

## Çocukta Fe Eksikliği Dışındaki Anemiler

Anemi, eritrosit sayısı veya hemoglobin düzeyinin normal değerlerin altında olmasıdır. Dokulara hemoglobin tarafından oksijen taşınmasının yetersiz olduğu, pediatri pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Tek başına bir hastalık değil, bir bulgudur. Bu nedenle altta yatan hastalığın tanımlanması ve tedavisi çok önemlidir. Karşımızdaki çocuğun gerçekten anemik olup olmadığını doğru olarak değerlendirmek, gereksiz tetkik yapılmasını önleyecektir. Anemi tanısında yaşa göre alt sınır kullanılması uygun olur.

**Tablo 1.** Yaşa göre eritrosit değerleri: ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD)<sup>1</sup>

Yaş	Hb (g/dL)		Hct (%)		RBC (10 <sup>12</sup> /l)		MCV (fl)	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kordon kanı	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86
1 ay	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85
2 ay	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74
0.5-2 yıl	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70
2-6 yıl	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75
6-12 yıl	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77
12-18 yıl								
kız	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80
erkek	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78

*Dallman PR, 1977'den uyarlanmıştır.*

\*Soycan L: Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, İstanbul, s. 127-135

**Tablo 2.** Hemoglobin, hematokrit ve MCV için ortalama ve normalin alt sınırı (%95 dağılım) değerleri<sup>2</sup>

Yaş (Yıl)	Hb (g/dL)		Hematokrit (%)		MCV (fL)	
	Ort.	Alt Sınır	Ort.	Alt Sınır	Ort.	Alt Sınır
0.5-4	12.5	11.0	36	32	80	72
5-10	13.0	11.5	38	33	83	75
11-14K	13.5	12.0	39	34	85	77
11-14E	14.0	12.0	41	35	85	77
15-19K	13.5	12.0	40	34	88	79
15-19E	15.0	13.0	43	37	88	79

*Dallman PR, Shannon K, 1996.* Hemoglobin Coulter cihazı, hematokrit santrifüj ile ölçülmüş ve MCV hematokritin Coulter eritrosit sayısına bölümü ile hesaplanmıştır. Tüm değerler demir eksikliği ve inflamatuvar hastalıkların ekarte edildiği sağlıklı beyazlarda venöz kanda elde edilmiştir.

\*Soycan L: Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, İstanbul, s. 127-135

Tam kan sayımı, hastaneye başvuran çocuklarda en sık kullanılan tanı tetkiklerinden biri olduğu için pratikte, değişik derecelerde anemiye sık rastlanmaktadır. Toplum genelindeki sıklığı sosyoekonomik düzeyi geri kesimlerde % 50'yi aşmaktadır. Tüm yaş gruplarında özellikle 6-24 aylar arasındaki bebek ve çocuklarda aneminin en yaygın nedeni, demir eksikliği olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 1989 verilerine göre, dünya üzerindeki insanların % 30'unda, erkeklerin % 20'sinde, kadınların % 35'inde, çocukların ise % 40'ında demir eksikliği anemisi (DEA) mevcuttur. DEA'nın sıklığını belirlemek için birçok ülkede prevalans çalışmaları yapılmıştır. DEA sıklığı ile ilgili en düşük oran Kalifornia (%3.4)'da, en yüksek oran ise, Nijerya (%79.1)'da yapılan çalışmada bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da sıklığın, %2-50 arasında değiştiği bildirilmiştir.

## **ANEMİLERİN SINIFLANMASI**

### **Fizyopatolojik Sınıflama**

Anemiler fizyopatolojik veya morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. Ayırıcı tanıda genellikle bu iki sınıflama birlikte kullanılır. Fizyopatolojik olarak anemiye neden olan hastalıklarda başlıca iki mekanizma söz konusudur; ya hangi nedenle olursa olsun yetersiz eritrosit veya hemoglobin yapımı vardır, ya da eritrositler yıkım yani hemoliz veya kanama sonucu kaybedilmektedirler. Bazen birden fazla mekanizma aneminin gelişmesine birlikte katkıda bulunabilir. Sıklıkla kısaca yapım azalmasına bağlı anemiler olarak tanımlanan birinci grupta aslında eritropoetik aktivitenin yetersiz olduğu hastalıklar ile eritropoetik aktivitenin normal veya artmış olmasına rağmen, eritrosit üretiminin yeterli olmadığı olgunlaşma bozuklukları ve ineffektif eritropoeze seyreden hastalıklar iki önemli alt grup oluşturmaktadır. Kan kaybı da hemolizden ayrı bir grup oluşturur. Eritrosit üretiminin bir göstergesi olan retikülosit sayımı ve gereğinde kemik iliği aspirasyonu ile kemik iliğinde eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesi fizyopatolojik sınıflama ile tanı arasında önemli bir köprü oluşturur ve büyük kolaylık sağlar. Kemik iliği yetersizliğine bağlı anemiler ile eritropoetin eksikliğine bağlı anemilerde retikülosit sayısı düşük, kemik iliğinde eritroid aktivite azalmıştır. Buna karşılık bir sitoplazmik olgunlaşma bozukluğu olan demir eksikliği anemisinde retikülosit sayısı ve kemik iliği aktivitesi normal veya hafif artmış bulunur. Nüve olgunlaşma bozuklukları olarak sınıflanan B12 vitamini ve folik asit eksikliklerinde ise retikülosit sayısı düşük olmakla birlikte periferik kanda normoblastlar bulunabilir ve kemik iliği hiperaktiftir. Bu özellikler ineffektif eritropoeze işaret etmekte olup diseritropoetik anemilerde de görülür. Diğer taraftan, artmış retikülosit sayısı ile giden anemilerde yapım yeterli olduğuna göre, kemik iliği fonksiyonlarının normal olduğu anlaşılır. Neden hemoliz, kan kaybı veya nadiren dalakta seketrasyondur. Artmış retikülosit sayısı anemiyi düzeltme gayretini gösterir.

### **Morfolojik Kriterlere Göre Sınıflama**

Anemiler eritrositlerin morfolojik özelliklerine göre de sınıflanabilir. Bu yönden en çok kullanılan parametre eritrosit büyüklüğüdür. Periferik yaymadaki görünüm ve kan sayımında ölçülen ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre anemiler hipokrom-mikrositik, normositik ve makrositik anemiler olarak gruplanır. MCV çocuklarda erişkinlere göre daha düşüktür ve yaşa göre değişmektedir. Normal değerler için tablolardan yararlanılır veya 2 ile 10 yaşlar arası için alt sınır kabaca  $70 \text{ fL} + \text{yaş(yıl)}$  olarak hesaplanır. Normalin üst sınırı için ise  $84 \text{ fL}'ye 1$  yaşından sonra her yıl için 0.6 fL eklenerek erişkindeki 96 fL'ye ulaşılır.

**Tablo 3. Anemilerin fizyopatolojik sınıflaması<sup>5</sup>**

- 
- A. Eritrosit yapımının azalmış olduğu durumlar**
1. Kemik iliği yetersizliği
    - a. Aplastik anemi
      - Konjenital
      - Edinsel
    - b. Saf eritroid aplazi
      - Konjenital
        - Diamond-Blackfan sendromu
        - Aase sendromu
      - Edinsel
        - Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi
        - Diğer
    - c. Kemik iliği alanının daraltılması
      - Maligniteler
      - Osteopetrosis
      - Miyelofibrosis
      - Kronik böbrek hastalığı
      - D vitamini eksikliği
    - d. Pankreas yetersizliği - kemik iliği hipoplazisi sendromu
  2. Yetersiz eritropoietin yapımı
    - a. Kronik böbrek hastalığı
    - b. Hipotiroidi, hipofiz yetersizliği
    - c. Kronik inflamasyon
    - d. Protein malnütrisyonu
    - e. Düşük oksijen affiniteli hemoglobin mutantları
- B. Eritrosit olgunlaşma bozuklukları ve ineffektif eritropoiez**
1. Sitoplazmik olgunlaşma bozuklukları
    - a. Demir eksikliği
    - b. Talassemi sendromları
    - c. Sideroblastik anemiler
    - d. Kurşun zehirlenmesi
  2. Nüve olgunlaşma bozuklukları
    - a. B12 vitamini eksikliği
    - b. Folik asit eksikliği
    - c. Thiamine yanıtı megaloblastik anemi
    - d. Folat metabolizmasının herediter anomalileri
    - e. Orotik asidüri
  3. Primer diseritropoietik anemiler (Tip I, II, III, IV)
  4. Eritropoietik protoporfiri
  5. Refrakter sideroblastik anemi ve pankreas disfonksiyonu
- C. Hemolitik anemiler**
1. Hemoglobin defektleri
    - a. Yapısal mutantlar
    - b. Thalessemi sendromları
  2. Eritrosit membran defektleri
  3. Metabolik eritrosit defektleri
  4. İmmün hemolitik anemiler
  5. Eritrositlere mekanik hasar
  6. Eritrositlere termal hasar
  7. Oksidanla uyarılan eritrosit hasarı
  8. Enfeksiyonlara bağlı eritrosit hasarı
  9. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
  10. Plasma lipidlerine bağlı eritrosit membran defekti
- D. Kan kaybı**
- 

*Oski FA, 1993. Sayfa 347'deki tablodan uyarlanmıştır.*

\*Soycan L: Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, İstanbul, s. 127-135

**Tablo 4.** Ortalama eritrosit hacmine göre (MCV) anemilerin sınıflaması

---

**A. Hipokrom mikrositik anemiler**

1. Demir eksikliği anemisi
2. Kronik inflamasyon
3. Talassemi sendromları
4. Kronik kurşun zehirlenmesi
5. Sideroblastik anemiler
6. Bazı unstable hemoglobinopatiler
7. Hemoglobin E taşıyıcılığı
8. Bakır eksikliği

**B. Makrositik anemiler**

1. Megaloblastik kemik iliği
  - B<sub>12</sub> vitamini eksikliği
  - Folik asit eksikliği
  - Hereditör orotik asidüri
  - Thiamine yanıtı anemi
  - Miyelodisplastik sendrom
2. Aplastik anemi
3. Diamond-Blackfan sendromu
4. Hipotiroidi
5. Karaciğer hastalığı
6. Normal yenidoğan
7. Artmış eritropoiez
8. Obstrüktif ikter
9. Down sendromu
10. Diseritropoietik anemiler

**C. Normositik anemiler**

1. Konjenital hemolitik anemiler
    - Hemoglobin mutantları
    - Eritrosit enzim defektleri
    - Eritrosit membran defektleri
  2. Edinsel hemolitik anemiler
    - İmmün hemolitik anemiler
    - Mikroanjiopatik hemolitik anemiler
    - Akut enfeksiyonlara sekonder
  3. Akut kan kaybı
  4. Kronik böbrek hastalığı
  5. Kemik iliği infiltrasyonu
-

**Tablo 6. Eritrosit MCV ve RDW değerlerine göre anemilerin sınıflaması<sup>8</sup>**

	<b>Düşük MCV</b>	<b>Normal MCV</b>	<b>Yüksek MCV</b>
<b>RDW normal</b>	Mikrositik homojen	Normositik homojen	Makrositik homojen
	Thalassemi minör Kronik hastalık	Normal Kronik hastalık Hemoglobin AS, AC Hereditör sferositoz Kanama, transfüzyon CML, CLL Kemoterapi	Aplastik anemi Prelösemi
<b>RDW artmış</b>	Mikrositik heterojen	Normositik heterojen	Makrositik heterojen
	Demir eksikliği S-beta talassemi Hemoglobin H Fragmantasyon	Erken demir veya folik asit eksikliği Kombine eksiklikler Hemoglobin SS, SC Miyelofibrozu Sideroblastik anemi	Folik asit eksikliği B12 vit. eksikliği İmmün hemolitik anemiler Soğuk aglutininler

*Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH, 1983.*

\*Soycan L: Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, İstanbul, s. 127-135

**Fizik Muayene:**

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

Konjunktiva, Sklera: Solukluk, ikter, kanama, mavi sklera.

Deri ve Eklentileri: Solukluk, ikter, purpura, telenjektazi, ayak ülserleri, kaşık tırnak.

Ağız ve Dudaklar: Diş eti hipertrofisi, kanama, solukluk, stomatit, glossit, üremik hepatik koku.

Gözdibi: Papilla ödemi, kanama.

Lenf bezleri: Büyüme.

Kemikler: Duyarlılık, tümör.

Karın: Hepatomegali, splenomegali, kitle, assit.

Kalp, akciğer, damar; Üfürüm, galo ritmi, kardiomegali, dispne, taşipne, ral, ödem.

Pelvik üretral muayene; Kanama, kitle, hemoroid.

Nörolojik muayene: Titreşim- pozisyon duyusu, Romberg testi, periferik nöropati.

Aneminin varlığında fizik muayene aneminin muhtemel nedenini akla getirir. Sarılık hemolizi düşündürür. Petesi ve purpura kanama eğilimini gösterir. Hepatosplenomegali ve adenopati infiltratif hastalığı düşündürür. Büyüme geriliği ve az kilo alımı organ yetersizliği ya da kronik hastalık anemisini düşündürür. Dışkıda gizli kan araştırılması anemili bir hasta için önemli tetkiklerden biridir. Akut anemi hemen daima kan kaybı ve hemolize bağlıdır. Hematokrit ve hemoglobin düzeyleri kan kaybı hacmini yansıtmaz. Asıl sorun anemi değil hipotansiyon ve azalmış organ perfüzyonudur. Kan kaybı % 40'ı aşarsa hipovolemik şok belirtileri olan konfüzyon hava açlığı, terleme artışı, hipotansiyon ve taşikardi belirginleşir. Akut hemolitik hastalıkta oluşan işaret ve semptomlar eritrosit yıkımına yol açan mekanizmaya bağlıdır. Serbest hemoglobin salımıyla birlikte introvasküler hemoliz akut sırt ağrısı, plazma ve idrarda serbest hemoglobin ve renal yetmezlikle birlikte olabilir. Daha kronik ve ilerleyici anemiyle birlikte semptomlar hastanın yaşına ve kritik organlara kan desteğinin yetersizliğine bağlıdır. Orta derecede anemiyle birlikte olan semptomlar yorgunluk, nefes darlığı ve taşikardidir

### **Laboratuvar Bulguları:**

#### Rutin incelemeler:

- a) Tam kan sayımı (lökosit, trombosit ve eritrosit sayıları.) Hb, Htc, MCV, MCHC, RDW
- b) Periferik kan yayması.
- c) Retikülosit sayımı.
- d) Hemoliz doğrulama testleri
- e) Serum haptoglobulin, bilirubin, LDH

#### Ayırıcı, gruplayıcı incelemeler:

- Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin (Fe eksikliği, kronik hastalık anemisi.)
- Hb elektroforezi (talasemi, orak hücre sendromları, anormal hemoglobinler.)
- Renal ve hepatik biyokimyasal paneller (kronik böbrek/karaciğer hastalığı)
- Hormon profilleri (hipo/hipertiroidi, hipofizer/sürrenal yetersizlik, hipoparotroidi)
- B12, folat düzeyleri. (B12 /folik asit eksikliği durumları)
- Coombs testleri (otoimmün hemolitik anemi)
- Kİ aspirasyonu + biopsisi. (infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)

#### Hemolitik Durumlar İçin Özel İncelemeler:

- Enzim düzeyleri (glukoz 6 fosfat dehidrojenaz, piruvat kinaz eksikliği.)
- Osmotik fragilite testi (herediter sferositoz)
- Oraklaşma testi (orak hücre sendromları)
- Sükroz lizis, asit ham testleri
- Koagülasyon profili.

· EKG (protez kapak, endokardit)

#### Tarıyıcı İncelemeler:

· Görüntüleme teknikleri: Direkt / kontrastlı filmler, USG, BT, MR, sintigrafi, anjiyografi.

· Mikroskopik kanama arama: idrarda, dışkıda, balgamda

**Mikrositer anemiler:** Çocuklarda mikrositik aneminin en sık görülen nedeni DEA'dır. Ayırıcı tanı talasemi ve kronik hastalık anemisi ile yapılır. İnek sütü ağırlıklı beslenen küçük çocuklarda DEA görülür. Tanı düşük ferritin, düşük serum demiri, düşük transferrin, düşük transferrin saturasyonu ile konur. Hemoglobin, hematokrit değerleri ve MCV yaşa göre azalmıştır (Tablo 1). Eritrosit indekslerinden MCH (<27 pg), MCHC (<%30), RBC azalmıştır, RDW artmıştır (>16-17). Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target hücreleri, ovalositler gözlenir. Serbest eritrosit protoporfirini hemoglobin sentezinde azalmaya paralel olarak artar. Retikülosit hemoglobin içeriği ile demir durumu değerlendirilebilir. Birinci evrede yalnızca ferritin düzeyi düşük saptanırken, üçüncü evrede hipokrom mikrositer eritrositler ve anizopoikilositoz görülür ve anemi belirginleşir. Eritrosit dağılım genişliği artar (RDW). Trombosit sayısında artma görülebilir. Kronik inflamatuvar hastalığı olan çocuklarda genellikle normositer bazen de mikrositer anemi gelişebilir. Demir eksikliği anemisinden farklı olarak akut faz reaktanı olan ferritin yükselmiş ancak transferrin normal veya düşüktür.

Talasemiler normal globulin zincirlerinden birinin (alfa veya beta) yapımının bir mutasyon sonucu azalması ile oluşan hastalıklardır. Ülkemiz talasemilerin sık görüldüğü coğrafi bölgelerdendir. Homozigot beta talasemi, Hb H hastalığı, Hb E Beta talasemi ağır formlarıdır. Talasemi hepatosplenomegali, retikulositoz, hemoliz bulguları gösteren bir hemolitik anemi ile karakterizedir. Talasemi taşıyıcılarında ise genelde hafif bir anemi vardır. Talasemiden şüphelenilen anemi hastasından hemoglobin elektroforezi istenmelidir.

**Normositik anemiler:** Normositik anemilerin değerlendirilmesinde retikülosit sayısı önemlidir. Retikü-losit sayısı dolaşımdaki azalan eritrosit sayısına karşı vücudun yanıt verebilme durumunu yansıtır.

**Retikülositozla birlikte normositik anemi:**Hemolitik anemi veya kanamayı düşündürür. Öyküde sarılık, muayenede splenomegali olması ve laboratuvarında hemoliz bulguları (indirekt bilirubinde ve LDH`da artma, haptoglobulinde azalma, idrar hemosiderinde artma) hemolitik anemi tanısı koydurur. Hemolitik anemiler immün ve nonimmün olabilir. İmmün hemolitik anemiler pozitif antiglobulin testi (D. Coombs) ile karakterizedir. Antikorla ilişkisiz (Coombs negatif) hemolitik anemiler genellikle primer eritrosit bozukluklarıyla (herediter sferositoz gibi eritrosit membran bozuklukları, G6PDH gibi enzim eksiklikleri, orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler) ilişkilidir. Kronik hemolitik anemisi olan çocuklarda aplastik kriz ve hemoliz riski yüksektir. Aplastik kriz geçici eritrosit aplazisine yolaçan Parvovirus B19 ile ilişkilidir. Aplastik veya hemolitik krizde olan hastalara transfüzyon vermek gerekir.

Periferik yaymada şistositler, miğfer hücreleri, parçalanmış eritrositlerin görülmesi gibi mikroanjiyopatik değişiklikler, mekanik eritrosit hasarı bulgusudur. Mikroanjiyopati; yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP)`da görülür. Kan kayıplarına bağlı anemiler genellikle gastrointestinal sistem kanamaları ve kızlarda aşırı adet kanamalarına bağlı olarak gelişir ve öykü ve gaitada kan incelemesiyle tanı konur.

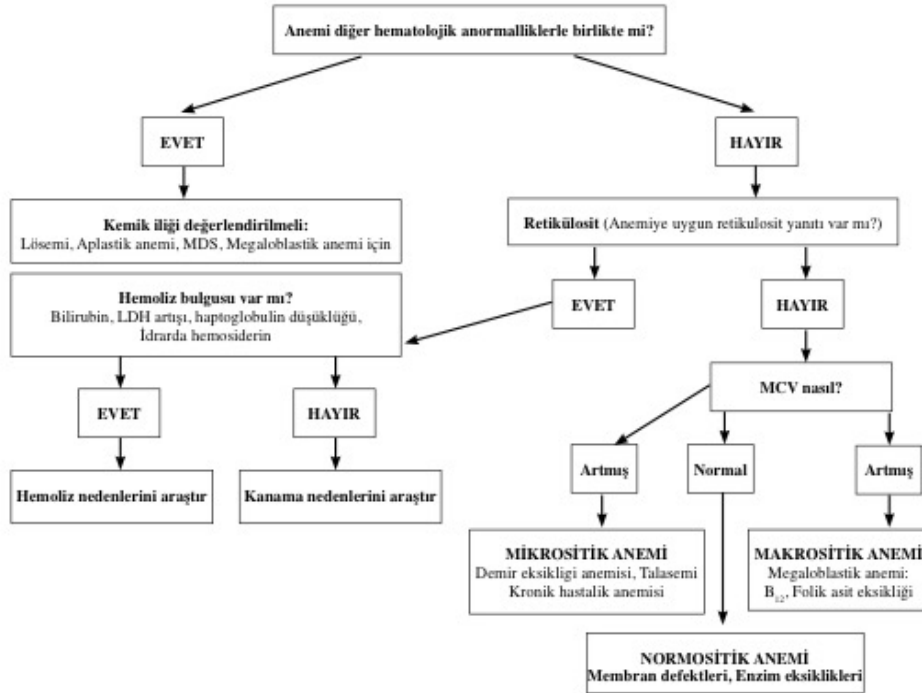
**Retikülositopeni ile birlikte normositik anemi:**Retikülosit artışı olmaksızın normositik anemi eritrosit yapımında azalmayı düşündürür. Bu durum ya primer olarak kemik iliği ile ilişkili bir sorundan veya böbrek, karaciğer ve endokrin hastalık gibi sekonder bir nedenden kaynaklanır. En sık görülen nedenlerden biri daha önce tanınan veya tanınmayan kronik hemolitik anemili bir hastada parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen hipoplastik krizdir. Daha önce sağlıklı görünen bir çocukta hemoglobinde ani düşme şeklinde kendini gösterir. Primer kemik iliği yetmezlikleri saf eritrositer aplazi, aplastik anemi ve miyelodisplastik sendromu kapsar. Kemik iliğinin lösemi ve metastatik solid tümörlere bağlı infiltratif hastalıkları da retikülositopeni ile seyreden

normositik anemi nedeni olabilir. Kemik iliği yetmezliği ve infiltratif hastalıklarda aneminin yanı sıra nötropeni, trombositopeni ve dolaşan kanda anormal lökositler görülür.

Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi, 6 ay-3 yaş arasında görülen, edinsel saf eritrositer seri aplazisidir. Anemi dışında iyi görülen hastanın fizik muayenesi normaldir. Viral bir enfeksiyon sonrası geçici olarak eritropoezin baskılanması durumudur. Parvo-virus enfeksiyonuyla ilişkisi yoktur. Yaş ve bulgular demir eksikliğine benzer, ancak MCV normaldir. Anemi ciddi olabilir ve transfüzyon gerekebilir. Blackfan Diamond anemisi ise makrositiktir. Daha erken yaşta (doğumdan 1 yaşa kadar) ve sıklıkla konjenital anomalilerle (iskelet, kalp) birlikte görülür.

**Makrositik anemiler:**Çocuklarda daha az sıklıkta görülür. Retikülositoz MCV'yi yükseltir (genç eritrositler daha büyük olduğundan dolayı). Makrositik anemiler megaloblastik ve non megaloblastik olarak sınıflandırılır. Non-megaloblastik anemi karaciğer hastalığı, hipotiroidizm; Blackfan Diamond anemisi ve MDS'de görülür. Periferik yaymada makroovalositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Çocuklarda megaloblastik aneminin en sık nedeni B12 eksikliğidir.

Çocuk Dergisi 13(4):131-137, 2013



\*Kahraman S, Karakaş Z; Çocuk Dergisi 13(4):131-137, 2013

#### KAYNAKLAR:

\*\*Soycan L: Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, İstanbul, s. 127-135

\*\*Kahraman S, Karakaş Z: Çocuk Dergisi 13(4):131-137, 2013

\*\*Eren Ebru: Çocuklarda Yaş Gruplarına ve Cinslerine Göre Anemi ve Demir Eksikliği Anemisinin Sıklığının İncelenmesi Uzmanlık Tezi 2008, İstanbul