

Türk Çocuk Hematoloji Dergisi

Yayın Kurulu/Editorial Board

Editör

Ömer Devecioğlu

Editör Yardımcıları

Tiraje Celkan
Duygu Uçkan Çetinkaya
Kaan Kavaklı
Türkan Patiroğlu

Sekreter

Ferhat Karakaş

TPHD YÖNETİM KURULU

Başkan: Sema Anak
II. Başkan: Sabri Kemahlı
G. Sekreter: Gülyüz Öztürk
Sayman: Gönül Aydoğan
Üye: Gülersu İrken
Üye: Mualla Çetin
Üye: M. Akif Yeşilipek

Sabri Acar
Leyla Ağaoğlu
Mehmet Nejat Akar
Saadet Akarsu
Recep Akdağ
Serap Aksoylar
Davut Albayrak
Canan Uçar Albayrak
Sema Anak
Ali Bülent Antmen
Yusuf Ziya Aral
Gönül Aydoğan
Hilmi Apak
Avni Atay
Yeşim Aydınok
Gönül Aydoğan
Can Balkan
Su Gülsün Berrak
Betül Biner
Özcan Bör
Duran Canatan
Cengiz Canpolat
Tiraje Celkan
Ümran Çalışkan
Mualla Çetin
Nazan Çetingül
Duygu Uçkun Çetinkaya
Ayhan Dağdemir
Ömer Devecioğlu
Feride Duru

Erol Erduran
Mehmet Ertem
Tunç Fışgın
Hüseyin Gülen
Fatma Gümrük
Ünsal Günay
Aytemiz Gürgey
Türkiz Gürsel
Gülersu İrken
Savaş Kansoy
Mehmet Kantar
Ceyda Karadeniz
Zeynep Karakaş
Kaan Kavaklı
Rejin Kebudi
Sabri Kemahlı
Yurdanur Kılınç
Tezer Kutluk
Emin Kürekcı
Ahmet Koç
Ülker Koçak
Adalet Meral
Lale Olcay
Nur Olgun
Ahmet Faik Öner
Hale Ören
Namık Yaşar Özbek
Okan Özcan
Mehmet Akif Özdemir
Ünsal Özgen

Hatice Emel Özyürek
Gülyüz Öztürk
Figen Pekün
Türkan Patiroğlu
Aziz Polat
Nazan Sarper
Betül Sevinir
Tansu Sipahi
Murat Soker
Lebriz Yüksel Soycan
İlgen Şaşmaz
Tülin Revüde Şaylı
Atilla Tanyeli
A Murat Tuncer
Bahattin Tunç
Hayri Bozkurt Toksoy
Canan Uçar
Leyla Zümrüt Uysal
Emel Ünal
Selma Ünal
Ayşegül Ünüvar
Canan Vergin
Nevin Yalman
Işın Yaprak
Neşe Yaralı
Nilgün Yarış
İdil Yenicesu
Mehmet Akif Yeşilipek
İnci Yıldız
Yıldız Yıldırım

İLETİŞİM ADRESLERİ

EDİTÖR

Prof. Dr. ÖMER DEVECİOĞLU - Dergi editörü
İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD.
Pediatrik Hematoloji/ Onkoloji BD.
34390 Şehremini/Çapa/İstanbul
Tel: (0212) 631 29 44
Fax: (0212) 631 29 44
E-Posta: odeveci@istanbul.edu.tr

TPHD OFİS

Türkocağı Cad. İstanbul Tabip Odası Binası
No: 17/6 PK 34134 Cağaloğlu/Eminönü/İstanbul
Tel: (0212) 519 64 19
Fax: (0212) 519 64 20
E-Posta: Tphdofis@yahoo.com
Web Adres: www.Tphd.org.tr

Sahibi

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin resmi yayın organı
Journal of Turkish Pediatric Hematology

3 ayda bir yayımlanır.

Hazırlık ve Baskı

Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 D.66/67 34349 Gayrettepe-İstanbul
Tel: 0 212 288 05 41 - 0 212 288 50 22 Fax: 0 212 211 61 85
İnternet: http://www.logos.com.tr e-mail: logos@logos.com.tr

YAZARLARA BİLGİ

“Çocuk Hematoloji” dergisi Türk Pediatrik Hematoloji Dergisinin resmi yayın organıdır. Çocuk kan ve kanser hastalıkları alanındaki araştırmaları, ilginç olguları ve davetli derlemeleri yayımlar. Derginin yayını dili Türkçedir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gereklidir. Sunulan yazı yayını kurulu tarafından belirlenen en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi yayını kuruluundur. Yayını kurulu hakem kurulu tarafından yayını koşullarına uygun bulunmayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek, biçimce düzenlemek ve düzeltmek ya da kısaltmak yetkisindedir. Yayını kurulu bilimsel açıdan yeterli görülen bir yazının yayınılanmasını etik nedenlerden dolayı reddedebilir.

Yazı kabul edildiği takdirde bütün baskı hakları (copyright) dergiyeye geçmiştir. İnsan denekleri üzerindeki çalışmalar 1975 Helsinki Bildirgesinin 1983’de düzenlenmiş şekline uygun olmalı, her denekten bilgilendirilmiş onay ve lokal Etik Kuruldan izin alınmış olmalıdır. Ayrıca çocuklarla ilgili çalışmalarda belirlenmiş kesin etik standartlar olmadığından yazarlar Arch Dis Child 1978; 54: 441-2’de bildirilen politikayı ve çalışmalarının hukuki yönü için Arch Dis Child 1978; 53: 443-6 ve Lancet 1977; 2: 754-5’de yayımlanan kriterleri benimsemiştir.

Yazını koşulları için “Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals” başlığı altında yayımlanan kuralları kabul edilmiştir.

Yazıların Hazırlanması

Yazıları orijinal ve 2 fotokopi olmak üzere 3 nüsha şeklinde gönderilmelidir. Beraberinde tüm yazı ve şekilleri içeren bir diskette de bulunmalıdır. Disket içeriğinin yazısı Times New Roman karakteriyle ve 10 punto büyüklüğüyle yazılmalıdır. Düzeltme istenen yazılarda, yazının düzeltilmiş halini içeren bir diskette de tekrar ayrıca gönderilmelidir. Derlemeler en fazla 10, araştırmalar ise 7 sayfa olmalı, olgu bildirimleri ise 5 sayfayı geçmemelidir.

Yazıları bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazıları standart dosya kağıdına daktilo veya bilgisayar ile, sayfanın sadece bir yüzüne olacak şekilde, iki aralıklı olarak yazılmalı, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üç santim boşluk bırakılmalıdır.

Yazıları, başlık sayfasından başlamak üzere ve sağ alt köşede olacak şekilde numaralandırılmalıdır.

Yazılarda bulunması gereken kısımlar şunlardır:

A) Araştırmalar için: 1-Başlık sayfası, 2-Türkçe özet, 3-İngilizce özet, 4-Giriş, 5-Gereç ve Yöntem, 6-Bulgular, 7-Tartışma, 8-Kaynaklar, 9-Tablolar, 10-Şekil ve Fotoğraflar

B) Olgu bildirimleri için: 1-Başlık sayfası, 2-Türkçe özet, 3-İngilizce özet, 4-Giriş, 5-Olgu bildirisi, 6-Tartışma, 7-Kaynaklar, 8-Tablolar, 9-Şekil ve Fotoğraflar.

Başlık sayfası: Çalışmanın adı Türkçe ve İngilizce, büyük harflerle olacak şekilde alt alta yazılmalıdır. Yazarların açık adı (küçük harf)-soyadı (büyük harf), ünvanları, çalıştıkları ku-

rum ve çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. Yazı ile ilgili bilgi (kongrede sunulmuş olması, herhangi bir kurum desteği, aldığı ödül vb) varsa belirtilmelidir. Yazılacak yazının posta adresi ile telefon, faks ve e-posta adresleri yazılmalıdır.

Özet: Başlık sayfasından sonra, ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en fazla 250 kelimeyi, olgu bildirimleri için 100 kelimeyi aşmayan bir özet bulunmalı; özeti amaç, gereç-yöntem, bulgular ve çıkarımlar alt başlıkları olmalıdır. Türkçe özeti altında aynı düzendeki İngilizce özet yer almalıdır. İngilizce özette “aim, methods, results, conclusion” alt başlıkları olmalıdır. Her yazıda özetlerin hemen altında Türkçe ve İngilizce 3-10 kelime arasında anahtar kelime verilmeli, anahtar kelimeler Index Medicus’un konu başlıklarına uygun olmalı ve ilk harflerine uygun alfabetik sıralanmalıdır.

Ana Metin: Giriş, gereç ve yöntem, bulgular ve tartışma bölümlerinden oluşur.

Varsa teşekkür yazısı, kaynaklardan önce konulmalıdır.

Olgu sunumları: 100 kelimeyi aşmayan bir Türkçe ve İngilizce özetten sonra, en az 3 kelimelik bir anahtar kelimeler kısmı içermelidir. Ana metin, olgu/ olgular, tartışma, kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır.

Şekil ve Fotoğraflar: Siyah-beyaz ve parlak kağıda basılmış olmalı ve ayrı bir zarf içinde herhangi bir kağıda yapıştırılmadan gönderilmelidir. Grafikler ve teknik resimler çini mürekkebi ile aydınlatılmış kağıda veya beyaz kağıda çizilmeli, ya da bilgisayarda yapılmalıdır. Şekil ve fotoğraflar da üç nüsha şeklinde gönderilmelidir. Her şeklin arkasına şeklin yönü, numarası ve ilk yazarın ismi kurşun kalemle yazılmalıdır. Şekillerin alt yazıları ayrı bir kağıda, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır.

Tablolar: Ayrı bir kağıda çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara (romen rakkamı ile) ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Kaynakların yazılışı:

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve numaralar parantez içinde olarak, cümle sonunda veya cümle içinde araştırmacı ismi varsa bu isimden hemen sonra yazılmalıdır.

Dergi isimleri Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır.

Yazar isimleri altı geçiyorsa, ilk üç isim yazılmalı ve sonunda Türkçe kaynaklarda “ve ark.”, yabancı dildeki kaynaklarda “et al” kelimeleri eklenmelidir.

Örnek: Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. Child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections. J Pediatr 1991; 119: 845-57.

Yazar verilmemişse kaynak aşağıdaki gibi yazılmalıdır.

Örnek: Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). BMJ 1981; 283: 628.

Kaynak kitap ise aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

Örnek: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology 3rd ed. Massachusetts: Blackwell, 2006: 13-25.

Kaynak kitap içinde bölüme ait ise aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

Örnek: Shahlaee AH, Arceci RJ. Histiocytic disorders In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). Pediatric Hematology third ed. Massachusetts:Blackwell , 2006: 340-60.

Kısaltmalar

Başlık ve özetle kısaltma kullanılmamalıdır. Metin içinde kısaltma ilk kez kullanıldığında önüne kelime veya kelimeler grubunun tümü açık olarak yazılmış bulunmalıdır.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ömer Devecioğlu

İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD.

Pediyatrik Hematoloji/Onkoloji BD.

34390 Şehremini/Çapa/İstanbul

Tel: (0212) 631 29 44

Fax: (0212) 631 29 44

E-Posta: odeveci@istanbul.edu.tr

Yazarlar için"Kontrol Listesi":

1) Tüm yazarların imzaladığı başvuru mektubu

2) Yazının 3 kopyası (başlık sayfasından itibaren numaralandırılmalıdır)

* Başlık sayfası (Çalışmanın Türkçe ve İngilizce adı, yazarların açık adı, ünvanları, çalıştıkları kurum ve çalışmanın yapıldığı kurum, yazışılacak yazarın posta adresi, telefon ve faks numarası, e-mail adresi)

* Türkçe ve İngilizce özet (anahtar kelimeleri ile birlikte)

* Giriş

* Gereç ve Yöntemler

* Bulgular

* Tartışma

* Kaynaklar

* Tablolar

* Şekil ve fotoğraflar

3) Yazıyı şekil ve tabloları ile birlikte içeren bir disket (disket üzerinde çalışmanın adı ve ilk yazarın adı bulunmalıdır).

Türk Çocuk Hematoloji Dergisi

İÇİNDEKİLER / 1

• Tam Kan Sayımının Değerlendirilmesi <i>Nazan SARPER</i>	7
• Kemik İliğinin Değerlendirilmesi <i>Emin KÜREKÇİ</i>	11
• Kanama Diyatez Testlerinin Yorumlanması <i>Tiraje CELKAN</i>	18
• Lenfadenomegaliye Yaklaşım <i>Betül SEVİNİR</i>	28
• Yenidoğan Anemileri ve Ayırıcı Tanısı <i>Zeynep KARAKAŞ</i>	32
• Çocukluk Döneminde Anemi ve Ayırıcı Tanısı <i>Zümrüt UYSAL</i>	40
• I. Olgu <i>Çetin TİMUR</i>	48
• II. Olgu <i>Canan VERGİN</i>	53

Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi üç ayda bir (yılda 4 sayı) olarak yayınlanır. Bu dergide yayımlanan yazıların telif hakları Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.'ye ait olup, yayıncının yazılı izni olmadan hiçbir şekilde tümü veya herhangi bir bölümü kopya edilemez, herhangi bir dilde tamamen veya kısmen yayımlanamaz.

Bu dergi **Acid Free (Alkali)** kağıda basılmaktadır. / This journal is printed on **Acid-Free** paper

EDİTÖRDEN

İlk sayının heyecanı içinde, ikinci sayımızı neredeyse editörden yazısı olmadan baskıya verecektik. Hatta baskı ekibi aynı yazıyı sıraya koymuştu bile. Ama iyi ki Tiraje var. Burada kendisine çok teşekkür ediyorum. İlk sayılarda ki katkısı çok fazla oldu. Yönetim Kurulumuzu da kutlamam lazım. Yanıma çok iyi bir ekip verdiler. Diğer editör yardımcılarımız Türkan hanım, Kaan, Duygu aynı heyecanı şimdiden bizlerle paylaşıyorlar. Üçüncü sayıda onların imzasını taşıyacak seçimleri şimdiden görür gibiyim.

Kurslar her zaman çok güzel olmuştur. Bazan çok iyi bildiğimizi zannettiğimiz çok klasik bir konuyu bile uzmanından dinlemek ne kadar keyifli bir olaydır. Onun için kurs konuşmalarını ikinci sayımızın içeriği olarak düşündük. Kongre düzenleme kurulu programı yaparken ne kadar yararlı konulara değinmiş. Keyifle okuyacağınızı ümi ediyorum.

Üçüncü sayımızdan itibaren şimdilik planladığımız şekilde bir derleme yazısı, dört araştırma yazısı, dört olgu sunumu planında çıkacağız. Kongre esnasında sanırım üçüncü ve dördüncü sayıların yazılarında gündeme gelmiş olacak.

Kapaktaki resmi Op. Dr. Bekir Tuğcu'dan aldık. Sema da çok güzel bir tanımlama yaptı. "Hayata tutunmak". Hani hastalarımız ilk tanımlarını aldıklarında bir sarsıntı geçirirlerde, ne yapacaklarını bilemezler ya. İşte belki o anda, en geçerli parola bu olsa gerek diye düşündüm. Sonra toparlanma, çok güçlü bir irade ve geçen günler ve aylar sonunda "Artık iyileştiniz. Tedavinizi kesiyoruz" sözleri ile yeniden" hayata dönmek". O küçük kuşta belki o dalın üzerinde kısa bir mola verip sonra yeniden hayata merhaba demiş olabilir.

Kongre sonrası Haziran ayında herbiriniz önemli toplantılara katılacaksınız. Ondan sonra ver elini iki ay yaz tatili. Bu dönemde hem dinlenmenizi, hemde yazılarınızı hazırlamanızı istiyorum. Üçüncü sayımızda buluşmak üzere hoşçakalın.

Prof. Dr. Ömer Devecioğlu

TAM KAN SAYIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof. Dr. Nazan SARPER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Kan sayımındaki normalden sapmalar primer hematolojik hastalıkların ve sistemik hastalıkların yansımasıdır. Kan sayımı ile birlikte periferik yaymanın incelenmesi tanıya yaklaşımda çok değerlidir. Otomatik kan sayıcılarından alınan sonuçlar değerlendirilirken öncelikle hasta yaşı, cinsiyeti ve o yaş ve cinsin normal değerleri bilinmelidir. Bundan sonra hangi hücre serisinin veya serilerinin etkilendiği belirlenmelidir. İki veya daha fazla hücre serisinin etkilenmesi, aplastik anemi, osteopetrozis, lösemi, megaloblastik anemi, myelodisplastik sendrom, gibi kemik iliğindeki yetersizlik, infiltrasyon veya etkin olmayan eritropoezi; Evans sendromu (otoimmün anemi ve trombositopeni) gibi immün nedenli yıkımları, hemofagositozu veya hipersplenizmi gösterebilir. Kemik iliğinde blast artışı olmasına karşın lösemilerde periferik kanda lokosit sayısının her zaman yüksek olmayacağı, hastaların normal hatta düşük lokosit sayısı ile başvurabileceği unutulmamalıdır.

Yenidoğan ve çocukluk çağına özgü kan sayımı değerleri:

Eritrositler:

Eritrositler ve hemoglobindeki farklı yaşlardaki fizyolojik değişiklikler bilinmeli, gereğinde hematoloji kitaplarındaki tablolardan yararlanılmalıdır. Sağlıklı yenidoğanlarda ilk 2 haftada ortalama Hb değeri 16,5-18,5 mg/dl dir. -2 standart sapma (olguların %95'ini kapsar) değeri 2 hafta sonunda 12,5 mg/dl'ye kadar düşmektedir. Hb nin 22 g/dl veya %65'i geçmesi polisitemi olarak adlandırılır. Büyük çocuklarda nadir olan primer polisitemide ise Hb %50 nin veya 17 g/dl nin üzerindedir.

Yenidoğanda eritrositler makrositerdir. Doğumdan ilk 2 hafta sonuna kadar ki dönemde ortalama MCV 108 fl den 96 fl ye düşmektedir. Aynı dönemde -2 standart sapma değerleri ise 98-86 fl dir. Prematürelere eritropoetik aktivitenin azlığı, yanı sıra eritropoetin düzeyinin düşüklüğü, eritrosit ömrünün kısalığı, sık alınan kan örnekleri, kilo alımı ile birlikte kan hacmindeki artışlar 2. ayda hemoglobinin 7 g/dl'ye kadar düşmesine neden olmaktadır. Bu durumda aneminin nedeninin araştırılmasına gerek yoktur. Transfüzyon kararı klinik bulgulara göre verilmelidir.

Yaşa göre normal hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri

Fizyolojik anemi sonucu 8-12. haftada miadında doğmuş sağlıklı bir bebekte hemoglobin değeri 9 g/dl'ye düşebilir. Anne karnındaki hipoksik ortam (oksijen saturasyonu %70) fetusta eritropoetin uyarısını, retikülosit yapımını arttırmakta bebek yüksek hemoglobin değeri ile doğmaktadır. Doğumla birlikte oksijen saturasyonunun %95'e çıkması eritropoetin düzeyinin düşmesine, eritropoez hızının azalmasına ve fizyolojik aneminin ortaya çıkmasına neden olur. Bu dönemde, doku oksijenlenmesinde azalma sınırına gelince tekrar eritropoetin yapı-

Yaş (yıl)	Hemoglobin (g/dl)		Hematokrit (%)		MCV (µ ³)	
	Ortalama	alt sınır	Ortalama	alt sınır	Ortalama	alt sınır
0,5-1,9	12,5	11,0	12,5	11,0	12,5	11,0
2-4	12,5	11,0	12,5	11,0	12,5	11,0
5-7	13,0	11,5	13,0	11,5	13,0	11,5
8-11	13,5	12,0	13,5	12,0	13,5	12,0
12-14						
Kadın	13,5	12,0	13,5	12,0	13,5	12,0
Erkek	14,0	12,5	14,0	12,5	14,0	12,5
15-17						
Kadın	14,0	12,0	14,0	12,0	14,0	12,0
Erkek	15,0	13,0	15,0	13,0	15,0	13,0
18-49						
Kadın	14,0	12,0	14,0	12,0	14,0	12,0
Erkek	16,0	14,0	16,0	14,0	16,0	14,0

mı başlar ve hemoglobin artışa geçer. Bu fizyolojik gerçeklerin dikkate alınmaması bebeklerin anemi etyolojisine yönelik gereksiz incelemelere ya da tedavilere maruz kalmasına neden olabilir.

Anemilerin ayırıcı tanısında MCV çok değerli bilgiler vermektedir. Yaşa uygun MCV değerlerinin bilinmesi bu nedenle önemlidir. Erişkinde MCV ortalama 90 fl, -2 standart sapma 80 fl iken süt çocuklarında 70 fl nin altındaki değerler mikrositer, 85 fl nin üstündeki değerler makrositer, 72-79 fl normositer olarak değerlendirilmelidir. 10 yaşa kadar çocuklarda MCV alt sınırı =70+yaş (yıl), üst sınır 6 aylıktan sonra MCV= 84+ 0,6 yaş (yıl) formülleriyle de yaklaşık olarak hesaplanır. (1).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) hücrelerin irili ufaklı mı, yoksa tekdüze bir büyüklüğe mi sahip olduğunu gösteren parametredir. Normal dağılım %11,5-14,5 arasındadır. RDW artışı periferik yaymadaki anizositoz varlığının göstergesidir. Demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi, talasemi major gibi hastalıklarda artmıştır.

Otomatik kan sayımın cihazlarının Hb, eritrosit sayısı, gibi ölçümlere dayanarak yaptığı hesaplamalar tanıda daha az kullanılır. Bunlar içinde MCHC'nin artışı sferositozu destekler.

Periferik yaymada, sferositler, hedef hücreler, orak hücreler, çekirdekli eritrositler ve polikromazi (hemoliz), makrovalositler (megaloblastik anemiler) savaş başlığı veya kırık yumurta şeklinde eritrositler (mikroanjiopati), bazofil noktalanmalar (ağır demir eksikliği anemisi, talasemi, 5'nüklotidaz eksikliği, kurşun zehirlenmesi) anemi, ayırıcı tanısında oldukça değerli bilgiler verir.

Anemi tanısında yararlanılan retikülosit sayımı otomatik sayıcılar veya manuel olarak kan damlasının krezil mavi boyası ile karıştırılarak bir süre nemli ortamda bekletilmesi, daha sonra lam üzerine yayılarak kurutulması ve mikroskopta sayılması yöntemleri ile gerçekleştirilir. Retikülositler üzerinde DNA artışı olan ağırsı yapıdaki mavi noktalanmalar görülür. Manuel sayım bu hücrelerin olgun eritrositlere oranlanması ile yapıldığından, anemik hastalarda sonucun milimetreküp kandaki eritrosit sayısı ile çarpılarak düzeltilmesi, yani retikülosit indeksinin (mutlak retikülosit sayısı) bulunması gerekir. Çünkü anemide bu düzeltme yapılmadığında, eritrosit sayısı az olduğundan, retikülositler artmış gibi değerlendirilir. Otomatik sayıcılar hem yüzde olarak hem de milimetreküpteki (mutlak:abzolut) retikülosit sayısını verirler.

Retikülosit indeksi: $\frac{\% \text{retikülosit} \times \text{hastanın eritrosit sayısı}}{100}$ normal 50 000-100 000/mm³

Retikülosit sayısı yenidoğanda ilk 3 günde %3 civarındayken daha sonra genellikle %1'i aşmaz. Retikülosit artışı hemolitik anemilerde veya kan kaybında görülür.

Lokositler:

Çekirdekli eritrositleri otomatik sayıcılar lokosit olarak değerlendirir. Periferik yaymada normoblastların lokositlere oranı belirlenerek otomatik sayıcının belirlediği lokosit sayısında düzeltme yapılabilir. Eritoblastozis fetalisteki kan tablosu buna iyi bir örnektir. Yenidoğan, süt çocukları ve çocuklarda enfeksiyona cevap olarak olgunlaşmamış granülositlerin artışı belirgindir. Lokosit sayısının 50000/mm³ üstüne çıkması lokomoid reaksiyon olarak tanımlanır. Lokopeni lokosit sayısının 4000/mm³ altında olmasıdır. Nötrofil sayısı belirlenirken periferik kandaki segmente (olgun) nötrofil sayısına olgunlaşmamış granülositler (bantlar) de dahil edilmelidir. Mutlak nötrofil sayısı (mm³ kandaki nötrofil sayısı) belirlenirken, periferik yaymada sayılan 100 lokositin içindeki segment ve bant şekillerinin toplamının oranı toplam lokosit sayısı ile çarpılmalıdır. İki hafta-1 yaşta 1000/mm³, daha sonraki yaşlarda 1500/mm³ altındaki nötrofil sayıları nötropeniyi gösterir. ANS nin $\leq 500/\text{mm}^3$ olması ağır, 500-1000/mm³ olması ılımlı, 1000-1500 olması hafif nötropeniyi gösterir ve nötropeninin ağırlığı kadar süresinin uzaması, örneğin 10 günü geçmesi ciddi enfeksiyonlara yol açar. Formülde sola kayma olarak değerlendirilen bant/nötrofil oranı yenidoğanda ilk gün 0,14 sonra 0,11 düzeyindedir ve sepsis tanısını destekleyen erken bir laboratuvar bulgusudur.

Periferik yaymada toksik granülasyon, ciddi enfeksiyonlarda nötrofil granüllerinin ince ve koyu bazofilik boyanması olarak tanımlanır. Enfeksiyonun diğer bulguları nötrofil sitoplazmalarındaki Döhle cismi denilen daha büyük granüller ve vakuolizasyonlardır.

Lokosit formülü yaşa özgü değişiklikler gösterir. Yenidoğanda ilk birkaç gün lokositlerin %60-68'ini nötrofiller oluştururken, birinci haftanın sonlarından itibaren lenfosit hakimiyeti başlar ve dört yaş civarına kadar hakimiyet devam eder. Bu yaştan sonra nötrofiller lokositlerin %50-60'ını oluşturur.

Monositler tüm lokositlerin %4-9'unu oluşturur. Özellikle yenidoğanda 15-30 günlerde en yüksek oranlardadır.

Çocuklarda EBV başta olmak üzere CMV, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, toksoplazmozis gibi birçok viral enfeksiyon lenfositoya neden olur. Boğmaca, tuberküloz, sifiliz gibi enfeksiyonlar da lenfosit artışı yapabilir. Lenfosit artışı dışında periferik yaymada reaktif ya da atipik olarak adlandırılabilen lenfositlerdeki morfolojik değişiklikler de görülür ve lösemi gibi malinitelerle ayırıcı tanı gerekir. Şüpheli durumlarda klinik bulgular belli bir enfeksiyona yönlendirmiyorsa kemik iliği aspirasyonu ile lösemi ekarte edilir. Özellikle viral enfeksiyonlarda görülen reaktif lenfositler normal lenfositlerden genellikle daha büyük, daha amorf, sitoplazmaları açık mavi ve şeffaf görünümde bazen seyrek kırmızı granül içeren tarzda olabilir ve hafif trombositopeni de eşlik edebilir.

Normal eozinofil oranı yenidoğan ve çocukluk döneminde toplam lokositlerin %5'ini ve 400/mm³ sayısını geçmez. Astım, alerji, ekzema, parazit enfeksiyonları, Hodgkin hastalığı, idyopatik hipereozinofilik sendrom ve primer klonal eozinofili artışı olarak eozinofilik lösemi

eozinofili nedenleridir.

Trombositler:

Trombosit sayısı 150 000-400 000/mm³, hacmi ise 8,9±1,5 µm³tür. İmmün trombositopenik purpura gibi hastalıklardaki genç trombositler daha iridir. Trombositlerin 1/3'ü dalakta geri kalanı kan dolaşımındadır. Yaşa göre trombosit sayısında değişiklik görülmez.

ITP dışında mukoz zarların kanaması ile giden Bernard-Soulier sendromu ve klinik hastalık belirtisi vermeyen May-Heglin anomalisi, trombosit harcanması ve dolayısıyla yeniden yapımına neden olan yaygın damar içi pıhtılaşma büyük trombositlerin görüldüğü başlıca hastalıklardır. Demir eksikliğinde ve erkek çocuklarda immün yetersizlik ve trombositopeni ile giden Wiskott-Aldrich sendromunda mikrotrombositler görülür. Trombositlerin küme yapma özelliği görülmek isteniyorsa periferik yaymanın, EDTA'lı tüpe konmamış kandan direk lama yayılarak hazırlanması gerekir.

Empedans, radyo dalgası ve optik saçılma yöntemleri ile çalışan otomatik kan sayım cihazları hematolojik hastalıkların tanısında çok yararlıdır. Kısa sürede her hücre serisi hakkında bilgi vermektedir. Ancak hücre morfolojisindeki değişiklikleri saptamak, periferik kana çıkmış çekirdekli eritrositi lokositten, reaktif lenfosit blasttan ayırmak hala periferik yaymanın bilen bir göz tarafından incelenmesini gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Herminston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. In: Vichinsky E, Walters M, Feusner J (ed) The Pediatric Clinics of North America. Philadelphia: W.B Saunders, 2002; Vol 49. number 5. 2002; 877-982.
2. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. SanDieho:Elsevier Academic Press 4.b asım 2005.

KEMİK İLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof. Dr. A. Emin KÜREKÇİ

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara*

Pek çok hematolojik hastalığın tanısı için kemik iliğinin değerlendirilmesine gereksinim duyulur. Kemik iliğinin muayenesi için iki farklı yöntemle elde edilen örnekler kullanılır: 1. Kemik iliği (Kİ) aspirasyonu: Elde edilen kemik iliği hücrelerinin morfolojik ve sayısal incelemelerine olanak sağlar ve her zaman yapılabilir; 2. Kemik iliği biyopsisi: kemik iliğinin hücre sayısı bakımından yeterliliği, enfeksiyonlar, fibrozis (megakaryoplastik lösemi, kronik myeloproliferatif hastalıklar) veya infiltratif (ör. “low-grade” lenfoma, myelodisplastik sendromlarda “abnormal localization of immature precursor cells (ALIP)” ve anormal megakaryositlerin varlığının araştırılması) hastalıklar açısından en uygun değerlendirmeye olanak sağlar. Alınan örneklerden yapılacak değerlendirmeler hastanın tedavi ve/veya yönetimi için temel görünüş de hangi hastanın bu yöntem gereksinim duyduğu konusunda kesin kurallar bulunmamaktadır. Hastalar elde edilen klinik ve laboratuvar bilgiler açısından bireysel olarak değerlendirilmeli ve kime Kİ aspirasyonu ve/veya biyopsisi yapılacağına kararı ondan sonra verilmelidir. Bununla birlikte, örneklerden hangi özel çalışmaların yapılacağı önceden belirlenerek örneklerin uygun ve yeterli miktarda alınması sağlanmalıdır. Kemik iliği incelemesine ait genel endikasyonlar Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. Kemik İliği Değerlendirmesinin Endikasyonları.

Periferik yaymada saptanan anormalliklerin nedenlerinin başka yöntemler ile aydınlatılamaması
Lösemi, myelodisplastik veya myeloproliferatif hastalıkların varlığından kuşkulanması
Başka testler aracılığı ile gösterilmeyen bazı seçilmiş enfeksiyon hastalıklarının değerlendirilmesi
Sebebi açıklanamayan ateş, metabolik kemik hastalığı, açıklanamayan splenomegali ve depo hastalıklarının değerlendirilmesi
Bazı tümörlere (Hodgkin vs.) sahip hastaların evrelemesi ve yönetimi
Başka bölgelerde yerleşmiş atipik lenforetiküler oluşumlara sahip hastaların değerlendirilmesi
Başlangıç tanısının beklenen seyrini göstermeyen hastaların değerlendirilmesi (ör. Tedaviye yanıt vermeyen immün trombositopenik purpura)
Lösemi veya diğer hematolenfoid tümörlerin tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi
Otolog kemik iliği nakli öncesi kemik iliği değerlendirilmesi
Potansiyel allojenik kök hücre vericisinin değerlendirilmesi (nadir)

Kemik iliği değerlendirmesinde hastanın yaşı mutlaka dikkate alınmalıdır. Çünkü, yenidoğan döneminden başlayarak kemik iliğinin hücresel zenginliği ve dağılımı yaşa göre bir değişim göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Yaşa göre kemik iliği hücrelerinin dağılımında oluşan değişiklikler.

	Yenidoğan	1 ay-1 yıl	1-4 yıl	4-12 yıl	Erişkin
Selülerite (%)	80-100	80-100	60-80	60-80	40-70
Nötrofilik seri (%)	60 (42-78)	33 (17-47)	50 (32-68)	52 (35-69)	57 (39-79)
Eozinofilik seri (%)	3 (1-5)	3 (1-5)	6 (2-10)	3 (1-5)	3 (1-5)
Lenfositler (%)	14 (3-25)	47 (34-63)	22 (8-36)	18 (12-28)	17 (10-24)
Eritrositik seri (%)	14 (2-28)	8 (2-16)	19 (11-27)	21 (11-31)	0 (10-30)
Myeloid/Eritroid oran	4.3	4.0	2.6	2.5	2.6

Bu bölümde, kemik iliği aspirasyonu ile alınan hücrelerin incelemesinde elde edilen verilerin hastalıklara göre değerlendirilmesinden bahsedilecektir.

1. Eritroid seri bozuklukları

Anemili hastalarda klinik, hematolojik ve diğer yardımcı laboratuvar değerlendirmelerden elde edilen sonuçlar genellikle tanıyı koydurur. Ancak, diğer serilerde anormallik, şüpheli aplazi veya kemik iliği infiltrasyonu şüphesi gibi anemi ile birlikte bulunması beklenmeyen komplikasyonları yaşayan hastalarda kemik iliğinin incelenmesi zorunluluğu vardır. Böyle durumlarda anemik hastaların kemik iliğinde eritropoezin ve demir durumunun değerlendirilmesi tanı koydurucu olabilmektedir. Anemili hastanın değerlendirmesinde aneminin patofizyolojik mekanizmasının saptanması çok önemlidir. Patofizyolojik alt gruplara göre aneminin değerlendirilmesine ait bulgular Tablo 3'de verilmektedir.

1a. Proliferasyon bozukluğu: Doğumsal (Fanconi anemisi, Diamond-Blackfan anemisi, Shwachman-Diamond sendromu vs.) ve edinsel anemiler (aplastik anemi, kemik iliğinin tümör hücreleri ile işgal edilmesi, enfeksiyon, radyasyon ve kemoterapi gibi nedenler ile kemik iliğinin baskılanması, böbrek yetmezliği) bu grup içerisinde yer alırlar. Bu hastalıklardan bazılarının kemik iliği bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3. Patofizyolojik alt gruplara göre aneminin hematolojik bulguları.

Mekanizma	Kan Bulguları	Kemik İliği Bulguları
Proliferasyon bozukluğu	Normokrom normositer anemi Retikülosit sayısında azalma	Eritroid seri hipoplastik (aplastik olabilir)
Çekirdek olgunlaşma bozukluğu	Makrositik anemi Diğer eritrosit anormallikleri Retikülosit sayısında azalma Nötrofil hipersegmentasyonu Diğer sitopeniler	Eritroid hiperplazi: inefektif hematopoez Çeşitli serilerde megaloblastik değişiklikler
Sitoplazmik olgunlaşma bozukluğu	Mikrositik anemi Diğer eritrosit anormallikleri Retikülosit sayısında azalma	Eritroid hiperplazi: inefektif eritropoez* görünümü
Eritrosit yaşamında kısalma	Eritrosit şekil anormallikleri (sferosit, parçalanmış eritrositler, orak hücreler vs.) Retikülosit sayısında artma Mikroanjyopatilerde trombositopeni	Eritroid hiperplazi İntrinsik anormalliklerde üretilen eritrositler anormal, ekstremsel olanlarda ise normaldir

İnektif eritropoez: Eritroid hiperplazi ve bununla uyumsuz olarak retikülosit sayısının düşüklüğünün birlikte bulunmasıdır.

Tablo 4. Proliferasyon bozukluğuna bağlı anemilerde kemik iliği bulguları.

Hastalık	Kemik İliği Bulguları
Fanconi anemisi	Başlangıçta megaloblastik değişiklikler ile birlikte normo/hiperselüler, daha sonra (çocukluk çağının ortalarına doğru) aplazi, geç dönemde hastaların %15-20'sinde AML veya myelodisplazi gelişimi
Diamond-Blackfan anemisi	Az sayıda eritroblastın bulunduğu eritrosit aplazisi, diğer hematopoetik elemanlarda önemli bir değişiklik yok (bazen nötropeni bulunabilir), süt çocuklarında benign lenfoid öncül hücrelerde (hematogon) artış
Shwachman-Diamond sendromu	Başlangıç anormallikleri granulositer seriye sınırlı, %25 aplastik anemi ve %7 AML gelişir
Edinsel aplastik anemi	Kemik iliği selüleritesinin yaşa bağlı normal değerinin %25'inden az olması (genellikle %5-10'dur), tüm hematopoetik serilerde belirgin azalma. Kalan hücreleri makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri oluşturur. Bu lenfosit ve plazma hücreleri sıklıkla perivasküler yerleşimlidir. Yağ hücreleri artmıştır. Mast hücrelerinde artış ve eozinofili vardır

1b. Olgunlaşma bozukluğu (çekirdek): Vitamin B12 ve folat eksikliği, edinsel sideroblastik anemi (çekirdek veya sitoplazmik olabilir), konjenital diseritropoetik anemiler (KDA), transkobalamin II eksikliği, orotik asiduri, metiyonin sentetaz eksikliği bu gruptadır. Bu hastalıklardan bazılarının kemik iliği bulguları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Çekirdek olgunlaşma bozukluğuna bağlı anemilerde kemik iliği bulguları.

Hastalık	Kemik İliği Bulguları
Vitamin B12 ve/veya Folik asit eksikliği	Hiperselüler (tüm serilerde artış, mitotik aktivitede artış, karyoreksis), belirgin eritroid hiperplazi (M/E oranı tersine dönmüş), nükleer-sitoplazmik olgunlaşma uyumsuzluğu (ince noktalı genç görünümlü bir nükleus varken sitoplazmanın daha olgun gözükmesi), granülositik hiperplazi (blastlar artmadan dev metamyelosit ve band şekillerinin varlığı)
KDA* I	Belirgin eritroid hiperplazi, eritroid elemanlarda megaloblastik görünüm, internükleer kromatin köprüleri, nükleer çıkıntılar, nadir çift nükleuslu şekiller
KDA II	Belirgin eritroid hiperplazi, normoblastik görünüm, çift veya multinükleer normoblastlar, nükleer karyoreksis
KDA III	Belirgin eritroid hiperplazi, megaloblastik ("gigantoblastlar" 12 nükleusa kadar görülebilir) görünüm, nükleer karyoreksis
KDA IV	Belirgin eritroid hiperplazi, normoblastik görünüm, multinükleer normoblastlar

*KDA: Konjenital diseritropoetik anemi

1c. Olgunlaşma bozukluğu (sitoplazma): Talasemiler, konjenital sideroblastik anemiler, demir eksikliği anemisi, eritropoetik protoporfiria bu gruptadır. Bu hastalıklardan bazılarının kemik iliği bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Sitoplazmik olgunlaşma bozukluğuna bağlı anemilerde kemik iliği bulguları.

Hastalık	Kemik İliği Bulguları
Talasemiler (ağır anemili)	Eritroid hiperplazi, demir birikimi, inefektif eritropoez
Konjenital sideroblastik anemi	Eritroid hiperplazi, sideroblastlarda artış ve "ringed" sideroblastlar, sideroblastik demir artışı
Demir eksikliği anemisi	Hafif veya orta dereceli eritroid hiperplazi, kemik iliği hemosiderini yok, sideroblastlar kemik iliği normoblastlarının % 10'undan az, karyoreksis ve nükleer çıkıntılar, normoblastlar küçük ve dar sitoplazmalı

1d. Eritrosit yaşamında kısalma: İntrinsik ve ekstrinsik eritrosit bozuklukları bu grup içerisinde yer alırlar. Bu hastalıklardan bazılarının kemik iliği bulguları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Eritrosit yaşamında kısalmaya bağlı anemilerde kemik iliği bulguları.

Hastalık	Kemik İliği Bulguları
İntrinsik eritrosit bozuklukları (membran, enzim veya hemoglobin)	Beklenmeyen komplikasyonlar dışında genellikle kemik iliği değerlendirmesi gerekmez. Böyle olgularda eritroid hiperplazi (efektif eritropoez görünümü)
Ekstrinsik eritrosit bozuklukları (immün hemolitik anemi, HUS/TTP vs.)	Beklenmeyen komplikasyonlar dışında genellikle kemik iliği değerlendirmesi gerekmez. Böyle olgularda eritroid hiperplazi (efektif eritropoez görünümü)

Splenomegali olmadan diğer serilerde de anormallikler ile seyreden veya kemik iliğinin tümör hücrelerince işgali düşünülen proliferasyon bozukluğuna bağlı anemilerde aspirasyon dışında biyopsi değerlendirmesi yapılması tanısal açıdan gereklidir. Diğer bozukluklarda ise kemik iliği aspirasyonu yeterli bilgiyi sağlayabilmektedir.

2. Lökosit seri bozuklukları

Lökositlerde meydana gelen bozukluklar kendisini sayısal azalma veya artma, morfolojik veya işlevsel anormallikler şeklinde göstermektedir. Sayısal açıdan incelemenin doğru yapılabilmesi için myeloid elemanların yaşa göre değişen mutlak sayılarının bilinmesi gerekir. Tablo 8 mutlak hücre sayılarını özetlemektedir.

Tablo 8. Doğuştan veya reaktif lökosit bozuklukları için mutlak hücre sayıları*.

	Yenidoğan	<1 yaş	Çocuk	Erişkin
Nötrofili	>28000	>10000	>8000	>7000
Nötropeni	<7000	<2500	<1500	<1500
Eozinofili	>400	>400	>400	>400
Eozinopeni	0	0	0	0
Bazofili	>100	>100	>100	>100
Bazofilopeni	0	0	0	0
Lenfositoz	>8000	>11000	>9000	>5000
Lenfopeni	<3000	<3000	<1400 (>4 yaş) ve <3000 (1-4 yaş)	<1400
Monositoz	>3500	>1000	>1000	>1000
Monositopeni	<1000	<200	<200	<200

*birimler= hücre sayısı/ μ L

Bu bölümde kronik myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom ve akut lösemilerdeki kemik iliği bulguları gözden geçirilmektedir.

2a. Akut Lösemiler

Akut myeloblastik lösemi hematopoetik kök hücre veya belli bir seriye özgün progenitor hücrelerden köken alan klonal hematopoetik bir hastalıktır. Çocukluk çağı lösemilerinin %15'ini oluşturur. Tanım için Şekil 1 kolaylık sağlayabilir. Akut myeloblastik lösemnin başlangıç kemik iliği tipik olarak blastların %30-90 arasında bulunduğu hiperselüler bir kemik iliğidir. Megakaryosit ya yoktur ya da az sayıdadır. Myeloid ve eritroid elemanlarda displazi bulunabildiği bildirilmiştir. Myeloid öncül hücreler morfolojik olarak tuhaf görünümündedir ve asenkronize granülasyon görülebilir. Bir araya gelmiş primer granüllerin oluşturduğu kırmızı çomak şeklindeki filamanlar (Auer cisimleri) lösemik hücrelerde bulunabilir. Bir lösemik hücrede çok sayıda Auer cisimi bulunduran hücreler ("fagot cells") görülebilir. Akut myeloblastik lösemi FAB sınıflamasına göre 5 temel başlık altında 12 alt grupta değerlendirilir. Bu 5 hücre tipi: (1) myeloid, (2) myeloid-monositik, (3) monositik, (4) eritroid, megakaryositik.

Akut lenfoblastik lösemi normal hematopoetik elemanların kaybolduğu ve immatür B veya T hücreleri ile işgal altındaki kemik iliği ile karakterize bir B veya T hücrelerin klonal proliferasyonunu tanımlamaktadır. Kemik iliği hiperselülerdir ve lösemik lenfoblastlar ile dolmuştur. Teknik olarak kemik iliğinde %5'ten fazla lösemik lenfoblastın bulunması tanıyı destekler. Ancak, kesin tanı konmadan evvel bu oranın en az %25 olması beklenmelidir. Lösemili hastaların $3/4$ 'ünden fazlası başlangıç kemik iliğinde %50'den fazla lösemik lenfoblasta sahiptir.

2b. Kronik Myeloid Lösemi

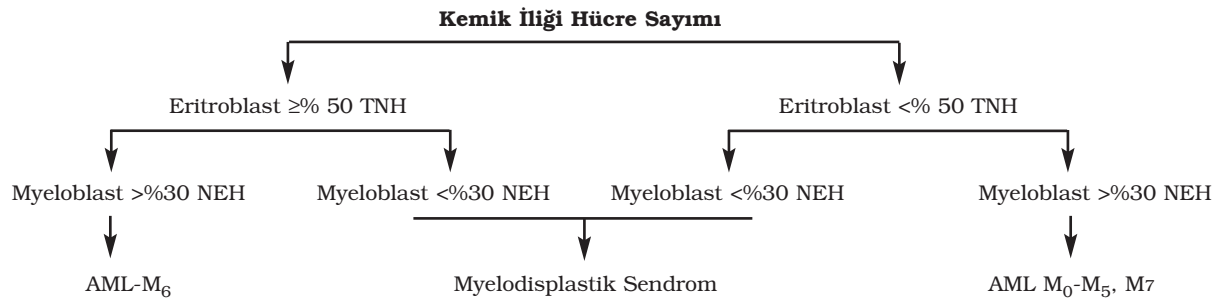
Kronik myeloid lösemi olgun nötrofil sayısında belirgin artış ile sonuçlanan granulositik hiperplazi ile karakterize klonal kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. Kök hücre düzeyinde bir bozukluk bulunması nedeni ile trombositoz, bazofili ve eozinofili sıklıkla bulunmaktadır. Bu hastalarda evrelere göre kemik iliğinin gösterdiği özellikler Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Kronik Myeloid Lösemide Kemik İliği Bulguları.

Evre	Özellikler
Kronik faz	Granulositik proliferasyonun belirgin olduğu hiperselülerite Bazofil ve eozinofil granül bulunduran myeloid hücreler Pseudo-Gaucher veya "sea blue" histiyositler (olguların %40'ında) Megakaryosit sayısında ve kümeleşmelerinde artış Megakaryositler sıklıkla küçük ve mononükleer (cüce şekilli) Megakaryositler hariç dispoez ya çok az ya da yok Depo demirinde azalma (serum ferritin ve demir düzeyleri normaldir) Myeloblastlar <%5 Myeloblast+promyelosit genellikle <%10
Akselere faz	Myeloblast sayısında artış (%10-20) İlerleyici dispoez İlerleyici kemik iliği fibrozu
Blastik kriz	Myeloblast >%20 İntra/ekstrameduller blast odakları Dispoezis

3. Myelodisplastik sendrom

Myelodisplastik sendromlar (MDS), bir veya daha çok seride displazi, sitopeniler, inefektif hematopoez ve blast sayılarında değişken yükseklikler gösteren klonal kök hücre bozukluklarıdır. Görülme sıklığı erişkinlere oranla çok daha azdır (milyonda 0.5-4). Myelodisplastik sendromun en tipik özelliği kemik iliği hiperselüler bir yapı gösterirken periferde sitopenilerin bulunmasıdır (inefektif hematopoez). Güncel deliller artmış intramedüller hücre ölümü ve bunun sonucu olarak gelişen sitopenilerin oluşmasında apoptozun sorumlu olduğunu göstermektedir. Kanında şekilli elemanlarda azlık söz konusu olan hastalarda displastik değişiklikler de olaya eşlik ediyor ise kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin birlikte yapılması önerilmektedir. Elde edilen bilgilerin Şekil 1'de gösterilen akış şemasına göre yapılması akut myeloblastik lösemisinin tipleri ve MDS ayırımında yardımcı olmaktadır.



TNH: tüm nükleuslu hücreler; NEH: noneritroid hücreler

Şekil 1. Akut Myeloblastik Lösemi ve Myelodisplastik Sendromun Tanımı.

Pediyatrik MDS'de açıklanamayan sitopeniler, en az 2 diziyi tutan displazi, edinsel klonal sitogenetik anomali ve kemik iliğinde blast artışı kriterlerinden en az ikisinin bulunmasının tanı kriteri olacağı belirtilmektedir. Myelodisplastik sendromda kemik iliği bulguları:

- Kemik iliği hiperselüleritesi
- Blast sayısında artış (<%20)
- İmmatür prekürsör hücrelerin (myeloblast ve eritroid elemanlar) anormal yerleşimi ("abnormal localization of immature precursor cells" ALIP)
- Displastik, kümelenmiş ve sayıca artmış megakaryositler
- Belirgin karyoreksis (apoptozis)
- "Ringed" sideroblastların eritroid elemanların %15'inden fazlasını oluşturması, eritroid hücrelerde kaba demir granülleri
- Sitokimyasal anormallikler (ör. PAS + eritroid elemanlar veya "Sudan black B" - myeloid hücreler).

4. Megakaryosit bozuklukları

Megakaryositler normalde pleomorfik hücrelerdir ve morfolojik olarak incelenmeleri özgül tanıyı sağlayamamaktadır. Ancak, megakaryositlerin morfolojik özellikleri, klinik, laboratuvar ve periferik yayma bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde reaktif, herediter ve klonal hastalıklar için ayırıcı tanı yapılabilir. Konstitüsyonel amegakaryositik hastalıklar çok nadirdir ve birkaç seride aplazi (ör. Fanconi anemisi) ve izole amegakaryositik hastalıklar

(TAR sendromu) şeklinde kendini gösterir. İmmün aracılıklı trombositopeni ile seyreden hastalıklarda megakaryositler artmış, daha immatür, lobüllenmemiş bir görünüm sergilerler (sola kayma). Kemik iliğinde megakaryosit sayısında artış ve belirgin trombositoz ile seyreden klonal hastalıklar kronik myeloproliferatif hastalıklar ve yenidoğanlarda Down sendromunda görülen geçici myeloproliferatif hastalıktır. Trombositoz ile giden reaktif hastalıklarda ise kemik iliği selüleritesi genellikle normal, depo demiri genellikle normal, retikülin fibrozu yok, megakaryositler normal veya hafif artmış ve kemik iliğinde diffüz olarak dağılmış görünümde bulunur. Kronik myeloproliferatif hastalıklarda megakaryositler kümeleşmeler ve pleomorfizm gösterirler. Kronik myeloid lösemide küçük ve mononükleer megakaryositler dikkat çekicidir. Akut megakaryoblastik lösemide megakaryoblastların gösterilmesi için özel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Foucar K. Bone Marrow Pathology, 2nd ed. ASCP Pres, Chicago, USA 2001.
2. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Churchill Livingstone Philadelphia, PA, USA 2000.
3. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3rd ed. Academic Pres San Diego, California USA 1999.
4. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology 6th ed. McGraw Hill, USA, 2000.

KANAMALI HASTAYA YAKLAŞIM

Doç. Dr. Tiraje CELKAN

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

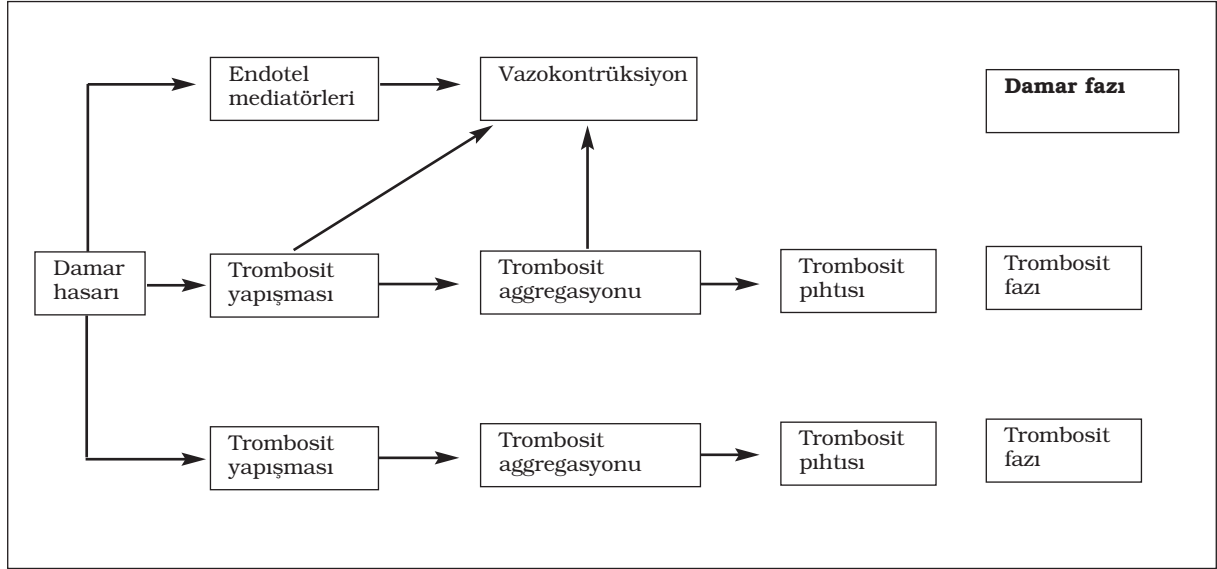
Aşıkara yada gizli olan anormal kanama bir çok hastalığın bulgusu olabilir. Kanama ile gelen bir hastada iyi bir öykü, dikkatli fizik muayene ve basit birinci basamak testleri ile % 80'den fazla durumda tanıya gidilebilir. Beklenenden uzun yada daha yoğun olan (basıya rağmen 15 dakikadan uzun süren burun kanaması, 7 günden uzun süren yatak veya çamaşıra geçen adet kanaması, diş çekiminden 1 gün sonra bile devam eden kanama, transfüzyon ihtiyacı doğuran herhangi bölgeden olan kanamalar) tekrarlayan, basit bir travma ile oluşabilen, atipik yerleşim gösteren kanamalarda altta yatan kanama diyatezi mutlaka araştırılmalıdır. Hafif bir hemostaz bozukluğu olan durumlarda tanı çoğu zaman ancak lokal faktör yada travma sonucunda konulabilir. Hekim muayene ve tetkikler sonrasında aşağıdaki 4 soruya cevap verebilirse tanıya daha rahat gidecektir.

- 1. Hastada yaygın hemostaz bozukluğu mu var?**
- 2. Kalıtsal mı edinsel mi?**
- 3. Vasküler, trombosit, pıhtılaşma yada fibrinoliz mekanizmalarından bozuk olan hangisi yada hangileri?**
- 4. Kanamanın kesin nedeni ve derecesi ne?**

Damar bütünlüğünün bozulduğu durumlarda hemostatik sistem devreye girerek kan akımını engellemeden pıhtı tıkaçı oluşturarak ekstrasvazasyonu etkili bir biçimde sınırlar ve kan kaybını önler. Hemostatik sistemin başlıca elemanları damar duvarı, trombositler ve pıhtılaşma faktörleridir.

Damar zedelenmesi olan bölgede ilk reaksiyon vazokonstriksiyon, ikincisi ise trombosit adhezyonu ve takiben agregasyonudur. Damar zedelenince açığa çıkan subendotel doku (kollajen, von Willebrand Faktör vWF) dolaşan kanla temas eder. Trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein Ib dokudan açığa çıkan vWF ile birleşir ve adezyon gerçekleşir. Adezyondan sonra trombositlerde bulunan glikoprotein IIb/IIIa fibrinojenle etkileşime girerek diğer trombositlerin birleşmesini sağlar. Trombositler sadece birincil pıhtı gelişimi değil, aynı zamanda fibrin oluşumu için gerekli olan fosfolipid yüzeyin oluşumunu sağlar. Bu olayların hepsi "birincil hemostaz" olarak bilinir ve saniyeler içinde gelişir. Oluşan trombosit tıkaçı gevşektir, "ikincil hemostaz" olarak tanımlanan pıhtılaşma faktörlerinin oluşturduğu sistemin (intrensek ve ekstrinsek sistem) devreye girmesiyle de sağlam bir pıhtı tıkaçı oluşur. Bu olay birincil hemostaza göre daha yavaş oluşur. Dolaşımda bulunan pıhtılaşma faktörleri inaktif prekürsör şekildedir (zimojen), pıhtılaşmanın başlaması ile inaktif proteinlerin bir parçası proteolize uğrar ve protein aktifleşerek kendisinden sonra gelen proteini bir düzen içinde aktiveleştirir. Ayrıca birincil ve ikincil hemostaz karşılıklı birbirini de etkilemektedir. Örneğin akti-

ve olmuş trombositler ikincil hemostazı hızlandırırken, ikincil hemostaz reaksiyonları sonucu oluşan trombin trombosit agregasyonunun en güçlü uyarıcısıdır. Hemostazın herhangi bir basamağındaki bozukluk kişide kanamaya eğilim yaratacaktır. Hemostaz sağlanırken diğer taraftan antitrombotik mekanizmalar aşırı pıhtı oluşumunu engeller ve kanama durduktan sonra oluşmuş pıhtı fibrinoliz mekanizmaları sayesinde temizlenir bu da üçüncül hemostaz olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Damar hasarı ve hemostaz mekanizmalarının aktifleşmesi.

Kanama şikayeti ile gelen bir hastada hekim olayın ciddiyetine göre hızla karar vermelidir. Hipovolemi ve şok bulgusu ve DİK çok acil olarak müdahale gerektirir. Önce hastayı stabilize etmeli, şok yada şoka gidiş söz konusu ise hemen damar yolu açılmalı, yeterli böbrek kan akımı sağlayacak damar basıncı sağlanmalı, gerekli olan tedavi amaçlı kan ve kan ürünü ile kan tetkiklerini istedikten sonra kanama lokalizasyon ve nedenlerini bulmalıdır. Kanamanın nedeni çok çeşitli olabileceği için tedavi yaklaşımı çok farklı olabilir.

Kanamalı hastada kanama yeri belirlenmelidir. Kanama deri kanamaları (peteşi: noktasal cilt altı kanamalar ve ekimoz: mordan sarı yeşil renge kadar değişen değişik büyüklükte olan cilt altı kanamaları), kolay morarma, burun ve dişeti kanamaları, menoraji, hematoma veya hemartroz, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri, hemoptizi ve en tehlikeli tip olan intrakranial kanama şeklinde olabilir.

Hikayede ayrıntılı bir şekilde son 3-6 hafta içinde geçirilmiş infeksiyon veya canlı aşı, son 10 gün içinde kullandığı ilaçlar özellikle aspirin veya oral antikoagülan kullanımı sorgulanmalıdır. Özgeçmişinde doğumda göbekten kanaması, aşı yapılan yerlerde morarma yada hematoma oluşması, diş çekimi, sünnet, doğum gibi sık karşılaşılan cerrahi girişimlerden sonra saatlerce devam eden, tekrarlayan, cerrahi müdahale veya kan transfüzyonu gerektirecek miktara varan kanamalar varlığı sorgulanmalıdır. Yenidoğan ve süt çocuğunda doğumdan

sonra K vitamini uygulaması ile ilişkili detaylı bilgi alınmalıdır. Yenidoğanın kanamalarında anne anamnezi önem kazanır, annenin antikonvülsan ilaç kullanımı, İTP, SLE gibi kollajen doku ve otoimmün hastalık varlığı araştırılmalıdır. Hastanın beslenme tipi, ishal ve antibiyotik kullanımı sorulmalıdır. Kronik hastalıklardan karaciğer, böbrek ve kalp hastalıkları kanama eğilimine neden olur. Yüksek ateş, bilinç değişikliği, havale geçirme genel durum bozuklukları sepsis ve buna ikincil gelişen DİK tablosuna bağlı kanamaları açıklayabilir.

Soygeçmiş kanama tetkikinde önemlidir. Çocuk öyküsünde tetikleyici sünnet, diş çekimi, küçük cerrahi gibi girişimler olmadığında aile sorgulaması dahada önem kazanır. Ailedeki tüm bireyler kanama öyküsü açısından sorgulanmalıdır. X'e bağlı resesif kalıtım ile geçen hemofili A ve B'de kadınlar taşıyıcı, erkekler hasta olduğundan özellikle erkek kardeşlerde ve dayıda kanama eğilimi sorgulanmalıdır. Ancak hemofili vakalarının yaklaşık %30'unda aile öyküsünün olmadığı, hastalığın yeni mutasyon sonucu ortaya çıktığı unutulmamalıdır. Trombosit fonksiyon bozukluklarında da aile içinde benzer şikayetleri olan kardeş varlığı tanıyı destekleyecektir. Ailedeki kadınların adet kanama öyküsü iyi alınmalıdır. Toplam kanama süresi (genellikle </ =7 gün), yoğun kanama dönemi(</ =3 gün), günlük pet sayısı kanama diatezi açısından incelenmelidir. Menoraji şikayeti olan kadınların % 16- 20'sinde alta yatan kanama bozukluğu olduğu bilinmektedir.

Fizik muayenede özellikle deri lezyonları, hepatosplenomegali, lenfadenomegali, ateş bulguları, kronik böbrek veya karaciğer yetersizliği, kollajen doku hastalığı, lösemi, malabsorbsiyon, ishal gibi sistemik patolojilerin bulguları da araştırılmalıdır. Ayrıca yenidoğan döneminden itibaren saptanabilen izole trombositopeni ile seyreden TAR ve daha büyük çocuklarda ortaya çıkan mikrosefali, parmak anomalileri ile klinik bulgu veren Fanconi anemisi gibi özel durumlarda ayıcı tanıda düşünülebilir.

Kanamamanın yeri ve tipi etyoloji hakkında önemli bilgiler verebilir. Örneğin peteşi ve küçük yüzeysel çok sayıda ekimozlarda trombosit kaynaklı, ciltte az sayıda büyük derin doku -kas içi kanamalarda ise pıhtılaşmanın plazma fazı yani ikincil fazına ait bir patoloji düşünmek uygundur. Kanama eğer travma yada cerrahi müdahaleden hemen sonra başlarsa birincil faz kaynaklı, eğer kanama önce durup daha sonra başlarsa kanamanın ikincil faz kaynaklı kanama olduğunu düşünmek yerinde olur. Yani birincil pıhtı oluşmuş ancak pıhtılaşma faktörlerinin aktifleşmesi ile sağlam pıhtı oluşması gerçekleşmemiştir. Sızıntı tarzında süregelen kanamalarda ise faktör XIII eksikliğinden veya artmış fibrinolizden şüphelenilmelidir.

Birincil ve ikincil hemostaz bozukluklarının klinik özellikleri genellikle bazı farklılıklar taşır (Tablo 1).

Tablo 1. Birincil ve ikincil hemostaz bozukluklarının klinik özellikleri.

Birincil hemostaz bozukluğu	İkincil hemostaz bozukluğu
Kanama yeri Peteşi-ekimoz, mukoza kanamaları	Hematom, hemartroz
Kanama tipi Erken kanama	Geç kanama
Lokal önlemler Etkili	Yetersiz
Aile öyküsü Nadir	Sık
Yüzeysel keside kanama Uzun ve fazla	Hafif
Spontan kanama Multipl odaklı	Tek odak
Cinsiyet Her iki cinsiyet	Erkeklerde sık

KANAMALI HASTADA LABORATUAR YAKLAŞIMI

I-Vasküler kanama bozuklukları genellikle hafif-orta şiddette deri ve mukoza (dişeti, burun) kanamaları şeklinde karşımıza çıkar, sıklıkla ekstremitelerde purpurik lezyonlar şeklindedir. Bu hastalarda kanama zamanı genellikle normaldir. Hastalarda sistemik muayene ile elde edilecek telenjektaziler, anormal eklem mobilitesi, ateş, böbrek tutulumu, organomegali varlığı genellikle laboratuvar testlerinden daha anlamlıdır. Kanama eğilimi yaratan başlıca vasküler bozukluklar: Ehler Danlos sendromu gibi kalıtsal kollajen doku hastalıkları ve Henoch Schönlein purpurasıdır. Bu tip hastalıklarda turnike yada Lacet testi defektif olarak saptanır. Bu test sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamasında 2,5 cm çapında ön kolda belirlenen bir saha içerisinde 5 dakika süre içerisinde >10 peteşi oluşması üzerine kurulmuş bir testtir. Vasküler patolojileri belirlediği gibi trombosit sayı ve fonksiyon bozukluklarında da bozuk saptanır.

II-Hemostazın trombosit fazını değerlendirirken:

1. Trombosit sayımı
2. Çevre kanı yayması
3. Lacet yada turnike testi
4. Kanama zamanı ölçümü
5. Trombosit fonksiyon testleri önem kazanır.

Trombosit sayısı tam kan sayımı ve çevre kanı yayması ile birlikte değerlendirilirse trombositopeniye eşlik eden anemi, lökopeni, viral veya bakteriyel enfeksiyon bulguları, blastik hücre varlığı ve mikroanjiopatik eritrosit değişiklikleri saptanabilir. Yaymada trombosit büyüklük, küme yapma özelliği ve içindeki granüller açısından değerlendirme yapılarak kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarından bazıları için şüphelenerek ileri tetkik yapılabilir. Çevre kan yaymasında X100 büyütmede saptanan bir trombosit ortalama 15.000/mm³ olarak değerlendirilir. Bernard-Soulier ve May-Hegglin'de trombositler büyüktür, hatta eritrosit büyüklüğünde olanlara rastlanabilir. İTP'de ise normal ve büyük trombositlere rastlanılır. Otomatik kan sayım cihazlarından çıkan MPV (mean platelet volume) trombosit büyüklüğümü bildirir.

Trombosit sayısının normal ancak kanama zamanının uzun olduğu durumlarda trombosit fonksiyon bozukluklarından şüphelenilmelidir. Trombosit fonksiyon bozukluklarını belirlemek amacı ile trombosit agregasyon testleri kullanılmaktadır.

Kanama zamanı kolay, ucuz ve hemostazın birincil fazını değerlendirilirken yararlanılacak bir testtir. Ancak tecrübeli ellerde yapılması uygundur. Ivy metodunda tansiyon aleti ile 40 mmHg basınçla sıkılan önkolda 5 mm uzunluk ve 1mm derinlikte bir kesi yapılarak her 30 saniyede bir yara dudaklarına dokunmadan oluşan kan damlası bir filtre kağıdına emdirilir ve kanama bitinceye kadar saat tutulur. Normali çocuklarda 2-9 dakikadır. Kanama zamanı trombosit sayı ve fonksiyon bozuklukları, von Willebrand hastalığı, vasküler hastalıklar ve ilaç kullanımı ile uzayabilir. Tek bir doz aspirin alımı ile sağlıklı kişilerin % 50'sinde kanama zamanında uzama saptanır. Günümüzde kanama zamanı artık standardize edilebilmesi amacıyla PFA-100 denilen bir aletle bakılmaktadır.

III- Hemostazın ikincil fazını değerlendirmek amacıyla pıhtılaşma zamanı kullanılabilir ancak

bu test kaba ve güvenilir olmadığı için yerini protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) bırakmıştır. Koagülasyonun ekstresek yolunu yani doku faktörü yolunu PT gösterir. Normali 10-14 saniyedir. Ancak farklı laboratuarlardaki sonuçların karşılaştırılabilmesini sağlamak amacı ile sonuçların INR olarak (İnternational normalized ratio) verilmesi de gereklidir. Aktivitenin %75'den fazla olması INR'nin 0,8-1,2 arasında olmasına denk gelmektedir. Bu sınırlar arası normal olarak değerlendirilirken ideali INR'nin 1 olmasıdır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı ise koagülasyonun intrinsek yolunu gösterir. Normali 25-40 saniyedir. Tüm hemostaz sonuçları değerlendirilirken aynı zamanda yapılan kontrol sonuçlarına göre belirlenmesi test güvenilirliğini artırır. PT veya aPTT değerlerine yansıyan uzama varlığı ancak faktör düzeylerinin normalin %40'dan daha az olduğu durumlarda saptanır. Testlerden PT yada aPTT uzun saptandığında ya faktör eksikliği yada faktörlere karşı oluşmuş inhibitör varlığından şüphelenilmelidir. Bu iki durumun ayırıcı tanısı miksing (karıştırma) yöntemi ile ayırt edilebilir. Bu yöntemde uzun test değeri saptanan hastanın plazmasının üzerine 1/1 oranında normal kişinin plazması konularak ölçüm tekrarlanır. Test uzun olarak saptanmaya devam ediyorsa faktörlere karşı gelişmiş antikor varlığı, normale yakın değerler saptanırsa faktör eksikliği düşünülmelidir. Klinikte ortak yolu (trombin oluşumundan fibrin oluşumuna kadar geçen süre) değerlendirmek amacı ile trombin zamanı (TT) kullanılır. Normali 10-15 saniyedir.

İyi bir öykü ve fizik muayene düşünülen tanının istenilen uygun laboratuvar testleri ile kesinleştirilmesi gereklidir. Gereksiz ve masraflı, yapılması zahmetli testlerden kaçınılmalıdır. Tüm kanama şikayeti ile gelen hastalarda yapılması gereken "İlk Basamak Testleri":

1. Tam kan sayımı
2. Parmak ucundan hazırlanmış periferik yayma
3. Kanama zamanı
4. Protrombin zamanı (PT)
5. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'dir.

Bu testlerin sonucunda elde edilen patolojik bulgulara göre pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi, trombosit fonksiyon testleri, kemik iliği aspirasyonu gibi daha ileri tetkiklere yönelebilir. Fibrinolizis arttığandan şüpheleniyorsa fibrin yıkım ürünleri (FDP yada FYÜ) ve D-dimer bakılmalıdır. Fibrin yıkım ürünleri Plazminin fibrin ve fibrinojeni proteolize etmesi ile ortaya çıkan değişik büyüklükteki protein parçalarıdır. Trombolitik ilaç kullanımı, DİK, karaciğer hastalıkları ve disfibrinojenemide artar. Fibrinolizisin terminal dimer parçasının artması (D-dimer) DİK'te FYÜ yüksekliğinden daha sensitif ve spesifiktir. Özellikle karaciğer hastalıklarında yükselmediği için FYÜ'den daha değerli bir testtir. Trombolitik ilaç kullanımı, DİK, pulmoner emboli ve derin ven trombozunda da yükselir. Ancak ilk basamak testleri normal olmasına rağmen kanama eğilimi olan hastalıkların da olduğu unutulmamalıdır: von Willebrand hastalığı (vWH) tip 1, hafif tip hemofili, Faktör XIII eksikliği, Faktör XII-I karşı gelişmiş inhibitör varlığı (izoniazid kullanımı), Fibrinolizisin arttığı durumlar, Alfa-2 antiplazmin eksikliği, bazı vasküler kanama bozukluklarında 1. basamak testleri normal saptanır.

Klinik senaryolar ve kanama diyatezi

1. PT, aPTT ve normal trombosit sayısı olan kanayan çocuk

Bu durumda en önemli nokta kanamanın gerçekten önemli düzeyde olduğu ve araştırılması gerekli olup olmadığına karar vermektir. Neden vWF, Faktör XIII eksikliği, fibrinoliz veya trombosit fonksiyon bozukluklarına bağlı olabilir.

vWF eksikliği en sık rastlanılan kanama bozukluğudur. %1-3 oranında rastlanılır. Hastalık nedeni vWF kantitatif veya kalitatif eksikliğidir. vWF'ün kanama kontrolünde 2 önemli görevi vardır; birincil trombosit plak oluşumu ve faktör VIII'in satabilizasyonu ve dolaşımında kalmasının sağlanması. Hastalık 3 grupta incelenir. Genellikle vWF düzeyinin ve kanama testlerinin normal olduğu tipl grup hastaların tanısı için tekrarlanan tetkiklere gerek vardır. Özellikle menometrorajisi olan kadınlarda tetkikin adet 4-7. günlerinde alınması önerilir. Oral kontraseptif kullanımı yalancı yüksek kan düzeyine neden olabilir. Ayrıca O kan grubu, aort stenozu ve Wilm's tümörü olanlarda normalden düşük saptanır (Tablo 2).

Tablo 2. vWF eksikliği tipleri

Tip	vWF aj	vWF:R Co	multimer	F VIII	trombosit
I	D	D	Hepsi var	D-N	N
IIA	D	Çok D	HMW düşük	D-N	N
IIB	D-N	D-N	HMW düşük	D-N	D
IIM	N	Çok D	N	N	N
IIN	N	N	N	<% 25	N
III	yok	yok	yok	<% 10	N

D: düşük, N: normal, vWF aj: VWF antijen düzeyi, vWF:R Co: VWF ristosetin kofaktör aktivitesi, HMW: yüksek ağırlıklı multimerler.

Faktör XIII eksikliğinde kanama klinik olarak homozigot eksiklik saptananlarda oluşur. Tanıda özellikle göbekten kanama ve geçmiş yara iyileşmesi önemli ip ucuudur. Faktör XIII eksikliği tanısının konulabilmesi için 5M üre veya % 1 monoklorasetik asid ile fibrin pıhtısının çözünmesi araştırılmalıdır.

Fibrinolitik aktivitenin fazla olduğu durumlarda da kanama klinik olarak saptanır. Alfa -2 antiplazmin ve plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1) eksikliği fibrinolizisin fazla olmasına nedendir. Tanıda euglobulin lizis erime zamanı kullanılır. Pıhtı erime süresinde kısalma tanıda önemlidir.

2. Trombosit sayısı ve PT normal, uzun aPTT değeri olan kanayan çocuk

İzole aPTT uzunluğu inhibitör varlığında, heparin bulaşmasında veya intrensek faktör eksikliklerinde olur. Hemofili A, B ve C eksikliğinde bu klinik oluşur. Hemofili A'da faktör VIII, Hemofili B'de faktör IX ve Hemofili C'de faktör XI eksikliği vardır.

3. Trombosit sayısı ve PTT normal, uzun PT değeri olan kanayan çocuk

Faktör VII eksikliği ve inhibitör varlığında olur. Faktör VII yarılanma süresi en kısa olan faktördür. K vitamini eksikliğinde ve karaciğer bozukluklarında henüz aPTT uzamadan erken dönemde de bu tablo saptanabilir.

4. Trombosit sayısı normal, uzun PT ve PTT değeri olan kanayan çocuk

Ortak yola ait faktörlerden birinin eksikliğinde veya iki yola ait (intrensek ve ekstresek) birden fazla faktör eksikliğinde saptanabilir. En sık K vitamini eksikliğine bağlı faktörlerde (2,7,9,10) saptanır. Ayrıca k vitamini antagonist kullanımında da (Warfarin) benzer bulgulara saptanır. K vitamin tedavisine hızlı yanıt alınır, gerektiğinde ise taze donmuş plazma kullanılır (Tablo 3).

Tablo 3. Kvitamin, karaciğer yetersizliği ve DİK ayırıcı tanısı.

	K vitamin eksikliği	Karaciğer eksikliği	DİK
Eritrosit	n	target	fragmente
PTT	u	u	u
PT	u	u	u
FYÜ	n	n,art	art
Trombosit	n	n	azal
Azalan fak	2,7,9, 10	1,2,5,7,9,10	1,2,5,8,13

5. Düşük Trombosit sayısı ve uzun PT ve PTT değeri olan kanayan çocuk

Bu çocuklar genellikle klinik olarak düşkün ve hasta çocuklardır. DİK ve karaciğer yetersizliği en sık nedendir. Genellikle FYU ve d-dimer artmıştır.

6. Trombosit sayısı düşük, PT ve PTT normal olan kanayan çocuk

Akut veya kronik immün trombositopenik purpura (İTP) tanıda düşünülmelidir.

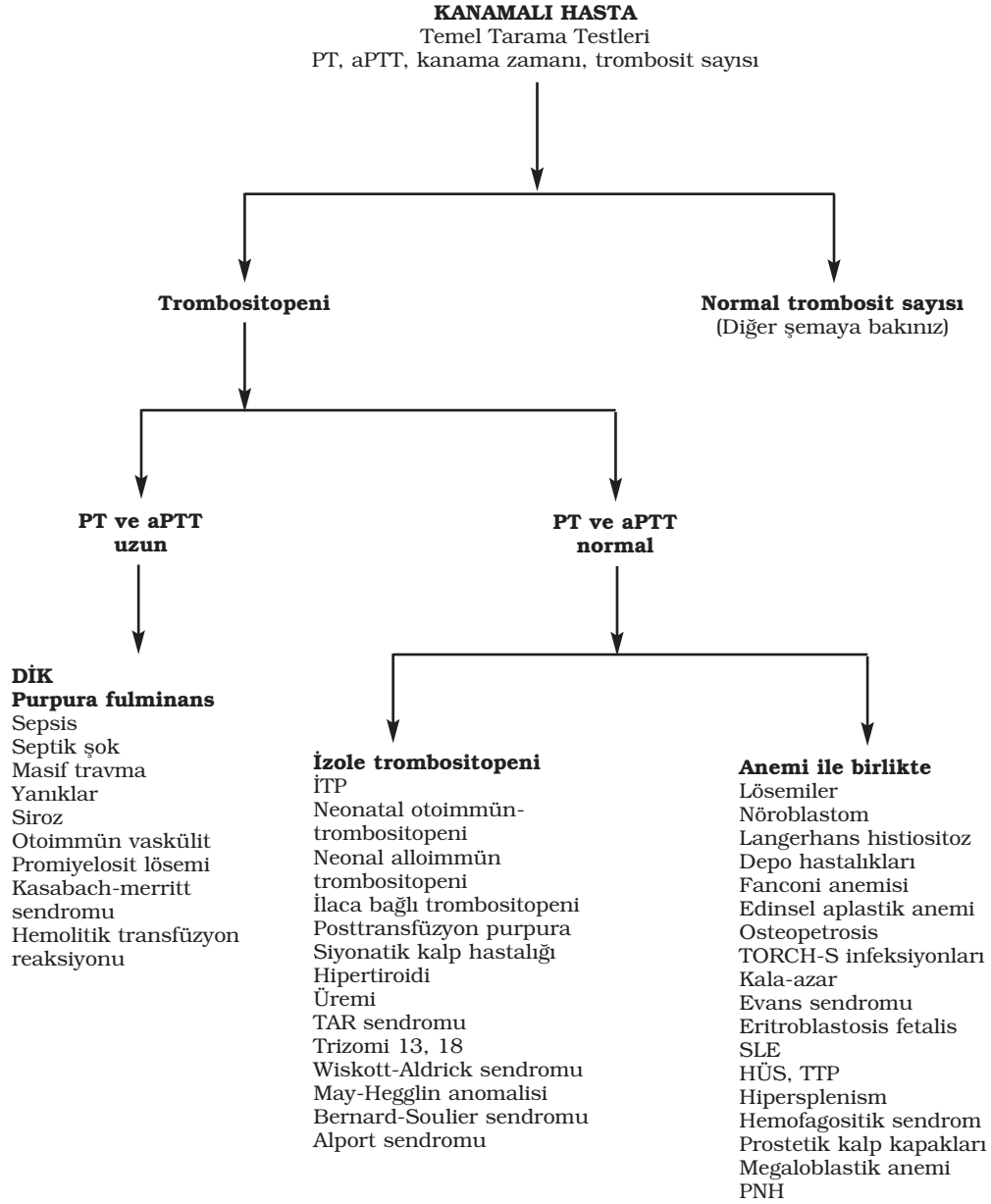
Bu senaryoların yanında kanaması olmayan ancak aPTT uzun saptanan hastalarda high molecular weight kininogen (HMWK), prekallikrein (PK) veya faktör XII eksikliği olabilir, hatta faktör XII eksikliğinde tromboz saptanabilir.

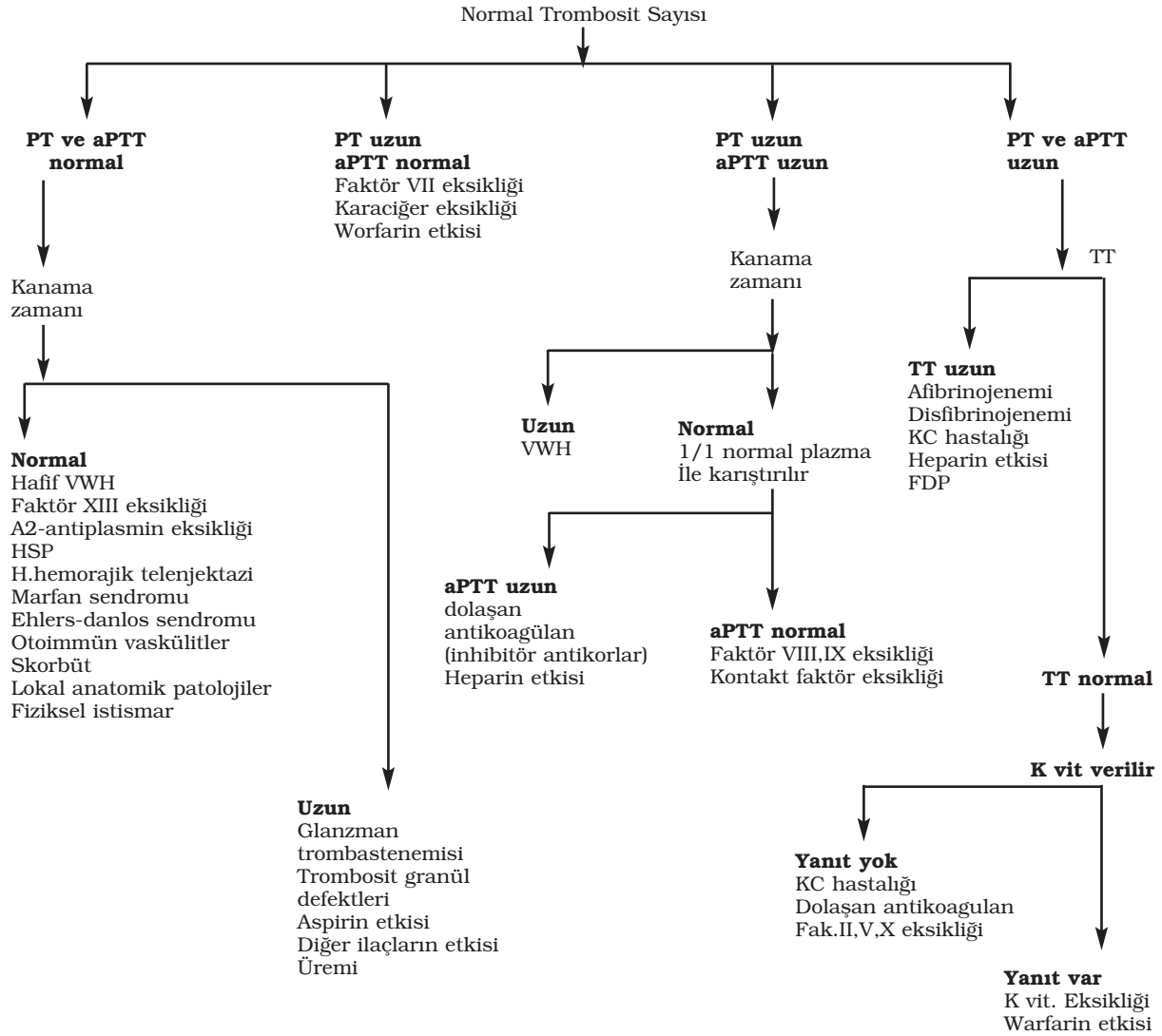
Tablo 4. Klinik senaryolara göre olası tanı ve tetkikler (ANA: anti nükleer antikor).

Test sonuçları	Olası tanı	Takipte ve tanıda istenilecek ileri tetkikler
PT normal aPTT normal trombosit sayısı normal	vWF hastalığı trombosit fonk. Boz F XIII eksikliği Fibrinoliz boz	PFA-100 vWF tetkikleri trombosit agregasyon testleri üre pıhtı erime testi euglobin lizis test alfa-2 antiplazmin, PAI-1, TPA
PT normal aPTT uzamış trombosit sayısı normal	PTT inhibitör vWF eksikliği Hemofili A,B, C heparin kontaminasyonu	PTT karışım testi Faktör VIII,IX, XI vWF alt testleri TT, reptilaz zamanı HMWK, PK, passovay faktör(klinik kanama yoksa)
PT uzamış aPTT normal trombosit sayısı normal	PT inhibitör Vitamin K eksikliği Warfarin alımı Faktör VII eksikliği	PT karışım testi Faktör II, VII, IX, X(k vitaminine bağlı faktörler)
PT uzamış aPTT uzamış trombosit sayısı normal	Dolaşan antikor Karaciğer fonksiyon bozukluğu Vitamin K eksikliği Faktör eksikliği(I, II, V, X)	PT/ PTT karışım testleri, TT/ reptilaz zamanı Fibrinojen Faktör I, II, V, X düzeyleri
PT uzamış aPTT uzamış trombosit sayısı düşük	DİK Karaciğer bozukluğu Kasabach-Merritt sendromu	TT Fibrinojen Faktör düzeyleri D-dimer
PT normal aPTT normal trombosit sayısı düşük	Akut İTP Kronik İTP Kollajen damar hastalıkları Erken kemik iliği yetersizlik sendromları	- ANA Antikardiyolipin Direkt coombs testi Serum immünooglobulin düzeyleri Serum kompleman düzeyi Helikobakter taraması vWF multimer analizi kemik iliğ aspirasyonu kemik iliğinden kromozom tetkiki

Unutma

1. Daha önceden kanama öyküsü var mı?
2. Ailede uzun ve yoğun kanayan kimse var mı özellikle kardeş ve dayılar ?
3. Diş çekimi yada iğne yapıldığında kanama oldu mu?
4. Annenin adet kanama öyküsü nasıl?
5. Dikişle durdurulan kanaması olmuş mu?
6. Kanama başlama yeri ve zamanı (dişçinin muayenesinde mi yoksa dişçiden çıktıktan sonra yolda mı)
7. Böbrek yada karaciğer hastalığı var mı?
8. İlaç öyküsü: Aspirin (Bebe hıptı) kullanmış mı?
9. Hep aynı yerden mi kanıyor?
10. Cildinde peteşi, ekimoz, dikiş ve kaşıntı izleri var mı?





KAYNAKLAR

1. Lotspeich - Steinger CA, Stienne Martin AE, Koepke JA. Clinical Hematology 2nd Ed. p: 635-646. Lippincott-Raven 1998.
2. Turgeon ML. Clinical Hematology: theory and procedures. 3rd Ed. p: 352-360. Lippincott Williams-Wilkins, 1998.
3. Ratnoff OD, Forbes CD. Disorders of Hemostasis. 3rd Ed. p: 53-78. WB Saunders, 1996.
4. Lascenzo J, Schafer AI. Thrombosis and Hemorrhage. 3rd Ed. p: 315-330. Lippincott Williams-Wilkins, 2003.
5. Teitel JM. Clinical approach to the patient with unexpected bleeding. Clin Lab Haem 2000, 22(suppl)9-11.
6. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligshon U. Hematology. 6th Ed. p: 1471-1479, McGraw Hill, 2001.
7. Jacobs DM, DeMott RW, Oxley DK. Laboratory Test Handbook. 5th Ed. p: 326-358. Lexi-Comp. 2001.
8. Sahud M. Coagulation tests in differential diagnosis. Clin Lab Haem 2000, 22 (suppl 1), 2-8.
9. Desai SP, Isa-Pratts S. Clinician's guide to Laboratory Medicine. 2nd Ed. p: 123-148, Lexi-Comp. 2002.
10. Kroll MH. Manual of Coagulation Disorders. Blackwell Science, Inc. Massachusetts, ABD, 2001.
11. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric hematology. Blackwell Science, 3th edition Inc. Massachusetts, ABD, 2006.pp507-693.
12. Goodnight Jr. SH, Hathaway WE (editors). Disorders of Hemostasis&Thrombosis- A Clinical Guide (second edition). Mc Graw-Hill, Inc., New York, ABD, 2001.
13. Murphy MF, Pamphilon DH (editors). Practical Transfusion Medicine. Blackwell Science Ltd., Oxford, İngiltere, 2001.
14. Mazza JJ (editor). Manual of Clinical Hematology (third edition). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, ABD, 2002.

LENFADENOPATİYE YAKLAŞIM

Doç. Dr. Betül SEVİNİR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

Tanım

Çocuklarda lenf dokusu doğumda göreceli olarak küçük ancak gelişmiş durumdadır. Timus boyutu büyük olup doğumu izleyen ilk aylarda bebeklerde periferik lenf düğümleri genellikle palpe edilmez. Süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemlerinde periferik lenf dokularının kitlesi artar, 6 yaş civarında erişkindekine yaklaşır. Çeşitli antijenik uyarımlarla veya farklı hücrelerin infiltre etmesi sonucunda lenf düğümleri büyüme gösterir. İnsan vücudunda yaklaşık altıyüz lenf düğümü bulunur. Çocuklarda servikal, inguinal ve aksiller bölgelerde lenf düğümlerinin palpe edilmesi normal bir bulgudur. Bir yakınması veya bilinen hastalığı olmayan 4-8 yaş arasındaki çocukların %90'ında lenf düğümü palpe edilir. Günlük pratikte lenf düğümlerinin normalde ele geldiği bölgelerde 1 cm boyutundan büyük, sayıca artmış veya anormal özellikte olması lenfadenopati (LAP) olarak isimlendirilmektedir. Sadece boyut artışı olduğunda bunu lenfadenomegali olarak adlandırmak daha doğrudur. LAP nedenleri çocuklarda çoğu kez enfeksiyonlardır. Bununla birlikte LAP, sistemik veya malign hastalıklara ve immün yetmezlik durumlarına eşlik edebilen önemli bir bulgudur. Servikal, submandibuler, pre ve postauriküler, oksipital, supraklaviküler, aksiller, epitroklear ve inguinal bölgelerdeki lenf düğümleri fizik incelemede ulaşılan yüzeysel lenf düğümleridir. Derin yerleşimlerdeki abdominal, pelvik ve mediastinal lenf düğümleri radyolojik olarak değerlendirilebilir. Lenf düğümlerinin hangi bölge ve yapıların drenajından sorumlu olduğu bilinmelidir. Lenf düğümlerinin tek bölgede sınırlı büyümesi "lokalize" LAP, komşu olmayan iki veya daha çok lenf düğümünde büyüme "jeneralize LAP" olarak tanımlanır. Birinci basamak sağlık hizmetinde görülen lenfadenomegalilerin dörtte üçü lokalize LAP olarak bildirilmektedir. Çok sayıda LAP saptanması sistemik hastalıklara işaret eder. Çocuklarda LAP, çoğu kez benign ve reaktif özelliktedir. Bununla birlikte hastanın yaşı, öyküsü ve klinik değerlendirmeye göre yaklaşım gereklidir. Tek algoritma ile yaklaşmak eksik olacaktır.

Etyoloji: Çocukluk çağında görülen LAP'lerin çoğunluğu enfeksiyonlara ikincil gelişmiştir. Hem benign hem de malign nedenli LAP en sık servikal yerleşimde tanımlanmaktadır. Ekstremitelere ait nedenlerde aksilla ve inguinal LAP, abdominal ve torakal hastalıklarda supraklaviküler LAP saptanabilir. Reaktif lenf düğümü hiperplazisi en sık viral üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı görülür. Üst solunum yolu enfeksiyonları rinovirus, parainfluenza virus, influenza virus, respiratuvar sinsityal virus, korona virus, adenovirus veya reoviruslar nedeniyle olur. Epstein-Barr virus (EBV), sitomegalovirus, rubella, rubeola, varisella-zoster, herpes simpleks, koksaki virus ve HIV (human immunodeficiency virus) diğer servikal LAP nedenleridir. Bakteriyel adenit grup A beta-hemolitik streptokoklar veya stafilokokus aureus ile oluşur. Anaerobik bakteriler genellikle dental veya periodontal hastalıklara bağlı servikal lenfadenite yol açabilir. Grup B streptokoklar ve Haemophilus influenzae tip b daha az görülen nedenlerdir. Ülkeye ve sosyo-ekonomik koşullara göre mikroorganizma dağılımı özellik gösterdiğinden ülkemizde erken yaşlarda geçirilen EBV enfeksiyonu ve tüberküloz sık görülmektedir. Tüberküloz ve atipik mikobakteri enfeksiyonları tüm yaşlarda subakut ve kronik LAP nedenleridir. Postnatal dönemde toksoplazmozis, kedi tırmığı hastalığı, daha az oranda

EBV ve CMV enfeksiyonları kronik LAP'e yol açar. Brusella ve tularemi ülkemiz koşullarında unutulmaması gereken mikroorganizmalardır. Jeneralize LAP sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, serum hastalığı ve ilaç kullanımının bulgusu olabilir. Bartonella henselae (kedi tırmığı hastalığı) nadir görülür. Özellikle servikal kitleler çocuklarda LAP ile karıştırılabilir. Histiositozlar ve lenfoproliferatif hastalıklar LAP ayırıcı tanısında yer alır. LAP yapan kanser tipleri arasında en sık lenfoma ve lösemi yer almaktadır. Bu olgular malign hastalıkların %80-86 kadarını oluşturur. Ayrıca nöroblastoma, rabdomyosarkom ve yumuşak doku sarkomları, nazofarenks karsinomu, tiroid karsinomları lenf düğümü metastazı ile gelebilir. Genel olarak birinci basamak sağlık hizmetinde LAP saptanan hastaların %3-5'inde biyopsi gerekmekte ve yaklaşık %1-2'sinde malign hastalıklar tanımlanmaktadır. Hematoloji ve onkoloji uzmanlarına ulaşan seçilmiş vakalarda LAP etyolojisinde kanser tanısı %30'lara ulaşabilmektedir.

Lenf düğümlerinin değerlendirilmesi

LAP nedenlerinin çoğunluğunda ayrıntılı öykü ve iyi bir fizik inceleme doğru yönlenmeye yeterlidir. Çocuklardaki LAP'lerin büyük çoğunluğu (%70-90) servikal yerleşimdedir.

Öykü: Ana yakınma, LAP yerleşimi ve süresi önemlidir. Akut unilateral LAP öyküsünde %40-80 stafilkok, streptokok enfeksiyonu tanımlanmaktadır. Viral enfeksiyonlar bilateral servikal adenopatilerin en sık nedenidir. İki haftayı geçen yakınma subakut veya kronik nedenleri düşündürür. Akut lenfadenomegali veya lenfadenit saptanan çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları, otit, mastoidit, cilt ve dental bölgenin enfeksiyonları öyküden saptanabilir. Ateş, boğaz ağrısı, kulak ağrısı, öksürük, döküntü gibi özellikler not edilir. Çocuğun yaşı yönlendirici bir bilgidir. Bazı mikroorganizmaların dağılımı yaşa özgü olduğu gibi yaşlara göre kanser epidemiyolojisi de değişecektir. Süt çocukları ve okul öncesi dönemde stafilkokus aureusa, grup B streptokoklara, grup A beta-hemolitik streptokoklara bağlı enfeksiyonlar ve Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. Beş yaşından büyük çocuklarda reaktif LAP en sık viral enfeksiyonlara bağlı gelişmektedir. Yapılan aşılama (Difteri-boğmaca-tetanoz, poliomyelit, BCG, tifo aşısı) ve hastanın kullandığı ilaçlar (fenitoin, izoniasid, sefalosporinler) lenf düğümlerinde büyümeye neden olabilir. Transfüzyon öyküsü, ailede tüberküloz ve histiositoz, otoimmün hastalıklar başta olmak üzere bilinen hastalıklar sorgulanmalıdır. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı lenfoma veya tüberkülozu düşündürür. Açıklanamayan ateş, yorgunluk, artralji kollajen doku hastalığı veya serum hastalığı olasılığını akla getirir.

Fizik muayene

Genel durum bozuk ve malnütrisyon bulguları varsa tüberküloz, kanser veya immün yetmezlik gibi kronik hastalıklar akla gelir. Tüm ulaşılan lenf düğümü bölgeleri muayene edilmelidir. Lenf düğümlerinin yerleşimi önemlidir. Hiçbir lenf düğümü bölgesinde ciddi bir hastalık riski olmadığı söylenemez. Ancak supraklaviküler, posterior servikal, posterior auriküler ve epitrokleal bölgelerde LAP saptandığında ön servikal LAP'a oranla malignite riski daha fazladır. Lenf düğümleri mezura veya cetvelle ölçülmelidir. Genellikle servikal bölgede 10mm, ingunal bölgede 15 mm çapından küçük palpe edilen lenf düğümleri normal boyuttadır. LAP boyutu 3 cm'den büyükse lenfoproliferatif hastalıklar ve solid tümör metastazları için risk artmıştır. Lenf dokusunun karakteri değerlendirilmelidir. Duyarlılık, eritem, ısı artımı, hareketlilik, fluktuasyon ve kıvam önemlidir. Viral enfeksiyonlarda LAP genellikle bilateral ve yumuşaktır. Bu lenf düğümleri çevre dokulara yapışıklık göstermez. Bakteriyel enfeksiyon varsa, lenf düğümleri duyarlı, tek veya iki taraflı, fluktuasyon gösteren ve fikse olamayan özelliktedir. Eritem, ısı artımı akut piyojenik enfeksiyonları fluktuasyon ise apse oluşumunu düşündürür. Tüberkülozlu lenf düğümleri fluktuan, birleşmiş, üzerindeki ciltte morumsu eri-

tem olan ancak ısı artımı göstermeyen düğümlerdir. Tüberkülozda sinüs traktusu oluşumu görülür. Malign LAP'de akut inflamasyon yoktur. Lenf düğümleri sert ve alttaki dokulara yapışma eğilimindedir. Hodgkin lenfomada sert, lastik kıvamı tipiktir. Solid tümör metastazlarında da lenf düğümü çok sert palpe edilebilir. Lenf düğümlerinin muayenesi çocukta fizik değerlendirmenin ayrılmaz parçasıdır. LAP saptanan çocuklarda hepatosplenomegali ve /veya abdominal lenfadenomegali olması lenfoproliferatif hastalıkları destekleyen bulgulardır.

Laboratuvar bulguları

Servikal LAP'li çocukların çoğunda ileri tetkik gerekmez. Bakteriyel adenitlerde tam kan sayımında lökositoz ve sola kayma, toksik granülasyon vardır. Atipik lenfositoz EBV enfeksiyonunun bulgusudur. Pansitopeni veya blastlar lösemi ya da Hodgkin dışı lenfomanın kemik iliği tutulumunda gözlenir. Eritrosit sedimentasyon hızı bakteriyel adenitte ve Hodgkin lenfomada artmıştır. Hızlı streptokok antijen testi ve boğaz kültürü streptokok enfeksiyonunu doğrulamakta yararlıdır. Kuşku duyulan durumda tüberküloz için deri testi yapılmalıdır. B. henselae, EBV, sitomegalovirus, and toksoplazmozis için serolojik testler ve akciğer filmi yararlıdır. Elektrokardiyogram ve ekokardiyogram Kawasaki hastalığı kuşkusu olduğunda yapılmalıdır. Biyokimyasal değerler sistemik hastalıklar ve hemofagositik lenfohistiyoitler için ipucu verebilir. En önemli verilerden biri laktik dehidrogenaz (LDH) yüksekliğidir. Özgül bir bulgu omamakla beraber Hodgkin dışı lenfoma ve nöroblastomada LDH yüksekliği anlamlıdır.

Servikal LAP'de yüzeysel ultrasonografinin fizik incelemeye tanısasal katkısı sınırlıdır. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi solid ve kistik kitle ayırımını, süpürasyon ve infiltrasyonun varlığını ve yaygınlığının saptanmasını sağlar. Ultrasonografik incelemede reaktif LAP olan hastaların %90'ında oval şekilli ve uzun eksenli belirgin olan lenf düğümleri tanımlanmaktadır, hilus ve vaskülarizasyon normaldir. Lenfomalarda yuvarlak, uzun ve kısa eksen oranı 2'den küçük ve hipoekoik lenf düğümleri rapor edilmektedir. Lenfoma ve EBV gibi ön tanımlar varsa abdominal ultrasonografi kıymetli bilgiler verir. Abdominal LAP periferik LAP ile birlikte ise malign tanı riski artabilir.

İnce iğne aspirasyonu ve lenf düğümü kültürü bakteriyel enfeksiyon düşünülen durumlarda yararlıdır. Bakteri izolasyonu sağlar. Aspirasyon materyallerinden gram yayması, asido-resistan boyama, aerobik ve anaerobik bakteriler, tüberküloz ve fungus kültürleri de istenmelidir. Eğer gram boyaması pozitif ise yalnız bakteriyel kültür gereklidir. Sitolojik inceleme Hodgkin dışı lenfomalarda tanı koydurucu basamaklardan biri olduğundan, lenf düğümü ponksiyonu yapıldığında hazırlanan yaymalar onkolog veya hematolog tarafından da değerlendirilmelidir.

Lenf düğümü biyopsisi

Büyümeye devam eden veya antibiyotiklere yanıtız, kuşkulu lenf düğümlerinden biyopsi yapılmalıdır. Genellikle 4 haftayı geçen dönemde hiç küçülme göstermeyen veya 3 cm çapından büyük lenf düğümlerinde biyopsi önerilir. Malign olduğundan kuvvetle kuşku duyulan LAP'de beklemeden biyopsi yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisini savunan merkezler bulunmakla beraber deneyim merkezden merkeze değişmektedir. Çocuklarda ince iğne aspirasyon biyopsisi ancak pozitif sonuçta kıymetlidir, negatif sonuçlar tanıyı ekarte ettirmez. Bu nedenle eksizyonel biyopsi özellikle malign tümörlerde tanı gecikmesini önleyecektir. Biyopsi en büyük ve sert lenf düğümünden yapılmalı ve lenf düğümü kapsülü sağlam olarak tam çıkarılmalıdır. Biyopsi öncesinde patoloji uzmanı ile iletişimde olmak önemlidir.

Sonuç ve yorum

Gözlemlere göre çoğu reaktif LAP kendi kendini sınırlar ve tedavi gerektirmez. Anamnez ve bazı laboratuvar testleri ayırıcı tanıda yardımcıdır. Doğru ve hızlı tanıda en önemli nokta klinik değerlendirmedir.

Kaynaklar

1. Park YW. Evaluation of neck masses in children, *Am Family Physician* 1995; 8: 1904-12.
2. Larsson LO, Bentzon MW, Berg K, et al. Palpable lymph nodes of the neck in Swedish school children, *Acta Paediatrica* 1994; 83: 1092-4.
3. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin N Am* 2002;49: 1009-1025.
4. Benesch M, Kerbl R, Wirnsberger A, et al. Peripheral lymphadenopathy in childhood: recommendations for diagnostic evaluation, *Klin. Pediatr.* 2000; 277-82.
5. Srouji IA, Okpalaa N, Nilssena E, et al. Diagnostic cervical lymphadenectomy in children: a case for multidisciplinary assessment and formal management guidelines. *Int J Paediatr Otolaryngol.* 2004;68:551-6.
6. Kumral A, Olgun N, Uysal KM, et al. Assessment of peripheral lymphadenopathies: experience at a paediatric haematology-oncology department in Turkey. *Paediatr Haematol Oncol* 2002;19:211-8.
7. Oğuz A, Karadeniz C. Evaluation of Peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 549-61.
8. Leung AK, Robson LM. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 3-7.
9. Yarış N, Çakır M, Sözen E, Çobanoğlu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr* 2006; 45: 544-9.
10. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, et al. Cervical lymphadenopathy in children—Incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 51-6.
11. Papakonstantinou O, Bakantaki A, Paspalaki P, et al. High-resolution and color Doppler ultrasonography of cervical lymphadenopathy in children, *Acta Radiol* 2001: 470-6.
12. Gürgey A, Seçmeer G, Tavil B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:1116-7.

YENİDOĞANDA ANEMİ

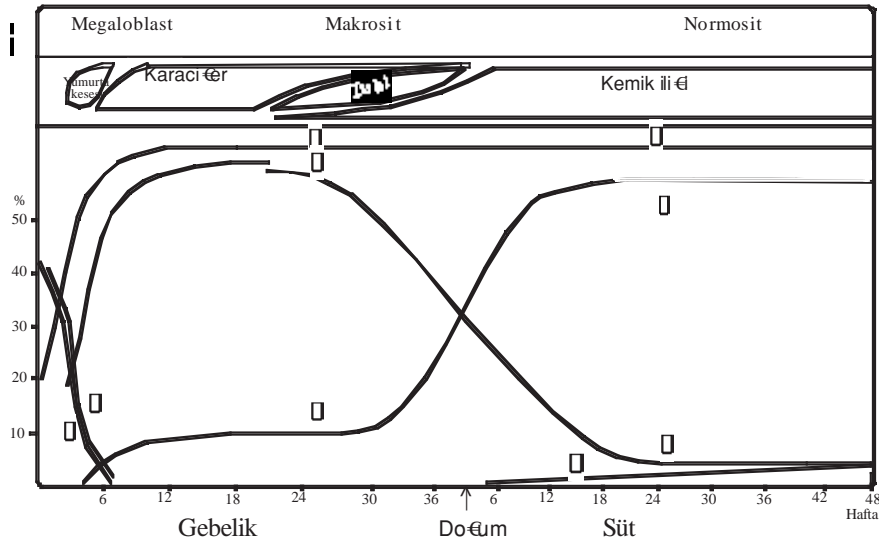
Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Sulukluk öncelikle anemiyi akla getirmekle birlikte yenidoğan döneminde görüldüğünde asfiksi, şok, hipotermi, hipoglisemi bulgusu olabilir. Doğumdan sonra ilk 2 gün içinde görülen anemi genellikle kanama veya ciddi alloimmunizasyona, 2. günden sonra ve sarılıkla birlikte ortaya çıkan anemi ise hemolize bağlıdır.

Yenidoğanda normal hematopoez

Hematopoez fetal hayatın 20. gününde yolk sac'da kan adacıkları halinde başlar, gebeliğin ortalarında karaciğer ve dalakta, son 3 ayda ise kemik iliğinde devam eder (Şekil 1). Fetal hayatta ilk olarak Hb Gower 1, daha sonra Gower 2, Portland ve Hb F sentezlenir (Tablo 1). Doğumdan hemen önce beta zinciri yapılmaya başlanır, doğumda hemoglobinin % 60-90'ı HbF'tir. Doğumdan sonra ise Hb F azalmaya başlar, 4. ayda % 5'in altına iner. Fetüs ve yenidoğan eritrositleri erişkin eritrositlerine göre daha kısa ömürlü (70-90 gün) ve daha büyüktür (110-120 fl). Şekil 2'de normal bir yenidoğan tam kan sayımı örneği verilmiştir. Hemoglobin (Hb) gebeliğin 12. haftasında 8-10 g/dl, 40. haftasında 16.5-18 g/dl iken doğumu takiben 6-12. saatte geçici olarak artar. Fetus oksijenlenmesi doğumdaki Hb düzeyini tayin eder. Oksijen ihtiyacının arttığı örneğin SGA, diabetik anne bebeği, sigara içen anne bebeği, yüksek irtifada doğan bebek gibi durumlarda Hb artar. Hb doğumdan sonra fizyolojik olarak azalır, term bebeklerde 3-6. aylarda 11 g/dl, pretermelerde ise 1-2. aylarda 7-10 g/dl olur ancak 6.5 g/dl'nin altına düşmediği sürece doku oksijenizasyonu bozulmaz (Tablo 2). Yenidoğan bebeklerde ilk günlerde retikülosit sayısı % 5-10 arasında iken giderek azalarak 7. günde % 1'e iner (1,2).



Şekil 1. Gelişimin çeşitli evrelerinde hematopoez.

Tablo 1. Fetal ve Neonatal Eritropoez: Globin-zincir gelişimi ve yapısı.

Geliştiği dönem	Hemoglobin	Globin-zincir yapısı
Embriyo	Gower 1	Zeta 2, Epsilon 2 a
Embriyo	Gower 2	Alfa 2, Epsilon 2
Embriyo	Portland	Zeta 2, Gama 2
Embriyo-Erişkin	A	Alfa 2, Beta 2
Erişkin	A2	Alfa 2, delta 2
Erişkin	Fetal	Alfa 2, gama 2 b

a Bu tetramer dört epsilon'dan oluşabilir.

b Erişkinlerce yapılan fetal hemoglobinde 136. pozisyondaki gama zinciri amino asit dizisi farklıdır.

Yenidoğanda anemi nedenleri üç ana grupta toplanabilir:

1. Kan kaybına bağlı anemiler
2. Hemolitik olaylara bağlı anemiler
3. Eritrosit yapım azlığına bağlı anemiler ^(3,4)

KAN KAYBINA BAĞLI ANEMİLER

Hayatın ilk günlerinde görülen anemi doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra oluşan kan kaybına bağlı olabilir. Kan kaybına bağlı anemi genelde annede vajinal kanama, plasenta ile ilgili (plasenta previa veya abruptio plasenta), sezaryen, çoğul gebelik, göbek kordonunun 30 sn'den önce kesilmesi, kord basısı olan doğumlar gibi obstetrik nedenlerle gelişir. Masif bir kanama sonucu akut anemi gelişmişse anoksi ve şok tablosu görülür. Hematokriti (Hct) 45'in altında olan asfiktik yenidoğanlarda ciddi bir eritrosit volüm azalması vardır. Bu durumda hemen hava yolu açılıp damar içi hacim genişletilir. Hızla serum fizyolojik verilir % 5 albumin ve eritrositle desteklenir. Hematokritin başlangıçta normal hatta yüksek olması bebeğin hipovolemik olmasını dışlamaz. Arteriyel basıncı 30 mm Hg'dan az olan veya başlangıçta normal olmasına rağmen yaşamın ilk 6 saatinde Hct değeri hızla düşen bebeklerde de eritrosit kitlesi azalmıştır ve damar içi hacim genişletilmelidir ⁽⁵⁾.

Laboratuvar incelemeleri için kan alınması

Toplam kan hacmi prematürelde 115 ml/kg, normal yenidoğanlarda 80-110 ml/kg'dır. Hastanede 28 gün yatan düşük doğum ağırlıklı bir bebekte ortalama 50 mL/kg kan tetkik için alınmaktadır. Deri yoluyla izlem ile kan gazı için alınan kanı azaltmak, tetkikler için daha az kan alınan tekniklerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Göbek kordonunun kesilme zamanı

Arjantin'de UNİCEF tarafından desteklenen bir çalışmada göbek kordonunun doğumdan 15 sn, 1 dk ve 3 dk sonra kesilmesi karşılaştırılmış ve göbek kordonunun 1 dk sonra kesilmesinin yenidoğan anemisinin gelişmesini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumun diğer bir yararı da yenidoğan bebeğe daha fazla kök hücrenin geçmesi ve immün sisteme etkisidir. Göbek kordonunun kesilme zamanının süt çocuğunda demir eksikliği anemisi gelişimi üzerine muhtemel etkisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemlidir ve araştırılmalıdır ⁽⁶⁾.

Klinik

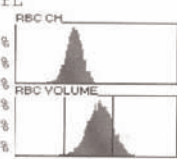
Kan kaybına bağlı gelişen anemilerde klinik bulgular kanamanın yerine, akut veya kronik olmasına göre değişir. Akut kanamada solukluk, hızlı ve düzensiz solunum, taşikardi, periferik nabızlarda zayıflama veya alınamaması, kan basıncında düşme ve hepatosplenomegali görü-

Tablo 2. Zamanında doğan bebeklerde Hb ve eritrosit indeksleri.

	Günler			Haftalar		Aylar			
Eritrosit parametreleri	1	3	7	2	4	2	3	4	6
Hb (ort, g/dL)	19.4	18.6	18.7	17.6	13.9	11.2	11.4	12.0	12.1
MCV (fl)	114	110	108	106	101	95	88	84	77
MCH (pg)	36.6	36.7	36.2	33.6	32.5	30.4	30.4	28.1	26.4
MCHC (%)	33.0	33.1	33.9	31.7	32.1	32.0	34.6	33.3	34.2

NAME: YAREN, HEPGULER

TEST	RESULT	ABN	NORMALS	UNITS
WBC		12.89	(5.2 - 12.4)	x10.e3 /uL
RBC	4.30		(4.2 - 6.1)	x10.e6 /uL
HGB	15.3		(12 - 18)	g/dL
HCT	45.2		(37 - 52)	%
MCV		105.2	(80 - 99)	fL
MCH		35.5	(27 - 31)	pg
MCHC	33.7		(33 - 37)	g/dL
CHCM	34.6		(33 - 37)	g/dL
CH	36.2		(-)	pg
RDW		15.4	(11.5 - 14.5)	%
HDW	2.52		(2.2 - 3.2)	g/dL
PLT		571	(150 - 400)	x10.e3 /uL
MPV	7.6		(7.2 - 11.1)	fL
%NEUT		29.7	(40 - 74)	%
%LYMPH		52.9	(19 - 48)	%
%MONO	8.5		(3.4 - 9)	%
%EOS	5.5		(0 - 7)	%
%BASO	0.8		(0 - 1.5)	%
%LUC	2.7		(0 - 4)	%
#NEUT	3.83		(1.9 - 8)	x10.e3 /uL
#LYMPH		6.82	(0.9 - 5.2)	x10.e3 /uL
#MONO		1.09	(0.16 - 1)	x10.e3 /uL
#EOS	0.70		(0 - 0.8)	x10.e3 /uL
#BASO	0.10		(0 - 0.2)	x10.e3 /uL
#LUC	0.35		(0 - 0.4)	x10.e3 /uL
MACRO		+++		

**Şekil 2: Normal bir yenidoğanın (> 1haftalık) kan sayımı örneği.**

lür (Tablo 3). Hb konsantrasyonu başlangıçta normal olsa bile ilk 24 saatte hızla düşer. Anemi normositik veya makrositiktir. Acilen şok tedavisi yapılmalı ve anemi düzeltilmelidir. Kronik kanamalarda ise solukluk dışında bulgu olmayabilir veya hepatomegali gibi konjestif kalp yetersizliği bulguları olabilir. Hb konsantrasyonu doğumda düşüktür. Anemi hipokrom mikrositiktir, demir düşüktür, anisositöz ve poikilositöz görülür. Bazen eritrosit transfüzyonu gerekse de genelde demir tedavisi ile düzelir.

HEMOLİTİK ANEMİLER

Hemolitik anemilerde yıkım nedeniyle eritrosit ömrü azalır ve normokrom normositer anemi oluşur. Birlikte retikülositöz ve hiperbilirübinemi (indirekt bilirübinde artış) vardır. Retikülosit sayısı kemik iliğinde eritrosit yapımını (eritropoez) gösteren bir testtir. Retikülosit sayısının artışı kemik iliğinde eritropoezin arttığını gösterir. Bu durum ya kanama ya da hemoliz sonucu oluşan anemiye kemik iliğinin yanıtıdır. Hemolitik anemide yıkılan eritrositlerden açığa çıkan bilirübin nedeniyle retikülositözle birlikte sarılık görülür. Coombs testi ise eritrositlere karşı antikör varlığını gösterir ve immün hemolitik anemilerin tanısında kullanılır. Coombs pozitifliği yenidoğanda ABO ve Rh uyumsuzluklarının önemli bir bulgusudur. Ama negatif Coombs testi immün kökenli hemoliz bulunmadığını göstermez. Minör kan grubu uyumsuzlukları bulunabilir. Anne ve bebekte kan grubu tayini ve anne kanında ona yönelik

Tablo 3. Yenidoğanda solukluğun ayırıcı tanısı.

Asfiksi	Akut ciddi kan kaybı	Hemolitik anemi
Solunum sistemi: Çekilmeler Siyanoz, oksijene yanıt Bradikardi Stabil Hb	Kan basıncında düşme Hızlı solunum Asiyantotik Taşikardi Hb de düşme	Hepatosplenomegali, sarılık Coombs pozitifliği Anemi

Tablo 4. Yenidoğanda hemolitik anemi nedenleri.

Eritrosit zarı bozuklukları		Sferositoz, eliptositoz, stomatositoz, Piropoikiloz vs
Eritrositlerle ilgili	Enzim eksiklikleri Hemoglobinopatiler İmmun	G6PD, piruvatkinaz, Hezokinaz, Pirimidin 5'nükleotidaz Alfa ve gama zinciri bozuklukları Rh uyumsuzluğu ABO uyumsuzluğu Minör kan grubu uyumsuzlukları (c, C, e, G, Duffy, Kell, JKa, MNs, Vw) İlaça bağlı (penisilin, alfa metil dopa, sefalotin) Annede otoimmün hemolitik anemi
Eritrosit dışı nedenler	Nonimmün	Enfeksiyon: Bakteriyel: sepsis, sifiliz Viral: Parvovirus, TORCH (Toksoplazma, CMV, rubella, yaygın herpes) Parazit: Sıtma Metabolik hastalıklar: Galaktozemi, Lizozomal depo hastalıkları, uzun süren metabolik asidoz, İlaç: valproik asit Diğer: Kimyasal madde, ısı, osmotik Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) Makro ve mikro anjiopatik hemoliz E vit eksikliği TAR sendromu Transfüzyon reaksiyonu

antikor taraması (İndirekt Coombs testi) yapılmalıdır. Sarılıkla birlikte negatif Coombs testi non-immün hemolitik anemileri düşündürür. Yenidoğanda hemolitik anemi nedenleri Tablo 4'de verilmiştir (3-5).

Membran bozuklukları

Hereditör sferositoz, eliptositoz, stomatositoz yenidoğan döneminde bulgu verebilir. Eritrosit zarı bozuklukları belirgin yenidoğan hiperbilirübinemisine yol açar ancak tipik eritrosit morfolojisi yenidoğanda henüz görülemeyebildiğinden tanı genellikle daha sonra konur.

Eritrosit Enzim Defektleri

En sık görülenler Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve piruvatkinaz eksikliğidir. G6PD eksikliği yenidoğanda belirgin hiperbilirübinemi ve sarılık nedeni olabilir ve kernikterusa yol açabilir.

Hemoglobinopatiler

Bazı hereditör hemoglobin bozuklukları yenidoğanda görülebilir. Bunların bazıları zamanla kaybolur (γ zincir defektleri), bazılarında ise doğumda klinik bulgu yoktur, 6. aydan sonra belirginleşir (β zincir bozuklukları). Diğer bazılarında ise klinik bulgular ya çok ağırdır, fatal olur veya hafif olup ancak yenidoğan tarama programlarında ortaya çıkar (α zincir bozuklukları).

Tablo 5. ABO Ve Rh hemolitik hastalıklarının karşılaştırılması.

KLİNİK	Rh Hemolitik Hastalık	ABO Hemolitik Hastalık
Gebe taramasının önemi	Var	Yok
Sonraki gebeliklerin etkilenmesi	Genellikle kötü	Değişik
Kord kanı Direkt Coombs	++	+ / -
Kord kanı İndirekt Coombs	++	+ / -
Kord Hemoglobin	Normal veya azalmış	Normal
Erken anemi	++	+ / -
Sarılık	Erken bilirübin artışı	Değişik
Hepatosplenomegali	++	+ / -
Periferde sferositler	+	+++
Geç anemi	Sık	Nadir

YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞI

Antijen negatif anne (Rh) ile antijen pozitif fetus arasında uyumsuzluk sonucu Rh hemolitik hastalığı oluşur. Fetusta eritrosit antijenlerine karşı annenin IgG antikorları vardır. Genelde 2. veya daha sonraki gebeliklerde hemoliz görülür. Ağır durumlarda fetusta ciddi anemi, eritroblastozis ve kalp yetmezliği gelişir. Hiperbilirübinemi hızla tedavi edilmezse kernikterusa yol açar. Rh negatif annelere her gebelikten sonra anti Rh D verilerek önlenir. ABO ve Rh hemolitik hastalıklarının özellikleri ve farkları Tablo 5’de verilmiştir.

ERİTROSİT YAPIM BOZUKLUĞU

Diamond-Blacfand anemisi (saf eritrositer seri aplazisi) sadece eritropoezin yetersiz olmasıyla karakterize, bazen konjenital anomalilerin eşlik ettiği bir hastalıktır. Anemi vakaların dörtte birinde yenidoğan döneminde görülür.

Parvovirus, sitomegalovirus, rubella, adenovirus gibi konjenital infeksiyonlar da eritrosit yapımını bozarak yenidoğanda anemiye yol açarlar. Yenidoğan döneminde anemiyle başvurabilen kemik iliği yetmezliği nedenleri Tablo 6’da, kemik iliği yetmezliği yablosuyla başvuran sendromlar da Tablo 7’de verilmiştir.

PREMATÜRELİK ANEMİSİ

Doğumda eritrosit kitlesi daha az, eritrosit yaşam süresi daha kısa, eritropoietin uyarısı daha az, demir depoları daha az ve hızlı büyüme nedeniyle prematürelde normal yenidoğanlara göre daha fazla oranda anemi görülür. Anemi apne ve gelişme geriliği riskini artırır (7).

Tedavisi

Prematüre anemisi tedavisi ile ilgili birçok araştırma yapılmış olup randomize kontrollü çalışmalar Cochrane Library Bilgi bankasınca yapılan metaanalizlerde değerlendirilmiştir. Bu metaanalizlerde erken ve geç verilen Eritropoietin (EPO) tedavisinin erken doğan ve/veya düşük doğum tartılı bebeklerdeki transfüzyon ihtiyacını azaltıp azaltmadığı araştırılmıştır. Aber ve Ohlsson 21 ülkeden 28 randomize çalışmada 1302 preterm bebek (< 37 weeks) ve/veya düşük doğum tartılı (< 2500 g) yenidoğanlara hayatın 8. günü veya daha sonra başlanan eritropoietinin etkisini değerlendirmişler ve bebek başına verilen total eritrosit susp (ml/kg) miktarı ve sayısının azaldığını göstermişler ve geç EPO tedavisi ile ilgili yeterli kanıt olduğu sonucuna varmışlardır (8). Buna karşılık Cochrane’nin bir başka metaanalizinde 262 preterm bebek (< 37 weeks) ve/veya düşük doğum tartılı (< 2500 g) yenidoğanlara erken veya geç başlanan EPO’nun etkisi değerlendirilmiş ve erken EPO (hayatın 8. gününden önce) ile geç EPO (8-28. günlerde) tedavisi arasında belirgin fark olmadığı ve EPO tedavisinin transfüzyon sa-

Tablo 6. Yapım yetersizliğine bağlı anemiler.

A. ETKİLİ ERİTROSİT YAPIMININ YOKLUĞU

1. Kİ yetersizliği
 - a. Aplastik anemiler
 - Konjenital
 - Edinsel:
 - Enfeksiyon
 - İlaçlar
 - b. Eritroid seri aplazisi
 - Konjenital:
 - Diamond-Blackfan send,
 - Aase sendromu
 - Edinsel:
 - TEC (Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi)
 - c. Kİ infiltrasyonu
 - Malignite, osteopetroz, miyelofibroz
 - d. Pankreatik yetmezlik-Kİ hipoplazisi sendromu
2. Eritropoietin yapımının azalması
 - a. Kr böbrek hast
 - b. Hipotiroidi
 - c. Kr. İnflamasyon
 - d. Protein malnutrisyonu
 - e. O₂ affinitesi az Hb mutantları

B ERİTROSİT MATURASYON BOZUKLUKLARI

1. Sitoplazmik maturasyon anormallik.
 - b. Talasemi sendromları
 - c. Kurşun zehirlenmesi
 - d. Sideroblastik anemi
2. Çekirdek olgunlaşma anormallikleri
 - a. B12 vit eksikliği
 - b. Folik asit eksikliği
 - c. Tiamine cevaplı megaloblastik anemiler
 - d. Folat metabolizması anormallikleri
 - e. Orotik asidüri
3. Kalıtsal Diseritropoetik anemiler
 - Tip I, II, III ve IV
4. Eritropoetik porfiri

Tablo 7. Yenidoğanda kemik iliği yetmezliği sendromları.

- Diamond-Blackfan anemisi
- Fankoni anemisi
- Diskeratososis konjenita
- Pearson sendromu
- Cartilage hair hipoplazisi
- Schwachman-Diamond sendromu
- Kostmann sendromu
- Retiküler disgenezi
- Amegakaryositik trombositopeni
- Osteopetroz
- Kalıtsal Diseritropoetik anemiler
- TAR sendromu
- Dubowitch sendromu
- Noonan sendromu
- Down sendromu

yısını azaltmadığı, aksine erken EPO tedavisinin prematürel retinopatisini arttırdığı bildirilmiştir (9).

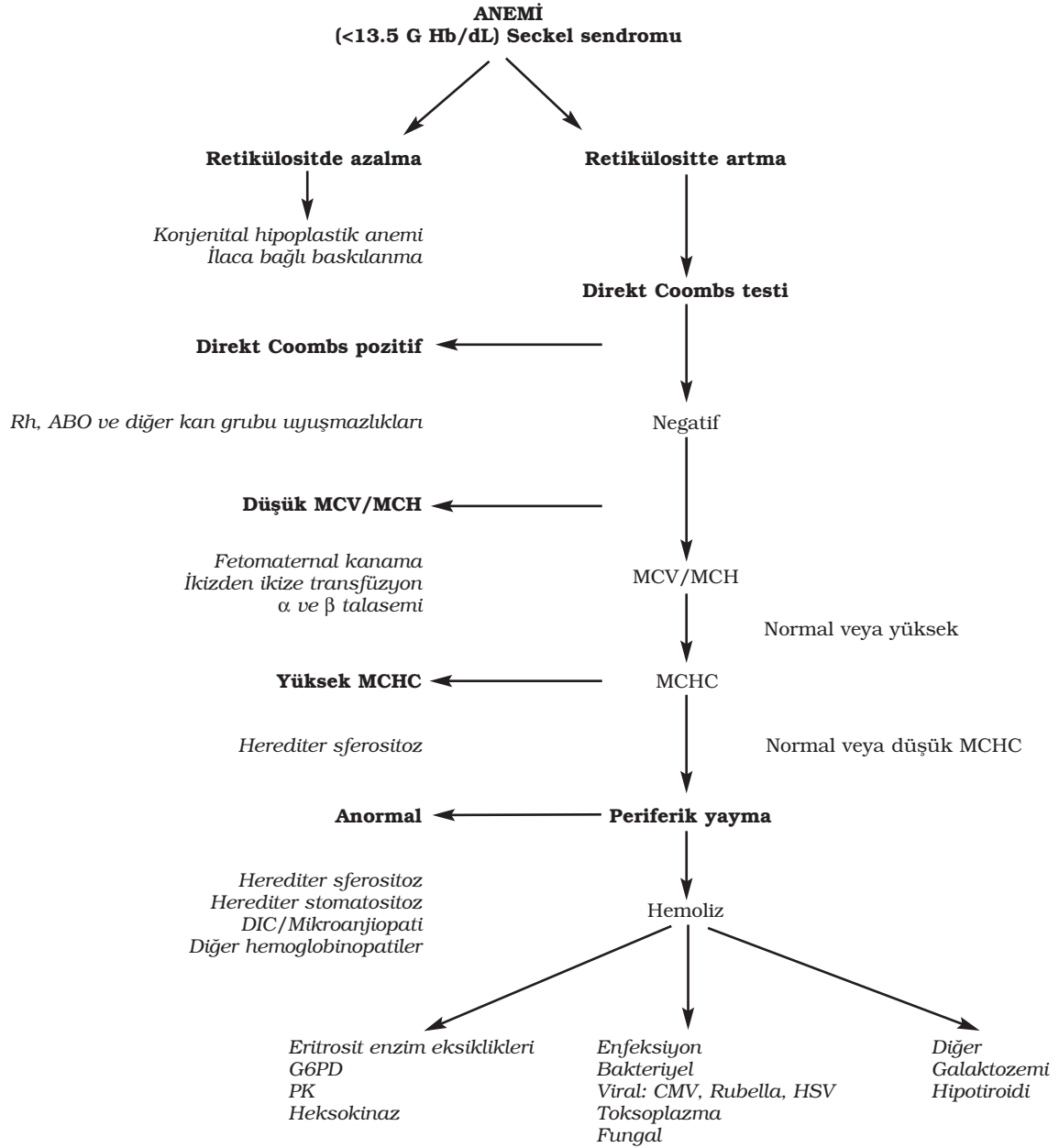
Onsekiz ülkeden, 2074 preterm bebeği kapsayan randomize çalışmaların değerlendirildiği yeni bir metaanalizde ise hernekadar transfüzyon ihtiyacını azaltsa da körlüğe gidebilecek prematürite retinopatisi riskinden dolayı prematüre bebeklerde hayatın sekizinci gününden önce EPO tedavisi önerilmemektedir (10).

Manoura A ve ark. (11) Kell negatif annenin Kell pozitif transfüzyonla duyarlılaşması sonucu intrauterin transfüzyon ihtiyacı olan ve doğduktan sonra 15. günde ağır hemolitik anemi gelişen bebekte rekombinan EPO ile aneminin düzeltildiği bir vaka bildirmişlerdir.

ANEMİK YENİDOĞANA TANISAL YAKLAŞIM

Yenidoğan anemileri şok tablosuna yolaçabildiğinden hızlı tanı ve tedavi yaklaşımı şarttır. Tanı için;

- 1. Öykü:** Ailede anemi, kanama, kan verilmiş kişilerin varlığı, ailenin kökeni (Trakya, Akdeniz bölgesi talasemi, Akdeniz bölgesi orak hücreli anemi açısından daha riskli)
- 2. Annenin hamilelik ve doğum öyküsü:** Hamilelik boyunca travma, vajinal kanama, enfeksiyon geçirip geçirmediği, ilaç kullanıp kullanmadığı, naftalin kullanımı, bakla yenmesi sorulmalıdır. Annenin kan grubunun, geçirdiği enfeksiyonların (hepatit, rubella...) saptanması gerekir. Doğumun süresi, vajinal kanama, plasenta hakkında bilgi (şekli, yırtılması...) ve doğum şekli (forseps, vakum, doğum travması...) öğrenilmelidir. Bebekte gelişimsel anomali ve çoğul gebelik varlığı belirtilmelidir.
- 3. Aneminin başlama zamanı:** Doğumdan önce veya doğum sırasında kanayan bebekler



Şekil . Yenidoğanda anemiye yaklaşım akış şeması.

akut kan kaybı nedeniyle aşırı soluk ve hipovolemik olabilir. Bebekten anneye veya ikizden ikize kronik kanamalarda veya kan uyumsuzluğuna bağlı anemilerde aneminin görülmesi 24-48. saate kadar uzayabilir, sonra hızla artar.

- 4. Laboratuvar:** İlk yapılacak tetkikler; tam kan sayımı (Hb, Hct, eritrosit indeksleri, lökosit ve trombosit sayısı), periferik yayma (eritrosit morfolojisi), retikülosit (eritropoezi değerlendirmek için) ve Direkt Coombs (eritrositlere karşı gelişen antikörlerin saptanması için) testidir. Anne kanında Kleihauer-Betke yöntemi ile fetal eritrositlerin belirlenmesi yararlı olabilir. Yenidoğanda normal kan değerleri değerlendirme için önemlidir.

Prematürelere doğumda eritrosit kitlesinin daha az olması, eritrosit yaşam süresinin daha

kısa olması, eritropoietin uyarısının az olması, demir depolarının az olması ve hızlı büyüme nedeniyle normal yenidoğanlara göre daha fazla oranda anemi görülür. Prematüre anemisinde 6 hafta süreyle eritropoietin ve demir tedavisi verilir.

Normositik, normokromik anemisi olan bir yenidoğanda sarılık yok ve retikülosit yüksekse akut kanama araştırılmalıdır. Doğum travmasına bağlı iç kanamada (sürrenal, karaciğer, böbrek, dalak içine kanama) 48-72 saat sonra belirtiler ortaya çıkabilir. Annede kanama, sepsis, DİC, sürekli kanayan bebekte kanama diatezi (pıhtılaşma faktör eksiklikleri) araştırılmalıdır.

Eritrosit zar bozuklukları ve enzim eksiklikleri yenidoğan döneminde sarılık, hemolitik anemi ile başvurabilirler.

Enfeksiyonlar (bakteri: *E. coli*, Streptokok sepsisleri, sifiliz, viral: parvovirus ve TORCH, parazit: sıtma) yenidoğan döneminde kemik iliği baskılanmasına veya hemolitik anemiye yol açabilir. Galaktozemi, lizozomal depo hastalıkları gibi metabolik hastalıklar da hemolitik anemiye yol açabilir. Yenidoğanda anemiye yaklaşım algoritması Şekil 3'de verilmiştir.

Kaynaklar

1. Brugnara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Hematology of Infancy and Childhood (Sixth ed). Philadelphia: Saunders Company; 2003: 19-85.
2. de Alarcon PA, Jonhson MC, Werner EJ. Erythropoiesis, red cells, and the approach to anemia. Neonatal Hematology. eds: de Alarcon, Werner EJ, Cambridge University Pres, New York, 2005: 40-57.
3. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed). Philadelphia: Saunders Company; 2000: 519-21.
4. Lanzkowsky P. Anemia during the Neonatal Period in Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Elsevier Academic Pres, Fourth Edition. New-York, 2005: 12-20.
5. Blanchette V, Dror Y, Chan A. Hematology. In: Mac Donald M, Mullet M, Seshia MK (eds). Avery's Neonatology, Pathophysiology and Managment of the Newborn. Philadelphia: Lippincott Wilkons and Willkons; 2005: 1169-1190.
6. Mercer JS, Vohr BR, Margaret M et al. Delayed Cord Clamping in Very Preterm Infants Reduces the Incidence of Intraventricular Hemorrhage and Late-Onset Sepsis: A Randomized, Controlled Trial. Pediatrics 2006; 117: 1235-42.
7. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity..Where do we stand? Clin Chim Acta 2005; 355: 113-17.
8. Aber S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD004868.
9. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3:CD004865.
10. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 19;2:
11. Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, et al. Use Of Recombinant Erythropoietin For The Management Of Severe Hemolytic Disease Of The Newborn Of A K0 Phenotype Mother. Pediatric Hematology and Oncology. 2007; 24:69-73.

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE ANEMİ VE AYIRICI TANISI

Prof. Dr. Zümrüt UYSAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Anemi kırmızı küre kitlesi ve hemoglobin içeriğinin yaş ve cins için olması gereken değerlerin iki standart deviasyon altında olmasıdır.

Anemi bir hastalıktan çok, bir bulgu olarak diğer bir hastalığın ya da bozukluğun sonucu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle önce nedeni belirlenmeli sonra tedavi edilmelidir.

Kan değerleri yaş, cins, coğrafik koşullara göre değişiklikler gösterdiği için anemiye değerlendirirken, toplumun yaşlara göre normal hemoglobin değerlerini bilmek gereklidir. Aşağıda hemoglobin ortalamaları ve alt sınırları görülmektedir.

Yaş	HEMOGLOBİN (g/dl)			
	Nathan -Oski		Toplumumuz	
	Ort.	Alt sınır	Ort.	Alt sınır
Kordon	16.5	13.5	15.5	13.5
2 ay	11.5	9.5	11.0	9.2
0.5-2	12.0	10.5	10.8	9.0
2-6	12.5	11.5	12.3	10.7
6-12	13.5	11.5	12.7	11.1
12-18 K	14.0	12.0	13.3	11.4
E	14.5	13.0	14.1	12.3
>18y.K	14.0	12.0	13.3	12.0

Anemileri etyopatogeneze göre kabaca şu şekilde sınıflandırabiliriz:

1. Eritrosit yapımı, olgunlaşması ve kemik iliğinden atılımında bozukluk
 - * Tam olarak eritropoez yetersiz
 - Mutlak eritroblastopeni (Kİ yetmezliği)
 - * Olgunlaşmada bozukluk (ineffektif eritropoez)
 - Fazla sayıda eritroblast vardır
 - Retikülositler olgunlaşana kadar ölürler.
2. Eritrosit yıkımı
 - Kemik iliği normal, hemoliz
3. Kan kayıpları

Aneminin sınıflandırılmasında fizik bulguların önemi:

- **Deri** Hiperpigmentasyon Fanconi
Petesi, Purpura Trombositopeni ile otoim.HA
Hemolitik Uremik Sendrom
Kİ yetmezliği, Kİ infiltrasyonu
Karotenemi Demir eksikliği
Sarılık Hemolitik Anemiler
Kavernoz hemanjioma Mikroangiopatik hemolitik anemi
Alt. Eks. ülserler Orak hücre, Talassemia
- **Yüz** Frontal çukıntı Konjenital hemolitik anemiler
Malar ve maksiler kemik değişiklikleri
- **Gözler** Mikrokornea Fanconi apilastik anemisi
Retinal damarlarda tortuosite,
Konjuktival damarlanma,
Katarakt, vitreusta kanama, körlük Hb S, Hb C
- **Ağız** Glossit Vit B 12, demir eksikliği
Angular Stomatit Demir eksikliği anemisi
- **Mikrosefali, kemik ve iskelet anomalileri** Fanconi apilastik anemisi
- **Nöröpati** B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi
- **Hepatosplenomegali** Konjenital hemolitik anemiler, lösemiler,
depo hastalıkları

Anemilerin ayırıcı tanısında ortalama eritrosit çapına göre değerlendirilerek yapılan morfolojik sınıflandırılma en çok yararlanan sınıflandırma şeklidir. Anemiler buna göre; göre mikrositik, normositik ve makrositik olarak sınıflandırılırlar.

Mikrositik anemiler

Eritrosit hemoglobininin az olduğu anemilerdir. Bu grupta demir eksikliği anemisi, kronik enflamasyon anemileri (normositik te olabilirler), α ve β talasemi sendromları, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik anemiler, bakır ve pridoksin eksikliği vardır. Mikrositoz için ortalama eritrosit hacmi (OEV= MCV) alt sınırları yenidoğanda, 3 aylıkta, 6ay 6 yaş arasında, 7-12 yaşta ve erişkinde farklıdır. Bu rakamlar sırasıyla; 110, 70, 71-74, 76-80 ve 80 şeklindedir.

Dünyada ve ülkemizde özellikle çocukluk çağında en fazla görülen anemi demir eksikliğidir. Demir eksikliğinin en fazla görüldüğü dönem de 6-24 aylardır. Demir eksikliğinin ilk evresinde doku demir depoları azalır. Kemik iliğinde hemosiderin kaybolur (Demir boyası ile boyandığında) Serum transferrin reseptör düzeyi artar (sTfR). Demir depo proteini olan ferritin azalır. İnflamatuvar bir durum olmadığı zaman organizma demir depolarını çok iyi bir şekilde gösteren serum ferritini, enflamasyonda akut faz reaktanı olarak organizma demir durumundan bağımsız olarak yükselir. sTfR ise organizmanın demire olan ihtiyacının ve fonksiyonel demir eksikliğinin belirleyicisi olarak enfeksiyon varlığında bile yüksektir.

Demir eksikliği ilerledikçe serum demir (SD) düzeyi düşer, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar ve transferrin saturasyonu (TS=SD/TDBKx100) azalır (ikinci evre). Serbest eritrosit protoporfirini (FEP) (ZPP), hemoglobin sentezinde azalmaya bağlı olarak artar.

Demir eksikliğinin üçüncü ve son evresi; eritrositlerin normalden daha küçük ve hemoglobin içeriklerinin az olarak yapılması ile mikrositer hipokromik eritrositlerle periferik yaymada anizopoikilositozun görülməsi ve anemidir. Ayrıca eritrosit dağılım genişliği (RDW) artar. RDW artışı anizopoiklostozun olduğunu gösterir. Lökositler normaldir, trombosit sayısı artabilir.

Diğer hipokrom mikrositer anemilerden beta-talasemi minörde RDW normaldir. Beta-talasemi majörü, belirgin klinik bulgular ve hemolitik anemi tablosu ile ayırt etmek zor değildir. Kurşun zehirlenmesinde periferik yaymada iri bazofilik noktalanma görülr. Serum kurşun düzeyi, FEP, idrar kaptoporfirin düzeyi artmıştır. Yenidoğanda alfa-talasemi taşıyıcılarında %3-10 Hb Bart ve mikrositoz bulunur. Hemogloblin H (Hb H) hastalığında da ($4 \pm$ genin 3'ünde mutasyon olan alfa-talasemi) hemolitik anemi bulguları vardır.

Demir eksikliği ile ayırıcı tanıda en fazla güçlük kronik enfeksiyon, enflamasyon anemisi ile olmaktadır. Enflamasyon anemilerin çoğu normokrom normositer olmakla birlikte 1/3'ünde hipokrom mikrositer anemi vardır. Çocuklarda enfeksiyonlar da çok görüldüğu için gerek tanıda gerek tedavide dikkatli olunmalı, altta enfeksiyon varsa öncelikle onu ayırddip tedavi ettikten sonra demir tedavisi verilmelidir. Enflamasyon anemisinde serum demiri düşükken, bağlama kapasitesi de azalmıştır. Serum ferritini normal veya yükselmiştir. Sedimantasyon yüksektir. Ayırıcı tanıda en yararlı test, demir eksikliğinde yüksek olan sTfR'nin kronik enflamasyon anemisinde normal sınırlarda kalmasıdır. sTfR/logferritinde yükselme ise kronik enflamasyon varlığında demir eksikliğinin birlikteliğini gösterme açısından oldukça duyarlıdır. STFR'nin ferritinin logaritmasına oranı olan bu parametre, enfeksiyon varlığında birlikte demir eksikliğini göstermektedir.

Demir metabolizmasını ve demir emilimini etkileyen hepsidin, enfeksiyon varlığında akut faz reaktanı olarak karaciğerden yapımı artar. Hepsidin duedenal demir emilimini bloke ederken, makrofaj kaynaklı demirin de salınımını durdurarak kanda demirin azalmasına yol açmaktadır. Enfeksiyon ve enflamasyonda bu nedenle serum demiri azalmıştır. Bu durum, zaten eritropoezde kullanılamıyacak demirin artarak enfeksiyona ve enflamasyona olumsuz katkı yaratmasını önlemeyi amaçlamaktadır.

Makrositik anemiler

Makrositik anemiler, kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerle birlikte olan ve megaloblastik değişiklikler olmaksızın makrositoz ile karakterize anemiler olarak ikiye ayrılır. Megaloblastik değişiklikler olmaksızın makrositoza yol açan nedenler a) neonatal dönem, b) retikülositoz, c) karaciğer hastalıkları, d) myelodisplastik sendromlar, e) aplastik anemiler, f) multiple myelom, g) gebelik, h) hipoksidir.

Megaloblastik anemiler ise; periferik kanda makrositler, kemik iliğinde (Kİ) megaloblastlarla karakterize bir grup anemilerdir. Kİ deki megaloblastlar; çekirdek olgunlaşması sitoplazmaya göre gecikmiş eritroblastlardır. Bu eritroblastların sitoplazmalarında normal hemoglobin birikimi olurken, çekirdeklerinin kromatini açık renkli, dağınık, dantel gibi, yani immatür, çekirdek ve sitoplazmanın arasında olgunlaşma farkı olduğu görülr. Olgunlaşma farkının nedeni esas olarak DNA sentezindeki bozukluktur. Sitoplazmadaki RNA ve protein sentezi daha normaldir.

Megaloblastik anemilerin %95'inden B12, folik asit veya ikisinin birden eksikliği sorumludur.

Daha nadir olarak B12 ve folik asitin doğumsal metabolizma hastalıkları, DNA sentezindeki konjenital veya akkiz bozukluklar, askorbik asit, tokoferol gibi vitamin eksiklikleri megaloblastik anemiye yol açabilir.

B12 ve folik asit nükleoproteinlerin sentezinde gereken kofaktörlerdir. Bu nedenle eksiklikleri DNA sentezinde bozukluğa, daha az olarak ta RNA ve protein sentez bozukluğuna yol açarlar. Kemik iliğinde hücrelerin prematür ölümü veya olgunlaşmasının duraklaması inefektif eritropoeze bunun sonucu olarak retikülosit sayısının düşük olmasına yol açar.

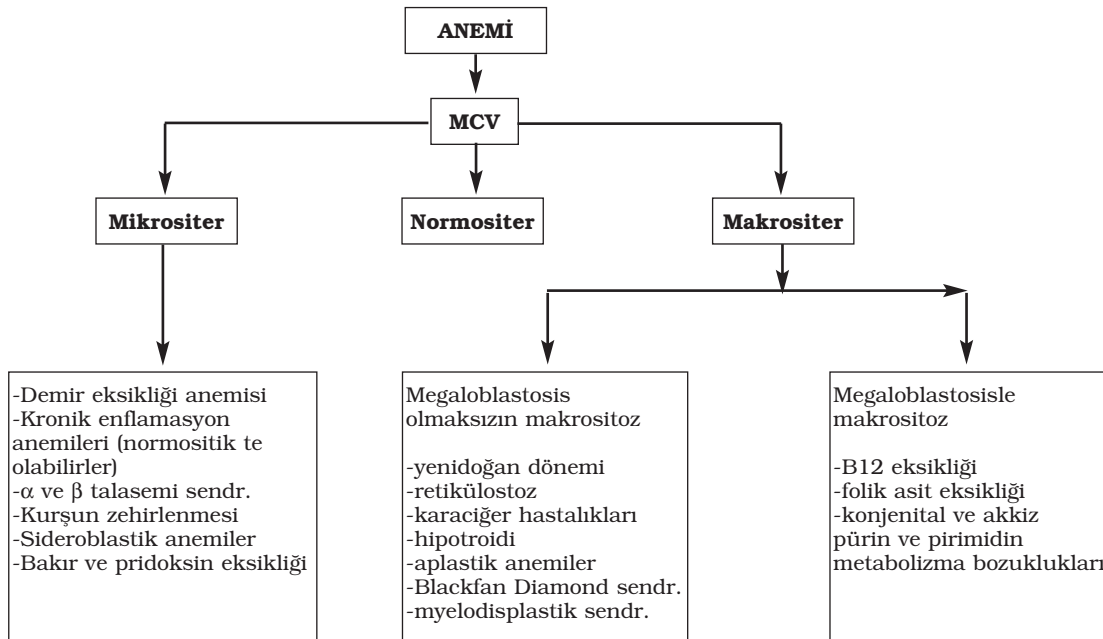
Normositik anemiler

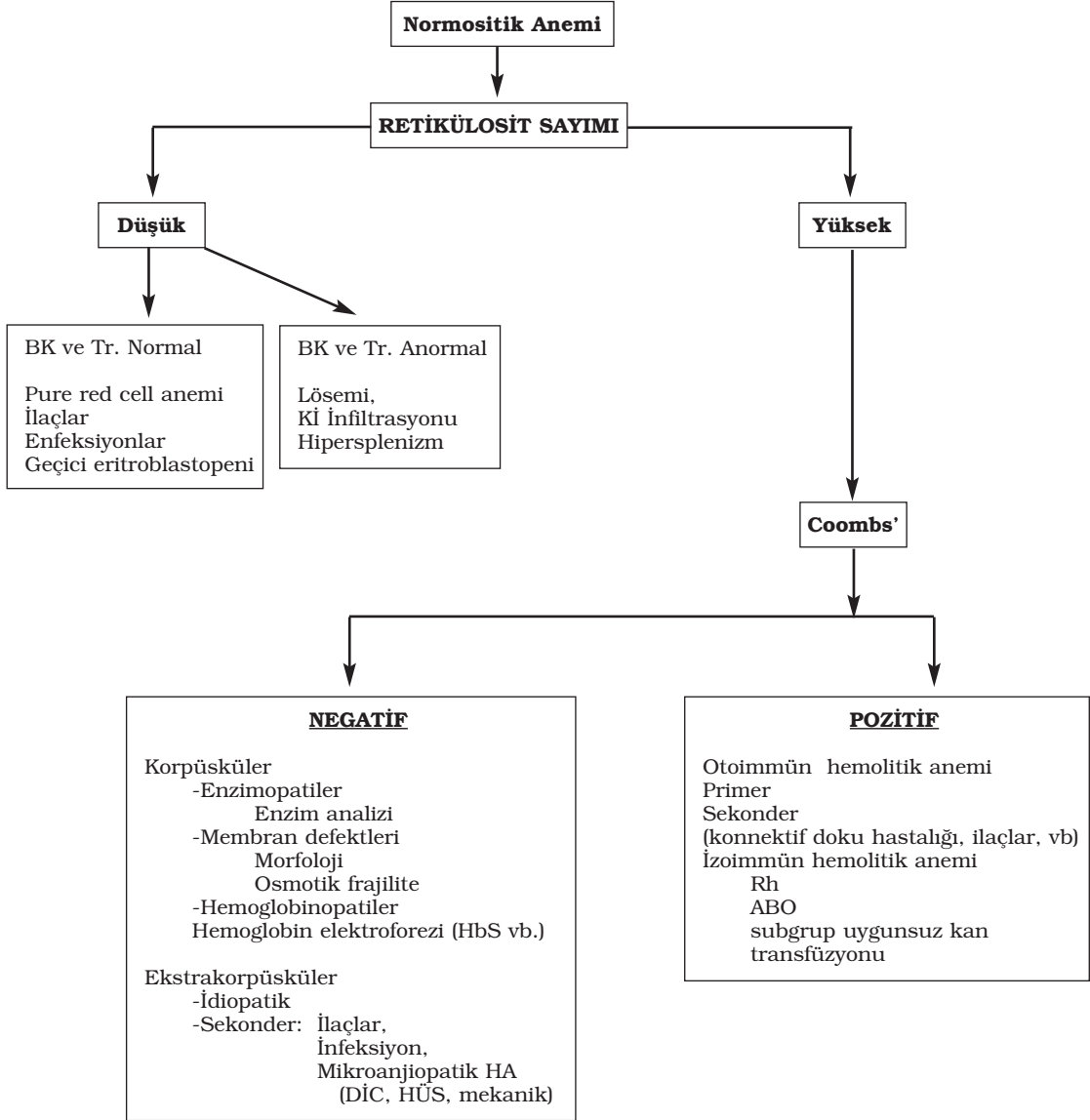
On yaşın üzerindeki anemilerde MCV 80-95 arası ise normositik anemi olarak değerlendirilir. Bu tip anemiler retikülosit sayımına göre; yapım azalması veya yıkım artışı düşünülerek sınıflandırılırlar.

Anemiye kemik iliğinin cevabını retikülosit sayısı gösterir. Aneminin nedeni hemolitik anemi, kronik kanamalar ise retikülosit artar. Demir eksikliği ve megaloblastik anemi tedavisini takiben de retikülosit yükselir. Anemi olduğu halde retikülosit sayısı düşük ise aneminin kemik iliğinde eritrosit yapımını etkileyen bir olay sonucu olduğu düşünülmelidir. Aplastik anemi, hemolitik anemilerde aplastik kriz döneminde, talasemi, pernisiyöz anemi, sideroblastik anemi gibi etkin olmayan (inefektif) eritropoez durumlarında retikülosit düşüktür. Retikülosit sayımı total eritrosit oranına göre hesaplandığı için anemide düzeltilmiş retikülosit sayısını hesaplamak daha doğrudur.

Düzeltilmiş retikülosit sayısı ise retikülosit değerlerinin hematokrit değerine göre tekrar hesaplanması ile bulunur. ($\% \text{ Retikülosit} \times \text{Hastanın Hkt}(\%) / \text{Normal Hkt}(\%)$). Normal değerler; erişkinde %0.5-1.5, yeni doğanda (0-2 haf) %2.5-6 şeklindedir.

Anemili bir çocuğu değerlendirirken aşağıda şematik olarak gösterilen şekilde bir yol izlemek oldukça yararlı olur.





Periferik yayma

Anemilerin ayırıcı tanısını yaparken mutlaka periferik yayma yapılmalı ve iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Periferik yayma iyi yapılır ve iyi değerlendirilirse tanıya çok büyük katkısı olan bir laboratuvar incelemesidir. İyi teknikle yapılmış bir periferik yaymada eritrositler açık pembe renkte, ne çok dağınık ne de üst üste gelmiş olmalıdırlar.

İyi bir periferik yayma ile anemi dışında pek çok hastalık hakkında fikir edinilebilirken, aneminin hipokromik, mikrositik, normositik veya makrositik olduğu ayırt edilebilir. Aynı zamanda eritrosit membran hastalıkları veya hemoglobinopatileri düşündüren spesifik morfolojik anormallikler saptanabilir.

Bunlar aşağıda yazılmıştır.

Periferik yaymada görülebilen spesifik eritrosit anormallikleri:

Target hücreleri

Artmış yüzey/volüm oranı

Talasemi

Hemoglobinopatiler

HbAC veya CC

HbSS,SC,S-Tal

Karaciğer hastalıkları

Postsplenektomi veya hiposplenik durumlar

Ciddi demir eksikliği

HbE (Heterozigot veya homozigot)

Sferositler

Azalmış yüzey/volüm oranı, hiperdens (MCHC>36)

Hereditör sferositoz

ABO uygunsuzluğu

Otoimmün hemolitik anemi

Mikroanjiopatik hemolitik anemi

Hipersplenizm

Yanıklar

Transfüzyon sonrası

Piruvat kinaz eksikliği

Su-dilüsyon hemolizisi

Akantositler (spur cells)

Hücreler değişken büyüklükte 5-10 spikül içerir; spiküller düzensiz aralıkta ve kalınlıktadır, tabanları geniştir; sferositer yapılarından dolayı normal hücrelerden daha küçük görünürler.

Karaciğer hastalıkları

Yaygın damar içi pıhtılaşması (ve diğer mikroanjiopatik hemolitik anemiler)

Postsplenektomi veya hiposplenik durumlar

Vitamin E eksikliği

Hipotiroidizm

Abetalipoproteinemi: Nadir konjenital hastalık; Hücrelerin %50-100'ü akantosittir; birlikte olan anormallikler (yağ malabsorbsiyonu, retinitis pigmentoza, nörolojik anormallikler)

Malabsorbsiyon durumları

Ekinositler (burr cell)

Eşit büyüklükte ve eritrositin yüzeyine dağılmış 10-30 spikül; hücre dışı veya hücre içi olan değişiklikler sonrasında ortaya çıkar

Artefakt

Böbrek yetmezliği

Dehidratasyon

Karaciğer hastalıkları

Piruvat kinaz eksikliği

Peptik ülser veya gastrik karsinoma

Eritrosit transfüzyonunun hemen ardından

Hücre içi potasyumunun azalmasına yol açan nadir konjenital anemiler

Şistozitler

Helmet, üçgen şekilli veya küçük parçalardır. Anormal vasküler yüzeyin (fibrin birikimi, vas-külitler, dolaşımında yapay bir yüzey bulunması gibi) etkisi ile parçalanma sonucu oluşur.

Yaygın damar içi pıhtılaşması

Ağır hemolitik anemi (örn. G6PD eksikliği)

Mikroanjiopatik hemolitik anemi

Hemolitik üremik sendrom

Prostetik kalp kapağı, anormal kardiyak kapak, kardiyak yama, aort kuoarktasyonu

Kollajen doku hastalığı (örn. SLE)

Kasabach-Merritt Sendromu

Purpura fulminans

Renal ven trombozu

Yanıklar (Isının etkisi ile sferositozis te)

Trombotik trombositopenik purpura

Homograft rejeksiyonu

Üremi, akut tübüler nekroz, glomerülonefrit

Malign hipertansiyon

Sistemik amiloidoz

Karaciğer sirozu

Dissemine karsinomatozis

Kronik tekrarlayan şistozitik hemolitik anemi

Eliptositler

Eliptik hücreler normalde eritrositlerin %1 inden azını oluşturur. Herhangi bir anemide na-diren %10 oranında görülebilir.

Herediter eliptositoz da % 10 dan fazla

Demir eksikliği (Ağırılık ve hipokrominin artması ile paraleldir)

SS hastalığı

Talasemi major

Ciddi bakteriyel infeksiyonlar

SA trait

Lökoeritroblastik reaksiyon

Megaloblastik anemiler

Sıtma

Gözyaşı Hücreleri

Damla şeklinde, genelde mikrositik, sıklıkla hipokromiktir.

Yenidoğan

Thalasemi major

Lökoeritroblastik reaksiyon

Miyeloproliferatif sendromlar

Stomatositler

Orta solukluğu dudak biçimindedir

Normal (az miktarda)

Herediter stomatositozis

Rh null hastalığı (Rh kompleksinin yokluğu)

Artefakt

Talasemi

Akut alkolizm

Karaciğer hastalığı

Malignansiler

Nükleuslu eritrositler (normoblastlar)

Yenidoğan dönemi dışında periferik yaymada görülmesi patolojiktir.

Yenidoğan (İlk 3-4 gün)

Yoğun Kemik İliği stimülasyonu

Hipoksi (Özellikle postkardiyak arrest)

Akut kanama

Ciddi hemolitik anemi (Thalasemi,SS Hemoglobinopati)

Konjenital enfeksiyonlar (Sepsis, konjenital sfilis, CMV, Rubella)

Postsplenektomi veya hiposplenik durumlar

Lökoeritroblastik reaksiyon

Megaloblastik anemi

Diseritropoetik anemi

Blister Hücreler

Membranın altında kırmızı bir alan görülür, bu alan hemoglobin içermez.

G6PD eksikliği (Hemolitik dönem sırasında)

SS Hastalığı

Pulmoner emboli

Bazofilik Noktalanma

Ribozomal RNA agregatlarını içeren noktasal bazofilik inklüzyonlardır.

Hemolitik anemi (Talasemi trait)

Demir eksikliği anemisi

Kurşun zehirlenmesi

Pirimidin 5' nükleotidaz eksikliği

Howell Jolly Cisimciği

Küçük, iyi tanımlanmış, yuvarlak, dense nükleer kalıntılardır.

Postsplenektomi veya hiposplenik durumlar

Yenidoğan

Megaloblastik anemiler

Diseritropoetik anemi

Cabott Halkası

Halka şeklinde nükleer kalıntı

Megaloblastik anemiler

Kurşun toksisitesi

Heinz Cisimciği

Denatüre hemoglobin agregatı

Talasemi

Aspleni

Kronik karaciğer hastalığı

Heinz-body hemolitik anemi

YENİDOĞANIN GEÇ HEMORAJİK HASTALIĞI

Dr. Çetin TİMUR

*SB. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji
Kliniği, İstanbul*

OLGU

40 günlük kız hasta, huzursuzluk, emmeme ve sırtında morluk yakınmaları ile getirildi. 25 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden miadında evde doğduğu, annenin gebelikte ilaç kullanmadığı, doğumda K vitamini yapıldığı ve halen anne sütüyle beslendiği öğrenildi. Tartısı 3850 g (25-50p), boy; 54cm (25-50p), BÇ; 38 cm (50-75p) olan hastanın genel durumu orta, bilinç açık, huzursuz görünümde, sırtta her iki scapula arasında 2 x 2 cm lik hematoma ve sol gözde içe deviasyon saptandı. Hb; 6.5gr/dl, Hct: %19, lökosit: 19000/mm³, trombosit: 279.000/mm³. MCV: 88fl, periferik yaymada atipik hücre yok, trombosit kümeleri mevcut. Eritosit morfolojisi: normokrom normositer, CRP:8 mg/dl (N: 2-8 mg/dl) , kanama zamanı: 6 dk, PT sonsuz, aPTT: 100 sn bulundu. Kranial USG intrakranial kanama lehine yorumlandı. Bu bulgularla hastada geç tipte yenidoğanın hemorajik hastalığı düşünüldü. Yatışının ilk günü konvülsiyonları da olan hastaya 2 mg K vitamini, 1 ünite taze donmuş plazma (10 ml/kg) ve eritrosit süsp. (15 ml/kg) verildi. Konvülsiyonları için İV fenobarbital (20 mg/kg) başlandı. Konvülsiyonlar midazolam (Dormicum iv inf; 0.06mc/saat) ilave edilerek kontrol altına alınabildi. 3. gün midazolam azaltılarak kesildi, fenobarbital ile tedaviye devam edildi. Kontrol hemoglobini:14 g/dl, PT:11.3 sn, aPTT:28.9sn idi. Daha sonraki günlerde yapılan PT ve aPTT'ler de normal sınırlarda bulundu. Bir ay sonra çekilen kranial MR: Sol parietal lobda 3x5x6cm boyutlarında ensefalomalazik ve ensefalomalazik alanın içinde 3 cm subakut evreyle uyumlu hematoma tespit edildi. Genel durumu iyi olan hasta fenobarbital (Luminaletten) 3 x 1/2 tab. ile çocuk nörolojiden izlenmek üzere taburcu edildi.

Yenidoğanın hemorajik hastalığı

Yenidoğanın hemorajik hastalığını; ilk defa 1864 yılında Charles Townsend, Boston'da sağlıklı yenidoğanlarda yaşamın ilk 2 haftasında görülen kanama olarak tanımlamıştır. 1929'da Dam ve Doisy tarafından K vitamini izole edilmiş (Nobel Ödülü, 1942) ve yaptıkları klinik çalışmalar ile K vitamininin yenidoğanın hemorajik hastalığına karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir. 1961 yılında ise Amerikan Pediatri Akademisi, her yenidoğan bebeğe parenteral K vitamini profilaksisi önermiştir. 1990'lı yıllarda K vitamini hemen hemen bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

K vitamini

Yağda eriyen, safra tuzlarının varlığında gastrointestinal sistemden emilen, Faktör II, VII, IX, X ile protein C ve S'nin aktivitesi için gerekli olan bir kofaktördür. Bu proteinlerin aminoterminal bölgesindeki glutamik asitlerin karboksilasyonunda rol oynar. Karboksilasyon olmaz ise bu faktörler Ca bağlayamayarak inaktif kalırlar (PIVKA).

K Vitaminin üç formu mevcuttur:

K1 phytomenadione, phyloquinone) günlük gıdalarda, özellikle yeşil sebzelerde ve bitkisel yağlarda bulunur.

K2 (menatetrenone, menaquinone) barsak florasında sentezlenir.

K3 (menadione) suda eriyen sentetik formudur.

Yenidoğanlarda K vitamini eksikliği

Yenidoğanlarda K vitamininin yetersiz olduğu bilinmektedir. Plazmada K1 vitamini düzeyi erişkinine göre belirgin derecede düşüktür. Erişkin karaciğerindeki başlıca K vitamini olan K2 ise yenidoğanın karaciğer dokusunda bulunmamaktadır. Yenidoğanın kan K vitamini düzeyinin anneninkine göre daha düşük olması, plasentadan geçişinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Ancak, anneye K vitamini verilmesi yenidoğanda kan K vitamini düzeyini yükselterek, yenidoğanın hemorajik hastalığını önleyebilmektedir. Yenidoğanlarda K vitamini bağımlı faktör aktiviteleri erişkindekilerin yaklaşık % 30-60'ı kadardır. Yaşamın ilk 5 gününde yenidoğanların yaklaşık % 50'sinde K vitamini eksikliğine bağlı anormal PT zamanı saptanır. Anne sütünde K vitamini düzeyinin düşük olması sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde yenidoğanın klasik ve geç hemorajik hastalığı görülme oranı yüksektir. Anne sütü ile beslenen prematürelere bu oran daha da yüksektir, çünkü anne sütü K vitamini içeriği (2-15 µg/L) ticari formülalardan (>50 µg/L) çok düşüktür.

Yenidoğanlarda K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar üç şekilde görülür.

1. Erken Tip

Kanama bulguları yaşamın ilk 24 saati içinde görülür. Sefalhematom, intrakranial ve intra-abdominal kanama gibi çok ciddi kanamalar gelişebilir. Genellikle, annenin gebelikte K vitamininin biyolojik aktivitesini etkileyen coumarin türevlerini (warfarin) kullanmasına, ya da karaciğer mikrosomal enzimlerini indükleyerek K vitamini metabolizmasını etkileyen antikonvülsan ve antitüberküloz ilaçların (karbamazepin, fenitoin, barbiturat, bazı sefalosporinler, rifampisin, isoniazid) alınımına bağlı gelişir. Bu tip ilaç alan annelere doğum öncesi profilaksi gereklidir.

2. Klasik Tip

Anne sütü alan sağlıklı yenidoğanlarda, 2.-7. günlerde görülür. K vitamininin plasental geçişinin yetersizliğine bağlı olarak doğumda K vitamini depolarının azlığı, anne sütünde K vitamininin yetersizliği ve bağırsak florasının oluşmamasına bağlı gelişir. Kanamalar, en sık gastrointestinal sistemde, ayrıca göbekte, kafa içinde, sünnet veya enjeksiyon yerlerinde ortaya çıkar. Profilaksi uygulanmayan bebeklerde en sık görülen tip olup, sıklığı %0,25-%1,7 arasındadır. İntrakranial kanama nadir görülür.

3. Geç Tip

İkinci haftadan 12. haftaya kadar görülebilir. Doğumda K vitamini uygulanmamasına veya barsakta K vitamini sentez veya emilimini etkileyen antibiyotik kullanımı, kronik diyare, ko-lestaz ve intestinal malabsorbsiyona yol açan kongenital defektlere (kistik fibrozis, alfa-1-antitripsin eksikliği, hepatit, çölyak hastalığı, bilier atrezi gibi) bağlıdır. Yenidoğanın hemorajik hastalığı, geç tipinde en çok intrakranial kanama, daha sonra deri ve mukoza kanamaları ve gastrointestinal kanamalar şeklinde ortaya çıkar. Sıklığı 4.4-7,2/100.000 doğumdur. Geç tipte intrakranial kanama insidansı % 50'un üzerindedir. Mortalite ve nörolojik sekel oranı yaklaşık % 20'dir. Sık intrakranial kanama nedeni, bu dönemde hızlı beyin gelişimi olması, destekleyici bağ dokusu ve damarlardaki gelişimin buna uygun bulunmaması olarak ileri sürülmüştür.

Tanı

Kanama bulguları olan yenidoğanlarda öyküde K vitamini uygulaması bulunmaması en önemli kriterdir. Gebelikte ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Göbekten sızıntı biçiminde kanaması olan, ya da topuk kanı alındıktan sonra kanaması durmayan bebeklerde K vitamini eksikliği düşünülmelidir. Özellikle geç tip K vitamini eksikliğinde; kafa içi, sindirim sistemi gibi önemli organlarda kanamalar ortaya çıkmadan önce bu belirtiler yol gösterici olabilmektedir. Bir haftadan büyük bebeklerde altta yatan diğer hastalıklar açısından araştırma yapılmalıdır. PT ve aPTT değerlerinde uzama (özellikle PT), ilgili faktör aktivitelerinde azalma (FII, FVII, FIX, FX), bu faktörlerin dekarboksile formlarının düzeylerinde (PIVKA II) artma, K vitamini düzeyinde azalmanın saptanması,

K vitamini uygulamasına cevap alınması tanıda yardımcıdır (PT, aPTT'nin düzelmesi).

Kanama zamanı, trombosit sayısı, fibrinojen, FV ve FVII-I düzeyleri normaldir.

Ayırıcı Tanı

1. Yaygın damar içi pıhtılaşması: Genellikle prematürlerde görülür. Birlikte trombosit sayısı ve kanama zamanı da etkilenir. Klinikte sıklıkla hipoksi, asidoz, şok, enfeksiyon gibi altta yatan hastalıklar vardır.
2. Pıhtılaşma faktörlerinin doğuştan eksikliği: F VII-I ve IX eksikliklerinin ancak %5-35 kadarı YD döneminde belirgin kanamaya yol açabilmektedir. Faktör XII-I eksikliği, bu dönemde göbekten sızıntı biçiminde kanamaya yol açabilir. PT bu durumlarda normaldir. Tanı, faktör düzeylerinin ölçümüyle konulabilmektedir.
3. Yutulmuş kan: Yenidoğanın doğum esnasında ya da emzirme sırasında annesinin göğüs çatlaklarından yuttuğu kana bağlı sindirim sistemi kanamasını düşündürecek bulgular olabilir. Böyle durumlarda %1'lik sodyum hidroksit ile yapılacak Apt testi tanıya yardımcı olur. Supernatant sıvısının renginin sarı-kahverengiye dönmesi annenin kanı olduğunu gösterir.
4. Prematürlerde yüzeysel seyreden frajil damarlara bağlı kanamalar olabilir. Belirgin bir koagülasyon bozukluğu yoktur.
5. Maternal isoimmün trombositopeni
6. Alloimmün trombositopeni
7. Nadir koagülopatiler.

Profilaksi

Yenidoğanın günlük K vitamini ihtiyacı 1-2 mg/kg'dır. Her yenidoğana 0,5-1 mg i.m. veya 2-4 mg oral doğal yağda eriyen K vitamini (phylloquinone) mutlaka verilmelidir. 1500 gr altında 0,5 mg, 1500 gr üstüneki yenidoğanlara doğumu izleyen ilk 6 saat içinde 1 mg i.m K vitamini verilmesi uygundur. K vitamininin i.m. kullanımının; lokal travma, damar ve sinir zedelenmesi, abseler, osteomyelit, masif hemoraji gibi dejavantajları vardır. Oral kullanım etkili olmakla birlikte, bebeğin yutmama riski ve emilimin olmayacağı durumlarda i.m. uygulama çok daha etkilidir. Oral uygulamada tekrarlayan dozlarda etkinlik artabilir.

K vitamini aktivitesini inhibe edici ilaçları kullanan annelerin gebeliklerinde 10-20 mg/gün oral K vitamini doğumdan 15-30 gün önce başlanması veya gebeliğin son 2 haftasında 20 mg K vitamini verilmesi erken tip yenidoğan hemorajik hastalığını büyük ölçüde önlemektedir. Anneye verilen K vitamininin ancak % 10 bebeğe geçebildiğinden, bu bebeklere doğumdan sonra K vitamini profilaksisi de gerekmektedir.

Geç tip'in profilaksi alan yenidoğanlarda da görülmesi tekrarlanan uygulamaları gündeme getirmiştir. İntramusküler kullanımı istemeyen ailelerin yenidoğanlarına ilk beslenmeyle birlikte oral 2 mg K1 başlanır, 2. ve 7. günler arasında doz tekrarlanır. Diğer bir yaklaşımda, ilk doz 1mg başlanır, 3 ay süreyle haftalık 1 mg oral olarak devam edilir. Oral verilmesini izleyen ilk 2 saat içinde rejurjitasyon olması halinde oral doz tekrarlanır. Kanama riski yüksek olan yenidoğanlarda (prematüre, hasta yenidoğanlar, doğum asfiksisi, zor doğum, herhangi bir hastalık nedeniyle beslenmenin gecikmesi, bilinen karaciğer hastalıkları) ilk doz i.m. veya yavaş i.v. verilmelidir. Parenteral uygulamada 1-2 saat içinde, oral uygulamada 6-12 saat içinde koagülasyon faktörleri artmaya başlar.

Tedavi

Yenidoğanın hemorajik hastalığı tanısı alan bütün çocuklara i.v. veya subkutan K vitamini verilmelidir. İntramusküler uygulama büyük hematomlara neden olabilir. Subkutan uygulamada emilim, sistemik uygulamadaki hıza yakındır. İntravenöz uygulama, anafilaksi riski nedeni ile yavaş yapılmalıdır. Ciddi kanaması olan yenidoğanlarda taze donmuş plazma, hayati kanamada ise protrombin kompleks konsentratı verilebilir.

Tartışma

Profilaktik K vitamini uygulaması birçok ülkede yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar K vitamininin yüksek riskli bebekler dışında, sağlıklı, zamanında doğan bebeklere uygulanmasının gereksiz olduğunu ortaya atmış ve K vitamini uygulaması bazı ülkelerde durdurulmuştur. Ancak bu uygulamayla yenidoğanın hemorajik hastalığı olgularının sayısı ve intrakranial kanamalar istatistiksel olarak belirgin düzeyde artmıştır.

Yine i.m. K vitamini uygulaması ile çocukluk çağı kanserleri arasında ilişki olabileceğinin iddia edilmesi, profilaksinin ağızdan K vitamini ile yapılmasının daha uygun olacağını düşündürmüştür. Daha sonraki çalışmalarda solid tümör gelişimine neden olmadığı anlaşılmış, ancak bölgesel çalışmalarda saptanan akut lösemi ile ilişkisi tamamen ekarte edilememiştir. Tek doz olarak yapılan i.m. K vitamini, oral verilen K vitaminine göre daha iyi serum düzeyi oluşturmakta ve hastalıktan korunmada daha etkin olmaktadır. Bununla birlikte oral K vitamininin yinelenen dozları parenteral K vitamini kadar etkin olabildiği de gösterilmiştir. Buna karşın, ülkemiz gibi gelişmekte olan bir ülkede bebeklerin doğumdan sonra izlemlerinde aksamalar olabileceği göz önünde bulundurulursa; doğumda tek doz i.m. K vitamininin önleyici tedavi olarak verilmesi daha güvenli bir yaklaşım olarak görülmektedir.

Anne sütünün yeterli K vitamini içerip içermediği konusu tartışmalıdır. Bu nedenle yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerin doğumda K vitamini profilaksisi almış olmaları önemlidir. Hiçbir risk faktörü olmayan bebeklerde ilk aylarda yalnızca anne sütüyle beslenmeye bağlı K vitamini eksikliği gelişebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Anne (warfarin, fenobarbital, fenitoin) kullanmış ise, altta yatan kistik fibrozis, a1 antitripsin eksikliği, karaciğer hastalığı gibi kolestaz yaratıp K vitamini emilimini bozacak birincil hastalıkların bulunduğu durumlarda profilaktik olarak yapılan K vitamini dozu 5 mg'a dek artırılabilir. Böyle bebeklere özellikle i.m. ya da i.v K vitamini uygulaması önerilmektedir.

T.C.Sağlık Bakanlığı yenidoğanlarda K vitamini uygulaması ile ilgili 2004/57 sayılı genelgesi ile, yenidoğan bebeklere doğumu takiben yapılacak 1 mg i.m. K vitamininin, bu vitaminin eksikliğine bağlı kanamaları önleyeceği belirtilmektedir.

Sonuç

Genel durumu hızlı bir şekilde bozulan küçük süt çocuklarının muayenelerinde saptanan ve nedeni açıklanamayan solukluk durumunda; K vitamini eksikliğine bağlı kanama da düşünlümelidir.

Özellikle 3. aydan küçük bebeklerin rutin muayenelerinde doğumda K vitamini uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmalı ve K vitamini profilaksisi şüpheli olanlara 1 mg i.m. K vitamini uygulanmalıdır. Yenidoğan hemorajik hastalığı önlenabilir bir hastalıktır. Doğumun hemen sonrasında yapılacak 1 mg'lık i.m. K vitamini yaşam kurtarıcı olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Throp JA, Gaston L, Caspers D, et al. Current concepts and controversies in the use of vitamin K. *Drugs* 1995; 49: 367-87.
2. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. On behalf of the ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee, *Thromb Haemost* 1999;81:456-461.
3. Von Kries R, Gobel U. Vitamin K prophylaxis and vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Acta Paediatr* 1992; 81:655-7.
4. McNinch AW, Upton C, Samuels M, et al. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K in neonates. *Arch Dis Child* 1985; 60:814-8.
5. Von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. Oral 2-mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K-deficiency bleeding? *Eur J Paediatr* 1999; 158: 183-6.
6. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Paediatr* 1997; 156: 126-30.
7. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, et al. Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration. *BMJ* 1998; 316: 178-84.
8. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, et al. Ecological studies of relation between hospital policies on neonatal vitamin K administration and subsequent occurrence of childhood cancer *BMJ* 1998; 316 184-9.
9. Parker L, Cole M, Craft AW, et al. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in North of England: retrospective case-control study. *BMJ* 1998; 316: 189-93.
10. Von Kries R. Neonatal Vitamin K prophylaxis: the Gordian knot still awaits untying. *BMJ* 1998; 316: 161-2
11. Bor O, Akgun N, Yakut A, Sarhus F, Kose S. Late hemorrhagic disease of the newborn. *Pediatr Int* 2000; 42: 64-66.
12. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics* 2003; 112: 191-2.

KANAMALI ÇOCUK

Doç. Dr. Canan VERGİN

Behçet Us Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Potansiyel kanama bozukluğu olan bir çocuğu değerlendirmek için belirtilerin bir kanama bozukluğuyla ilişkili olup olmadığı ya da altta yatan kanama bozukluğu için ileri tetkik yapıp yapılmayacağı önemlidir. Kanayan çocuğa yaklaşımda hemostaz basamaklarını bilmek gerekir.

Hemostaz fizyolojisi

Hemostaz pıhtı oluşumu, antikoagülasyon ve fibrinoliz arasında bir dengeye bağlıdır ve aşağıdaki fazlarla olur:

1. Vasküler endotel
2. Trombositler
3. Koagülasyon faktörleri
4. İnhibitörler
5. Fibrinoliz

Hemostazın primer fazı trombosit pıhtı oluşumudur. Bu faz vasküler hasardan hemen sonra subendotelyal dokuların kan dolaşımıyla temasıyla başlar. Trombositlerin subendotelyal dokuya bağlanması (adezyon) endotel hücrede yapılan vWF ve trombosit yüzeyindeki GP Ib ile olur. Trombosit adezyonunu izleyerek trombosit içeriğinin salınması ve GP IIb/IIIa ile temasla trombosit aktivasyonu olur. Başlangıç trombosit pıhtısının büyümesi trombosit-trombosit agregasyonu ile olur (trombosit GP IIb/IIIa, fibrinojen ve vWF ile). Trombosit pıhtısı kanamaya karşı hem ilk savunma hattıdır hem de fibrin pıhtı formasyonunda yer alan koagülasyon proteinleriyle etkileşimde gerekli fosfolipid yüzey oluşturur.

Sekonder hemostaz fazı fibrin pıhtısıyla sonuçlanır. Koagülasyon proteinleri inaktif prekürsör formlarda dolaşır. Koagülasyonun başlamasıyla aktif forma çevrilir. Bu aktif proteinler zincir reaksiyonla diğer faktörleri aktive ederek kan pıhtısı oluşturur.

Aktive trombositler ve pıhtılaşma kaskadı etkileşimi hemostatik yanıt oluşturur, yanıt kontrol edilemezse tromboz ve doku hasarına yol açabilir. Koagülasyon aktive faktörlerin RES yoluyla ortadan kaldırılması ile modüle edilir, aktive prokoagülanların kontrolü ise doğal antitrombotik etkili protein C, protein S, antitrombin II-I ile olur. Bu sınırlayıcı reaksiyonları fibrinolitik yolla sonlanır.

Kanamalı çocukta öykü ve fizik muayene

Hastaya aşağıdaki sorular sorulmalıdır:-

- Kanama gerçekten var mı?
- Kanama varsa lokalize ya da jeneralize mi?
- Yaygın kanama varsa trombosit ya da koagülasyon tipi mi?
- Konjenital/herediter ya da akkiz bozukluk mu?
- Sorumlu faktörler ne?

Gerçek kanama olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Kanamayla karışan fikse ilaç erüpsiyonu, eritema nodosum, ekimoza benzer. Fikse ilaç erüpsiyonunda aynı zamanda ilaç alınma öyküsü vardır. Zamanla rengi değişmez. Eritema nodosum ekstensor yüzeyde olur, genelde kırmızı ve hassastır. Viral ekzantem ve sinek ısırığı peteşiyal döküntü ile karışır. Peteşiyal raş basmakla kaybolmaz. Kanama varsa lokal ya da yaygın olması önemlidir. Tek bir bölgede kanama olması, yaygın kanamadan çok lokalize kanama bulgusudur. Epistaksis bir burunda olur ve tekrarlırsa lokal kanama nedeni düşünülmelidir. Her iki burun deliğinden olan epistaksis varlığı başka bir bölgede kanama olmasa da yaygın kanama bulgusudur. Yaygın kanama düşünülürse konjenital ya da akkiz olması sorgulanmalıdır. Anormal kanama rutin kanama epizodundan daha uzun sürelidir ve rutin kanamadan daha ciddidir. Önceden herhangi bir kanama komplikasyonu olmadan cerrahi uygulama ya da diş çekimi yapıldıysa konjenital kanama bozukluğu düşünülmez.

Semptomların başlama zamanı önemlidir. Günler haftalar içinde akut başlangıçlı kanama akkiz bozukluğu düşündürür (İTP veya vitamin K eksikliği gibi). Semptomların daha uzun süreli olması konjenital bozukluğu düşündürür (vWD veya koagülasyon faktör eksikliği gibi). Konjenital koagülasyon bozukluğu olan bebeklerde kanama bulguları doğumda (sünnetten sonra), ilk aylarda (aşılardan sonra) ya da sıklıkla bebek hareketlendikten sonra hafif travmayı izleyerek başlar. Hafif kanama bozuklukları diş çekimi, cerrahi, travma veya menstürasyon olmadan tanı konulamaz. Bazı çocuklarda travma sonrası başlangıç hemostazı normaldir, gecikmiş kanama görülen bu olgularda faktör XII-I eksikliği veya fibrinolitik yol bozuklukları düşünülmelidir.

Kanama tipi değerlendirmesi önemlidir. Mukozal kanama (diş eti kanaması, epistaksis, menoraji), peteşi, ekimoz kantitatif veya kalitatif trombosit hastalıkları ve vWD'te daha sık görülür. Tersine spontan derin kas ve eklem kanaması hemofili gibi koagülasyon faktör eksikliklerinde görülür.

Aile öyküsü konjenital kanama bozukluğu tanısında önemlidir. Herediter bozukluklar ailelerde olduğu için tanınabilir. Ailenin tam bireyleri sorgulanmalıdır. Hemofili X'e bağlı geçer, primer olarak erkekler hastalanır, ancak taşıyıcı kızlarda da anormal kanama bulguları olabilir. Ailenin tüm bireylerinde diş çekimi, cerrahi girişim sırasında kanama bulguları ve transfüzyon öyküsü sorgulanmalıdır. Kız akrabaların menstrüel ve obstetrik öyküsü belirli kanama bozuklukları için yol gösterici olabilir.

İlaç kullanma öyküsü önemlidir, yanlış tanı konulmasını önler. Nonsteroid anti inflamatuvarlar (NSAI) (ibuprofen, mefenamik asid gibi) ve aspirin trombosit fonksiyonunu inhibe eder. Antikonvülzanlar, antihistaminikler, antitüberkülotik ilaçlar (özellikle rifampisin) ise trombotopeniye yol açabilir.

Hastanın genel sağlığı da kanamanın gerçek nedeniyle ilişkilidir. Konjenital kanama bozuklukları ve İTP'li çocuklar genelde sağlıklı görünür. DİK'li çocuklar ise altta yatan hastalıkla ilişkili hasta görünümündedir. Karaciğer hastalığına sıklıkla bozulmuş koagülasyon faktör yapımı; böbrek hastalığında ise anormal trombosit fonksiyonuyla ilişkili primer hemostaz defekti görülür.

Fizik inceleme tanıyı koymaya yardım eder. Peteşi trombositlerle ilişkili kanama için patognomiktir, müköz membran kanaması görülebilir. Ekimoz baldırın üst kısmı ve dirsek dışında karın, sırt, bögürde olursa kanama yatkınlığını gösterir. Herhangi bir bölgede travma derecesinden geniş çürükler ya da palpabl hematoma anlamlı kanama bozukluğunu düşündürür. Anlamlı bir travma öyküsü olmadan herhangi bir eklemde şişme kesin anormaldir. Derin doku ve kas içi kanamalar koagülasyon faktör eksikliği için anlamlıdır. Kanama veya çürükler olan çocuklarda istismar olasılığı da akla gelmelidir.

Trombositler

Trombositler primer hemostazın devamı ve optimal hemostaz için gereklidir. Fizyolojik durumlarda periferik kanda trombosit sayısı 150.000/mm³'ten fazladır. Kemik iliği trombosit yapımını 8-10 kat artırabilir. Periferik kanda trombosit yaşam süresi 10 gündür. Daha genç trombositlerin metabolik ve hemostatik fonksiyonları, daha yaşlı olanlara göre daha aktiftir. Hemostatik etkinliğin fonksiyon görmesi için trombosit adezyonu, agregasyon, prokoagülasyon aktivitesi ve vazoaktif maddelerin salınımı (sekresyon) normal olmalıdır. Bu trombosit fonksiyonlardan herhangi birinin bozulması kanamaya yol açar. Bu olgularda deri ve müköz membranlara peteşiyal kanama tipiktir. Yaygın kanama purpura oluşturur.

Trombositlerin 100.000 altında olmasıyla kanama riski ortaya çıkar. Sayı 50.000 altına inerse spontan kanama olabilir. Anemik ve ateşli hastalarda kanama daha sık görülür. Bu olgularda kanama uzun süreli trombotopeniye bağlıdır. Trombosit sayısında hızlı düşme kanamaya yol açmaz.

Ağır trombotopeni 1) kemik iliğinde trombosit yapımında azalma veya ineffektif yapım, 2) periferik trombosit yıkımında artış, 3) Trombosit sekestrasyonu, 4) intravasküler trombosit dilüsyonu.

İmmun trombotopenik purpura

İmmun trombotopenik purpura (İTP) düşük trombosit sayısı ve mukokütanöz kanama ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Yıllık insidans yaklaşık milyonda 100'dür ve olguların yaklaşık yarısı çocuktur. İTP primer veya altta yatan hastalığa sekonder olarak sınıflandırılır.

lır. Akut ve kronik olarak iki gruba ayrılır. Yetişkin ve çocukluk İTP'si farklı özelliklerle gösterir. Çocuklar daha küçük yaşta (pik yaş 5) ve önceden sağlıklı olan çocukta infeksiyöz hastalıktan birkaç gün ya da haftalar sonra ani başlangıçlı peteşi ve purpura görülür, Cinsiyet farkı yoktur. Çocukların %70'inden çoğunda tedavi verilsin ya da verilmesin hastalık 6 ayda düzelir.

İTP toksik ya da ilaç etkisi olmadan görülen otoimmün trombositopeni tipidir. Trombosit bağlayan IgG ve komplemanda artış vardır. Periferik kanda büyük trombositler ve kemik iliğinde megakaryosit sayısında artış vardır. Trombosit yarı ömrü kısadır. Akut İTP daha çok çocuklarda akut viral hastalığı takiben görülür. Genellikle spontan iyileşme olur. Erişkinlerde akut form görülmez ve bazı olgularda otoimmün hemolitik anemi lupus eritematozus, lenfoproliferatif hastalıklar ve AIDS hastalığına eşlik eder. Homoseksüel İTP'li hastaların hemen hepsinde HIV pozitifdir. İTP'li gebe kadınlarda IgG1 ve IgG2 yapısında antitrombosit antikorlar plasentaya geçer.

İTP IgG yapısında otoantikorların pasif olarak yenidoğana geçişiyle geçici trombositopeniye yol açar. IgG otoantikorlarıyla kaplı trombositler doku makrofajları tarafından eksprese olan Fc γ reseptörler yoluyla çocuklukta dalak ve karaciğerde hızlanmış klirens görülür. Çoğu hastada trombosit yapımında kompanzatuvar artış vardır. Bazı hastalarda ise megakaryopoezin inhibisyonu veya antikorla kaplı trombositlerin makrofajlarla intramedüller yıkımı ile trombosit yapımı bozulmuştur. Trombopoetin düzeyi artmaz, bu da normal megakaryopoezi gösterir.

Trombosit fonksiyon bozukluğu

Normal hemostazın sağlanabilmesi için önemli trombosit fonksiyonları olan; adezyon, agregasyon ve granül salınımı gereklidir. Bu fonksiyonlardaki bozukluklar kanamaya yol açar. Kalıtsal trombosit bozuklukları nadir görülen, trombositopeni veya minor ya da normal trombositopeni sayısı ile uyumsuz, ağır kanama bulgularıyla seyreden bir hastalık grubudur. Trombosit fonksiyon bozukluklarında trombosit sayısı normalken, normal hemostatik tıkaç oluşamaz ve kanama zamanı uzar.

Trombosit fonksiyon bozuklukları trombositlerin kendilerine ait ya da normal trombositlerin fonksiyonunu bozan diğer faktörlerden kaynaklanabilir. Kusurlar kalıtsal yada akkiz olabilir. Ana klinik bulguları cilt ve mukozalarda kanama, travma ya da ameliyat sonrasında aşırı kanamadır. Trombosit fonksiyon bozukluklarında kanama öyküsü en önemli tarama testidir. Yeni gelişen kanama öyküsü genellikle akkiz kusurları düşündürürken, aile öyküsünün varlığı kalıtsal bozuklukları akla getirir. Bir çok ilacın trombosit fonksiyonlarını bozması nedeniyle, mutlaka ilaç kullanımı da sorgulanmalıdır. Öykü ve kanama zamanına dayanılarak fonksiyon bozukluğu düşünülen hastalarda, kesin tanı ve tedavi planı ek laboratuvar testleri ile yapılır.

Kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarının en iyi bilinenleri olan Glanzman trombositopenisi ve

Bernard Soulier sendromu (adezyon defekti yapan Bernard-Soulier sendromu, agregasyon defekti yapan Glanzman trombasteni veya salınım sorununa bağlı depo havuz defektleri) trombosit aktivasyon ve agregasyonu için gerekli membran reseptörlerin ekspresyonunda eksiklikle karakterizedir. Kalıtsal trombosit bozukluklarının çoğunda (Bernard-Soulier sendromu, Wiskott Aldrich sendromu, May Hegglin anomalisi) trombositopeni derecesine bağlı kanama görülür. Trombosit depo havuzu hastalığı sıklıkla hafif kanama bulguları ile seyreder ve tanı koymak zordur. Klinik bulgular ve öykü çok önemli olup tanı için yine trombosit fonksiyon testleri gereklidir. Kanama bulgularının hafif olduğu hastalarda von Willebrand faktör eksikliği yanı sıra trombosit sekresyon defektleri ve trombosit dens granül eksikliği akla gelmelidir.

Glanzman trombasteni nadir görülen, trombosit sayısı ve morfolojisinin normal olduğu, makroskopik trombosit agregasyonunun gözlenmediği, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Trombosit yüzeyinde fibrinojen ve vWF için reseptör görevi yapan GPIIb/IIIa proteinlerinde kalitatif ve kantitatif anormallik vardır. Reseptör proteinlerinde defekte neden olan 50'den fazla mutasyon bildirilmiştir.

Klinik olarak özellikle doğumda veya çocukluk çağında başlayan mukokütanöz kanamalar, epistaksis, gingival kanamalar ve menoraji göze çarpar. Menstrüel kanamalar transfüzyon gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Kanamanın şiddeti önceden bilinemez. Varyant tip trombastenik hastaların trombositlerinde normale yakın GP ekspresyonu olmasına rağmen fonksiyonel olarak defektif olması nedeniyle şiddetli kanamalar oluşabilir. Buna karşın % 5'ten az GP ekspresyonu olan kardeşler arasında da kanamaların şiddetinde farklılıklar gözlenmiştir. Hastalıkta aile öyküsü yoktur ve tanı ancak trombosit fonksiyonları yapılarak konulabilir.

Hereditör Glanzman hastalığında trombositlerin sayısı ve morfolojisi normaldir. Mukokütanöz kanamalar, epistaksis olguların çoğunda doğumdan sonra başlar. İTP'de $30.000/mm^3$ 'ün üzerinde trombosit sayısı ile klinik olarak önemli kanamalar nadirdir. Olguların tedaviye gereksinimleri pek olmaz Trombosit sayısı $30,000/mm^3$ üzerindeyken şiddetli kanama episodları olan olgularda trombosit fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir.

Bernard-Soulier sendromu trombosit yüzeyindeki adezyon reseptörü olan GPIb/IX/V ekspresyonunun olmadığı, trombositopeni ve dev trombositlerle karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalarda normalde trombosit agregasyonu oluşturan bir antibiyotik olan ristosetine trombosit agregasyon yanıtı azalmıştır. Yetersiz oluşan primer trombosit pıhtısı nedeniyle kanamaya yatkınlık olur. Hastalar genellikle yenidoğan döneminden başlayarak süt çocukluğu döneminde deri ve mukoza kanamaları ile başvurur. Epistaksis, diş, deri kanamaları ve travma sonrası kanama sık görülen bulgulardır. Semptomların şiddeti puberte ve yetişkinde daha artar. Kanama zamanı uzamıştır.

Sonuç

Çocuklarda normalde de kanama ve berelenme kolay görüldüğü için çocuk uzmanlarının normal durumları defektif hemostazdan ayırması önemlidir. Kanamalı çocuklarda öykü ve fizik inceleme yapılarak ileri tetkiklerin yapılıp yapılmayacağına karar verilir. Mukokütanöz kanamalar (peteşi, purpura, epistaksis, subkonjonktival kanama) trombosit ve kan damarı bozukluklarında görülür.

Kaynaklar

1. Allen GA, Glader B. Approach to the bleeding child. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 1239-56.
2. Barnard DR. Inherited bleeding disorders in the newborn infant. *Clin Perinatol* 1984; 11: 309-37.
3. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135: 603-33.
4. Handin RI. Inherited platelet disorders *Hematology* 2005:
5. Hayward CPM. Diagnosis and management of mild bleeding disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1163-7.
6. Hayward CP. Inherited platelet disorders. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 362-8.
7. Hayward CP, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia*. 2006; 12: 128-36.
8. Hruby MA. Bleeding disorders in children. *Compr Ther*. 1977; 3: 26-64.
9. Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51: 1109-40.
10. Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45: 2-12.
11. Sengupta S. Bernard-Soulier Syndrome: An inherited platelet disorder. *Int J Hum Genet* 2002; 2: 205-7.
12. Thomas AE. The bleeding child; is it NAI? *Arch Dis Child* 2004; 89: 1163-7.
13. Vora A, Makris M. An approach to investigation of easy bruising *Arch Dis Child* 2001; 84: 488-91.