber anemide kötüleşmeyi ifade eder. Geçirilen enfeksiyonlar, alınan ilaçlar hiperhemolitik krizi artırabilir.

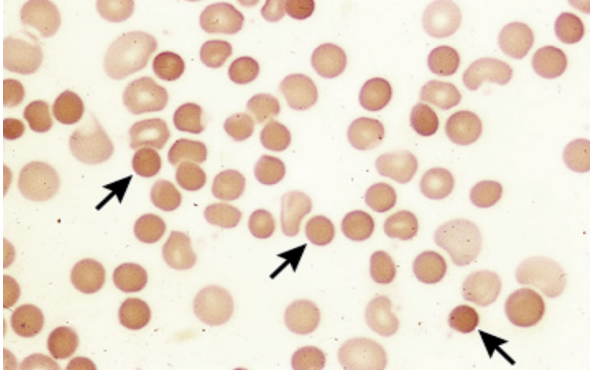
Megaloblastik kriz

Folik asit eksikliğine bağlı anemide derinleşme görülmesidir. Yıkım artışı telafi etmek amacıyla yapım hızlanır. Eğer hastalara folat desteği verilmezse megaloblastik kriz izlenir. Bunu önlemek amacıyla kalıtsal hemolitik anemisi olan hastalara folat desteği verilmelidir.

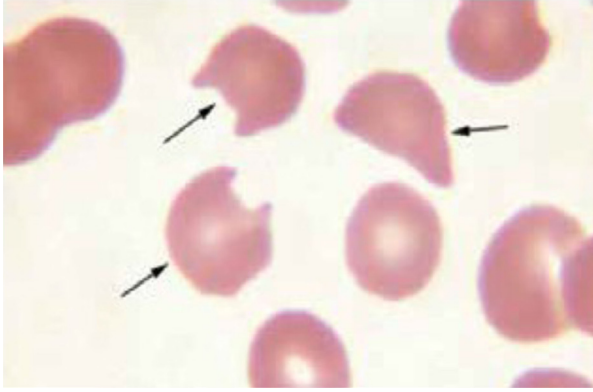
Bunların dışında dalak sekestrasyon krizi ve vazo-okluzif krizler sadece orak hücreli anemisi olan hastalarda izlenir.

Laboratuvar bulguları açısından öncelikle tam kan sayımı, periferik kan yayması, retikülosit sayısı, direkt Coombs testi, laktat dehidrogenaz (LDH), serum bilirubin ve plazma haptoglobin düzeyleri ve tam idrar tetkikinde ürobilinojen, hemoglobüri, hemosiderinüri değerlendirilmelidir. Talasemi dışındaki hemolitik anemilerde beklenen normositer anemidir. Retikülositoz derinleştğinde, makrositoz da izlenebilir.

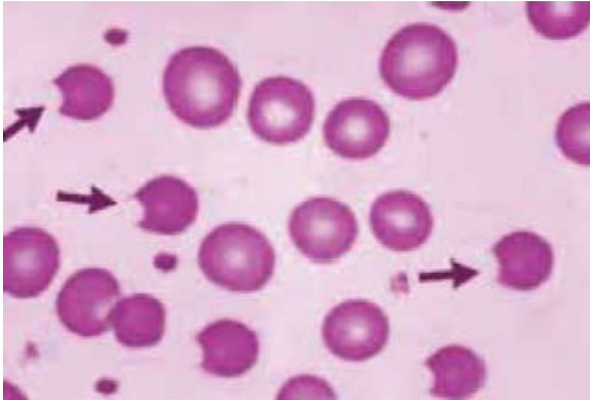
Periferik kan yayması hemolitik aneminin değerlendirilmesinde en temel laboratuvar testlerinden biridir. Hemolitik anemilerde anemi, retikülosit artışı, periferik kan yaymasında anizositoz, polikromazi ve normoblast izlenmesi, kemik iliğinde eritroid öncüllerde artış olması ortak bulgulardır. Ayrıca altta yatan patolojiye özgü bulgular da görülebilmektedir. Örneğin; sferositler (Şekil 1), hereditör sferositoz ya da otoimmün hemolitik anemilerde; parçalanmış eritrositler (şıştositler) (Şekil 2), mikroanjiyopatik hemolitik anemide; “bite” (ısırılmış elma görünümü) hücreler (Şekil 3) ve Heinz cisimciği, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği gibi oksidasyona duyarlı hemolitik anemilerde; orak hücre, orak hücreli anemide; eliptositler, hereditör eliptositoz; stomatositler, konjenital ya da edinsel stomatositozda; hedef hücreler (“*target*” hücre), talasemi, hemoglobin C (HbC) hastalığı, karaciğer hastalığı, splenektomi sonrası; akantositler (*spur cell*), karaciğer hastalığı ya da abetalipoproteinemide görülebilmektedir.



Şekil 1. Sferositler (1 numaralı kaynaktan alınmıştır)



Şekil 2. Mikroanjyopatik hemolitik anemide şistositler (3 numaralı kaynaktan alınmıştır)



Şekil 3. Isırılmış eritrositler (3 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Artmış eritrosit yıkımına bağlı bulgular; hemolizin gerçekleştiği yere göre sınıflandırılır ve bulgu verirler.

Damar dışı hemolize bağlı

- İndirekt bilirubin düzeylerinde artış

Direkt Coombs testi otoimmün hemolitik anemilerde; eritrosit enzim düzeyleri enzimopatilerde; ozmotik fragilite testi, eozin-5-maleimid (EMA) bağlanma testi membranopatilerde; globin elektroforezi, alfa veya beta globin gen analiz çalışmaları hemoglobinopatilerde ayırıcı tanı amacıyla kullanılmaktadır.

- LDH düzeylerinde artış
- Plazma haptoglobin düzeyinde azalma (normal aralık: 36-195 mg/dl)
- Dışkıda sterkobilinojen ve idrarda ürobilinojen düzeyinde artış
- Karbonmonoksit üretim hızında artış görülür.

Damar içi hemolize bağlı

- İndirekt bilirubin düzeylerinde artış
- LDH düzeylerinde artış,
- Plazma serbest hemoglobin artışı
- Plazma haptoglobin düzeyinde azalma
- Methemalbümin ve methemoglobin düzeylerinde artış, hemoglobinüri, hemosiderinüri.

MEMBRAN DEFEKTLERİ

Membran defektleri, eritrosit zar destek proteinleri veya iyon kanallarını oluşturan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu; eritrosit membran bütünlüğünün, stabilitesinin veya hacminin bozularak eritrositlerin yıkımı ile karakterize hastalık gurubudur. Genetik geçişli bu hastalıklarda, eritrosit zarı ve diğer destek proteinlerin miktarlarında azalma veya işlev kayıpları sonucu eritrositlerin şekil değiştirme yetenekleri bozulur ve kolay yıkılır, parçalanır hale gelirler. Membranopati olarak da adlandırılan bu hastalıkların anemi, bü-

yüme gelişme geriliği, sarılık, safra taşı, splenomegali, iskelet sistemi değişiklikleri, retikülositoz ortak bulgularıdır. Mutasyon baskın (otozomal dominant) veya çekinik (otozomal resesif) olarak kalıtılabilir. Aynı aile içinde aynı mutasyona sahip bireylerin birbirinden farklı klinik özellikler gösterebildiği bilinmektedir.

Eritrosit membranındaki ana protein spektrin (α ve β spektrin) eritrositin normal şeklinin korunmasında rol oynamaktadır. Spektrin, eritrosit membranının çift katman lipid yapısında bulunan proteinlere (*band 3*, *Rh antijen* ve *glikoforin A*), diğer küçük proteinlerin (*ankrin*, *protein 4.2*) birlikteliği ile dikey olarak bağlanmaktadır. Bu dikey bağlantılar eritrosit membranının bütünlüğünü sağlamaktadır. Spektrinin yatay bağlantıları ise *aktin*, *protein 4.1R*, *addusin* gibi proteinlerle sağlanmakta ve membran stabilitesi korunmaktadır. Eritrosit membranı yarı-geçirgen, elastik olup, dolaşımdaki dar kapiller damarlardan geçerken hacmi pasif veya aktif katyon ve anyon kanalları ile değişmektedir. Bu protein veya kanallarda ortaya çıkan kusurlar Herediter Sferositoz (HS), Herediter Eliptositoz (HE), stomatositoz, herediter piropoikilositoz (HPP), akantositoz, zerositoz gibi kendine özgü morfolojik özellikler gösteren hastalıklarla karşımıza çıkmaktadır. HS eritrosit membranındaki dikey bağlantıların bozulması sonucu ortaya çıkarken, HE yatay bağlantıların bozulmasıyla oluşmaktadır. Stomatositoz ise iyon kanallarındaki fonksiyonların bozulması ile görülmektedir.

Herediter sferositoz

Kalıtsal hemolitik anemilerin sık nedenlerinde biri HS olup, prevalansı 2.000-5.000 kişide bir olarak bildirilmektedir. Kuzey Avrupa'da 5.000 kişide bir görülmektedir. Türkiye'deki görülme sıklığı bilinmemektedir. Asemptomatik hastalar olabileceği gibi, kompanse edilmiş anemi ile seyreden veya düzenli eritrosit transfüzyon ihtiyacı olan hastalar da görülmektedir.

Genetik

Vakaların %70'inde otozomal dominant kalıtım görülürken, %15'inde otozomal resesif kalıtım görülür. Aynı aile içinde aneminin derecesi ve hemolizin şiddeti değişken olabilir. Vakaların %15'i yeni mutasyonlar sonucu ortaya çı-

kar. En sık ankrin (%40-60), beta-spektrin (%15-30), band 3 (%20-30), alfa-spektrin (%5) genleri etkilenir. Japonya’da protein 4.2 etkilenimi, %45-50 sıklıkla olup birinci sıradadır. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada izole veya kombine spektrin eksikliği (%22) en sık görülen anormallik olup, ankrin eksikliği %8, protein 4.2 %8, spektrin ve protein 4.2 birlikteliği %2 olarak bulunmuştur. Hastaların %58’ inde membran proteinleri normal bulunmuştur.

Patofizyoloji

Eritrosit membran veya iskelet proteinlerindeki eksiklik veya fonksiyon kayıplarına bağlı membran stabilitesi bozulmaktadır. HS’da membran lipid tabaka ile altındaki iskelet arasındaki vertikal bağların azalmasına bağlı membranda mikroveziküller oluşur. Membran yüzey alan kaybına, hücre hacim kaybı eşlik etmediği için eritrositlerin elastikiyeti azalır. Membran lipid ve yüzey alanının ilerleyici kaybı eritrositin normal bikonkav yapısının bozulmasına ve sferosit morfolojisine yol açmaktadır. Bu eritrositler dalakta tutulur ve erken yıkıma uğrarlar. Splenektomi ile eritrositlerin ömrü belirgin olarak artar.

Klinik bulgular

Hereditör sferositoz yenidoğan döneminde hemoliz nedenlerinden biri olup, vakaların yarısında anemi, retikülositoz ve hiperbilirubinemiye yol açabilir. Hastalarda fototerapi, transfüzyon veya kan değişimi gerekebilir. Yenidoğanlarda hemoliz daha belirgin olabilir. Hayatın ilk sekiz haftasında transfüzyon ihtiyacının olması, hastalığın ileri yaşlarda da ağır seyredeceğini göstermektedir. Eritropoezin fizyolojik artışı ile sonraki aylarda transfüzyon ihtiyacı kaybolabilir. Hereditör sferositoz klinik sınıflaması Tablo IV’te özetlenmiştir.

Tablo IV. Hereditör sferositoz klinik sınıflaması*

Sınıflama	Hafif	Orta	Ağır
Hemoglobin (g/dl)	11-12	8-12	6-8
Retikülosit %	3-6	≥6	≥10
Bilirubin (mg/dl)	1-2	≥2	≥3

*8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Hafif vakalar %20-30 oranında görülür ve kompanse olmuş hafif anemi nedeniyle ileri yaşlara kadar tanı almayabilirler. Tipik HS ise vakaların %60-70'i olup; halsizlik, solukluk, sarılık atakları, retikülositoz ile tanı alırlar. Splenomegali, bebeklik döneminden itibaren tüm yaşlarda görülebilir. Ağır HS hastaları, transfüzyon bağımlı hastalardır. Kromozom 8p delesyonunda; HS, psikomotor retardasyon ve hipogonadizm birlikteliği tanımlanmıştır.

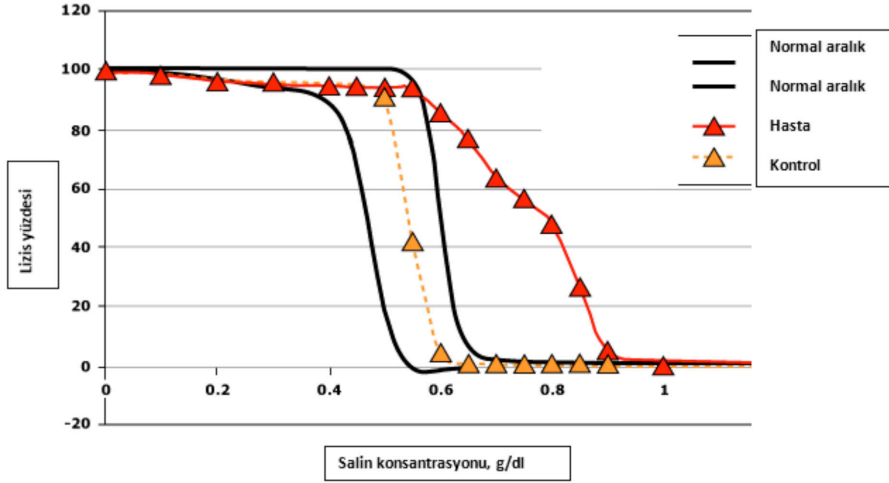
Safra kesesinde ve yollarında bilirubin taşları en erken 4-5 yaş civarında görülürken, erişkinlerin hemen hepsinde görülebilir. HS hastaları eritrosit ömrünün kıaldığı diğer hemolitik anemilerde olduğu gibi parvovirüs B19 enfeksiyonu ile aplastik krize girebilir. Aplastik krizde hastalar ağır anemi, sarılık ve retikülosit sayısında istenen seviyede yükselmenin olmayışı ile başvururlar. Diğer enfeksiyon ajanları ile de hemolitik krizler ve folat eksikliğine bağlı megaloblastik kriz de görülebilir. Diğer nadir komplikasyonları; splenik sekestrasyon krizi, gut, kardiyomiyopati, priapizm, bacak ülserleri, nörolojik veya kas sistem tutulumlarıdır. Tromboz, ekstramedüller hematopoeze bağlı bulgular ve ileri yaşlarda hemokromatozis de görülebilir.

Tanı

Hemolitik anemiye kanıt olarak retikülositoza indirekt hiperbilirubinemi eşlik eder. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu ("Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration", MCHC) artar (>35 g/dl). MCHC artışına eritrosit dağılım genişliğinde ("Red Blood Cell Distribution Width", RDW) artma eşlik etmesi HS taraması olarak kullanılabilir. Coombs testi negatiftir. Periferik yaymada sferositler (hiperkromik) (Şekil 1), polikromazi, anizositoz görülür. Haptoglobinde azalma, LDH artışı da hemolizi yansıtır.

Anemi, MCHC artışı, retikülositoz, periferik yaymada sferositler ve splenomegali yanında aile öyküsünün olması HS tanısı koydurur. Eritrositlerin ozmotik basınca dayanıklılığını ölçen ozmotik fragilite testi (OFT) ve eritrositlere EMA bağlanmasında azalma tanıya yardımcı tetkiklerdir. OFT testi HS için özgül değildir, hafif HS vakalarında normal bulunabilir. Herediter sferositoz hastalarında OFT'de ozmotik fragilite artmıştır (Şekil 4). Günümüzde tipik olmayan vakaların tanısı için yeni nesil dizileme (*Next Generation Sequencing*, NGS) hemolitik anemi panelleri kullanılmaktadır. Bulunan mutasyonlar literatürde tanımlı değilse, hastanın kliniği göz önünde bulundurularak ve in siliko analizler ile değerlendirilmelidir.

Yenidoğanın izoimmün hemolitik hastalığı (ABO hastalığı) veya otoimmün hemolitik anemiler de sferositoz ile seyrettiklerinden HS ile karışabilirler. Direkt Coombs testi ile ayırıcı tanı yapılabilir. Herediter stomatositoz nadir görülmesine karşın HS ile karışabilir.



Şekil 3. Isırılmış eritrositler (3 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Tedavi

Bilinen HS hastası anneden doğan bebekler; hiperbilirubinemi ve anemi riski nedeni ile yakın izlenmelidir. Bazı bebeklerde hemoliz kompanse olana kadar, transfüzyon bağımlı olabilirler. Transfüzyon ihtiyacı bebek 6-12 aylık olduktan sonra azalabilir. Bu hastaların sonraki takiplerinin 6-12 ay aralarla yapılması yeterlidir. Hastaların büyüme-gelişme, safra kesesi taşları, splenomegali açısından izlenmeleri gerekir. Orta ve ağır HS vakalarında folik asit replasmanı önerilmektedir.

Birçok HS hastasında splenektomi; hemolizi ve hiperbilirubinemiye azaltması, hemoglobin düzeyinde düzelme sağlama nedeniyle tedavide uygulanabilir. Ancak splenektominin kapsüllü bakterilerle sepsis, tromboz, pulmoner hipertansiyon, ateroskleroz gibi istenmeyen etkilerinin olması nedeniyle sık olarak uygulanması önerilmemektedir. Splenektomi uygulanacak ise hastalara, öncesinde kapsüllü bakteri aşılı uygulanmalıdır. Herediter stomatositoz-

larda tromboz riskini çok artırdığından splenektomi kontrendike olup, HS ile ayırıcı tanısı splenektomi öncesinde yapılmalıdır.

Ağır HS ve orta HS'li olup sık hipoplastik veya aplastik kriz geçiren, büyüme geriliği olan çocuklarda splenektomi önerilmektedir. Ayrıca hipersplenizm bulguları olan, sık transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda da splenektomi yapılabilir. Ancak bu hastalarda sepsis riskini çok artırdığından altı yaştan önce uygulanması önerilmez. Altı yaştan önce parsiyel veya subtotal splenektomi, özellikle sık transfüzyon ihtiyacı olan çocuklarda tercih edilebilir. Splenektomi sonrası en az iki yıl veya hasta beş yaşına gelene kadar antibiyotik profilaksisi uygulanması önerilmektedir.

Hereditör Eliptositoz

Hereditör eliptositoz (HE) hastalığının görülme sıklığı 1/25.000'dir. HE, beta spektrin ile alfa spektrin bağlantısında bozukluk veya beta spektrin aktin-protein 4.1R kompleksinde bir eksiklik sonucu, dikey bağlantıların kusuru nedeniyle gelişir. Periferik kan yaymasında eliptositlerin %25-90 oranında görülmesi tanıya yönlendirir. Hastaların klinik bulguları, tanı testleri ve izlenmesi HS ile benzerdir. Klinik bulguları genellikle diğer membranopatilere göre hafiftir.

Hereditör Piropoikilositoz

Hereditör piropoikilositoz, Hereditör eliptositozların bir alt tipidir. Periferik kan yaymasında, anizositoz, poikilositoz, mikrositoz, parçalanmış eritrositler, MCHC artışı görülebilir. Homozigot spektrin mutasyonları ile ilişkilidir. Orta-ağır anemiye (Hb 7-10 g/dl) sarılık eşlik eder. Genellikle 6 ay-2 yaştan sonra klinik seyri hafifler. Ancak transfüzyon bağımlı vakalar da bildirilmiştir. Splenektomi hemolizi azaltır, hemoglobin değerlerinde artış sağlar.

ENZİM EKSİKLİKLERİ

Normal eritrosit metabolizması

Eritrositler fizyolojik durumlarını sürdürmek için iki ana biyokimyasal yol kullanırlar. Enerji için Embden-Meyerhof anaerobik yolu, indirgeme potan-

siyeli için pentoz fosfat yolu (heksoz monofosfat şantı) kullanılır. Kazanılan enerji ile hücre şekli, elastikiyeti, hücre içi kasyon ve su içeriği korunmaktadır. Eritrositlerde kısıtlı olmakla birlikte nükleotid metabolizması aracılığıyla pürin ve pirimidin nükleotidleri elde edilir. En sık görülen enzim eksiklikleri; antioksidan yolda glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), anaerobik glikoliz yolunda pirüvat kinaz (PK) ve nükleotid metabolizmasında primidin 5' nukleotidaz'dır (P5'N). G6PD ve fosfogliserat kinaz eksiklikleri X kromozomuna bağlı geçiş gösterirken, diğer enzimopatiler otozomal resesif geçiş gösterirler.

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, pentoz fosfat yolağındaki enzim eksikliklerinden en sık hemolitik anemiye yol açandır. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) yapımında rol alır. NADPH; glutasyonun fonksiyonel, indirgenmiş halinin (GSH) sürekliliğini sağlayarak, belirli ilaçlar veya enfeksiyonlar ile tetiklenen oksidan hasarlara karşı hücreyi oksidatif stresten korumaktadır. G6PD tüm hücrelerde bulunur ("housekeeping" gen) ve tüm hücrelerde eksikliği hayatla bağdaşmaz. Eksikliği en çok eritrositleri etkiler. Çünkü eritrositlerin NADPH üretimi için alternatif yolları yoktur ve çekirdeksiz uzun süre dolaşımda bulunurlar. NADPH eksikliğinde, oksidatif stresle eritrositlerde hemoglobin çökelererek (Heinz cisimciği) veya eritrosit membranı hasar görerek hemoliz gerçekleşmektedir. G6PD eksikliği, ataklar halinde seyreden veya kronik sferositik olmayan hemolitik anemiye yol açar.

Dünyada 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Dünya'da prevalansı %4,9'dur. X'e bağlı kalıtımı olması (hemizigot) nedeniyle erkeklerde sık görülürken, mutasyonların sık rastlandığı topluluklarda kadınlarda da homozigot mutasyonlara bağlı hastalık bildirilmektedir. Ayrıca heterozigot kadınlarda, X kromozom inaktivasyonuna (*Lyon hipotezi*) bağlı orta-hafif bulgular görülebilir. G6PD eksikliği; Afrika, Asya, Akdeniz ve Orta Doğu bölgelerinde sık görülür. G6PD eksikliğinin *Plasmodium falciparum* sıtmasına karşı koruyuculuğu nedeni ile, sıtmanın endemik olduğu bölgelerde hastalık daha sıktır. Ülkemizde prevalansı %0,5-2,9; Çukurova bölgesinde %8,2 oranında bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü enzim aktivitesine ve hemolizin derecesine göre G6PD eksikliğini sınıflandırmıştır.

Tablo V: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinin sınıflandırılması*

Sınıf I: Çok ağır enzim eksikliği
• Kronik sferositik olmayan hemolitik anemi ile seyreder. • Sporadik ve çok nadirdir.
Sınıf II: Ağır derecede enzim eksikliği
• Enzim düzeyi veya aktivitesi <%10 • Akut hemolitik anemi ile seyreder. • Akdeniz ve Asya varyantlarıdır.
Sınıf III: Orta derecede enzim eksikliği
• Enzim aktivitesi veya düzeyi %10-60 • Enfeksiyon, ilaç ilişkili akut hemolitik anemi ile seyreder. • Sık görülen A- varyantıdır. • Amerika ve Afrika tipidir.
Sınıf IV: Normal enzim aktivitesi
• Enzim düzeyi veya aktivitesi %60-150 • Klinik önemi bulunmamaktadır.
Sınıf V: Artmış enzim aktivitesi
• Enzim düzeyi veya aktivitesi >%150 • Klinik önemi bulunmamaktadır.

* 8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Klinik bulgular

Hastalar çoğunlukla asemptomatik iken; ilaç, yiyecek, enfeksiyon ile akut hemoliz atağı tetiklenmektedir. Oksidan ilaç ve yiyecek alımını takip eden 24-48 saat içinde hemoliz görülür. Sarılık, hemoglobinüri gelişir ve ağır olgularda ciddi hemoglobin düşüşü görülebilir. Hemolize yol açan ve kullanımından kaçınılması gereken ilaç ve kimyasallar Tablo V'te yer almaktadır. Düşük doz aspirin veya trimetoprim-sulfametaksazol klinik olarak belirgin hemolize yol açmazken, yüksek dozları hemolizle seyreder.

Fava (bakla) tüketimine bağlı akut hemolitik kriz görülmekte ve bu duruma favizm denilmektedir. Fava; divisin, isouramil ve konvisin içermektedir. Bu maddeler hidrojen peroksit ve diğer reaktif oksijen ürünlerinin artmasına neden olarak hemolizi tetiklemektedir. Ayrıca enfeksiyonlar da akut hemolizi tetikleyebilir.

Tablo VI. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolize yol açan bazı ilaç ve kimyasallar*

Asetanilid	Primakin
Diaminodifenil sülfon	Sulfasetamid
Furazolidon	Sulfanilamid
Glibenklamid	Sulfapiridin
Isobütil nitrite	Tiazolesulfon
Metilen mavisi	Trinitrotoluen
Niridazol	Ürat oksidaz
Nitrofurantoin	Kına
Fenazopiridin	Naftalin
Fenilhidrazin	Bakla

* 8 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

G6PD enzim aktivitesi eritrositler yaşlandıkça azalmaktadır. Yaşlanan eritrositler dolaşımında öncelikle yıkıldığından, yerlerini retikülositlere ve genç eritrositlere bıraktıkça hemoliz hafiflemektedir. Yenidoğan döneminde spontan hemolize ve hiperbilirubinemiye, hatta kernikterusa yol açabilmektedir. Eğer hastada eşlik eden Gilbert sendromu [uridin-difosfat-glukuronil transferaz (*UGT1A1*) mutasyonu] varsa hemolizin şiddeti artmaktadır.

G6PD eksikliği olan her bebekte yenidoğan sarılığı görülmez. Ancak tedavi gerektirecek şiddette ya da ağır yenidoğan sarılığı geçiren bebeklerde G6PD eksikliği açısından test yapılmalıdır. Olgularda hemolizin tetiklenmesine neden olabilecek bebek ve annenin oksidan stres yaratan ilaçlara maruziyeti, asidoz, hipoksi, naftalin kullanımı, aile öyküsü, kültürel ve çevresel faktörler katkıda bulunabilir. Yenidoğan döneminde sarılık, G6PD eksikliği bulunan prematüre bebeklerde daha tipik ve şiddetlidir. Bebeklerde yüksek askorbik asit seviyeleri, düşük glutatyon redüktaz aktivitesi ve vitamin E düzeyi hemoliz gelişimine katkıda bulunabilir.

Laboratuvar bulguları

Akut hemoliz ile kısa sürede hemoglobin ve hematokrit düşer. Anemi normokrom, normositer olup, retikülositoz eşlik eder. Periferik kan yaymasında polikromazi, anizositoz, poikilositoz, sferositler; ısırılmış (*bite*) (Şekil 3) veya *blister* şeklinde eritrositler görülür. Hemoliz damar içi ve dışı gerçekleşir. Supra-

vital boyalarla eritrositlerin içinde okside veya denatüre hemoglobin çökeltileri olan Heinz cisimciği görülebilir. Bu çökeltiler hemolitik atağın 3.-4. günlerinden sonra dolaşımdan temizlendiği için görülmeyebilir. Haptoglobin düzeyi düşer, ağır ataklarda plazmada serbest hemoglobin görülebilir. Hemoglobüni, indirekt bilirubin ve LDH artışı ortaya çıkar. Direkt Coombs testi negatiftir.

Eritrositlerde G6PD aktivitesinin doğrudan veya dolaylı azaldığının gösterilmesi tanı koydurmaktadır. Hemolitik atak sırasındaki retikülositoza bağlı yüksek enzim düzeyleri görülebilmekte, bu nedenle test yanıltıcı olmaktadır. Bu nedenle testin birkaç hafta ertelenmesi, hemolitik atak dışı dönemlerde tekrarlanması gerekebilir. Retikülositoz durumunda normal G6PD düzeylerinde hastalık dışlanamaz. Ayrıca son üç ay içinde eritrosit transfüzyonu almış hastalarda, eritrosit enzim düzeyi ölçümlerinin eksiklik olsa dahi, normal bulunabileceği unutulmamalıdır.

Korunma ve tedavi

En önemli yaklaşım hemoliz atağından korunmadır. Aile ve hasta eğitilmeli; bakla ve bakla içeren gıdaları tüketmemeleri, riskli ilaçlardan kaçınmaları ve bilmeleri sağlanmalıdır. Hemolitik kriz bulguları (koyu renkli idrar, sarılık, halsizlik) anlatılmalıdır. Yüksek riskli topluluklarda, oksidan olduğu bilinen ilaç verilmeden enzim düzeylerine bakılması önerilebilir. Tetikleyici neden ortadan kalktığında iyileşme görülür. Ancak aneminin derecesine bağlı transfüzyon gerekebilmektedir. Hb düzeyi 7 g/dl'nin altında olan veya 9 g/dl'nin altında ve hemoglobüni devam eden veya hızlı hemoglobin düşüşü ile semptomatik olan hastalara eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalar en az 48 saat takip edilmelidir. Ağır hemoliz akut böbrek yetmezliğine yol açabilir ve destek tedavisi gerekebilir.

Kronik anemi ile seyreden hastalarda Hb seviyesi 8-10 g/dl arasında tutulmalı ve demir yüklenmesi yönünden takip edilmelidir. Hipersplenizm, ağır kronik anemi veya splenomegaliye bağlı kitle etkisi olan hastalarda splenektomi de uygulanabilir.

Pirüvat kinaz eksikliği

Pirüvat kinaz (PK) eksikliği; hereditör hemolitik anemiye yol açan, glikolitik yol kusurları içinde en sık görüleni olup otozomal resesif kalıtım gösterir. PK

glikolizde fosfoenolpirüvatin, pirüvata dönüşümünü katalizleyerek, eritrosit içi ATP üretiminin %50'sini karşılamaktadır. Beyaz ırkta prevalansı milyonda 51 olarak bildirilmiştir. G6PD enzim eksikliğinde olduğu gibi sıtmanın endemik olduğu bölgelerde sıktır. *PKLR* genindeki mutasyonlar hastalığa yol açmaktadır.

Klinik bulgular

Yenidoğan döneminde ağır hemoliz; bebeklik döneminde başlayan sık kan transfüzyonu gereksinimi veya hafif anemi ile seyredebilir. Yenidoğan sarılığı sıktır (%59-90), transfüzyon veya kan değişimi gerektirebilir. Ayrıca yenidoğanlarda intrauterin büyüme geriliği, hidrops fetalis ve erken doğum bildirilmiştir.

Anemiye sarılık (indirekt hiperbilirubinemi), safra kesesi taşları ve splenomegali eşlik edebilir. Hemoliz; akut enfeksiyonlarda, stres durumlarında ve gebelikte artmaktadır. PK eksikliği olan hastalarda 2,3 difosfogliserat artışına bağlı hemoglobin-oksijen disosiasyon eğrisinin sağa kayması nedeniyle, anemi daha rahat tolere edilmektedir. Hastalarda anemi atakları beklenmez ancak enfeksiyon ilişkili geçici eritroid aplazi görülebilir.

Tanı ve Tedavi

Retikülosit sayısı genellikle artmasına karşın diğer hemolitik anemilerden farklı olarak retikülositoz hemoliz şiddeti ile orantılı değildir. Genç PK eksik eritrositler dalak tarafından selektif olarak yıkıldığından esas olarak splenektomi, anemi daha az şiddetli olsa bile retikülositlerin belirgin bir yükselişiyle sonuçlanır. Bu durum, PK eksikliğine özgün olduğundan tanıda büyük önem taşır. Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz ve polikromazi görülebilir. Splenektomi sonrası %3-30 oranında kontrakte ekinositler gözlemlenmekte olup, PK eksikliğine işaret eder. Transfüzyon gereksinimi olmayan hastalarda dahi serumda ferritin artabilir.

Pirüvat kinaz eksikliği tanısı; klinik bulgular ve kronik hemolize ait laboratuvar bulgularına ek olarak, PK enzim aktivitesinde düşüklüğün veya *PKLR* genindeki biallelik mutasyonların gösterilmesiyle konur. Homozigot mutasyonlarda enzim aktivitesi <%25, heterozigot mutasyonlarda %40-60 arasında

olmakla birlikte; bazı varyantlarda normale yakın veya normal enzim düzeyleri görülebilmektedir. Bu varyant olgularda kompanzasyon ile diğer eritrosit içi enzim aktiviteleri artmaktadır. Özellikle PK / heksokinaz (HK) oranı, tek başına PK düzeyi bakılmasına göre tanısal açıdan daha değerlidir.

Ağır anemisi olan hastalarda düzenli eritrosit transfüzyonu gerekebilir. Günlük folik asit desteği başlanması önerilir. Günümüzde PK enzim aktivitesini artıran ilaç araştırmaları Faz III aşamasına gelmiştir. Splenektomi transfüzyon ihtiyacını ve demir yüklenmesini azaltması nedeniyle, 5-6 yaştan sonra uygulanabilir. Splenektomi hemolizi durdurmaz, ancak hemoglobinde 1-3 g/dl'lik artış sağlayabilir. Hastalar demir yüklenmesi açısından izlenmelidir.

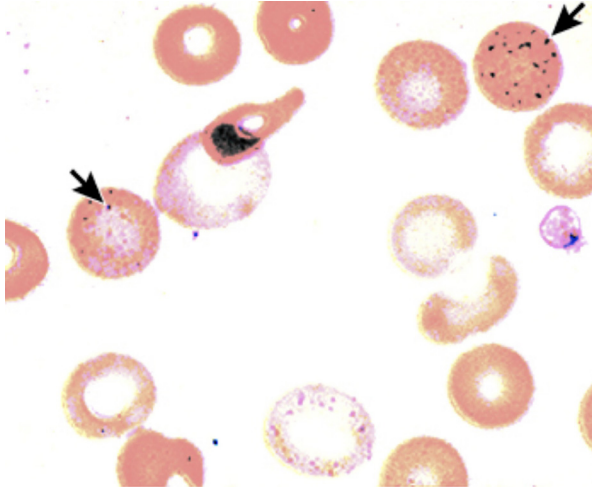
Pirimidin 5' nükleotidaz eksikliği

Eritrosit içi nükleotid metabolizmasının en sık görülen enzim eksikliği olan Pirimidin 5' nükleotidaz (P5'N) otozomal resesif kalıtım gösterir. Kromozom 7'de bulunan *NT5C3A* genindeki biallelik mutasyonlar sonucu oluşur. Heterozigot mutasyonlarda klinik bulgu görülmez. Herediter sferositik olmayan hemolitik anemiye yol açar. P5'N, pirimidin nükleotidlerinin katalizini sağlamaktadır. P5'N eksikliğinde pirimidin nükleotidleri birikerek eritrositlerde çökeler ve eritrositlerde bazofilik noktalanmaya neden olmaktadır.

Bu hastalıkta, eritrosit yıkımına neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Hastaların tanı aldığı ortalanca yaş 15'tir (3 ay-64 yaş).

Kronik hemolitik anemiye özgü olan sarılık, safra kesesi taşları, splenomegali gibi bulgular görülür. Ağır anemi nedeniyle düzenli transfüzyon alan hastalar nadir; daha çok hafif-orta anemi ile takip edilen olgular bildirilmiştir. Ortanca hemoglobin değeri 9,5 g/dl (2,8–15,2 g/dl) olarak bildirilmiştir. Retikülositoz ve hemolitik anemiye ait laboratuvar bulgularının yanında eritrositlerde bazofilik noktalanma (Şekil 5) tanıya yardımcı olsa da özgül değildir.

Eritrositlerde pirimidin nükleotidlerinin birikiminin ve P5'N aktivitesinin azaldığının gösterilmesi tanı koydurucudur. Hastalığa özgül bir tedavi olmayıp, destek tedaviler uygulanmaktadır. Splenektomi genellikle hemolizi durdurmaz. Hastalar demir yüklenmesi açısından izlenmelidir; transfüzyon bağımlı olmayan hastalarda da demir yüklenmesi görülebilir.



Şekil 5. Bazofilik noktalanma (4 numaralı kaynaktan alınmıştır)

KAYNAKLAR

1. Alacacıoğlu İ. Hemolitik anemilerde klinik ve laboratuvar bulguları: Tanıya yaklaşım. Hematolog 2017; 7: 116-123.
2. Albayrak D, Albayrak C. Herediter sferositoz ve diğer membran defektlerine bağlı hemolitik anemiler. Hematolog 2017; 7: 240-252.
3. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Turk J Haematol. 2008; 25: 1-7.
4. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. Haematologica. 2016; 101: 1284-1294.
5. Ayhan AC, Yıldız I, Yüzbaşıoğlu S, et al. Erythrocyte membrane protein defects in hereditary spherocytosis patients in Turkish population. Hematology. 2012; 17: 232-236.
6. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood. 2008; 111: 16-24.
7. Bianchi P, Fermo E, Glader B, et al; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. Am J Hematol. 2019; 94: 149-161.
8. Blanc L, Wolfe LC. General Considerations of Hemolytic Diseases, Red Cell Membrane, and Enzyme Defects In: Lankowsky P, Lipton JM, Fish JD (eds). Lankowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (6th ed). London: Elsevier, 2016; 134-158.

9. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis 2011 update. *Br J Haematol.* 2012; 156: 37-49.
10. Brandow AM. Enzymatic Defects. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 2558-2560.
11. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look TA, Fisher DE, Lux S (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed). Philadelphia: Elsevier, 2015; 293-307.
12. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008; 371: 64-74.
13. Celik HT, Günbey C, Unal S, Gümrük F, Yurdakök M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal hyperbilirubinaemia: Hacettepe experience. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49: 399-402.
14. Chiarelli LR, Fermo E, Zanella A, Valentini G. Hereditary erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: a biochemical, genetic and clinical overview. *Hematology.* 2006; 11: 67-72.
15. Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 1349-1362.
16. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood.* 2018; 131: 2183-2192.
17. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol.* 2019; 184: 721-734.
18. Hoffbrand V, Vyas P, Campo E, Haferlach T, Gomez K. Hemolytic Anemias. In: Hoffbrand V, Vyas P, Campo E, Haferlach T, Gomez K (eds). *Color Atlas of Clinical Hematology: Molecular and Cellular Basis of Disease* (5th ed). New Jersey, USA: John Wiley & Sons Ltd, 2019; 89-105.
19. Ileri T. Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz ve Diğer Eritrosit Enzim Defektleri. *Hematolog.* 2017; 7; 253-262.
20. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, et al; Working Study Group on Red Cells and Iron of the EHA. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica.* 2017; 102: 1304-1313.
21. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look TA, Fisher DE, Lux S (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed). Philadelphia: Elsevier, 2015; 608-629.

22. Mentzer WC. Hereditary Spherocytosis. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spherocytosis> (Son erişim tarihi: Mart 2020)
23. Merguerian MD, Gallagher PG. Definitions and Classification of Hemolytic Anemias. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019: 2527-2536.
24. Rice HE. Understanding splenectomy for children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: 1700-1701.
25. Rosenthal DS. Evaluation of the peripheral blood smear. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-peripheral-blood-smear> (Son erişim tarihi: Mart 2020)
26. Ünal S. Hemolitik Anemilerde Klinik ve Laboratuvar Bulgularına Genel Bakış. *Hematolog* 2017; 7: 235-239.
27. Zanella A, Bianchi P, Fermo E, Valentini G. Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Br J Haematol*. 2006; 133: 113-123.

İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER

Dr. Tekin AKSU*

İmmün hemolitik anemiler, otoantikör ya da alloantikörler sonucu gelişmesine göre sırasıyla otoimmün ya da alloimmün hemolitik anemi olarak adlandırılırlar. Eritrositlere karşı oluşan otoantikörler aracılı hemoliz oluşması otoimmün hemolitik anemi (OİHA) olarak tanımlanmaktadır. Ortak özellikleri direkt Coombs (antiglobulin) pozitifliği ile seyretmeleridir. Direkt Coombs testi, eritrosit yüzeyindeki immünglobulin veya kompleman sistemi bileşenlerinin tespitini sağlar. Hemoliz, immünglobulinler aracılı olmakta ve komplemanlar hemolize katkı sağlayabilmektedirler. Başlıca sıcak antikör ilişkili OİHA, soğuk aglütinin hastalığı, paroksizmal soğuk hemoglobinürisi ve mikst tip olarak sınıflandırılır. İmmün hemolitik anemilerin nedenleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Sistemik hastalık eşlik etmiyorsa primer, sistemik hastalık eşlik ediyor ise sekonder OİHA olarak sınıflandırılır. Primer OİHA insidansı yıllık 75.000-80.000 kişide birdir. Otoimmün hemolitik aneminin çocukluk çağında ortalama tanı yaşı 3,8 yıl olarak bildirilmiştir. Otoantikör eritrositlerle 37°C'de reaksiyon veriyor ise sıcak tip, 4°C'de reaksiyon veriyor ise soğuk tip olarak adlandırılır. Primer OİHA en sık IgG tipinde sıcak antikör ilişkilidir. Çocuklarda nadir görülen soğuk aglütinin hastalığında, soğuk tip antikörler genellikle IgM yapısında olup eritrositlerde kümelenme ve damar içi hemoliz ile seyreder. Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi ise viral enfeksiyonlar sonrası oluşan IgG yapısındaki soğuk tip otoantikörlerin, kompleman sistemini aktive etmesiyle hemolizin görüldüğü bir hastalıktır.

İnflamatuvar veya sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kolajen doku hastalıklarının tanı anında veya seyri sırasında gelişebilen OİHA ise sekonder kabul edilmektedir. Ayrıca immün yetmezlik (yaygın değişken immün yet-

* Doktor Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

mezlik, otoimmün lenfoproliferatif sendrom), malignite (lenfoma [özellikle Hodgkin], lösemi), enfeksiyon (EBV, CMV, Mikoplazma) veya ilaçlarla ilişkili (sefalosporin, penisilin) sekonder OİHA’lerde görülmektedir. İmmün hemoliz vakalarının %20’sine ilaçlar neden olmaktadır. Sefalosporinler, ilaç ilişkili immün hemolitik aneminin en sık nedenidir.

Tablo 1. İmmün hemolitik anemilerin nedenleri*

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA)	
Sıcak tip OİHA	
	• İdiopatik • Sekonder - o Lenfoproliferatif hastalıklar - o Kolajen doku hastalıkları (SLE) - o İmmün yetmezlik - o Kronik inflamatuvar hastalıklar (ülseratif kolit)
Soğuk aglütinin hastalığı	
	• İdiopatik • Sekonder [lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyon (Mikoplazma pnömonia, EBV), malignensi]
Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi	
	• İdiopatik • Sekonder (enfeksiyon)
Mikst tip	
İlaç ilişkili OİHA	
	• Hapten ilişkili (penisilin) • İmmün kompleks ilişkili (kinin, kinidin) • Otoantikör ilişkili (metildopa)
Allo-antikör (izoimmün) ilişkili immün hemolitik anemi	
	• Yenidoğanın hemolitik hastalığı • Hemolitik transfüzyon reaksiyonu

*3 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Sıcak tip OİHA

Eritrosit membran antijenlerine karşı otoantikör gelişmektedir. Otoantikör gelişiminin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, hatalı immün yanıtın neden olduğu düşünülmektedir. Eritrosit antijenlerine benzer başka bir epitopa bağlı immün yanıt gelişmesi de diğer bir neden olabilir. Enfeksiyonlar sonucu erit-

rosit membran yapısının değişip, antijenik hale gelmesinin de neden olabileceği düşünülmektedir. Oluşan antikorların %70'ten fazlası genellikle insan eritrositlerinde sık görülen Rh proteinleri gibi epitoplara karşı gelişmektedir. Çoğunlukla altta yatan neden gösterilememektedir. Olguların %70-80'i, 2-12 yaş arasında, 3-6 ay arası süren akut geçici tipte hemolitik anemi ile seyretilmektedir. Enfeksiyonu takiben ani solukluk, sarılık, ateş ve koyu renkli (hemoglobinüri) idrar başvuru nedenleridir. Antikorla (IgG) kaplı eritrositlerin ana yıkım yeri olan dalak genellikle büyümektedir. Bebeklerde ve 12 yaş üstü çocuklarda; daha uzun süreli, kronik hemoliz görülebilir.

Hastaların çoğunda hemoglobin (Hb) 6 g/dl ve altına düşer. Retikülositoz ve periferik kan yaymasında sferosit, polikromazi, makrosit, otoagglütinasyon ve eritrofagositoz görülebilir. Normoblastlar da periferik kan yaymasında görülebilir. Ancak otoantikorların retikülositleri de hemolize uğratması sonucu bazı olgularda retikülosit sayısı normal veya düşük olabilir. Hiperbilirubinemi, LDH artışı ve haptoglobinde azalma görülür. Hemolitik atağa lökositoz sıkça eşlik ederken, trombosit sayısı normaldir. Hastalığa immün trombositopeni de eşlik ediyorsa, bu durum *Evans sendromu* olarak adlandırılır ve genellikle altta yatan immün yetmezlik, SLE veya otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) gibi hastalıklara işaret eder. Ayrıca trombositopeni eşlik eden hastalarda, trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi mikro anjiyopatik hemolitik anemiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastanın öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile malignite düşünülüyor ise kemik iliği aspirasyonu yapılması şart değildir.

Direkt Coombs testi kuvvetli pozitif olup, serumda serbest dolaşan antikorlar da indirekt Coombs testi ile gösterilebilir. Direkt Coombs testi, *anti-human globulin* eklenmiş kanda agglütinasyon oluşmasına dayanır. Test oda ısısında (25°C) uygulanır ve 0°C ile 37 °C aralığında agglütinasyon değerlendirilir. Antikorlar sıcakta 35-40°C'de reaktif olup, çoğunlukla IgG yapısındadır ve aktivite için kompleman bağımlı değildir. IgA ve IgM yapısındaki antikorlar, nadiren sıcak tip OİHA'ye yol açabilirler. Serumdaki serbest veya eritrosit yüzeyinden ayrıştırılan (elüsyon) antikorlar, birçok farklı insan eritrositi ile reaksiyona girmelerinden dolayı panaglütinin olarak adlandırılırlar. Eritrosit yüzeyinde kompleman sistemine ait parçalar (C3b) da IgG antikorlarıyla birlikte gösterilebilir. Nadiren Coombs testinin hassasiyet düzeyinin altında kalması nedeni ile Coombs negatif OİHA vakalarına da rastlanılmaktadır.

Hayatı tehdit eden anemi dışında eritrosit transfüzyonu uygulanması önerilmez. Transfüzyon için çaprazlanan eritrosit süspansiyonlarının tümü serolojik olarak uygunsuz olabilir. Bu durumda en az aglütinasyon yapan ürün tercih edilmelidir. Çaprazlama işlemlerinin uzun sürmesi nedeniyle, hastanın kan grubu ve antikor tespiti hızlı yapılmalıdır. Ayrıca transfüze edilen eritrositlerin dolaşımdaki yaşam süreleri kısadır ve yeterli Hb artışı sağlayamazlar. Transfüzyon, aneminin kardiyopulmoner komplikasyonlarından koruyacak miktarda yapılmalıdır, Hb değerinin, yaşa göre normal düzeylere artırılması hedeflenmemelidir. Aynı üniteden 5 ml/kg eritrosit süspansiyonu bölünüp, 2ml/kg/saat hızında verilebilir. Reaksiyon verme ihtimali olan eritrosit süspansiyonlarının hastaya verilmesi biyolojik kan transfüzyonu olarak tanımlanmaktadır. Kortikosteroid eşliğinde ve az miktarlarda verilmesi güvenilir kabul edilmektedir.

Hafif hemoliz ile seyreden hastalara tedavi verilmeyebilir. Ancak ağır anemi ve/veya anemiye bağlı semptomlar görülen hastalarda kortikosteroid başlanmalıdır. Kortikosteroidler Fc γ reseptör sunumunu azaltarak, makrofaj fonksiyonunu ve otoantikor üretimini engeller. Genellikle 2 mg/kg/gün prednizolon tedavisi yeterli olabilir, ancak ağır hemoliz ile seyreden vakalarda 6-10 mg/kg/gün gibi yüksek doz tedaviler de gerekebilir. Hemoliz bulguları düzelene kadar tedaviye devam edilir. Hemogloblin düzeyinin düşmemesi ve retikülosit sayısının normal seviyeye düşmesi ile kortikosteroid dozu 3-4 hafta süresince azaltılarak tedavi sonlandırılabilir. Direkt Coombs testi, Hb seviyesi düzelse bile uzun süre pozitif kalabilir. Hastaların yarısında; kortikosteroid tedavisinin ilk 4-7 gününde bulgularda düzelme görülür. Hastalık birkaç hafta ya da ayda remisyona girmektedir. Kortikosteroid tedavisine rağmen ağır hemoliz devam ediyorsa, intravenöz immünglobülin tedavisi uygulanır. Tedaviye dirençli kronik olgularda rituximab kullanılabilir. Sıcak tip OİHA tedavisinde plazmaferезin yararı kısıtlıdır. Çünkü IgG yapısındaki antikorların yarısından fazlası damar dışında bulunur; plazmada bulunanların da çoğu eritrosit yüzeyine yapışmıştır. Dirençli olgularda mikofenolat mofetil, siklosporin, azatiyopürin veya siklofosfamid kullanılabilir. Splenektomi hastaların % 60-75'inde başarılıdır. Öncesinde kapsüllü bakteri aşlarının (Pnömokok, Meningokok, Hemofilus influenza tip b) yapılması, sonrasında penisilin profilaksisinin verilmesi önerilir. Tromboz ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Destek tedavi olarak folik asit verilmelidir.

OİHA tedavisi ile izlemde Hb (4-6 saat aralarla): günlük retikülosit, hemoglobinüri ve fizik muayenede dalak boyutu; haftalık haptoglobin ve direkt Coombs bakılmalıdır. Kardiyak monitorizasyon yapılmalı ve böbrek fonksiyon testleri takip edilmelidir. Çocukluk çağında OİHA ön tanılı hasta için önerilen laboratuvar incelemeleri Tablo II’de özetlenmiştir.

Tablo II. Çocukluk çağında otoimmün hemolitik anemi ön tanılı hasta için önerilen tetkikler*

Tam kan sayımı, periferik kan yayması ve retikülosit
Biyokimya incelemeleri (Üre, kreatinin, bilirubin, LDH, AST, ALT ve haptoglobin)
İmmünglobülin düzeyleri (IgA, IgG, IgM) ve lenfosit alt grup analizi
ANA ve anti-DNA incelemeleri
Lupus antikoagülanı ve antifosfolipit antikor incelemeleri
Sekonder OİHA düşünülüyorsa postero-anterior akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi
Soğuk aglütinin hastalığı düşünülüyorsa EBV, Mikoplazma pnömonisi için serolojik incelemeler
Pansitopeni, lenfadenopati, organomegali varsa kemik iliği aspirasyonu incelemesi

*3 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Soğuk aglütinin hastalığı

Soğuk antikorlar, eritrositlerin 37 °C ve altında aglütinasyonuna neden olur. Primer olarak IgM yapısında olup, hemolitik aktiviteleri için kompleman sistemi gereklidir. Antikorlar vücut ısısında eritrositlere bağlanır ve soğuk hava koşullarında hemolize neden olur. Soğuk antikorlar, eritrosit yüzeyinde bulunan oligosakkarit antijen yapısında olan I/i sistemine özgüdür. Sekonder olarak EBV, Mikoplazma pnömoniae, CMV, kabakulak enfeksiyonları veya lenfoproliferatif hastalıklarda gelişebilir. Enfeksiyonlar ile eritrosit membranının antijenik yapısının değişmesi patofizyolojide rol almaktadır.

Çocuklarda erişkinlere göre daha nadirdir. Akut, kendini sınırlayan hemoliz atağı olarak karşımıza çıkar. Hb hafif düşük/normal iken retikülosit artmış olabilir. Soğukta kendiliğinden eritrosit aglütinasyonu görülür; soğuk aglütinin testi pozitifdir. Periferik kan yaymasında eritrosit agregatları gösterilebilir. Polikromazi görülürken sferositoz genellikle görülmez. Her bir IgM mole-

külü kompleman sisteminin C1 molekülünü aktive eder ve eritrosit yüzeyinde kompleman sistemine ait moleküller bulunur. Bu duyarlanmış eritrositler, kompleman aracılı intravenöz hemolize uğrayabileceği gibi karaciğer ve dalakta da yıkılırlar. Ağır intravenöz hemolize bağlı hemoglobinemi ve hemoglobinüri görülür. Direkt Coombs testinde; eritrositlerin yıkanması ile IgM antikorları ortamdaki uzaklaştıkları için, eritrosit yüzeyinde sadece kompleman saptanır.

Hastalara semptomatik anemi halinde eritrosit süspansiyonu verilir. Uyumlu eritrosit süspansiyonu bulunamıyorsa, en az aglütinasyona yol açan ürün tercih edilebilir. Antikoru aktive olmaması için eritrosit süspansiyonu 37 °C'ye ısıtılır. Kontrolsüz ve monitorize edilmeden kan ısıtılırsa; aşırı ısıtılan eritrositler dolaşımda hızla yıkılır, öldürücü olabilir.

Hastanın odasının ısıtılması hemolizi ve periferik aglütinasyonu önleyebilir. Hastalar soğuktan korunmalı ve altta yatan hastalıkları tedavi edilmelidir. Kortikosteroidlerin tedavide yararı kısıtlıdır. Ağır hemolizle seyreden hastalarda plazmaferez çok etkilidir. Çünkü IgM antikorlarının çoğu dolaşımda bulunur. Ayrıca hastalarda rituximab gibi immünsupresif tedavilerde etkilidir. Splenektomi faydalı değildir.

Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi

Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi; soğukta aktif olan, anti-P özgül, IgG yapısındaki *Donath-Landsteiner* (D-L) otoantikorları aracılı gelişmektedir. In-vitro soğuk ortamda D-L antikorları eritrosite bağlanmakta ve vücut ısısında komplemanı aktive ederek hemolize yol açmaktadır. In-vivo ortamda; soğuk ekstremitelerde antikorların eritrositlere bağlandığı ve dolaşımın daha sıcak olduğu bölgelerde hemolize yol açtığı düşünülmektedir. IgG yapısındaki antikoru beklenmeyen şekilde komplemanı aktive etmesi nedeniyle, hemoliz intravenöz gerçekleşmektedir.

Geçmişte konjenital veya kazanılmış sifiliz vakaları en sık neden iken, günümüzde viral enfeksiyonlar aracılı gelişmektedir. Hastalar ani hemoglobin düşüşü ve hemoglobinüri ile başvururlar. Tedavide ısıtılmış eritrosit transfüzyonu ve hastanın soğuktan korunması yeterlidir. Ağır hemolizde plazmaferez, kortikosteroid ve rituximab kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011; 96: 655-663.
2. Brandow MA. Immune Hemolytic Anemias. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2019; 2565-2565.
3. Chou ST, Schreiber AD. Autoimmun hemolytic anemia. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look TA, Fisher DE, Lux S (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* (8th ed). Philadelphia: Elsevier, 2015; 411-430.
4. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002; 69: 258-271.
5. Hoffbrand V. Hemolytic Anemias. In: Hoffbrand V, Vyas P, Campo E, Haeflrich T, Gomez K (eds). *Color Atlas of Clinical Hematology: Molecular and Cellular Basis of Disease* (5th ed). New Jersey, USA: John Wiley & Sons Ltd, 2019; 89-105.
6. Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*. 2016; 172: 524-534.
7. Patıroğlu T, Özcan A. İmmün Hemolitik Anemiler. *Hematolog* 2017; 7: 263-273.
8. Sankaran J, Rodriguez V, Jacob EK, Kreuter JD, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38: 120-124.
9. Vagace JM, Bajo R, Gervasini G. Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 668-673.
10. Wolfe LC. Extracorporeal Hemolytic Anemia. In: Lanzkowsky P, Lipton MJ, Fish DJ (eds). *Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology* (6th Ed). London: Elsevier, 2016; 159-165.
11. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR Jr, Cohn CS. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol*. 2012; 87: 707-709.

