

# Hemofagositik Sendrom

Hale ÖREN \*

Hemofagositik sendrom (hemofagositik lenfositosis, HLH) histiositoz grubu hastalıklar içinde makrofajlarla ilişkili olan grupta yer alır. HLH tek bir hastalığı değil, farklı durumların aynı tipte inflamatuvar yanıt fenotipini oluşturduğu bir klinik sendromu temsil eder. Sitotoksik T-lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. HLH genetik ve akkiz olmak üzere iki farklı gruba ayrılır (Tablo 1).

## Genetik HLH

Ailevi HLH otozomal resesif kalıtımla geçer. İlk kez 1952 yılında Farquhar ve Claireaux tarafından tanımlanmıştır. Ailede HLH'li bir olgu tanımlanıyorsa veya akraba evliliği söz konusu ise ailevi, benzer bir olgu veya akraba evliliği yoksa sporadik HLH olarak kabul edilir. İsveç'te 15 yaşın altındaki çocuklarda insidansı yılda milyonda 1,2 olgu, doğan bebekler içinde görülme sıklığı 1/50.000 olarak bildirilmiştir. Erkek cinsiyette biraz daha sıktır. Akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde ve bazı etnik gruplarda insidans yüksektir; Türkiye'de hastaneye yatan çocuk olgularda insidans % 0.055 olarak bulunmuştur. Olguların % 70-80'ine ilk bir yaşta tanı konur. Doğumdan sonra hiçbir semptom yokken bir süre sonra bulguların ortaya çıkması tipiktir. Olguların % 10'unda bulgular ilk 4 hafta içinde görülür. İn utero veya doğumdan hemen sonra tanı alan olguların yanısıra adölesan veya erişkin döneme kadar bulgu vermeyen geç dönemde tanı konulan olgular da vardır. Aynı ailede, hastalıklı çocuklarda bulguların başlama yaşı benzer olmakla birlikte 1-3 yıllık bir gecikme olabilir.

Chediak-Higashi sendromu 1(CHS 1), Griscelli sendromu 2(GS 2) ve X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendromda (XLP) HLH sporadik olarak görülür, ancak sıklığı fazladır. Bu sendromlarda HLH genellikle erken dönemde semptom verir. CHS 1 ve GS 2'de otozomal resesif, XLP sendromda X'e bağlı kalıtım söz konusudur. CHS 1'de okülokutanöz albinizm, kolay morarma, sık piyojenik infeksiyonlar ve granülositlerde koyu mavi, lenfositlerde mor renkli dev inklüzyon cisimcikleri önemli bulgulardır; akselere fazda belirgin hepatosplenomegali ve sitopeni ortaya çıkar. GS 2'de hipopigmentasyon ve nötrofil disfonksiyonu, XLP sendromda Epstein-Barr virüs infeksiyonu ile alevlenen lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipogamaglobulinemi, malign lenfoma veya aplastik anemi gelişimi başlıca klinik özelliklerdir.

HLH'da günümüze dek tanımlanmış genetik defektler Tablo 2'de görülmektedir.

FHLH-1 gen defekti ile ilgili bir protein tanımlanmadığından, bu gen defektinin nasıl HLH'a neden olduğu bilinmemektedir. Pakistanlı iki ailede saptanmıştır.

FHLH-2 gen defekti 1999 yılında tanımlanmış olup 10. kromozomda hücresel sitotoksite-

---

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

**Tablo 1. Hemofagositik sendromun sınıflandırılması.**

---

1. Genetik (primer) HLH
Ailevi (familyal) HLH (Farquhar hastalığı)
Bilinen gen defektleri
Bilinmeyen gen defektleri
İmmün yetmezlik sendromları
Chediak-Higashi sendromu 1 (CHS 1)
Griscelli sendromu 2 (GS 2)
X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP)
2. Akkiz (sekonder) HLH
Ekzojen ajanlar (İnfeksiyon, toksinler)
İnfeksiyonla ilişkili hemofagositik sendrom
Endojen ürünler (Doku hasarı, metabolik ürünler, radikal stres)
Romatizmal hastalıklar
Makrofaj aktivasyon sendromu
Malign hastalıklar

---

**Tablo 2. Hemofagositik sendromda tanımlanmış genetik defektler.**

---

Hastalık	Kromozom lokalizasyonu	İlişkili gen	Gen fonksiyonu
FHLH-1	9q21.3-22	Bilinmiyor	Bilinmiyor
FHLH-2	10q21-22	PRF1	Apoptozun indüksiyonu
FHLH-3	17q25	UNC13D	Granül içeriğinin sekresyonu
FHLH-4	6q24	STX11	Granül transportu
GS 2	15q21	RAB27A	Granülün membrana yaklaşması
CHS 1	1q42.1-q42.2	LYST	Granül transportu
XLP	Xq25	SH2D1A	Sinyal iletimi ve lenfosit aktivasyonu

---

*FHLH= Familyal hemofagositik lenfohistiositoz*

nin önemli bir mediatörü olan perforin şifrelenmektedir. Perforin sitotoksik T lenfositlerden ve NK hücrelerinden salınır. Sitotoksik T-lenfositler ve NK hücreleri hedef hücreyi içinde perforin ve granzim bulunan sitolitik granüller (veziküller) ile öldürürler. Kalsiyum varlığında bu granüller immünolojik sinapsla hedef hücrenin membranına penetre olur ve virüs ile enfekte olan hedef hücrede perforinler "pore" (delik) açarak granzimlerin hedef hücreye girmesine ve ozmotik lizis ile hücre ölümüne neden olur. Perforin yokluğunda sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri hedef hücreyi öldüremez. Perforin gen defektinde (PRF1) flow sitometri ile perforin ekspresyonunun azaldığı veya hiç olmadığı gösterilebilir. Olguların çoğu ilk yaşta, az bir kısmı da 10 yaşın üzerinde klinik bulgu vermektedir. Özellikle missense mutasyon varsa klinik daha geç ortaya çıkabilmektedir; 62 yaşında tanı almış bir olgu bildirilmiştir.

FHLH-3 gen defektine neden olan UNC13D mutasyonunda, şifrelenen Munc13-4 proteinindeki patoloji sonucu sitolitik granüllerin ekzositoz ile sekresyonu gerçekleşemez. Bu mutasyona sahip hastalarda santral sinir sistemi tutulumunun daha fazla olduğu ve NK hücre aktivitesinin belirgin düşük veya hiç saptanamadığı dikkati çekmiştir. Olguların çoğunda klinik bulgular ilk yaş içinde gözlenmiştir.

FHLH-4 gen defektinde STX11 mutasyonunun monosit/makrofaj/dendritik hücreler T lenfosit ve NK hücreleri etkileyerek sitolitik aktiviteyi bozduğu ve HLH'a yol açtığı düşünülmektedir. Az sayıda Türk ve Lübnanlı hastada bildirilmiştir. Dört ailede 7 olguda NK hücrelerinde degranülasyon defekti bulunduğu rapor edilmiştir. İzlemde MDS ve AML gelişen olgular (% 14) olduğu için sekonder malignansi ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

Ailevi HLH'lu olguların % 13-50'sinde perforin, % 17-30'unda ise UNC13D mutasyonu olduğu gösterilmiş, olguların bazılarında ise genetik defekt henüz saptanamamıştır. PRF1 mutasyon prevalansı Türklerde daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada ailevi HLH'lı 32 Türk olguda PRF1, UNC13D ve STX11 gen defekti sıklığı sırayla % 43, % 19 ve % 19 olarak saptanmıştır.

### **Kazanılmış (sekonder) HLH**

Tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. İlk kez Risdall ve arkadaşları tarafından çoğu organ transplantasyonu olmuş ve viral infeksiyon geçiren olgularda tanımlanmıştır. Viral, bakteriyel, protozoal, mantar ve paraziter hastalıkların yanı sıra malignansi, radikal stres, metabolik hastalıklar, immün yetmezlik ve kollagen doku hastalığına bağlı da HLH gelişebilir. Türkiye'de hastaneye yatan çocuklarda kazanılmış HLH insidansı % 0.052 bulunmuştur. Ülkemizde kazanılmış HLH'a neden olan infeksiyöz etkenleri araştıran bir çalışmada CMV, diğer bir çalışmada EBV ilk planda saptanmıştır. Yurtdışından bildirilen bir çalışmada ilk sırada Leishmaniazis (% 12) yer almaktadır. Malign hastalıklardan lenfoma daha çok erişkin çağda HLH'ye yol açmakta, çocuklarda daha çok lösemiler ve büyük hücreli anaplastik lenfomalarda HLH gelişmektedir. Lizinürik protein intoleransı ve multiple sülfataz eksikliği gibi metabolik hastalıklarda biriken metabolik ürünler kazanılmış HLH'ye neden olabilmektedir. Kollagen doku hastalıklarında "makrofaj aktivasyon sendromu" adı verilen tablo gelişebilmekte ve çok kısa sürede ortaya çıkan ağır klinik bulgularla hayatı tehdit etmektedir. Kardiyak ve santral sinir sistemi tutulumu bulguları ve ağır koagülopati ile mortalite % 10-20 dolayındadır. Çok yüksek ferritin ve sitokin düzeyleri, NK hücre fonksiyonlarında bozukluk, perforin ve SAP protein ekspresyonunda azalma önemli bulgulardır. İnfeksiyon, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, MTX, altın tuzları makrofaj aktivasyon sendromunu tetikleyebilir. Sistemik lupus eritematozis, juvenil idiopatik artrit, Still hastalığı, Castleman hastalığı, Kikuchi hastalığı, sistemik skleroz, dermatomyozit, mikst kollagen doku hastalığı, Sjögren sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodoza, sarkoidoz ve sitofajik histiositik pannikülit gibi otoimmün hastalıklarda kazanılmış HLH görülebilir.

HLH'lı olgularda infeksiyon saptanması primer veya sekonder HLH ayırımı için yeterli değildir; her iki form da infeksiyonla başlayabilir, ailevi HLH'lı olgularda pansitopeni ve NK hücre aktivitesinde azalma olduğundan sekonder infeksiyonlar kolayca gelişebilir. HLH tanısı için gerekli kriterler tablo 3'de verilmiştir. Tanı için ailevi hastalık/bilinen gen defekti varlığı ve/veya 8 klinik ve laboratuvar tanı kriterinden en az 5'inin olması gereklidir.

**Tablo 3. Hemofagositik sendrom tanı kriterleri.**

---

1. Ailevi hastalık/bilinen genetik defekt
2. Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri*
Ateş (>7 gün, >38,50C)
Splenomegali
Sitopeni (en az 2 hücre serisi)
Hemoglobin <9 g/dL (4 haftanın altında 12 g/dl)
Trombositler <100x10 <sup>9</sup> /L
Nötrofiller <1x10 <sup>9</sup> /L
Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
Açlık trigliseridi > 3 mmol/L
Fibrinojen <1,5 g/L
Ferritin >500 µg/L
sCD25 >2400 U/ml
NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması
Kemik iliği, beyin omurilik sıvısı veya lenf nodlarında hemofagositoz

---

\*Serebral bulguların varlığı, transaminaz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz artışı destekleyici bulgulardır.

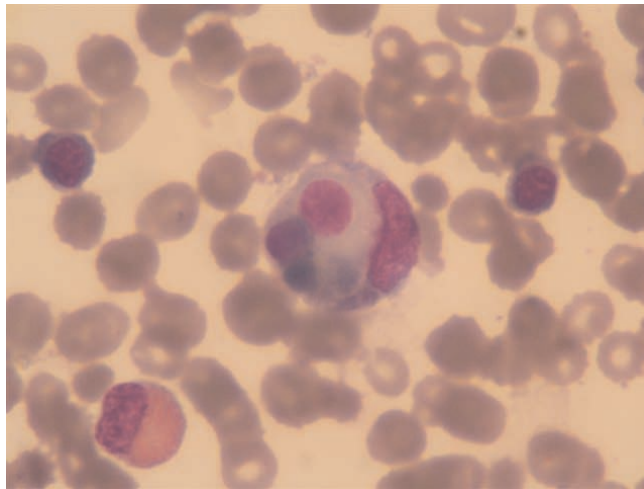
## Klinik bulgular

Uzamış ateş ve hepatosplenomegali majör bulgulardır. Lenfadenopati, sarılık, deri döküntüsü, ödem, asit, konvülsiyon ve kranial sinir paralizileri daha az saptanan bulgulardır. Laboratuvar bulguları olarak anemi ve trombositopeni erken dönemde gelişir, lökosit sayısı akut dönemde olguların 1/3'ünde düşerken, 1/4'ünde yüksek bulunur. Trigliserid, ferritin, transaminazlar, direkt bilirubin ve laktat dehidrogenaz değerleri yüksekken fibrinojen düzeyi düşük saptanır. Kemik iliği aspirasyonunda başlangıçta hemofagositoz olmayabilir, tekrarlanan aspirasyonlarla hemofagositozun gösterilmesi tanıda yardımcı olur (Şekil 1).

Histopatolojik olarak lenforetiküler organlarda histiosit ve T-lenfosit infiltrasyonu vardır. Histiositlerde malign özellikler gözlenmez. Diğer önemli bir histopatolojik bulgu lenfoid dokularda atrofidir. Hemofagositozlu olguların % 50'sinde karaciğer biyopsisinde kronik hepatite benzeyen portal lenfohistiositik infiltrasyon saptanır. Akciğer grafisinde intertisyel opasiteler, pulmoner ödem, plevral effüzyon, batın ultrasonunda böbreklerde büyüme ve safra kesesinde duvar kalınlaşması izlenebilir. Olguların çoğunda beyin omurilik sıvısında hücre sayısı ve protein içeriğinde artış vardır; sadece lenfositik pleositoz da bulunabilir. Manyetik rezonans görüntüleme parenkimal atrofi, T2-ağırlıklı kesitlerde beyaz cevherde diffüz anormal sinyal intensitesi, beyaz ve gri cevherde fokal hiperintens lezyonlar, myelinizasyon gecikmesi ve parenkimal kalsifikasyon olabilir.

HLH'da proinflamatuvar sitokin (INF- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ , MIP 1- $\alpha$ ) düzeyleri yüksektir. INF- $\gamma$ , sCD95L ve -2 mikroglobulin düzeylerindeki yükselme immun aktivasyonu gösterir. Solüble IL-2 reseptör alfa zincir (sCD25) düzeyindeki artış HLH aktivasyonu yanısıra santral sinir sistemi tutulumu açısından da önemlidir. HLH'nın tüm klinik ve laboratuvar bulguları, hipersitokinemi ve lenfosit-histiositlerin organ infiltrasyonu ile açıklanabilir:

- Ateş, interlökinlerin yüksek düzeyi nedeniyle ortaya çıkar.
- Pansitopeni, TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  yüksekliği ve hemofagositoz ile açıklanabilir.
- Yüksek düzeyde trigliserid, artmış TNF- $\alpha$  salınımının lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmasına bağlıdır.
- Fibrinojen düşüklüğüne makrofajlardan çok miktarda salınan plazminojen aktivatörleri



Şekil 1. Kemik iliği aspirasyon yaymasında hemofagositoz.

neden olur.

- Ferritin aktive makrofajlardan salınır ve hastalık aktivitesini gösterir.
- Hepatosplenomegali, transaminaz ve bilirubin yüksekliği ve nörolojik bulgular, lenfosit ve histiositlerin organ infiltrasyonu ile ortaya çıkar.

İmmunolojik olarak olgularda NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması önemlidir. Ailevi HLH'lı olgularda NK hücre sayısı normal ve fonksiyon çoğunlukla bozuktur. Remisyon-daki hastalarda NK hücre fonksiyonu normal bulunabilir. Kazanılmış HLH'da NK hücre sayısı azalmış ve fonksiyonu bozulmuş olabilir.

### **Ayırıcı Tanı**

HLH düşünülen olgular öykü, fizik bakı ve gerekli laboratuvar tetkik sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri, trigliseridler, ferritin, fibrinojen, diğer koagülasyon testleri ve kemik iliği aspirasyonu yanısıra sCD25 düzeyi, NK hücre sayımı ve fonksiyonları gibi ileri tetkikler tanıda yardımcı olur. Ayırıcı tanıda EBV, CMV, Parvovirüs B<sub>19</sub> ve Leishmania gibi infeksiyonlar, lösemi, lenfoma gibi malignansiler, otoimmün, metabolik ve diğer histiositoz grubu hastalıklar düşünülmelidir. Ailevi HLH düşünülen olgularda mümkünse genetik tanı için moleküler testler yapılmalıdır. Bilinen genetik defekt varsa prenatal tanı yapılması mümkündür.

### **Tedavi ve prognoz**

HLH'da acil ilk hedef hiperinflamasyonun baskılanması, ikinci hedef olayı tetikleyen uyarının ortadan kaldırılmasıdır. Kazanılmış HLH'da primer etkenin düzeltilmesi veya tedavi edilmesiyle HLH bulguları düzelebilir. Ancak klinik bulgular HLH nedeniyle ilerliyorsa intravenöz immünglobulin, steroid veya cyclosporin A ve etoposid gibi ilaçlar kullanılabilir. Steroid olarak kan beyin bariyerini daha iyi geçtiği için deksametazon tercih edilir. Steroidler lenfositler için sitotoksik olduğundan sitokinlerin ekspresyonunu engeller, CD95L üretimi ile etkileşir, dendritik hücrelerin diferansiyasyonunu sağlar. Cyclosporin A, T-lenfositlerin aktivasyonunu baskılar; makrofaj aktivasyon sendromunda steroid ile birlikte kullanıldığında oldukça etkilidir. Etoposid ise monositik ve histiositik hastalıklarda etkin bir ajandır, sekonder malignansi yapma riski nedeniyle kesin endikasyonu olan olgular dışında kullanılmamalıdır. Ancak gerekli olgularda kullanımı geciktirilmemelidir. Hastanın HLH ile kaybedilebileceği akılda tutulmalıdır. Progressif klinik gidiş gösteren EBV ilişkili HLH'da, 4 haftadan daha geç etoposid başlanan veya hiç başlanmayan olgularda ölüm riski 14 kat daha fazla bulunmuştur.

Ailevi HLH'lı olgularda, özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda, klinik çok ağır seyreder ve etkin tedavi yapılmazsa bu olgular kısa süre içinde kanama, sepsis, multiorgan yetmezliği ve nörolojik bulgularla kaybedilir. Bu olgularda deksametazon, cyclosporin A ve etoposidten oluşan uluslararası HLH protokolü kullanılarak remisyon elde edilebilir; tam kür ancak kök hücre transplantasyonu ile mümkündür. Kök hücre transplantasyonu yapılmayan olgular relapslarla kaybedilir. Türk Histiositoz Grubu'nun geliştirdiği HLH tedavi protokolü de ülkemizde uygulanmaktadır. Başlangıç bulguları hafif olan ailevi HLH'lı olgular steroid ve immünglobulin ile remisyona girebilir. Bu olgularda progresyon açısından dikkatli takip ve diğer ajanlarla erken tedavi önemlidir. Uluslararası HLH-94 tedavi protokolü uygulanmış ailevi HLH'lı çocuklarda 3 yıllık yaşam oranı % 55 bulunmuştur. Olguların % 22'si kök hücre transplantasyonu öncesi kaybedilmiş, kök hücre transplantasyonu yapılmayan tüm olgular

ölmüştür. Kök hücre transplantasyonu yapılmış olgularda 3 yıllık sağkalım % 64'tür. Santral sinir sistemi bulguları olan hastalarda sistemik tedaviyle birlikte intratekal tedavi verilebilmektedir; ancak prognoz üzerine etkisini söyleyebilmek için henüz veriler yetersizdir. Bu verinin son yıllarda uygulanmakta olan HLH-2004 protokol sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi düşünülmektedir.

Belirtilen tedavilere yanıt alınamayan refrakter olgularda antitimosit globulin, TNF alfa inhibitörleri, anti-CD25 antikoru (daclizumab), anti-CD52 antikoru (alemtuzumab) veya fludarabin gibi ajanlar kullanılmış ve bazı olgularda remisyona elde edilmiştir.

CH 1, GS 2 ve XLP sendromunda etoposid içeren tedavi protokolleri yarar sağlar, ancak bu hastalıklarda da tam kür için kök hücre transplantasyonu şarttır.

HLH'da kök hücre transplantasyonu ilk kez 1986 yılında uygulanmış ve başarılı olmuştur. HLA uygun kardeşten yapılan transplantasyon sonuçları daha iyidir. Haploidentik veya aile dışı donörden yapılan transplantasyonun başarısı daha azdır. Kordon kanı transplantasyonu ile kür sağlanmış olgular da vardır. Transplantasyon sonrası yaşam % 50 dolayındadır; % 32 olguda evre II-IV akut graft versus host hastalığı (GVHD), % 9 olguda kronik GVHD geliştiği, transplantasyona bağlı ölümün yüksek olduğu, pulmoner ve hepatik komplikasyonlarla olguların kaybedildiği, hazırlık rejiminde daha düşük doz sitotoksik ilaç kullanımı ile sağkalımın arttığı bildirilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 2:41-2.
2. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21:245-253.
3. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166:95-109.
4. Henter JI. Clinical update on hemophagocytic lymphohistiocytosis. 39th Congress of the SIOP, India, SIOP Education Book 2007, 136-41.
5. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:410-5.
6. Larroch C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Autoimmunity Rev.* 2004;3:69-75.
7. Gurgey A, Gogus S, Ozyurek E, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20:367-71.
8. Ohadi M, Laloz MR, Sham P, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64:165-71.
9. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286:1957-9.
10. Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2007; 92:978-81.
11. Ueda I, Kurokawa Y, Koike K, et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol* 2007; 82:427-32.
12. Göransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001; 68:590-7.
13. Yamamoto K, Ishii E, Sako M, Ohga S, et al. Identification of novel MUNC13-4 mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis and functional analysis of MUNC13-4-deficient cytotoxic T lymphocytes. *J Med Genet* 2004; 41:763-7.
14. Santoro A, Cannella S, Bossi G, et al. Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet* 2006; 43:953-60.
15. Rudd E, Göransdotter Ericson K, Zheng C, et al. Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies. *J Med Genet* 2006; 43:e14.
16. zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, Hennies HC. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A. *Hum Mutat* 2006; 27:62-8.
17. Ueda I, Ishii E, Morimoto A, et al. Correlation between phenotypic heterogeneity and gene mutational characteristics in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:482-8.
18. Schneider EM. Mutations of perforin and Munc13-4 do not mark HLH by NK defects. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:409-11.

19. Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients. *Blood* 2007; 110:1906-15.
20. zur Stadt U, Pruggmayer M, Jung H, et al. Prenatal diagnosis of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Prenat Diagn* 2002; 22:77-82.
21. Allen M, De Fusco C, Legrand F, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica* 2001; 86:499-503.
22. Steinberg O, Yacobovich J, Dgany O, et al. Prolonged course of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:831-3.
23. Domachowske JB. Infectious triggers of hemophagocytic syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1067-8.
24. Gürgey A, Seçmeer G, Tavil B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:1116-7.
25. Uçar C, TPHPD Histiositöz Alt Komite Çalışması. Türkiye'deki sekonder hemofagositik lenfositozis olguları (12 merkezli çalışma). V. Türk Pediatrik Hematoloji Kongresi Kitabı, İzmir, 2005, 149-54.
26. Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol* 2007; 86:493-8.
27. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:1133-8.
28. Silva Ca, Silva CH, Robazzi TC, et al. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80:517-22.
29. Tapısız A, Belet N, Ciftçi E, Ince E, Dogru U. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral Leishmaniasis. *J Trop Pediatr*. 2007; [Epub ahead of print]
30. Celik U, Alabaz D, Alhan E, Bayram I, Celik T. Diagnostic dilemma in an adolescent boy: hemophagocytic syndrome in association with Kala Azar. *Am J Med Sci* 2007; 334:139-41.
31. Sipahi T, Tavil B, Oksal A. Visceral leishmaniasis and pseudomonas septicemia associated with hemophagocytic syndrome and myelodysplasia in a Turkish child. *Turk J Pediatr* 2005; 47:191-4.
32. Özdemir MA, Torun YA, Yıkılmaz A, Karakükçü M, Çoban D. Hemofagositik lenfositozisde kranial MR ve proton MR spektroskopisi bulguları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49:307-11.
33. Özgen B, Karlı-Oğuz K, Sarıkaya B, Tavil B, Gürgey A. Diffusion-weighted cranial MR imaging findings in a patient with hemophagocytic syndrome. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:1312-4.
34. Yetgin S, Aytaç S, Gürakan F, Yurdakök M. Nonimmune hydrops fetalis in two cases of consanguineous parents and associated with hereditary spherocytosis and hemophagocytic hystiocytosis. *J Perinatol* 2007; 27:252-4.
35. Yılmaz Ş, Duman N, Özer E, Kavas N, Ören H, Demircioğlu F, Kumral A, Özkan H, İrken G, Özer E. A case of rhesus hemolytic disease with hemophagocytosis and severe iron overload due to multiple transfusions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:290-2.
36. Demirkan F, Vural F, Ozsan GH, Ozcan MA, Ozkal S, Undar B. Hemophagocytic syndrome associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone in lymphoma and acute myeloblastic leukemia: report of two cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:1401-4.
37. Devecioğlu Ö, Yalman N, Biner B, et al. Reactivation: A severe problem in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics Int* 2002; 44:103-5.
38. Imashuku S. Etoposide-related secondary acute myeloid leukemia (t-AML) in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:121-3.
39. Ören H, Gülen H, Uçar C, Duman M, İrken G. Successful treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome with intravenous immunoglobulin. *Turk J Haematol* 2003; 20:95-9.
40. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-31.
41. Makay B, Yılmaz Ş, Türkyılmaz Z, Ünal N, Ören H, Ünsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006; [Epub ahead of print]
42. Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117:e743-50.
43. Tanaka H, Ohwada C, Sakaida E, et al. Successful engraftment by second cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning after graft rejection due to hemophagocytic syndrome following initial CBT. *Bone Marrow Transplant*. 2007; [Epub ahead of print]
44. Satwani P, Cooper N, Rao K, Veys P, Amrolia P. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2007; [Epub ahead of print].

# Çocukluk Çağında Trombositoz

Barış MALBORA \*, Zekai AVCI \*, Namık ÖZBEK \*\*

## Çocukluk Çağında Trombositoz

Sağlıklı çocuklarda normal trombosit sayısı 150.000-450.000/ $\mu$ L arasındadır. Çocukluk çağında trombositoz, trombosit sayısının 2 standart sapmanın üzerinde olması olarak tanımlanır. Etkene göre primer (esansiyel) ve sekonder (reaktif) trombositoz olmak üzere iki ayrı grupta incelenir. Primer trombositoz çocukluk çağında çok nadir görülen myeloproliferatif bir hastalıktır ve daha çok yaşamın ikinci on yılında ortaya çıkar. Hematopoetik hücrelerin monoklonal veya poliklonal anormalliklerine veya trombopoietin biyolojisindeki anormalliklere bağlı olarak gelişir. Bu grup trombositozda tromboz ve kanama gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu hastalarda ağır trombositoz durumlarında asetil salisilikasit, hidroksiüre, anagrelid ve trombosit aferezi gibi tedavi yöntemleri kullanılabilir. Sekonder trombositoz ise çocukluk çağında siktir ve daha çok yaşamın ilk on yılında görülür. Enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, doku hasarı (travma, cerrahi, yanıklar) ve malignensiler gibi çeşitli hastalıkların megakaryosit yapımını uyarmasıyla ortaya çıkar. Çoğu zaman tedavi gerektirmez.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, trombositoz, trombopoietin, megakaryopoez, tromboz.

## Thrombocytosis in Childhood

The number of platelet in healthy children is within 150.000-450.000/ $\mu$ L. Thrombocytosis in childhood is defined as a platelet count greater than 2 standard deviations above the mean. It is termed depending on the cause as primary (essential) or secondary (reactive) thrombocytosis. Primary thrombocytosis is a myeloproliferative disease. It occurs due to monoclonal or polyclonal abnormalities in the hematopoietic cell or the abnormalities in the thrombopoietin biology. It develops by the monoclonal and polyclonal abnormalities in the hematopoietic cells or the abnormal biology in the thrombopoietin. In this group of thrombocytosis, complications like thrombosis and bleeding may be detected. acetylsalicylic acid, hydroxyurea, anagrelid and platelet apheresis can be used in these patients with severe thrombocytosis. Secondary thrombocytosis is more frequent in childhood and observed mostly in the first decade of life. It occurs with induced megakaryocytosis by various diseases like infections, chronic inflammation, tissue injury (trauma, surgery, burns) and malignancy. It usually does not require treatment.

**Key words:** Childhood, thrombocytosis, thrombopoietin, megakaryopoiesis, thrombosis.

---

\* Pediatrik Hematoloji Yandal Araştırma Görevlisi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji BD, Uz. Dr.

\*\* Çocuk Hematoloji Uzmanı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji BD, Pediatri Profesörü



## TANIM VE SINIFLANDIRMA

Sağlıklı çocuklarda normal trombosit sayısı 150.000-450.000/ $\mu$ L arasındadır. Trombosit sayısına göre trombositoz derecelendirmesi şu şekildedir; hafif trombositoz 500.000/ $\mu$ L-700.000/ $\mu$ L, orta trombositoz 700.000/ $\mu$ L-900.000/ $\mu$ L, ağır trombositoz 900.000/ $\mu$ L-1.000.000/ $\mu$ L, çok ağır trombositoz >1.000.000/ $\mu$ L (1). Etkene göre ise primer (esansiyel) ve sekonder (reaktif) trombositoz olmak üzere ikiye ayrılır. Primer trombositoz myeloproliferatif bir hastalıktır. Hematopoetik hücrelerin monoklonal veya poliklonal anormalliklerine veya trombopoietin (TPO) biyolojisindeki anormalliklere bağlı olarak gelişir. Sekonder trombositoz ise çeşitli hastalıkların megakaryosit yapımını uyarmasıyla ortaya çıkar.

Trombosit sayımı için henüz altın standart bir yöntem yoktur. Otomatik hücre sayımı ile trombosit sayısı normal tespit edilse bile trombosit ve diğer kan hücrelerinin morfolojik olarak değerlendirilmesi için periferik yaymanın mikroskopik incelemesi gereklidir. Geniş tanısal testlere ihtiyaç duyulması nedeniyle primer ve sekonder trombositozun ayrımı zor olabilir (2). Esansiyel trombositozun tanısal kriterleri Polistemia Vera Grubu tarafından belirlenmiştir (Tablo 1) (3).

**Tablo 1. Esansiyel trombositoz için tanı kriterleri.**

---

<b>A1</b>	Trombosit sayısı >400.000/ $\mu$ L ve bilinen bir reaktif trombositoz nedeni yok
<b>A2</b>	Hiperplöid çekirdekli matür dev megakaryositlerde artış ve kümelenme
<b>A3</b>	Miyelodisplastik sendrom veya miyeloproliferatif hastalıkların diğer alt tiplerinden önce oluşmamış olmak veya bu hastalıklarla birliktelik göstermemek
<b>B1</b>	Normal veya artmış lökosit alkalın fosfataz, normal eritrosit sedimentasyon hızı, ateşin olmaması
<b>B2</b>	Normal veya hafif artmış selülarite ve retikülin fibrozisinin hiç olmaması veya minimal olması
<b>B3</b>	Palpasyonla splenomegali olması veya tanısal görüntüleme yöntemleriyle dalak boyunun >11 cm olması*
<b>B4</b>	Kemik iliği progenitör değerlendirmede spontan eritroid koloni ve/veya spontan megakaryosit koloni formasyonu

---

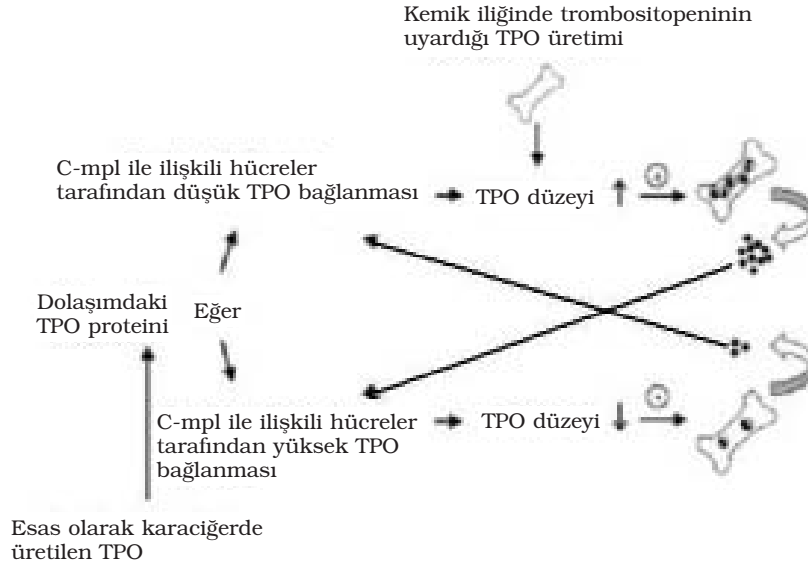
*A kriteri, tanısal; B kriterleri ise tanıyı doğrulayıcı özelliktedir (3,38).*

*\*Dalak boyunun normalin 2 SD üstünde olması çocuklarda bu kriteri geçerli kılabilir.*

## MAGAKARYOPOEZ VE TROMBOSİT ÜRETİMİNİN FİZYOLOJİSİ

Trombopoetin ve TPO reseptörü (c-mpl) trombositoz patogeneğinde önemli rol oynayan yapılarıdır. Trombopoetin, megakaryopoezis ve trombosit üretiminin kilit düzenleyicisidir; erken hematopoetik ve progenitor hücrelerin üretimi ve farklılaşması ile megakaryosit progenitorünün üretimi ve farklılaşmasını uyaran önemli bir maddedir (4,5). Ancak bu molekül, megakaryositten trombosit oluşumunu sağlayan tek faktör değildir (6).

Trombopoetin hematopoetik aktivitesi, kendine özel reseptörü olan c-mpl'ye bağlanması ile gerçekleşir. Trombopoetin regülasyonu, TPO gen ifadenme düzeyleri, dolaşımdaki TPO konsantrasyonları ve c-mpl içeren hücreler arasındaki ilişkiyle gerçekleşmektedir. Trombopoetin primer olarak karaciğerde, daha az olarak böbrek, kemik iliği ve diğer organlarda üretilir (7). Azalmış megakaryopoezise bağlı trombositopenide dolaşımdaki TPO konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (8). Trombosit yıkımı sonucu oluşan trombositopenilerde ise TPO kon-



**Şekil 1. Trombopoetin (TPO) düzenlenmesi modeli (54).**

santrasyonu normal veya normalin üst sınırındadır (9). Trombopoetin üretiminin düzenlenmesinde genel olarak kabul edilen model Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar özellikle trombositoz durumunda, karaciğerdeki TPO regülasyonunun düşünülen daha karmaşık gerçekleştiğini göstermiştir (10). Genel olarak kabul edilmiş olan modelin aksine, reaktif trombositozdaki TPO düzeyleri trombosit kitlesi ile ters ilişkilidir (11). Aslında, akut enfeksiyonu olan infant ve çocuklarda ardışık TPO ölçümleri, trombositozdan önce dolaşımdaki TPO konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir (12). Dahası, in-vitro çalışmalar, proinflatuvar bir sitokin olan interlekin (İL)-6'nın insan hepatosit hücre kültürlerinde (Hep3B ve HepG2) ve sıçan karaciğer endotelial hücrelerinde TPO gen ifadenmesini artırdığını göstermiştir (13). Ancak, İL-1, İL-11, TNF-alfa gibi diğer bazı sitokinlerin, hepatoma hücrelerinde TPO gen ifadenmesini modüle etmediği gözlenmiştir (13). İn-vivo çalışmalar, reaktif trombositozda, bakteriyel lipopolisakkaridlerin karaciğerdeki TPO üretimini artırdığını doğrulamıştır (14).

Trombopoetin yanında, sitokinler ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-3, İL-6, IL-11 ve lösemi inhibitör faktör gibi hematopoetik büyüme faktörleri megakaryopoezde etkisi olan diğer moleküllerdir. Bunların her biri TPO yapım sürecinde farklı aktiviteler gösterir (15). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda IL-1 beta'nın megakaryopoezik öncüllerde TPO'in ve megakaryopoezde görev alan transkripsiyon faktörlerinin (GATA-1 ve NF-E2) ifadenmesini ve megakaryositik CFU-Meg oluşumunu uyardığı gösterilmiştir (16,17).

## **PRİMER TROMBOSİTOZ**

### **Patofizyoloji**

Primer trombositoz kronik myeloproliferatif bir hastalık olarak değerlendirilir. Monoklonal veya poliklonal bir bozukluk sonucu kontrolsüz trombosit üretimi söz konusudur (18). Monoklonal vakalarda tromboembolik komplikasyon riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (19).

Primer trombositoz çocukluk çağında çok nadir görülür. Patogenez hakkındaki verilerin çoğu erişkin hastalardan elde edilmiştir. Dolaşımdaki TPO düzeyi normal veya hafif artmıştır. Megakaryosit öncüllerinde ve trombositlerde c-mpl ifadenmesi azalmış bulunabilir (20). Ailesel trombositozda TPO veya c-mpl gen lokusunda mutasyonlar görülürken herediter formda gösterilmemiştir (21-23). Yakın zamanda, TPO reseptöründeki bir polimorfizmin c-mpl fonksiyonunda azalma ve trombositoz ile ilişkili olduğu Afrika asıllı Amerikalılar'da gösterilmiştir (24). C-mpl ifadenmesi veya ligand bağlanması azalırse dolaşımdaki serbest TPO megakaryopoezin uyarılmasına neden olur (20). CFU-Meg'in TPO'e karşı duyarlılığındaki artış ile de megakaryosit yapımı uyarılabilir ve primer trombositoz gelişebilir (25). Megakaryopoeitik öncül hücreleri İL-3, İL-6, GM-CSF ve TPO antikorumları ile baskılanamazken c-mpl'nin bloke edilmesiyle in-vivo olarak bu hücrelerin çoğalma hızı azaltılabilir (26). Bu durum megakaryopoeitik öncüllerin TPO'den bağımsız ancak c-mpl'ye bağımlı düzenlenmesiyle ilişkilidir (18). Erişkinlerde olduğu gibi ailesel olmayan primer trombositozlu çocuk hastaların %80'inde CFU-Meg ve eritroid öncüllerin birlikte artmış olduğu gösterilmiştir. Bu da en az iki farklı hücre serisinin (bi-potent eritro-megakaryositik öncüllerin) etkilendiğini gösterir (27).

Primer trombositozun patogenezinde kemik iliği mikro-çevresinin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kemik iliği stroma hücrelerinde TPO gen ifadenmesi, trombosit alfa granüllerinden salınan proteinler tarafından düzenlenir. Trombosit faktör-4, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise TPO yapımını uyarır (28,29). Primer trombositozda izlenen kemik iliği stromasındaki anjiogenezis artışının sebep mi, sonuç mu olduğu henüz tam anlaşılamamıştır (30). Primer trombositozda polistemia rubra vera-1 (PRV-1) ve transkripsiyon faktör NF-E2 gibi genlerin ifadenmesi değişken olup PRV-1 pozitif erişkin hastalarda PRV-1 negatif hastalara göre daha fazla vasküler komplikasyon geliştiği görülmektedir (31-33).

### **Klinik Özellikler ve Tedavi**

Çocukluk çağı primer trombositozun Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yıllık insidansı erişkinlerden 60 kat daha az olup, 1/10.000.000'dir (33,34). Polisitemia Vera Çalışma Grubu'nun kriterleri temelinde, 1996-2000 yılları arasında yaklaşık 75 primer trombositozlu çocuk hasta bildirilmiş, bu hastaların yaklaşık % 50'sinde ailesel trombositoz tanımlanmıştır. (35,36) Ortanca tanı yaşı 11 yıl olup vakaların yaklaşık 2/3'ünde trombosit sayısı >1.000.000/ $\mu$ L'nin üstünde bulunmuştur. Hastaların yaklaşık % 30'unda tanı sırasında veya daha sonra tromboemboli veya kanama komplikasyonları geliştiği, başlangıçta asemptomatik olan çocukların % 20'sinde ise sonraki dönemde bu komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir (35). Hastaların yarısında splenomegali, 1/4'ünde ise hepatomegali görülür. Çocukların % 10'unun altta yatan hematolojik hastalık nedeniyle öldüğü, % 5'inde ise diğer myeloproliferatif hastalıklara dönüşüm gözlemlendiği bildirilmiştir (35).

Primer trombositozda ışık mikroskobunda dev, konglomere, tuhaf şekilli, hipogranüler trombositler, elektron mikroskopik incelemede ise psödopod ve alfa granül sayısında azalma saptanır. Kemik iliği incelemesinde hipersellülarite, megakaryosit sayısında artış ve yapısal bozukluklar görülür. Primer trombositozu sekonderden ayıran önemli kriterler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Trombosit döngüsünün belirlenmesinde ve tromboz riski tahmininde, RNA artıkları içeren yeni salınmış retiküler trombositlerin belirlenmesi, uygun bir yöntem olarak görülmektedir (37). Çok yüksek trombositoz durumunda (>2.000.000/ $\mu$ L) trombotik riskin yanında kana-

**Tablo 1. Esansiyel trombositoz için tanı kriterleri.**

<b>Kriter</b>	<b>Esansiyel Trombositoz (ET)</b>	<b>Reaktif Trombositoz (RT)</b>
Görülme yaşı	Sıklıkla 11 yaş*	Sıklıkla <2 yaş*
Yıllık insidans	1 milyon çocukta bir	1 milyon çocukta >600
Trombositoz süresi	Aylar, yıllar veya kalıcı	Günler, haftalar veya aylar, geçici
Splenomegali	Sıklıkla	Nadiren
Ateş	Yok	Sıklıkla
Kanama bozuklukları veya tromboz	Monoklonal ET'de sıklıkla, ailesel trombositozda nadir	Oldukça nadir
Sık görülen laboratuvar bulguları	Kanama zamanında uzama, hastaların %20'sinde PT, PTT artmıştır, antifosfolipid antikor prevalansında artış	vWF, fibrinojen, proinflatuvar sitokinlerde ve eğer RT enfeksiyon nedeni ile oluşmuşsa CRP düzeyinde artış
Trombosit sayısı	Sıklıkla >1.000.000/µL	Sıklıkla <800.000/µL
Trombosit morfolojisi	Büyük veya küçük, dismorfik**	Büyük, ancak normal morfoloji
Trombosit fonksiyonu	Anormal	Normal
Kemik iliği	Anormal morfoloji*** ile birlikte megakaryosit sayısında artış	Megakaryosit sayısında artış, normal morfoloji
Patojenik mekanizmalar	Hematopoetik veya megakaryopoetik hücrelerde klonal defekt, c-mpl ifadenmesinde azalma, ve/veya TPO'de hiperaktivite	Artmış TPO üretimi veya özellikle İL-6 gibi megakaryopoetik büyüme faktörlerinin salınımında artış

TPO, trombopoietin; vWF, von Willebrand faktör; PT, protrombin zamanı; PTT, parsiyel tromboplastin zamanı.

\*Bu sayı sadece çocukluk çağı primer trombositozu için geçerlidir (35).

\*\*Dev formlar, konglomeratlar, megakaryosit fragmanları, hipogranülarite. Yapısal anormallikler ise psodopodlarda ve alfa granüllerde azalma.

\*\*\*Hiperplöid çekirdekli dev megakaryositler. Serum-serbest/TPO-serbest kültürlerdeki (CFU-Meg ölçümü) hematopoetik ve/veya megakaryositik öncül hücrelerin spontan formasyonu

ma riski de artmıştır (38). Primer trombositozlu hastaların yaklaşık % 20'sinde hemostaz oluşur, çoğunda da trombosit fonksiyonları bozulmuştur (35). Erişkinlerde pıhtı lizisi azalmıştır ve trombositlerden daha fazla platelet aktivasyon inhibitörü-1 salınır (39). Primer trombositozlu erişkin hastalarda antifosfolipit antikor prevalansının da arttığı gösterilmiştir (40).

Primer trombositozun sıklıkla resesif kalıtılan birkaç formu tanımlanmıştır. Ailesel formun patogenezi ve tedavi yaklaşımı herediter formdan farklıdır ve birbirlerinden ayırt edilmesi gerekir (41). Erişkin hastaların % 25'inde TPO geninde mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar tipik olarak normalde okunmayan 5' bölgelerindeki, açık okuma çerçevelerinin (uORF; AUG kodon) bir delesyonu ile oluşur. Bu delesyonlar sonucu artmış okunma ve sonuç olarak aşırı TPO üretimi gelişir (42). Ailesel trombositozlu çocuklarda trombosit sayısı diğer primer trombositozlu hastalara göre daha düşüktür. Splenomegali nadirdir ve neredeyse hiç trombotik veya hemorajik komplikasyon görülmez (35). Tedavi yaklaşımı daha çok konservatiftir.

Ailesel olmayan (herediter) primer trombositozlu hafif vakalarda öyküde kanama veya tromboz yoksa tedavi önerilmez (43). Tromboz veya kanama için yüksek riski olan hastalarda ise

hidroksiüre çok etkili bir ilaçtır. Bu tedavinin tüm yaş gruplarında trombotik komplikasyonların insidansında etkili bir azalma sağladığı gösterilmiştir (44). Çocuk ve genç erişkinlerde, hidroksiüre ile uzun dönem tedavi sonrası neoplastik dönüşüm insidansının artmadığını belirten çalışmalar olsa da bu risk nedeniyle kullanımı halen tartışmalıdır (2,45). Çocuk ve genç erişkin hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği de oral anagreliddir (imidazo-quinazolin derivesi). Anagrelid megakaryosit maturasyonunu etkileyerek trombosit sayısını azaltır (35,46). Neoplastik dönüşüme yol açıcı etkisinin olmaması nedeniyle bazı çalışmalarda ilk seçenek olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (45). Ancak, anagrelid ile yapılan uzun süreli çalışmalar ilacın iyi tolere edilmesine rağmen tromboz ve kanama gibi trombositoz komplikasyonlarında yeterli azalma sağlamadığını göstermiştir (46).

Düşük doz asetil salisilik asit, tekrarlayan trombozu olan erişkinlerde ve bazı çocuk hastalarda trombosit agregasyonunu azaltmak için kullanılabilir (36,45). Trombositoz tedavisinde busulfan, interferon alfa, radyoaktif fosfor veya diprimadol gibi trombosit sayısını azaltıcı diğer ajanlar daha önce çocuk ve genç erişkinlerde kullanılmışsa da günümüzde önerilmemektedir (47). Platelet aferezi ağır trombositozun yanısıra (>1.500.000/ $\mu$ L) ciddi trombotik veya hemorajik komplikasyonları olan erişkin hastalarda kullanılmıştır. Ancak bu yaklaşım bir tedavi seçeneği olarak randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmamıştır (38).

Çocuk ve genç erişkinlerdeki primer trombositozun tedavisi, tüm tedavi seçeneklerinin potansiyel riskleri tartılarak (özellikle neoplastik dönüşüm ve myelosüpresif yan etkileri) uygulanmalıdır (2). Endikasyon yoksa tedavi verilmemelidir.

## **SEKONDER TROMBOSİTOZ**

### **Patofizyoloji**

Sekonder (reaktif) trombositozda, kemik iliği megakaryopoezisin uyarılması sonucu normalin on katından daha fazla çalışabilir (48). Çocukluk çağında en sık sekonder trombositoz nedenleri enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, doku hasarı (travma, cerrahi, yanıklar) ve neoplazilerdir. Sekonder trombositozun laboratuvar bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. İnflamasyon ve neoplastik hastalıkların akut faz reaksiyonundan sorumlu olan İL-6 aynı zamanda sekonder trombositoz patogenezinde de en önemli ajandır. İL-6, hepatik TPO üretimini artırarak direk ve indirek olarak megakaryopoezi uyarır (13,14). Hepatoblastom, nöroblastom, lenfoma ve diğer tümörlerde gelişen trombositoz, artmış TPO üretimi ile ilişkilidir (49,50).

### **Sekonder Trombositozda Klinik**

Sekonder trombositozun hastanede yatan çocuklarda % 6-15 arasında görüldüğü tahmin edilmektedir. Bu çocukların %72-86'sının trombosit sayısı 500.000-700.000/ $\mu$ L (hafif trombositoz), % 6-8'inde 700.000-900.000/ $\mu$ L (orta trombositoz), % 0.5-3'ünde ise 1.000.000/ $\mu$ L üstündedir (51,52). En sık 0-2 yaş arası dönemde görülür. Doğumda bebeklerin % 13'ünde trombosit sayısı 500.000/ $\mu$ L'nin üzerindedir. Yenidoğan döneminde trombositoz insidansı % 36'dır. Bunların birçoğu düşük doğum ağırlıklı ve/veya enfeksiyonu olan yenidoğanlardır. 6-11 aylık bebeklerde sekonder trombositoz insidansı % 13 olarak bulunmuştur. Trombositozun görülme sıklığı yaşla birlikte düşerek 11-15 yaş arasında % 0.6'ya kadar geriler (53).

Yenidoğan döneminde trombositozun sık görülmesi fizyolojik nedenlerden kaynaklanabilir. Bu dönemde kemik iliğinde TPO gen ifadenmesi ve dolaşımdaki TPO düzeyi çocuk ve eriş-

kinlerden daha yüksektir (11,54). Megakaryositik öncül hücrelerin TPO'ya duyarlılığı da yenidoğan döneminde fazladır (55). Ayrıca düşük doğum ağırlıklı infantlarda, özellikle fetal distres ve eklampsiye bağlı olarak trombosit üretimi güçlü bir şekilde uyarılabilir.

### **Sekonder Trombositozda Etyoloji**

Çocukluk çağında her yaşta sekonder trombositozun en sık nedeni akut veya kronik bakteriyel ve viral enfeksiyonlardır (% 37-78). En sık solunum yolu enfeksiyonları (% 60-80) etken olurken, bunu gastrointestinal sistem ve üriner sistem enfeksiyonları izler (56). Trombositozun antibiyotik tedavisiyle veya enfeksiyonun prognozuyla ilişkisi yoktur. Bakteriyel menenjitli 311 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların % 49'unda tedavinin ilk haftasından sonra trombositoz geliştiği ve bu durumun prognoz ve nörolojik sekel ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (56).

Dolaşımdaki TPO düzeyinin analizi enfeksiyöz hastalıklara reaktif trombositozda TPO'nin rolünü açıklamamızda yardımcı olur. Hastalarda enfeksiyondan sonraki ilk haftada trombosit sayısı hala normalken, dolaşımdaki TPO konsantrasyonu 4. ( $\pm 2$ ) günde pik yapar ve sonra giderek azalır. İkinci veya 3. haftada trombosit sayısının pik yaptığı dönemde TPO konsantrasyonu normal düzeye iner. TPO konsantrasyonu diğer akut faz reaktanlarından CRP, IL-6, fibrinojen ve von Willebrand faktör düzeyleri ile koreledir (57,58).

Çocuklarda sekonder trombositozun bir diğer nedeni (% 1-21) büyük cerrahi girişim, travma ve yanık gibi doku hasarlarıdır (1,53). Enfeksiyonlarda olduğu gibi doku hasarında da IL-6 ve diğer hematopoetik büyüme faktörleri ve sitokinler megakaryopoezi uyararak trombositozu neden olur. Trombosit sayısı genellikle doku hasarının 1-2. haftalarında pik yapar. Sekonder trombositoz ayrıca splenektomi sonrasında da sıkça görülür (1).

Çocukluk çağındaki sekonder trombositozun % 6-12'sinde çeşitli anemilerle ilişki saptanmıştır. Hemolitik anemi ve demir eksikliği anemisi reaktif trombositoz ile yakından ilişkilidir. Reaktif trombositozlu çocukların % 4-6'sında etken olarak demir eksikliği saptanırken, demir eksikliği olan çocukların da 1/3'ünden fazlasında reaktif trombositoz tespit edilmiştir (59). K vitamini eksikliği ve diğer kanama bozuklukları olan infantlarda da trombositoz görülebilmektedir (1).

Otoimmün hastalıklar (juvenil romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, poliarteritis nodosa, Kawasaki hastalığı) çocukluk çağı reaktif trombositozlarının % 4-11'ini oluşturur. Bu hastalıklarda da IL-6, TPO ve diğer megakaryopoetik büyüme faktörlerinin konsantrasyonu ile hastalığın aktivitesi ve trombosit sayısı arasında direkt ilişki olduğu gösterilmiştir (60,61).

Çocukluk çağı trombositozlarının bir kısmı malignansilerle ilişkilidir. Trombositoz hepatoblastom ve hepatosellüler karsinom gibi TPO üreten primer karaciğer tümörlerine sıklıkla eşlik ederken nöroblastom, lenfoma ve akut lösemilerde daha nadir olarak görülmektedir (49,62). Adrenalin, kortikosteroidler, siklosporin, vinka-alkoloidleri, mikonazol, penisilamin ve karbapenemler gibi çeşitli farmakolojik ajanlarla tedavi sonrasında da sekonder trombositoz görülebilmektedir (63). Metadon, hidantoin, antipsikotik ilaçlar ve zidovudin tedavisi alan annelerin bebeklerinde de trombositoz görülebilir. Buradaki patofizyoloji ise ilaçlara ikincil fetal TPO üretiminin baskılanması ve megakaryopoezisin rebound uyarılmasıyla açıklanmaktadır (1,64).

Çocuklarda allerjik, metabolik hastalıklar, miyopatiler ve nörofibromatozis gibi çeşitli hastalıklarda da reaktif trombositoz görülebilmekte ancak bu hastalıklardaki patogenez tam olarak bilinmemektedir (1).

### **Sekonder Trombositozda Komplikasyonlar ve Tedavi**

Çocukluk çağında reaktif trombositoz tromboembolik veya hemorajik komplikasyonlara neden olmaz. Ancak, splenektomi sonrasında veya altta yatan başka bir hastalık (protein C düşüklüğü, kardiyomyopati, diyabet, portal hipertansiyon vb) ek bir trombotik risk faktörü varsa komplikasyon görülebilir (64). Yine santral venöz kateter, maternal diyabet, maternal antifosfolipid sendromu, sepsis, intrauterin büyüme geriliği ve kardiyak malformasyonu olan yenidoğan ve infantlarda tromboemboli riski artar (65). Çocuklarda altta yatan bu tür ek hastalıklar olmadığı sürece trombosit sayısı bir milyonun üzerinde bile olsa trombosit agregasyon inhibitörleri veya antikoagülanlar ile tedavi ve profilaksi önerilmez. Sadece ilave trombotik risk faktörleri bulunan veya tekrar eden trombozları olan hastalarda tedavi endikasyonu vardır (64). Tedavi daha çok altta yatan hastalığı (örneğin demir eksikliği anemisi) hedef almalıdır.

### **KAYNAKLAR**

1. Sutor, AH. Thrombocytosis. In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS (eds). Pediatric Hematology. Churchill Livingstone, London, Dinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto 1999; 455-64.
2. Schafer AI. Thrombocytosis. N Eng J Med 2004; 350:1211-19.
3. Michiels JJ, Kutti J, Stark P et al. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. Neth J Med 1999; 54:46-62.
4. Kaushansky K, Lok S, Holly RD et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. Nature 1994; 369:568-71.
5. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. Nature 1994; 369:533-8.
6. Choi ES, Hokom M, Bartley T, et al. Recombinant human megakaryocyte growth and development factor (rHuMGDF), a ligand for c-Mpl, produces functional human platelets in vitro. Stem Cells 1995; 13:317-22.
7. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. Cell 1994; 77:1117-24.
8. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. Blood 1995; 85:2720-30.
9. Cremer M, Dame C, Schaeffer HJ, Giers G, Bartmann P, Bald R. Longitudinal thrombopoietin plasma concentrations in fetuses with alloimmune thrombocytopenia treated with intrauterine PLT transfusions. Transfusion 2003; 43:1216-22.
10. Dame C. Thrombopoietin in thrombocytopenias of childhood. Semin Thromb Hemost 2001; 27:215-28.
11. Cerutti A, Custodi P, Duranti M, Cazzola M, Balduini CL. Circulating thrombopoietin in reactive conditions behaves like an acute phase reactant. Clin Laboratory Haematol 1999; 21:271-5.
12. Ishiguro A, Suzuki Y, Mito M et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections. Br J Haematol 2002; 116:612-8.
13. Wolber EM, Jelkmann W. Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. J Interferon Cytokine Res 2000; 20:499-506.
14. Wolber EM, Fandrey J, Frackowski U, Jelkmann W. Hepatic thrombopoietin mRNA is increased in acute inflammation. Thromb Haemost 2001; 86:1421-4.
15. Begley CG, Basser RL. Biologic and structural differences of thrombopoietic growth factors. Semin Hematol 2000; 37:19-27.
16. Yang M, Li K, Chui CM et al. Expression of interleukin (IL) 1 type I and type II receptors in megakaryocytic cells and enhancing effects of IL-1 beta on megakaryocytopoiesis and NF-E2 expression. Br J of Haematol 2000; 111:371-80.
17. Chuen CK, Li K, Yang M et al. Interleukin-1beta up-regulates the expression of thrombopoietin and transcription factors c-Jun, c-Fos, GATA-1, and NF-E2 in megakaryocytic cells. J Lab Clin Med 2004; 143:75-88.
18. Tefferi A. Recent progress in the pathogenesis and management of essential thrombocythemia. Leuk Res 2001; 25:369-77.
19. Harrison CN, Gale RE, Machin SJ, Linch DC. A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. Blood 1999a; 93:417-24.
20. Li J, Xia Y, Kuter DJ. The platelet thrombopoietin receptor number and function are markedly decreased in pa-

- tients with essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2000; 111:943-53.
21. Kiladjian JJ, Elkassar N, Hetet G, Briere J, Grandchamp B, Gardin C. Study of the thrombopoietin receptor in essential thrombocythemia. *Leukemia* 1997; 11:1821-6.
  22. Harrison CN, Gale RE, Wiestner AC, Skoda RC, Linch DC. The activating splice mutation in intron 3 of the thrombopoietin gene is not found in patients with non-familial essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1998; 102:1341-3.
  23. Wiestner A, Padosch SA, Ghilardi N et al. Hereditary thrombocythaemia is a genetically heterogeneous disorder: exclusion of TPO and MPL in two families with hereditary thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2000; 110:104-9.
  24. Moliterno AR, Williams DM, Gutierrez-Alamillo LI, Salvatori R, Ingersoll RG, Spivak JL. Mpl Baltimore: a thrombopoietin receptor polymorphism associated with thrombocytosis. *Proc Natl Aca Sci USA* 2004; 101:11444-7.
  25. Mi JQ, Blanc-Jouvan F, Wang J et al. Endogenous megakaryocytic colony formation and thrombopoietin sensitivity of megakaryocytic progenitor cells are useful to distinguish between essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *J Hematother Stem Cell Res* 2001; 10:405-9.
  26. Taksin AL, Couedic JPL, Dusanter-Fourt I et al. Autonomous megakaryocyte growth in essential thrombocythemia and idiopathic myelofibrosis is not related to a c-mpl mutation or to an autocrine stimulation by Mpl-L. *Blood* 1999; 93:125-39.
  27. Florensa L, Zamora L, Besses C et al. Cultures of myeloid progenitor cells in pediatric essential thrombocythemia. *Leukemia* 2002; 16:1876-7.
  28. Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T et al. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood* 1998; 92:46-52.
  29. Sakamaki S, Hirayama Y, Matsunaga T et al. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) induces thrombopoietin from bone marrow stromal cells, which stimulates the expression of TGF-beta receptor on megakaryocytes and, in turn, renders them susceptible to suppression by TGF-beta itself with high specificity. *Blood* 1999; 94:1961-70.
  30. Mesa RA, Hanson CA, Li CY et al. Diagnostic and prognostic value of bone marrow angiogenesis and megakaryocyte c-Mpl expression in essential thrombocythemia. *Blood* 2002; 99:4131-7.
  31. Catani L, Vianelli N, Amabile M et al. Nuclear factor-erythroid 2 (NF-E2) expression in normal and malignant megakaryocytopoiesis. *Leukemia* 2002; 16:1773-81.
  32. Teofili L, Martini M, Luongo M et al. Overexpression of the polycythemia rubra vera-1 gene in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:4249-54.
  33. Johansson P, Ricksten A, Wennstrom L, Palmqvist L, Kutti J, Andreasson B. Increased risk for vascular complications in PRV-1 positive patients with essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:513-6.
  34. Hasle H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol* 2000; 110:751.
  35. Dror Y, Blanchette VS. Essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol* 1999; 107:691-8.
  36. Kudo K, Horibe K, Iwase K, Kondo M, Kojima S. Clinical features of essential thrombocythemia in three children. *Rinsho Ketsueki. Japanese Journal of Clinical Hematology* 2000; 41:1164-70.
  37. Rinder HM, Schuster JE, Rinder CS, Wang C, Schweidler HJ, Smith BR. Correlation of thrombosis with increased platelet turnover in thrombocytosis. *Blood* 1998; 91:1288-94.
  38. Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. *Therapeutic Apheresis* 2002; 6:36-44.
  39. Posan E, Ujj G, Kiss A, Telek B, Rak K, Udvardy M. Reduced in vitro clot lysis and release of more active platelet PAI-1 in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Thromb Res* 1998; 90:51-6.
  40. Harrison CN, Donohoe S, Carr P, Dave M, Mackie I, Machin SJ. Patients with essential thrombocythaemia have an increased prevalence of antiphospholipid antibodies which may be associated with thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 87:802-7.
  41. Stuhmann M, Bashawri L, Ahmed MA et al. Familial thrombocytosis as a recessive, possibly X-linked trait in an Arab family. *Br J Haematol* 2001; 112:616-20.
  42. Ghilardi N and Skoda, R.C. A single-base deletion in the thrombopoietin (TPO) gene causes familial essential thrombocythemia through a mechanism of more efficient translation of TPO mRNA. *Blood* 1999; 94:1480-2.
  43. Ruggeri M, Finazzi G, Toso A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103:772-7.
  44. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Eng J Med* 1995; 332:1132-6.
  45. Randi ML, Putti MC. Essential thrombocythaemia in children: is a treatment needed? *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:1009-14.
  46. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2001; 97:863-6.
  47. Sutor AH. Thrombocytosis in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21:330-9.
  48. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22:913-22.
  49. Komura E, Matsumura T, Kato T, Tahara T, Tsunoda Y, Sawada T. Thrombopoietin in patients with hepatoblastoma. *Stem Cells* 1998; 16:329-33.
  50. Sasaki Y, Takahashi T, Miyazaki H et al. Production of thrombopoietin by human carcinomas and its novel isoforms. *Blood* 1999; 94:1952-60.
  51. Vora AJ, Lilleyman JS. Secondary thrombocytosis. *Arch Dis Child* 1993; 68:88-90.
  52. Heng JT, Tan AM. Thrombocytosis in childhood. *Singapore Med J* 1998; 39:485-7.
  53. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H et al. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematol* 2004; 111:132-7.
  54. Dame C. Developmental biology of thrombopoietin in the human fetus and neonate. *Acta Paediatr Supplement*



- 2002; 91:54-65.
55. Sola MC, Du Y, Hutson AD, Christensen RD. Doseresponse relationship of megakaryocyte progenitors from the bone marrow of thrombocytopenic and non-thrombocytopenic neonates to recombinant thrombopoietin. *Br J Haematol* 2000; 110:449-53.
  56. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Thrombocytosis and thrombocytopenia in childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:456-60.
  57. Ishiguro A, Suzuki Y, Mito M et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections. *Br J Haematol* 2002; 116:612-8.
  58. Kutti J, Wadenvik H. Diagnostic and differential criteria of essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leuk Lymphoma* 1996; 22(Suppl 1):41-5.
  59. Dickerhoff R, von Ruecker A. Thrombozytose im Kindesalter. Differentialdiagnose und klinische Bedeutung. *Paediatrische Praxis* 1991; 41:25-8.
  60. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1158-63.
  61. Papa A, Danese S, Piccirillo N et al. Thrombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease with and without previous thromboembolic events. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:132-5.
  62. Blatt J, Penchansky L, Horn M. Thrombocytosis as a presenting feature of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Hematol* 1989; 31:46-9.
  63. Oral R, Akisu M, Kultursay N, Vardar F, Tansug N. Neonatal Klebsiella pneumonia sepsis and imipenem/cilastatin. *Indian J Pediatr* 1998; 65:121-9.
  64. Sutor AH. Screening children with thrombosis for thrombophilic proteins. *Cui bono? J Thromb Haemost* 2003; 1:886-8.
  65. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27:623-41.

# Demir eksikliği ve anemisine yaklaşım

Tiraje CELKAN

Dünya nüfusunun % 30'unda demir eksikliği vardır. Dünya çocuk nüfusunda demir eksikliği gelişmiş ülkelerde % 10, gelişmemiş ülkelerde % 50'dir. Ülkemizde 4 yaş altı nüfusun % 48'inde demir eksikliği olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağında pozitif demir dengesi için ilk 15 yılda her gün ortalama 1 mg demir emilmesi gereklidir. Çocukluk çağında en sık görülen anemi tipidir. Genellikle 6-24 ay ve adolesan dönemde saptanır. Prematüre olmayan bir bebek (36 hafta üzerinde) 180 mg demir deposu ile doğar. Günde 1 mg kayıp olduğuna göre bu depo ortalama 6 ay kendisine yetecektir. Bu nedenle 6 aydan önce prematüre olmayan bir bebekte ekstra kayıp da olmadığı takdirde demir eksikliği anemisi (DEA) pek beklenmez.

Yaşa göre beklenen Hb değerinden daha düşük değer saptandığında beslenme anemnezi demirden düşük diyet (siyah et, baklagiller, yumurta, kuru üzüm, kabak çekirdeği vb'den fakir; inek sütü, çay, karbonhidrat ağırlıklı) veya kan kaybını destekler şekilde ise (yoğun adet kanamaları, vWH öyküsü, sık burun kanamaları, hemoroid veya gastrit ve ülser şikayetleri, enflamatuar bağırsak hastalığı vb) ilk olarak demir eksikliği ve buna bağlı gelişmiş demir eksikliği anemisi düşünülmelidir. Bu durumda tanı desteklemek amacı ile kan sayımındaki diğer parametreler incelenir:

**1. MCV:** DEA de en son azalan ve tedavi ile en son düzelen veridir. Demir eksikliğinin üçüncü ve son evresi; eritrositlerin normalden daha küçük ve hemoglobinin içeriklerinin az olarak yapılması ile mikrositer hipokromik eritrositler periferik yaymada saptanır. 70+ yaş formülü ile çocukluk döneminde en düşük olması gereken düzey hesaplanabilir. Bu değer altında MCV bulunduğu:

- DEA
- Talasemi minör ve diğer hemoglobinopatiler (alfa talasemi, Hb köln, Hb lepore, Hb H, Hb E)
- Kurşun zehirlenmesi
- Bakır eksikliği
- Kalıtsal sideroblastik anemi
- Kronik enfeksiyon ve enflamasyon anemisi
- Demir taşıyan protein eksiklikleri (kalıtsal veya edinsel: karaciğer hastalıkları, nefrotik sendromda idrarla transferin kaybı)
- Orotik asidüri olabilir.

**2. MCH:** < 27 pg bulunması DEA'yı destekler.

**3. MCHC** < % 30 bulunması DEA'yı destekler.

**4. RDW:** anizositozu gösterir; > % 14.5 olması DEA'yı destekler. Genellikle hemoglobinopatilerde RDW <13 dür, ancak Hb F yapımının fazla olduğu hemoglobinopatilerde RDW'nin yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

**5. Mentzer indeksi:** MCV'nin eritrosit sayısına bölünmesi ile elde edilen rakamdır. >13 olduğunda DEA <13 olduğunda ise Talasemi tanısını destekler.

---

\* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji / Onkoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

**6. Retikülosit:** DEA tanısında çok değerli değildir. Genellikle normal sınırlar içindedir. Kanamaya bağlı oluşan DEA'da hafif artarak % 3-4 civarında saptanabilir.

**7. Trombosit sayısı:** Trombositopeni veya trombositoz olabilir. Ağır DEA'da trombositopeni, bağırsaktan kan kaybına bağlı DEA'da ise trombositoz olabilir.

**8. Periferik kan yayması:** Tanıda en değerli verileri sağlar. Anizositoz (farklı büyüklükte eritrositler), poikilositoz (farklı şekilde eritrositler) bazofilik noktalanma ve nadiren normoblast saptanır. Hipersegmentasyon çoğunlukla megaloblastik anemilerde görülse de son yıllarda DEA'de de saptandığı belirtilmektedir. Ayrıca beslenme yetersizliklerinde çoğunlukla birlikte DEA, megaloblastik anemi (Yoksunluk veya Karans anemisi) olacağı için periferik yayma yol göstericidir.

Genellikle sadece anamnez ve tam kan sayımı ve periferik kan yayması ile tanı konulduktan sonra son yıllarda demir parametrelerine bakılmadan tedavi verilmesi ve hastanın 1 ay sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (Töropatik Tanı). Töropatik tanı için tedavi başlangıcından 5-10 gün sonra retikülositoz saptanması veya hb'de günde 0.25-0.4 g/dL veya hct'de günde % 1 artış yeterlidir. Bir ay sonunda en az 1gr/dL artış olması tanıyı doğrular. Bu yanıtların alınmadığı durumlarda tanı yanlışlığı, emilim bozukluğu veya devam eden kayıp söz konusudur. Bizde tanıdan emin olduğumuz bazı olgularda demir parametreleri almadan tedavi vererek hastayı kontrole çağırıyoruz.

Ancak kan parametreleri ile DEA şüphelenildiğinde, tanı biyokimyasal olarak demir parametrelerinin çalışılması ile kesin konulabilir. Demir parametreleri:

#### **9. Serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi:**

Eskisi kadar önem verilmemektedir. Günlük düzeyleri arasında 100 µg/dL varan oynamalar olması, enfeksiyon ve enflamasyonda düşük saptanması, tüpteki artıklardan etkilenmesi, gece boyu açlıktan sonra bakılması gerekliliği, işlem olarak emekli olması sınırlayıcı olmaktadır. Plazma demirinde düşme (<30-50 µg/dL) ve demir bağlama kapasitesinde artma (250-400 µg/dL) sonucunda transferin satürasyonunda (TS) (kan plazma demiri/demir bağlama kapasitesi) azalma saptanır (<% 16). Enfeksiyon-enflamasyon varlığında ferritinin yüksek saptandığı durumda ilave DEA varlığı tanısı için TS yol gösterici olmaktadır.

#### **10. Ferritin ve hemosiderin:**

Doku demir depolarını gösteren parametrelerdir. Günlük pratiklerimizde ferritin sıklıkla kullanılmaktadır. Normal ferritin düzeyi 35 ng/mL'dir. Değerin <12 ng/mL olması tanı için yeterlidir. Ancak enflamatuar bir durum olmadığı zaman organizma demir depolarını çok iyi bir şekilde gösteren serum ferritini, sedimentasyon ile korele olarak, akut ve kronik enfeksiyon ve enflamasyonda akut faz reaktanı olarak organizma demir durumundan bağımsız olarak artar. Bu nedenle sıklıkla enfeksiyon nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda DEA değerlendirmede kullanırken dikkat edilmelidir.

Biz enfeksiyon ve enflamasyon olduğunu bildiğimiz hastada MCV<68 fL ve ferritin <25 ng/mL ise ilave olmuş DEA varlığını düşünmekte ve gerektiğinde enfeksiyon ve enflamasyon tedavisinin akut döneminden sonra tedaviye demir preparatları eklenmesini önermekteyiz.

#### **11. Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi**

Hem oluşumu için gerekli olan demir azaldığı için, demirle bağlanmamış eritrosit serbest protoporfirin (FEP) düzeyi artar. Normal FEP düzeyi 15.5+8.3 mg/dL dir. >40 olduğunda

yükselmeden bahsedilmelidir. DEA'de henüz mikrositoz ve anemi oluşmadan artacağından değerlidir. Ayrıca gün içinde değerlerinde oynama olmaması, tedavi sırasında yüksek kalması ve ancak tedavi bitiminde normale dönmesi ve talasemide artmaması nedeni ile nitelikli bir parametredir. Ancak gündelik DEA tanısında pek rutine girmemiştir. >100 değerlerinde kurşun zehirlenmesi düşünülmelidir. Biz DEA'li hastalarımızda bu parametreden yararlanmamaktayız.

## **12. Kemik iliği aspirasyonu**

Demir eksikliği tanısında yeri çok yoktur. Anemili bir hastada ayırıcı tanı amacı ile yapılan kemik iliği aspirasyon materyali mutlaka demir boyası ile boyanmalıdır. Prusya mavisi ile yapılan demir boyası depo demiri yansıtmada altın standard olarak değerlendirilir. Kemik iliği DEA'de hipersellüler olup genellikle eritroid hiperplazi gösterir.

## **Yeni tanı araçları**

**13. Retikülosit hemoglobin içeriği (CHr):** Demir durumunu belirlemek için kullanılacak yeni bir parametredir. Kan sayım cihazlarından otomatik olarak verilmektedir.

## **14. Serum transferrin reseptör düzeyi**

Demir eksikliğinde serum transferrin reseptör düzeyi artar (sTfR). Serum Transferrin Reseptörü organizmanın demire olan ihtiyacının ve fonksiyonel demir eksikliğinin belirleyicisi olarak enfeksiyon varlığında bile yüksektir. Doku demir eksikliğini ferritinden de önce göstermektedir. Eritroid hücrelerde reseptör sayısı ve kemik iliği eritropoez hızı ile oranlı olarak serumda düzeyi artar. Elisa ile bakılmaktadır. Henüz rutin kullanıma girmemiştir. Bölümümüzde çalışma amacı ile FMF ve romatoid artritli hastalarda kullanılmıştır.

## **15. Gaitada gizli kan ve parazit taraması**

Bağırsaktan kan kaybı özellikle erişkin DEA en önemli nedenlerinden biridir. Kolon kanserinde anemi tanıda en önemli parametrelerden biridir. Ülser, gastrit, parazitoz, fissür, hemoroid, porto-kaval şantlara bağlı kanamaların tanısı iyi bir DEA tedavi öncesinde mutlaka gereklidir. Parazitoz saptanan kişi tedavisinde aile bireylerinin tedavisi de unutulmamalıdır. Demir tedavisi alan hastalarda gaitada yalancı gizli kan pozitif olacağı unutulmamalı bu amaçla yapılacak incelemeler mutlaka tedavi öncesinde alınmalıdır.

## **16. Endoskopi**

Özellikle gastrit, ülser ve varis tanısı için endikasyon konulmalıdır. Çöliak ve enflamatuvar bağırsak hastalığı da ayırıcı tanıda düşünülmeli ve gerektiğinde gastroenteroloji konsültasyonu yapılmalıdır. Ülser tedavisi verilen hastalarda demir tedavisi zamanlaması önemlidir. Demir emilimi asit PH'da olacağı için antiasitlerle birlikte demir tedavisi verilmemelidir.

## **TEDAVİ**

Demir eksikliği tanısı konulduktan sonra nedeni saptanmalı ve ona yönelik tedavi yapılmalıdır. Küçük çocuklarda beslenme ile ilgili faktörler, büyük çocuklarda ise kan kayıpları ve emilim bozuklukları daha sık saptanır.

Tanı konulan hasta beslenme konusunda eğitilir. Siyah et, karaciğer, yumurta, baklagiller, mercimek ve dengeli beslenme önerilir. Süt günde yarım kilo ile sınırlandırılır. Çay önerilmez. Hızlı büyüme, hatalı beslenme, gazlı içecek tüketimi ve mensturasyonla kan kaybı nedeniyle demir eksikliğinin sık görüldüğü adolesan döneminde beslenme eğitimi özellikle genç eriş-

kini bilinçlendirme amacı ile detaylı olarak yapılmalıdır.

Hastada parazitoz öyküsü veya şüphesi varsa tedavi öncesinde mutlaka parazit temizliği yapılmalıdır. Tedavi başarısı tam elde edilmeyen olgularda giardia açısından dikkatli olunmalıdır.

Sadece anne sütü alan term bebeklere 6. karma gıda alan zamanında doğan bebeklere 4. ve preterm bebeklere 2. aydan sonra demir desteği vermekteyiz. Profilaktik demirin dozu zamanında doğanlar için 1 mg/kg/gün, prematürelere için 2 mg/kg/gün ferröz demir (Fe+2) şeklindedir. Uygulanan demir profilaksisi 24. nadiren 36. aya kadar uzatılmaktadır.

Demir preparatlarını ağızdan almayı engelleyen bir durum yok ve emiliminde problem olacağı düşünülmüyorsa, demir tedavisi mutlaka ağızdan verilir. Ferröz tuzları (Fe+2) (sulfate, glukonate, fumarat) ağızdan etkili ucuz ve yeterli tedavi sağlarlar. Son 1 yıldır tedavide (Fe+2) ve çinkonun birlikte olduğu preparatı kullanarak çok iyi sonuçlara ulaştık.

Geçirilmiş enfeksiyon ve enflamasyonu olmayan, demir profilaksisi almamış, ağırlıklı olarak inek sütü ile beslenen veya et tüketimi yetersiz, kan sayımında mikrositer anemi saptanan hastada demir incelemelerini yapmaksızın 4-6 mg/kg/gün ferröz sulfat, 1-2 dozda vererek 1 ay sonra kontrolünü yapmaktayız. Kontrol hemogloblin değerinde en az 1.0 g/dL yükselme saptanırsa, hasta DEA olarak kabul edilip demir tedavisine devam edilir.

Daha büyük çocuklarda genellikle demir incelemeleri (SD, TDBK, TS ve ferritin) yaparak DEA tanısı kesinleştikten sonra tedaviye başlamaktayız. Demir eksikliği anemisinde 4-6 mg/kg/gün ferröz sulfat ağızdan olmak üzere 2-3 dozda uygulamaktayız. Emilimin iyi olması için, yemekten 1 saat önce veya 2 saat sonra ve C vitamini içeren taze meyve ile birlikte alınmasını önermekteyiz.

Tedavi ile önce RDW artar ve ortalama 1-2 ayda Hb normal düzeye ulaşır. Hemogloblin normale geldikten sonra depoların dolması için tedavi 3 ay sürdürülür. Tedavi süresi en az 3, en fazla 5 ay olmalıdır.

Tedavi yanıtı yetersiz olduğunda; ilacın uygun şekilde alındığından, devam eden kan kayıplarının olmadığından ve emilimin yeterli olduğundan emin olunmalı bu şartlar sağlanamadığında ise tanının doğruluğu soruşturulmalıdır.

Emilimin yetersiz olduğunu düşündüğümüz olgularda, demir emilimini değerlendirmek amacıyla 50 mg demir preparatı hastaya verildikten sonraki 1., 5. ve 24. saatlerde kan demir düzeyini ölçerek yeterli yükselme elde edilip edilmediğini kontrol etmekteyiz.

Demir tedavisi sırasında karşılaştığımız en önemli sorun küçük çocuklarda demir şuruplarının tadlarını beğenmemeleri, dişlerinin siyah boyanması; büyük çocuklarda ise gastrointestinal (ishal veya kabızlık) problemlerdir. İlaç intoleransı oldukça nadirdir. İntolerans olduğunda doz azaltımı veya ilaç değişimi seçeneklerini uygulamaktayız. Bu durumda 2 değerlikli demir preparatlarını kesip, tadı nedeni ile alımı da daha kolay olan 3 değerlikli demir preparatlarına geçerek tedaviye devam etmekteyiz. Türkiye'deki tüm demir preparatları ve içerikleri Ek1'de verilmiştir.

Bölümümüzde komplians sorunu yaşayabileceğimizi düşündüğümüz hastalara demir teda-

visini haftada 2-3 kez aynı dozdan 5 ay süre ile uygulayarak benzer tedavi sonuçlarına ulaşmaktayız.

Parenteral demir tedavisini emilim bozukluğu olduğunda veya oral tedaviye intolerans (özellikle enflamatuar bağırsak hastalarında) uygulamaktayız. Bu amaçla IV demir kullanılmaktadır. Ek 2; IV demir tedavi şeması

Demir eksikliği anemisinde kan transfüzyonunu sadece anemiye bağlı konjestif kalp yetmezliği varsa veya kısa sürede oral tedavi yanıtını bekleyemeyeceğimiz hastalarda uygulamaktayız. Bu amaçla eritrosit süspansiyonu vermekteyiz. Kronik DEA'da genelde 4 gr/dL altında transfüzyon yapmaktayız. Kolay hatırlama amacı ile hb düzeyi hastaya verilmesi gereken eritrosit miktarının hızını belirlemektedir (Ör: Hb düzeyi 3 g/dL olan hastada eritrosit süspansiyonu 3 mL/kg).

#### Ek 1: Türkiyede piyasada bulunan demir preparatları

İlaç	Damla	süsp	Draje	Fort tb	İM	İV
<b>2 değerlikli</b>						
Ferro-sanol	1 ml=27damla	5 ml=20 mg	40 mg	100 mg X20		
Ferro-glikokolsülfat	30 mg	B1,6 ve	X50			
ADEKA	1 damla=1 mg	riboflavin li				
Gentle Iron Fe biglisinate SOLGAR			25 mg mag 5 mg			
Lösferron Fero-glikonat IEU				Efervesan 80 mg X30		
Oroferon Depo Fe sülfat Koçak				80 mg X30		
Tardyferon Fe sülfat Pierre Fabre				80 mg X30 30 mg Cvit 80 mg mukoproteoz		
Ferro zinc Ferrozfümerat Berko		2.5 ml=20 mg 5 ml=40mg 15 mg Zn 200FA 50 mg C vit				
<b>3 değerlikli</b>						
Ferrum Fe polimaltoz Aİ	50 mg/ml 20 damla	5 ml= 50 mg		100 mg 350 FA	100 mg/2 ml	
Ferplex Fesüksinilat Aİ		15 ml= 40 mg 10flk				

Ferro aroma Amonyum sitrat Aroma		25 mg=5 ml	
Komfer proteinsüksinilat koçak		15 ml=40 mg 10flk	
Maltofer Hidroksipolimaltoz Aİ		5 ml=100 mg 10flk	
Samson Amonyum sitrat Şanlı		5 ml=16 mg	
Santafer Hidroksipolimaltoz Berksan	50 mg/1 ml	5 ml=50 mg	2 ml=100 mg X5
Solufer Hidroksipolimaltoz Koçak		5 ml=50 mg	
Ferimax Polimaltoz Bilim		5 ml=50 mg	100 mg/2 ml X5
Ferlos Polimaltoz Santa Farma		5 ml=100 mg	
Vegaferon Polimaltoz Farmako		5 ml=100 mg	
Veltifer Polimaltoz eczacıbaşı		5 ml=100 mg	
Cosmofer Hidroksi dextran say			100 mg/2 ml X5
Jectofer Sorbitol-sitrikasit Eczacıbaşı			100 mg/2 ml X10
Venofer Hidroksisükroz Aİ			100 mg/5 ml X5

### **Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İntravenöz Demir Tedavisi Protokolu**

Amaç hemoglobin değeri 7 g/dL ve altında olup kan transfüzyon yapılması düşünülen ya da oral demir tedavisinde yeterli hasta-doktor iş birliğinin olanaksız olduğu düşünülen olgularda kan transfüzyonunun getireceği ek tehlikelerden kaçınmaktır.

- 1) Hb değeri 7 g/dL altında olan hastalara uygulanacaktır (Devam eden kanaması, altta yatan demir eksikliğinden farklı bir hastalığı, karaciğer ve kalp yetersizliği olan hastalar bu çalışmaya alınmaz).
- 2) Tedavi öncesi retikülosit, tam kan sayımı, eritrosit morfolojisi demir, demir bağlama, ferritin ve eğer kemik iliği yapıldıysa demir boyası bakılmalıdır.
- 3) Gastrointestinal açıdan konsültasyon yapılmalıdır.
- 4) Verilecek demir=KgX (istenilen Hb-hasta Hb g/L) X0.24 + depo demiri

Not: Hb g/L olarak alındığı için sonucu 10 ile çarpın.

35 kg'a kadar istenilen hb=130 gr/L  
demir deposu=15 mg/kg  
35kg üzerinde istenilen hb=150 g/L  
demir deposu= 500 mg

verilecek venofer ampul sayısı =total demir defisiti(mg)/100

Verilecek miktar günde en az 0.15 ml/kg=3 mg/kg  
En fazla 0.35 ml/kg=7 mg/kg

1 ampul venofer = 100 mg demir içerir. Bir kutuda 5 ampul vardır.  
İlaç ışıktan korunarak verilmelidir.

Verilecek demir dozu hesaplandıktan sonra günlere yayılarak (5-7 gün genellikle) ilaç verilir.  
İlaçtan sonra ve tedavinin 21. günü tam kan sayımı yapılarak tedavi yanıtı incelenmelidir.



# Megaloblastik Anemiye Yaklaşım

Ebru Tuğrul SARIBEYOĞLU \*, Ömer DEVECİOĞLU \*

Megaloblastik anemiler genelde Vit B<sub>12</sub> ve folik asit gibi pirimidin metabolizmasında gerekli vitaminlerin eksikliğine bağlı makrositoz ve aneminin beraber olduğu anemilerdir. Nadiren bazı metabolik kusurlara bağlı olarak da görülebilirler. En önemli patolojik bulgu inefektif eritropoezdir. İnefektif eritropoezin özellikleri şöyledir:

- aktif eritropoezle beraber erken hücre ölümü
- kemik iliğinden azalmış eritrosit çıkışı
- anemi

Bunun periferik patognomonik yansıması hipersegmentasyon ve makroovalositoz şeklinde olur.

## ETYOLOJİ

### I. Folik asit eksikliği:

- Yetersiz alım
- Azalmış absorpsiyon
- Doğumsal folik asit metabolizması kusurları
- İlaça bağlı (MTX, pirimetamin, trimetoprim vs.)

### II. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği:

- Yetersiz alım
- İntrensek faktör eksikliği
- Azalmış absorpsiyon (İmmerslund-Gräsbeck sendromu vs)
- Vit B<sub>12</sub> transport proteini eksikliği (transkobalamin II eksikliği),

### III. Nadir nedenler:

- Orotik asidüri
- Tiamine yanıtı megaloblastik anemi
- Lesh-Nyhan sendromu
- Doğumsal kobalamin metabolizması kusurları

## LABORATUAR ÖZELLİKLER

- Makrositoz, eritrosit hacmi (MCV) değerlerine göre varılan bir sonuçtur.
- $MCV(fl) = \frac{\text{Hematokrit}(\%) \times 10}{\text{eritrosit sayısı (106/\mu L)}}$
- 10 yaşa kadar çocuklarda MCV alt sınır=70+yaş (yıl olarak), üst sınır=84+0.6xyaş (yıl olarak) kabaca hesaplanabilir.
- Makrositoz, MCV değerinin o yaş için normalde olması gereken değerden 2 standart sapma daha fazla olmasıdır.
- Makrositoz görülen hastaların yaklaşık % 60'ında anemi yoktur. Dolayısıyla makrositoz her zaman patolojik olmayabilir. (yenidoğanlar, süt çocukları, hamilelik, bazı ilaçların yan

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Uz. Dr.

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

etkisi gibi)

- Ayrıca hiperglisemi, lökositoz, soğuk aglutininlerin varlığı, alınan kan örneğinin uzun süre oda ısısında bekletilmesi ve retikülositoz gibi durumlarda MCV değeri yüksek bulunabilir.

### **MAKROSİTOZ YAPAN İLAÇLAR**

- Kemoterapötikler: Siklofosamid, hidroksiüre, metotreksat, azatiopürin, merkaptopürin, 2-CdA, Sitozin arabinozid, 5 florourasil,
- Antimikrobiyaller: pirimetamin, sulfametaksazol, trimetoprim, valasiklovir,
- Antiretroviraller: zidovudin, stavudin,
- Hipoglisemikler: metformin,
- Diüretikler: triamteren,
- Antikonvülsanlar: fenitoin, primidon, valproik asit,
- Antiinflamatuvarlar: sulfasalazin,
- Diğer: nitröz oksit

### **MEGALOBLASTİK ANEMİDE MORFOLOJİK ÖZELLİKLER**

- DNA sentezindeki bozulma sonucu proliferasyon ve maturasyon kusurludur.
- Periferik yaymada makroovalositler, anizositoz, poiklositoz ve hipersegmente nötrofiller (nötrofillerin % 5'den fazlasının 5 segmentli olması veya en az 1 adet 6 veya daha fazla segmentli çekirdeği olan nötrofil saptanması) görülür.
- Kemik iliği hiperselüler, eritroblastlar büyük görülür ve oval şekillidir. Karakteristik olarak immatür nükleusları vardır. Nükleus/sitoplazma oranı sitoplazma lehine artmıştır. Çekirdek olgunlaşması sitoplazma olgunlaşmasının gerisindedir, nükleer/sitoplazmik asenkroni mevcuttur.
- Çekirdek kromatini gevşektir.
- Granülositler de normale göre daha iri olup, çekirdek oluşumu geridir.
- Dev çomaklar ve metamiyelositler dikkati çeker.
- Megakaryositler de normalden daha iri olup, kromatinleri anormal ve sitoplazma granülasyonları eksiktir.
- İnefektif eritropoez olabilir.
- Tabloya hafif hemoliz eşlik edebilir.
- Anemi yanında lökopeni ve trombositopeni görülmesi yadırganmamalıdır.

### **KLİNİK BULGULAR**

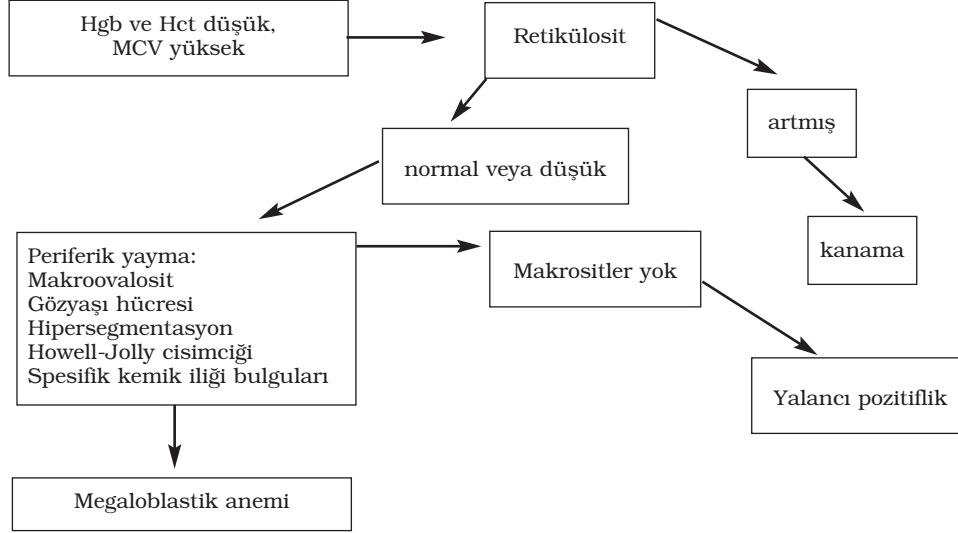
Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinde klasik triad anemi, atrofik glossit ve MSS bulguları şeklindedir. Folik asit eksikliği 4-7 aylar arası daha sık olup, kilo alamama, huzursuzluk ve kronik diare ile dikkati çeker.

Transkobalamin II (TC-II) eksikliğinde megaloblastik anemi vardır ancak vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri normaldir, metabolik hastalık bulgusu yoktur.

Orotik asidüride büyüme ve gelişme geriliği ve megaloblastik anemi vardır, ancak vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri ve TC-II düzeyi normaldir, idrarda orotik asit artmıştır.

Tiamine cevaplı megaloblastik anemide megaloblastik anemi, sağırılık, diabetes mellitus, kardiyomyopati ve optik sinir atrofisi tabloyu tamamlar.

### MEGALOBLASTİK ANEMİLİ HASTAYA YAKLAŞIM



### TANI

Aneminin megaloblastik olduğuna karar verince aşağıdaki tetkikler istenir:

- serumda vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyi ölçümü,
- kanda ve idrarda doğumsal metabolik hastalık (DMH) taraması (tandem MS, biotidinaz eksikliği taraması, idrarda fast blue B, sianid nitroprussid ve reduktan madde),
- kemik iliği aspirasyonu,
- tam idrar tahlili (proteinüri varsa 24 saatlik idrarda protein tayini).
- Serumda vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri normal saptanır ve DMH taramasında bozukluk varsa hasta metabolizma uzmanı ile konsülte edilir.
- Hastada vitamin B<sub>12</sub> düşüklüğü saptandığında ideal olanı Schilling testi yapmaktır. Schilling testi intrinsek faktör varlığı ile vitamin B<sub>12</sub> emilimini değerlendirir. Ancak kullanılan radyoaktif vitamin B<sub>12</sub> nedeniyle çocuklardaki kullanımı giderek azalmaktadır. Scilling testinin yapılamadığı durumda pernisiyöz anemi de düşünülüyorsa anti intrinsek faktör ve anti parietal hücre antikoru düzeyleri istenebilir.
- İdrarda metilmalonik asit düzeylerinin artmış bulunması vitamin B<sub>12</sub> eksikliği için güvenilir bir bulgudur.
- Serumda vitamin B<sub>12</sub> düşüklüğü saptanan bebeklerin annelerinde de aynı durum araştırılmalıdır.
- Folik asit düzeyi düşük çıkarsa hastada malabsorpsiyon araştırılması için kimotriptik aktivite, gaitada yağ ve D-xylose testi istenmelidir. Ayrıca oral yolla 5 mg pteroylglutamik asit verildiğinde 1 saat içinde serumda folik asit düzeyi 100 ng/ml artar. Artış olmazsa konjenital folik asit absorpsiyon sorunu olduğu düşünülebilir. Folik asit eksikliği tedavi edilmeden önce latent vitamin B<sub>12</sub> eksikliği sorun yaratabileceği için, eğer idrarda metilmalonik asit düzeyleri destekleyici değilse serumda holotranskobalamin II düzeyleri istenebilir. Holotranskobalamin II düzeyleri serum vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinden daha önce düşük bulunabilir.

- Vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri beraber düşük bulunursa serumda metilmalonik asit ile homosistein tayini istenir. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinde ikisi de yüksek, folik asit eksikliğinde metilmalonik asit düzeyleri normal, homosistein yüksektir.
- Vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri normal ve DMH lehine bulgu yoksa idrarda orotik asit bakılır, orotik asit negatif ise transkobalamin II eksikliği düşünülmelidir.
- Vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit tetkikleri esnasında dikkat edilecek nokta vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyi ölçümündeki yanlış düşüklük veya yükseklik olma olasılığıdır; yanlış yüksek ve düşük sonuçlara neden olan durumlar şöyledir:
  - Yanlış vitamin B<sub>12</sub> yüksekliği: miyeloproliferatif hastalıklar, karaciğer hastalıkları, konjenital transkobalamin II eksikliği, böbrek yetmezliği.
  - Yanlış vitamin B<sub>12</sub> düşüklüğü: folat eksikliği, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, multipl miyeloma.
  - Yanlış folik asit yüksekliği: örneğin tokken alınması, hemolizli kan.
  - Yanlış folik asit düşüklüğü: doku depoları iyi bile olsa birkaç günlük diyet kısıtlaması ile serum folat düzeyi düşer, hamilelik, antikonvulsifler ve alkol de düzeyini düşük gösterebilir.
  - Testlerde yanlışlıktan süpheleniliyorsa eritrosit içi folat düzeyi ve idrarda formiminoglutamik asit tayini istenebilir. Gerçek folik asit düşüklüğünde formiminoglutamik asit atılımı artar.

## **TEDAVİ**

### **Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği**

- Değişik tedavi şemaları mümkündür:
  - 1 ay boyunca haftalık İ.M. 1000 µg, sonra ayda 1 kez 1000 µg
  - her gün 100 µg I.M/derialtı. 2 hafta boyunca, total doz toplamda 1-5 mg olacak şekilde haftada 2 veya 3 kez 100 µg I.M/derialtı idame
  - 1 ay boyunca p.o.1000-2000 µg/gün, sonra 125-500 µg/gün
  - Metaanalizde p.o kullanım ile I.M. Kullanım arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İ.T.F. Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalının tercihi haftalık İ.M. uygulama yönündedir. Nörolojik bulguların varlığında semptomlar düzeleneye kadar (7-14 gün) günlük uygulama yapılır.
- Tedavi yanıtı değerlendirilmesi: 100-1000 µg vitamin B<sub>12</sub> verilmesini takiben 48 saat içinde kemik iliğindeki megaloblastik değişikliklerde düzelmeye veya aşağıdaki kriterlerin en az ikisinin olması:
  1. 10-14 gün içinde MCV'de en az 5 fl azalma,
  2. 4 hafta içinde nötrofil segmentasyonunda azalma,
  3. 24 saat içinde serum demirinde % 50'den daha fazla artma,
  4. Aneminin 2-4 haftada düzelmesi,
  5. Trombosit ve nötrofil sayısının 2 hafta içinde normalleşmesi,
  6. 5-10 gün içinde retikülosit düzeyinde artış.

### **Folik asit eksikliği**

- Folik asit eksikliği tedavisine başlamadan latent vitamin B<sub>12</sub> eksikliği araştırılmalıdır (bakınız tanı)
- 200 µg/gün gibi fizyolojik dozlarda folat verilmesi ile hematolojik bulgularda düzelmeye sağ-

lanmaktadır. Önerilen tedavi dozu 1 mg/g'dür. (infantlarda 15 µg/kg/gün veya 50 µg/gün; çocuklarda 1 mg/g). Depolar 2-3 haftalık tedavi ile dolar. Eksikliğe neden olan patoloji devam ediyorsa 250-500 µg/gün dozundan idame yapılabilir (hamilelerde 1 mg/g).

#### **KAYNAKLAR**

1. Galloway M, Hamilton M. Macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance. *BMJ* 2007; 27;335(7625):884-886.
2. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4(3):236-241.
3. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev* 2006; 20(6):299-318.
4. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006; 23(3):279-285.
5. Gräsbeck R. Megaloblastic Anaemia. *Hematology* 2005; 10(Suppl 1):227-228.
6. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 62-81.
7. Davidson RJ, Hamilton PJ. High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J Clin Pathol* 1978; 31(5):493-498.

# Çocukluk Çağı Trombozlarında Lipoprotein(a) Yüksekliği

Bülent ALİOĞLU\*, Zekai AVCI\*, Barış MALBORA\*, Namık ÖZBEK\*

## Çocukluk Çağı Trombozlarında Lipoprotein(a) Yüksekliği

**Amaç:** Bu çalışma hastanemiz Pediatrik Hematoloji Bölümü'nce izlenen trombozlu çocukların tanı anındaki lipoprotein(a) [Lp(a)] düzeylerini incelemek amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 1997-2006 arasında tromboz tanısı alan 122 hasta retrospektif olarak klinik ve laboratuvar bulguları açısından incelendi. Serum Lp(a) düzeyleri 30 mg/dL'den yüksek olan hastalar incelendi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya alınan toplam 122 hastadan 17'sinde (% 14) Lp(a) yüksekliği saptandı. Hastaların yaşları yenidoğan ile 168 ay arasında (ortalama 63,7 ay) değişiyordu. Hepsinin Lp(a) değeri 30 mg/dL'den yüksek olup bunların içinde de 7 hastanın Lp(a) değeri 50 mg/dL'den de yüksekti. Çalışmaya alınan toplam 17 hastayı alt gruplara ayırdığımızda en büyük grubu oluşturan 6 hastanın sadece tromboz nedeniyle başvurduğu (kendiliğinden tromboz gelişen ve altta yatan bir hastalık saptanamayan hastalar) olduğu görüldü. Hastaların 10'unda (% 58,8) venöz, 7'sinde (% 41,2) arteriyel sistemde tromboz vardı. Trombus anatomik lokalizasyonu ile Lp(a) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tromboza yatkınlığa neden olabilecek diğer nedenleri incelediğimizde, hastalarımızın 12'sinde eşlik eden diğer bir nedenin olduğu saptandı. Çalışmamızda tromboz için diğer risk faktörleri incelendiğinde santral venöz kateter uygulanan hastalarda gelişen trombozlarda özellikle Lp(a) yüksekliğinin önemli katkısının olduğu saptandı. Toplam 10 hastada heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu varlığı saptandı. Faktör V Leiden ve PT20210G-A mutasyonu hiçbir hastada saptanmadı.

Sonuç olarak, sistemik bir hastalık olarak tüm tromboz hastalarının uygun yöntemlerle sistemik olarak değerlendirilmesi, edinsel ve kalıtsal risk faktörlerinin trombozlu hastalarda sistematik olarak incelenmesi gerektiğini vurgulamak isteriz. Başta santral venöz kateter uygulanan hastalar olmak üzere tüm tromboz hastalarında Lp(a) düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Tromboz, doğumsal kalp hastalığı, çocuk, risk faktörleri, lipoprotein(a)

## High Levels of Lipoprotein(a) in the Thromboses of Childhood

**Aim:** This study was conducted to analyze lipoprotein(a) [Lp(a)] levels of thrombotic children followed up in the Pediatric Hematology Department in our hospital at the time of diagnosis.

**Materials and Methods:** Clinical and laboratory findings on 122 patients diagnosed with thrombosis during 1997-2006 were retrospectively analyzed. Patients who have serum Lp(a) levels above 30 mg/dL were evaluated.

**Results:** Increased serum Lp(a) levels were identified in 17 of 122 patients (14 %). The mean age of patients at the time of diagnosis was 63.7 months (newborn-168 months). Although, all of the patients had increased serum Lp(a) levels above 30 mg/dL, 10 of the 17 patients had serum L(a) levels above 50 mg/dL. Majority of our study group (6 patients) consisted of patients who sustained with spontaneous thrombosis and who have not an identifiable cause. According to anatomic location, in 10 patients (58.5 %) venous, in 7 patients (41.2 %) arterial system thrombosis were detected. There was not statistical relationship between thrombus anatomic localization and serum Lp(a) levels. Twelve of the 17 patients had at least one another acquired risk factor. Statistical relationship was identified between central venous catheter application and serum Lp(a) levels. Ten patients had also heterozygous MTHFR 677C-T mutation. However, factor V Leiden and PT20210G-A mutations were not detected.

In conclusion, thrombosis should be considered to be systemic and thrombotic patients should be evaluated by appropriate methods. Acquired and hereditary risk factors should be analyzed systematically in thrombotic patients. We would like to emphasize that serum Lp(a) levels should be performed in all patients with thrombosis especially who have central venous catheter.

**Key words:** Thrombosis, congenital heart disease, children, risk factors, lipoprotein(a)

\*Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

## GİRİŞ

Günümüzde yoğun bakım şartlarının iyileşmesi, tanı olanaklarının gelişmesi ve çeşitli kronik hastalıkları taşıyan hastaların yaşam sürelerinin uzaması sonucu çocuklarda tromboz görülme sıklığında artış ortaya çıkmıştır (1-11). Geçmişte erişkin tromboz çalışmalarından elde edilen bilgiler çocukluk çağındaki trombozlu hastalara uyarlanırken, günümüzde çocukluk çağı trombozlarının tanı ve tedavisi ile ilgili bilgilerimizin artması, çocukluklara özgü tanı ve tedavi protokollerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Tromboz multifaktöriyel bir hastalıktır. Edinsel nedenlerin yanısıra kalıtsal nedenlerin de tromboz oluşumunda katkısı vardır (1-21). Çocukluk çağı tromboz çalışmaları literatürde bulunmakla birlikte bu çalışmalarda bulunan hasta sayısı nadiren 250'nin üzerindedir (4-9). Bu çalışmada, 1997-2006 tarihleri arasında tromboz tanısı alan ve tedavi edilen 122 çocukluk çağı tromboz hastasında saptanan lipoprotein(a) [Lp(a)] yüksekliği ile ilgili bilgilerimizin değerlendirilmesi yapıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### *Hasta Popülasyonu ve Veri Toplanması*

Çalışmaya Ocak 1997-Mayıs 2006 arasında hastanemizde yatarak izlenen ve Pediyatrik Hematoloji Bölümü'ne danışılan, objektif yöntemlerle tromboz tanısı almış, 0-18 yaş arasında 122 hasta alındı. Serum Lp(a) düzeyleri 30 mg/dL'den yüksek olan hastalar değerlendirilme-ye alındı. Trombozlu hastaların tüm bilgilerine dosyaları incelenerek ulaşıldı. Cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları ve tanıları kaydedildi.

Tromboza neden olduğu düşünülen hastalıklar aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı: Doğumsal kalp hastalığı olanlar [siyanozlu DKH (pulmoner stenozla birlikte atriyal septal defekt ve/veya patent foramen ovale; büyük arterlerin transpozisyonu; pulmoner atreziyle birlikte ventriküler septal defekt veya intakt ventriküler septum; Fallot tetralojisi; triküspit atrezisi; Ebstein anomalisiyle birlikte atriyal septal defekt; total pulmoner venöz dönüş anomalisi), siyanoz olmayan DKH (ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, atriyoventriküler septal defekt, aort koarktasyonu, aort stenozu)]; tromboz nedeniyle başvuranlar (kendiliğinden tromboz gelişen ve altta yatan bir hastalık saptanamayan hastalar bu gruba alındı); böbrek hastalığı olanlar; solunumsal sıkıntı sendromu olanlar; infeksiyon nedeniyle hastaneye yatan ve izleminde tromboz gelişen hastalar; kanser hastaları; kardiyomyopatisi olanlar; karaciğer hastalığı olanlar; kollajen doku hastalığı olanlar; diğer nedenler.

### *Tromboz Yerleşimi ve Tanı Yöntemleri*

Tromboz tanısı konulmasına ve anatomik yerleşim yerlerinin gösterilmesine yardımcı olan görüntüleme yöntemleri kaydedildi. Anatomik yerleşim yerine göre trombozlu hastalar beş gruba ayrıldı: Merkezi sinir sistemi (serebral ven, serebral arter, serebral sinus); kalp (sağ atriyum, sol atriyum, sağ ventrikül, sol ventrikül); karın içi venler (portal ven, hepatik ven, vena kava inferior, böbrek veni); periferik arter; periferik ven.

### *Tromboza yatkınlık yapan nedenler*

Tromboz oluşmasına katkıda bulunan tetikleyici faktörlerin (enfeksiyon, ameliyat, SVK kullanımı, anjiyografi, hipoksi) varlığı araştırıldı. Ameliyat uygulanan hastalarda uygulanan ameliyatın tipi kaydedildi.

Hastaların dosyalarından elde edilen laboratuvar testlerinden aşağıda belirtilenler kaydedilerek değerlendirmeye alındı. Tam kan sayımı parametreleri [hemoglobün (Hb), hematokrit (Hct), beyaz küre (BK) sayısı, trombosit sayısı], pıhtılaşma testleri [protrombin zamanı (PZ), ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ)], koagülasyon ve antikoagülasyonda rol oynayan proteinler [fibrinojen düzeyi, antitrombin (AT), protein C (PC) ve protein S (PS) aktiviteleri], fibrin yıkımı ile ilişkili proteinler (d-dimer ve fibrin yıkım ürünü düzeyleri); antikörler [antikardiyolipin antikör (AKA) IgG ve IgM düzeyleri, antinükleer antikör (ANA) düzeyi]; diğer testler (açlık homosistein, açlık kolesterol, açlık trigliserid, C3 düzeyleri).

### *Analiz metotları*

Tam kan sayımı için kalibrasyonu günlük yapılan otomatik hemositometre (Cell Dyn 3700, Abbott, USA) kullanıldı. 0,072 ml % 7.5 K3-etilendiamintetraasetik asit solüsyonu içeren standart tüplere alınan venöz kandan Hb, Hct, BK sayısı, trombosit sayısı ölçüldü. Koagülasyon testleri 2000 yılından önce IL-200 ile (Instrumentation Laboratory, İtalya), 2000 yılından sonra ise Diagnostica Stago (Fransa) her bir aletle uyumlu kitler kullanılarak bakıldı. Bu amaçla 0,5 ml (1 volüm) 0,109 M trisodyum sitrat solüsyonu içeren standart tüplere 4 ml tam kan (9 volüm) konulduktan sonra elde edilen plazma kullanıldı. Bu aletler yardımıyla her hastada hepsi birden mevcut olmamak üzere plazma PZ, aPTZ, fibrinojen, d-dimer, INR, AT, PC aktivitesi, PS aktivitesi, FVIII aktivitesine bakıldı. Fibrin yıkım ürünleri, 2000 yılından önce Latex agglutination yöntemiyle, 2000 yılından sonra ise özel kiti kullanılarak koagülometrik yöntemle (Stago, Fransa) bakıldı. Lupus antikoagülanı, özel kiti kullanılarak koagülometrik yöntemle (Stago, Fransa) sitratlı plazmada bakıldı. Antikardiyolipin antikör IgM ve IgG Elisa yöntemi ile; ANA fluorescence microscope ile indirek immünfloresans yöntemi (Hep-2 cells) ile serumda çalışıldı. Lipoprotein(a), Roche Klinik Kimya Analizör'de serum veya plazmasında immünoturbidimetrik olarak kantitatif ölçüldü. Homosistein, Axsym (Abott) cihazı ile fluorescence polarization immunoassay (FPIA) yöntemi ile serum veya plazmada çalışıldı. Kantitatif kolesterol ve trigliserid düzeyleri Modüler (Roche) cihazı ile enzimatik olarak serumda çalışıldı. Kantitatif kompleman 3 düzeyi, Modüler (Roche) cihazı ile immünotubidimetrik yöntemle serum veya plazmada çalışıldı.

### *Laboratuvar değerleri*

Hematokrit düzeyi yenidoğan döneminde % 65, yenidoğan dönemi dışında % 55'in üzerinde olan hastalara polisitemi, trombosit sayısı  $450 \times 10^9/L$  üstünde olan hastalara trombositoz, fibrinojen değeri  $400 \text{ mg/dL}$  üstünde olan hastalara da hiperfibrinojenemi tanısı kondu (22). Hemoglobün ve eritrosit hacmi için yaşa uygun değerler kullanıldı. Yaşa göre antitrombin değeri, PC aktivitesi ve PS aktivitesi düşük olan hastalar eksiklik olarak kabul edildi (22). Faktör VIII aktivitesi için % 150, AKA IgM için 7 MPL U/L, AKA IgG için 19 GPL U/L, LA için 60 sn, homosistein düzeyi için  $15 \text{ } \mu\text{M/L}$ , total kolesterol için  $200 \text{ mg/dL}$ , trigliserid için  $150 \text{ mg/dL}$  üstünde olan değerler yüksek olarak kabul edildi. Antinükleer antikör pozitifliği ve  $8 \text{ mg/dL}$ 'den düşük C3 düzeyi patolojik olarak değerlendirildi.



Akut dönemde AT, PC ve PS düzeyleri düşük olan hastalarda, akut dönemden sonra bu değerlere yeniden bakılıp bakılmadığı araştırıldı. Buna göre trombozun akut döneminden sonra yapılan incelemede AT, PC veya PS değerleri düşük bulunan hastalar ve akut dönemde bu antikoagulan proteinlerden biri eksik olup, anne veya babasından biri de taşıyıcı olan bireyler AT, PC veya PS için kalıtsal eksiklik kabul edildi.

#### *Moleküler analiz*

Çalışmaya katılan hastaların ailelerinden moleküler analizleri için yazılı izin alındı. Her bir hastadan analiz için tanı anında 0,072 ml % 7.5 K3-etilendiamintetraasetik asit solüsyonu içeren standart tüplere 2 ml tam kan alınarak bu örnekten DNA izole edildi. Genotipleme klasik yöntemler uygulanarak yapıldı. Genotipleme sonucu FV Leiden, MTHFR 677 ve PT 20210 mutasyonlarını heterozigot veya homozigot şekilde taşıyan hastalar kaydedildi (23,24).

### **BULGULAR**

Tromboz hastalarının tümü hastanede yatan ve Pediatrik Hematoloji Bölümüne danışılmış majör trombozu olan hastalardı. Çalışmaya alınan toplam 122 hastadan 17'sinde (% 14) Lp(a) yüksekliği saptandı. Hastaların yaşları 0-168 ay arasında (ortalama 63,7 ay) değişiyordu. Hastaların 10'u (% 58.8) erkek, 7'si (% 41.2) kızdı.

Çalışmamızda Lp(a) yüksekliği merkezi sinir sistemi trombozlarının % 7.1'inde, kalp trombozlarının % 8.8'inde, karın içi büyük ven trombozlarının % 11.5'inde, periferik arter trombozlarının % 16.7 ve periferik ven trombozlarının da % 19.4'ünde Lp(a) saptandı. Trombus anatomik lokalizasyonu ile Lp(a) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hepsinin Lp(a) değeri 30 mg/dL'den yüksek olup bunların içinde de 7 hastanın Lp(a) değeri 50 mg/dL'den de yüksekti.

Çalışmaya alınan toplam 17 hastayı alt gruplara ayırdığımızda 6 hastanın sadece tromboz nedeniyle başvurduğu (kendiliğinden tromboz gelişen ve altta yatan bir hastalık saptanmayan hastalar), 5 hastada doğumsal kalp hastalığı (büyük arter transpozisyonu, aort koarktasyonu, atriyoventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt), iki hastada vaskülit, iki hastada kronik böbrek hastalığı, bir hastada travma, bir hastada kronik böbrek hastalığı ve kardiyomiopati olduğu saptandı.

Tanı sırasında toplam 24 anatomik bölgede tromboz saptandı. Bunlardan 13 hastada tek bölgede (5 hasta periferik ven, 5 hasta periferik arter, bir hasta hepatik ven, bir hasta sinovenöz tromboz ve bir hasta sağ ventrikül) tromboz vardı. Birden fazla bölgede tromboz saptanan 4 hastanın üçünde üç bölgede (bir hasta sinovenöz tromboz, vena kava inferior ve periferik ven; bir hasta sol atriyum, sol ventrikül ve periferik arter; bir hasta vena kava inferior, böbrek veni ve periferik ven), birinde iki bölgede (sol atriyum ve periferik arter) tromboz vardı. Hastaların 10'unda (% 58.8) venöz, 7'sinde (% 41.2) arteriyel sistemde tromboz vardı.

#### *Eşlik eden diğer nedenler*

Tromboza yatkınlığa neden olabilecek diğer nedenleri incelediğimizde, hastalarımızın 12'sinde eşlik eden diğer bir nedenin olduğu saptandı (Tablo 1).

Çalışmamızda 17 hastanın tümünün Lp(a) düzeyinin 30 mg/dL'den (36-141,8 mg/dL), bun-

**Tablo 1. Lipoprotein(a) yüksekliğini saptadığımız hastalar, klinik özellikleri, serum lipoprotein(a) düzeyleri, tromboz yerleri, eşlik eden edinsel ve kalıtsal nedenler.**

Hasta	Başvuru anındaki tanısı	Tromboz yeri	Lp(a) düzeyi	Eşlik eden diğer nedenler	Kalıtsal nedenler
1. 24 ay, kız	Büyük arter transpozisyonu	Sinovenöz tromboz Vena kava inferior Periferik ven	80,2	Anjiyografi SVK	Normal
2. 120 ay, erkek	Kronik böbrek yetmezliği Kardiyomiyopati	Periferik ven	39,0	SVK	Heterozigot MTHFR677C-T
3. 42 ay, erkek	Vaskülit	Periferik arter	36,0	Trombosit ≠ AKA IgG≠	Heterozigot MTHFR677C-T
4. 10 ay, kız	Sağlıklı	Periferik arter	43,7	Saptanmadı	Normal
5. 120 ay, kız	Vaskülit	Periferik arter	44,0	Saptanmadı	Normal
6. 42 ay, erkek	Sağlıklı	Hepatik ven	52,0	Trombosit ≠ Lupus antikoagülamı (+)	Heterozigot MTHFR677C-T
7. 120 ay, erkek	Aort koarktasyonu	Sol atriyum Sol ventrikül Periferik arter	46,6	Saptanmadı	Heterozigot MTHFR677C-T
8. 22 ay, erkek	Atriyoventriküler septal defekt	Sol atriyum Periferik arter	45,0	Enfeksiyon Kolesterol ≠	Normal
9. Yenidoğan, kız	Sağlıklı	Periferik arter	36,0	Enfeksiyon	Heterozigot MTHFR677C-T
10. 144 ay, erkek	Sağlıklı	Periferik ven	47,0	Enfeksiyon	Heterozigot MTHFR677C-T
11. 8,5 ay, erkek	Çoklu travma	Sinovenöz tromboz	78,0	Beyin ameliyatı SVK	Normal
12. 156 ay, kız	Kronik böbrek yetmezliği	Periferik ven	58,0	SVK	Heterozigot MTHFR677C-T
13. 168 ay, kız	Kronik böbrek yetmezliği	Periferik ven	48,0	Trombosit ≠ Trigliserid ≠ SVK	Heterozigot MTHFR677C-T
14. 11 ay, kız	Fallot tetralojisi	Vena kava inferior Böbrek veni Periferik ven	141,8	Blalock- Taussing ameliyatı Trombosit ≠ SVK	Normal
15. 16 ay, erkek	Sağlıklı	Periferik ven	33,0	AKA IgM ≠	Heterozigot MTHFR677C-T
16. 18 ay, erkek	Sağlıklı	Periferik arter	66,5	Saptanmadı	Heterozigot MTHFR677C-T
17. 60 ay, erkek	Ventriküler septal defekt	Sağ ventrikül	50,5	Anjiyografi AKA IgG ≠	Normal

Kısaltmalar: AKA: Antikardiyolipin antikor; MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz; SVK, santral venöz kateter

ların da 7'sinde 50 mg/dL'den yüksek olduğu saptandı (Tablo 1).

Çalışmamızda tromboz için diğer risk faktörleri incelendiğinde de SVK uygulanan hastalar-

**Tablo 2. Literatürde lipoprotein(a) yüksekliği ile ilgili yayınların karakteristikleri (33-35,37)**

	Von Depka M (33) (11-77 yaş) (n: 685) (venöz)	Nowak-Göttl U (34) (0-18 yaş) (n: 186) (venöz)	Nowak-Göttl U (35) (YD-18 yaş) (n: 301) (venöz)	Nowak-Göttl U (37) (0-18 yaş) (n: 72) (venöz+arteriyel)
Lipoprotein(a)	20,0	42,0*	14,9	A:8 (% 22)** V:5 (% 14)**
Faktör V Leiden	29,0	24,6	29,2	A: 11 (% 30) V: 14 (% 38)
MTHFR 677C-T	10,0	-	-	-
Protrombin 20210G-A	7,0	-	3,7	-
Protein C eksikliği	3,0	8,5	6,6	A: 2 (% 5,5) V: 8 (% 22)
Protein S eksikliği	4,0	1,6	1,3	-
Antitrombin eksikliği	2,5	3,7	14,9	A: 0 (% 0) V: 2 (% 5.5)

\* Lp(a) > 30 mg/dL, \*\* Lp(a) > 30 mg/dL, Kısaltmalar: A, arteriyel; MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz; V, venöz

da gelişen trombozlarda özellikle Lp(a) yüksekliğinin önemli katkısının olduğu saptandı (p<0.05).

#### Kalıtsal nedenler

Hasta grubumuzdaki 17 hastanın AT, PC ve PS düzeyleri akut dönemde incelendi ve bunlardan hiçbirinde AT, PC ve PS eksikliği saptanmadı.

Trombofilik mutasyon analizi hasta grubumuzdaki hastaların hepsine uygulandı. Toplam 10 hastada mutasyon heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu varlığı saptandı. Yedi hastada mutasyon saptanmadı. Faktör V Leiden ve PT20210G-A mutasyonu hiçbir hastada saptanmadı.

#### TARTIŞMA

Lipoprotein(a) hem in vivo hem de in vitro olarak antifibrinolitik özelliklere sahip ve yüksekliği durumunda çeşitli kalp damar hastalıklarına neden olan bir proteindir. Venöz tromboz ve inme için önemli bir risk faktörüdür. Lipoprotein(a)'nın tromboz yapıcı etkisi, ürokinaz ve streptokinaz ile plazminojene bağlanmak için yarış, plazminojen etkinliğini artıran protein olan tetranektine bağlanıp tetranektinin etkinliğini inhibisyon, plazminojenin endotel ve makrofajla etkileşimini azaltması ve fibrinojen ile fibrine bağlanarak fibrinolizisi bozucu etkisi ile açıklanmaktadır (25).

Çeşitli çalışma ve olgu sunularında çeşitli kronik hastalıklara sahip hastalarda da önemli bir tromboz nedeni olduğu gösterilmiştir (26-31). Her ne kadar serum Lp(a) düzeyi 25 mg/dL'nin üzerinde yüksek olarak kabul edilmesine karşın Lp(a)'nın tromboz oluşmasına neden olabileceği düşünülen eşik değer tartışmalıdır. Erişkinlerde serum Lp(a) düzeylerinin 30 mg/dL'den yüksek olduğu durumların kalp damar hastalıkları gelişmesinde risk olduğu kabul edilen bir görüştür (32). Venöz trombozlu erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada 30

mg/dL'nin üzerindeki Lp(a) değerlerinin kontrol grubuna göre tromboz riskini 3,2 kat artırdığı gösterilmiştir (33). Bu çalışmada yazarlar özellikle Lp(a) yüksekliği ile birlikte FV Leiden mutasyonunun varlığının trombozlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Venöz tromboz gelişen çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada 30 mg/dL'nin üzerindeki serum Lp(a) düzeylerinin trombozlu hastalarda sağlıklı çocuklara göre daha sık görüldüğü (% 42'e % 10.3) ve 30 mg/dL üzerindeki Lp(a) düzeylerinin tromboz riskini 7,2 kat artırdığı gösterilmiştir (34). Yazarlar, artmış Lp(a) düzeylerinin tromboz gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Altta yatan herhangi bir kronik hastalık olmadan kendiliğinden tromboz gelişen 0-18 yaş arasında 301 çocuk venöz tromboz olgusu ile yapılan diğer bir çalışmada Lp(a) düzeyi yüksekliğinin tüm hastalar içinde hastaların % 14,9'unda, yineleyen trombozu olmayan hastaların % 17,7'sinde, yineleyen trombozu olan hastaların da % 9,4'ünde görüldüğü bildirilmiştir (35). Çalışmamızda geçmiş yayınlarda da belirtildiği üzere serum Lp(a) düzeyi 30 mg/dL'den yüksek olan hastalar alınmıştır.

Bazı çalışmalarda tromboz ile ilgili olarak serum Lp(a) düzeyinin 50 mg/dL'den yüksek değerlerinin önemli olduğu bildirilmiştir (36). Bununla ilişkili olarak inme nedeniyle izlenen hastalarda serum Lp(a) düzeylerinin 50 mg/dL'den yüksek olmasının serebral iskemi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (36). Bu düşünceyle Lp(a) düzeyi 50 mg/dL'den yüksek çocuklarda yapılan bir çalışmada tromboza yatkınlığa neden olan Lp(a) dışında diğer ek bir nedenin olduğu ve ailelerinde ebeveynlerinden birinin etkilendiği gösterilmiştir (37). Bu çalışmada arteriyel trombozların % 22'sinde, venöz trombozların da % 14'ünde Lp(a) yüksekliği saptandığı bildirilmiştir. Yazarlar yüksek Lp(a) düzeylerine sahip çocukların ailelerinde de tromboza eğilim olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda hastaların 7/17'sinde serum Lp(a) düzeyi 50 mg/dL'nin üzerinde olmasına karşın ailelerinde tromboza yatkınlık hiçbir hastada saptanmadı.

Serum Lp(a) düzeylerinin yüksekliği ile yenidoğan ve çocukluk çağındaki iskemik inme olayları, karın içi büyük venlerin trombozları, vena kava inferior trombozu, SVK ile ilişkili trombozlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (33-35,37-41). Buna karşın kateter ile ilişkili trombozların incelendiği bir çocukluk çağı çalışmasında Lp(a) yüksekliğinin tromboz oluşmasında anlamlı bir katkısı olmadığı saptanmıştır (38). Çalışmamızda da SVK uygulanan hastalarda gelişen trombozlar ile Lp(a) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, sistemik bir hastalık olarak tüm tromboz hastalarının uygun yöntemlerle sistemik olarak değerlendirilmesi gerektiğini, edinsel ve kalıtsal risk faktörlerinin trombozlu hastalarda sistematik olarak incelenmesinin gerektiğini vurgulamak isteriz. Başta SVK uygulanan hastalar üzere tüm tromboz hastalarında Lp(a) düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Monagle P, Andrew M. Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Pennsylvania: Saunders 2003; 1631-67.
2. Bauer KA. Inherited disorders of thrombosis and fibrinolysis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Pennsylvania: Saunders 2003; 1583-96.
3. Nowak-Gottl U, Duering C, Kempf-Bielack B, ve ark. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003 Sep-2004; 33(5-6):269-74.
4. Andrew M, David M, Adams M, ve ark.ları. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83(5):1251-7.
5. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, ve ark. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139(5):676-81.

6. Monagle P, Adams M, Mahoney M, ve ark. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47(6):763-6.
7. Oren H, Devecioglu O, Ertem M, ve ark. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21(7):573-83.
8. Carter C, Gent M. The epidemiology of venous thrombosis. In: Colman R, Hirsh J, Marder V, Salzman E, eds. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: JB Lippincott 1982: 805-19.
9. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, ve ark. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 3:S97-104.
10. Monagle P, Adams M, Mahoney M, ve ark. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47(6):763-6.
11. Alioglu B, Atac B, Baskin E, ve ark. Deep vein thrombosis in a child with down syndrome: a case study. *Turk J Hematol*. In press.
12. Segel GB, Francis CA. Anticoagulant proteins in childhood venous and arterial thrombosis: a review. *Blood Cells Mol Dis*. 2000 Oct;26(5):540-60. Review. Erratum in: *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27(4):781.
13. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*. 2000 Mar 1;95(5):1517-32.
14. Alioglu B, Ozyurek E, Tarcan A, ve ark. Heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17(6):495-8.
15. Alioglu B, Avci Z, Aytakin C, ve ark. Budd-Chiari syndrome in a child due to a membranous web of the inferior vena cava resolved by systemic and local recombinant tissue plasminogen activator treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17(3):209-12.
16. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(3):1004-8.
17. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330(8):517-22.
18. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, ve ark. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369(6475):64-7.
19. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, ve ark. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88(10):3698-703.
20. Frosst P, Blom HJ, Milos R, ve ark. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10(1):111-3.
21. Kluijtmans LA, Wendel U, Stevens EM, ve ark. Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Hum Genet* 1998; 6(3):257-65.
22. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania: Saunders 2003: 1835-64.
23. Akar N, Akar E, Akcay R, ve ark. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97(3):163-7.
24. De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S, ve ark. Prevalence of mild hyperhomocysteinemia and association with thrombotic genotypes (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 106(2):564-8.
25. Bauer KA. Inherited disorders of thrombosis and fibrinolysis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania: Saunders 2003. p. 1583-1596.
26. Serio B, Accardo S, Fasciolo D, ve ark. Lipoproteins, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:593-599.
27. Serio B, Accardo S, Cutolo M. Lipoprotein(a) and anticardiolipin antibodies as risk factors for thrombotic events in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1996; 23:1478-1479.
28. Örem A, Deger Ö, Memis Ö, ve ark. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombotic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:726-729.
29. Levy PJ, Cooper CF, Gonzalez MF. Massive lower extremity arterial thrombosis and acute hepatic insufficiency in a young adult with premature atherosclerosis associated with hyperlipoprotein(a)emia and antiphospholipid syndrome. *Angiology* 1995; 46:853-857.
30. LeBlanc K, Samuelsson J. Elevated plasma lipoprotein(a): a potential risk factor for thromboembolic complications in polycythemia vera. *Eur J Haematol* 1996; 57:257-258.
31. Fujita T, Saito E, Ohi H, ve ark. Lipoprotein(a) predicts the risk of thrombotic complications in nephrotic syndrome. *Nephron* 1992; 61:122. Letter.
32. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantification of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120:1012-1015.
33. von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, ve ark. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000; 96(10):3364-8.
34. Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, ve ark. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999; 100(7):743-8.
35. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, ve ark. Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97:858-862.
36. Margaglione M, DiMinno G, Grandone E, ve ark. Plasma lipoprotein(a) levels in subjects attending a metabolic ward. Discrimination between individuals with and without a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb*

- Vasc Biol 1996; 16(1):120-8.
37. Nowak-Gottl U, Debus O, Findeisen M, ve ark. Lipoprotein (a): its role in childhood thromboembolism. *Pediatrics* 1997; 99(6):E11.
  38. Nowak-Gottl U, Dubbers A, Kececioglu D, ve ark. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* 1997; 131(4):608-12.
  39. Heller C, Schobess R, Kurnik K, ve ark. for the Childhood Thrombophilia Study Group. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. *British Journal of Haematology* 2000; 111:534.
  40. Münchow N, Kosch A, Schobess R, ve ark. Role of genetic prothrombotic risk factors in childhood caval vein thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158:109-112.
  41. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, ve ark. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94(11):3678-82.

# Pediyatrik Olgularda Kök Hücre Nakli Türkiye Deneyimi

TPHD\* KİT Çalışma Grubu Adına  
Savaş KANSOY \*\*

\* Serap Aksoylar, Sema Anak, Hülya Bilgen, Gündüz Gedikoğlu, Volkan Hazar, Aydan İkinciogulları, Mehmet Ertem, Savaş Kansoy, Ülker Koçak, Vedat Köseoğlu, Alphan Küpesiz, Emin Kürekçi, Haldun Öniz, Atila Tanyeli, Nurdan Taçyıldız, İlhan Tezcan, Duygu Uçkan, Akif Yeşilipek, Mualla Çetin, Haldun Öniz, Hale Ören, Gülyüz Öztürk ve Emel Ünal.

Ülkemizde, pediyatrik kemik iliği kök hücre transplantasyon (KİT) merkezlerinin kurulması 1988 yılından sonra gerçekleşmeye başlamış olup, halen dokuzu aktif olarak çalışan 11 pediyatrik KİT merkezi faaliyet göstermektedir (Tablo 1).

Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çatısı içinde oluşturulan “Pediyatrik KİT Çalışma Gurubu”, 2000 yılından itibaren yaptığı düzenli toplantılar sonunda pediyatrik hastalıklardaki KİT endikasyonlarını belirlemiş olup, TPHD ve Türk Pediyatrik Onkoloji Gurubu (TPOG) ’nun internet siteleri aracılığı ile hematoloji, onkoloji ve pediatri uzmanlarına sunmuştur. Ayrıca, hazırlama rejimleri, graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksi ve tedavisi, CMV enfeksiyonlarında genel yaklaşım, transplant sonrası aşılama programı gibi konularda standardizasyon sağlanması için gerekli çalışmalar da büyük ölçüde tamamlanmıştır (1).

Ülkemizde yapılan tüm pediyatrik transplantasyon verilerinin 2006 yılında kayıt altına alınmaya başlamasından sonra 2007 yılında “online erişimli veritabanı” na geçilmiştir. Geliştirilen yazılım ile birlikte transplant merkezleri, kendilerine ait verilerin kayıt edilmesi, güncellenmesi ve istatistik değerlendirmelerini yapabilmektedir. Ayrıca, bu veri kayıtlarının, “European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry” kayıt sistemine tam uyarlanmış hale getirilmesi için gerekli çalışmalar başlatılmıştır (2). Transplant merkezleri içinde iki merkez “EBMT akreditasyonu” olarak akraba dışı nakiller için tarama ve transplantasyon çalışmalarını sürdürmektedir.

Şubat 2008 itibari ile yapılan veri analizlerine göre, bugüne kadar kayıtlı olan 1082 transplant (TX) içinde % 81.5 allojenik, % 18.5 otolog transplant yapıldığı görülmektedir.

Hastalar, ortalama 7.65±5.0 yaş, ortanca 7.25 yaş (1 ay-22 yaş) gibi bir dağılım göstermektedir. Kız ve erkek oranları sırasıyla % 39.0 ve % 61.0’dır.

Yıllara göre dağılıma bakıldığında, son yıllarda total transplant sayıları ile birlikte (Allojeneik transplantasyon) sayılarının da giderek arttığı, 2007 yılı sonunda toplamda yıllık 147 gibi bir rakama ulaşıldığı görülmektedir. Ülkemizde bugüne kadar yapılmış pediyatrik transplantların yaklaşık yarısının son dört yılda gerçekleştirilmiş olması da dikkati çekmektedir (Grafik 1).

Erişkin yaş gurubuna göre çok farklı hastalık dağılımı gösteren pediyatrik transplant olgu-

---

\* Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği  
\*\* EÜ Pediyatrik KİT Ünitesi, Prof. Dr.

**Tablo 1. Pediyatrik KİT merkezleri.**

	Olgu Sayısı
1. Akdeniz ÜTF*	208
2. Ankara ÜTF	120
3. Çukurova ÜTF	57
4. Ege ÜTF *	100
5. Gülhane ATA	38
6. Gazi ÜTF	8
7. Hacettepe ÜTF	219
8. İstanbul ÜTF	44
9. BLÇV- İÜTF	199
10. Tepecik EH	85
11. Dokuz Eylül	4
<b>Toplam</b>	<b>1082</b>

\* EBMT akreditasyonu, Şubat 2008

**Tablo 2. Transplant tanı dağılımı.**

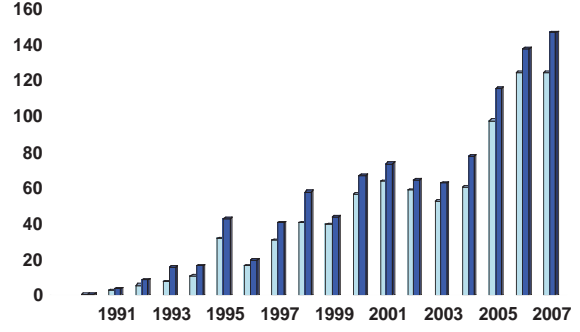
Non-maliyn Grup	Olgu	Maliyn Grup	Olgu
• Talas. Major	222	• AML	189
• SCID	89	• ALL	93
• Dğ. immun Yet	35	• KML	44
• Metabolik Hst	52	• NHL	19
• SAA	58	• Hodgkin H.	25
• Fanconi AA	82	• Nöroblastoma	69
• Diğer	58	• Diğer	81
<b>Toplam</b>	<b>596</b>	<b>Toplam</b>	<b>520</b>

**Tablo 3. İmmünyetmezlik dağılımı.**

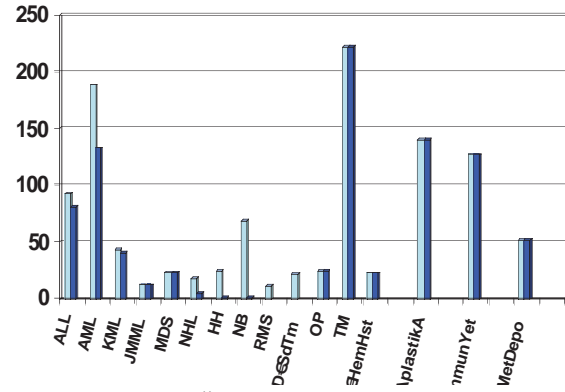
Tanı	Sayı
SCID	89
Wiskott Aldrich S.	9
Omenn Sendr.	5
CD3 eks	4
Griselli Sendr.	11
Hiper IgM	2
Kr.Granülomatöz Hst	1
Diğer	3
<b>Topla</b>	<b>124</b>

larında, başta hemoglobinoopatiler, immünyetmezlikler, edinsel ve konjenital aplastik anemiler ile osteopetrozis gibi maliyn olmayan hastalıklar % 52.8'lik bir gurubu oluşturmaktadır. Bu gurupta, T.major 222 olgu, aplastik anemiler 141 olgu ve immün yetmezlikler 124 olgu ile ilk üçü oluştururken, metabolizma ve depo hastalıkları 52 olgu ile dikkati çekiyordu. Maliyn gurupta ise AML 189 olgu, ALL 93 olgu, KML 44 olgu olarak yer almaktadır (Tablo 2-4, Grafik 2).

Tüm gurubun yüzde 18.5'unu oluşturan olog nakillerde, nöroblastoma 69 olgu, AML 56 olgu, lenfomalar (Hodgkin Hastalığı dahil) 44 olgu ve diğer tümörler 28 olgu ile yerini almaktadır.

**Grafik 1. Allo ve tümTX yıllara göre dağılımı.****Tablo 4. Metabolik Hastalık dağılımı.**

Tanı	Sayı
Osteopetrozis	25
Adrenolökodistrofi	15
Metakromatik lökodistrofi	4
Alfa mannosidoz	1
Gaucher Hst.	1
Hurler Sendr.	2
Diğer	4
<b>Toplam</b>	<b>52</b>

**Grafik 2. Tanı dağılımı (tüm ve allo).**

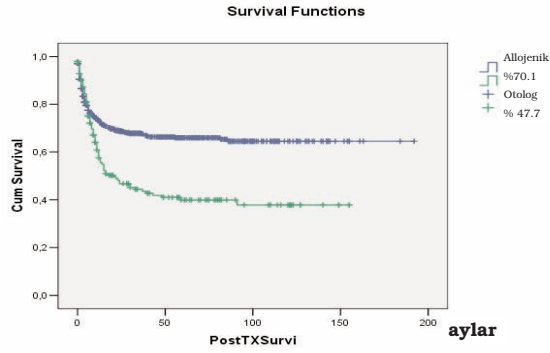


**Tablo 5. Kök hücre kaynağı.**

	Allo (n,%)	Oto (n,%)	Tüm (n,%)
Kİ	513 (59.2)	51 (25.5)	564 (53.1)
PKH	313 (35.6)	131 (65.5)	444 (41.9)
KK	20	-	20 (%1.9)
Kİ+KK	16	-	16
Kİ+PKH	3	11	14
PKH+KK	1	-	1

**Tablo 7. alloTX - Survi (ay).**

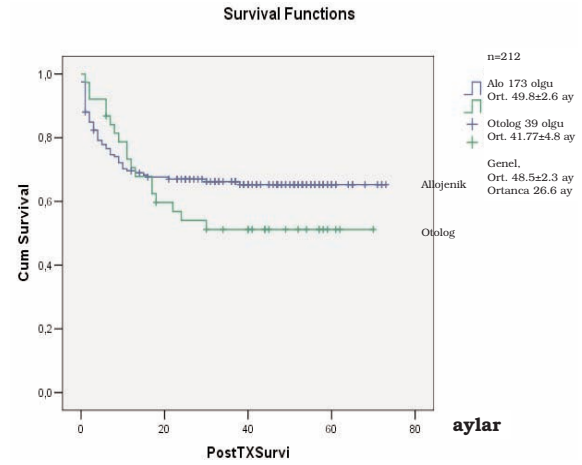
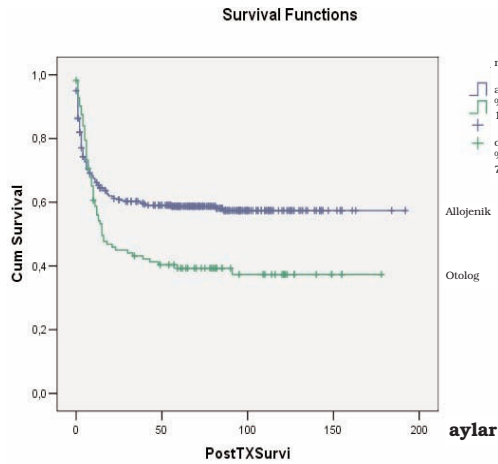
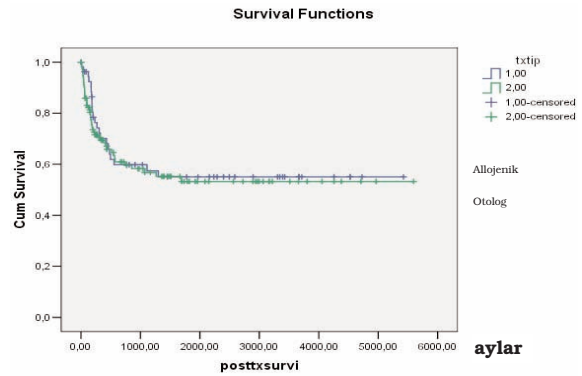
	(n=)	Ort. (ay)	Ortanca (ay)
ALL	81	65.4±7.5	82 (29-135)
AML	133	104.8±8.8	28 (4-114)
KML	37	85.2±8.8	37 (4-118)
MDS	24	43.8±7.7	21 (4-67)
T.Major	222	159.7±5.2	25 (7-184)
SAA	58	126.3±7.8	32 (5-152)
FAA	82	97.9±9.2	14 (10-161)
SCID	89	103.7±8.3	27 (4-154)
Dğ. İmm Yetm	35	57.9±8.8	-
Osteopetr.	25	65.2±11.2	22 (4-148)

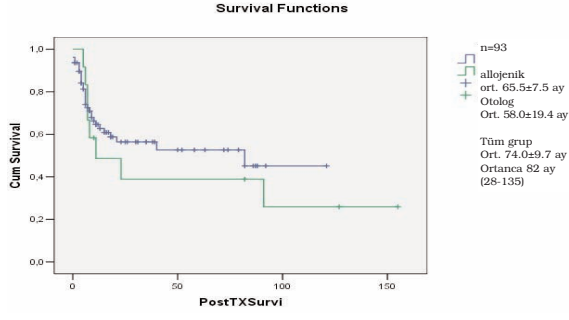
**Grafik 3. Tüm pediatrik olgularda survi. (Kaplan-Meier) n=1082****Tablo 6. AlloTX'da remisyon durumu.**

	Allo	Oto	Tüm
1. TR	156	73	229
2. TR	51	23	74
3. TR	12	3	15
Rem (-)	43	28	71 (%18.2)

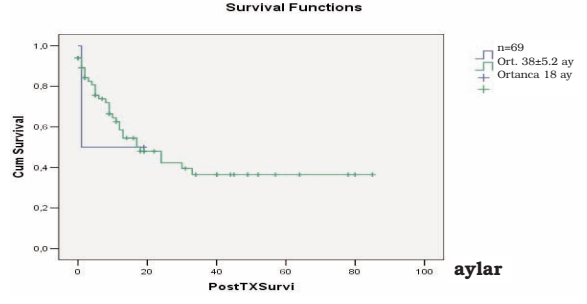
**Tablo 8. Tümsağkalm (1988-2008).**

alloTX:	% 70.1,	ort.	10.58±0.36 yıl
otolog:	% 47.7,	ort.	6.40±0.56 yıl
tüm:	% 65.7,	ort.	9.75±0.3 yıl

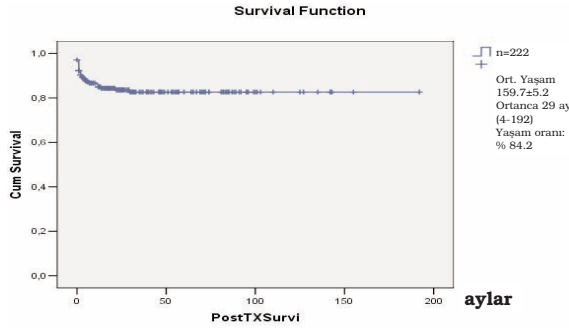
**Grafik 5. Ocak 2003-Aralık 2005 survi.****Grafik 4. 1990-2002 olgularında survi.****Grafik 6. AML'de survi (otolog ve allo).**



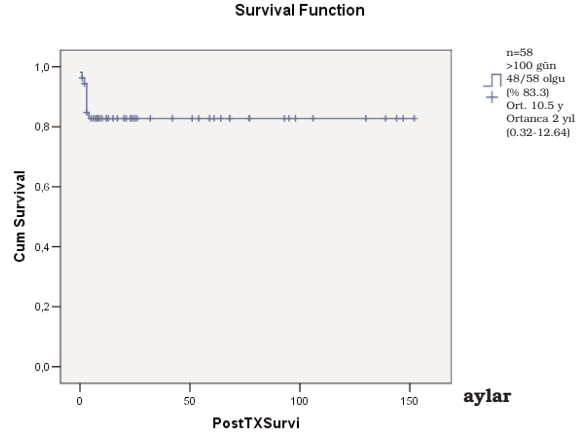
**Grafik 7. ALL'de survi (Kaplan-Meier).**



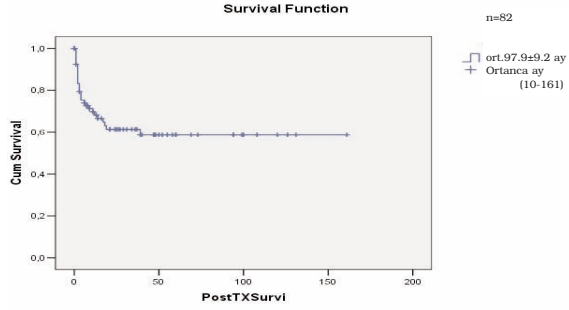
**Grafik 8. Nöroblastoma'da survi (Kaplan-Meier).**



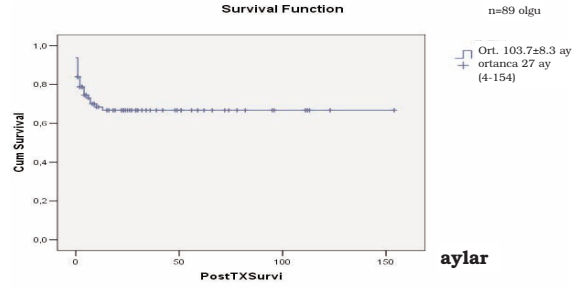
**Grafik 9. Talasemi major'da survi (Kaplan-Meier).**



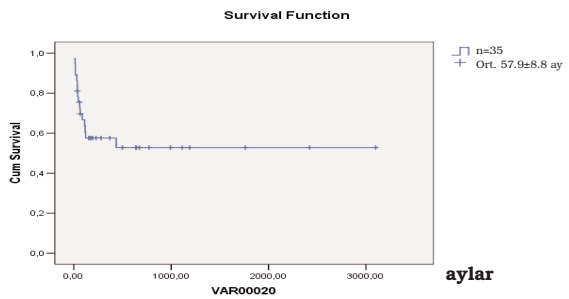
**Grafik 10. Ağır aplastik anemi'de survi.**



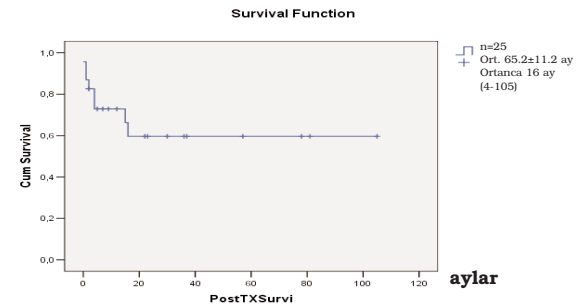
**Grafik 11. Fanconi Aplastik Anemi'de survi.**



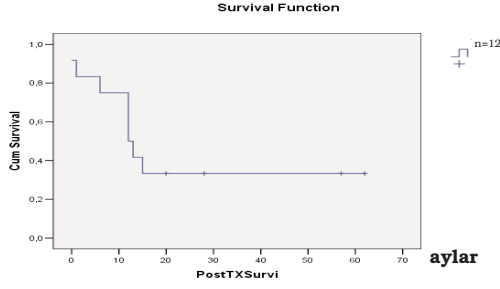
**Grafik 12. SCID'de survi n=89 olgu**



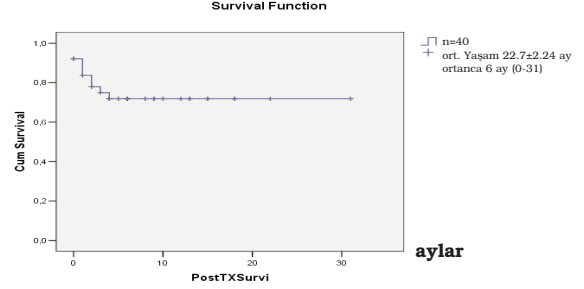
**Grafik 13. Diğer immun yetmezlikler.**



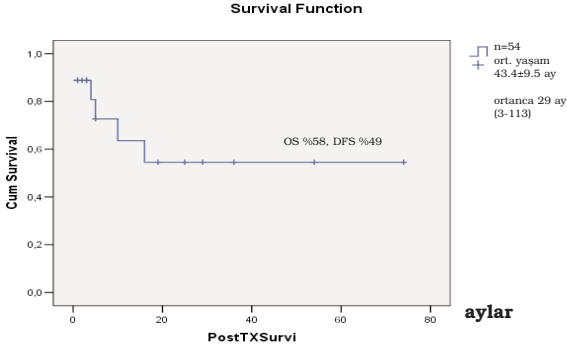
**Grafik 14. Osteopetrozis'de survi**



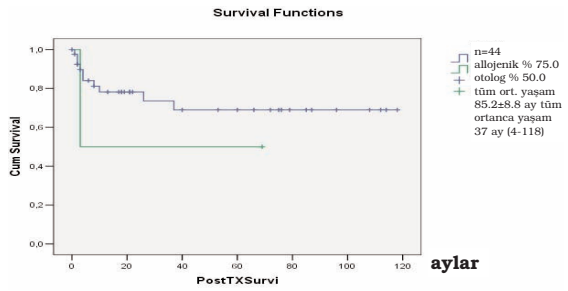
**Grafik 15. Rabdomyosarkom'da survi.**



**Grafik 16. Akraba dışı (MUD) olgular.**



**Grafik 17. Haploidentik nakiller'de survi.**



**Grafik 18. KML.**

Transplantlarda kök hücre kaynağı olarak en çok kemik iliği (% 53.1), daha sonra periferik kök hücre (% 41.9) ve kordon kanı (% 3.4) kullanılırken, çeşitli ürün kombinasyonlarına da başvurulduğu görülmektedir. Allojenik nakillerde hücre kaynağı olarak kemik iliği % 59.2 oranında, otolog nakillerde ise periferik kök hücre (PKH) % 65.5 oranında tercih edilmektedir. Erişkin yaş guruplarından farklı olarak çocukluk çağındaki nakillerde kemik iliği özellikle allojenik nakillerde eski yerini korumaktadır (Tablo 5).

Allojenik nakillerde donör olarak, çoğunlukla identik kardeşler (% 77.8) kullanılırken, anne ile baba, yakın akraba ve akraba dışı verici ile uygulamaların da önemli yer tuttuğu (% 22.2) anlaşılmaktadır. Allojenik nakillerde, HLA doku gurubu tam identik vericilerin oranı % 87.7 olup, 54 olguda haploidentik nakil ve 40 hastada da akraba dışı nakil gerçekleştirilmiştir. Haploidentik nakillerde hastalısız sağkalım % 49, tüm sağkalım % 58, ortalama yaşam 43.4±9.5 ay, ortanca değer ise 29 ay (3-113)'dir (Grafik 16). Son iki yıldır gerçekleştirilen akraba dışı nakillerde olguların % 75'i ortalama 22.7±2.2 aydır yaşamlarını sürdürmekte olup, ortanca değer 6 aydır (Grafik 15).

Maliyn hastalıklardaki nakillerde, birinci tam remisyondaki 229 olguya transplant uygulanırken, ikinci remisyondaki 74, üçüncü remisyondaki 15 ve remisyonda olmayan 71 olguya da TX uygulanmıştır. Bilindiği gibi, remisyon elde edilemeyen ve kemosensitif olmayan guruplarda transplant önerilmemektedir. Yapılmış nakillerin çoğunun daha çok transplant deneyiminin ilk yıllarında gerçekleştiği görülmektedir.

AlloTX'ler içinde 50 olguya iki, altı olguya ise üçüncü kez transplant yapılırken, otolog gurupta ise sadece 5 olguya ikinci kez transplant yapılmıştır.

Posttransplant yaşam oranlarına baktığımızda, maliyn guruptaki tüm olguların % 62.4'ünün

yaşamlarına olaysız devam ettikleri, % 2.3 olgunun ise izlemi terk ettiği görülmektedir. Bu hastaların % 76.0'sı primer hastalık nüksü olmadan yaşamlarına devam etmiş veya etmektedir. Tüm hastaların % 52.4'ünü oluşturan ve allojenik uygulamalar yapılan non-maliyn guruptakilerin ise % 75.0 oranında yaşamlarına devam ettiği ve özellikle immun yetmezlik gurubunda olmak üzere toplam 54 hastada haploidentik uygulamanın yer aldığı dikkati çekmektedir.

Talasemi major gurubunda 222 transplant içinde % 84.2 oranında transplant sonrası transfüzyonsuz yaşam devam etmektedir. Transplant sonrası talasemik rekonstitüsyon 39 hastada (% 18.9) görülmüştür. Retransplant yapılan 25 talasemi hastası içinde şu anda yaşayan 19 hastanın 16'sı transfüzyonsuz yaşam sürdürmektedir (Grafik 9).

Tüm hastalık guruplarının yaşam oranları, SPSS istatistik programı ile, Kaplan-Meier survival analizleri kullanılarak yapıldı. Grafik'lerde çeşitli hastalıkların özellikleri belirtilmektedir (Grafik 4-17).

Yaşam analizlerine göre, tüm allojenik gurup içinde postTX yaşam süreleri ortalama  $9.73 \pm 0.36$  yıl, otolog gurupta ise ortalama yaşam süresi ise  $6.48 \pm 0.56$  yıldır. Tüm gurupta PostTX yaşam, ortalama  $9.10 \pm 0.3$  yıldır. İlk 100 gündeki transplanta bağlı mortalite olarak tanımlayacağımız kayıplar, allojenik gurupta % 15.2, otolog gurupta % 12.9 olup, tüm gurupta ise % 14.7'dir (Grafik 3).

Bilindiği gibi, nöroblastomalar pediyatrik transplantlar içinde otolog nakillerden çok yarar gören bir solid tümör olarak ayrı bir öneme sahiptir. İleri evre hastalıkta sadece kemoradyoterapi ile 10 yıllık hastaliksız sağkalım % 10 kadardır. Otolog nakil yapılan İleri evre nöroblastomalı 69 olgumuzun 31'i halen izlenmekte olup, bunların 27'si (% 39.1) primer hastalık nüksü göstermeden yaşamlarına devam etmektedir ve olaysız ortalama yaşam  $3.2 \pm 0.4$ , ortalama 1.5 yıldır (Grafik 8).

Ayrıca, 189 olgu ile en büyük hasta guruplarından birini oluşturan AML'de gerçekleştirilen 56 otolog nakilin % 60'ı halen izlemde olup, ortalama yaşam süreleri  $8.65 \pm 3.08$ , ortalama 3.0 yıldır (Grafik 6).

Onbeş yıllık süreçte, Kaplan-Meier analizlerine göre allojenik nakillerde tüm sağkalım % 70.1, otolog nakillerde tüm sağkalım % 47.7, tüm gurupta ise % 65.7'dir (Grafik 3).

Yaşayan tüm hastaların % 76.0'ü posttransplant dönemde primer hastalık nüksü olmadan yaşamlarına devam etmektedir. Transplanta bağlı mortalite ve diğer nedenlere bağlı kayıplar da göz önüne alındığında bu sonuç daha da önemli olmaktadır.

Aralık 2002'den önce yapılan tüm transplantların 5 yıllık yaşamları değerlendirildiğinde, otolog 114, allojenik 384, toplam 518 olgunun yaşam analizlerinde, olguların % 53.1'inin yaşamına devam ettiği görüldü. Allotransplantlar % 60 sağkalım ve ortalama  $114.1 \pm 4.8$  ay, ototransplantlar % 40 sağkalım ve ortalama  $75 \pm 7.8$  ay yaşam sürelerine sahiptir (Grafik 4).

Ocak 2003 ve Aralık 2005 arasında yapılan daha yeni transplantlarda ise 2 yıllık ortalama yaşam, allojenik ve otolog gurupta sırasıyla,  $49.8 \pm 2.6$  ay,  $41.77 \pm 4.8$  ay iken, tüm gurupta  $48.5 \pm 2.3$  ay ve ortalama değer 26.6 ay idi (Grafik 5).

Sonuç olarak, ülkemizde 20 yıllık bir geçmiŐe sahip olan pediyatrik kemik iliği kök hücre transplantları bugün önemli sayılara ulaŐmıŐ olup, yaklaşık yarısının son dört yıldı yoęunlaŐtıęı görülmektedir. Transplant merkezlerinin sayıca, mevcut merkezlerin ise kapasitelerinin artması ve endikasyon yelpazesinin geniŐlemesi ile giderek çoğalan TX sayıları ile birlikte, önümüzdeki yılların değerlendirmeleri daha da anlamlı olacaktır. Transplantlar hakkında daha ayrıntılı bilgiye sahip olmak için halihazırdaki “online eriŐim”li veri kayıtlarının, EBMTR kayıt sistemine tam uyarlanmış hale getirilmesi için çalışmalar başlatılmıştır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Pediyatrik Hematoloji Derneği Kemik İliği Kök Hücre alıŐma Gurubu Aktiviteleri, 2000-2008.
2. Pediyatrik Hematoloji Derneği Kemik İliği Kök Hücre alıŐma Gurubu veri tabanı: [www.ulusalveritabani.com](http://www.ulusalveritabani.com), 2008.

# Wiskott-Aldrich Sendromunda Aorta Dilatasyonu ve Henoch-Schönlein Purpurası

Türkan PATIROĞLU\*, Yasemin ALTUNER TORUN\*\*, Mustafa ÖZTÜRK\*\*\*,  
Sebahat TÜLPAR\*\*\*\*, Aylin OKUR\*\*\*\*\*

## Wiskott-Aldrich Sendromunda Aorta Dilatasyonu ve Henoch-Schönlein Purpurası

Wiskott-Aldrich sendromu egzema, trombositopeni ve ilerleyici immün yetmezlik triadı ile karakterize X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Wiskott-Aldrich sendromunda vaskülit ve anevrizma oluşumu nadiren tanımlanmıştır. Sık görülmemesine rağmen Ig A nefropatisi ve bir vakada Henoch-Schönlein purpurasına bağlı böbrek tutulumu rapor edilmiştir. Bu yazıda Wiskott-Aldrich sendromu tanısı konulan aorta dilatasyonu ve Henoch-Schönlein purpurası gelişen 16 yaşında erkek hasta sunulmuştur. Bilgilerimize göre, Wiskott-Aldrich sendromunda aorta dilatasyonu ve Henoch-Schönlein purpurasının görüldüğü ilk vakadır.

**Anahtar kelimeler:** Aort Dilatasyonu, Henoch-Schönlein Purpura, Wiskott-Aldrich sendromu

## Aortic Dilatation and Henoch-Schönlein Purpura in Wiskott-Aldrich Syndrome

Wiskott-Aldrich syndrome is a rare X-linked disorder, comprising the triad eczema, thrombocytopenia and progressive immunodeficiency. Vasculitis and aneurysm formation are rarely described complications of Wiskott-Aldrich syndrome. Although it is not very common, renal involvement including Ig A nephropathy and one case with Henoch-Schönlein purpura were reported. We report the case of a 16-year-old boy with an established diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome, who developed aortic dilatation and Henoch-Schönlein purpura.

To our knowledge, this may be the first case report of a Henoch-Schönlein purpura and aortic dilatation in Wiskott-Aldrich syndrome.

**Key words:** Aortic Dilatation, Henoch-Schönlein Purpura, Wiskott-Aldrich Syndrome

---

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Uz. Dr.

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Prof. Dr.

\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uz. Dr.

\*\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Dr.

## GİRİŞ

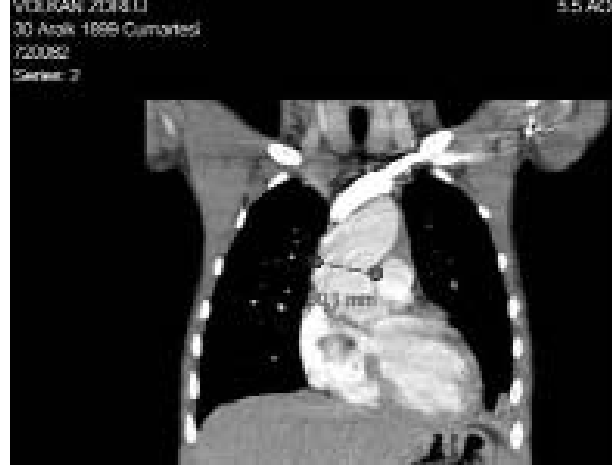
Wiskott-Aldrich sendromu (WAS) immün yetmezlik, trombositopeni ve egzema ile karakterize X'e bağlı resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır (1). WAS'lı hastaların % 40'ında otoimmün hastalıklar görülebilir ayrıca lenforetiküler malignite ihtimali de yüksektir. Vaskülit ve anevrizma oluşumu WAS'da nadir olmakla birlikte hayatı tehdit eden bir durumdur (1,2). Bu olgu WAS'da asendan aorta dilatasyonu ve Henoch-Schönlein purpurası (HSP) birlikteliğinin günümüze kadar görülmemesi nedeniyle sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Konjenital trombositopeni, düşük trombosit volümü, egzema ve immün yetmezlik nedeniyle WAS tanısı ile 10 yıldır takip edilen öksürük, bacaklarında döküntü, sağ ayak bileğinde şişlik ve ağrı yakınması ile başvuran 16 yaşında erkek hastanın öyküsünden 3 gündür sağda daha belirgin olmak üzere her iki ayak bileklerinde kırmızı, noktasal, basmakla solmayan döküntü, ağrı, şişlik ve ısı artışının olduğu, iki haftadır öksürdüğü ve balgam çıkardığı öğrenildi. Hastanın anne ve babası akraba değildi. Trombositopeni nedeni ile altı yaşında iken ölen



**Resim 1.** Olguda HSP'ye ait tipik purpurik döküntüler.



**Resim 2.** Olgudaki asendan aort dilatasyonunun BT'deki görünümü.



**Resim 3.** Olgunun deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit görünümü.

ve halen yaşıyan iki erkek kardeşi olan hastanın fizik muayenesinde alt ekstremitelerde diz altından itibaren basmakla solmayan purpurik lezyonları vardı (Resim 1). Sağ kulak zarında psödomembran vardı ve sol kulak zarı perforé idi. Karaciğer kosta kenarını 3 cm geçmekte idi.

Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 12.5 g/dl, lökosit sayısı 19100/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 23000/mm<sup>3</sup>, ortalama trombosit volümü (MPV) 4,3 fL, eritrosit sedimentasyon hızı 40 mm/st ve antinükleer antikor (ANA) testi pozitif, Anti-ds DNA negatif, C3:118 mg/dl (N:79-152) ve C4:22.3 mg/dl (N:16-38) idi. İmmünglobulinlerden (Ig) Ig M:30.8 (N:46-304), IgA: 575 (82-453) iken IgG ve IgE normal sınırlarda idi. Ekokardiografik incelemede asendan aorta çapı yaklaşık 4 cm, çıkan aorta anevrizmatik genişlikte ve EF % 71 idi. Toraks tomografisinde sol akciğer alt lobda peribronşial kalınlaşma ve bronşlarda dilatasyon izlendi. Belirgin subkarinal ve mediastinal lenfadenopatiler gözlemlendi. Asendan aorta en geniş yerinde 4 cm ölçüldü (Resim 2). Diğer aorta segmentleri normal genişlikte idi. Ayrıca yapısal bir anomali olarak günümüze kadar tanımlanmamış olan trakeal bronş görünümü mevcuttu. HSP düşünülen hastanın tanısı deri biyopsisi ile doğrulandı (Resim 3). HSP yönünden tedavi verilmesine gerek kalmadan hastalık kendini sınırlamıştır. Lenfadenopati ayırıcı tanısı için hastaya açık biyopsi yapılarak malignite ve tüberküloz ekarte edildi. Anevrizmatik aorta dilatasyonu için cerrahi düşünülmedi. Purpurik döküntüleri kaybolan hasta halen WAS açısından destek tedavisi (enfeksiyon ve egzema için lokal steroid tedavisi ile) takip edilmektedir. Kardeşi ile tam uyumlu olan hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılması için gerekli girişimler başlatılmıştır.

## TARTIŞMA

WAS bir milyon canlı erkek bebekten 4'ünde görülen, X'e bağlı resesif geçiş gösteren, konjenital trombositopeni (<70.000/mm<sup>3</sup>), küçük trombositler (MPV < 5 fL), egzema ve immün yetmezlik ile karakterize bir hastalıktır (1,2).

WAS'da otoimmün hemolitik anemi (% 14), vaskülitler (% 13), böbrek hastalıkları (% 12), geçici artrit (% 11), kronik artrit (% 10), HSP (% 5) en sık görülen otoimmün durumlardır. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalıkları, nötropeni, üveit, rekürren anjioödem, serebral vaskülit, dermatomiyozit, miyozit, otoimmün hepatit, piyoderma gangrenosum, eritema nodosum ve kardiyak vaskülit ile de birliktelik tanımlanmıştır. İlginç olarak otoimmün endokrinopatiler, sarkoidoz, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematosus bu hastalarda görülmez. Diğer vaskülitlerde olduğu gibi HSP'nin varlığında kanser gelişme riski artar ve WAS olan HSP'li hastaların % 38'inde malignensi gelişebilir (3-5). Etkilenen hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün hemolitik anemi, artrit, glomerulonefrit, lenfoma, lösemi ve beyin tümörleri sık görülür. WAS'ye bağlı olarak enfeksiyon (% 59), kanama (% 27) ve malignite (genellikle lenfoma) (% 12) nedeni ile ölümler olabilir (4). Hastamız sık akciğer enfeksiyonu geçirdiği için mediastinel lenf nodu çıkarılarak malignite ve tüberküloz ekarte edilmiştir.

İlk kez 1966 yılında Ter Bense (6) WAS'li hastalarda nefrotik sendrom tanımlamış fakat tabii olarak Blaese ve ark. (7) 14 WAS hastasının hiçbirinde renal tutulumu rastlamadıklarını belirtmişlerdir. Splitler ve ark. (1980) WAS olan 32 hastanın altısında nefropati bildirmişlerdir. Renal tutulumun spektrumu geniş olup membranoproliferasyon, mezangial proliferasyon, interstisyel nefrit ve IgA nefropatisi görülebilir. WAS'da değişik histolojik yapıda glomerulonefritler ve HSP nadiren tanımlanmıştır (8). Hastamızda HSP tanısı karakteristik klinik özellikler ve deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi ile konulmuş olup böbrek



biyopsisine gerek duyulmamıştır.

WAS'da vaskülit ve anevrizma oluşumu oldukça nadir ama hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Vaskülitin artan IgA ve IgE'nin damar duvarında depozit oluşturması ve enfeksiyona yatkınlık nedeniyle anormal immün reaksiyonlar sonucunda oluştuğu düşünülmektedir ve nadir olmasına rağmen kalp, karaciğer, böbrek, safra kesesi, mide, koroner, serebral orta ve küçük çaplı arterler tutulabilir. Aortanın tutulumu ise çok nadirdir. Günümüze kadar aorta tutulumu olan 4 hasta bildirilmiş olup bu hastalardan ikisinde asendan ve desandan torasik anevrizma tespit edilmiştir. Üçüncü hastada koroner arterit ve panarterit saptanmış ve fatal seyretmiş olup dördüncü hastada nekrotizan vaskulitin eşlik ettiği anevrizmal dilatasyon görülmüştür (1,4,9-11). Hastamızda görülen asendan aorta dilatasyonu için cerrahi düşünülmüdü. Trakeal bronş varlığının da sık enfeksiyona katkısı olduğu düşünülmektedir.

WAS'li hastaların takibinde vaskülit varlığında nadir olmasına rağmen fatal seyreden aorta dilatasyonu düşünülmeli ve diğer vaskülitler arasında HSP'ninde görülebileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Johnston SL, Unsworth DJ, Dwight JF, Kennedy CT. Wiskott-Aldrich syndrome, vasculitis and critical aortic dilatation. *Acta Paediatr* 2001; 90:1346-8.
2. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:446-53.
3. McCluggage WG, Armstrong DJ, Maxwell RJ, Ellis PK, McCluskey DR. Systemic vasculitis and aneurysm formation in the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Clin Pathol* 1999; 52:390-2.
4. Narayan P, Alwair H, Bryan AJ. Surgical resection of sequential thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3:346-8.
5. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003; 111:622-7.
6. Ter Bense RW, Stadlan EM, Krivit W. The development of malignancy in the course of the Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1966; 68:761-767.
7. Blaese RM, Srober W, Lewy AL, Waldman TA. Hypercatabolism of IgA, IgG, IgM and albumin in the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Clin Invest* 1971; 50:2331-2338.
8. Duzova A, Topaloglu R, Sanal O, Kilic S, Mazza C, Besbas N, Bakkaloglu A. Henoch-Schonlein purpura in Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:500-2.
9. Bernabeu E, Josa M, Nomdedeu B, et al. One-step surgical approach of a thoracic aortic aneurysm in Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1537-8.
10. Van Son J, O'Marcaigh AS, Edwards WD, Julsrud PR, Danielson GK. Successful resection of thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:685-7.
11. Filipovich AH, Krivit W, Kersey JH, Burke BA. Fatal arteritis as a complication of Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatrics* 1970; 95:742-4.

# Çocukluk Çağı Kanama Durumlarının Nadir Bir Nedeni: Munchausen Sendromu

Bülent ALİOĞLU\*, İnci ARIKAN\*\*, Nursel KARA\*\*\*, Ülkü TIRAŞ\*\*\*\*,  
İlknur BOSTANCI\*\*, Yıldız DALLAR\*\*\*\*\*

## Çocukluk Çağı Kanama Durumlarının Nadir Bir Nedeni: Munchausen Sendromu

Munchausen sendromu çocuk istismarının ciddi bir şeklidir. Bu yazıda ağız içinde kanama, vücudunun çeşitli yerlerinde morluklar nedeniyle hastanemiz çocuk kliniğine başvuran ve kanama diyatezi şüphesiyle yatırılan ve Munchausen sendromu tanısı alan adolesan bir kız hasta sunulmuştur. On beş yaşındaki olgumuz kanama diyatezi etiyolojisi araştırılmak üzere yatırıldığında anamnezin dikkatli bir şekilde alınması, ekimoz yerlerinin sadece el ile ulaşılabilen yerlerde olması ve diğer bölgelerde bulunmaması ve hastanın yatışı sırasında hasta ile annesinin davranışlarının çok yakın izlenmesi nedeniyle Munchausen sendromu olarak değerlendirilmiştir. Geçmiş dönemde çok sayıda hastaneye yatış öyküsü olan, nedeni saptanamayan çeşitli yakınma ve bulgular ile başvuran, uygun tedaviye karşın yakınma ve belirtileri devam eden, sürekli değişen yakınma ve belirtileri olan hastalarda Munchausen sendromu tanısının düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Munchausen sendromu

## Munchausen Syndrome: a Rare Cause of Hemorrhage in Childhood

Munchausen syndrome is a serious form of child abuse. In this article, an adolescent girl who consulted our hospital because of bleeding in her mouth and the ecchymosis on various parts of her body and diagnosed as Munchausen syndrome, is presented. This fifteen year old girl is considered as Munchausen syndrome because of her history during her hospitalization for analyzing the hemorrhagic diathesis etiology and the ecchymosis being only in regions that she could reach. We would like to emphasize that Munchausen syndrome should be considered for the patients who have repeated hospitalization stories in their past terms, or consulted for various complaints which could not be identified or not responded the appropriate treatments.

**Key words:** Munchausen syndrome

\* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı ve Çocuk Hematoloji Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji Bölümü, Uz. Dr.

\*\* Doçent Doktor, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şef Yrd. Doç. Dr.

\*\*\* Asistan Doktor, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Asist. Dr.

\*\*\*\* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şef Yrd. Uz. Dr.

\*\*\*\*\* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi., Doç. Dr.

## GİRİŞ

Munchausen sendromu (MS), hastalık belirti ve bulgularının ebeveyn tarafından oluşturulduğu çocuk tacizinin ciddi bir formudur. Munchausen sendromu yapay olarak oluşturulan hastalıkların % 10'undan azını oluşturur (1). Genellikle ilk 8 yaşta ve en sık olarak 4 yaş altında görülür (2,3) ve bir yaş altında yıllık insidansı 2,8/10 000'dir (4).

Bu yazıda ağız içinde kanama, vücudunun çeşitli yerlerinde morluklar nedeniyle hastanemiz çocuk kliniğine başvuran ve kanama diyatezi şüphesiyle yatırılan ve Munchausen sendromu tanısı alan bir adolesan kız hasta sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

15 yaşında adolesan kız hasta vücudunda, kollar ve bacaklarında morluk ve ağız içi kanama yakınmaları ile hastanemiz çocuk kliniği acil polikliniğine başvurdu. Hastanın yaklaşık 2 yıldır mevcut yakınmalarının olduğu ve son bir aydır bu yakınmalarının arttığı öğrenilerek, kanamaya eğilim etiyolojisi araştırılmak üzere kliniğimize yatırıldı.

Öyküde daha önce çeşitli nedenlerden dolayı 4 kez hastaneye yatırıldığı öğrenildi. Birinci yatışında yaygın eklem ağrıları ile başvurduğu, fizik muayenesinde özellikle büyük eklemlerde olmak üzere yaygın eklem ağrıları olduğu, buna karşın artrit bulguları olmadığı ve akut eklem romatizması ön tanısı ile yatırıldığı öğrenildi. Artralji etiyolojisi nedeniyle yapılan laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin (Hb): 11,6 g/dL; hematokrit (Htc): 35,5 %; beyaz küre sayısı (BKS):  $9,9 \times 10^9/L$ ; trombosit sayısı:  $349 \times 10^9/L$  olduğu ve periferik kan yaymasında patoloji olmadığı öğrenildi. Bu dönemde yapılan sedimentasyon testi, C-reaktif protein, tam idrar tahlili, PPD testi, biyokimyasal testleri ve viral seroloji testlerinin (Epstein Barr virüs, parvovirüs B19, sitomegalovirüs, hepatit virüsleri A ve B), otoimmün testlerinin (romatoid faktör, anti-nükleer antikor, anti-çift sarmal DNA, antikardiyolipin antikor IgM, antikardiyolipin antikor IgG, lupus antikoagülanı), salmonella ve brusella testlerinin normal olduğu öğrenildi. Akut eklem romatizması ön tanısı nedeniyle yapılan elektrokardiyografi, kalp tele görüntüleme incelemesi, ekokardiyografi ve eklem grafilerinin normal olduğu öğrenildi. Yatışının 8. gününde göğüs ağrısı gelişmesi nedeniyle yapılan toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin normal olduğu öğrenildi. Yatışının 18. gününde mevcut bulgular ile Ailevi Akdeniz Ateşi düşünülerek kolşisin tedavisi başlandığı ve bu tedavi ile yakınmalarının tedavinin 7. gününde tamamen düzeldiği; buna karşın kolşisin bulantı kusma yan etkileri gelişmesi nedeniyle tedavinin 22. gününde tedavinin kesildiği öğrenildi. İzleminde Ailevi Akdeniz Ateşi mutasyonlarının ve dış eti biyopsi bulgularının normal olması ve klinik bulgularının Ailevi Akdeniz Ateşi ile uyumlu olmaması nedeniyle Ailevi Akdeniz Ateşi tanısından vazgeçildiği öğrenildi.

İlk başvurudan 5 ay sonraki ikinci yatışında baş dönmesi, baş ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile başvurduğu, fizik muayenesinde yaşa göre tansiyon değerlerinin +2 SD değerlerinin üstünde olması (sistolik, 144 mmHg; diyastolik, 90 mmHg) dışında patolojik bulgu saptanmadığı öğrenildi. Hipertansiyon etiyolojisi nedeniyle yapılan tetkiklerinde tam kan sayımı, periferik kan yayması, tam idrar tahlili, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri dahil tüm biyokimyasal testleri, tiroid fonksiyon testleri ve 24 saatlik idrar analizinin normal olduğu öğrenildi. Ayrıntılı göz muayenesi, ayrıntılı batın ultrasonografisi, renal arter Doppler ultrasonografik inceleme, beyin BT, beyin manyetik rezonans inceleme testleri ve kalp tele görüntüleme ve

ekokardiyografi inceleme testlerinin normal olduğu öğrenildi. 24 saatlik Holter arteriyel tansiyon inceleme testleri normal olan hastanın yatışının 7. gününde izleme alınarak taburcu edildiği öğrenildi.

İlk başvurudan 26 ay sonraki üçüncü yatışında nefes darlığı, göğüs ağrısı ve halsizlik şikayeti ile acil servise başvurduğu ve yapılan fizik muayenesinde solunum seslerinin alınamaması nedeniyle astım, sessiz akciğer ön tanıları ile yaklaşık 20 gün yatırıldığı ve akut astım tedavisini (ventolin nebul, steroid) takiben astım tedavisine devam edildiği, ancak izleminde kliniğinin astım ile uyumlu olmaması nedeniyle tedavinin 5. gününde tedavisinin kesildiği öğrenildi. Bu dönemde yapılan laboratuvar testleri [kreatinin fosfokinaz CPK), kreatinin fosfokinaz-miyokard bandı (CPK-MB), troponin, görüntüleme yöntemleri (akciğer grafisi), solunum fonksiyon testleri, akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi ve efor testlerinin normal olduğu öğrenildi.

İlk başvurudan 27 ay sonraki dördüncü yatışında nefes alamama ve göğüs ağrısı yakınmaları ile acil servisimize başvurduğu ve fizik muayenesinin normal olduğu öğrenildi. Laboratuvar testlerinin (CPK, CPK-MB ve troponin dahil), otoimmün testlerinin (romatoid faktör, anti-nükleer antikor, anti-çift sarmal DNA, antikardiyolipin antikor IgM, antikardiyolipin antikor IgG, lupus antikoagülanı), görüntüleme yöntemleri (akciğer grafisi), solunum fonksiyon testleri, akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve efor testlerinin normal olduğu öğrenildi. Soygeçmişini incelendiğinde aralarında akrabalık olmayan 34 yaşında anne ile 45 yaşında babanın ikinci çocuğu olduğu, ağabeyinin akciğer enfeksiyonu nedeniyle 6 aylıkken öldüğü, 6 ve 13 yaşında sağlıklı iki erkek kardeşi olduğu öğrenildi.

Başvuru anındaki fizik muayenesinde tüm ekstremitelerinde en büyüğü 6x5 cm olan 5-6 adet ekimoz olduğu (Resim 1), peteşi olmadığı, vücudunda iyileşmekte olan yara izleri olduğu, ağız içinin yoğun şekilde pıhtılı kanla dolu olduğu saptandı. Diğer sistem bulguları doğaldı. Ayrıntılı ağız ve boğaz muayenesi de normal bulundu.

Başvuru anındaki laboratuvar testleri: Tam kan sayımı (Hb: 13 g/dL, Hct:37 %, BKS:  $5.8 \times 10^9/L$ , trombosit sayısı:  $271 \times 10^9/L$ , ortalama eritrosit hacmi: 85,2 fl, eritrosit dağılım genişliği: % 13.9), periferik kan yayması ve rutin biyokimyasal testlerinin normal olduğu saptandı.



**Resim 1.**

Kanamaya eğilim nedeniyle yapılan testleri [protrombin zamanı (11,37 s; normal:10-12 s), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (32,8 s, normal: 28-40 s), in vitro kanama zamanı (kolajen-ADP: 98 s, normal: 80-150 s; kollajen–epinefrin: 123 s; normal: 80-150 s), fibrinojen (240 mg/dL, normal: 150-400 mg/dL), trombin zamanı (16 s, normal: 12-20 s), ristosetin ko-faktör (% 83, normal: % 50-120 %), vonWillebrand faktör (% 86,65, normal: % 50-150), faktör 8 (% 86,9, normal: % 50-150), faktör 9 (% 71,1, normal: % 50-150), faktör XI (% 83,7, normal: % 50-150), faktör 13 (+), d-dimer (101 µg/L, normal: 50-150 µg/L)] normal olarak saptandı.

Yatışının ilk gününde ağız içinde yoğun kanama gelişen hastanın izleminde bilinci kapandı. Nörolojik muayenesinde ağrılı uyarana cevabı olmayan hastanın diğer nörolojik muayenele-ri normaldi. Beyin kompüterize tomografisi, beyin manyetik rezonans manyetik inceleme tet-kikleri normaldi. İlaç zehirlenmesi olabileceği düşünülerek bakılan tarama testleri (kanda al-kaloid, barbitürat, salisilat, kolinesteraz) normal bulundu. Yatışının ikinci gününde hasta-nın bilinci açıldı.

Çeşitli yakınma ve bulgular ile hastanemize yatırılıp tetkik edilen hastanın ekimozlarının sa-dece ellerinin ulaşabildiği yerlerde olması, buna karşın sırt gibi ellerinin ulaşamadığı bölge-lerde olmaması; yoğun klinik gözlemimiz sırasında cebinde bir adet enjektörün bulunması ve kanama durumlarının sadece doktor vizitinden hemen öncesinde lavaboya gitmesini takiben görülmesi nedeniyle Munchausen sendromu olabileceği düşünüldü. Hasta halen son yatışın-dan sonraki altıncı ayda kliniğimiz ve çocuk psikiyatrisi departmanları tarafından sorunsuz bir şekilde izlenmektedir.

## **TARTIŞMA**

Munchausen sendromu, çocuk istismarının ciddi bir şeklidir. İlk kez 1951 yılında Asher ta-rafından hastane hastane dolaşıp hastalık öyküleri uyduran ve kendilerine gereksiz yere cer-rahi girişimler uygulanmasına razı bir grup hastayı belirtmek için kullanılmıştır (5). Asher yazısında, Rudolf Erich Raspe'nin yazdığı bir romanın baş kahramanı olan, 18. yüzyılda ya-şamış, abartılı yaşam öyküsü ve yalanları ile ün kazanmış, Baron Karl Fredrich Von Munc-hausen'in yaşam tarzından esinlenerek, her çeşit fiziksel hastalığın klinik görünümünü ser-gileyen, bu nedenle çok sayıda hastane başvurusu ve yatışı olan bir grup hastayı MS adıyla tanımlamıştır.

Munchausen by proxy sendromu ise çocuk istismarının özel bir formudur ve bu sendromda aile veya koruyucu, çocukta bir hastalık varmış gibi yapmakta ya da hastalık yaratmakta ve "hasta" çocuğu doktora götürmektedir. Sonuçta, tıbbi öykü, laboratuvar testleri veya hastalı-ğın gerçek nedeni değişmekte veya tıbbi tedavi nedeniyle yaralar oluşmaktadır.

Bozukluğun gerçek sıklık ve yaygınlık oranları belirli değildir. Sutherland ve Rodin (6) araş-tırmalarında psikiyatri konsültasyonlarında hastaların % 0.8'ine bu tanının konduğunu be-lirtmişlerdir. Bildirilen kurbanların yaşları birkaç hafta ile erişkin yaş arasında değişmekte-dir.

Hastalar çeşitli ilaç kullanımına bağlı olarak çeşitli organ sistemlerini ilgilendiren klinik tab-lolar ile başvurabilir. Yapılan bir araştırmada en çok kullanılan ilaçların antikonvülsanlar ve opiadlar (morfin türevleri) olduğu saptanmıştır (4). Hastalar, anjina, aritmi gibi kalp-damar sistemi; astım, akciğer enfeksiyonu gibi göğüs hastalıkları; ishal, kusma, karın ağrısı gibi

gastroenteroloji; tirotoksikoz, hipoglisemi, Cushing sendromu gibi endokrin; kronik baş ağrısı, nöbet ve kafa içi kanama gibi nöroloji; hiperemesis gravidarum, erken membran rüptürü gibi jinekolojik sistem belirti ve bulguları ile başvurulabilir.

On beş yaşındaki olgumuz kanama diyatezi etiyojisi araştırılmak üzere yatırıldığında anamnezin dikkatli bir şekilde alınması, ekimoz yerlerinin sadece el ile ulaşılabilen yerlerde olması ve diğer bölgelerde bulunmaması ve hastanın yatışı sırasında hasta ile annesinin davranışlarının çok yakın izlenmesi nedeniyle MS olarak değerlendirilmiştir. Geçmiş dönemde çok sayıda hastaneye yatış öyküsü olması, nedeni saptanamayan yakınma ve bulgular ile başvurması, uygun sağaltıma karşın çeşitli yakınma ve belirtiler ile başvurması, sürekli değişen yakınma ve belirtilerinin olması tanımızı destekler nitelikteydi. Literatür incelendiğinde geçmiş yayınlarda MS hastalarının çeşitli kanama belirti ve bulguları ile de başvurabileceği saptanmıştır (7). Hastaların heparin ve warfarin kullanımına bağlı kanama diatezi; kinitin kullanımına bağlı purpura (8,9), damar açma, kan verme ve gastrointestinal sistemden kanama yaptırmaya bağlı anemi (10); kemoterapotik ve alkilleyici kullanımına bağlı pansitopeni gibi hematolojik bulgularla başvurabildiği saptanmıştır. Ayrıca kanama yerlerinin değişken olduğu da belirtilmiştir. Üst solunum yolu kanaması (11), dış kulak yolu kanaması (12,13), hemoptizi (14-16), gastrointestinal sistem kanaması (17-18), hematüri (19), metroraji (20,21), vajinal kanama (22) gibi hastalık belirti ve bulguları ile başvurulabilir. Hatta literatürde bazen kanama diyatezi nedeniyle hemofili düşünülen hastalar da tanımlanmıştır (23).

Sonuç olarak, kanama diyatezi nedeniyle incelenen hastalarda anamnezin ve fizik muayenesinin dikkatli bir şekilde alınması, hasta yakınlarının da dikkatle incelenmesi gerektiğini vurgulamak isteriz. Geçmiş dönemde çok sayıda hastaneye yatış öyküsü olan, nedeni saptanamayan çeşitli yakınma ve bulgular ile başvuran, uygun sağaltıma karşın çeşitli yakınma ve belirtiler ile başvuran, sürekli değişen yakınma ve belirtileri olan hastalarda MS tanısının düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Reich P, Gottfried LA. Factitious disordes in a teaching hospital. *Am Intern Med* 1983; 99: 240-7.
2. Sheridan MS. The deceit continues: an updated literature review of Munchausen syndrome by Proxy. *Child Abuse Negl* 2003; 27:431-51.
3. Jones JG, Butler H, Hamilton B, Perdue JD, Stern HP, Eoody RC. Munchausen syndrome by Proxy. *Child Abuse Negl* 1986; 10:33-40.
4. McClure RJ, Davis PM, Meadow SR, Sibert JR. Epidemiology of Munchausen syndrome by Proxy, non-accidental poisoning, and non-accidental suffocation. *Arch Dis Child* 1996; 75:57-61.
5. Asher R: Munchausen's Syndrome. *Lancet* 1951; 1:339-341
6. Sutherland AJ, Rodin GM: Factitious disorders in a general hospital setting: clinical features and a review of the literature. *Psychosomatics* 1990; 31:392-99.
7. Zahner J, Schneider W. Munchausen syndrome in hematology: Case reports of three variants and review of the literature. *Ann Hematol* 1994; 68:303-306.
8. Abraham R, Whitehead S. Factitious quinine-induced thrombocytopenia. *Med J Aust* 1998; 168:19-20.
9. Babcock J, Hartman K, Pedersen A, Murphy M, Alving B. Rodenticide-induced coagulopathy in a young child. A case of Munchausen syndrome by proxy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15:126-30.
10. Haddad SA, Winer KK, Gupta A, Chakrabarti S, Noel P, Klein HG. A puzzling case of anemia. *Transfusion* 42 Issue 12 Page 1610-1613.
11. Kurlandsky L, Lukoff JY, Zinkham WH, Brody JP, Kessler RW. Munchausen Syndrome by Proxy: Definition of Factitious Bleeding in An Infant by 51Cr Labeling of Erythrocytes. *Pediatrics* 1979; 63:228-31.
12. Griffiths H, Cuddihy PJ, Marnane C. Bleeding ears: A case of Munchausen syndrome by proxy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57:245-7.
13. Bourchier D. Bleeding ears: Case report of Munchausen syndrome by proxy. *Aust Paediatr J* 1983; 19: 256-7.
14. Kokturk N, Ekim N, Aslan S, Kanbay A, Acar AT. A rare cause of hemoptysis: factitious disorder. *South Med J* 2006; 99:186-7.
15. Baktari JB, Tashkin DP, Small GW. Factitious hemoptysis. Adding to the differential diagnosis. *Chest* 1994; 105:943-5.

16. Bjornson CL, Kirk VG. Munchausen's syndrome presenting as hemoptysis in a 12-year-old girl. *Can Respir J* 2001; 8:439-42.
17. Ulinski T, Lhopital C, Cloppet H, Feit JP, Bourlon I, Morin D, Cochat P. Munchausen syndrome by proxy with massive proteinuria and gastrointestinal hemorrhage. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:798-800.
18. Sahin F, Kuruoğlu A, Işık AF, Karacan E, Beyazova U. Munchausen syndrome by proxy: A case report. *Turk J Pediatr* 2002; 44:334-8.
19. Chew BH, Pace KT, Honey RJ. Munchausen syndrome presenting as gross hematuria in two women. *Urology* 2002; 59:601.
20. Benassoulli P, Philippe HJ. Metrorrhagia during the third trimester disclosing Munchausen syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30:473-5.
21. Souid AK, Korins K, Keith D, Dubansky S, Sadowitz PD. Unexplained menorrhagia and hematuria: A case report of Munchausen's syndrome by proxy. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10:245-8.
22. Levavi H, Rabinerson D, Neri A. Self-inflicted vaginal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49:337-8.
23. Ayass M, Bussing R, Mehta P. Munchausen syndrome presenting as hemophilia: A convenient and economical "steal" of disease and treatment. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10:241-4.

## Tanınız nedir?

**Ayşegül ÜNÜVAR \***

**H.İ.Ç., 2 yaş 3 aylık, erkek hasta**

**Yakınma:** Ateş, halsizlik ve ara ara gelen öksürük

**Öykü:**

- Yirmi gün önce ateşi başlayan hastanın ateş düşürücü şurup ile ateş şikayetinin devam etmesi üzerine özel bir hastaneye götürülmüş. Fizik muayenede dalak büyüklüğü de saptanan hastaya intramusküler seftriakson, takiben amoksisilin-klavulonat tedavisi başlanmış. Bu tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hasta başka bir hastaneye başvurduğunda muayenede hepatosplenomegali ve hemogramında pansitopeni saptanması üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla yönlendirilmiş.
- İki yaşında suçiçeği geçirmiş.

**Soygeçmiş:** Anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği dışında özellik yok. Ailenin ilk ve tek çocuğu.

**Fizik Muayene (Patolojik Bulgular):** Ateş: 39°C, KTA:140/dk/R, genel durumu orta. Solukluğu mevcut. Kardiyak muayenede tüm odaklarda 1-2/6 sistolik üfürüm mevcut. Karaciğer kot altı 2 cm, dalak 3-4 cm palpabl.

**Laboratuvar:** Hgb:7.4 gr/dl, Hct:% 21.9, MCV:59.1 fL, MCH:18.5 pg, WBC:3500/mm<sup>3</sup>, PLT:34000/mm<sup>3</sup>, retikülosit:% 0.2 (direkt Coombs negatif). Periferik yaymada nötropenisi mevcut (900/mm<sup>3</sup>), atipik hücre görülmedi, eritrosit morfolojisinde hipokromi ve mikrositoz dışında özellik yok.

**Biokimya (patolojik bulgular):** AST:78 IU/L, ALT: 24 IU/L, LDH:1887 IU/L, trigliserid:223 mg/dl, albumin:3.2 gr/dl, CRP:234 mg/dl, ferritin:4668 ng/ml (demir:19 microg/dl, total demir bağlama kapasitesi:284 microg/dl), sedimentasyon:62 mm/saat. PT:15.8", aPTT:41.4", Fibrinojen:235 mg/dl (N).

**Batın ultrasonografisi:** Karaciğer boyutu artmış (119 mm), parenkim ekosu normal, dalak boyutu artmış (111mm), ekojenite normal.

**Kemik iliği aspirasyonu:** Hiposellüler, eritroid seride displazi mevcut, 1-2 adet hemofagositoz yapmış histiosit görüldü. Yabancı hücre infiltrasyonu yok.

Yüksek ateşi ve nötropenisi olan hastanın tüm kültürleri, viral serolojisi, Gruber-Widal, Wright testleri, IgG, IgA, IgM düzeyleri alınarak seftazidim+amikasin tedavisi başlandı. Ayrıca bazal kan örnekleri alındıktan sonra eritrosit transfüzyonu yapıldı. Tedaviye intravenöz immunglobulin (toplam doz 2 gr/kg olacak şekilde) de eklendi. Hemokültürü steril devam eden hastanın idrar ve boğaz kültürlerinde de üreme saptanmadı. İzleminde İVİG tedavisi ile

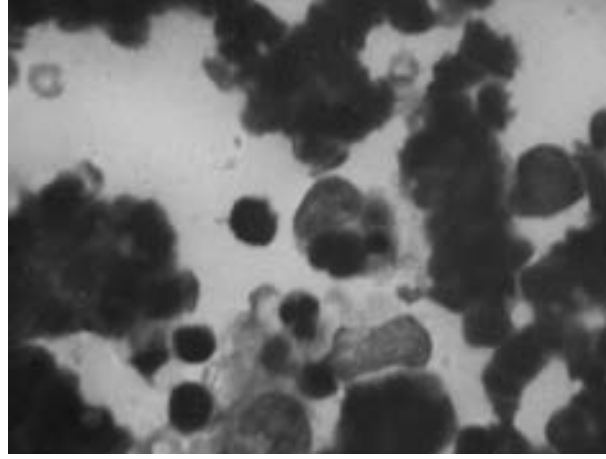
---

\* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji, Dr.



kısmi ateş kontrolü sağlanmışken, ateşlerinin yeniden yükselmesi (genellikle geceleri daha belirgin  $>39^{\circ}\text{C}$ ) üzerine (iki kez tekrarlanan kalın damla incelemesinde plasmodium trofozoiti de saptanmadı), antibiyotikleri meropenem+amikasin olacak şekilde değiştirildi. Ardından tedaviye teikoplanin de eklendi. İki kez trombosit transfüzyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu tekrar edildi (Bkz resim 1). Tüm kültürleri steril olan, viral serolojisinde bir özellik saptanmayan, iki kez çalışılan Gruber Widal, Wright testi negatif, anne baba arasında akraba evliliği, yakın izlenen ferritin değerlerinde giderek yükselme (28629 ng/ml), ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni, hipertrigliseridemisi ve kemik iliği aspirasyonu resimde görüldüğü gibi olan hastada:

1. Tanınız nedir?
2. Tedavi yaklaşımınız nasıl olmalıdır?



**Resim 1. Olgunun kemik iliği görünümü.**

# GEÇEN SAYININ “Tanınız nedir?” CEVABI

## JUVENİL MİYELOMONOSİTER LÖSEMİ

Tiraje CELKAN\*

İnsidans: Milyonda 1.2

Ortalama Tanı Yaşı: 1.8 yaş; olguların % 35'i bir yaş altı ve sadece % 4'ü beş yaş üstü.

Erkek/Kadın: 2/1

Nörofibromatozis: 200 kat artmış risk.  
JMML hastalarının % 15'i NF-1'li olgular  
Noonan sendromu ve Trizomi 8'de sık rastlanılır.

### Fizik Muayene Bulguları:

Egzema, cafe-au-lait lekeleri, makulopapüler döküntü,  
Lenfadenomegali  
Hepatosplenomegali  
Kanama  
Solunumsal şikayetler: Kronik taşipne, öksürük, hışıltı  
Ateş, enfeksiyon.

### Laboratuvar Bulguları

Hemogram:

Lökosit: >25000/mm<sup>3</sup>

Monositoz

Trombositoz

Periferik Kanda immatür miyelod hücreler, özellikle yonca şeklinde monosit öncüleri

Nuveli eritrositler

Kemik İliği:

Hiperselüler; myeloid seride artış, monosit sayısında artış, % 20'den az blast sayısı

Sitogenetik:

Monozomi 7: % 35-30

7q-: % 5

Normal karyotip: % 60

Diğer: % 5

---

\* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

Tanı Kriterleri

**Destekleyici Kriterler:**

Lenfadenomegali  
Hepatosplenomegali  
Solukluk  
Cilt döküntüleri  
Ateş

Laboratuvar Bulguları

Minimum Kriterler: Filedeliya kromozomunun negatif olması veya  
BCR/ABL translokasyonunun olmaması  
Lökosit sayısının 10.000'in üzerinde olması.

Kesin Tanı Kriterleri: Yaşa göre artmış Hemoglobin F düzeyi  
Periferik kanda immatür myeloid hücreler  
Beyaz kürenin 100.000'in üzerinde olması  
Klonal anomali  
Artmış GM-CSF duyarlılığı

## **Biyoloji**

Klonal bir hastalıktır.Pluripotent hematopoetik kök hücreden kaynaklanır. Bu hastalıktaki blastların özelliği ortama GM-CSF eklenmeden kültür ortamında bol miktarda granülosit ve makrofaj üretebilmeleridir. Blastlardan salınan IL-1,TNF ve GM-CSF'in ortamdaki hücrelerin kendiliğinden büyümesini sağlamaktadır. TNF hem normal hemopoezi inhibe eder, hem de JMML'ye özgün monosit ve makrofajların çoğalmasını indükler.

## **Ayırıcı Tanı:**

Kronik viral enfeksiyon; EBV, CMV, HHV6.

- 1) Kemik iliğinde hemofagositoz; viral enfeksiyon lehine
- 2) Viral antikor titresi
- 3) PCR virüs titresi
- 4) GM-CSF sensitivitesi tanıda değerli.

## **Prognoz**

Birkaç vakada spontan remisyon görülmüş. Blastik transformasyon % 15 hastada saptanır. Hastaların çoğu solunumsal nedenlerden kaybedilir; lösemik infiltrasyon, enfeksiyon nadi-ren preB lösemi gelişebilir.

Tanıda yüksek HbF düzeyi, 2 yaş üstü olma, ve 33000/mm<sup>3</sup>'in altında trombosit sayısı olumsuz prognoz gösterir.

## **Tedavi**

13-cis retinoik asit 3 mg/kg/gün

Kemoterapi:Yanıt düşük, yan etki fazla. Farnesil transferaz inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır.Ayrıca GM-CSF analoglarının ve GM-CSF/difteri füzyon proteinlerinin klinik kullanımını başlanmıştır.

Kök hücre nakli: Tek tedavi şansı. % 30 remisyon  
Enfeksiyonlardan korunma için IVIG.

## EDİTÖR'E MEKTUPLAR

### Vitamin B12 Eksikliği ve Uyku

Halûk YAVUZ\*

Sayın Editör;

Türk Çocuk Hematoloji Dergisinin eylül-2007 sayısındaki “Yenidoğan döneminde aşırı uyku nutrisyonel megaloblastik aneminin ilk bulgusu olabilir mi?” başlıklı yazıyı ilgi ile okudum (1). Vitamin B12 eksikliğinin(VBE) ülkemizin sağlık meselelerinden birisi olduğu, son yıllarda konuyla ilgili yayınların artmasından bellidir.

Bu vakaların, yenidoğan döneminde fazla uyuma gibi bir özellikleri olduğunun, ilk defa bildirildiğini sanıyorum. Konunun irdelenmesinde fayda görüyorum. Eğer bu özellik VBE'nin ilk bulgusu olarak alınırsa, diğer bulguların da erken ortaya çıkması ve hastaların daha erken getirilmesi beklenir. Halbuki tabloda hastaların beşine, 12. ay ve sonrasında teşhis koyulduğu görülmektedir ki, bu vakalarda belirtilerin geç başladığını akla getirmektedir. VBE olan çocukların çok uyuduğu, bazı yazılarda belirtilmiştir (2,3). Fakat bu vakaların özelliği; büyüme ve gelişmenin önceleri normal iken sonra yavaşlaması,daha sonra kazanılan yeteneklerin (oturma, gülme, etrafla ilgilenme gibi) kaybı ile birlikte, uyku halinin (letarji) başlamasıdır. Aşırı uyku bu sebeple ilerlemiş dönem bulgusu olarak düşünülebilir. Acaba ailelerin belirttiği “vakaların yenidoğan döneminde çok uyumaları”, hastalıktan ziyade, tabii bir durumun ifadesi olabilir mi? Bilindiği gibi bir aylık bebeklerde ortalama günlük uyku süresi 9-19 saat, gündüz uyku süresi 2-9 saattir (%2-%98 aralığında)(4).

Yazıdaki ilginç hususlardan birisi de vakalardan 10 unun annelerinin etyemez, birisinin ise vegan olmasıdır. Etyemez anne bebeklerinde VBE görülebileceği bilinen bir husustur. Fakat bu durumun çoğunlukla, etyemezlik kültürünün yaygın olduğu Hindistan'da, Batı ülkelerinde görüldüğü bilinmektedir. Ülkemizde rastlanan VBE'li bebeklerin ailelerinde sık rastlanan özellik ise bunların fakir olması, dolayısıyla Vitamin B-12 kaynağı olan hayvani gıdaları alamamalarıdır. (5) Bu durumu; Zengin ve arkadaşları (6), bildirdikleri yaşları 3-24 ay arasındaki 13 vakaları için “Bu bebeklerin anneleri,veganizmden habersiz olmalarına rağmen vegan perhiz yapıyorlardı. Çünkü fakirlikleri sebebiyle, hayvani gıda alamıyorlardı.” şeklinde ifade ediyor. Torun ve ark.'nın (1), vakaların sosyoekonomik seviyelerinin orta olduğunu belirtmesini, bölgede Hint kültüründen ziyade, girmek için çaba sarf ettiğimiz Avrupa Birliği kültürünün etkinliğinin artmasına ait bir gösterge olarak yorumluyorum. Bu durum ülkemizin sanayi öncülerinden olan Kayseri'nin, etyemezlik kültüründe de öncü olduğu kanısını uyandırıyor. Acaba bu durum Sayın Cumhurbaşkanımızın Avrupa Birliği ile ilgili olağanüstü çabalarının, kendi yöresindeki halkımız tarafından benimsenmesinin bir sonucu olabilir mi?

Kayseri'den bildirilen bu vakaların hepsinin tedavi ile düzelmesi ve son gelişimlerinin normal olarak ölçülmesi sevindirici bir husustur. Bazı kaynaklarda, ilk iyileşmenin son durumun iyi olacağı anlamına gelmeyebileceği vurgulandığı için (7,8), hastaların gelişmeleri açısından tabiki yararlı olabilir.

---

\* Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Yazıyla ilgili bir düzeltmenin de faydalı olacağını düşünüyorum. Tartışma kısmının 2. paragrafındaki “yenidoğanın vücut depolarında yaklaşık 25 mg vitamin B12 vardır, ilk ay süresince 0,4 mg/gün vitamin B12’ye ihtiyaç vardır” cümlesinde yazım hatası olabilir. Belirtilen rakamların birimi mg değil, µg’dır.

## **KAYNAKLAR**

1. Torun YA, Patiroğlu T, Karakükcü M, Özdemir MA. Yenidoğan döneminde aşırı uyku nutrisyonel megaloblastik aneminin ilk bulgusu olabilir mi? Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2007; 1:32-6.
2. Avcı Z, Turul T, Aysun S, Unal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamine (vitamin B12) deficiency. Pediatrics 2003; 112:684-6.
3. Yavuz H. Önlenebilir bir zeka geriliği sebebi: Bebeklerde vitamin B12 eksikliği. V. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi (20-23 Mayıs 2003, Adana) Kitabı, sayfa 129.
4. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics 2003; 111:302-7.
5. İnalhan M, Temel Ö, Özahi I ve ark. Çocukluk döneminde B12 vitamininin eksikliğine bağlı megaloblastik anemiler: 12 Olgu. XXXVI. Türk Pediatri Kongresi (29 Mayıs-2 Haziran 2000, İstanbul) Kitabı, Sayfa 207.
6. Zengin E, Sarper N, Çorapçıoğlu F. Nutritional infantile vitamin B-12 deficiency due to maternal vegan diet. XXXth. World Congress of International Society of Haematology (28 September-2 October 2005 İstanbul) Abstract Book, page 132.
7. Von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. Arch Dis Child 1997; 77:137-9.
8. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. J Pediatr 1992; 121:710-4.