



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2012 - 2017 TARİHLERİ ARASINDA DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HASTANESİNDE YATIRILARAK
TAKİP EDİLEN DERİN ANEMİLİ OLGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa CEYLAN
UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2012 - 2017 TARİHLERİ ARASINDA DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ ÇOCUK HASTANESİNDE YATIRILARAK TAKİP
EDİLEN DERİN ANEMİLİ OLGULARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa CEYLAN
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Murat SÖKER

DİYARBAKIR – 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Murat SÖKER'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim dalımızın değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bu zamana kadar bana desteğini esirgemeyen aileme ve bu süreçte bana destek olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mustafa CEYLAN

Diyarbakır-2018

ÖZET

Amaç: Derin anemi, hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde sık görülen önemli sağlık problemlerinden bir tanesidir. Bu çalışmamızın amacı, hastanemize derin anemi nedeniyle başvuran hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek, derin anemiye neden olan hastalıkların etiyojisini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde 2012 – 2017 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen derin anemili 437 hasta retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, şikayet, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek derin anemiye sebep olan hastalıkların nedenleri araştırıldı. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği derin anemi kriterleri, cutoff değeri olarak kabul edildi.

Bulgular: Derin anemisi olan 437 hastanın 237 (% 54,2)'si erkek, 200 (% 45,8)'ü kızdı. Erkek cinsiyet çoğunlukta idi. Yaş ortalamaları 52 (1–210) ay olup 243 (% 55,6) hasta 1-24 ay arasında idi. Hastalarda çoğunlukla solukluk, ateş, iştahsızlık, çabuk yorulma gibi nonspesifik semptomlar mevcuttu. Başvuru anında en sık tespit edilen vital bulgu taşikardi idi. Hastaların başvuru anındaki hemoglobin ortalama değeri $5,55 \pm 1,1$ g/dL, hematokrit ortalama değeri % $19,06 \pm 4,6$ idi. Hastaların % 16,7'sinde bisitopeni ve % 4,3'ünde pansitopeni vardı. Bisitopenisi olan hastaların % 60,3'ünde anemi+trombositopeni vardı. Kemik iliği aspirasyonu yapılan 53 (% 12,1) hastanın 32 (% 60)'sinde akut lösemi tespit edildi. Akut lösemi tanısı alan hastaların % 75'i bisitopenik idi. Hastaların tanıları sıklık sırası ile demir eksikliği anemisi (% 47,6), megaloblastik anemi (% 14), β talasemi (% 10), demir eksikliği anemisi + megaloblastik anemi (% 8,9), akut lösemi (% 7,3), herediter sferositoz (% 3,4), orak hücreli anemi (% 3,2), otoimmün hemolitik anemi (% 1,6), aplastik anemi (% 1,6), enfeksiyona sekonder gelişen anemi (% 1,1), diseritropoetik anemi (% 0,7), çocukluk çağı'nın geçici eritroblastopenisi ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı gelişen anemi (% 0,2) bulundu. En sık görülen anemi, demir eksikliği anemisi (% 47,6) idi. Demir eksikliği anemisi olan hastaların % 49,5'inin yaşları 1–24 ay arasındaydı. Demir eksikliği anemisi olan ve demir eksikliği anemisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında Hct, MCV, MCHC, RDW, serum demiri, ferritin, total demir bağlama kapasitesi arasında istatistiksel fark tespit edildi ($p < 0,05$).

Sonuç: Dünya genelinde yapılan çalışmalarda nutrisyonel eksiklikler derin aneminin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bizim alışmamızda da derin anemi nedenleri incelendiğinde en sık etiyolojik nedenlerin demir eksikliğı anemisi ve megaloblastik anemi olduğı gözlendi. Demir alımının artırılması, hayvansal gıda tüketiminin artırılması sonucunda derin anemi sıklığının ülkemizde ve dünya genelinde azalacağı düşünüldü. Anemi nedeniyle başvuran hastalarda, anemi ile birlikte diğer hücre serilerinde de düşüklük tespit edilebilir. Diğer hücre serilerinin etkilendiği durumda akut lösemi, aplastik anemi vb. hastalıklar ekarte edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Derin anemi, ocuk, demir eksikliğı anemisi, etyolojik nedenler.



ABSTRACT

Objective: Profound anemia is one of the major health problems and it is common in both developed and developing countries. The purpose of this study is to determine the demographic, clinical and laboratory characteristics of patients who were admitted to our hospital due to profound anemia and to determine the etiology of the diseases causing profound anemia.

Materials and Methods: A total of 437 patients with profound anemia who were hospitalized between the dates of 2012 and 2017 in the Dicle University Medical Faculty Children's Hospital were retrospectively studied. Age, gender, complaints, physical examination and laboratory findings were evaluated to investigate the causes of the diseases that causing profound anemia. Profound anemia criteria defined by the World Health Organization was accepted as cutoff values.

Results: 237 of the 437 patients with profound anemia were male (54.2 %) and 200 were female (45.8 %). Majority of patients were male. The mean age was 52 months (1–210) and 243 patients (55.6 %) were between 1 and 24 months. Patients often had nonspecific symptoms such as paleness, fever, anorexia, and fatigue. The most common vital finding at the time of admission was tachycardia. Mean hemoglobin value was $5,55 \pm 1,1$ g/dL and mean hematocrit value was $19.06 \pm 4,6$ %. Bicytopenia was present in 16.7 % of patients and pancytopenia was in 4.3 % of patients. 60.3 % of patients with bicytopenia had anemia and thrombocytopenia together. Acute leukemia was detected in 32 (60 %) of 53 (12.1 %) patients who underwent to bone marrow aspiration. Seventy-five percent of patients who were diagnosed with acute leukemia had bicytopenia. The patients were diagnosed with anemia of iron deficiency (47.6 %), megaloblastic anemia (14 %), β thalassemia (10 %), iron deficiency anemia + megaloblastic anemia (8.9 %), acute leukemia (7.3 %), hereditary spherocytosis (3.4 %), sickle cell anemia (3.2 %), autoimmune hemolytic anemia (1.6 %), aplastic anemia (1.6 %), anemia secondary to infection (1.1 %), dyserythropoietic anemia (0.7 %), transient erythroblastopenia in childhood and anemia due to glucose 6 phosphate dehydrogenase enzyme deficiency (0.2 %) respectively. The most frequent anemia was iron deficiency anemia (47.6 %). 49.5 % of patients with iron deficiency anemia were between 1 and 24 months of age. There

was statistically significant difference of Hct, MCV, MCHC, RDW, serum iron level, ferritin level and total iron binding capacity ($p < 0.05$) between the patients with and without iron deficiency anemia.

Conclusion: Worldwide studies show that nutritional deficiencies constitute a significant part of the profound anemia. When we examined the causes of profound anemia in our study, it was observed that the most common etiologic causes were anemia of iron deficiency and megaloblastic anemia. The increase in iron intake and animal food consumption are thought to reduce the frequency of profound anemia in our country and worldwide. In patients presenting with anemia, other cell series can be also detected low. In cases where other cell lines are affected, acute leukemia, aplastic anemia, the diseases should be excluded.

Keywords: Severe anemia, child, iron deficiency anemia, etiological causes.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoez ve Eritropoez	3
2.1.1. Hematopoez	3
2.1.2. Eritropoez	3
2.2. Hemoglobin	5
2.3. Anemi	6
2.4. Anemilerin Sınıflandırılması	8
2.4.1. Morfolojik Sınıflandırma	9
2.4.2. Etyolojik Sınıflandırma	16
2.5. Anemili Olguların Değerlendirilmesi	17
2.6. Öykü Alma	17
2.7. Fizik Muayene	18
2.8. Laboratuvar İncelenmeleri	20
2.9. Anemilerin Ayırıcı Tanısı	24
2.10. Mikrositer Anemi	24
2.10.1. Demir Eksikliği Anemisi	25
2.10.1.1. Demir Eksikliği Anemisi Etyolojik Nedenleri	28
2.10.1.2. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular	29
2.10.1.3. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları	30
2.10.1.4. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı	31
2.10.1.5. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi	32
2.10.2. Kronik Hastalık Anemisi	32

2.10.2.1. Kronik Hastalık Anemisinin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri .	33
2.10.2.2. Kronik Hastalık Anemisinin Tedavi	34
2.10.3. Talasemi Sendromları	35
2.10.4. Kurşun Zehirlenmesine Bağlı Gelişen Anemiler	37
2.10.5. Sideroblastik Anemiler	37
2.10.6. Bakır Eksikliğine Bağlı Gelişen Anemiler	37
2.11. Normositik Anemiler	38
2.12. Makrositer Anemiler	43
2.12.1. Megaloblastik Anemiler	43
2.12.1.1. B12 Vitamin Eksikliği	44
2.12.1.2. Folat Eksikliği	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4. BULGULAR	47
4.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi	55
4.2. Demir Eksikliğine Bağlı Anemisi Olan ve Diğer Nedenlere Bağlı Anemisi Olan Olguların Karşılaştırılması	58
4.3. Akut Lösemi Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi	61
4.4. Hemolitik Anemili Olguların Değerlendirilmesi	64
4.5. Kanamalı Olguların Değerlendirilmesi	67
4.6. Bisitopenisi Olan Olguların Değerlendirilmesi	69
4.7. Pansitopenisi Olan Olguların Değerlendirilmesi	71
4.8. Kemik İliği Aspirasyonu Yapılan Olguların Değerlendirilmesi	73
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR	95
7. KAYNAKLAR	97

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1: Çocuklarda yaşa göre ortalama hematolojik değerler	7
Tablo 2: Aneminin ağırlığını saptamada kullanılan hemoglobin değerleri	8
Tablo 3: Retikülosit sayısı ile anemi tanısına yaklaşım	10
Tablo 4: Anemilerin oluşum mekanizmasına göre sınıflandırılması	11
Tablo 5: Kemik iliğinin morfolojik olarak değerlendirilmesi	15
Tablo 6: Anemilerin etiyolojik sınıflandırılması	16
Tablo 7: Anemi etiyolojisine yönelik yardımcı fizik muayene bulguları	20
Tablo 8: Anemili hastaya tanısız yaklaşımda laboratuvar incelemeleri	23
Tablo 9: MCV değerine göre anemilerin sınıflandırılması	24
Tablo 10: Demir eksikliği anemisi nedenleri	29
Tablo 11: Demir eksikliği anemisinde laboratuvar bulguları	31
Tablo 12: Talasemi ve demir eksikliği ayırıcı tanısı	37
Tablo 13: Eritrosit dışı nedenlere bağlı gelişen hemoliz nedenleri	43
Tablo 14: Demografik özellikler	48
Tablo 15: Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı	49
Tablo 16: Vital bulgu ve fizik muayene bulguları	50
Tablo 17: Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	51
Tablo 18: Derin Anemisi olan tüm olguların hematolojik parametre ortalamaları	52
Tablo 19: Anemi ayırıcı tanısına yönelik ilk basamak tetkikler	53
Tablo 20: Anemi tanısı alan hastaların kan grubu sıklığı	53
Tablo 21: Hastaların eritrosit transfüzyon durumuna göre dağılımı	54
Tablo 22: Hastaların yoğun bakım ihtiyacına göre değerlendirilmesi	54
Tablo 23: Hastaların tanılarına göre dağılımı	55
Tablo 24: DEA olan hastaların demografik özellikleri	56
Tablo 25: DEA olan hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı	57
Tablo 26: DEA olan hastaların başvuru fizik muayene ve vital bulguları	57
Tablo 27: DEA olan olguların laboratuvar değerleri	58
Tablo 28: DEA olan ve olmayan olguların cinsiyete göre karşılaştırılması	59

Tablo 29: DEA olan ve olmayan olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması	59
Tablo 30: DEA olan ve olmayan olguların şikayetlerine göre karşılaştırılması	60
Tablo 31: DEA olan ve olmayan olguların FM/Vital bulguların karşılaştırılması	60
Tablo 32: DEA olan ve olmayan olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	61
Tablo 33: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların demografik özellikleri	61
Tablo 34: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların başvuru şikayetleri	62
Tablo 35: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların başvuru FM/Vital bulguları	63
Tablo 36: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların laboratuvar değerleri ...	64
Tablo 37: Hemolitik anemili olguların tanı dağılımı	64
Tablo 38: Hemolitik anemili hastaların demografik özellikleri	65
Tablo 39: Hemolitik anemili hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı	66
Tablo 40: Hemolitik anemili hastaların başvuru FM ve vital bulguları	66
Tablo 41: Hemolitik anemili hastaların laboratuvar değerleri	67
Tablo 42: Hastaların kanama yerine göre dağılımı	68
Tablo 43: Kanamalı olguların laboratuvar ortalama değerleri	68
Tablo 44: Kanamalı hastalarda etiyolojik nedenler	69
Tablo 45: Bisitopenisi olan olguların demografik özellikleri	69
Tablo 46: Bisitopenili olguların Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu incelemesi ...	70
Tablo 47: Bisitopenik olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri	70
Tablo 48: Bisitopenili hastalarda anemi etyolojisi	71
Tablo 49: Pansitopenisi olan olguların demografik özellikleri	71
Tablo 50: Pansitopenili olguların Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu incelemesi	72
Tablo 51: Pansitopenik olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri	73
Tablo 52: Pansitopenili hastaların tanılarına göre dağılımı	73
Tablo 53: KİA yapılan olguların demografik özellikleri	74

Tablo 54: KİA yapılan olguların Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu incelemesi	74
Tablo 55: KİA yapılan olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri	75
Tablo 56: KİA yapılan olguların tanılarına göre dağılımı	75



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1: Eritrositlerin gelişim basamakları	4
Şekil 2: Hemoglobinin şekli	6
Şekil 3: Eritrosit morfolojisi ve inklüzyonları	15



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BFU	: E: Burst forming units: erytroid
BUN	: Kan üre nitrojeni
Cl	: Klor
CRP	: C-Reaktif protein
CFU-E	: Colony forming units erytroid
DCT	: Direct coombs test
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
ĐİC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DMT-1	: Divalan Metal Transporter-1
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EPO	: Eritropoetin
2,3 DPG	: 2,3 difosfogliserat
G6PDH	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GIS	: Gastrointestinal Sistem
Hb	: Hemoglobin
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
Hct	: Hematokrit
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IRP	: Demir Düzenleyici Protein
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IFN-β	: İnterferon-β
K	: Potasyum
KHA	: Kronik hastalık anemisi
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MAHA	: Mikroanjiopatik hemolitik anemi

MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
Na	: Sodyum
OHA	: Orak hücreli anemi
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemi
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RBC	: Eritrosit sayısı
SD	: Standart sapma
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
Plt	: Platelet sayısı
PHSC	: Çok yönlü hematopoetik kök hücre
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TfR	: Serum transferin reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
WBC	: Lökosit sayısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerinin, yaşa ve cinsiyete göre normal ortalama değerlerinin 2 SD altında olmasına anemi denir (1). Dünya nüfusunun % 25'i anemiden etkilenir. Beş yaşından küçük olan 293 milyon çocuk da bunun içindedir (1). Gelişmiş ülkelerde % 9 oranında anemi görülürken, gelişmemiş ülkelerde veya gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 43'lere kadar ulaşır. Dünya genelinde beş yaş altı çocuklarda anemi görülme oranı % 47'dir (1). Etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, nutrisyonel eksiklikler, enfeksiyonlar, çeşitli travmalara maruziyet gibi birden fazla sebep anemiye neden olabilir ve aneminin derinliğini arttırabilir (1).

Demir eksikliği anemisi, en sık gözlenen anemidir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışmalara bakıldığında gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliğine bağlı gelişen anemi tüm anemilerin yarısına yakın kısmını oluşturur (2). Sebze ağırlıklı besinleri tüketme, demir eksikliğini derinleştirir. Demir, zihinsel gelişim üzerine etkilidir. Demir eksikliğinde zihinsel gelişimde duraksama gözlenir (2). Sinirsel gelişim ve beyin hücrelerinin farklılaşması için demir gerekir. İki yaşından küçük çocuklarda görülen demir eksikliği, beynin kognitif, motor ve sosyoemosyonel fonksiyonlarını olumsuz etkiler ve kalıcı değişikliklere neden olur. Okul öncesi çocuklarda demir eksikliği görülmesi durumunda gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, dil ve motor aktivite gelişiminde zayıflık olur (3).

Anemi, birden fazla sistem üzerinde etkili olan klinik bir durumdur. Hücrelerdeki biyokimyasal fonksiyonlarda değişikliklere, büyüme duraksamasına, psikomotor gelişme, davranış, zihinsel gelişimde duraksamalara neden olur (4).

Anemi, hastalıktan ziyade başka olayların belirtisi olabilir. Bunun bilinmesi önemlidir. Anemi, başka organlarda görülen fonksiyonel bozuklukları derinleştiren ve sık görülen bir komplikasyondur (5). Yapılan çalışmaların bazılarında anemi nedeniyle meydana gelen zihinsel geriliğin, anemi tedavi edilmesine rağmen düzeltilemediği görülmüştür (6).

Gelişmekte olan çocuklarda, derin anemiye sıklıkla rastlanır (7). Enfeksiyonlar, malnütrisyon, sosyoekonomik durumun kötü olması ve yeterince sağlık hizmeti alamamak vb. nedenler, derin aneminin neden olduğu mortalite

oranını arttırır (7). Dünya Sağlık Örgütü, anemiye önlemek için demir ve folik asit alımının arttırılmasını önermektedir. Demir eksikliği ve folat eksikliği olmaması durumunda, folat ve demir kullanımı ölüm oranını arttırabilir. Derin anemisi olan hastalarda kan transfüzyonu hayat kurtarıcı olabilir (7). Kan transfüzyonu yapılmadan önce aneminin altta yatan nedenini bulmak ve nedene yönelik tedavi şeması düzenlemek önem kazanmaktadır (7).

Yaş dağılımına göre anemi değerleri iyi bilinmelidir. Anemisi olan hastaların anemiye neden olan hastalıklarını bilmek oldukça yararlıdır. Tam kan sayımı, periferik kan yayma incelemesi ve yardımcı laboratuvar parametreleri ile tanı belirlenir. Bazı hastalarda anemiye neden olan sistemik hastalık bulunur. Aneminin düzelmesi için bu hastalığın tedavi edilmesi gerekmektedir. Derin anemisi olan hastaların belli bir kısmında sistemik hastalık mevcuttur.

Bizim çalışmamızın amacı, hastanemizde yatırılarak tedavi edilen derin anemili hastalarda yaş aralıklarına göre derin anemi sebeplerini belirlemek, derin anemiye yönelik yapılan laboratuvar parametrelerini incelemek ve derin anemi nedeniyle başvurabilecek hastaların ayırıcı tanısı yapılırken dikkat edilmesi gereken noktaları belirleyip meslektaşlarımıza yol göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez ve Eritropoez

2.1.1. Hematopoez

İntrauterin yaşamda mezoblastik evre, hepatik evre ve miyeloid evre olmak üzere üç evre vardır. Kanın şekilli elemanları mezenşimden köken alır. İlk evre, mezoblastik evredir. Gebeliğin 2. haftasında vitellüs (yolk salk) kesesinde başlayıp 12. haftaya kadar devam eder. Vitellus kesesindeki kan adacıklarının periferindeki hücrelerden damarsal yapılar gelişir. Santralindeki hücrelerden hemositoblastlar meydana gelir. Embrioda ilk oluşan hematopoetik hücreler, eritroid seri hücreleridir (8). Oluşan bu primitif hücrelerin çekirdekleri iridir ve hipokrom hücreleri oluşturur. Bu tür hematopoez 6. gebelik haftasına kadar devam eder. Gebeliğin 7. haftasında normoblastik eritropoez ile eritrositler yapılmaya başlar. Gebeliğin 10. haftasına kadar kan yapımının % 90'ı normoblastiktir (9).

İkinci dönem, hepatik evredir. Gebeliğin 6–8. haftasında başlar. İkinci üç aylık dönemde başlıca kan hücrelerinin yapıldığı yer karaciğerdir. Doğumdan sonraki ilk haftaya kadar da kan üretimi burada yapılmaya devam eder. Burada üretilen kanın şekilli elemanları, vitellus kesesinde ve kemik iliğinde üretilen hücrelerden oldukça farklıdır (9).

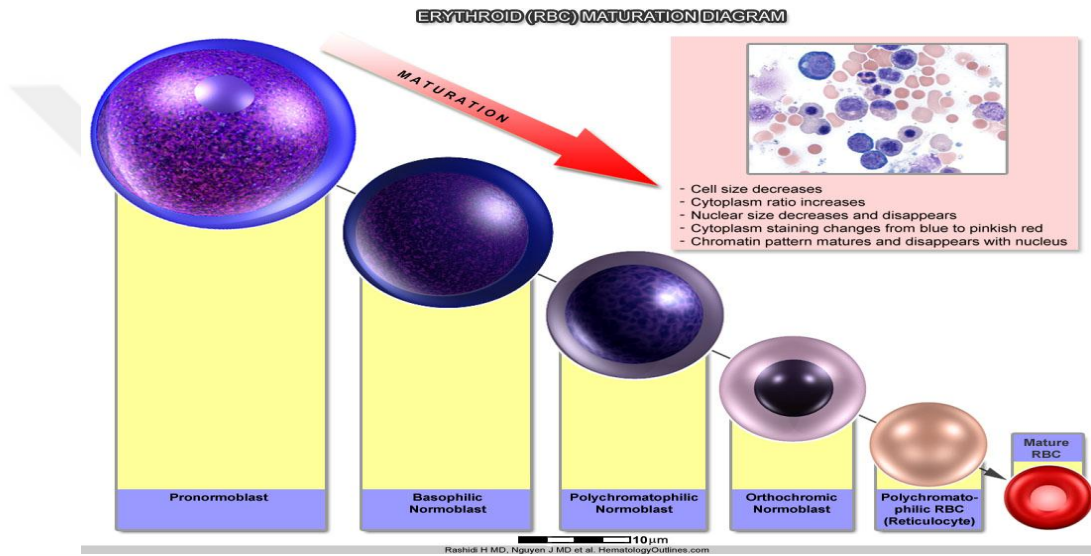
Üçüncü dönem, miyeloid evredir. Gebeliğin 4–5. ayında başlar. Gebeliğin son 3 aylık periyodunda kemik iliği aktivitesi artar ve selüleritesi 30. haftada maksimuma ulaşır. Gebeliğin son 3 ayı ve post natal yaşam süresince hematopoezin esas yeri kemik iliğidir (10). Gebeliğin son dönemindeki fetüsün kan yapımı, yetişkinlerden 3-5 katı daha hızlıdır. Kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur (10,11).

2.1.2. Eritropoez

Eritropoez, pluripotent stem cell (PHSC-çok yönlü hematopoetik kök hücre) isimli ana hücreden meydana gelir. Bu hücrelerin kendini yenileme kabiliyeti vardır. Kök hücreler pluripotent olduğu için eritrosit dışında granülosit, lenfosit ve trombosit seri ana hücrelerini de meydana getirir. Bu hücrelerin sayıları yaş ilerledikçe azalır. Kök hücreler, unipotent stem cell oluşturarak alyuvarları veya akyuvarları oluşturur. Bu hücrelere yönlendirilmiş hücrelerde denir. Morfolojik açıdan ayırt edilmeleride

zordur. İnterlökinler, ekstramedullar matrix proteinleri, büyüme faktörleri gibi maddeler kök hücreyi eritrosit seri hücreleri oluşturacak şekilde indüklerler (11,12).

Eritroid serinin ilk hücresi proeritroblasttır. Daha sonra pronormoblast, bazofilik normoblast, polikromatofilik normoblast, asidofilik normoblast, retikülosit ve çekirdeksiz eritrositler meydana gelir. Normal şartlarda periferik kanda sadece eritrosit ve retikülositler bulunur (13). Retikülositlerin ömürleri kısa olduğundan periferik kanda % 0,5-1,5'dan daha az sayıda gözlenir. Olgun bir eritrositin ortalama yaşam süresi 100-120 gün arasında değişmektedir (11) (Şekil 1).



Şekil 1: Eritrositlerin gelişim basamakları

Fetal eritropoez, fetusun ürettiği büyüme faktörleri ile kontrol edilir. Eritropoetin (EPO), eritrositlerin üretimindeki fizyolojik düzenleyicidir. Hepatik ve miyeloid evrede etkilidir. CFU-E (Colony Forming Units-Eritroid) ve BFU-E (Burst Forming Units-Eritroid) üzerinden etki eder. EPO, gebeliğin ilk 6 ayında karaciğerdeki monositlerden ve makrofajlardan köken alır. Son 3 ayda ise esas yapım yeri böbreklerdir (14).

Eritropoetin, böbrek peritübüler kapiller yapıların örtücü hücrelerinden salınır. Doğum sonrası normal kişilerde EPO üretiminin % 90-95'i böbreklerde yapılır. Az bir kısmı da hepatositler tarafından yapılır. Buna rağmen ihtiyaç halinde, gereken eritropoetin miktarının 1/3'ünü karşılayabilir. EPO'nun yarılanma ömrü 6-9 saattir. EPO, kemik iliğindeki eritroid prokürsörlerinde spesifik reseptörlere bağlanarak

etkinlik gösterir. Hematopoetik kök hücrelerden proeritroblastların üretimini arttırdığı bildirilmiştir. Hücrelerin hızlı üretilmesi, düşük oksijen basıncına maruziyet süresince veya eritrositlerin yapımının yeterli seviyeye gelip dokulara yeterli oksijen taşınmasına kadar devam eder; istenilen seviye elde edilince eritropoetin yapımı azalır ve normal değerlerde eritrosit üretimi meydana getirecek seviyeye iner (15,16).

Beş yaşına kadar tüm kemiklerin iliklerinde eritrosit üretimi vardır. 20 yaşına gelince tibia ve humerus proksimalleri dışında uzun kemiklerin ilikleri yağlanarak eritrosit üretemez duruma gelir. Kan yapımını sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemikler üstlenir. Yaş ilerledikçe bu kemiklerde üretim azalır (15).

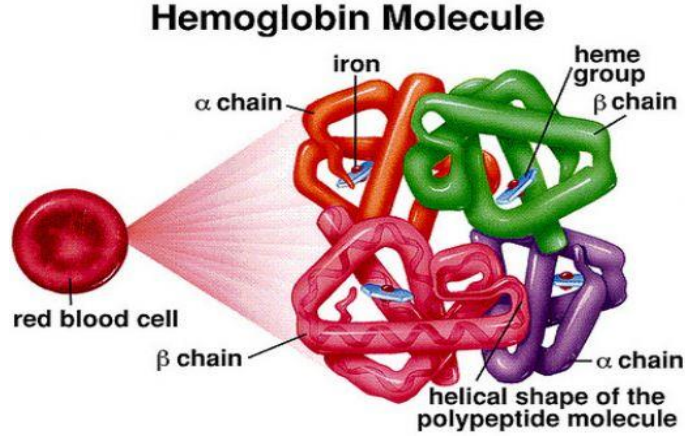
2.2. Hemoglobin

Hemoglobin, eritrositlerde bulunur. Esas fonksiyonu oksijeni akciğerden dokulara taşımaktır. Molekül ağırlığı 65400 D olup maksimum 64 nm çapa sahip tetramerik proteindir. Demir içeren dört tane HEM (demir ve porfirin) ve kovalent bağlarla birbirine bağlanan globulin zincirlerinden oluşur. Dört molekül O₂ taşır. Polipeptit aminoasit dizimleri ana yapıyı oluşturur. Her zincirin alfa heliks oluşturarak kıvrılması sekonder yapıyı oluşturur ve bu yapıların birbiri üzerine katlanması ile tersiyer yapı oluşur. HEM ve globulin arasında etkileşim dinamik olduğundan dolayı O₂ transportu reversibl özellik kazanır. Eritrositlerin osmotik basıncını, sitoplazmasında % 98 oranında bulunan hemoglobin sağlar.

Hemoglobin tipleri, globulin zincirinin yapısına göre farklılık gösterir. Globulin zincirleri alfa, beta, gamma, epsilon ve zeta şeklinde ifade edilebilir. Gebeliğin ilk haftalarında epsilon zinciri yapılır. Hb Gower 1 ve Gower 2 ilk oluşan hemoglobinlerdir. Daha sonra Hb portland oluşur. Gebelik ilerledikçe HbF miktarı artar ve ilkel hemoglobulinler azalır. Doğumda, % 70 oranlarında HbF bulunur. Bu oran, doğumdan sonraki 6 aylık süreçte giderek azalır ve yerini HbA'ya bırakır (11). Hemoglobininin çoğunluğunu HbA (2 α ve 2 β zinciri) oluşturur. Az kısmını da HbA₂ (2 α , 2 δ zinciri) (% 2,5–3,5 arası) ve HbF (2 α , 2 γ) (% 1) oluşturur.

Doğumdan sonra Hb yapım hızının düşük olması ve eritrositlerin yaşam süresinin olgun eritrositlere göre daha kısa olması nedeniyle 2 aylık bebeklerde

fizyolojik anemi (ortalama değer 11 g/dL) görülür. Daha sonra eritrosit yapımı hızlı bir şekilde artış gösterir(fizyolojik anemi dönemi) (11).



Şekil 2: Hemoglobinin şekli

2.3. Anemi

Anemi, hemoglobin düzeyinin ve/veya eritrosit sayısının toplumdaki normal kişilere göre belirlenen değerlerin 2 standart sapma (SD) altına düşmesi olarak tanımlanır (17). Eritrositlerin esas görevi, dokulara oksijen taşımaktır. Bundan dolayı oksijen metabolizması, kardiyovasküler kompensasyon gibi etkenler aneminin tanımlanmasında önem kazanır. Hemoglobin konsantrasyonu, anemilerin tanımlanması için yeterli değildir. Kronik solunum sistemi hastalıklarında ve kardiyak hastalıklarda hemoglobinin oksijene olan afinitesi değişkendir. Siyanotik kalp hastalıklarında veya akciğer ile ilgili kronik hastalıklarda hemoglobin normal sınırlarda olmasına rağmen oksijene olan afinite yüksek olduğundan, anemi görülebilir (17). Bu gibi durumlarda fizyolojik tanımlama daha uygundur.

Çocukların eritrosit sayıları ve hemoglobin değerleri yaşa, cinsiyete, ırka göre değişiklik gösterir (18). Anemilerin en pratik tanımı, Hemoglobin ve Hematokrit değerlerinin bulunduğu yaş ve cinsiyet için 2 SD altında olmasıdır (17). Erkeklerin, puberte sonrası androjen seviyeleri yükselir. Androjenler, eritrosit yapımını arttırdığından hemoglobin değeri daha yüksek bulunur (19). Rakımın yüksek olduğu yerlerde oksijen az olduğundan hemoglobin konsantrasyonu daha yüksektir (Tablo 1).

Tablo 1: Çocuklarda yaşa göre ortalama hematolojik değerler (18)

Yaş	Hemoglobin (g/dL)		Hematokrit (%)		Eritrosit sayısı (x103/mm3)		MCV (fL)	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kord kanı	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98
1-3 gün	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95
1 hafta	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88
2 hafta	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86
1 ay	14	10	43	31	4,2	3,0	104	85
2 ay	11,5	9	35	28	3,8	2,7	96	77
3-6 ay	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74
0,5-2 y	12,5	10,5	36	33	4,5	3,1	78	70
2-6 y	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75
6-12 y	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77
12-18 y K	14	12	41	36	4,6	4,0	90	80
12-18 y E	14,5	13	43	37	4,9	4,5	88	78

Hemoglobin seviyesindeki azalma sonucunda, kanda oksijen taşıma kapasitesi azalır. Fizyolojik değişiklikler, hemoglobin seviyesinin 7–8 gr/dL altına inmesiyle ortaya çıkmaya başlar. Mukozaların ve derinin solukluğu belirginleşir (19).

Taşikardi, kardiyak outputta artış, disosiasyon eğrisinin sağa kayması ve kan akımının vital organlara yönelmesi anemiye uyum sağlamak için meydana gelen fizyolojik değişikliklerdendir. Anemi eritrosit metabolizmasını etkileyerek 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) artışına neden olur. Artan 2,3 DPG, oksijen disosiasyon eğrisini sağa kaydırarak dokulara daha fazla oksijen geçişini sağlar. Hangi nedene bağlı gelişirse gelişsin devam eden ağır anemik hastalarda takipne, taşikardi ve en sonunda konjestif kalp yetmezliği gelişir (20).

Akut gelişen anemi, genellikle iyi kompanse edilemez. Taşikardi, üfürüm, egzersiz intoleransı, baş ağrısı, uykuya meyil, iştahsızlık ve senkop gözlemlenebilir (21).

Dünya sağlık örgütü anemileri ağırlık derecesine göre sınıflandırmıştır. Yapılan sınıflamaya göre anemi hafif, orta ve derin olmak üzere üç gruba ayrılır. Derin anemi, hemoglobin değerinin 6–59 ay arası olan çocuklarda 7 gr/dL'nin altında ve diğer yaş gruplarında 8 gr/dL'nin altında olması ile tanımlanır (22) (Tablo 2).

Tablo 2: Aneminin ağırlığını saptamada kullanılan hemoglobin değerleri (22)

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

2.4. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler, günümüze kadar çeşitli sınıflamalara tabi tutulmuştur. Eritrositlerin şekillerine göre, büyüklüklerine göre, rengine göre, fizyolojik sebeplere göre kategorize edilebilirler. En çok morfolojik ve etiyolojik olmak üzere iki major sınıflama kullanılır. Ayrırıcı tanı için iki sınıflama beraber kullanılabilir (18, 23).

Anemiye neden olan hastalıkları iki kategoriye ayırıp incelemek, anemi tanısını koymamızda bizlere kolaylık sağlar (24).

1. Eritrosit yapımında azalma ile kendini gösterenler. Bu tip anemilerde eritrosit maturasyonunda bozukluk vardır. Eritrosit yapımında yetersizlik veya

eritrosit yapımında mutlak bozukluk sonucu meydana gelir. Kemik iliğinde bulunan eritroblastlar, retikülosit oluşturmamadan yıkılırlar ve retikülositopeni gözlenir (24).

2. Eritrositlerin yıkımı sonucu veya eritrosit kaybı sonucu gözlenir. Bu tip anemilerde ise retikülosit sayısında artış (retikülositoz) gözlenir (24).

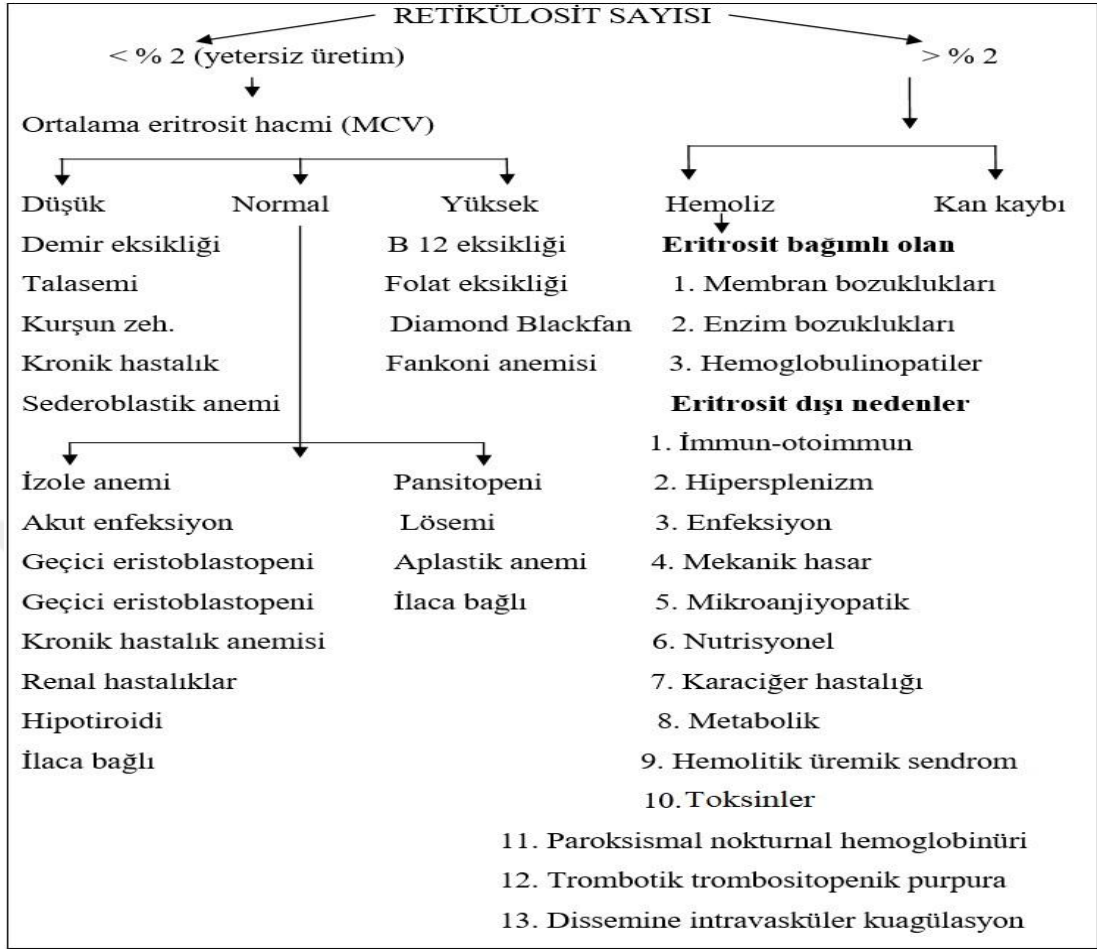
2.4.1. Morfolojik Sınıflandırma

Ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre yapılan sınıflamadır (Tablo4). MCV dolaşımdaki eritrositlerin ortalama boyutlarını gösteren parametredir (25). MCV alt sınırı, 2 ile 10 yaş arası kısaca '70 fl+yaş (yıl)' şeklinde hesaplanabilir. Normalin üst sınırı 84 fL'ye, bir yaşından sonra her yıl için; 0,6 fl eklenerek hesaplanabilir. Hemolitik anemilerde retikülosit sayısı yüksek olması nedeniyle MCV yüksek olarak ölçülebilir. Birden fazla etken anemiye neden olduğu zaman MCV için beklenenden daha farklı sonuçlar ile karşılaşabiliriz (26, 27).

Retikülosit sayısı, anemi ayırımı için kullanılan bir diğer parametredir (Tablo 3). Retikülosit sayısının yüksek olması kronik kan kaybı veya hemolizi gösterir. Normal ya da azalmış retikülosit sayısı eritrositlerin yapımında bir defekt olduğunu gösterir. Retikülosit sayısının eritropoezi daha iyi yansıtması için anemi seviyesine göre 'retikülosit üretim göstergesi'ni revize etmek gerekir.

Retikülosit üretim göstergesi: retikülosit sayısı x hastanın hematokriti/normal hematokrit (normal hematokrit 45 olarak kabul edilir) formülü ile bulunabilir.

Tablo 3: Retikülosit sayısı ile anemi tanısına yaklaşım (13, 19)



Eritrosit dağılım aralığı (RDW) ile ayırıcı tanı yapılır. Anizositoz, eritrosit dağılım aralığı olup normal değerleri % 11.5–14.5 arasında değişmektedir. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) hereditör sferositozlu hastalarda genellikle 36 mg/dL üzerindedir (1). Demir eksikliğine bağlı gelişen anemide genellikle MCHC düşüklüğü saptanır (23).

Tablo 4: Anemilerin oluşum mekanizmasına göre sınıflandırılması (17)

A.Eritrosit yapımının azaldığı durumlar 1. Kemik iliği yetersizliği a. Aplastik anemi Konjenital Edinsel b. Saf eritroid aplazi Konjenital Diamond Blackfan sendromu Asse sendromu Edinsel Çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi c. Kemik iliğinin alanının daraltılması Malignensiler Osteopetrozis Kırışık böbrek hastalığı D vitamin eksikliği d. Pankreas yetmezliği-kemik iliği yetersizliği 2. Yetersiz eritropoetin yapımı a. Kronik böbrek hastalığı b. Hipotiroidi, hipofiz yetersizliği c. Kronik inflamasyon d. Protein malnütrisiyonu e. Düşük oksijen afiniteli hemoglobin mutantları B. Eritrosit olgunlaşma bozuklukları ve inefektif eritropoez 1. Sitoplazmik olgunlaşma bozuklukları a. Demir eksikliği anemisi b. Talasemi sendromları c. Sideroblastik anemiler d. Kurşun zehirlenmesi	2. Çekirdek olgunlaşma bozuklukları a. B 12 eksikliği b. Folik asit eksikliği c. Tiamin yanıtı megaloblastik anemi d. Folat metabolizması herediter anomalileri e. Orotik asidüri 3. Primer diseritropoetik anemiler (Tip 1,2,3,4) 4. Eritropoetik protoporfiri 5.Refrakter sideroblastik anemi ve pankreas disfonksiyonu C. Hemolitik anemiler 1.Hemoglobin defektleri a. Yapısal bozukluklar b. Talasemiler 2. Eritrosit membran defektleri 3. Metabolik eritrosit defektleri 4. İmmün hemolitik defektler 5. Eritrositlerde mekanik hasar 6. Eritrositlerde temel hasar 7. Oksidanla uyarılan eritrosit hasarı a. Enfeksiyona bağlı eritrosit hasarı b. Proksimal nokturnal hemoglobinüri D. Kan kaybı 1 Akut kan kaybı 2. Kronik kan kaybı
---	--

Periferik yayma anemi tanısında oldukça faydalıdır. Eritrositler, periferik yaymada boyanmasına göre hipokrom, normokrom, hiperkrom şeklinde sınıflandırılabilir (25). Periferik yaymada eritrositlere ait morfolojik özellikler değerlendirilir. Eritrosite ait özgün yapısal değişiklikler (sferosit, stomatosit, hedef hücre vb.) görmek suretiyle değerlendirilebilir (25). Anemilerin tanımlanmasında kullanılabilecek eritrositlerin yapısal özellikleri ve eşlik ettikleri hastalıklar aşağıda belirtildiği gibidir (17).

Akantosit: Çevresinde boy ve sayıları değişkenlik gösteren dikensi çıkıntılara sahip eritrosite verilen isimdir. Karaciğer hastalıkları, DİC, MAHA, hipotiroidi, abetalipoproteinemi, post splenektomi, malabsorbsiyon gibi durumlarda gözlenir.

Ekinosit: Eritrositin çevresinde eşit aralıklarla yerleşmiş, küçük, birbirine benzer boyda dikensi çıkıntılar söz konusudur. Artefakt, dehidratasyon, karaciğer hastalığı, pürivat kinaz eksikliği, eritrosit transfüzyonu gibi durumlarda gözlenebilir.

Sferosit: Eritrosit merkezinde normalde görülmesi gereken soluk alanın görülmediği eritrosit şeklidir. Eritrositler küre gibidir. Genellikle normal eritrositten daha küçüktürler (mikrosferosit). Başlıca; hereditör sferositoz, otoimmün hemolitik anemiler, ABO uyumsuzluğu, yanık hastalarında rastlanır.

Orak hücre (sickle cell): Orak hücre hastalığında (HbSS), parsiyel oksijen basıncının düştüğü durumlarda HbS moleküllerinin polimerizasyonu sonucu eritrositler orak, yulaf, sandal biçimini alırlar.

Ovalositoz (Eliptositoz): Normal kişilerde eritrositlerin % 1'inden azı elips şeklinde olabilir. Hereditereliptositoz'da değişik oranlarda elips biçiminde eritrosit görülür. Megaloblastik anemiler (makroovalositler), demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı (talasemi minor), miyelodisplastik sendrom, primer miyelofibroz, miyelofizik anemiler gibi durumlarda görülebilir.

Hedef (target) hücre: Hücrenin ortasında, boya almış küçük yuvarlak bir alan vardır. Bunu soluk boyanmış bir halka çevirir. En dışta gene hemoglobininli dar bir alan yer alır. Eritrosit, nişan alınan hedefe ya da Meksika şapkasına benzetilir.

Talasemilerde, bazı hemoglobinopatilerde (örn HbC), splenektomiden sonra, tıkanma sarılığı ile giden bazı karaciğer hastalıklarında hedef hücreler görülür.

Şistositler: Parçalanmış küçük eritrosit parçacıklarıdır. Eritrositlerin özellikle mikrodolaşımda mekanik travmaya maruz kaldıkları durumlarda (mikroanjiyopatik hemolitik anemi, kardiyak hemolitik anemi) ve yanıklarda parçalanmış eritrosit oranı belirgin şekilde artar. Mekanik travma sonucu eritrositler miğfer (helmet), üçgen şeklini alırlar ya da şistositlere dönüşürler. TTP, HÜS, DİC, vaskülit, gibi yaşamı tehdit edici mikroanjiyopatik hemolitik anemi durumlarında erken tanı koydurtucu bir bulgudur.

Kabarcık (blister) hücreleri: G6PD enzimi eksik olan kişilerde, oksidan ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen akut hemolitik anemide görülür (oksidatif hemoliz).

Gözyaşı hücresi (dakriyosit, tear drop): Yenidoğanlarda, talasemi major, lökoeritroblastik reaksiyon, miyeloproliferatif sendromlar gibi hastalıklarda gözlenir.

Kalem hücreleri (pencil cells): Kalem şeklini almış ince uzun ovalositlere ağır demir eksikliği anemilerinde rastlanır.

Stomatosit: Eritrositin ortasındaki soluk alan yuvarlaklığını yitirip yarık (ağız) biçimini alır. Herediter stomatositoz'da görülür. Alkolizm, karaciğer hastalıklarında, Rh uygunsuzluğunda stomatitlere rastlanabilir.

Heinz cisimciği: G6PD eksikliğinde oksidatif strese maruziyet sonrası, asplenide, kronik karaciğer hastalığında, hemoglobinopatilerde gözlenebilen denatüre veya agrege hemoglobinin parçacıklarıdır.

Poikilositoz: Eritrositlerin şekil olarak değişiklik göstermesidir.

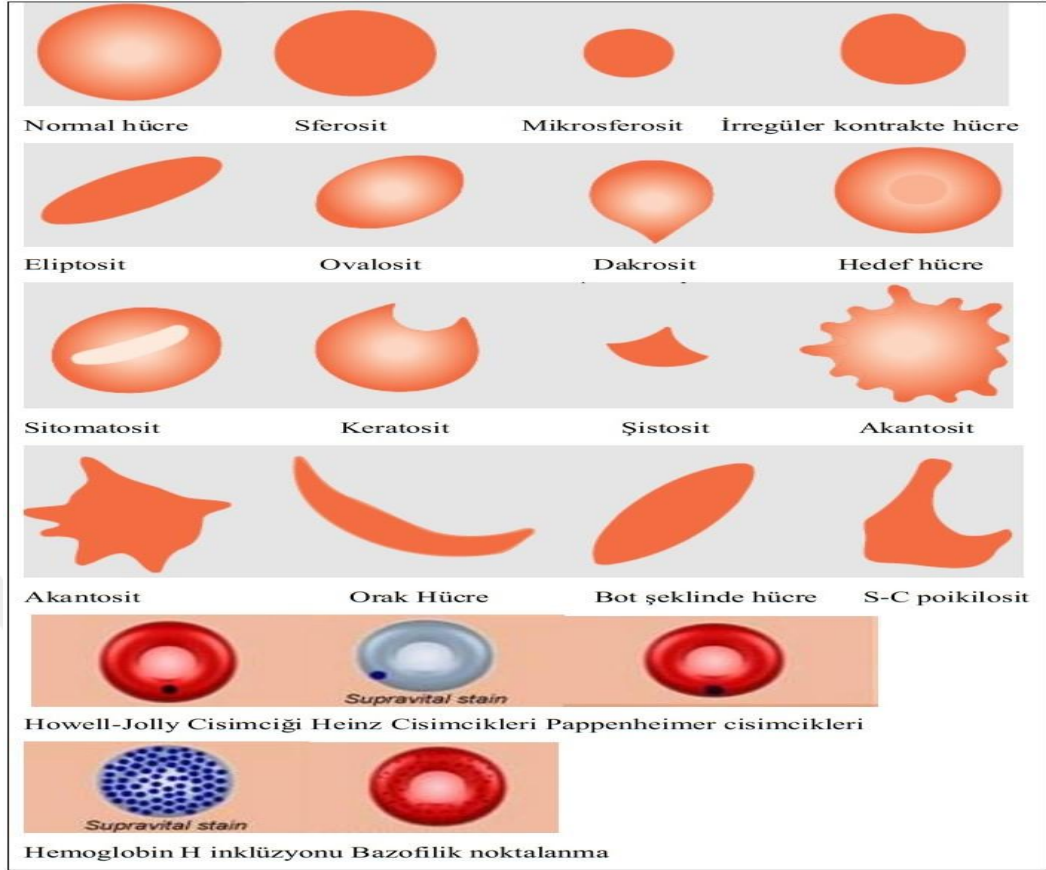
Anizositoz: Eritrositlerin büyüklüklerinin birbirinden farklı olmasıdır. Bütün anemi tiplerinde görülen bu durum özellikle megaloblastik anemileri akla getirir.

Çekirdekli eritrositler: Yenidoğan dönemi hariç periferik kanda görülmez. Kemik iliğinin uyarılması sonucu periferik kana çıkarlar. Ciddi hipoksi, akut kanama, hemolitik anemi, enfeksiyon, lösemi, postseplenektomide görülebilirler.

Bazofilik noktalanma: Eritrositlerin içerisinde koyu mavi renkte boyanan RNA artıklarıdır. Diseritropoez bulgusudur. Talasemi, demir eksikliği, kurşun zehirlenmesi, unstabil hemoglobinopatilerde görülür.

Howell Jolly cisimcikleri: Mor-eflatun boyanan küçük, yuvarlak çekirdek artıklarıdır. Genellikle retikülosit evresindeki hücrelerde, nadiren olgun eritrositlerde bulunurlar. Megaloblastik anemiler, MDS, diseritropoetik anemilerde, dalak yokluğunda, orak hücre hastalığında görülebilir.

Cabot halkası: Diseritropoez bulgusudur. Mitoz iğı artığı ya da çekirdek artığı olduğu düşünülmektedir. Retikülositlerde görülür. Halka ya da 8 biçimindedir. Kurşun zehirlenmesi, hemolitik anemi, megaloblastik anemilerde görülebilir.



Şekil 3: Eritrosit morfolojisi ve inklüzyonları

Anemiği tanımlamak için kemik iliği aspirasyonu yapmak gerekebilir. Kemik iliği aspirasyonu sonucunda, depo hastalıklarına bağlı değişiklikler, normoblastik, megaloblastik, sideroblastik anemilere bağlı değişiklikler görülebilir (23) (Tablo 5).

Tablo 5: Kemik iliği morfolojik olarak değerlendirilmesi (23)

Kemik iliği eritroid seri		
Normoblastik	Megaloblastik	Sideroblastik
Demir eksikliği anemisi	Vitamin B 12 eksikliği	Mitokondrial bozukluklar
Enfeksiyon	Folik asit eksikliği	Birincil
Malignite	DNA sentezi kusurları (doğuşmsal, edinsel)	- Konjenital - Edinsel
Bağ doku hastalıkları	İlaçlar	İkincil
Hemolitik anemi		
Böbrek hastalığı		

2.4.2. Etyolojik Sınıflandırma

Bu sınıflandırmada retikülosit sayısı ve kemik iliği aspirasyonu (eritropoetik aktivite değerlendirilmesi) önemlidir (Tablo 6). Eritrositlerin yetersiz üretimi, eritrositlerin olgunlaşmamasından kaynaklanıyorsa, eritropoez etkin değildir. Eritroblastlar, kemik iliğinde retikülosit aşamasına gelmeden ölürlür. Kemik iliği fazla çalışmasına rağmen retikülosit sayısı düşüktür. Normoblastlar periferde görülebilir. Bu durum, eritropoezin etkin olmadığını gösterir ve diseritropoetik anemilerde görülür. Eritropoez tam olarak kesintiye uğrarsa aplastik anemi (eritroblastopeni) görülür. Eritrosit yıkımı veya kayıpları diğer fizyolojik sınıflandırma nedenleridir (18).

Kemik iliğine bağlı yetersizliklerde veya eritropoetin eksikliğine bağlı gelişen anemilerde retikülosit sayısı azdır. Kemik iliğinde eritropoetik aktivite azalmıştır. Retikülositoz, kemik iliği işlevinin tam olduğu hemoliz durumlarında, akut kan kaybında ve dalakta kan göllenmesi sonucunda görülebilir. Kemik iliği, aktivitesi iyi olduğundan meydana gelen anemiye düzeltmek için daha fazla çalışır ve retikülositoz gözlenir (23, 24).

Tablo 6: Anemilerin etiyolojik sınıflandırılması (18,23)

A. Artmış eritrosit kaybı	B. Azalmış eritrosit sayısı
1. Kan kaybı	1. Kemik iliği yetersizliği
2. Hemoliz	a. Aplastik anemi (edinsel, herediter)
a. İntrakorpusküler	b. Saf eritroid aplazi
• Membran bozuklukları	• Diamond Blackfan sendromu,
• Enzimopatiler	• Aase's sendromu
• Hemoglobinopatiler	• Transient eritroblastopenisi
b. Ekstrakorpusküler	2. Kemik iliği infiltrasyonu
• İmmün	• Malignite, Osteoporoz, Miyelofibroz
• Mekanik	3. eritropoetin yapım yetersizliği
• Enfeksiyon	• Kronik böbrek yetersizliği
	• Malnütrisyon,
	• Kronik hastalık anemisi
	• Hipotiroidi
	4. Eritrosit maturasyon defektleri

2.5. Anemili Olguların Değerlendirilmesi

Anemili olgular değerlendirirken aşağıdaki sıralamaya uymak gereklidir(28).

- Ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.
- Tam kan sayımı yapılmalı, anemiye eşlik eden diğer hücre seri değişiklikleri değerlendirilmelidir.
- Periferik yayma yapılmalıdır. Anemilerde gözlenen morfolojik değişiklikler yapılan periferik yaymada morfolojik olarak görülebilir.
- Retikülosit sayısı incelenmelidir.
- Hemolizi düşündüren durumlarda, hemolitik hastalıklarda gözlenen klinik durumlar ve laboratuvar parametreleri dikkatle incelenmelidir.
- Kemik iliği aspirasyonu yapılmalı. Yapılan kemik iliği aspirasyonu değerlendirildiğinde normoblastik, megaloblastik ya da sideroblastik eritropoeze ait değişiklikler tespit edilebilir ve kemik iliği patolojileri dışlanabilir.
- Anemi etyolojisine yönelik ek tetkikler yapılmalıdır.

2.6. Öykü Alma

Hastanın tıbbi öyküsü, anemi tanısı koymak için oldukça önemlidir (24). Öykü alırken; hastanın yaşı, cinsiyeti, beslenme şekli, enfeksiyon öyküsü, kronik hastalık durumu, kullandığı ilaçlar, çevresel maruziyet ve etnik kokeni sorgulanmalıdır (29). Bunlara ek olarak anemi süresi belirlenmeli ve diğer semptomlarla ve kronik şikayetlerle ilişkili olup olmadığı sorgulanmalıdır. Anemi genellikle solukluk, halsizlik, çabuk yorulma, terleme, kusma, beslenme bozukluğu, gelişme geriliği şeklinde belirti verebilir. Başlangıç yaşının belirlenmesi, kalıtsal ve konjenital anemi tanısı için önemlidir (17). Yenidoğan döneminde sarılık vb. şikayetlerin başlamış olması, doğuştan var olan enfeksiyon, herediter sferositoz, G6PD eksikliği, izoimmünizasyon gibi durumları düşündürebilir (25). 1-3 aylar arasında fizyolojik anemi görülürken, 3 aydan sonra hemoglobin bozuklukları, Diamond Blackfan anemisi gibi hastalıklar görülebilir (17).

Erkek cinsiyet X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklar (piruvat kinaz eksikliği, G6PD eksikliği) açısından önem kazanır. Bu hastalarda ilaç kullanımı, bakla yeme öyküsü, naftaline maruziyet sorgulanmalıdır (17).

Beslenme öyküsü özellikle nutrisyonel anemi tanısı için önemlidir. Prematür bebekler, demir takviyesi almayan, inek sütü veya demirden fakir mamalar ile beslenen çocuklar, az miktarda kırmızı et tüketen adolesan hastalar demir eksikliği anemisi açısından risk taşır(30). Vejeteryan annelerin emzirdikleri çocuklarda B12 eksikliğine bağlı anemi gelişebilir(30). Pika öyküsü varlığında demir eksikliği, kursun entoksikasyonu olabileceği akla gelmelidir. Büyüme hızının fazla olduğu dönemlerde demire, kronik hemoliz olan durumlardada folata olan ihtiyaç artar. Kısa barsak sendromu, malabsorbsiyon gibi durumlarda demir eksikliği, folat ve B12 eksikliğine rastlanabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kronik kan kaybına bağlı anemi gelişebilir (12).

Etnik kökenin belirlenmesi önemlidir. Hemoglobin S ve C zencilerde yaygınken, beta talasemi beyaz ırkta daha fazla görülür. Alfa talasemi siyah ve sarı ırkta daha yaygındır. Talasemi sendromları, akdeniz kökenlilerde daha sık gözlenirken, yahudiler ve yunanlarda G6PD eksikliği daha fazladır (17).

Aile öyküsünde, ailede bulunan genetik hastalıklar, anemi öyküsü, splenektomi öyküsü, sarılık safra kesesi taşı, orak hücreli anemi ve talasemi hastalığı sorgulanmalıdır (24). Hemolitik anemi çoğunlukla genetik geçiş gösterir. Ailede splenektomi, safra taşı varlığı, yenidoğan sarılığı, splenomegali, splenektomi herediter sferositozu düşündürür.

Anemilerin ayırıcı tanısında, etiyolojik farklılıklar önünde bulundurulmadır. Çocukluk çağı anemilerinin en sık nedeni demir eksikliği anemisi, akut ve kronik enfeksiyona bağlı gelişen anemilerdir. Herediter sferositoz, sık rastlanan ve genetik geçiş gösteren anemilerdendir. Talasemi, akdeniz ve güneydoğu asya halklarında sık gözlenirken, orak hücreli anemi afrika kökenlilerde siktir (31). Derin anemileri değerlendirirken öyküde, kanama diyatezi, akut ve kronik kan kaybı, travma sorgulanmalıdır.

2.7. Fizik Muayene

Anemi etyolojisi araştırılırken ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın genel görünümü; hastalığın şiddeti, akut veya kronik olup olmadığı hakkında fikir verir. Anemi haftalar, aylar içerisinde gelişmişse daha iyi tolere edilir. Hastanın vital bulguları, vücut ağırlığı, boy, büyüme persantilleri aneminin ağırlığı hakkında bilgi

verebilir. Ayrıntılı yapılacak fizik muayene ile solukluğun derecesi (cilt, mukozalar, konjonktiva), altta yatan sistemik hastalıklar, travmanın olup olmadığı belirlenebilir. Genel durumu iyi, vital bulguları stabil, sistemik hastalığa dair bulguları olmayan hasta; vücudunda ekimoz, purpura, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve batında kitlesi olan hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler (23, 26).

Elmacık kemiklerin belirgin olaması, dişlerin kusurlu bir şekilde kapanması, alın bölgesinin öne doğru çıkması kemik iliğinin fazla çalıştığını gösterir. Talasemi, orak hücreli anemi gibi kronik hastalıkları düşündürür. Konjenktivada yılanvari damarlanma orak hücre sendromlarını akla getirmelidir. Splenomegali, konjenital hemolitik anemilerde sıklıkla rastlanan bulgulardandır. Hepatomegali ve lenfadenopati olması lösemi gibi kemik iliği ve visseral organların infiltratif hastalıklarını gösterir. Purpura ve peteşi tespit edilmesi durumunda aplastik anemi, lösemi, hemolitik üremik sendrom, otoimmün hemolitik anemi gibi trombositopeni eşlik eden hastalıklar düşündürebilir (17). Çeşitli konjenital anomaliler hematolojik sendromları akla getirmelidir. Fankoni anemisinde, kısa boy ve hiperpigmentasyon beklenen bulgulardandır (17). Radius anomalileri, yapısal böbrek anomalileri, başparmak anomalisi eşlik edebilir. Diamond Blackfanda hastalar genellikle kısa olup 'meraklı, entelnektüel' yüz ifadesine sahiptirler (23, 26).

Solukluk, halsizlik ve çarpıntı semptomları ile ilişkili olabilir. Kronik anemide, glossit, üfürüm, büyüme-gelisme geriliği birliktelik gösterir (32). Akut hemolitik anemilerde, hematüri, sarılık, hepatomegali, splenomegali, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği bulguları fizik muayenede saptanabilir. G6PD eksikliği ve hemolitik üremik sendrom akut hemolitik anemilerdendir. Kronik hipoplastik anemi veya azalmış eritrosit yapımı sonucunda gelişen anemilerde solukluk, dikkatsizlik, taşikardi sistolik üfürüm, büyüme ve gelişme geriliği tespit edilebilir. Kronik hemolitik anemiler, orak hücreli anemiler; sarılık, alt ekstremitte ülserleri, taşikardi, kardiyak üfürüm, hepatomegali, splenomegali, büyüme geriliği gibi bulgular verebilirler. Sarılık ise hemolitik anemi, viral hepatit, aplastik anemi bulgularındandır (Tablo 7).

Tablo 7: Anemi etiyolojisine yönelik yardımcı fizik muayene bulguları (25)

1. Vital bulgular: Nabız, arter kan basıncı (taşikardi, nabız basıncında artma...)
2. Deri ve eklemleri: Solukluk, hiperpigmentasyon, karotenemi, peteşi, purpura, sarılık, kavernöz hemanjiom, alt ekstremitelerde ülser, tırnak yatağı anomalileri
3. Konjunktiva-sklera: Solukluk, ikter, kanama, mavi sklera
4. Göz dibi: Papilla ödemi, retinal hemorajiler, körlük
5. Ağız ve dudaklar: Keilitis, dişeti hipertrofisi, kanama, solukluk, stomatit, glossit
6. Kemikler: Duyarlılık, tümör, osteopetrozis
7. Lenf bezleri: Büyüme
8. Kalp-akciğer-damarlar: Üfürüm, galo ritmi, kardiyomegali, dispne, takipne, ral, ödem
9. Karın: Hepatomegali, splenomegali, kitle, assit
10. Nörolojik muayene: Titreşim-pozisyon duyusu kaybı, Romberg testi, periferik nöropati
11. Pelvik-rektal muayene: Kanama, kitle, hemoroid

2.8. Laboratuvar İncelenmeleri

Anemnez ve fizik muayeneden sonra yapılabilecek rutin tetkikler; tam kan sayımı analizi, retikülosit sayımı ve periferik yayma tetkikleridir (33). Bakılan tam kan sayımı analizinde, hemoglobin ve hematokrit gibi değerler belirlenebilir. Aneminin derinliğini ve türünü belirlemede çeşitli ipuçları içerir. Örneğin, akut enfeksiyon gibi durumlarda lökositoz, trombositoz tespit edilebilir.

Periferik kan yayması; trombosit, lökosit ve eritrositlerin morfolojisini ve sayılarını belirlenmesinde önemlidir. Periferik yayma değerlendirilirken, hücrelerin boyanmasına ve dağılımına bakılmalıdır. Eritrositler üst üste gelmemeli, rulo formasyonu görülmemelidir. Merkezi solukluk görülmelidir. Aneminin; hipokromik, mikrositik, normositik, makrositik olup olmadığı ya da eritrosit membran bozukluklarında, spesifik morfolojik anomalileri (sferosit, eliptosit, stomatosit vb.) veya hemoglobinopatileri (talasemi, orak hücreli anemi vb.) tespit etmek için kullanılabilir (28). Aplazi ya da infiltrasyona bağlı kemik iliği yetmezliğinde pansitopeni tespit edilebilirken, periferik yaymada anormal hücreler görülebilir (34) (Şekil 3).

Normal eritrositler disk şeklindedir. Eritrositin üçte birini kaplayan merkezi solukluk mevcuttur. Hücre membran bozuklukları, hemoglobin miktarı ve tipi, eritrosit enzim eksiklikleri; eritrositte şekil, büyüklük ve renkte değişikliğe neden olur. Eritrosit ile ilgili parametreler etkilenir ve periferik yaymada sferosit, parçalanmış hücre vb. değişiklikler izlenir. Bu değişiklikler göz önüne alınarak ayırıcı tanıya gidilir. MCV (mean corpuscular volum) ve MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) anemi tanısı için kullanılan iki önemli parametredir (34). MCV ile periferik kan yaymasındaki eritrosit boyutu doğrulanır. MCHC yüksekliği hereditör sferositoz düşündürür. Düşüklüğü demir eksikliği anemisi lehinedir.

Mikrositoz, eritrosit hacmindeki küçülmeyi gösterir ve çoğunlukla mikrositik anemi, demir eksikliği anemisinde gözlenir. Talasemi, kronik hastalık anemisi, sideroblastik anemi ve bazı hemoglobinopatilerde hipokrom ve mikrositer eritrositler görülür. Demir eksikliği anemisi ile diğer anemiler birliktelik gösterebilir (34).

Normositer, normokromik anemide eritrositler normal büyüklükte olup normal miktarda hemoglobiline sahiptirler. Eritrosit sayısında azalma sonucu anemi gözlenir. Kemik iliği yetmezliği, hemoliz, kan kaybı ve sekonder anemi durumlarında görülür (34).

Makrositoz, eritrosit boyutunun artışı ile karakterizedir. Kemik iliğinde turnoverin arttığı durumda tam olarak olgunlaşmayan hücreler periferik kana çıktıklarından daha büyük gözlenirler. Periferik kandaki genç hücreler polikromazik boyanır ve retikülosit adını alırlar. Makrositoz; hipotiroidi, B12 eksikliği, folat eksikliği, konjenital disritropoetik anemilerde gözlenir (34).

Eritrosit göstergeleri (MCV, MCH, MCHC ve RDW) ile anemi morfolojik olarak sınıflandırılabilir. RDW (eritrosit dağılım aralığı) anizositozu gösterir. MCH ve RDW değerleri, MCV deki değişimler için uyarı olup anemi ayırıcı tanısında kullanılır (35). RDW değerindeki artış demir eksikliği anemisinin ilk belirtisi olabilir. MCHC her eritrositin hemoglobin konsantrasyonunu yansıtır. MCHC yüksekliği hereditör sferositoz gibi hastalıkları düşündürürken, düşüklüğü de demir eksikliği anemisi gibi mikrositer anemili hastalıkları düşündürür (34). Tam kan sayımında elde edilebilecek diğer önemli parametreler WBC (lökosit sayısı), PLT (platelet) gibi ölçümlerdir (36).

Retikülosit sayısı, toplam eritrosit sayısının yüzdesi olarak ifade edilir ve anemi tanısı için önemli parametrelerdendir. Hemoliz, akut veya kronik kan kaybına bağlı gelişen anemilerde retikülosit sayısı artar. Retikülosit sayısının artması için birkaç gün gerekli olduğundan akut kan kayıplarında ilk 2-3 gün retikülositoz olmayabilir. Retikülosit yanıtına göre anemiler sınıflandırılır. Normalde retikülositler, eritrositlerin % 0,5–1,5 oranındadır. Orta, ağır anemili vakalarda retikülosit sayısındaki artış yanıltıcı olabileceğinden düzeltilmiş retikülosit sayısını hesaplamak gerekir. Düzeltilmiş retikülosit yüzdesi: Hastanın retikülosit yüzdesi x hasta hematokriti / normal hematokrit (% 45) formülüyle bulunabilir. Düzeltilmiş retikülosit sayısı ikinin üzerinde olursa, kemik iliğinde eritrosit yapım hızı artmış demektir (20).

Trombositoz, demir eksikliği anemisi, kan kaybı, enflamatuvar barsak hastalıkları, enfeksiyon, malignite, aspleni gibi durumlarda görülür. İndirek bilürübin artışı, LDH (laktat dehidrogenaz) ve idrar ürobilinojen düzeylerindeki artış eritrosit yıkımının arttığı hastalıklarda görülür. Direkt bilürübin artışı hepatobiliyer komplikasyon durumlarında gözlenir. Düşük serum demir düzeyi, artmış demir bağlama kapasitesi, düşük demir saturasyonu, düşük ferritin düzeyi demir eksikliği anemisi tanısı konulmasında yardımcı parametrelerdendir. Hemoglobin S vb. gibi anormal hemoglobinleri tanımlamak için hemoglobin elektroforezi gereklidir(20). Makrositer anemilerde B12 ve folat düzeyleri bakılabilir. Kemik iliği aspirasyonu aplastik anemi veya lösemi tanısı koymak için yapılması gerekir (20).

Anemi, sarılık, retikülositoz, splenomegali varsa otoimmün hemolitik anemi tanısını koymak için eritrosit yüzeyindeki otoantikor varlığını Direkt Coombs Testi ile değerlendirmek gerekir.

Anemi tanımlamak için yapılabilecek tetkikler Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Anemili hastaya tanısal yaklaşımda laboratuvar incelemeleri (34)

Rutin incelemeler • Tam kan sayımı: Beyaz küre sayısı, Platelet sayısı, Eritrosit sayısı, Hb, Hct, MCV, MCHC, RDW • Periferik kan yayması • Retikülosit sayısı
Ayırıcı tanı incelemeleri • Demir, yüzde demir saturasyonu, ferritin (demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi) • Hemoglobin elektroforezi (talasemi, OHA, anormal hemoglobinopatiler) • Renal, hepatik biyokimyasal paneller (kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları) • Hormon profilleri (hipotiroidi, hipertiroidi, hipofizer yetmezlik, surrenal yetmezlik) • Vitamin B12 ve folat düzeyi • Coombs testleri (otoimmün hemolitik anemi) • Kemik iliği aspirasyonu-biyopsi (infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)
Hemoliz doğrulama testleri • Serum haptoglobulin, bilirubin, LDH (laktat dehidrogenaz)
Hemolitik durumlar için özel tetkikler • Enzim düzeyleri (Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz eksiklikleri) • Osmotik fragilitite (herediter sferositoz) • Oraklaşma testi (orak hücreli anemi) • Sükroz lizis, hemosiderinüri asit ham testi (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri) • Kuagülasyon profili (disemine intravasküler kuagülasyon) • Lipid profili (orak hücreli anemi) • Ekokardiyografi (protez kapak, endokardit)
Tarayıcı incelemeler • Görüntüleme yöntemleri: Direkt kontrastlı grafiler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, sinigrafi, anjiyografi, PET • Mikroskopik kanama tarama: İdrarda, dışkıda, balgamda • Kemik iliği aspirasyonu

2.9. Anemilerin Ayırıcı Tanısı

Anemilerin sınıflandırılmasında MCV önemli parametrelerin başında gelir. MCV değerine göre anemi sınıflandırması Tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 9: MCV değerine göre anemilerin sınıflandırılması (18, 23)

A. Hipokrom mikrositer anemiler(MCV<70 fl) 1. Demir eksikliği anemisi 2. Kronik İnflamasyon 3. Talasemi sendromları 4. Kurşun zehirlenmesi 5. Sideroblastik anemi 6. Hemoglobüpatilerden bazıları 7. Hemoglobin E taşıyıcılığı 8. Bakır eksikliği B. Normositik anemiler (MCV: 72-79 fl) 1. Akut kan kaybı 2. Kronik böbrek yetmeliği 3. Dalakta toplanma 4. Herediter hemolitik anemiler 5. Hemoglobin mutantları 6. Eritrosit enzim defektleri 7. Eritrosit zar defektleri 8. Edinsel hemolitik anemiler • Antikor bağımlı • Mikroanjiyopatik • Akut enfeksiyona sekonder	C. Makrositer anemiler(MCV>85 fl) 1. Megaloblastik kemik iliği ile birlikte olanlar • B 12 eksikliği • Folik asit eksikliği • Herediter orotik asidüri • Tiyamine bağlı anemi • Miyelodisplastik sendrom 2. Megaloblastik kemik iliği olmayanlar • Karaciğer hastalığı • Fankoni aplastik anemisi • Diamond Blackfan anemisi • Alkol • Hipotiroidi • Kemik iliği infiltrasyonu • Artan eritropoez • Diseritropoetik anemi
---	--

2.10. Mikrositer Anemi

Çocukluk çağında en sık görülen anemi tipi, hipokrom mikrositer anemilerdir. Çocukluk çağında en sık görülen anemini, demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği anemisinde hipokrom ve mikrositer anemidir. Talasemilerde bu gruptadır.

Önemli hipokrom mikrositer anemi nedenleri; Demir eksikliği anemisi, kronik inflamasyon, talasemi sendromları, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik anemi, bakır eksikliğidir (37).

Hipokrom mikrositer anemiler için önemli tanı kriterlerinden biri MCV'nin eritrosit sayısına bölünmesi ile elde edilen Mentzer indeksidir (37). Bu değer 13'ün altında ise talasemi lehine, 13'ün üzerinde ise DEA lehine yorumlanır. Mentzer indeks değerine göre talasemi ve DEA ayrımı için ileri tetkikler istenebilir.

2.10.1. Demir Eksikliği Anemisi

Kemik iliğinde eritropoezin sürdürülmesi için gereken demirin eksik olmasına bağlı meydana gelen anemidir (38). Hayatın her döneminde görülmekle birlikte çocuklarda ve kadınlarda sıktır. Demir alımı, ihtiyacı karşılayamayınca ortaya çıkar (39). Çocukluk çağında en sık görülen nutrisyonel eksiklik, demir eksikliğidir. DEA tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen 6-24 ay arası çocuklarda ve adölesan dönemde daha fazla görülür (40). Dünya sağlık örgütüne araştırmalarına göre bebeklerin % 20-25'ini, 4 yaşına kadar olan çocukların % 40'ını ve 5-12 yaş arası çocukların % 37'sini etkilemektedir (41).

Doğumda vücutta toplam 80 mg/kg demir bulunur (42). İlk 2-3 ayda yenidoğan hemoglobini hızla azalır ve açığa çıkan demir depolanır. Depolanan demir artan ihtiyacı karşılayamaz ve fizyolojik anemi meydana gelir. Çocuklarda günlük demir ihtiyacı 0,8 mg/gün ila 1,5 mg/gün arasında değişmektedir (42).

Demir; vücutta kimyasal özellikleri, görevleri bakımından 3 şekilde bulunur.

1. Fonksiyonel demir: Hemoglobin, miyoglobin, hem enzimleri ve hem dışı enzimlerde bulunur. Vücuttaki demirin çoğu hemoglobulinde, daha az kısmıda miyoglobulinde bulunur.
2. Transport demiri: Transferrin 1/3'ü demirle bağlıdır.
3. Depo demiri: Ferritin ve hemosiderin depo demiridir. Ferritin, eritroid ana hücrelerinde, makrofaj ve hepatositlerde bulunur (42).

Demir metabolizmasının anlaşılabilmesi için bazı proteinlerin görevlerinin ve biyolojisinin ayrıntılı olarak bilinmesi gereklidir.

Trasferrin ve trasferrin reseptörleri: Transferrin, demiri plazmada taşıyan proteindir. Çoğunlukla karaciğerde sentezlenir. Sentezlenme hızı demir depoları ile ters orantılıdır. Total demir bağlama kapasitesi ile ifade edilir. Demir serbest halde iken eritrosit içerisine giremez. Trasferrine bağlanan demir, eritrosit yüzeyinde bulunan ve glikoprotein yapıda olan trasferrin reseptörü (TfR) aracılığı ile eritrosit içerisine alınır. Bu aşamaya ferroz transporter adında proteinde katkıda bulunur. Transferrin reseptörü demirle birlikte hücre içerisine endosome şeklinde taşınır. Demir endosomdan sitoplazmaya, sitoplazmadanda mitokondirye hem sentezinde kullanılmak için geçer. Tfr miktarı eritropoez ile doğru orantılı olup demir eksikliği anemisinde belirgin artış gösterir (39).

Ferritin: Eritrosit öncül hücreler, makrofaj, hepatositler başta olmak üzere tüm hücrelerde bulunan demir depolayan proteindir. Pazmadaki ferritin düzeyi, vücuttaki demir deposunun iyi bir göstergesidir. Ferritin katabolizması sonucunda açığa çıkan demir hemosiderine dönüşür (42). Ferritinin az bir kısmı plazmadadır. Plazmadaki formu ise genellikle L formudur (42). Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciger hastalığı, inflamasyon vb. durumlarda plazma ferritin düzeyleri artar.

Demir düzenleyici proteinler (IRP): Bu proteinler demir hemostazını TfR, ferritin ve duodenal demir transporterlerinin sentezini düzenleyerek sağlar. Demir azaldığında ferritin yapımı azalır ve TfR sayısı artar. Demir arttığında ferritin yapımı artar ve TfR sayısı azalır (43).

HFE Protein: HFE gen ürünüdür. TfR ile ilişkilidir. Vücut demir depolarına göre barsak kript hücrelerinde transferrine bağlanan demir geçişini düzenler (44). Bu gendeki mutasyonlar, hereditör hemokromatozisli hastaların çoğundan sorumludur.

Duodenal demir transporter (DMT1): Barsaklardan demir emilimi için gerekli major yoldur. DMT1 çinko, kuşun, bakır gibi ağır metalleride taşır. Proksimal duodenumda daha çoktur. Hücre düzeyinde demir miktarı arttığında DMT1 sentezi azalır ve intestinal yolla alınan demir miktarı azalır. Demir azaldığında ise

mekanizma ters yönde işler. Ferritin ile DMT1 seviyesi arasında ters orantı mevcuttur. Herediter hemokromatoziste bu oran bozulur (44, 45).

Ferroportin: Enterosite giren demirin kana geçişini sağlar (47).

Demir transportunun stimülatörü: Transferrinden bağımsız demir emilimi mekanizmasıdır. İntraselüler demir membran transportunda rol oynar (48).

Hepsidin: Karaciğerden sentezlenen akut faz reaktanıdır. Barsaklardaki demir emilimi üzerinde olumsuz etkisi vardır. Makrofajlardan demiri serbestleştirir. Anemide, hipoksida ve demir içeriği az olan besin alanlarda hepsidin sentezi azalır. Hepsidini bloke edilen farelerde aşırı demir yükü meydana gelmiştir (48).

Demir emilimi ve kullanımı: Diyetle alınan demir ile gastrointestinal sistem, üriner sistem, deri hücrelerinin yıkımı sonucu atılan demir arasında denge vardır. Bu dengenin esas önemli kısmı demir emilimidir. Demir emiliminin düzenlenmesindeki önemli faktörler; diyetteki demirin tipi ve miktarı, vucuttaki demir depolarının hacmi, vücudun demir ihtiyacı, eritropoez, hipoksidir (48).

Demir emiliminin esas gerçekleştiği yer duodenumdur (49,50). Duodenumdan demirin ferröz şekli emilir. Askorbik asit, hidroklorik asit gibi indirgeyici maddeler emilime arttırırken; fosfat, fitat, antiasit gibi maddeler emilimi azaltır. Ferrik form ise mide asidi ile temas ettikten sonra ferröz forma indirgenerek emilir. Sağlıklı bireylerde diyetteki demirin % 10'u emilirken anemide veya artmış eritropoezde bu miktar artar (50). Çocuklardaki demir emilimi yetişkinlere göre daha fazladır. Anne sütündeki demirin % 50'si emilebilirken, formül mamalardaki demirin % 10'u emilebilir (50). Demir barsaklardan emildikten sonra mukozal hücrelerden kana geçer transferrin ile kemik iliğindeki gelişmekte olan eritrositlere taşınır. Demir, karaciğer ve dalak gibi retiküloendotelial sistemde depolanır (51).

Demirin etkin kullanılması için; transferrin ile demir transportunun yapılması, kemik iliğindeki eritrosit prokürsör hücre membranındaki transferrin reseptörüne ferrik demir-transferrin kompleksinin bağlanması, transferrin reseptörü-ferrik demir-transferrin kompleksinin sitozole alınması, sitozolde ferrik demirin serbestleşmesi,

ferrik demirin indirgenmesi, mitekondrial membranda ferröz demirin intraselüler trasportu, demirin mitekondriye alınması, mitekondride demir ve protoporfirinden hem oluşması, Hem'in mitekondriden sitozole çıkması, Hem'in heoglobulin yapısına katılması gerekmektedir (49).

2.10.1.1. Demir Eksikliği Anemisi Etyolojik Nedenleri

Etyolojide ilk sırada GİS'den anormal demir emilimi gelir (52).

Düşük biyoyararlanım: Yüksek gastrik Ph, vagotomi, hemigastrektomi gibi peptik ülser operasyonları, sekonder demir eksikliğine neden olur. Anti asit ilaç kullanımı demir emilimini azaltır. Gastrik paryetal hücrelerin fonksiyon bozukluklarında pernisiyöz anemi ve demir eksikliği anemisi gözlenir (52).

Demir emilim inhibisyonu: Kurşun ve kobalt, demir ile aynı mekanizma ile emildiğinden demir eksikliğine neden olur (52).

Enterik mukoza harabiyeti: İnflamatuvar barsak hastalıklarında mukozal harabiyet nedeniyle demir ve kobalamin emilimi bozulur. Çölyak hastalığında ve topikal sprue'da da demir emilimi bozulur (52).

Fonksiyonel barsak kaybı: Kısa barsak sendromlarında, intestinal rezeksiyonda da demir emilimi azalır (52).

Kan kaybı: Gastrointestinal sistemde peptik ülser, meckel divertikülü, parazitoz vb. problemlerde kan kaybı olabilir. Üriner sistemde goodpasture, berger vb. hastalıklarda kan kaybı gözlenebilir. Solunum sistemine bağlı pulmoner kanama, pulmoner hemosiderozis, bronşiektazi gibi durumlarda kan kaybına bağlı olarak anemi gözlenebilir (52).

Demir eksikliği anemisi etyolojik nedenleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Demir eksikliği anemi nedenleri (52).

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

2.10.1.2. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisinde, diğer anemilerdeki klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmayabilir. Demir çoğu organın fonksiyonu için gereklidir. Bu nedenle eksikliğinde birçok sistem etkilenir. Demir eksikliği; hem sentezinin azalmasına, demir içeren enzim ve reaksiyonların azalmasına neden olabilir. Mitekondriyal fonksiyonlar, oksidatif respirasyon, nükleik asit sentezi, detoksifikasyon gibi metabolizmalar etkilenir (53). DEA için spesifik semptom ve bulgular pika, mavi sklera ve kaşık tırnak görülebilir. Demir deposunun azalması durumunda herhangi klinik görülmez. Solukluk, taşikardi, kardiyomegali, kardiyak üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, halsizlik, çabuk yorulma, huzursuzluk vb. semptomlar tüm anemilerde gözlenebilir. Bu semptomlar aneminin başlangıç zamanına ve derecesine göre değişik seviyelerde gözlenebilir (54).

Deri ve mukozal bulgular: Deri, tırnak yatağı ve mukozalarda solukluk, cheilitis, koilonişya gözlenen bulgulardandır (40).

Gastrointestinal sistem: Pika, angular stomatosit, anoreksi, disfaji, atrofik glossit gözlenebilir. Ağır kronik demir eksikliğinde boya, buz, çamur yeme isteği olabilir. Glossit ve keliyozis ağır anemilerde görülür (40).

Dolaşım sistemi: Taşikardi, sistolik üfürüm, dispne, galo ritmi, kalp büyümesi olabilir. Kalp yetmezliğinde bağlı hepatomegali olabilir (53).

Göz muayenesinde: Konjonktivada solukluk ve mavi sklera gözlenir (44).

Bağışıklık sistemi: Hücresel bağışıklık bozuklukları olabilir. Enfeksiyonlar sonucunda lenfadenopati ve splenomegali görülebilir. Demir eksikliği anemisi olan çocukların nötrofil işlevlerinde bozukluk tespit edilmemiştir (55).

Santral sinir sistemi: Motor gelişiminde duraksama, davranış bozuklukları olabilir. Son yıllarda demirin nörolojik sistem üzerindeki etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Oligodendrositlerin miyelinizasyonu için demir gereklidir. Demir eksikliğinde GABA sentezi ve dopamin D₂ reseptörleri azalır, dopamin turnoveri hızlanırken serotonin ve fenilalanin artar (56). Yaşamın erken dönemindeki anemi tedavi edilse bile beyin gelişimi etkilenebilir.

2.10.1.3. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları

DEA'de hemoglobin değeri normal değerinden 2 SD daha düşüktür. MCV, yaşa göre belirlenen değerin altındadır. MCH 27 pg, MCHC % 30 altındadır. RDW değeri en erken artan parametredir. Genellikle 17'nin üzerindedir. Alfa ve beta talasemide bu değer normaldir (57). Mentzer indeksi 13'ün üstündedir. Periferik kan yaymasında hipokromi, anizositoz, poikilositoz ve mikrositoz gözlenir. Hematokrit düşüktür. Retikülositte azalma beklenir. Serum demiri 30 µg/dL altındadır. Serum demiri düşük, demir bağlama kapasitesi yüksektir. Serum ferritin düzeyi düşüktür. Eritrosit içi protoporfirin artmıştır. Serum ferritin düzeyi, enfeksiyon varlığında

yüksek olabilir. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi mevcuttur. Kemik iliğinde demir depoları azalmıştır. Miyeloid ve megakaryositer seri normaldir (57) (Tablo 11).

Tablo 11: Demir eksikliği anemisinde laboratuvar bulguları (52)

1. Eritrosit morfolojisi (hipokrom, anizositoz, poikilositoz)
2. Hipokrominin ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
 - MCV de azalma (12-24 ay < 70 fL, 24-48 ay < 73 fL, 2-12 yaş < 76 fL)
 - MCH'nin 27 pg'nin altında olması
 - MCHC'nin 30 gr/dL 'nin altında olması
 - RDW'nin 15'in üzerinde olması
 - Serbest eritrosit protoporfirininde artış olması
3. Serum ferritin < 12 µg/ml
4. Serum demiri < 30 µg/ml
5. Serum demir bağlama kapasitesi > 480 µg/ml
6. Transferrin saturasyonunda azalma (% 16'nın altında olması)
7. Demir tedavisine 5-10 gün içerisinde gözlenen retikülosit cevabı
8. Serum transferri reseptör düzeyinde artış.
9. Kemik iliği incelmesi
 - Demir depolarında azalma
 - Hiperselülerite ve eritroid seride sitoplazmik maturasyonda gecikme

2.10.1.4. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda talasemi, kurşun zehirlenmesi, bakır eksikliği, sideroblastik anemi gibi hastalıklar değerlendirilmelidir. Kurşun zehirlenmesinde, eritrositlerde bazofilik noktalanma, kan kurşun düzeyleriyinde artış, idrarda kaptoprdirinde artış, eritrosit protoporfirininde artış izlenir. Talasemi hastalıklarında mentzer indeksine bakılmalı ve 13 altında ise hemoglobin elektroforezi çalışılmalıdır. Kronik hastalık anemisi ile de karışabilir. TfR düzeyi yüksekliği demir eksikliği lehinedir (58).

2.10.1.5. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Miad doğan bebeklerde 4. Aydan itibaren 1 mg/kg/gün, prematür bebeklerde ise 2. Aydan itibaren 2 mg/kg/gün, 1000 gr altında doğan bebeklerde ise 4 mg/kg/gün demir profilaksisi verilmelidir (38). Tedavi dozu 3-6 mg/kg/gündür. Başlangıç tedavisi için ilk tercih edilecek yol, oral yol ile verilecek tedavidir. Demir alındıktan sonraki 1-2 saatlik süreçte epigastrik rahatsızlık ve bulantı olabilir. Diyare, gayta renginde siyahlaşma gözlenebilir (58). Ferroz glukonatın, ferröz sulfata göre yan etkisi daha azdır. Ferroz glukonat başlangıç tedavisinde seçilebilir. Ek bir hastalık yoksa demir depolarını doldurmak için 2-3 ay tedaviye devam etmek gerekir (52).

Parenteral demir tedavisi; demir dekstran, demir glukonat, demir sükroz şeklindedir (52). GİS kanaması, menoraji, kronik hemodiyaliz benzeri yüksek demir ihtiyacı olan durumlarda ve çölyak, atrofik gastrit, gastrik rezeksiyon gibi malabsorbsiyon durumlarında tercih edilmelidir (58).

Demir dekstran miktarını hesaplamak için gereken formül: $\text{Doz(mL)}: 0,0442 \times (\text{istenilen-ölçülen hemoglobin}) \times \text{kg} + (0,26 \times \text{kg})$ şeklindedir (52).

Tedavinin 5-10. gününde; retikülositozun gözlenmesi, hemoglobinde 0,25-0,5 gr/dl/gün artış olması gerekmektedir. Aksi durumda tanı tekrar gözden geçirilmelidir.

2.10.2. Kronik Hastalık Anemisi

Kronik hastalık anemisi (KHA), demir eksikliği anemisinden sonra en sık rastlanan anemidir. Bu tip anemiye neden olan başlıca hastalıklar; sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar, hematolojik malignansiler, HIV, kronik böbrek yetmezliği, osteomiyelit benzeri hastalıklardır. Normal şartlarda serum ferritini, demir depolarının en iyi göstergesidir. Enfeksiyon, neoplazi gibi hastalıklarda akut faz reaktanı gibi artış gösterir. Bu durumda demir depolarını göstermede hatalı sonuçlara neden olur. Bu anemide normositer-normokrom veya hipokrom-mikrositer eritrosit morfolojisi ile karşılaşılabilir (59).

Hastalık başladıktan yaklaşık 1-2 ay sonra anemi ortaya çıkar. Hastalığın şiddetine göre aneminin derinliği artar. KHA'de hastalığın başlangıç süreci uzun ise aneminin karakteri hipokrom mikrositer olur. Hipokrom mikrositer anemilerden olan DEA'nin erken dönemlerinde eritrosit morfolojisi normal olabilir. Morfolojik olarak benzerlik gösteren bu iki aneminin ayırıcı tanısı yapılırken laboratuvar tetkikleri

yeterli olmaz, kesin tanı için kemik iliğinin demir boyası ile boyanarak değerlendirilmesi gerekir. KHA'ya DEA eklenmesi durumunda serum ferritini yüksek olacağından iki aneminin ayırımında kullanılamaz. TDBK de DEA'da yüksek beklenirken, normal veya düşük olabilir (21, 60). Bunun gibi durumlarda ayırım için, sTfR/ferritin indeksinin hesaplanması (sTfR/log ferritin) önerilir. Bu indeksin 1.0 veya altında olması KHA'yı, 2.0 üzerinde olması DEA'yı düşündürür.

Kronik hastalık anemisinin gelişmesinde dört faktör rol almaktadır (61).

1. Makrofajdan plazmaya demir akışında ve eritrosite demir alımında bozulma

2. Eritrosit yaşam süresinin azalması

3. Kemik iliğinin oluşan hemolizi kompanse edilememesi

4. Eritropoetin rölatif eksikliği

2.10.2.1. Kronik Hastalık Anemisinin Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri

KHA, genellikle normokrom normositer yapıdadır. Anemi süresi uzadıkça mikrositer-hipokrom yapıda gözlenebilir. KHA'da gözlenen mikrositer anemi, DEA seviyelerine kadar gerilemez. MCV değeri nadiren 72 fL'nin altına iner. MCV ve MCH düşebilir. RDW normaldir. Eritrosit yapımı azıldığından retkülosit sayısı da azalır (61). Hipokromi, mikrositozdan daha fazla görülür (62). Ferritin düzeyi, enflamasyondan dolayı yüksek olarak ölçülür ve demir düzeyini iyi yansıtmaz. Demir ve demir bağlama kapasitesi genellikle düşüktür. Demir saturasyon oranı normal veya hafif düşük tespit edilir (63). Hepsidin seviyesi artar.

KHA'nın patogeneğinde IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- β gibi inflamatuvar sitokinlerin etkili olduğu ve seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu sitokinlerin seviyesi, aneminin derinliği ile doğru orantılıdır. Bu sitokinler eritrositlere direkt etki ederek yaşam sürelerini azaltır (64). Makrofajdaki demirin sekestrasyunu uyabilirler. IL-1, hemoglobin yapımı aşamasında kullanılmayan fazla demirin hücre içerisinde depolanmasında etkili olabilir. IL-1, TNF ve INF'nin hematopoezi durdurabileceğide gösterilmiştir. EPO yapımında azalmaya neden olabilirler. KHA'de eritrosit yaşam süresi 60-90 gün arasındadır. Genelde anemilerde, kemik iliğindeki eritrosit yapımı EPO ile tetiklenir (65). KHA'da EPO seviyesi beklenenin altındadır. EPO verilirse veya yapımı uyarılırsa kemik iliğinde eritropoez artar. EPO

daki azalma nedeni tam olarak bilinmemektedir. Anemik hastaların yarısına yakınında EPO düzeyi normaldir (64).

KHA çok yönlü bir hastalıktır. Genellikle beslenme yetersizliği, demir eksikliği, hemoliz, renal yetmelik, kemik iliğinde fibrozis, kanama gibi nedenler bir arada bulunabilir. KHA'da primer hastalık bulguları ön planda gözükmemektedir. Genellikle hastalığın başlangıcından 1-2 ay sonra gözlenir. Hastalığın ciddiyeti ile aneminin derinliği arasında yakın ilişki vardır. Bu anemide hemoglobin düzeyi 8 gr/dl dolayında olmasına rağmen fizyolojik kompanzasyon gözlenmeden tolere edilebilir (65). Derin anemi az gözlendi için eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç olmayabilir. Altta yatan hastalık tedavi edilince anemide düzelme gözlenir.

2.10.2.2. Kronik Hastalık Anemisinin Tedavi

KHA doku oksijenizasyonunda bozulmaya, kardiyak outputta kompensatuvar artışa, ventrikül hipertrofisine ve kalp yetmezliğine neden olabilir (61). KHA'nın tedavisi ile yaşam kalitesi artar.

İlk olarak altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Jüvenil romatoid artrit hastalık tedavi edilince hemoglobin seviyesinde artış gözlenir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite vb. hastalıklarda bu pek mümkün olmayabilir. EPO; KBY, malignite, tedavi alan HIV hastalarında verilebilir (65). EPO verilen hastalarda; tromboemboli, immün aracılı yan etkiler, ciddi enfeksiyonlar, mortalitede artış görülebilir. Buna rağmen hemoglobin seviyesinde hızlı yükselmeye neden olması ve eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltması nedeniyle tercih edilebilir (65).

Eritrosit yapımını hızlandıran ilaçlar, İV demir preparatları; enflamatuvar barsak hastalıkları, kronik hastalık anemisinin demir eksikliği anemisi ile birlikte görüldüğü durumlarda kullanılabilir (65). KBY ve malignitesi olan hastalarda intravenöz demir tedavisi, eritrosit yapımını hızlandıran ilaçlar kadar etkilidir (61).

Eritrost transfüzyonu, orta ve derin anemili hastalarda tercih edilmelidir. Viral enfeksiyon riski, demir birikimi, alloimmunizasyon v.b. komplikasyonlardan dolayı hayati riski olan hastalarda tercih edilmelidir (65).

2.10.3. Talasemi Sendromları

Hemoglobilin sentezlenirken, globülin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının eksik sentezlenmesi ya da hiç sentezlenmemesi ile karakterize herediter anemilerdir. Dünyada en sık rastlanan genetik hastalıktır (67).

α veya β globulin zincir oluşumunda defekt vardır. Hemoglobulin sentezi, iki gen kümesi kontrolünde gerçekleşir (67). Embriyonal hemoglobinler; hemoglobulin Gower1 (zeta, epsilon), hemoglobin Gower2 (alfa, epsilon) ve hemoglobulin portland (zeta, gama)'dır. Fetal hemoglobin 2α ve 2γ 'dan oluşan hemoglobin F'dir. Erişkin hemoglobini ise hemoglobin $A_1(\alpha_2, \beta_2)$, hemoglobulin $A_2(\alpha_2, \delta_2)$ den oluşur.

Alfa talasemi, 16. Kromozomdaki α globulin geninde mutasyon olması nedeniyle oluşur. α globulin sentezinde görevli olan 4 genindeki delesyona göre; sessiz taşıyıcı, α talasemi traitte, HbH hastalığı ve hidrops fetalis oluşur (68). Sessiz taşıyıcılarda tek gende delesyon vardır. Klinik sessizdir, periferik yaymalarında değişiklik yoktur. α talasemi traitte bir veya iki gende mutasyon görülebilir ve genellikle asemptomatiktir. HbH hastalığında üç gende delesyon vardır. β globulin zincir sentezi artar (69). HbH hastalığında anemi derinliği değişkendir. Eritrosit transfüzyon ihtiyaçları vardır. Hb Barts'da 4 gende defektlidir. Yaşamla bağdaşmaz

β talasemi, 11. kromozomdaki beta globulin gen mutasyonu ile meydana gelir. β talasemi taşıyıcılarında tek gende defekt vardır. Semptomları yoktur. Sağlıklı görünürler. Fizik muayene bulgusu yoktur. Herhangi bir nedenden ötürü yapılan rutin kan tetkikleri sonucunda tespit edilirler. Dünya sağlık örgütünün yaptığı çalışmada, dünya nüfusunun %1,5'i β talasemi taşıyıcısıdır (69).

β talaseminin major, intermedia ve minör(trait) şeklinde üç formu vardır (69). β talasemi traitte, tek gende mutasyon vardır ve klinik bulgu vermez. β talasemi majorda ise her iki gende mutasyon olup derin anemi görülebilir. β zinciri sentezi yoktur. α zincir sentezi vardır. Hemoglobin üretiminde bozukluk vardır. Bu nedenle eritrositlerde hemoliz ve membran hasarı oluşur. Bu durumda anemi, splenomegali, kemik deformiteleri, demir birikimi gibi değişiklikler meydana gelir.

β talasemi minörde HbA₂ normal olup % 10-15 civarında HbF bulunur (68). Tek alelde defekt olması vardır. β zinciri yeterince sentezlenemez ve hafif düzeyde mikrositer anemi görülür. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Tanı genellikle anemi

etyolojisi araştırılırken konur. MCV’de düşüktür ama bu düşüklük demir eksikliği anemisinde beklenenden daha fazladır. Tedavi gerekmez (67).

β talasemi intermedia, 2-6 yaş arasında siktir. Kan tetkiklerinde eritrosit sayısında artış görülürken hemoglobulin 7-10 g/dL, MCV 50-80 fL, MCH 16-24 pg aralığındadır. Mikrositoz, hipokromi, eliptositoz, hedef hücre, bazofilik noktalanma gibi periferik yayma bulguları görülür. Bu hastalarda inefektif eritropoez vardır. Eritrositlerin ömürleri kısalır. HbA₂ ve HbF artar. Bu hastalarda demir düzeyleri belirli aralıklarla ölçülmeli ve ihtiyaç halinde demir şelasyonu yapılmalıdır. İleri yaşlarda pulmoner hipertansiyon, tromboembolik hastalıklar görülebilir (67).

β talasemi majörde, her iki gende mutasyon vardır. β zinciri sentezi yoktur. α zincir sentezi vardır. Hastalarda solukluk, hepatomegali, hayatın ilk yıllarında kalp yetmezliği görülür. Derin anemi (Hb 8 gr/dL altındadır) görülür. MCH <20 pg ve MCV < 70 fL beklenir. Rutin kan transfüzyonları yapılır. Hb düzeyi 13-14 gr/dL aralığında tutulmaya çalışılır (67). Yapılan transfüzyonlar nedeniyle 10 yaş civarında vücutta demir birikimi, kardiomyopati, endokrin bozukluklar, karaciğerde fibrosis görülür (67). Hastalara 10 yaşlarında, desferoksamin, deferipone gibi demir şelatörleri başlanabilir (67).

Talasemi intermedia ve majör hastaları, splenektomiden fayda görür. Splenektomi endikasyonları: Hastanın bir yılda 200 cc/kg’dan daha fazla miktarda kan transfüzyonuna ihtiyaç duyması, splenomegali, splenomegaliye bağlı olarak gelişen lökopeni ve trombositopeni olması şeklinde belirlenebilir. Splenektomi sonrası kapsüllü bakterilere karşı aşılama ve antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır (67).

Tedavide gama globulin sentezini arttırıp, alfa globulin sentezini azaltmak için çeşitli ilaçlar kullanılabilir. Hidroksikarbamide; fetal hemoglobinin arttırılması için, azasitabin; DNA demetilizasyonu için, sodyum biturat; gama globulin sentezini arttırmak için kullanılabilir (67). Talasemi majorda, kemik iliği transplantasyonu yapılabilir (67). β talasemi gen terapisi uygulanabilir (70).

Tablo 12: Talasemi ve demir eksikliği ayırıcı tanısı (68)

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

2.10.4. Kurşun Zehirlenmesine Bağlı Gelişen Anemiler

Kurşun; çocuklara hava, su, yiyecek, toprak, kozmetik ürünler, ilaçlar veya intra uterin yaşamda anneden bebeğe direkt olarak bulaşabilir (70). Kurşunun % 95'i eritrosit, % 2'si kanda bulunur. Genellikle asemptomatiktir. Ensefalopati, davranış değişiklikleri, kolik ağrı, renal tübüler bozukluklara neden olabilir. Kurşun, demir ile aynı yolla emilir. Bu nedenle DEA'da kurşun emilimide artar. Kurşun, protoporfirin sentezini engelleği gibi eritrositte hemolize de neden olur. Kurşun zehirlenmesinde hafif düzeyde anemi, bazofilik noktalanma, mikrositoz görülür. Kan kurşun seviyesi 40-45 µg /dL üzerinde ise kurşun şelasyon tedavisi yapılır (70).

2.10.5. Sideroblastik Anemiler

Porfirin sentezinin anormal olması ile meydana gelen anemilerdir. Kemik iliğinde anormal eritroblastlar bulunur. Mitekondride aşırı demir birikir. Bu birikim nedeniyle halkalı görünümün kazanan hücrelere 'ring sideroblast' adı verilir. Periferik yaymada bazofilik noktalanma, hipokromi ve mikrositoz görülür. Kalıtsal, konjenital ve edinsel olabilir. Tedavide alkol, ilaç toksitesi veya toksinlere maruziyet azaltılmalıdır. Destekleyici tedavi önemlidir. X'e bağlı hereditör hastalıklarda pridoksin yararlı olabilir. Eritropoetin bazı hastalarda faydalıdır (71).

2.10.6. Bakır Eksikliğine Bağlı Gelişen Anemiler

Nadir görülür. Periostal kabarıklık, nötropeni görülebilir. Anemi tanısı başka bir nedenle açıklanamıyorsa bu anemi düşünülmelidir.

2.11. Normositik Anemiler

Normositik anemilerin, eritrosit yapımında azalma veya eritrosit yıkımında artma olmak üzere başlıca iki nedeni vardır.

Tam kan incelemesi ile anemi tanısı konduktan sonra retikülosit sayısı ile tanı derinleştirilir. Retikülosit sayısının az olması durumunda enfeksiyon varlığı ve/veya kemik iliği baskılanan durumlar incelenmelidir. Yüksek olması durumunda ise periferik yayma, bilirübin düzeyi, DCT, eritrosit membran defektlerine yönelik tetkikler çalışılmalıdır. Periferik yayma ile membran kusurlarına tanı konabilir (70).

A. Düşük retikülosit sayısı ile birlikte olan normokrom normositer anemiler

Yapım azlığına bağlı gelişen anemiler

Enfeksiyonlar: Meningokoksemi, sepsis, kabakulak, atipik pnömoni, stafilokok enfeksiyonları gibi durumlarda kemik iliğinde hipoplazi görülür (32).

Konjenital hipoplastik anemi: Sadece eritroid seri hücrelerinde progresif azalma görülür. Nedeni tam olarak bilinmemektedir (32).

Karaciğer, böbrek ve tiroid hastalıkları gibi kronik hastalıklar.

Malign hastalıklar: Bu hastalıklarda iki mekanizma aktif rol almaktadır.

1. Kemik iliği yabancı hücrelerce infiltre edilir ve eritroid seri azalır.
2. Tümör hücre proliferasyonu, artan eritroid hücre DNA sentezini etkiler.

Total kemik iliği yetersizliği gösteren normokrom normositer anemiler

Kemik iliğinde eritroid, myeloid ve megakaryositer seriler ileri derecede azalma gösterir. Periferik kan yayması incelendiğinde kemik iliğine ait yapılar gözlenir. Kemik iliği yetersizliğinin ayırımı için blast varlığına bakılmalıdır (18, 19).

Lösemi: Hematopoetik hücrelerin aşırı çoğalması ile oluşur. Hemoliz ve pansitopeni görülür (72). Akut miyeloid lösemi de 'blast' denen hematopoetik hücreler farklılaşma yeteneğini kaybeder ve kontrolsüz çoğalır (72). Ciddi enfeksiyon, kanama ve organ tutulumları görülebilir (72). Akut lenfoblastik lösemi, multifaktöriyel bir hastalık olup 2-5 yaşlarında pik yapar. Trombositopeni, nötrpeni, lökositoz ve normositer anemiye neden olur (72).

Aplastik anemi: Kemik iliğinde ve periferik kanda pansitopeni ile karakterize anemidir. Gerçek anlamda kemik iliği yeterizliği bulunur (73).

Konjenital aplastik anemi (fanconi tipi aplastik anemi): Kalıtsal özellik gösteren kemik iliği yetmezliğinin en sık sebebidir. Otozomal resesifdir (73). 10 yaşına kadar ortaya çıkar. Boy kısalığı, hiperpigmentasyon, parmak ve radial kemik defekti, mikrosefali, genitoüriner sistem anomalileri görülebilir. İnefektif eritropoez nedeniyle HbF'de artış izlenir. Kemik iliğinde hiposelülerdir, yağlıdır, eritroid seri fazladır ve megaloblastik değişiklikler görülür (74). Kromozom bozuklukları gösterilerek tanı konur. Tedavide; kan transfüzyonu, androjenler, granulosit koloni stimüle edici faktörler kullanılır. Esas tedavi kemik iliği transplantasyonudur (74).

Edinsel aplastik anemi: Bu anemide, kemik iliğinin infiltrasyonu ve retikülin artışı vardır. Kemik iliğinde yağlanma artışı gözlenir ve hematopoetik hücrelerde azalma olur. Kemik iliğindeki hücreler %25'in altına düşerse, retikülositopeni olursa, nötrofil sayısı $< 500 \text{ mm}^3$ ve trombosit sayısı $< 20000/\text{mm}^3$ altına düşerse hastalığın prognozunun kötü olduğunu gösterir. Kemik iliği aspirasyonu veya kemik iliği biyopsisi ile tanı konur. Hastalık çoğunlukla immun kökenlidir. Tedavide yüksek doz siklofosfamid, immun supresyon ve kemik iliği transplantasyonu denenebilir (74).

B. Yüksek retikülosit sayısı ile birlikte olan normokrom normositer anemiler

1. Kan kaybına bağlı gelişen normokrom normositer anemiler

Akut kan kaybından sonra meydana gelir. GİS kanaması ve travma en sık sebeplerdir. Anemiye taşikardi, solukluk, takipne, hipotansiyon gibi bulgular eşlik edebilir. Hemoglobulin ve hematokrit eritrosit sayısı ile korele bir şekilde düşer. Dokuların oksijen ihtiyacı artacağından eritropoetin seviyeleri artar. EPO artışı sonucunda eritropoez artar. Retikülosit sayısında artış olur. Anemiye neden olan durum düzeltilmezse demir eksikliği anemisine dönüşür (18, 23).

2. Hemolitik anemiler

Eritrosit ortalama yaşam süresi 120 gündür. Hemolitik durumlarda yaşam süresi 100 gündür. Hemoliz, retiküloendotelial sistemde veya kan damarlarında olabilir (76, 77). Eritrositlerin hemolizi ile anemi, eritrosit hacminde azalma, sarılık

ve hemoglobinüri meydana gelir. Hemolitik aneminin başlıca nedenleri otoimmün hemolitik anemiler, eritrosit membran defektleri, pirüvat kinaz eksikliği, G6PD eksikliği, glikoliz bozukluklarıdır (78). Oksidasyon, ısı, mekanik hasar benzeri çevresel etkenlerde hemolize neden olabilirler. Hemolitik üremik sendrom, trombik trombositopenik anemi gibi hastalıklar ve immün aracılı eritrosit yıkımına neden olan hastalıklar hemolize neden olur (78).

a. İmmün hemolitik anemi: Eritrositlere, IgG karakterinde antikorlar bağlanır. Antikor bağlanan eritrositler yaşam süreleri dolmadan retiküloendotelyal sistemde parçalanır ve hemolitik anemi oluşur. Viral enfeksiyon, ilaç gibi çeşitli nedenlere bağlı gelişebileceği bildirilmiş olsa bile çoğunlukla idiyopatik bir hastalıktır. Sıcak immün hemoliz, soğuk immün hemoliz, mix tip ve ilaçlar nedeniyle oluşan immün hemoliz olmak üzere 4 ayrı bölümde incelenebilir (79).

Sıcak tip immün hemolitik anemi: Otoimmün hemolitik anemilerin çoğunluğunu oluşturur. Eritrosit antijenlerine karşı IgG tarzında antikorlar gelişir. Primer ve sekonder olmak üzere iki ayrı şekilde kategorize edilir. Sekonder sıcak tip hemolitik anemiye sistemik lupus eritematozus, enfeksiyöz mononükleoz, otoimmün hepatit, lenfoma gibi hastalıklar neden olur. Rh proteinlerine hastanın kendi antikorları bağlanarak ekstra vasküler yıkımlara neden olur (80). Retikülositoz, direkt antiglobulin testi tanı koydurucudur. Coombs testi pozitifliği dikkate alınmalıdır. Retikülositoz, lökositöz, MCV artışı, periferik yaymada mikrosferositler, makrositoz, polikromazi gözlenir (79). Hızlı hemoliz veya gelişen anemi kompanse edilemezse eritrosit transfüzyonu yapılabilir (80). Glikokortikoidler tedavideki temel ilaçlardır. Tedaviye yanıt alınamazsa veya anemi sık tekrarlırsa splenektomi yapılabilir ve rituximab, anti CD 20 Ab verilebilir (80).

Soğuk tip immün hemolitik anemi: Genellikle enfeksiyon sonrası görülür. Mikoplazma ve EBV enfeksiyonlarından sonra daha sık görülür. Antikorlar, düşük ısılarda dolaşımda kompleman ile bağlanır. Membran atak kompleksi ile bağlı eritrositler, kuppfer hücrelerinde hemolize uğrar. Bu hemoliz nadiren şiddetli olmakla beraber genellikle kendini sınırlar. Soğuk aglutinin hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar sonucu gözlenir. IgM aracılıklı hemolizdir (79, 81).

Mix tip oroimmun hemolitik anemi: Hem sıcak hem soğuk antikorlar aynı anda etki gösterir. İdiyopattır. Lenfoma, SLE vb. hastalıklarda da görülebilir (80).

İlaç ile ilişkili otoimmun hemolitik anemiler: Seftriakson, piperasilin benzeri ilaçlar anemiye neden olabilir. Tedavi ilacın kesilmesidir (80).

b. Eritrosit membran defektleri nedeniyle meydana gelen anemiler (82, 83)

Kalıtsal membran bozuklukları: Herediter sferositoz, herediter eliptositoz, herediter propoikilositoz, herediter stomatozitozdur.

Edinsel membran bozuklukları: Paroksizmal nokturnal hemglobinüridir.

Herediter sferositoz, en sık gözlenen kalıtsal membran defektidir. Hematokrit artmıştır. Osmotik fragilite artmış olup periferik yaymada sferositler görülebilir. infant dönemde eritropoetin verilebilir. İhtiyaç halinde kan trasfüzyonu yapılabilir. Spenektomide tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir (82).

c. Enzim eksiklikleri

G6PD eksikliği: G6PD enzimi, eritrositi oksidatif strese karşı koruyan yolakta görev alır. G6PD eksikliğinde, oksidatif hasara duyarlı olan eritrositler yıkıma uğrar. Enfeksiyonlar, ilaçlar, toksinler, bakla gibi bazı yiyecekler oksidatif hasara neden olabilir (84). X'e bağlı herediter geçiş gösterdiğinden erkek çocuklarda görülen hemolitik anemilerde akla gelmelidir. Yenidoğan sarılığına neden olabilir. Bazı durumlarda kronik hemolize neden olabilir. Tedavisinde öncelikle oksidatif stres yapabilecek durumlardan uzak durulmalıdır. Eritrosit trasfüzyon ihtiyacı olabilir. Yenidoğan sarılığı gelişmesi durumunda fototerapi verilir. Kronik hemoliz durumlarında ise vitamin E, selenyum benzeri antioksidan ajanlar kullanılabilir (85).

Piruvat kinaz eksikliği: Otozomal resesif geçiş gösteren ve kronik nonsferositik hemolitik anemiye neden olan nadir bir durumdur. Hastalarda anemi, retikülositoz, periferik yaymada eritrosit şekil bozuklukları görülebilir. Görülen anemi hafif düzeyde olabileceği gibi ağır anemide olabilir. Spesifik enzim düzeyi bakılarak tanı konabilir. Aralıklı eritrosit transfüzyon ihtiyaçları olabilir. Barsaklardan demir emiliminin fazla olmasına ve yapılan transfüzyonlar sonucunda

demir birikimine bağlı olarak demir yüklenmesi olabilir. Splenektomi, transfüzyon ihtiyaını azaltır. Hemoliz zerinedeki etkinliği yeterli değildir (84, 86).

Hemoglobinnopatiler: Genellikle α ve β globulin zincirindeki aminoasitlerin translokasyonu sonucu oluşur. Kronik hemolitik aneminin en sık nedenlerindendir. Bu grup hastalıklar içerisinde en sık görüleni orak hücreli anemidir (86).

Orak hücreli anemi(SS hastalığı): Orak hücreli anemi, dünyada sık görülen monogenetik hastalıklar arasındadır (87). Akdeniz, Asya ve Afrika'da sıklıkla görülür. β globulin zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asit yerine valin gelmesi sonucunda hemoglobin S adı verilen hemoglobin oluşması ile karakterizedir. Oluşan orak şeklindeki hücreler mikrovasküler düzeyde dolaşımda tıkanıklığa neden olurlar. Hastaların kliniğinde; akut veya kronik olan ağrı, sekestrasyon, vazooklziv kriz, aplastik kriz, hemolitik kriz, akut göğüs ağrısı, organ hasarı, pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon görülebilir. Hasta genellikle 6. aynaya girdikten sonra anemi, sarılık, splenomegali gibi nedenler ile prezente olur (88). Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler, Howell Jolly cisimciklerinin görülmesi orak hücreli anemiye düşündürür. Hemoglobin, protein elektroforezleri, hemoglobin kütle spektrometresi ve DNA analizi yapılarak tanı konabilir (88). Transfüzyon ve şelasyon gerekliklik durumunda yapılmalıdır. Fetal hemoglobin yapımını arttırdığından, hidroksiüre verilebilir. Kök hücre transplantasyonu iyi sonuç verir (89).

Hemoglobin E: Asya kökenlilerde sıklıkla görülür. Taşıyıcılık durumunda hafif anemi ve mikrositoz görülür. Belirli klinik bulguları yoktur. Hemoglobin elektroforezi ile tanı konabilir. β talasemi ile birlikte görülebilir (68).

Edinsel otoimmun hemolitik anemi: Viral enfeksiyon sonrası görülebilir. İmmun fonksiyon bozuklukları ile ilişkili bir durumdur (81, 91).

Eritrosit dışı nedenlere bağlı gelişen hemoliz nedenleri Tablo 13'de belirtildi.

Tablo 13: Eritrosit dışı nedenlere bağlı gelişen hemoliz nedenleri

Mikroanjiyopatik hemoliz:

- Yaygın damar içi pıhtılaşma: trombik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom.
- İlaçlar(mitomisin, siklosporin)
- Vasküler hemoliz: Vaskülitler, malign hipertansiyon, dev hemanjiyom

Splenomegali

Enfeksiyonlar

Hemolitik anemi düşündürecek ipuçları (81, 91).

- Retikülositoz, indirek hiperbilürubin artışı, LDH'da artış, haptoglobulinde azalma hemoliz lehine değerlendirilir.
- Hemoglobinüri, hemosiderinüri, haptoglobinde azalma intravasküler hemolizi düşündürür.
- MCHC'nin 36 g/dL üzerinde olması hereditör sferositozu destekler.

2.12. Makrositer Anemiler

MCV, yaşa göre belirlenen değerin 2 SD üzerinde bulunur. Hemoglobin içeriğinin normal olmasına rağmen büyük eritrositler ile karakterize anemi görülür. Bu anemiler kemik iliğindeki eritrositin ana hücrelerinin morfolojik görünümüne göre megaloblastik olan ve olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Megaloblastik anemilerde DNA sentez bozukluğu vardır. Çekirdek olgunlaşmasında duraksama görülür. Bunlarda RNA sentezi etkilenmediği için sitoplazma olgunlaşması tamdır. Bu nedenle çekirdek ve sitoplazma arasında gelişim açısından uyumsuzluk görülür. Megaloblastik olmayan anemide ise mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte membran lipidlerinde defekt olduğu düşünülmektedir (92).

2.12.1. Megaloblastik Anemiler

Megaloblastik anemi, makrositik anemilerden olup anemiye topositopeni ve lökopenide eşlik edebilir. Kemik iliğindeki eritroid seri etkilendiği gibi megakaryositer seri ve miyeloid seride etkilenir. Megaloblastik anemi; yetersiz alım (vejeteryanlık, malnutrisyon), emilim kusurları (edinsel, konjenital), vitamin B12 taşıyıcısında defekt, B12 metabolizmasında bozukluk olması sonucunda görülür. Folat

eksikliği; Aemilim bozukluğu, artan ihtiyaç, yeterli miktarda alamama, folat metabolizmasında defekt olması, atılımında artma ile meydana gelir (92).

2.12.1.1. B12 vitamin eksikliği

Kemik iliği, sinir sistemi, gastrointestinal sistem gibi hızlı proliferen dokular B12 eksikliğinden daha fazla etkilenir. Klinik olarak nörolojik sistem, gastrointestinal sistem problemleri ve anemi ön planda izlenir (92). B12 eksikliği hemen bulgu vermeyebilir. Asemptomatik seyredebilir. Halsizlik ilk yakınma olabilir. B12 eksikliği derinleştikçe egzersiz intoleransı gelişir. Beraberinde intestinal (glossit, diyare vb.) ve nörolojik (hipotoni, irritabilite, periferik nöropati, apati vb.) bulgular izlenebilir. Benzer aile öyküsü, annede B12 eksikliği, gelişme geriliği görülebilir. Anemiye lökopeni, trombositopeni eşlik edebilir (92, 93).

Gastrointestinal bulgu ve semptomlar: Kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı, ishal, kabızlık gibi semptomlar görülebilir (92).

Nörolojik bulgu ve semptomlar: Vibrasyonda azalma ve pozisyon duyusunda kayıp ilk belirtilerendir. Daha sonra piramidal yolda dejenerasyon, periferik sinirde dejenerasyon bulguları, demans, depresyon, optik atrofi görülür. Bu bulguların görülmesi anemi ile ilişkili değildir. Anemi olmasa bile görülebilir. Bu nedenle serum B12 düzeyi normal olsa bile B12 eksikliği düşünülen bazı hastalarda metilmalonik asit ve total homosistein düzeylerine bakılmalıdır. Yüksek olmaları durumunda B12 eksikliği tanısı konabilir (92, 93)

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; tam kan sayımında bakılan MCV değeri yaşa göre yüksektir. Trombositopeni ve lökopeni görülebilir. Periferik kan yaymasında oval makrositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Bilirübin seviyesi, LDH, demir ve transferrin saturasyonunun arttığı tespit edilir. Kolesterol, lipid ve immunglobulin seviyelerinde azalma olabilir. B12 düzeyi düşüktür (94).

2.12.1.2. Folat Eksikliği

Megaloblastik anemiye neden olmasına rağmen nörolojik semptom görülmez. Homosistein yüksekliği ile birlikte olan serebral ve kardiyak olaylar folat eksikliğine neden olabilir. Prematür hastaların folat ihtiyacı fazla olduğundan folat desteği verilmeyen prematür bebeklerde folat eksikliği görülebilir. Malnütrisyon olan

çocuklarda folat eksikliğine rastlanır. Orak hücreli anemi, talasemi majör, hepatit ve HIV gibi enfeksiyonlarda, malabsorbsiyonu olan hastalarda folat ihtiyacı attığından dışardan takviye edilmelidir. Bazı ilaçlar folat eksikliğine neden olabilir (95). Tanı için kanda folat düzeyine bakılabilir. B12 eksikliği ile beraber görülebilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde 2012-2017 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen derin anemili 437 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki hemogram ve biyokimyasal değerleri hasta dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden retrospektif olarak bakıldı.

Yaş grubu referans değerine göre derin anemi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar; yaş, cinsiyet ve yaş gruplarına göre sınıflandırılmış olup 1-210 ay arasında değişen 437 hasta çalışmaya kabul edildi. Hastalar 1-24 ay, 25-48 ay, 49-210 ay olacak şekilde yaş gruplarına ayrıldı. Yaşa göre 60 ayın altındaki çocuklarda hemoglobin üst sınırı 7 gr/dL, 60 aydan büyük çocuklar için de 8 gr/dL derin anemi olarak kabul edildi (22). Demir eksikliği anemisi (DEA) kabul edilme kriterleri; MCV değerinin yaşa göre normal olan değer -2SD altında olması ile birlikte, RDW'nin 15'in üstünde olması, serum ferritin düzeyinin $< 12 \mu\text{g/ml}$ altında olması ve serum demir bağlama kapasitesinin $>450 \mu\text{g/ml}$ üzerinde olmasıdır. Biyokimyasal ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri ve gruplara göre dağılımları hesaplandı. Ferritin değeri düşük derin anemili çocuklar DEA olarak tanımlandı (42). Megaloblastik anemi tanısı, vitamin B12 düzeyinin $< 190 \text{ pg/ml}$ olması, folik asit düzeyinin $<5 \text{ ng/mL}$ olması ve periferik yaymada megaloblastik değişikliklerin olması ile konuldu (66, 96).

Etik kurul: Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (25.01.2018–53).

İstatistik Analiz: Verilerin tanımlayıcı istatistikleri, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, dağılımın normal olmadığı değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası genişlik şeklinde; kategorik değişkenler için de frekans ve yüzde şeklinde hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS v.18 istatistik analiz paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hastanesine 2012–2017 tarihleri arasında derin anemi nedeniyle yatırılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmadaki derin anemili hastaların değerlendirilmesinde WHO'nun belirlediği cutoff değerleri, referans değerler olarak kabul edildi. Bu değerler; beş yaşın altındaki çocuklar için derin anemi sınırı 7 g/dL, beş yaş ve üzerindeki çocuklar için 8 g/dL'dir. Derin anemisi olan hastalar yaşa göre değerlendirildiğinde 437 hastanın 243 (% 55,6)'ü 1-24 ay, 85 (% 19,5)'i 25-48 ay ve 109 hasta (% 24,9) 49-210 ay arasında bulundu. Tüm hastaların yaş ortalaması 52 ay idi. Yaş aralığı 1-24 ay olan hasta grubu % 55,6 oranıyla en fazla görüldü. Anemisi olan hastaların 237 (% 54,2)'si erkek, 200 (% 45,8)'ü kızdı. Erkek hastalar kız hastalara oranla daha fazla sayıda tespit edildi. Hastaların 287 (% 65,7)'si çocuk hematolojisi ve onkolojisi polikliniğine, 109 (% 24,9)'u çocuk acil polikliniğine ve 41 (% 9,4)'i çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvurmuştu. Çocuk hematolojisi ve onkolojisi polikliniğine başvuran hasta sayısı diğer birimlere başvuran hastalardan daha fazlaydı. Hastaların 145 (% 33,2)'i kent merkezlerinden, 292 (%66,8)'si kırsal kesimden gelmekteydi. Kırsal kesimden gelen hasta sayısı daha fazlaydı. Hastalar başvuru mevsimine göre incelendiğinde; 121 (% 27,7) hasta ilkbahar, 101 (% 23,1) hasta yaz, 104 (% 23,8) hasta sonbahar, 111 (% 25,4) hasta kış mevsiminde hastaneye başvurdu. İlkbahar ve kış mevsimlerinde başvuran hasta sayısı daha fazlaydı (Tablo 14).

Tablo 14: Demografik özellikler

Yaş grubu (n/%)	1-24 Ay	243 (% 55,6)
	25-48 Ay	85 (% 19,5)
	49-210 Ay	109 (% 24,9)
Cinsiyet (n/%)	Erkek	237 (% 54,2)
	Kız	200 (% 45,8)
Başvuru birimi (n/%)	Çocuk Hematolojisi Polikliniği	287 (% 65,7)
	Çocuk Acil Polikliniği	109 (% 24,9)
	Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Polikliniği	41 (% 9,4)
Mevsim (n/%)	İlkbahar	121 (% 27,7)
	Yaz	101 (% 23,1)
	Sonbahar	104 (% 23,8)
	Kış	111 (% 25,4)
Geldiği Merkez (n/%)	Kent merkez	145 (% 33,2)
	Kırsal kesim	292 (% 66,8)

Hastaneye başvuru şikayetleri açısından değerlendirilen 437 hastanın 209 (% 47,8)'unda solukluk, 84 (% 19,2)'ünde ateş, 74 (% 16,9)'ünde iştahsızlık, 38 (% 8,7)'inde çabuk yorulma, 31 (%7,1)'inde kusma, 29 (% 6,6)'unda ishal, 27 (% 6,2)'sinde öksürük, 23 (% 5,3)'ünde emme güçlüğü, 23 (% 5,3)'ünde kanama, 22 (% 5,0)'sinde huzursuzluk, 19 (% 4,3)'unda sarılık, 17 (% 3,9)'sinde solunum sıkıntısı, 16 (% 3,7)'sında karın ağrısı, 15 (% 3,4)'inde gelişim geriliği, 12 (% 2,7)'sinde eklem ağrısı, dokuzunda (% 2,1) kalp çarpıntısı, sekizinde (% 1,8) göğüs ağrısı ve üçünde (% 0,7) kabızlık mevcuttu. En sık başvuru nedeni solukluk idi (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

Şikayet	n (%)
Solukluk	209 (% 47,8)
Ateş	84 (% 19,2)
İştahsızlık	74 (% 16,9)
Çabuk yorulma	38 (% 8,7)
Kusma	31 (% 7,1)
İshal	29 (% 6,6)
Öksürük	27 (% 6,2)
Emme güçlüğü	23 (% 5,3)
Kanama	23 (% 5,3)
Huzursuzluk	22 (% 5,0)
Sarılık	19 (% 4,3)
Solunum sıkıntısı	17 (% 3,9)
Karın ağrısı	16 (% 3,7)
Gelişim geriliği	15 (% 3,4)
Eklem ağrısı	12 (% 2,7)
Çarpıntı	9 (% 2,1)
Göğüs ağrısı	8 (% 1,8)
Kabızlık	3 (% 0,7)

Hastaların başvuru anındaki vital bulguları değerlendirildiğinde 267 (% 61,1)'sinde taşikardi, 66 (% 15,1)'sında takipne, 37 (% 8,4)'sinde hipotansiyon, 14 (% 3,2)'ünde bilinç bozukluğu, 77 (% 17,8)'sinde ateş yüksekliği mevcuttu. Fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde 411 (% 94,1)'inin cilt rengi soluk, 76 (% 17,4)'sında hepatomegali, 71 (% 16,2)'inde splenomegali ve 49 (% 11,4)'unda hepatomegali ve splenomegali birlikte bulunmaktaydı (Tablo 16).

Tablo 16: Vital bulgu ve fizik muayene bulguları

Bulgu		n (%)
Nabız	Normal	170 (% 38,9)
	Taşikardi	267 (% 61,1)
Solunum sayısı	Normal	369 (% 84,4)
	Takipne	66 (% 15,1)
	Bradipne	2 (% 0,5)
Tansiyon	Normal	400 (% 91,5)
	Hipotansif	37 (% 8,5)
Vücut sıcaklığı	Normal	360 (% 82,4)
	Yüksek	77 (% 17,6)
Bilinç durumu	Açık	422 (% 96,6)
	Konfüze	14 (% 3,2)
	Kapalı	1 (% 0,2)
Cilt rengi	Soluk	411 (% 94,1)
	İkterik	26 (% 5,9)
Hepatomegali	Yok	361 (% 82,6)
	Var	76 (% 17,4)
Splenomegali	Yok	366 (% 83,8)
	Var	71 (% 16,2)
Hepatoseplenomegali	Yok	388 (% 88,8)
	Var	49 (% 11,2)

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde; hipoglisemisi olan sekiz (% 1,8) hasta, hiperglisemisi olan 44 (% 10,1) hasta, üre düzeyi yüksek olan beş (% 1,4) hasta, kreatinin düzeyi yüksek olan 96 (% 22) hasta, hiponatremisi olan 151 hasta, (%34,6), hipokalemisi olan 26 (% 5,9) hasta, hiperkalemisi olan 18 (% 4,1) hasta, ALT düzeyi normalin 2 katından fazla olan 27 (% 6,2) hasta, AST düzeyi normalin 2 katından fazla olan 200 (% 45,8) hasta, Laktat dehidrogenaz düzeyi yüksek olan 149 (% 34,1) hasta, hiperbilirubinemisi olan 127 (% 29,1) hasta, direkt bilirubin yüksekliği olan 80 (% 18,3) hasta, CRP düzeyi yüksek olan 125 (% 28,6) hasta bulundu (Tablo 17).

Tablo 17: Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Glikoz (mg/dl) [ortanca (min-max)]	93,2 (57-202)
Normoglisemi [n (%)]	385 (% 88,1)
Hipoglisemi [n (%)]	8 (% 1,8)
Hiperglisemi [n (%)]	44 (% 10,1)
BUN (mg/dl) [ortanca (min-max)]	19,9 (3-145)
BUN düzeyi normal [n (%)]	431 (% 98,6)
BUN düzeyi yüksek [n (%)]	6 (% 1,4)
Kreatinin (mg/dl) [ortanca (min-max)]	0,42 (0,04-0,8)
Kreatinin düzeyi normal [n (%)]	341 (% 78,0)
Kreatinin düzeyi yüksek [n (%)]	96 (% 22,0)
Sodyum (mEq/L) (ortalama±SD)	136,3 ± 2,5
İzonatremi [n (%)]	284 (% 65,0)
Hiponatremi [n (%)]	151 (% 34,6)
Hipernatremi [n (%)]	2 (% 0,4)
Potasyum (mEq/L) (ortalama±SD)	4,3 ± 0,52
İzokalemi [n (%)]	393 (% 90,0)
Hipokalemi [n (%)]	26 (% 5,9)
Hiperkalemi [n (%)]	18 (% 4,1)
ALT (IU/L) [ortanca (min-max)]	17,1 (4-251)
ALT değeri normal [n (%)]	406 (% 92,9)
ALT normalin 2 katından fazla [n (%)]	27 (% 6,2)
AST normalin 4 katından fazla [n (%)]	4 (% 0,9)
AST (IU/L) [ortanca (min-max)]	38,1 (5-190)
AST değeri normal [n (%)]	213 (% 48,7)
AST normalin 2 katından fazla [n (%)]	200 (% 45,8)
AST normalin 4 katından fazla [n (%)]	24 (% 5,5)
Laktat dehidrogenaz (mg/dl) [ortanca (min-max)]	566(30-5580)
Normal [n (%)]	288 (% 65,9)
Yüksek [n (%)]	149 (% 34,1)
Total bilirubin (mg/dl) [ortanca (min-max)]	1,0 (0,1-8,4)
Normal [n (%)]	310 (% 70,9)
Hiperbilirubinemi [n (%)]	127 (% 29,1)
Direkt bilirubin (mg/dl) [ortanca (min-max)]	0,31(0,01-3,4)
Normal [n (%)]	357 (% 81,7)
Direkt bilirubin yüksekliği [n (%)]	80 (% 18,3)
Ürik asit (mg/dl) [ortanca (min-max)]	3,9 (1-10,2)
Ürik asit düzeyi normal [n (%)]	412 (% 94,3)
Ürik asit düzeyi yüksek [n (%)]	25 (% 5,7)
CRP (mg/dl) [ortanca (min-max)]	0,8 (0,01-13,35)
Normal [n (%)]	312 (% 71,4)
Yüksekliği [n (%)]	125 (% 28,6)

Hastaların tam kan sayımı değerlendirildiğinde; beyaz küre sayısı ortalama 11,49 (1,21-133)/mm³, platelet sayısı 312 (3,1-395) 10³/mm³ idi. Ortalama hemoglobin değeri 5,55±1,1 g/dL, ortalama hematokrit değeri % 19,06±4,6 şeklindeydi. MCHC değeri; ortalama 30,26±4,7 gr/dL idi. MCV değeri; ortalama 70,85±14,2 fL, RDW ortalama değeri % 20,3±6,6 olarak bulundu (Tablo 18).

Tablo 18: Derin Anemisi olan tüm olguların hematolojik parametre ortalamaları

Hematolojik Parametre	Ortalama ± SD Dağılımı
Eritrosit (RBC) (milyon/μL)	3,01±1,3
Hemoglobin (g/dL)	5,55±1,1
Hematokrit (%)	19,06±4,6
MCV (fL)	70,85±14,2
MCHC(gr/dl)	30,26±4,7
RDW %	20,34±6,6
Hematolojik parametre	Ortanca (en düşük-en yüksek)
WBC (/μL)	11,49 (1,21-133)
Trombosit sayısı (/mm ³)	312 (3,1-935)

Anemi etiyojisine yönelik yapılan ilk basamak testlerde; serum demiri ortalaması 64,49 (5-483 μg/dL), total demir bağlama kapasitesi ortalaması 298,50 (10-560 μg/dL), ferritin ortalaması 169,4 (0,5-2804 ng/mL), folik asit ortalaması 13,55 (1,43-20 ng/mL), vitamin B12 ortalaması 286,96 (3,2-1085 pg/mL), retikülosit yüzdesi ortalaması % 4,05 (0,0-23,85) bulundu. DCT, 12 (% 5,8) hastada pozitif saptandı (Tablo 19).

Tablo 19: Anemi ayırıcı tanısına yönelik ilk basamak tetkikler

Parametre	Ortanca (en düşük-en yüksek)
Demir (µg/dL)	64,49 (5-483)
TDBK (µg/dL)	298,50 (10-560)
Ferritin (ng/mL)	169,48 (0,5-2804)
Folik asit (ng/mL)	13,55 (1,43-20)
Vitamin B 12 (pg/mL)	286,96 (30-1085)
Retikülosit yüzdesi %	4,03 (0,0-23,85)
DCT	n (%)
Negatif	425 (% 97,3)
+ 1	6 (% 1,4)
+ 2	4 (% 4)
+ 3	1 (% 0,2)
+ 4	1 (% 0,2)

Kan grupları analizi edildiğinde 145 (% 33,3) hastada A Rh (+), 144 (% 33,0) hastada O Rh (+) kan grubu saptanmış olup en sık tespit edilen iki kan grubu olarak karşımıza çıktı (Tablo 20).

Tablo 20: Anemi tanısı alan hastaların kan grubu sıklığı

Kan grubu	n (%)
O Rh +	144 (% 33,0)
O Rh -	19 (% 4,3)
A Rh +	145 (% 33,2)
A Rh -	21 (% 4,8)
B Rh +	70 (% 16,0)
B Rh -	9 (% 2,1)
AB Rh +	28 (% 6,4)
AB Rh -	1 (% 0,2)
Toplam	437 (% 100)

433 (% 99,1) hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı (Tablo 21).

Tablo 21: Hastaların eritrosit transfüzyon durumuna göre dağılımı

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu	Yapılan	433 (% 99,1)
	Yapılmayan	4 (% 0,9)
	Total	439 (% 100)

Yoğun bakım ihtiyacı olan 37 (% 8,4) hasta mevcuttu (Tablo 22).

Tablo 22: Hastaların yoğun bakım ihtiyacına göre değerlendirilmesi

Yoğun bakım ihtiyacı	Yok	402 (% 92,0)
	Var	35 (% 8,0)
	Total	437 (% 100)

Hastalar aldıkları tanılarına göre değerlendirildiğinde 208 (% 47,6) hastada demir eksiliği anemisi tanısı mevcuttu. En sık saptanan anemi idi. 61 (% 14,0)'inde megaloblastik anemi, 44 (% 10,0)'ünde β talasemi, 39 (% 8,9)'unda demir eksikliği anemisi ve megaloblastik aneminin birlikte görüldüğü nutrisyonel anemi, 28 (% 6,4)'inde akut lenfositik lösemi, 15 (% 3,4)'inde hereditör sferositoz, 14 (% 3,2)'ünde orak hücreli anemi, yedi (% 1,6) hastada otoimmün hemolitik anemi, yedi (% 1,6) hastada aplastik anemi, beş (% 1,1) hastada enfeksiyona sekonder gelişen anemi, dört (% 0,9) hastada akut miyeloid lösemi, üç (% 0,7) hastada diseritropoetik anemi, bir (% 0,2) hastada çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi, bir (% 0,2) hastada G6PD eksikliğine bağlı gelişen anemi izlendi (Tablo 23).

Tablo 23: Hastaların tanılarına göre dağılımı

Demir eksikliği anemisi	208 (% 47,6)
Megaloblastik anemi	61 (% 14,0)
B talasemi	44 (% 10,1)
Demir eksikliği anemisi + megaloblastik anemi birlikte görülen anemiler	39 (% 8,9)
Akut lenfositik lösemi	28 (% 6,4)
Hereditör sferositoz	15 (% 3,4)
Orak hücreli anemi	14 (% 3,2)
Otoimmün hemolitik anemi	7 (% 1,6)
Aplastik anemi	7 (% 1,6)
Enfeksiyona bağlı gelişen anemi	5 (% 1,1)
Akut miyeloid lösemi	4 (% 0,9)
Diseritropoetik anemi	3 (% 0,7)
Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi	1 (% 0,2)
G6PD eksikliğine bağlı gelişen anemi	1 (% 0,2)
Toplam	437 (% 100)

4.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi

Demir eksikliği anemisine bağlı gelişen derin anemili toplam 208 (% 47,6) hasta tespit edildi. Bu hastalar dışında megaloblastik anemi ve demir eksikliği anemisinin beraber izlendiği 39 (% 8,9) hasta mevcuttu. Hastalar yaşlarına göre değerlendirildiğinde; 103 (% 49,5)'ü 1-24 ay arasında, 39 (% 18,8)'u 24-48 ay arasında, 66 (% 31,7)'si 49-210 ay arasında bulundu.

Demir eksikliği olan derin anemili hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde 115 (% 55,3) erkek ve 93 (% 44,7) kız hasta vardı. Erkek hastalar daha fazla tespit edildi. Yaş grubuna göre değerlendirildiğinde 1-24 ay arasındaki hastalar daha fazla tespit edildi. Demir eksikliği anemisi olan hastalar ve diğer anemi grupları karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,210$).

Başvuru yerine göre değerlendirildiğinde; hastaların 136 (% 65,4)'sı çocuk hematoloji polikliniğine, 45 (% 21,6)'i çocuk acil polikliniğine ve 27 (% 13)'si

çocuk sağlığı polikliniğine başvurmuştu. Çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hasta sayısı diğer birimlere başvuran hastalardan daha fazlaydı. Hastaların 66 (% 31,7)'sı kent merkezlerinden, 142 (% 68,3)'si kırsal kesimden gelmekteydi; kırsal kesimden gelen hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 24).

Tablo 24: DEA olan hastaların demografik özellikleri

Yaş grubu (n%)	1-24 Ay	103 (% 49,5)
	25-48 Ay	39 (% 18,8)
	49-210 Ay	66 (% 31,7)
Cinsiyet (n%)	Erkek	115 (% 55,3)
	Kız	93 (% 44,7)
Başvuru birimi (n%)	Çocuk Hematoloji Polikliniği	136 (% 65,4)
	Çocuk Acil Polikliniği	45 (% 21,6)
	Çocuk Sağlığı Polikliniği	27 (% 13)
Geldiği Merkez (n%)	Kent merkez	66 (% 31,7)
	Kırsal kesim	142 (% 68,3)

Demir eksikliği anemisi olan hastalar hastaneye başvuru şikayetleri açısından değerlendirildi. 91 (% 43,8) hastada solukluk mevcut olup diğer anemik hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,101$). 32 (% 16,9) hastada iştahsızlık şikayeti vardı. Diğer gruplar ile anlamlı fark bulunmadı ($p=0,427$). Çabuk yorulma şikayeti olan 24 (% 11,5) hasta diğer gruplar ile kıyaslandı ve anlamlı fark bulunmadı ($p=0,093$). 18 (% 8,7) hastada ishal şikayeti vardı. Diğer gruplar ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,358$). 10 (% 4,8) hastada solunum sıkıntısı tespit edildi, diğer gruplar ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,230$). Dokuz (% 4,3) hasta gelişime geriliği ile başvurdu ve diğer gruplar ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,797$). Demir eksikliğine bağlı anemisi olan dört (% 1,9) hastanın cilt rengine sararma şikayeti vardı. Diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25: DEA olan hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

Şikayet	n (%)	P değeri
Solukluk	91 (% 43,8)	0,101
İştahsızlık	32 (% 16,9)	0,427
Çabuk yorulma	24 (% 11,5)	0,093
İshal	18 (% 8,7)	0,358
Solunum sıkıntısı	10 (% 4,8)	0,230
Gelişim geriliği	9 (% 4,3)	0,797
Cilt renginde sararma	4 (% 1,9)	0,211

Demir eksikliği anemisi olan hastaların başvuru anındaki vital bulguları ve fizik muayene bulguları değerlendirildi. 123 (% 59,1) hastanın taşikardisi mevcut olup bu bulgu diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,192$). 82 (% 39,4) hastada mezokardiyak odakta üfürüm vardı. Bu bulgu diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). Takipnesi olan 25 (% 12,0) hasta vardı. Takipne açısından diğer anemi grupları ile karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,230$). Hipotansiyonu olan 16 (% 7,7) hasta vardı. Diğer gruplar ile karşılaştırıldı, fark bulunmadı ($p=0,328$). 19 (% 9,1) hastada hepatomegali vardı. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,364$). 21 (% 10,1) hastada splenomegali vardı. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,328$) (Tablo 26).

Tablo 26: DEA olan hastaların başvuru FM ve vital bulguları

Fizik muayene-vital bulgu	n (%)	P değeri
Taşikardi	123 (% 59,1)	0,192
Mezokardiyak odakta üfürüm	82 (% 39,4)	$p<0.05$
Takipne	25 (% 12,0)	0,230
Hipotansiyon	16 (% 7,7)	0,328
Hepatomegali	19 (% 9,1)	0,364
Splenomegali	21 (% 10,1)	0,328

Demir eksikliği anemili olguların hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; ortalama hemoglobin değeri $5,49 \pm 1,02$ (2,07-7,0) g/dL olarak bulundu. Hematokrit ortalama değeri % $20,9 \pm 4,20$ (10,1-30,6) olarak bulundu. MCV ortalama değeri $63,3 \pm 7,8$ (45,4-82,9) fL olarak bulundu. Ortalama MCHC değeri $27,2 \pm 3,09$ (20,1-39,3) gr/dl olarak bulundu. RDW (eritrosit dağılım genişliği) değeri ortalama $18,8 \pm 5,67$ (11,1-36,9) şeklinde tespit edildi. Lökosit sayısı ortancası 9,34 [2,15-33,4]/mm³, trombosit sayısı ortancası 373,6 [30,74-935] x 10³/mm³ olarak bulundu. Hastalar ortalama trombosit değerine göre karşılaştırıldıklarında; sekizinde (% 3,8) trombositopeni, 72 (% 34,6)'sinde trombositoz gözlemlendi. TDBK 419,8 [219-560] µg/dL, Serum demiri ortancası 14,80 [5-37] µg/dL, Ferritin ortancası 6,4 [0,5-12] ng/mL olarak tespit edildi (Tablo 27).

Tablo 27: DEA olan olguların laboratuvar değerleri

Hematolojik parametre	Ortalama $\pm$ SD Dağılımı
Hemoglobin (g/dL)	$5,49 \pm 1,02$ (2,07-7,0)
Hematokrit (%)	$20,9 \pm 4,20$ (10,1-30,69)
MCV (fL)	$63,3 \pm 7,8$ (45,4-82,9)
MCHC (gr/dl)	$27,2 \pm 3,09$ (20,1-39,3)
RDW (%)	$18,8 \pm 5,67$ (11,1-36,90)
Hematolojik parametre	Ortanca [min-max]
WBC (/µL)	9,34 [2,15-33,4]
Trombosit sayısı (/mm ³)	373,6 [30,74-935]
Serum demiri (µg/dL)	14,80 [5-37]
TDBK (µg/dL)	419,8 [219-560]
Ferritin (ng/mL)	6,4 [0,5-12]

4.2. Demir Eksikliğine Bağlı Anemisi Olan ve Diğer Nedenlere Bağlı Anemisi Olan Olguların Karşılaştırılması

1.grup: Demir eksikliğine bağlı anemisi olan hasta grubu

2.grup: Diğer nedenlere bağlı anemisi olan hasta grubu

1. gruptaki hastaların sayısı 208, 2.gruptaki hastaların sayısı 229 (% 52,4) idi.

1. gruptaki hastaların 115 (% 55,3)'ü erkek, 93 (% 44,7)'ü kız cinsiyette idi.

2.gruptaki hastaların 122 (% 53,3)’si erkek idi, 107 (% 46,7)’si kızdı. Cinsiyetler kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,372$) (Tablo 28).

Tablo 28: 1. Grup ve 2. Gruptaki olguların cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	1.grup	2.grup
Erkek	115 (% 55,3)	122 (% 53,3)
Kız	93 (% 44,7)	107 (% 46,7)
Total	208 (% 100)	229 (% 100)

1.grupta 1-24 ay arası 103 hasta (% 49,5), 2.grupta 140 (% 61,1) hasta saptandı. 25-48 ay arasındaki hasta sayısı 1.grupta 39 (% 18,8), 2.grupta 46 (% 20,1) idi. 49-210 ay arasındaki hasta sayısı 1.grupta 66 (% 31,7), 2.grupta 43 (% 18,8) olgu saptandı (Tablo 29). Her iki grupta yaş gruplarına göre dağılım oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,006$).

Tablo 29: 1. Grup ve 2. Gruptaki olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş grubu	1.grup	2.grup
1-24 ay	103 (% 49,5)	140 (% 61,1)
25-48 ay	39 (% 18,8)	46 (% 20,1)
49-210 ay	66 (% 31,7)	43 (% 18,8)
Total	208 (% 100)	229 (% 100)

İki grup başvuru şikayetleri açısından karşılaştırıldıklarında kusma ($p<0.05$) ve sarılık ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı idi. Şikayetlerin karşılaştırılması Tablo 30’da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 30: 1. Grup ve 2. Gruptaki olguların şikayetlerine göre karşılaştırılması

Şikayet	1.grup	2.grup	P değeri
Solukluk	91 (% 43,8)	118 (% 51,5)	0,125
İştahsızlık	32 (% 15,4)	42 (% 18,3)	0,445
Çabuk yorulma	24 (% 11,5)	14 (% 6,1)	0,060
Kusma	8 (% 3,8)	23 (% 10,0)	p<0.05
İshal	18 (% 8,7)	11 (% 4,8)	0,125
Kanama	17 (% 8,2)	12 (% 5,2)	0,251
Huzursuzluk	9 (% 4,3)	13 (% 5,7)	0,662
Sarılık	4 (% 1,9)	15 (% 6,6)	p<0.05
Gelişim geriliği	9 (% 4,3)	6 (% 2,6)	0,432

İki grupta fizik muayene ve vital bulgular açısından karşılaştırıldıklarında hepatomegali (p<0,05) ve splenomegali (p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı idi. Fizik muayene ve vital bulguların karşılaştırılması Tablo 31’de ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 31: İki grubun fizik muayene ve vital bulgularının karşılaştırılması

Vital bulgu/fizik muayene	1.grup	2.grup	P değeri
Taşikardi	123 (% 59,1)	144 (% 62,9)	0,443
Ateş yüksekliği	38 (% 18,3)	39 (% 17,0)	0,802
Mezokardiyak üfürüm	82 (% 39,4)	110 (% 48,0)	0,082
Takipne	25 (% 12,0)	41 (% 17,9)	0,229
Hipotansiyon	16 (% 7,7)	24 (% 9,2)	0,610
Hepatomegali	19 (% 9,1)	57 (% 24,9)	p<0.05
Splenomegali	21 (% 10,1)	50 (% 21,8)	p<0.05

İki grup arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 32’te gösterildi.

Tablo 32: İki grup arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	1.grup	2.grup	P değeri
Hematolojik parametre	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
HGB	5,49 ± 1,02	5,6 ± 1,08	0,246
HCT	20,9 ± 4,2	17,3 ± 4,3	p<0.05
MCV (fL)	63,3 ± 7,8	77,69 ± 15,3	p<0.05
MCHC (gr/dl)	27,2 ± 3,0	33,0 ± 4,3	p<0.05
RDW (%)	18,8 ± 5,67	21,7 ± 7,0	p<0.05
Hematolojik parametre	Ortanca [min-max]	Ortanca [min-max]	
WBC (/µL)	9,34 [2,15-33,3]	13,3 [1,21-133]	p<0.05
Trombosit sayısı (/mm ³)	373,6 [30,7-935]	257,0 [3,1-858]	p<0.05
Serum demiri (µ g/dL)	14 [5-37]	109 [5-483]	p<0.05
TDBK (µ g/dL)	419 [219-560]	188 [10-566]	p<0.05
Ferritin ng/mL	6,4 [0,5-27]	317 [0,5-2804]	p<0.05

4.3. Akut Lösemi Tanısı Alan Olguların Değerlendirilmesi

Akut lösemiye bağlı gelişen derin anemili toplam 32 (% 7,3) hasta tespit edildi. Bu hastaların 28 (% 6,4)'i akut lenfositik lösemi ve dördü (% 0,9) akut miyeloid lösemi idi. Yaşları 1-24 ay arasında olan altı (% 18,8), 24-48 ay arasında olan 17 (% 53,1) ve 49-210 ay arasında olan dokuz (% 28,1) hasta vardı. Hastaların 18 (% 56,3)'i erkek ve 14 (% 43,7)'ü kızdı (Tablo 33).

Tablo 33: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların demografik özellikleri

Yaş grubu (n%)	1-24 Ay	6 (% 18,8)
	25-48 Ay	17 (% 53,1)
	49-210 Ay	9 (% 28,1)
Cinsiyet (n%)	Erkek	18 (% 56,3)
	Kız	14 (% 43,7)
Toplam		32 (% 100)

Lösemi tanısı alan derin anemili hastalar hastaneye başvuru şikayetleri açısından değerlendirildiğinde; 13 (% 40,6) hastada solukluk mevcut olup diğer

anemik hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,374$). 14 (% 43,8)'ünde iştahsızlık şikayeti vardı. Diğer anemi grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$). Ateş şikayeti ile başvuran sekiz (% 25) hasta diğer gruplar ile kıyaslandı ve anlamlı fark bulunmadı ($p=0,314$). Çabuk yorulma şikayeti olan üç (% 9,4) hasta diğer gruplar ile kıyaslandı ve anlamlı fark bulunmadı ($p=0,147$). Üç (% 9,4) hasta eklem ağrısı şikayeti ile başvurdu ve diğer gruplar ile aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,219$). Bir (% 3,1) hastada solunum sıkıntısı tespit edildi ($p=0,270$) (Tablo 34).

Tablo 34: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların başvuru şikayetleri

Şikayet	n (%)	P değeri
Solukluk	13 (% 40,6)	0,374
İştahsızlık	14 (% 43,8)	$p<0.05$
Ateş	8 (% 25,0)	0,314
Çabuk yorulma	3 (% 9,4)	0,147
Eklem ağrısı	3 (% 9,4)	0,219
Solunum sıkıntısı	1 (% 3,1)	0,270

Hastaların başvuru anındaki yapılan fizik muayene ve vital bulguları değerlendirildi. 15 (% 49,9) hastanın taşikardisi mevcut olup bu bulgu diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,714$). Dokuz (% 28,1) hastada mezokardiyak odakta üfürüm vardı. Diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında fark izlenmedi ($p=0,221$). Takipnesi olan beş (% 15,6) hasta vardı. Takipne açısından diğer anemi grupları ile karşılaştırılma yapıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,288$). Hipotansiyonu olan altı (% 18,8) hasta vardı. Diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında fark izlenmedi ($p=0,136$). 14 (% 43,8) hastada hepatomegali vardı. Diğer anemi grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$). 12 (% 16,9) hastada splenomegali vardı. Diğer anemi grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p<0.05$) (Tablo 35).

Tablo 35: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların başvuru FM ve vital bulguları

Fizik muayene-vital bulgu	n (%)	P değeri
Taşikardi	15 (% 49,9)	0,714
Mezokardiyak odakta üfürüm	9 (% 28,1)	0,221
Takipne	5 (% 15,6)	0,288
Hipotansiyon	6 (% 18,8)	0,136
Hepatomegali	14 (% 43,8)	p < 0.05*
Splenomegali	21 (% 10,1)	p < 0.05*

Hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildi. Ortalama hemoglobin değeri 5,79±1,2 (2,86-7,55) g/dL olarak bulundu. Hematokrit ortalama değeri % 17,06±3,9 (9,45-23,09) olarak bulundu. MCV ortalama değeri 82,65±6,2 (73,6-98,19) fL olarak bulundu. Ortalama MCHC değeri 33,8±1,9 (30,0-37,7) gr/dl olarak bulundu. RDW (eritrosit dağılım genişliği) değeri ortalama 16,13±3,17 (10,17-21,80) şeklinde tespit edildi. Lökosit sayısı ortancası 24,6 [1,21-133,0]/mm³, lökopenisi olan sekiz (% 25,0) ve lökositozu olan 14 (% 43,6) hasta mevcuttu. Trombosit sayısı ortancası 86,05 [3,10-302,4]x10³/mm³ olarak bulundu. Hastalar ortalama trombosit değerine göre karşılaştırıldıklarında; 24 (% 75,0)'ünde trombositopeni mevcuttu. TDBK 108,2 [10-250] µg/dL, Serum demiri ortancası 158,3 [34-483] µg/dL, Ferritin ortancası 429 [39-1854] ng/mL olarak tespit edildi. Bakılan B12 ortanca değeri 338,9 [30-1016] pg/mL bulundu (Tablo 36).

Tablo 36: Akut lösemiye bağlı anemisi gelişen hastaların laboratuvar değerleri

Hematolojik parametre	Ortalama $\pm$ SD Dağılımı
Hemoglobin (g/dL)	5,79 $\pm$ 1,2 (2,86-7,55)
Hematokrit (%)	17,06 $\pm$ 3,9 (9,45-23,09)
MCV (fL)	82,65 $\pm$ 6,2 (73,6-98,19)
MCHC (gr/dl)	33,8 $\pm$ 1,9 (30,0-37,7)
RDW (%)	16,13 $\pm$ 3,17 (10,17-21,80)
Hematolojik parametre	Ortanca [min-max]
WBC (/ μ L)	24,6 [1,21-133,0]/
Trombosit sayısı (/mm ³)	86,05 [3,10-302,4]
Serum demiri (μ g/dL)	158,3 [34-483]
TDBK (μ g/dL)	108,2 [10-250]
Ferritin (ng/mL)	429 [39-1854]
B12 vitamini (pg/mL)	338,9 [30-1016]

4.4. Hemolitik Anemili Olguların Değerlendirilmesi

Hemolitik anemi tanısı alan toplam 81 (% 18,5) hasta tespit edildi. Bu hastaların 44 (% 54,3)'ü β talasemi, 15 (% 18,5)'i hereditör sferositoz, 14 (% 17,3)'ü orak hücreli anemi, yedisi (% 8,6) otoimmün hemolitik anemi ve bir hasta (% 1,2) G6PDH eksikliği tanısı almıştı (Tablo 37).

Tablo 37: Hemolitik anemili olguların tanı dağılımı

Tanı	n %
β talasemi	44 (% 54,3)
Hereditör sferositoz	15 (% 18,5)
Orak hücreli anemi	14 (% 17,3)
Otoimmün hemolitik anemi	7 (% 8,6)
G6PDH eksikliği	1 (% 1,3)

Yaşları 1-24 ay arasında olan 54 (% 66,7), 24-48 ay arasında olan 18 (% 22,2) ve 49-210 ay arasında olan dokuz (% 11,1) hasta vardı. Hastaların 43 (% 53,1)'ü erkek ve 38 (% 46,9)'i kızdı. Hemolitik anemili olgular değerlendirildiğinde erkek

cinsiyet ve 1-24 ay arasındaki hastalar daha fazla oranda bulundu. Hastaların 32 (% 39,5)'si kent merkezlerinden, 49 (% 60,5)'u kırsal kesimden gelmekteydi. Kırsal kesimden gelen hastalar daha fazlaydı (Tablo 38).

Tablo 38: Hemolitik anemili hastaların demografik özellikleri

Yaş grubu (n%)	1-24 Ay	54 (% 66,7)
	25-48 Ay	18 (% 22,2)
	49-210 Ay	9 (% 11,1)
Cinsiyet (n%)	Erkek	43 (% 53,1)
	Kız	38 (% 46,9)
Geldiği merkez	Kent merkezleri	32 (% 39,5)
	Kırsal kesim	49 (% 60,5)
Toplam		81 (% 100)

Hemolitik anemi tanısı alan hastalar, hastaneye başvuru şikayetleri açısından değerlendirildi. 50 (% 61,7) hastada solukluk mevcut olup diğer anemik hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,279$). 10 (% 12,3) hastada iştahsızlık şikayeti vardı. Diğer hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,511$). Dokuz (% 11,1) hastanın cilt renginde sararma şikayeti vardı. Diğer hastalar ile karşılaştırıldı, anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Dördünde (% 4,9) göğüs ağrısı şikayeti vardı. Diğer hastalar ile karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunmadı ($p=0,203$). Yedisinde (% 8,6) huzursuzluk ve emme güçlüğü şikayeti vardı. Diğer hastalar ile karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunmadı ($p=0,353$).

10 (% 12,3) hastada ateş şikayeti vardı. Diğer hastalar ile karşılaştırıldı, anlamlı fark bulunmadı ($p=0,227$). Dört (% 4,9) hastada solunum sıkıntısı tespit edildi ($p=0,293$) (Tablo 39).

Tablo 39: Hemolitik anemili hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

Şikayet	n (%)	P değeri
Solukluk	50 (% 61,7)	0,279
İştahsızlık	10 (% 12,3)	0,511
Ateş	10 (% 12,3)	0,227
Cilt renginde sararma	9 (% 11,1)	p<0,05
Huzursuzluk/emme güçlüğü	7 (% 8,6)	0,353
Göğüs ağrısı	4 (% 4,9)	0,203
Solunum sıkıntısı	4 (% 4,9)	0,293

Hastaların başvuru anındaki yapılan fizik muayene ve vital bulguları değerlendirildi. 56 (% 69,1) hastanın taşikardisi mevcut olup bu bulgu diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi (p=0,072). 46 (% 56,8) hastada mezokardiyak odakta üfürüm vardı. Diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında fark izlenmedi (p=0,061). Takipnesi olan 15 (% 18,5) hasta vardı. Takipne açısından diğer anemi grupları ile karşılaştırılma yapıldığında anlamlı fark izlenmedi (p=0,288). Hipotansiyonu olan altı (% 7,4) hasta vardı (p=0,443). 29 (% 35,8) hastada hepatomegali vardı. Diğer anemi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi (p<0.05). 25 (% 30,9) hastada splenomegali vardı. Diğer anemi grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi (p<0.05) (Tablo 40).

Tablo 40: Hemolitik anemili hastaların başvuru FM ve vital bulguları

Fizik muayene-vital bulgu	n (%)	P değeri
Taşikardi	56 (% 69,1)	0,072
Mezokardiyak odakta üfürüm	9 (% 28,1)	0,061
Takipne	15 (% 18,5)	0,288
Hipotansiyon	6 (% 18,8)	0,443
Hepatomegali	14 (% 43,8)	p < 0.05*
Splenomegali	21 (% 10,1)	p < 0.05*

Hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildi. Ortalama hemoglobin değeri 5,69±1,03 (3,14-7,79) g/dL olarak bulundu. Hematokrit ortalama değeri %

17,19±3,5 (8,82-24,5) olarak bulundu(tablo28). MCV ortalama değeri 74,1±9,5 (55,4-102,0) fL olarak bulundu. Ortalama MCHC değeri 33,6±3,5 (25,4-40,9) gr/dl olarak bulundu. RDW (eritrosit dağılım genişliği) değeri ortalama 24,34±6,13 (12,94-38,5) şeklinde tespit edildi. Lökosit sayısı ortancası 15,4 [4,53-57,0]/mm³, Trombosit sayısı ortancası 305,2 [78,6-858]x10³/mm³ olarak bulundu. TDBK 148,1 [10-352] µg/dL, Serum demiri ortancası 131,9 [43-387] µg/dL, Ferritin ortancası 453,9 [15-2804] ng/mL olarak tespit edildi(Tablo 41).

Tablo 41: Hemolitik anemili hastaların laboratuvar değerleri

Hematolojik parametre	Ortalama ± SD Dağılımı
Hemoglobin (g/dL)	5,69±1,03 (3,1-7,79)
Hematokrit (%)	17,19±3,5 (8,8-24,5)
MCV (fL)	74,1±9,5 (55,4-102,0)
MCHC (gr/dl)	33,6±3,5 (25,4-40,9)
RDW (%)	24,34±6,13 (12,9-38,5)
Hematolojik parametre	Ortanca [min-max]
WBC (/µL)	15,4 [4,53-57,0]
Trombosit sayısı (x/mm ³)	305,2 [78,6-858]
Serum demiri (µg/dL)	131,9 [43-387]
TDBK (µg/dL)	148,1 [10-352]
Ferritin (ng/mL)	453,9 [15-2804]

4.5. Kanamalı Olguların Değerlendirilmesi

Derin anemi nedeniyle yatırılan hastalardan kanaması olan toplam 29 (% 6,6) hasta tespit edildi. Kanamalı olguların sekizi (% 27,6) erkek, 21 (% 74,2)'i kızdı. Sekiz (% 27,6) hasta 1-24 ay, beş (% 17,2) hasta 25-48 ay ve 16 (% 55,2) hasta 49-210 ay arasında bulundu. Yaşları 49-210 ay arasında olan hastalar daha fazla idi. Derin anemisi olan kanamalı hastaların şikayetleri incelendiğinde 16 (% 55,4)'sında çabuk yorulma, dokuzunda (% 31,0) ciltte solukluk, ikisinde (% 6,8) gelişme geriliği ve ikisinde (% 6,8) de karın ağrısı şikayeti mevcuttu.

15 (% 51,7) hastada taşikardi, dokuz (% 31,0) hastada hipotansiyon, sekiz (% 27,6) hastada mezokardiyak odakta üfürüm ve beş (% 17,2) hastada takipne

mevcuttu. 29 hastanın 13 (% 44,8)'ünde burun kanaması, sekizinde (% 27,6) anormal uterin kanama, sekizinde (% 27,6) gastrointestinal sistemde kanama saptandı. Hastaların bakılan koagülasyon değerleri normal bulundu (Tablo 42).

Tablo 42: Hastaların kanama yerine göre dağılımı

Kanama yeri	n (%)
Burun kanaması	13 (% 44,8)
Anormal uterin kanama	8 (% 27,6)
Gastrointestinal sistem kanama	8 (% 27,6)
Total	29 (% 100)

Olguların hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde; Ortalama hemoglobin değeri; $5,5 \pm 1,25$ (2,27-7,38) g/dL olarak bulundu. Ortalama hematokrit değeri % $18,7 \pm 4,95$ (6,8-26,8) olarak bulundu. MCV değeri; ortalama $73,0 \pm 15,5$ (48,6-107,9) fL olarak bulundu. RDW ortalama değeri % $18,7 \pm 5,45$ (10,3-36,9) olarak bulundu. Lökosit sayısı; ortancası 14000 [1550-133000]/mm³, Trombosit sayısı; ortancası 257 [3,1-842]/mm³ idi (Tablo 43).

Tablo 43: Kanamalı olguların laboratuvar ortalama değerleri

Hematolojik parametre	Ortalama $\pm$ SD Dağılımı
Hemoglobin (g/dL)	$5,5 \pm 1,25$ (2,27-7,38)
Hematokrit (%)	$18,7 \pm 4,95$ (6,8-26,8)
MCV (fL)	$73,0 \pm 15,5$ (48,6-107,9)
RDW	$18,7 \pm 5,45$ (10,3-36,9)
Hematolojik parametre	Ortanca [çeyrekler arası genişlik]
WBC (/μL)	14000 [1550-133000]
Trombosit sayısı (/mm ³)	257 [3,1-842]

Kanamalı hastaların etiyolojisini belirlemek için yapılan tetkikler sonucunda; 17 (% 58,6) hastada demir eksikliği anemisi, üç (% 10,3) hastada aplastik anemi, üç (% 10,3) hastada lösemi, iki (% 6,9) hastada B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi, iki (% 6,9) hastada hemolitik anemi, iki (% 6,9) hastada demir eksikliği ve B12 eksikliğinin beraber görüldüğü nutrisyonel anemi tespit edildi (Tablo 44).

Tablo 44: Kanamalı hastalarda etiyolojik nedenler

Tanı	N (%)
Demir eksikliği anemisi	17 (% 58,6)
Aplastik anemi	3 (% 10,3)
Lösemi	3 (% 10,3)
B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi	2 (% 6,9)
Hemolitik anemi	2 (% 6,9)
Demir eksikliği ve B12 eksikliği anemisi	2 (% 6,9)
Total	29 (% 100)

4.6. Bisitopenisi Olan Olguların Değerlendirilmesi

Bisitopenisi olan toplam 73 (% 16,7) hasta tespit edildi. Olguların 33 (% 45,2)'ü erkek, 40 (% 54,8)'i kızdı. 25 (% 34,2) hasta 1-24 ay, 24 (% 32,9) hasta 25-48 ay ve 24 (% 32,9) hasta 49-210 ay arasında bulundu (Tablo 45).

Tablo 45: Bisitopenisi olan olguların demografik özellikleri

Yaş grubu (n%)	1-24 Ay	25 (% 34,2)
	25-48 Ay	24 (% 32,9)
	49-210 Ay	24 (% 32,9)
Cinsiyet (n%)	Erkek	33 (% 45,2)
	Kız	40 (% 54,8)
Toplam		73 (% 100)

Derin anemisi olan bisitopenili hastaların şikayetleri incelendiğinde; 35 (% 47,9) hastada ciltte solukluk, 16 (% 21,9) hastada iştahsızlık, dokuz (% 12,3) hastada çabuk yorulma, altı (% 8,3) hastada kusma, dört (% 5,5) hastada karın ağrısı ve üç (% 4,1) hastada de eklem ağrısı şikayeti mevcuttu (Tablo 46).

44 (% 60,3) hastada taşikardi, 30 (% 41,1) hastada mezokardiyak odakta üfürüm, 14 (% 19,2) hastada takipne ve sekiz (% 11,0) hastada hipotansiyon vardı (Tablo 46).

Tablo 46: Bisitopenili olguların Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu incelemesi

Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu	n (%)
Solukluk	35 (% 47,9)
İştahsızlık	16 (% 21,9)
Çabuk yorulma	9 (% 12,3)
Kusma	6 (% 8,3)
Karın ağrısı	4 (% 5,5)
Eklem ağrısı	3 (% 4,1)
Taşikardi	44 (% 60,3)
Mezokardiyak odakta üfürüm	30 (% 41,1)
Takipne	14 (% 19,2)
Hipotansiyon	8 (% 11,0)

Bisitopenisi olan 73 hastanın 44 (% 60,3)'ünde anemiye trombositopeni, 29 (% 39,7)'unda ise anemiye lökopeni eşlik etmekte idi.

Olguların hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Ortalama hemoglobin değeri; $5,6 \pm 1,32$ (2,27-7,38) g/dL olarak bulundu. Ortalama Hematokrit değeri % $16,3 \pm 4,43$ (6,8-24,2) olarak bulundu. MCV değeri; ortalama $92,6 \pm 13,0$ (57,12-108,0) fL olarak bulundu. RDW ortalama değeri % $18,0 \pm 4,7$ (12,5-33,3) olarak bulundu. Lökosit sayısı; ortancası 2950 [1190-4000]/mm³, Trombosit sayısı; ortancası 60,8 [8,8-130]/mm³ idi (Tablo 47).

Tablo 47: Bisitopenik olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri

Hematolojik parametre	Ortalama $\pm$ SD Dağılımı
Hemoglobin (g/dL)	$5,3 \pm 1,16$ (2,07-7,55)
Hematokrit (%)	$17,1 \pm 4,6$ (6,7-26,1)
MCV (fL)	$78,0 \pm 15,9$ (47,4-111,0)
RDW (%)	$21,0 \pm 7,2$ (10,17-39,5)
Hematolojik parametre	Ortanca [çeyrekler arası genişlik]
WBC (/µL)	14270 [1670-133000]
Trombosit sayısı (/mm ³)	147,4 [3,1-685,3]

Bisitopenisi olan 27 (% 37) hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. 24 (% 28,8) hastanın kemik iliği incelemesinde tek seri hücre hakimiyeti olup akut lösemi lehine değerlendirildi. Bir (% 1,4) hastanın kemik iliği aselüler olup aplastik anemi ile uyumlu idi. Bir (% 1,4) hastanın kemik iliği inceleme sonucunda eritroid seri artışı izlendi ve nutrisyonel anemi lehine yorumlandı. Bir (% 1,4) hastanın kemik iliği aspirasyonu incelemesinde diseritropoetik anemi lehine değişiklikler izlendi.

Hastalar tanılarına göre incelendiğinde; 45 (% 68) hasta nutrisyonel anemi (B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi ve demir eksikliği anemisi), 24 (% 32,9) hasta lösemi, bir (% 1,4) hasta aplastik anemi, bir (% 1,4) hasta β talasemi, bir (% 1,4) hasta hereditör sferositoz ve bir (% 1,4) hasta diseritropoetik anemi idi (Tablo 48).

Tablo 48: Bisitopenili hastalarda anemi etyolojisi

Nutrisyonel anemi	45 (% 68)
Akut lösemi	24 (% 32,9)
Aplastik anemi	1 (% 1,4)
B talasemi	1 (% 1,4)
Hereditör sferositoz	1 (% 1,4)
Diseritropoetik anemi	1 (% 1,4)
Total	73 (% 100)

4.7. Pansitopenisi Olan Olguların Değerlendirilmesi

Pansitopenisi olan toplam 19 (% 4,3) hasta tespit edildi. Olguların altısı (% 31,6) erkek, 13 (% 68,4)'ü kızdı. Dört (% 21,1) hasta 1-24 ay, dört (% 21,1) hasta 25-48 ay ve 11 (% 57,8) hasta 49-210 ay arasında bulundu (Tablo 49).

Tablo 49: Pansitopenisi olan olguların demografik özellikleri

Yaş grubu (n%)	1-24 Ay	4 (% 21,1)
	25-48 Ay	4 (% 21,1)
	49-210 Ay	11 (% 57,8)
Cinsiyet (n%)	Erkek	6 (% 31,6)
	Kız	13 (% 68,4)
Toplam		19 (% 100)

Derin anemisi olan pansitopenili hastaların şikayetleri incelendiğinde; altı (% 31,6) hastada ciltte solukluk, beş (% 26,3) hastada iştahsızlık, dört (% 21,1) hastada çabuk yorulma, üç (% 15,8) hastada kusma ve bir (% 5,3) hastada eklem ağrısı şikayeti mevcuttu. Sekiz (% 42,1) hastada taşikardi, beş (% 26,3) hastada mezokardiyak odakta üfürüm, dört (% 21,1) hastada takipne ve iki (% 10,5) hastada hipotansiyon vardı (Tablo 50).

Tablo 50: Pansitopenili olguların Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu incelemesi

Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu	n (%)
Solukluk	6 (% 31,6)
İştahsızlık	5 (% 26,3)
Çabuk yorulma	4 (% 21,1)
Kusma	3 (% 15,8)
Eklem ağrısı	1 (% 5,3)
Taşikardi	8 (% 42,1)
Mezokardiyak odakta üfürüm	5 (% 26,3)
Takipne	4 (% 21,1)
Hipotansiyon	2 (% 10,5)

Olguların hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Ortalama hemoglobin değeri; $5,6 \pm 1,32$ (2,27-7,38) g/dL olarak bulundu. Ortalama Hematokrit değeri % $16,3 \pm 4,43$ (6,8-24,2) olarak bulundu. MCV değeri; ortalama $92,6 \pm 13,0$ (57,12-108,0) fL olarak bulundu. RDW ortalama değeri % $18,0 \pm 4,7$ (12,5-33,3) olarak bulundu. Lökosit sayısı; ortancası 2950 [1190-4000]/mm³, Trombosit sayısı; ortancası 60,8 [8,8-130]/mm³ idi (Tablo 51).

Tablo 51: Pansitopenik olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri

Hematolojik parametre	Ortalama $\pm$ SD Dağılımı
Hemoglobin (g/dL)	5,6 $\pm$ 1,32 (2,27-7,38)
Hematokrit (%)	16,3 $\pm$ 4,43 (6,8-24,2)
MCV (fL)	92,6 $\pm$ 13,0 (57,12-108,0)
RDW (%)	18,0 $\pm$ 4,7 (12,5-33,3)
Hematolojik parametre	Ortanca [çeyrekler arası genişlik]
WBC (/ μ L)	2950 [1190-4000]
Trombosit sayısı (/mm ³)	60,8 [8,8-130]

Pansitopenisi olan 12 (% 63,8) hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Altı (% 31,6) hastanın kemik iliği aselüler olup aplastik anemi ile uyumlu idi. Dört (% 21,1) hastanın kemik iliği incelemesinde tek seri hücre hakimiyeti olup akut lösemi lehine değerlendirildi. İki (% 10,5) hastanın kemik iliği inceleme sonucunda eritroid seri artışı izlendi ve nutrisyonel anemi lehine yorumlandı.

Pansitopenik hastalar tanılarına göre incelendi. Sekiz (% 42,1) hasta B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi, altı (% 31,6) hasta aplastik anemi, dört (% 21,1) hasta lösemi ve bir (% 5,3) hasta demir eksikliği anemisi tanısı almıştı. (Tablo 52).

Tablo 52: Pansitopenili hastaların tanılarına göre dağılımı

Tanı	n(%)
B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi	8 (% 42,1)
Aplastik anemi	6 (% 31,6)
Akut lösemi	4 (% 21,1)
Demir eksikliği anemisi	1 (% 0,3)
Total	19 (% 100)

4.8. Kemik İliği Aspirasyonu Yapılan Olguların Değerlendirilmesi

437 olgudan kemik iliği aspirasyonu yapılan olgu sayısı 53 (% 12,2) idi. Bu olguların 28 (% 52,8)'i erkek, 25 (% 47,2)'i kızdı. 10 (% 18,9) hasta 1-24 ay, 26 (% 49,1) hasta 25-48 ay ve 17 (% 32,1) hasta 49-210 ay arasında idi (Tablo 53).

Tablo 53: Kİ yapılan olguların demografik özellikleri

Yaş grubu (n%)	1-24 Ay	10 (% 18,9)
	25-48 Ay	26 (% 49,1)
	49-210 Ay	17 (% 32,1)
Cinsiyet (n%)	Erkek	28 (% 52,8)
	Kız	25 (% 47,2)
Toplam		53 (% 100)

Hastaların şikayetleri incelendiğinde; 20 (% 37,7) hastada ciltte solukluk, 16 (% 30,2) hastada iştahsızlık, sekiz (% 15,1) hastada çabuk yorulma, altı (% 11,3) hastada kusma ve üç (% 5,7) hastada da eklem ağrısı şikayeti mevcuttu (Tablo 59).

26 (% 49,1) hastada taşikardi, 13 (% 24,5) hastada mezokardiyak odakta üfürüm, yedi (% 13,2) hastada hipotansiyon ve yedi (% 13,2) hastada takipne mevcuttu. Ayrıca 20 (% 37,7) hastada hepatomegali ve 19 (% 35,8) hastada splenomegali mevcuttu (Tablo 54).

Tablo 54: Kİ yapılan olguların Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu incelemesi

Şikayet/Fizik muayene/Vital bulgu	n (%)
Solukluk	20 (% 37,7)
İştahsızlık	16 (% 30,2)
Çabuk yorulma	8 (% 15,1)
Kusma	6 (% 11,3)
Eklem ağrısı	3 (% 5,7)
Taşikardi	26 (% 49,1)
Mezokardiyak odakta üfürüm	13 (% 24,5)
Takipne	7 (% 13,2)
Hepatomegali	20 (% 37,7)
Splenomegali	19 (% 35,8)

Olguların hematolojik parametre ortalamaları değerlendirildiğinde; Ortalama hemoglobin değeri; $5,6 \pm 1,32$ (2,2-7,68) g/dL olarak bulundu. Ortalama Hematokrit değeri $16,8 \pm 4,29$ (6,71-24,2) olarak bulundu. MCV değeri; ortalama $83,7 \pm 9,85$ (57,12-108,0) fL olarak bulundu. RDW ortalama değeri $17,0 \pm 3,99$ (9,97-31,60)

olarak bulundu. Lökosit sayısı; ortancası 17550 [1210-133000]/mm³, Trombosit sayısı; ortancası 124,7 [3,1-595,0]/mm³ idi (Tablo 55).

Tablo 55: Kİ yapılan olguların hematolojik laboratuvar ortalama değerleri

Hematolojik parametre	Ortalama $\pm$ SD Dağılımı
Hemoglobin (g/dL)	5,6 $\pm$ 1,32 (2,2-7,68)
Hematokrit (%)	16,8 $\pm$ 4,29 (6,71-24,2)
MCV (fL)	83,7 $\pm$ 9,85 (57,12-108,0)
RDW (%)	17,0 $\pm$ 3,99 (9,97-31,60)
Hematolojik parametre	Ortanca [çeyrekler arası genişlik]
WBC (/ μ L)	17550 [1210-133000]
Trombosit sayısı (/mm ³)	124,7 [3,1-595,0]

Kemik iliği aspirasyonu yapılan 53 (% 12,2) hastanın sonuçları sırası ile şöyle idi. 32 (% 60,3)'sinin kemik iliği aspirasyonu incelemesinde tek seri hücre hakimiyeti olup akut lösemi lehine değerlendirildi. Yedisinin (% 13,2) kemik iliği aspirasyonu incelemesinde; kemik iliği aselüler olup aplastik anemi ile uyumlu idi. Yedisinin (% 13,2) kemik iliği aspirasyonu inceleme sonucunda eritroid seri artışı izlendi ve nutrisyonel anemi (demir eksikliği+B12 vitamin eksikliği) lehine yorumlandı. Üçünün (% 5,7) kemik iliği aspirasyonu incelemesinde diseritropoetik anemi lehine değişiklikler izlendi. Üç hastada (% 5,7) kemik iliği aspirasyonu incelemesinde enfeksiyona sekonder değişiklikler izlendi. Bir (% 1,9) hasta da çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi tanısı aldı. (Tablo 56).

Tablo 56: Kemik iliği yapılan olguların tanılarına göre dağılımı

Tanı	n (%)
Akut lösemi	32 (% 60,3)
Aplastik anemi	7 (% 13,2)
Nutrisyonel anemi	7 (% 13,2)
Diseritropoetik anemi	3 (% 5,7)
Enfeksiyona sekonder gelişen anemi	3 (% 5,7)
Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi	1 (% 1,9)
Toplam	53 (% 100)

5. TARTIŞMA

Anemi; Hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerlerinin cinsiyete ve yaşa göre tespit edilen ortalama değerlerin 2 SD altında olmasıdır (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu tanımlamaya göre derin anemi sınırı; 6 ay- 5 yaş arasındaki çocuklarda 7gr/dL, 5-18 yaş arasındaki çocuklarda 8 gr/dL'dir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2011 yılında derin anemiye yönelik yapmış olduğu çalışma sonucunda belirlenen değerler, bizim çalışmamızda cutoff değeri olarak alındı (22).

Derin anemi; dünya genelinde gözlenen bir önemli sağlık problemidir. Derin anemi; Gelişme çağındaki çocuklarda sık gözlenmekle birlikte, morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklar arasında önemli bir yere sahiptir (7). Görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Gelişmemiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon, malnütrisyon, maddi gelirin yetersiz olması, sağlık hizmetlerinden yeterince faydalanamamak, çeşitli kazalara maruziyet gibi nedenler sıklıkla görülürken gelişmiş ülkelerde ise hematolojik hastalıklar ve kazalar ön plana çıkmaktadır (7).

Dicko ve ark.ları 2004 yılında Afrika'nın Mali bölgesinde, yaşları 6 ay ile 20 yaş arasında değişen 398 hasta ile yapmışlardı (97). Çalışmalarında orta ve ağır düzeyde anemisi olan tüm hastalar 3,2 yaş altında tespit edilmişti. Yapılan çalışma sonucunda Afrika'da malarya enfeksiyonunun, derin anemiye neden olan başlıca etkenlerden olduğu gösterilmişti (97). Çalışmalarının sonucunda, malarya enfeksiyonu tedavi edildiğinde derin anemili çocuklarda derin anemi insidansının azaldığı gösterilmişti. Ayrıca malarya enfeksiyonunu kontrol altına almanın önemi vurgulanmıştı (97).

Uria ve ark.ları 2014 yılında Hindistan'da yaptıkları çalışmada 69440 erişkin ve çocuk hastayı incelemiştir (98). Çalışmadaki çocuk hastalar incelendiğinde hemoglobin konsantrasyonunun, 6-30 ay arasındaki çocuklarda en düşük oranda olduğu gözlenmiştir. Çalışmalarında WHO'nun belirlediği derin anemi kriterleri cutoff değeri olarak kullanılmıştı. Bu çalışmada hafif ve orta düzeydeki aneminin en sık 10 yaşın altındaki çocuklarda görüldüğü tespit edilmiştir. Erkek ve kız çocukların, prepubertal dönemdeki hemoglobin düzeyleri hızlı bir şekilde yükselme

göstermiştir. Puberteden sonraki dönemde incelendiğinde kız çocuklarda anemi prevalansı artış göstermiştir. Erkek hastalarda da puberte döneminde aneminin pik yaptığı ve yaş arttıkça hafif, orta ve ağır anemi insidansının arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada 24 aydan küçük çocuklara demir desteğinin verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (98). Bu çalışmada mikrositer anemilerin özellikle demir eksikliği anemisinin sık görülmesi, demir eksikliği anemisinin, aneminin temel nedenlerinden biri olduğunu gösterilmiştir.

Kılıçaslan ve ark.ları 2014 yılında İstanbul'da Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde yatan hastalarla yaptıkları çalışmada, derin anemisi olan ($Hb < 7$ gr/dL) 28 olguyu değerlendirilmişti (99). Toplam 28 olgunun 15 (% 53,5)'i kız, 13 (% 46,5)'ü erkek idi. Olguların yaşları 4-18 yaş arasında olup ortalama 13.2 ± 4.6 yaş idi. Olguların 21 (% 75)'i adolesan yaş grubundaydı. Dokuz (% 42,8) hasta kanama ile başvurmuş, beş olguda üst gastrointestinal sistem kanaması, üç olguda menometroraji, bir olguda da epistaksis saptanmıştı. Derin demir eksikliği anemisi olan olguların tümünde belirgin cilt solukluğu ve halsizlik tespit edilmişti. Olguların 13 (% 46,4)'üne kan transfüzyon yapılmıştı. Çalışmalarında, adolesan yaş dönemi öncesi olan çocuklarda, kız ve erkek hastalar istatistiksel dağılım bakımından benzer bulunmakla beraber, adolesan yaş dönemindeki çocuklarda kız cinsiyetin baskın olduğu gösterilmişti. Çalışmalarında tespit ettikleri anemi nedenleri arasında nutrisyonel eksikliklerin ön planda olduğu görülmüştür. Çalışmalarının sonucunda, demir eksikliğine bağlı gelişen derin anemi, özellikle adolesan yaş grubundaki hastalarda görülmüş ve bu hastaların yarısından azında etyolojik nedenin kanama olduğu gösterilmişti (99).

Bizim çalışmamızda hastaların 243 (% 55,6)'ü 1-24 ay, 85 (% 19,5)'i 25-48 ay ve 109 (% 24,9)'u 49-210 ay arasında idi. Yaşları 1-24 ay arasında olan derin anemili hastalar daha fazla idi. Anemisi olan hastaların 237 (% 54,2)'si erkek ve 200 (% 45,8)'ü kızdı. Erkek hasta sayısı kızlara oranla daha fazlaydı. Çalışmamızda demir eksikliğine bağlı gelişen anemi çoğunlukta idi. Hastaların 208 (% 47,6)'inde demir eksikliği anemisi vardı. Bu hastaların 103 (% 49,5)'ünün yaşı 1-24 ay arasında, 39 (% 18,8)'unun yaşı 24-48 ay arasında, 66 (% 31,7)'sının yaşı 49-210 ay arasında bulundu. 115 (% 55,3) erkek ve 93 (% 44,7) kız hasta vardı. Tanı olarak en sık demir eksikliği, cinsiyet olarak erkek hastalar ve yaş grubu olarak 1-24 ay

arasındaki hastalar daha fazlaydı. 61 (% 14,0) hastada megaloblastik anemi ve 42 (% 9,6) hastada demir eksikliği anemisi ve megaloblastik aneminin birlikte görüldüğü nutrisyonel anemi saptadı.

Bizim çalışmamızla Dicko'nun çalışması karşılaştırıldığında hastaların yaş gruplarının sıklığı benzerlik göstermekte idi. Ancak etiyolojik nedenler farklı idi. Bizim çalışmamızda nutrisyonel eksiklikler ön planda iken Dicko'nun çalışmasında malaryal enfeksiyonlar ön planda idi. Uria'nın yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında hastaların yaş gruplarının sıklığı ve en sık tespit edilen tanı benzerlik göstermekte idi. Kılıçaslan ve ark. larının yaptıkları çalışma ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında yaş grupları arasından farklılık bulunmaktaydı. Bizim çalışmamızda 1-24 ay aralığındaki hastalar ve erkek hastalar daha fazla iken, Kılıçaslan'ın yaptığı çalışmada adolesan yaş grubundaki hastalar çoğunlukta idi. Bu nedenle iki çalışmada da demir eksikliğine bağlı gelişen derin anemi ön planda iken hastalarımızın etiyolojisinde kanama ön planda saptanmadı. Demir eksikliğinin nutrisyonel eksikliğe, sosyoekonomik durumun kötü olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Derin anemiye bağlı gelişen klinik bulgu ve belirtiler; aneminin nedenine, meydana gelme süresine, eşlik eden hastalık varlığına göre değişim göstermektedir. Daha uzun sürede gelişen derin anemi, kompensasyon mekanizmaları nedeniyle daha iyi tolere edilirken; akut gelişen anemi hayati risklere neden olabilir. Kompensasyon mekanizmaları ile kardiyak debi korunmaya çalışılır. Bu nedenle taşikardi, anemilerin ilk bulgusudur. Çocuklarda anemi kompanse edilmişse çocuk günlük aktivitelerini yapabilir, canlı ve aktiftir. Anemi kompanse edilemezse beslenme güçlüğü, dolaşım bozukluğu, solunum yetersizliği, bilinç değişikliği gibi belirti ve bulgular gözlenir. Ölümle sonuçlanır (100).

Kılıçaslan ve ark.ları yaptıkları çalışmada, başvuru sırasında hastaların % 46.4'sında sistolik üfürüm ve % 14.3'ünde taşikardi olduğunu belirlemişti (99) Çalışmalarında dokuz kanamalı hasta olmasına rağmen hiçbirinde hipotansiyon tespit edilmemişti. İşleyen ve ark. ları 34 olgu ile yaptıkları çalışmada 21 hastada (% 61,7) taşikardi, 14 hastada (% 41,1) mezokardiyak odakta sistolik üfürüm saptamıştı (101). Ertuğrul ve ark.ları 2016 yılında Samsun'da yaptıkları çalışmada derin anemisi olan 80 hastayı incelemişti (102). Çalışmadaki hastaların başvuru anındaki muayenesinde taşikardi ve takipne (sırasıyla % 40 ve % 32,5) tespit edilmişti. Hastaların %

33,8'inde kardiyak üfürüm ve % 10'unda hipotansiyon geliştiği görülmüştü. Bizim çalışmamızda, başvuru sırasında en sık saptanan bulgular taşikardi ve sistolik üfürüm (sırası ile % 61,1 ve % 37,9) idi. Taşikardisi olan hastaların % 46,1'i demir eksikliği anemisi ve % 21'i hemolitik anemi iken, takipnesi olan hastaların % 37,9'unda demir eksikliği anemisi, % 22,7'sinde hemolitik anemi mevcuttu. Sistolik üfürümü olan hastaların % 42,7'si demir eksikliği anemisi idi. Hipotansiyonu olan 37 (% 8,5) hasta vardı. Hipotansif olan hastaların % 43,2'sinde demir eksikliği anemisi mevcuttu. Yapılan çalışmalardaki hastalarda başvuru anında ön plana çıkan bulgular; sistolik üfürüm, taşikardi, takipne ve daha az sıklıkta gözlenen hipotansiyondur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Erdentug ve ark.ları Türkiye genelinde yaptıkları çalışmada, en sık görülen kan gruplarını A Rh (+) ve O Rh (+) olarak bildirilmiştir (103). Temiz ve ark.ları Diyarbakır'da yaptıkları çalışmada, en sık görülen kan gruplarının sırası ile A Rh (+) ve O Rh (+) olduğu tespit edilmiştir (104). Bizim çalışmamızda en sık görülen kan grupları sırası ile A Rh (+) ve O Rh (+) idi. Bulduğumuz sonuçlar yapılan iki çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Ertuğrul ve ark.ları yaptıkları tez çalışmasında, hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerini; ortalama hemoglobin düzeyi $4,1 \pm 0,7$ gr/dL, ortalama hematokrit düzeyi % $12,4 \pm 2$ ve ortalama MCV düzeyi 81 ± 14 fL olarak bulmuşlardı (102). Çakmak ve ark.ları Düzce'de yaptıkları çalışmada, hastaların başvuru zamanındaki laboratuvar değerlerini; ortalama hemoglobin düzeyi $6,53 \pm 1,14$ gr/dL, hematokrit ortalama düzeyi % $22,6 \pm 7,8$ ve MCV ortalama değeri $71,4 \pm 16$ (23,7-112) fL bulmuşlardı (105). Kılıçaslan ve ark.ları yaptıkları çalışmada başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerini incelediğinde; ortalama hemoglobin değerini 5.59 ± 1.85 g/dL ve ortalama MCV değerini $68.76 \pm 16,4$ fL olarak bulmuşlardı (99).

Bizim yaptığımız çalışmada hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin düzeyi $5,56 \pm 1,06$ gr/dL, hematokrit düzeyi % $19,06 \pm 4,66$ ve ortalama MCV değeri $66,98 \pm 16,71$ fL idi. En düşük hemoglobin ve hematokrit değerleri sırası 2,07 gr/dl ve % 6,07 idi. Çalışmamızda tespit edilen ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri, Ertuğrul'un çalışmasındaki verilerden yüksek ve Çakmak'ın çalışmasındaki verilerden düşüktü. Kılıçaslan'ın yaptığı çalışmadaki verilerle benzerlik göstermekte

idi. Bu çalışmalar bize hastaların başvuru anındaki hematolojik parametrelerin değişken olabileceğini göstermektedir.

2013 yılında 107 ülkeden alınan verilerle dünya genelinde bir çalışma yapılmıştır. 2011 yılında yaşları 6-59 ay arasında değişen 273 milyon çocuk çalışmaya dahil edilmiştir (106). Bu çalışmadaki anemili hastalar değerlendirildiğinde WHO'nun belirlediği cutoff değerleri, referans değerler olarak kabul edilmiştir. Bu değerler; 5 yaşın altındaki çocuklar için derin anemi sınırı 7 g/dL, 5 yaş ve üzerindeki çocuklar için 8 g/dL'dir. 1995-2011 yılları arasında yapılan incelemede zihinsel ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilen derin anemi sıklığında azalma görülmüştür. Dünyadaki diğer ülkelerle kıyaslandığında Güney Asya ve Afrika'da görülen derin anemi ve anemi oranları daha fazlaydı. Dünya genelindeki çocuklarda derin anemi sıklığı (Afrika'nın merkezi, doğusu ve batısı çalışmaya dahil edilmezse) % 2,5 olarak bulunmuştur. Dünya genelindeki derin anemili çocuklar incelendiğinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık saptanan etiyolojik nedenin demir eksikliği anemisi idi. Tüm anemi nedenleri göz önüne alındığında demir eksikliği anemisi oranı % 55 iken, derin anemi tanısı alan hastalarda demir eksikliği anemisi oranı % 70 olarak saptanmıştır. Güney Asya, sub Sahran Afrika ve Akdeniz ülkelerinde orak hücreli anemi ve talasemi sendromları anemide önemli role sahiptir. Afrika'daki derin anemili çocuklar incelendiğinde malaria ve plasmodium falciparum enfeksiyonları dikkat çekmektedir. Bu enfeksiyonlara karşı önlemler alınması ile beraber anemi sıklığında azalma görülmüştür. Biz yaptığımız çalışmamızda; malaria, plasmodium falciparum, kancalı kurt gibi derin anemiye neden olan enfeksiyon etkenlerine rastlamadık. Orak hücreli anemi ve β talasemi, çalışmamızda tespit edilen anemi nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktaydı.

Şimşek ve ark.ları tarafından Erzurum ilinde yapılan bir çalışmada yaşları 6 ay-6 yaş arasında değişen 148 derin anemili olgu incelenmiştir (107). Bu olguların 77'si erkek, 71'i kız idi. Çalışmalarındaki 66 (% 44,5) hastada demir eksikliği anemisi, 46 (% 31) hastada enfeksiyon anemisi, 33 (% 22) hastada demir eksikliği anemisi ve enfeksiyon anemisi birlikteliği, iki (% 1,3) hastada β talasemi taşıyıcılığı olduğu saptanmıştı. Demir eksikliği anemisi olan hastalar incelendiğinde,

sosyoekonomik durum ile hemoglobin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştı.

Muoneke ve ark.ları 2010 yılında Nijerya’da hastaneye başvuru sırasında hemoglobin düzeyi <5 gr/dl olan 140 hastayı incelemiştir (108). Hastaları derin anemi nedenlerine göre sıraladıklarında; malarya 77 (% 55), sepsis 19 (% 13,6), orak hücreli anemi 13 (% 9,3), malnütrisyon/demir eksikliği 13 (% 9,3) olacak şekilde bulmuşlardır. İşleyen ve ark. ları yaptıkları çalışmada 20 (% 58,8) hastada demir eksikliği anemisi, dokuz (% 26,5) hastada megaloblastik anemi, üç (% 8,8) hastada hemolitik anemi, bir (% 2,9) hastada herediter sferositoz ve bir (% 2,9) hastada talasemi major olduğunu tespit etmiştir (101). Çakmak ve ark.ları yaptıkları çalışmasında 52 (% 43,7) hastada demir eksikliği anemisi, 29 (% 24,4) hastada kronik hastalık anemisi, 21 (% 17,6) hastada kanama, beş (% 4,2) hastada mikroanjiopatik hemolitik anemi, dört (% 3,3) hastada herediter sferositoz, iki (%1,6) hastada lösemi, iki (%1,7)’sinin çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi, bir (% 0,8) hastada talasemi major, bir (% 0,8) hastada sideroblastik anemi ve bir (% 0,8) hastada megaloblastik anemi olduğunu tespit etmişlerdi (105). Ertuğrul ve ark.ları derin anemisi olan 80 hastayı inceledikleri tez çalışmasında hastaların % 53,8’i kronik anemi, % 46,2’si akut anemi idi. Çalışmalarındaki derin anemi nedenleri sırasıyla, 25 (% 31,3) hematolojik malignite, 18 (% 22,5) nutrisyonel anemi, 17 (% 21,3) hemolitik anemi, 16 (% 20) kan kaybına bağlı anemi idi (102).

Patra ve ark.ları 2011 yılında Hindistan’da yaptıkları çalışmada derin anemisi olan 40 hastayı incelemiştir (109). Çalışmalarındaki hastaların yaş ortalaması $12 \pm 2,5$ yaş ve ortalama hemoglobin değeri $3,6 \pm 1,4$ gr/dL idi. Hastalar tanılarına göre değerlendirildiğinde % 42,5 megaloblastik anemi, % 27,5 aplastik anemi ve % 15 demir eksikliği anemisi saptanmıştı. Dünyada en sık gözlenen anemi şekli, demir eksikliği anemisi olsa bile megaloblastik anemi ve aplastik anemi gibi tanılarının atlanmaması gerektiği bu çalışmalarında vurgulanmıştır. Bu çalışmada derin anemiye neden olan etiyolojilerin farklı olabileceği görülmektedir. Çalışmalarında, hastaların dini ve sosyoekonomik nedenlerle yeteri kadar hayvansal protein almadığı ve buna bağlı olarak megaloblastik anemi sıklığında artış görüldüğü bildirilmiştir.

Calis ve ark.ları Afrika’da yaptıkları çalışmada yaşları 6 ila 60 ay arasında değişen 382 olguyu incelemiştir (110). Çalışmalarında malarya, HIV ve paraziter

enfeksiyonlara bağlı gelişen derin anemi insidansında artış tespit edilmiştir. Bakteriyeminin, derin anemi insidansını arttırdığı göstermişlerdir. Çalışmalarındaki malarya enfeksiyonu olan hastalara A vitamini takviyesi yapılmış ve A vitamininin anemi insidansını azalttığını göstermişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada 437 derin anemili hasta tespit edildi. 208 (% 47,6) hastada demir eksikliği anemisi vardı. En sık bulunan anemi idi. 61 (% 14,0) hastada megaloblastik anemi, 44 (% 10,0) hastada β talasemi, 42 (% 9,6) hastada demir eksikliği anemisinin ve megaloblastik aneminin birlikte görüldüğü nutrisyonel anemi, 28 (% 6,4) hastada akut lenfositik lösemi, 15 (% 3,4) hastada hereditör sferositoz, 14 (% 3,2) hastada orak hücreli anemi, yedi (% 1,6) hastada otoimmün hemolitik anemi, yedi (% 1,6) hastada aplastik anemi, beş (% 1,1) hastada enfeksiyona sekonder gelişen anemi, dört (% 0,9) hastada akut miyeloid lösemi, üç (% 0,7) hastada diseritropoetik anemi, bir (% 0,2) hastada çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi ve bir (% 0,2) hastada G6PD eksikliği tanısı mevcuttu.

Bizim çalışmamızda ve yukarıda bahsedilen birçok çalışmada derin aneminin en sık nedeninin demir eksikliğine bağlı gelişen anemi olduğu görülmektedir. Endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda sıklıkla rastlanan malaryal enfeksiyon, HIV, paraziter enfeksiyonlara bağlı gelişen anemiye çalışmamızda rastlanmadı.

Bu çalışmalar göz önüne alındığında derin aneminin etiyolojisi ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği anemisi, derin aneminin en sık nedeni olsa da megaloblastik anemi, aplastik anemi ve endemik bölgelerde HIV ve malaria enfeksiyonları gibi nedenler derin anemi etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Gelişmiş ülkelerde malignite ve kazalar daha fazla görülmektedir.

Demir eksikliği, özellikle gelişmekte olan ülkelere en sık görülen nutrisyonel eksikliktir. Demir eksikliğine bağlı gelişen anemi, bebeklik ve çocukluk döneminin en sık görülen kan hastalığıdır (111). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda demir eksikliği anemisi sıklığının % 30 ile % 78 arasında değiştiği görülmüştür (111). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da demir eksikliği sıklığı, 4 yaş altındaki çocuklarda % 48 oranında tespit edilmiştir (99).

Paoletti ve ark.ları 2014 yılında Amerika’da yaptıkları bir çalışmada, derin anemisi ve demir eksikliği anemisi olan, yaşları 6-36 ay arasında değişen 68 hastayı

incelenmiştir (112). Çalışmalarına; aşırı inek sütü tüketen, demirden fakir yiyeceklerle beslenen, demir depolarında boşalma ihtimali olan 15-36 aylar arasındaki hasta grubu dahil edilmiştir. Çalışmada derin anemi için belirlenen hemoglobin cutoff değeri 9 gr/dL altı olarak kabul edilmiştir. Mentzer indeksi 13 altında olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmalarında hemoglobin ortalama değeri 6 gr/dL, MCV ortalama değeri 54 fL olarak bulunmuştur. Yorgunluk, solukluk, iştahsızlık ve pika gibi semptomlar sıklık sırasıyla % 43, % 41, % 29 ve % 22 hastada tespit edilmiştir. Hastaların ortalama tanı yaşı 20 ay idi. Kız ve erkek cinsiyet eşit oranda saptanmıştır. Erkek cinsiyet, kentsel bölgede yaşamak, yoksulluk, ebeveynlerin eğitimsiz olması, düşük doğum ağırlığı, siyah ırk, 4 aylıktan küçük bebeklerin yeterince emzirilmemesi risk faktörü olarak belirtilmiştir. Çalışmada, hemoglobin düzeyi ile yaş grubu arasında anlamlı bağlantı olduğu, hemoglobin düzeyi ile günlük süt tüketimi ve ağırlık persantili arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada 15 ay ve üzerindeki süt çocuklarında gelişebilecek ağır demir eksikliğini atlamamak için gerekli önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Sandoval ve ark.ları 2002 yılında New York'ta yaptıkları çalışmada, 42 derin demir eksikliği anemisi olan hastayı incelenmiştir (113). Çalışmalarındaki hastaların yaşları 7-240 ay arasında idi. 12 erkek ve 30 kız hasta vardı. Hastaların 34'ü 1-24 ay, 4'ü 24-48 ay, 4'ü 48 ay üzerinde idi. 35 hastanın inek sütünden zengin diyet ile beslendiği belirlenmiştir. 38 hasta solukluk şikayeti ile kliniklerine başvurmuştu. Hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 4,6 gr/dL, ortalama MCV değeri 50,8 fL, ortalama trombosit sayıları $431/\text{mm}^3$, ferritin düzeyi 5 μL idi. Çalışmadaki 13 hataya kardiyorespiratuvar nedenlerden dolayı kan transfüzyonu yapılmıştı. Tedavide, 29 hastaya oral demir tedavisi ile beraber diyet düzenlemesi yapılmıştı. Oral demir tedavisi verilen hastaların takiplerinde derin anemilerinin düzeldiği tespit edilmiştir. Yaptıkları çalışmada, demirden fakir diyetle beslenmenin ve inek sütünün fazla tüketilmesinin, şiddetli anemiye neden olabileceği vurgulanmıştır.

Çakmak ve ark.ları çalışmalarında 52 hastada derin demir eksikliği anemisi saptamıştı (105). Çalışmalarında derin anemi cutoff değerlerini WHO'nun önerilerine göre 5 yaş altı hastalar için, 7 gr/dL olacak şekilde belirlemişlerdi. Çalışmalarındaki hastaların yaşları 0-18 yaş değişmekteydi. Hastaların 25 (% 48)'i 5

yaşın altında, 27 (% 52)'si 5 yaş ve üzerindeydi. 36 erkek ve 16 kız hasta vardı. Hastaların başvuru sırasındaki şikayetlerini değerlendiklerinde % 63,5 halsizlik, % 57,7 iştahsızlık ve % 13,5 tespit edilmişti. Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin düzeyini 6,7 gr/dL, ortalama MCV değerini 58,9 fL, ortalama trombosit sayılarını 360/mm³, ferritin düzeyini 10 µL bulmuşlardı. Hastaların 8 (% 15,4) 'inde trombositopeni, 15 (% 28,8)'inde trombositoz saptanmıştı.

Bizim çalışmamızda demir eksikliğine bağlı derin anemi gelişen hasta sayısı 208 (% 47,5) idi. Çalışmamızda derin anemi cutoff değerleri WHO'nun önerilerine göre 5 yaş altı hastalar için 7 gr/dL, 5 yaş üzerindekiiler için ise 8 gr/dL olarak belirlendi (99). Hastaların 115 (% 55,3)'i erkek, 93 (% 44,7)'ü kızdı. Hastaların yaşları değerlendirildiğinde; 103 (% 49,7)'ü 1-24 ay, 39 (% 18,7)'u 25-48 ay ve 66 (% 31,6)'sı 49-216 ay idi. 1-24 ay arasındaki hasta sayıları diğer yaşlara göre daha fazlaydı. 91 hastada solukluk, 32 hastada iştahsızlık, 24 hastada çabuk yorulma şikayeti vardı. Hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 5,49 gr/dL, ortalama MCV değeri 63,3 fL, ortalama trombosit sayıları 373,6/mm³, ferritin düzeyi 6,4 µL bulundu.

Bizim çalışmamızla diğer çalışmalar karşılaştırıldığında başvuru şikayetleri benzerlik göstermekteydi. Hastaların genellikle yorgunluk, solukluk, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar ile başvurduğu gözlemlendi. Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda hastaların başvuru yaşları değerlendirildiğinde sıklıkla 24 ayın altında oldukları gözlemlendi. Çakmak ve ark. larının yaptıkları çalışmada yaş grupları farklı oranda dağılmaktaydı. Çalışmamızda, başvuru anında tespit edilen hemogram değerleri diğer gruplar ile farklılık göstermekteydi.

Çalışmamızda demir eksikliğine bağlı anemi gelişen 103 (% 49,7) hastanın yaşları 1-24 arasındaydı. 1-24 ay arasındaki hasta sayıları diğer yaşlara göre daha fazlaydı. Bu sonuç bize hastaların yeterince demir takviyesi almadığını, demirden fakir diyet ile beslendiklerini göstermektedir. Demir eksikliği anemisi, çocuklardaki aneminin en sık sebebidir. Çocukların gelişme döneminde demir ihtiyaçları artmaktadır. Diyetle demirin yeterince alınmaması ve artan ihtiyacın karşılanmaması, çocukluk çağında demir eksikliğine bağlı aneminin sık görülmesine neden olur. Süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisi, kognitif ve motor fonksiyonlarda

defisit oluşumuna neden olduğu kanıtlanmış olup bu çalışmalarda demir eksikliği tedavisinin önemini ortaya çıkarmaktadır (114). Mamalara demir takviyesinin yapılması ve süt çocuklarında inek sütü alımının kısıtlanması sonucunda 1970 yılından bu yana demir eksikliği anemisinin sıklığı azalmıştır. 4 ayını doldurmuş term bebeklere 1 mgr/kg/gün dozunda, 2 ayını doldurmuş preterm bebeklere de 2-3 mgr/kg/gün dozunda demir desteğinin verilmesi önem kazanmaktadır. Ayrıca diyetle aşırı miktarda inek sütü tüketmekten kaçınılmalıdır. 6-12 ay arası bebeklerde 11 mg/gün, 1-2 yaş arası çocuklarda da 7 mg/gün demir alacak şekilde diyeti düzenlenmelidir. Vitamin C içeren meyvelerin, kırmızı et ve demir içeren sebzelerin tüketimi arttırılmalıdır. Nutrisyonel desteğin arttırılması, oral demir desteğinin verilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle hastaların sağlık merkezlerine daha hızlı bir şekilde ulaşması ve aneminin daha erken dönemde tanınması, destek ve tedavi açısından önem kazanmaktadır (114).

Demir eksikliği anemisinde % 13.3–27.9 arasında reaktif trombositoz görülür. Nadir olmakla beraber trombositopeni de görülebilir. Demir eksikliği anemisinde görülen trombositozun kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Trombositoz çoğu zaman hafif-orta düzeydedir. Aşırı trombositoz (1 milyonun üzerinde) nadir görülür. Demir eksikliği anemisinde % 2 oranında hafif trombositopeni bulunabilir. Anormal trombosit sayıları demir tedavisi ile hızla düzelme gösterir. Demir eksikliği anemisinde trombosit sayı değişikliklerini bilmek ayırıcı tanıda yol göstericidir (115).

Çakmak ve ark.larının yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastaların trombosit sayı ortancasını $360,5 [233,7-492] \times 10^3/\text{mm}^3$ tespit etmişlerdi (106). Çalışmalarındaki 53 hastanın 15 (% 28,8)'inde trombositoz olduğunu bulmuşlardı. Bektaş ve ark. ları Van'da yaptıkları tez çalışmasında trombosit ortalama sayısını $360,6 (15-910) \times 10^3/\text{mm}^3$ bulmuşlardı (116). Çalışmalarındaki hastaların % 23.15'inde trombositoz saptamışlardı.

Morris ve ark.ları Amerika'da derin anemisi olup anemiye trombositopeninin de eşlik ettiği dört çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada platelet düzeyi $50.000/\text{mm}^3$ altında bulmuşlardı (117). Bir hastanın kanaması olduğu için kan transfüzyonu yapılmıştı. Diğer hastalar oral demir preparatları ile tedavi edilmişti. Oral demir

replasmanı başladıktan sonra trombosit sayısında progresif artış görülmüştü. Üç hafta içinde trombosit düzeylerinin normal sınırlara geldiği tespit edilmişti.

Biz çalışmamızda demir eksikliğine bağlı derin anemisi olan çocuklarda trombositozu % 34,6 ve trombositopeniyi % 3,8 oranında bulduk. Elde ettiğimiz veriler Çakmak ve Bektaş'ın çalışmalarındaki veriler ile benzerlik göstermekteydi.

Patra ve ark.ları, yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalamasını $12\pm2,5$ yaş ve ortalama hemoglobin değerini $3,6\pm1,4$ gr/dL bulmuşlardı (109). Çalışmadaki hastalar tanılarına göre değerlendirildiğinde % 42,5 megaloblastik anemi, % 27,5 aplastik anemi ve % 15 demir eksikliği anemisi mevcuttu. Bizim çalışmamızda vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen megaloblastik anemi ikinci sıklıkta görülmektedir. Çalışmamızda, bulunduğumuz çevrede sosyoekonomik düzeyin düşük olması ve buna bağlı olarak kırmızı et tüketiminin az olması, megaloblastik aneminin sıklığını arttıran neden olarak düşünüldü. Patra'nın Hindistan'da yaptığı çalışmada etiyojinin farklı olabileceği görülmektedir. Hindistan'da hastaların daha çok dini nedenler sebebi ile yeteri kadar hayvansal protein almadığı ve buna bağlı olarak megaloblastik anemi sıklığında artış görüldüğü bildirilmiştir.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı lösemilerinin % 75'ini ve çocukluk çağı kanserlerinin dörtte birini oluşturur (118). Çocuk hastalardaki ALL sıklığı, 15 yaşından küçük çocuklarda yaklaşık olarak 3.4/100.000'dür ve 3-4 yaş civarında pik yapar (119). Erkeklerde, kızlara oranla 1,1-1,4 kat daha sık izlenir. Çocukluk çağı ALL'lerinde iyileşme ve kür oranları % 80'lere ulaşmaktadır (120). Günümüzde uygulanan tedavi rejimleri ile hastaların % 95'den fazlasında tam remisyon elde edilebilmekte, % 70-80'inde ise hastaliksız yaşamlarını devam ettirebilmektedirler.

Atay ve ark.ları Ankara'da yaptıkları çalışmada 34 ALL olgusu geriye dönük olarak incelenmişti (121). Olguların 19'u kız, 15'i erkek olup yaş ortalamaları 5,8 idi. Olguların başvuru sırasında en sık belirlenen semptomları sırası ile (% 85,3) halsizlik, (% 85,3) solukluk, (% 64,7) ateş iken en sık fizik muayene bulguları (% 79,4) hepatomegali, (% 73,5) splenomegali ve (% 58,8) lenfadenopatiydi. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde hemoglobin değeri 8 gr/dl'nin altında olan 18 hasta, WBC değeri 20000 (/mm³)'in üzerinde olan 13 hasta ve trombosit değeri 50000 (/mm³)'in altında olan 22 hasta vardı. Yümlü ve ark.ları 2009 yılında

Konya’da yaptıkları tez çalışmasında 150 ALL ve 36 AML olmak üzere 186 hastayı değerlendirmişti (122). Değerlendirilen ALL’li hastaların 85 (% 56,7)’i erkek, 65 (% 43,3)’i kızdı. Yaş ortalamaları altı yaş idi. Olguların başvuru sırasında en sık belirlenen semptomları sırası ile ateş (% 44,0), artralji (% 28,7) ve solukluk (% 15,3); en sık fizik muayene bulguları lenfadenopati (% 32,7), hepatomegali (% 30,0) ve splenomegali (% 24,7) idi. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde hemoglobin değeri 7 gr/dl’nin altında olan 77 (% 51,3) hasta, WBC değeri 10000 (/mm³)’in üzerinde olan 88 (% 58,7) hasta ve trombosit değeri 100000 (/mm³)’in altında olan 117 (% 76) hasta vardı. AML’li hastaların 21 (% 58,3)’i erkek ve 15 (% 41,7)’i kızdı. Yaş ortalamaları dokuz yaş idi. Olguların başvuru sırasında en sık belirlenen semptomları sırası ile halsizlik (% 58,3), iştahsızlık (% 25,0), ateş (% 22,2); en sık fizik muayene bulguları lenfadenopati (% 22,2), splenomegali (% 13,9) ve hepatomegali (% 11,1) idi. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde hemoglobin değeri 7 gr/dl’nin altında olan 15 (% 41,7) hasta, WBC değeri 10000 (/mm³)’in üzerinde olan 27 (% 75,0) hasta ve trombosit değeri 100000 (/mm³)’in altında olan 29 (% 80,6) hasta vardı.

Kutanis ve ark.ları 2005 yılında İstanbul’da yaptıkları çalışmada akut lösemili 350 olguyu değerlendirmişti (123). Değerlendirilen hastaların 280’i ALL ve 70’i AML idi. Olguların 187 (% 53,4)’si erkek, 166 (% 46,6)’sı kızdı. Yaş ortalamaları 7,2 yaş idi. Olguların en sık görülen semptomları sırası ile halsizlik, ateş, ciltte döküntü ve solukluktu. Lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali en sık saptanan fizik muayene bulgularıydı. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde hemoglobin değeri 7,9 gr/dl’nin altında olan 273 (% 77,9) hasta, trombosit değeri 100000 (/mm³)’in altında olan 282 (% 80) hasta ve WBC değeri 4000 (/mm³)’altında olan 74 (% 21), WBC değeri 10000 (/mm³)’in üzerinde olan 212 (% 60,5) hasta vardı.

Solmaz ve ark.ları 2017 yılında Diyarbakır’da yaptıkları tez çalışmasında 121 ALL’li hastayı incelemişti (124). Çalışmalarındaki 65 (% 53,7) hasta erkek ve 56 (% 46,3) hasta kızdı. Yaş ortalamaları 7,5 yaş idi. Hastaların başvuru sırasındaki en sık belirlenen semptomları sırası ile halsizlik, iştahsızlık, solukluk ve ateş idi. Fizik muayene bulguları lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali idi. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde hemoglobin değeri 7 gr/dl’nin altında olan 35 (% 28,9)

hasta, trombosit değeri 100000 (/mm³)'in altında olan 82 (% 67,8) hasta ve WBC değeri 20000 (/mm³)'in üzerinde olan 42 (% 34,7) hasta vardı.

Bizim yaptığımız çalışmada 28'i ALL, 4'ü AML olmak üzere toplam 32 hasta tespit ettik. Bu hastaların 18 (% 56,3)'i erkek ve 14 (% 43,7)'ü kızdı. 1-24 ay arasında olan altı (% 18,8), 24-48 ay arasında olan 17 (% 53,1) ve 49-210 ay arasında olan dokuz (% 28,1) hasta vardı. Yaş ortalamaları 67,1 ay idi. Hastaların 14 (% 43)'ünde iştahsızlık, 13 (% 40,6)'ünde ciltte solukluk, 8 (% 25,0)' ateş, 3 (% 9,4)'ünde çabuk yorulma, 3 (% 9,4)'ünde eklem ağrısı şikayeti ile vardı. Fizik muayenede hastaların 14 (% 43,8)'ünde hepatomegali ve 12 (% 37,5)'sinde splenomegali saptandı. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde tüm hastaların hemoglobin değeri 7,55 gr/dl'nin altındaydı. Trombosit ortalama değeri 86,05 [3,10-302] /mm³, WBC ortalama değeri 24,6 [1,21-133,0] /mm idi. Pansitopenisi olan dört (% 12,5) hasta, bisitopenisi olan 24 (% 75) hasta mevcuttu. Bisitopenisi olan hastaların 20 (% 83,4) sinde anemi+trombositopeni, dört (% 16,6) hastada ise anemi+lökopeni mevcuttu. Sekiz (% 25) hastada lökopeni, 14 (% 43,7) hastada lökositoz vardı.

Yukarıdaki çalışmalar değerlendirildiğinde akut lösemi tanısı konan hastalar daha çok ateş, halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık gibi non spesifik semptomlar ile hastaneye başvurduğu görüldü. Yapılan fizik muayene bulguları tüm çalışmalarda benzerlik göstermektedir. Avni'nin yaptığı çalışmada kız hastalar çoğunlukta iken bizim çalışmamızda dahil olmak üzere diğer çalışmalarda erkek hastalar daha fazla idi. Tüm çalışmaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde trombositopeninin ve lökositozun ön planda olduğu görüldü. Biçim çalışmamızda bulduğumuz veriler diğer çalışmalardaki veriler ile örtüşmekte idi. Tüm çalışmalar göz önüne alındığında nonspesifik semptomlar ile başvuran, fizik muayenesinde özellikle LAP, hepatomegali ve splenomegali olan, laboratuvar tetkiklerinde lökositozu ve trombositopenisi olan hastaların ayırıcı tanısı yapılırken akut lösemiler mutlaka ekarte edilmelidir.

Ülkemiz, talasemi taşıyıcılığının ve hastalığının sık görüldüğü coğrafik bölgede bulunmaktadır. Özellikle Akdeniz kıyı şeridi, Çukurova, Ege ve Marmara bölgelerinde beta talasemi taşıyıcılığı ve diğer hemoglobinopatilerin yoğunluğu daha

fazladır (125). Ülkemizde β talasemi sıklığı % 2,1 iken, güney sahil bölgelerinde % 4,3'dür (125).

İşleyen ve ark.ları yaptıkları çalışmada % 2,9 oranında talasemi majöre bağlı derin anemi gelişen hasta tespit etmişlerdi (101). Çakmak ve ark.ları yaptıkları tez çalışmasında % 0,8 oranında talasemi majöre bağlı derin anemi gelişen hasta olduğunu tespit etmişlerdi (105). Kaya ve ve ark.ları Gaziantep'te yaptıkları çalışmada % 1,7 oranında talasemi taşıyıcısı olan anemili hasta tespit etmişti (126). Bizim yaptığımız çalışmada talasemi majöre bağlı derin anemi gelişen hastaların oranı % 10,0 idi. Çalışmamızda talasemi majöre bağlı derin anemi gelişen hastaların oranını yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek bulduk. Bu oranın yüksek olmasının muhtemel nedeni, bölgemizde akraba evliliklerinin fazla olması ve hastanemizin 3. basamak bölge referans hastanesi olması nedeniyle bu insan kitlesine hitap etmesidir.

Talasemi hastalıklarının sıklığı önlem alınarak azaltılabilmektedir. Talasemi tespiti için evlilik öncesi tarama programları yapılmalı, toplumun eğitilmesi ile farkındalığı arttırılmalı, genetik danışma ve rehberlik hizmetleri verilmesi yoluyla gebelik ve doğum öncesi tanı ve tedavi yöntemleri kullanılarak bu hastalıkların önüne geçilmeye çalışılmalıdır.

Derin aneminin sebebini bulabilmek için öykü, fizik muayene, periferik kan yayma incelemesi, tam kan sayımı ve aneminin etiyolojisine yönelik özel laboratuvar tetkiklerinden yararlanmak gereklidir. Az sayıdaki olguda kemik iliği incelemesi gereklidir.

Çalışmamızda 53 hastanın kemik iliği incelemesi yapıldı. Hastaların 28'i erkek ve 25'i kızdı. Kemik iliği aspirasyonu yapılan 53 hastanın 32 (% 60,3)'si akut lösemi tanısı aldı. 53 hastanın 12 (% 22,6)'sinde pansitopeni vardı. Pansitopenisi olan dört hasta akut lösemi tanısı aldı. Kemik iliği aspirasyon incelemesi normal olan iki hasta megaloblastik anemi tanısı aldı. Megaloblastik anemi nedeninin B12 eksikliği olduğu saptandı. Bulgularımız, derin anemi ile başvuran hastalarda, kemik iliği incelemesi yapılmadan önce vitamin B12 ve folat düzeyinin değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Kemik iliği incelemesi yapılan hastalardan 27 (% 50,9)'si bisitopenik idi. Bisitopenik hastaların 23 (% 43,4)'ünde anemiye trombositopeni ve dördünde (% 7,5) anemiye lökopeni eşlik etmekte idi. Bisitopenisi

olan 27 olgudan 24 (% 45,0)'ü akut lösemi tanısı aldı. Bisitopenik olup akut lösemi tanısı alan hastaların 20 (% 83,3)'sinde anemiye trombositopeni eşlik etmekteydi. Bu sonuç göz önüne alındığında anemiye eşlik eden trombositopeninin varlığı, diğer tanıları düşündürmeli ve kemik iliği incelemesi dahil ayrıntılı tetkik edilmelidir.

Hastaların değerlendirilirken tam kan tablosu dikkatle incelenmelidir. Diğer hücre serilerinde düşüklük tespit edilmesi durumunda ayırıcı tanılar dikkatle yapılmalıdır.

Savage ve ark.ları 1999 yılında Zimbabwe'de 134 pansitopenili hasta ile çalışma yapmışlardı (127). Çalışmalarında elde ettikleri etiyolojik tanılar sıklık sırasına göre megaloblastik anemi, aplastik anemi ve akut lösemi şeklindeydi. Memon ve ark. ları 2008 yılında Pakistan'da 230 pansitopenik hasta ile yapmışlardı (128). Çalışmalarında, hastaların tanıları sıklık sırasına göre; aplastik anemi, megaloblastik anemi, akut lösemi ve enfeksiyon idi Bhatnagar ve ark.ları Hindistan'da 109 pansitopenik çocuk hastayı incelemişti (129). Yaptıkları çalışmada en sık buldukları tanılar sırası ile megaloblastik anemi, akut lösemi, enfeksiyon ve aplastik anemi idi. Jan ve ark.ları yaşları 6 ay ile 14 yaş arasında değişen 205 pansitopenik hasta ile çalışma yapmışlardı (130). Çalışmalarında en sık buldukları tanılar sırası ile aplastik anemi, megaloblastik anemi, akut lösemi idi. Chhabra ve ark.ları pansitopenisi olan 110 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık gözlemledikleri hastalık megaloblastik anemi idi (131). Daha sonraki hastalık sıklık sırası akut lösemi, enfeksiyon ve aplastik anemi idi. Sharif ve ark.ları Pakistan'da pansitopenisi olan 105 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık tespit ettikleri hastalık megaloblastik anemi idi (132). Çalışmalarında tespit ettikleri diğer tanılar; enfeksiyon, akut lösemi ve aplastik anemi idi. Bizim çalışmamızda pansitopenisi olan 19 hasta vardı. Hastaların tanıları incelendiğinde sıklık sırası ile sekiz (% 42,1) hasta megaloblastik anemi, altı (% 31,6) hasta aplastik anemi ve dört (% 21,1) hasta akut lösemi idi.

Çalışmalarda en sık gözlenen tanıların aplastik anemi, megaloblastik anemi, akut lösemi ve enfeksiyon olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar karşılaştırıldıklarında, aplastik anemi, megaloblastik anemi, akut lösemi ilk sıralarda yer almaktaydı. Ancak çalışmamızda enfeksiyonun neden olduğu anemilere sık rastlanmadı. Megaloblastik anemilerin büyük bölümü beslenme

problemleri ile ilişkili olduğundan, bu tanı gurubunun sıklığı çalışmanın yapıldığı ülkenin gelişmişlik düzeyine göre değişiklik göstermektedir.

Naseem ve ark.ları 2011 yılında Hindistan’da bisitopenisi ve pansitopenisi olan 990 çocuk hastayı değerlendirdikleri çalışmada; hastaların % 57,7’sinin bisitopenik, % 17,7’sinin pansitopenik olduğunu bulmuşlardı (133). Pansitopenisi olan hastalarda aplastik anemi, akut lösemi ve megaloblastik anemi sıklıkla görülmekteydi. Bisitopenisi olan hastaların tanıları ise akut lösemi, idiyopatik trombositopenik purpura ve megaloblastik anemi idi. Bu çalışmada bisitopenik hastaların % 77,5’inde anemiye trombositopeni ve % 17,3’ünde anemiye lökopeni eşlik etmekteydi. Bisitopenik hastalardan akut lösemi tanısı alan hastaların tamamına yakınında anemi + trombositopeni görülmekteydi.

Keskindemirci ve ark.ları İstanbul’da bisitopenisi olan 58 hasta ile yaptıkları çalışmada tespit ettikleri tanılar sırası ile akut lösemi, megaloblastik anemi, enfeksiyon, depo hastalığı ve aplastik anemi idi (134). Bisitopenisi olan hastaların incelemesinde anemi ve trombositopeni 32 (% 55,1) hastada, trombositopeni ve lökopeni 13 (% 22,4) ve lökopeni ve anemi 13 (% 22,4) hastada mevcuttu. Anemiye eşlik eden trombositopeninin görülme sıklığı diğerlerine oranla daha fazlaydı. Yalaki ve ark.ları Ankara’da 28 hasta ile yaptıkları çalışmada buldukları tanılar sırası ile enfeksiyon, akut lösemi, ilaç kullanımı, idiyopatik trombositopenik purpura ve vitamin B12 eksikliği idi (135). Ertuğrul ve ark.ları yaptıkları çalışmasında pansitopenik olan 13 hastayı ve bisitopenik olan 35 hastayı incelenmişti (103). Pansitopenik olan hastaların en sık rastlanan etiyolojik tanıları sırası ile megaloblastik anemi (% 38,4) ve akut lösemi (% 23) idi. Bisitopenik olan hastaların tanıları sırası ile akut lösemi (% 60) ve megaloblastik anemi (% 14,2) idi. Çalışmalarındaki bisitopenik hastaların % 97’sinde anemi+trombositopeni mevcuttu. Bisitopenik olup akut lösemi tanısı alan 21 hastanın tamamında bisitopeni şekli anemi+trombositopeni idi.

Çalışmamızda pansitopenik olan 19 ve bisitopenik 73 hasta vardı. Pansitopenili hastaların tanıları oranları % 42,1 megaloblastik anemi, % 31,6 aplastik anemi ve % 21,1 akut lösemi idi. Bisitopenisi olan hastaların çoğunluğunu nutrisyonel anemi (B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi ve demir eksikliği anemisi) ve akut lösemi oluşturmaktaydı. Az sayıdaki hastada aplastik anemi saptandı.

Çalışmamızdaki tespit ettiğimiz sonuçlar diğer çalışmalar ile örtüşmekteydi. Naseem'in ve Ertuğrul'un yaptıkları çalışmalarda belirttikleri gibi bizim çalışmamızda da bisitopenik hasta sayısı daha fazlaydı. Diğer çalışmalarda da gözlendiği gibi bisitopeni hücrel özellikleri incelendiğinde sıklıkla anemiye trombositopeninin eşlik ettiği gözlendi. Akut lösemilerde bisitopeninin, pansitopeniden daha sık ve bisitopenik hastalarda da anemi + trombositopeni formunun çok daha sık görülmesinin nedeni malign lösemik hücrelerin proliferasyonu sonucu eritroid ve megakaryoid serinin infiltrasyonu ve bu serilerin üretiminde baskılanma ile açıklanmaktadır.

Kanama hayatı tehdit eden durumdur. Bundan dolayı kanamalı hastalar değerlendirilirken acele etmek gereklidir. Acil tetkik edilip altta yatan etiyoloji bulunmalı ve vakit kaybedilmeden tedavi başlanmalıdır. Tetkik edilirken en sık saptanan nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Gereksiz, pahalı tetkik ve girişimlerden kaçınılmalı, iyi öykü ve klinik verilerle kısa sürede sonuca ulaşılmalıdır.

Çakmak ve ark.ları yaptıkları tez çalışmasında 21 kanamalı hasta tespit etmişlerdi (105). Hastaların tanıları incelendiğinde; 10 (% 47,6)'unda anormal uterin kanama, beş (% 23,8)'inde gastrointestinal sistem kanaması, dört (% 19) hastada travma, eklem içi kanama ve cerrahi operasyon sonrası meydana gelen kanama görülmüştü. Yapılan etiyolojik araştırmalarında iki hastada von willebrand hastalığı ve bir hastada Hemofili A tespit edilmişti. Kılıçaslan ve ark.ları yaptıkları çalışmada dokuz (% 37,5) hastada kanama tespit etmişlerdi (99). Kanamanın etiyolojisini incelediklerinde beş hastada üst gastrointestinal kanaması, üç hastada menometroraji ve bir hastada epistaksis olduğunu tespit etmişlerdi. Epistaksisi olan olguda trombosit fonksiyon bozukluğu tespit edilmişti. Ertuğrul ve ark. ları yaptıkları tez çalışmasındaki 16 hasta akut kanama tablosu ile başvurmuştu (102). 16 hastanın yedisinde travma, dördünde anormal adet kanaması, ikisinde gastrointestinal sistem kanaması, bir hastada pulmoner kanama tespit edilmişti. Bizim yaptığımız çalışmada 29 hastada kanama tespit edildi. Kanamaya neden olan hastalıklar incelendiğine 17 (% 58,6) hastada demir eksikliği anemisi, üç (% 10,3) hastada aplastik anemi, üç (% 10,3) hastada akut lösemi, iki (% 6,9) hastada megaloblastik anemi, iki (% 6,9) hasta

hemolitik anemi, iki (% 6,9) hasta da demir eksikliği ve B12 eksikliği birlikte görülmekteydi. Sekiz (% 25) hastada trombositopeni mevcuttu.

Yukarıda yapılan çalışmalarda göz önüne alındığında çok çeşitli etiyolojik nedenler kanamaya neden olabilir. İyi bir öykü ve fizik muayene ile yapılacak tetkikler azaltılabilir. Etiyolojiye yönelik tetkikler yapılarak kanamalı hastalığın tanısı hızla konulmalı ve tedavi edilmelidir.

Derin anemi tedavisinde, kan transfüzyonunun önemli bir yeri bulunmaktadır. Özellikle akut kan kayıplarına bağlı gelişen anemilerde hayat kurtarıcıdır.

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, derin anemili hastaların tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Hemoglobin düzeyi 7 gr/dL'nin altına inmedikçe doku oksijenizasyonu bozulmaz. Çocuk hastalarda, transfüzyon için belirli bir hemoglobin cutoff değeri yoktur. Genellikle 7 gr/dL'nin üzerinde hemoglobini olup, klinik olarak stabil olan çocuklarda transfüzyona ihtiyaç yoktur. Bu hastalara oral demir replasman tedavisi verilebilir. Kan kaybının ani geliştiği durumlarda hemoglobin değerleri 8 gr/dL'nin üzerinde bile olursa eritrosit süspansiyonu verilebilir.

2012 yılında yayınlanan transfüzyon rehberleri temel alındığında kan transfüzyonu için belirlenen hemoglobin sınırları, yeni doğmuş bebeklerde 12 gr/dL, oksijen bağımlılığı olan yenidoğanlarda 11 gr/dL, ağır akciğer hastalığı olan yenidoğanlarda 12 gr/dL, klinik olarak stabil olan hastada 7 gr/dL, akut kan kaybının olduğu durumlarda ise total kan hacminin % 10'undan fazla kayıp olması durumunda 12 gr/dL olarak belirtilmiştir (136). Transfüzyon için gerekli hemoglobin sınırı dört ayın üzerindeki çocuklarda klinikleri stabilse 7 gr/dL, genel durumu bozuk olan hastalarda 7-8 gr/dL, preoperatif kanaması olan çocuklarda 8 gr/dL, siyanotik konjenital kalp hastalıklarında 9 gr/dL, talasemi major tanısı olan çocuklarda 9 gr/dL, orak hücreli anemi tanısı olan hastalarda 7-9 gr/dL olacak şekilde düzenlenmiştir. Bizim çalışmamızda derin demir eksikliği anemisi olan 206 (% 99,8) hastaya eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Demir replasman tedavisi başlandı.

Sonuç olarak;

Çocuk hastalarda derin anemi tanı kriterleri hakkında belirli bir fikir birliği yoktur.

Derin anemi, dünya genelinde sıklıkla tespit edilen bir durumdur. Çalışmaların yapıldığı bölgelere göre sıklık sırası değişmektedir. Gelişmemiş

lkelerde enfeksiyonlar, malnütrisyon, sosyoekonomik durumun kötü olması, yeterli miktarda sağlık hizmeti alamamak, derin anemi görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Hematolojik hastalıklar, gelişmiş ülkelerdeki derin anemi nedeni olarak ön plana çıkmaktadır.

Derin anemi ile başvuran hastalarda, çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi en sık etiyolojik tanı demir eksikliği anemisidir. Bölgemiz ve ülkemizde de sık gözlenen demir eksikliği anemisini önlemek ve tedavi etmek kolay olmasına rağmen hala önemli sağlık problemlerimizdendir.

Anemi ile birlikte diğer hücre serilerinde düşüklük olması durumunda akla hematolojik hastalıklar gelmelidir. Özellikle anemiye trombositopeni eşlik ediyorsa hematolojik malignite mutlaka ekarte edilmelidir.

Çalışmamızda, derin anemiye neden olan hastalıkların etyolojisi belirlenmiş olup tedavileri düzenlenmiş ve hastalar takip altına alınmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hastanesinde 2012-2017 tarihleri arasında anemi nedeniyle yatırılan 1450 hasta geriye dönük olarak incelendi. Bu hastaların 437'sinde derin anemi saptandı. WHO'nun belirlediği beş yaşın altındaki çocuklar için 7 g/dL, beş yaş ve üzerindeki çocuklar için 8 g/dL cutoff değerleri, derin anemi sınırlarını belirlemede referans değerler olarak kabul edildi.

2. Anemisi olan hastaların 237 (% 54,2)'si erkek, 200 (% 45,8)'ü kızdı. Erkek cinsiyet çoğunlukta idi.

3. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 52 (1-210) ay idi. 243 (% 55,6) hasta 1-24 ay, 85 (% 19,5) hasta 25-48 ay ve 109 (% 24,9) hasta 49-210 ay arasında bulundu. Anemi, 1-24 ay arasındaki hastalarda daha fazlaydı.

4. Hastalar hastaneye solukluk, ateş, iştahsızlık, çabuk yorulma gibi nonspesifik semptomlar ile başvurmuştu.

5. En sık saptanan fizik muayene bulgusu cilt renginde solukluk idi.

6. En sık tespit edilen patolojik vital bulgu taşikardi idi.

7. Hastalar organ tutulumu açısından değerlendirildiğinde 76 (% 17,4) hastada hepatomegali ve 71 (% 16,2) hastada splenomegali vardı.

8. Kanaması olan 29 (% 6,6) hasta mevcuttu. Bu hastaların on üçünde burun kanaması, sekizinde anormal uterin kanama, sekizinde gastrointestinal sistemde kanama vardı.

9. Hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin değeri $5,55 \pm 1,1$ g/dL, ortalama hematokrit değeri $19,06 \pm 4,6$ şeklindeydi.

10. Hastaların 73 (% 16,7)'ünde bisitopeni ve 19 (% 4,3)'ünde pansitopenisi vardı. Bisitopenisi olan hastaların % 60,3'ünde anemi+trombositopeni vardı.

11. Bisitopenisi olan hastalarda en sık tespit edilen iki tanı sırası ile nutrisyonel anemi ve akut lösemi iken pansitopenisi olan hastalarda en sık görülen tanımlar B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi ve aplastik anemi idi.

12. Kemik iliği aspirasyonu yapılan olgu sayısı 53 (% 12,2) idi. Kemik iliği yapılan hastalarda en sık akut lösemi ve aplastik anemi tespit edildi.

13. Tüm hastalar tanılarına göre değerlendirildiğinde; % 47,6'sı DEA, % 14'ü megaloblastik anemi, % 10'u β talasemi, % 8,9'u DEA ve megaloblastik anemi birlikte görüldüğü nutrisyonel anemi, %, 6,4'ü ALL, % 3,4'ü hereditör sferositoz, % 3,2'si OHA, % 1,6'sı OİHA, % 1,6'sı aplastik anemi, % 1,1'i enfeksiyona sekonder gelişen anemi, % 0,9'u AML, % 0,7'si diseritropoetik anemi, % 0,2'si çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi, % 0,2'si G6PD eksikliğine bağlı gelişen anemi idi.

14. Çalışmamızdaki derin aneminin en sık nedeni DEA idi. DEA olan 208 hastanın 115 (% 55,3)'i erkek ve 93 (% 44,7) kızdı. Hastaların 103 (% 49,5)'ü 1-24 ay arasında, 39 (% 18,8)'u 24-48 ay arasında, 66 (% 31,7)'u 49-210 ay arasında idi. Erkek hastaların ve 1-24 ay arasındaki hastaların daha fazla olduğu görüldü.

15. DEA olan ve DEA olmayan hastalar karşılaştırıldığında Hct, MCV, MCHC, RDW, Serum demiri, Ferritin, TDBK arasında istatistikî fark olduğu görüldü ($p<0,05$).

16. DEA olan hastaların % 34,6'sında trombositoz, % 3,8'inde trombositopeni bulundu.

17. Çalışmamızda β talasemisi olan hastaların oranı % 10,1 idi. Akraba evliliğinin fazla olması nedeniyle bu oranın fazla olduğu düşünüldü. Akraba evliliklerinin azaltılması, evlilik öncesi tarama testlerinin yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi ile bu oranın azaltılabileceği düşünüldü.

18. Çalışmamızda Akut Lösemiye % 7,3 ($n=32$) oranında rastlandı. Bu hastaların 24 (% 75)'ü bisitopenik idi. Bu sonuç bize derin anemi nedeniyle başvuran ve özellikle bisitopenisi olan hastalarda akut lösemnin ayırıcı tanıda düşünülmesi ve ekarte edilmesi gerektiğini göstermektedir.

19. Çalışmamızda nutrisyonel eksikliğe bağlı tespit ettiğimiz anemiler; DEA (% 47,6), megaloblastik anemi (%14), DEA + megaloblastik anemi (% 8,9) idi. Bu oranlar bölgemizde tespit edilen anemilerin, çoğunlukla nutrisyonel eksiklik nedeniyle meydana geldiğini göstermektedir. Çocukların diyetindeki hayvansal gıdaların artırılması, demir desteğinin verilmesi ile bu oranların azaltılabileceği düşünülmektedir.

20. Derin anemisi olan hastalarda ayrıntılı öykü alınmalı, fizik muayeneleri dikkatli yapılmalıdır. Öykü ve fizik muayene bulguları göz önüne alınarak gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalı ve aneminin etiyolojisi belirlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Balarajan Y, Ramaskrishnan U, Özaltın E. Anaemia in low-income and middle income countries. *Lancet* 2011; 378: 2123-35.
2. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; 370: 511-20
3. Pettit K, Rowley J, Brown N. Iron deficiency. *Paediatr Child Health* 2011; 33943.
4. Inati A. Childhood anemias: a success story of basic science and clinical care. *Pediatr Ann.* 2008; 37: 282-4.
5. Stoltzfus RJ. Rethinking anaemia surveillance. *Lancet* 1997; 349: 1764-66.
6. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 2006; 13: 158-65.
7. Hensbrock MB, Jonker F, Bates I. Severe acquired anaemia in Africa: new concepts. *Br J Haematol.* 2011; 154: 690-95.
8. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities. *Pediatrics* 2007; 120: 568-75
9. Brugnara C, Orah SP. The Neonatal Eritrosit and It's Disorders. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 19-54.
10. Ritchie B, McNeil Y, Brewster Dr. Soluble Transferrin Receptor in Abariginal Children With a High Prevalance of Iron Deficiency and Infection. *Tropical Medicineand international Health* 2004; 9: 1: 96-105
11. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici Cilt 2. 2B.* İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993 s: 347-363
12. Celken T, apak H. Özkan A, Bal Ş, Erener T, Çelik M ve ark. Demir eksikliği anemisinde önlem ve Tedavi, *Türk Pediatrici Arşivi* 2000; 35 (4) 226-231
13. Finch CA, Huebers AH. Iron Methabolism. *Clin Physio Biochem* 1986; 4:5-10.
14. Looker A.C. Dallman P. R. Carroll M. D. Gunter E. W. Johnson C. L. Prevalence of iron deficiency in the United States. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 277: 973-976

15. Guyton A. Tıbbi fizyoloji, çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H. (3. baskı) Cilt 1. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 1989: 59-71.
16. Adamson JW. Logo DL. çev. Kılınç Y. Anemiler ve polisitemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıker Y. (15. baskı) Cilt 1. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2004: 348-53.
17. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Co;2003. p. 409-418.
18. Dallman PR, Yip R. Changing characteristics of childhood anemia. J Pediatr 1989; 114: 161-4.
19. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. Pediatrics 1996;98: 1138.
20. Sherrieff A, Emond A, Bella JC, Golding J. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12, and 18 months and development at 18 months. Arch Dis Child 2001 Jun;84: 480-485.
21. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. Iron deficiency. In: Fairbanks VF and Beutler E (eds). Williams Hematology. 6th ed. New York, NY: McGraw Hill. 2001: 447-70.
22. WHO's Certified[Internet]. Vitamin and Mineral Nutrition Information System [Internet] Switzerland: Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assesment of severity.C 2000-1. Availabl from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>,accessed[date]).
23. Lanzkowsky P. Classification and diagnosis of anemia during childhood. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. San Diego: CA, Academic Press, 2005: 1-11.
24. Karabiber H, özgen Ü, Özen C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S, Kaya M, Demir eksikliği Anemili Çocuklarda Tedavinin Mental Skor ve Uyarılmış Potansiyellere Etkisi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2000; 10(4); 194-81.
25. Kline NE. A Practical Approach to the Child with Anemia. J Pediatr Healt Care. 1996; 10: 99-105.

26. Beguin Y, Fillet G, Bury J, Fairon Y. Ferrokinetic study of splenic erythropoiesis. Relationships among clinical diagnosis, myelofibrosis, splenomegaly, and extramedullary erythropoiesis. *Am J Hematol* 1989;32:123.
27. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FA. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-6.
28. Lanzkowsky P. Classification and diagnosis of anemia in children. In: Lanzkowsky P(ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. California, Academic Pres.2011;1-13.
29. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7thed. Philadelphia: Saunders/ Elsevier. 2009;454-466.
30. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). *Acta Paediatr*. 2001;90:492-498.
31. Heeney MM. Eritrosit hastalıkları ve anemi. Rudolph CD. Editör, Rudolph Pediatri(çeviri) de, 22. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık.2013;1542-5.
32. Janus C, Moerschel SK. Evaluation of anemia in Children. *Am Fam Physician*. 2010; 81:1462-71
33. Özbek N, Avcı Z. Anemilere tanısal yaklaşım. Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek MA. *Pediyatrik hematoloji*, 1. Baskı, İstanbul, Medikal Yayıncılık. 2011;177-184.
34. Thomas AE. Investigation of anaemia. *Paediatr Child Health*. 2005; 15:44-49.
35. Yılmaz E, Doğan Y, Güngör S, Aydın M, Aygün D. 2-11 yas grup çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Klinik Bilimler ve Doktor*. 2002; 8: 481-485.
36. Ece A, Arı Z, Balkan C, Onağ A. Hastaneye basvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Genel Tıp Dergisi*. 1997; 7: 21-24
37. Korr M A, et al. Iron Deficiency in Australian-Born Children of Arabic Backgroun in Central Sydney MTA 2001; 174: 165-168

38. Berçem İ, İçağasioğlu D, Cevit Ö et al. The prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in adolescents. *TKlin Pediatri* 1999;8: 15-20.
39. Öner AF, Bay A. Iron Deficiency Anemia. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005; 3:7-15
40. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:69-85
41. De Mayer EM, Tegman M. The Prevalence of Anemia In The World. *Health Statistics Quarterly Geneva*, 1985; 38; 302-316
42. İnci Yıldız. Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2009; 44; 14-18.
43. LaVaute, T, Smith, S, Cooperman, S, et al. Targeted deletion of the gene encoding Iron regulatory protein-2 causes misregulation of Iron metabolism and neurodegenerative disease in mice. *Nat Genet* 2001;27: 209
44. Parkkila, S, Niemela, O, Britton, RS, Fleming, RE. Molecular Aspects of Iron Absorption and HFE Expression. *Gastroenterology* 2001;121: 1489
45. Su MA, Cameron, CT III, Fleming, JC, et al. The G185R mutation disrupts function of the iron transporter Nramp 2. *Blood* 1998;92:2157.
46. Zoller, H, Pietrangelo, A, Vogel, W, Weiss, G. Duodenal metal transporter (expression in patients with hereditary haemochromatosis. *Lancet* 1999;353:2120.
47. H. Donovan, A, Brownlie, A, Zhou, Y, et al. Positional cloning of; zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000;403: 776.
48. Başlar Z. Anemili Hastada Ayırıcı Tanı ReHemoglobineri İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu 2001 19-20 Nisan İst. Türkiye 2001 s. 107-116
49. Fairbanks VF. Iron Deficiency Anemias. Mazza JT, editor: *Manual of Clinical Hematology* 2nd. Edition, 1995; 17-38
50. Dallman PD. Iron Deficiency. Nutritional Anemias In. Rudolph AM, Hoffman JIE, eds. *Rudolph's Pediatrics* 20th edition, 1996; 1176-1180
51. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. *Semin Hematol* 1998;35:27-34.
52. Andrews NC. Disorder of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and Childhood.* Philadelphia: W.B. Saunders Co;2003. p. 456-488.

53. Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. İron metabolizm: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54: 295-317
54. Ataş A, Özkan S, Özcebe İO, Öğretmenoğlu O. Demir eksikliği anemisinde odyolojik bulgular. *Kulak B urun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1991; 1(2); 114-116
55. Walter T. Effect of Iron-deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood. *Baillieres Clinical Haematology*. 1994;7: 815-27.
56. Slollzfus, RJ, Kvalsvig, JD, Chwaya HM, Montresor, A. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double bünd, placebocontrolled study. *BMJ*2001;323: 1389.
57. Hasan SM, Aziz M, Ahmad PA. Phagocyte metabolic functions in iron deficiency anemia of indian children. *Eur J Haematol* 1987;39(1): 28-34.
58. Cook JD. Diagnosis and managment of iron deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18: 319-32.
59. Mast AE, Binder MA, Lu Q, et al. Clinicaı utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002;99: 1489-91
60. Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE, et al. Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associatedwith chronic disease: A comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Haematol* 1993; 42: 177-81
61. Davis SL. The investigation and treatment of secondary anemia. *Blood Rev*. 2012; 26: 65-71.
62. Altıntaş A. Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisinin Ayırıcı Tanısında Eritrosit İndeksleri, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Serum Ferritin Düzeylerinin Değeri. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 2, (88-93)
63. Keskin A, Polat A, Türk T, Sermez Y. Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin değeri. *Haseki Tıp Bülteni* 2000;38(2): 119-121.
64. Matsumura I, Kanakura Y. Pathogenesis of anemia of chronic disease. *NipponRinsho*. 2008; 66(3): 535-9.
65. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia

- of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009 21;113(21): 5277-86.
66. Güvenç H, Aygün AD, Soylu F, Kocabay K. Çocukluk döneminde derin anemi etyolojisinde demir eksikliğinin önemi. *MN Pediatri*. 1994; 1: 149-52.
67. Higgs DR. Thalassaemia. *Lancet*. 2012; 379: 373-83.
68. Orkin HS, GD Nathan. The Thalassemias. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 842-921.
69. Chiruka S. Management of thalassaemia. *Paediatr Child Health*. 2011; 21: 353-356
70. Hızıl S, Şanlı C. Çocuklarda beslenme ve kurşun etkileşimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 333-338.
71. Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic Anaemias. *Br J Haematol*. 2002; 116:733-43
72. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368: 1894-907.
73. Brodsky RA, Jones JR. Aplastic anaemia. *Lancet*. 2005; 365:1647-56.
74. Sieff CA, Nisbet-Brown E, Nathan DG. Congenital bone marrow failure syndromes. *Br J Hematol*. 2000; 111: 30-42.
75. Killick SB, Marsch JC. Aplastic anaemia: Management. *Blood Rev*. 2000; 14: 157-71.
76. Russel E. Ware. Autoimmune Hemolytic Anemia. In: David G. Nathan (eds) Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th edition. Saunders; 2003 p. 521-59. 8
77. Yenerel M. N ve ark. Akım sitometrisiyle Retikülosit Analizi: Retikülosit olgunlaşma indeksinin kemik iliği eritropoietik aktivitesinin göstergesi olarak değeri. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 63: 251-255.
78. Ware RE. Autoimmune Hemolytic Anemia. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 521-59.
79. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Am J Hematol*. 2002; 69:258-71.
80. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of

- autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 560-64.
81. Farthing MJ. Iron and immunity. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;361: 44-52.
 82. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2007; 21: 1-20.
 83. Webb D. Disorders of red cell membrane. *Curr Paediatr.* 2005; 15: 40-43.
 84. Kim MH, Lee JH, Wu CW. Defective erythropoiesis in bone marrow is a mechanism of anemia in children with cancer. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 337-40.
 85. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008; 371: 64-74.
 86. Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Chiarelli LR, Valentini G. Pyruvate kinase deficiency: The genotype-phenotype association. *Blood Rev.* 2007;21:217-31.
 87. Nagel RL. Hemoglobins: Normal and Abnormal. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT, editors. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003. p. 745-89
 88. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010; 376: 2018–31.
 89. Kanter J, Kruse-Jarres R. Management of sickle cell disease from childhood through adulthood. *Blood Rev.* 2013; 27: 279–87.
 90. Orkin HS, GD Nathan. The Thalassemias. In: Nathan and Oski's ed. *Hematology of Infancy and Childhood.* 2003; 842–921.
 91. Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. *Semin Hematol* 1991;28: 66–77.
 92. Zeynep Karakaş. Makrositik Anemiler. *Güncel Pediatri* 2006; 4; 96–99
 93. Ağaoğlu L: Çocukluk Çağı Anemilerinin tanı ve sınıflaması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı.* 2003,433–444.
 94. Whitehead V M, Rosenblatt DS, Cooper BA. ; Megaloblastic anemia. In *Hematology of Infancy and Childhood.* (Eds: Nathan and Oski). Sixth Edition WB Saunders Co. 2003, 419–456
 95. Abshire TC, Reeves JD: Anemia of inflammation in children *J Pediatr* 1983; 103: 868–871

96. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoetic anaemias: clinical features, haematological morphology and biochemical data. *Blood Rev.* 1998; 12: 178–200
97. Dicko A, Klion AD, Thera MA, Sagara I, Yalcouye D, Niambele MB et. all. The etiology of severe anemia in a village and periurban area in Mali. *Blood* 2004; 104: 1198–1200
98. Alvarez-Uria G, Naik PK, Midde M, Yalla PS, Pakam R. Prevalence and severity of anaemia stratified by age and gender in Rural India. *Anemia*.2014; 176182; 1–5.
99. Kılıçaslan Ö, Yıldırım ZY, Urgancı N. Derin anemi nedeni ile çocuk kliniğine yatırılıp demir eksikliği tanısı alan olguların değerlendirilmesi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni.* 2014; 48: 234–8
100. Holzer BR, Egger M, Teuscher T, Koch S, Mboya DM, Smith DG. Childhood anemia in Africa; to transfuse or not transfuse? *Acta Trop.* 1993;55:47-51.
101. İşleyen, F, Tekin, M, Konca, Ç. "Derin Anemi Nedeniyle Hastanede Yatan İnfant Hastaların Etiyolojik Açısından İncelenmesi". *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2 (2016): 334–347
102. Ertuğrul Ö. Derin anemi nedeniyle eritrosit transfüzyonu yapılan çocuk hastaların geriye dönük değerlendirilmesi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi,* 2016
103. Erdentug AN. Türklerin kan grupları ve kan gruplarının antropolojik karakterlerle ilgisi üzerine bir araştırma. *Ankara Üni. Dil ve Tarih-Cografya Fakültesi Dergisi.* 2011;17–27
104. Temiz H, Altıntaş A, Gül K. (2008). Diyarbakır ilinde Saptanan ABO ve Rh Kan Grupları Dağılımı. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*,2008;4: 234–7.
105. Çakmak HM. 2012–2015 yılları arasında düzce üniversitesi tıp fakültesi pediatri kliniği'nde izlenen derin anemili olguların incelenmesi. *Düzce Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce,* 2015
106. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et all. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and

- prevelence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013; 1: 16–25.
107. Şimşek Ö, Büyükavcı M, Kaya MD, Akdağ R, Karakelleoğlu C. Orta derecede rakımda yaşayan Erzurum ve pediatri polikliniğine başvuran 6 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda anemi prevalansı ve etyolojik faktörler. *Zeynep Kamil Bülteni*. 2005; 36: 33–8.
108. Muoneke VU, Ibekwe RC, Nebe-Agumadu HU, Ibe BC. Factors associated with mortality in under-five children with severe anemia in Ebonyi, Nigeria. *Indian Pediatr*. 2012;49:119–23
109. Patra S, Pemde HK, Singh V, Chandra J, Dutta A. Profile of adolescents with severe anemia admitted in a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J Pediatr*. 2011; 78: 863–5
110. Calis, J. C., M.D., Phiri, K. S., Faragher, E. B., Ph.D., B. J., et al. (2008). Severe Anemia in Malawian Children. *N Engl J Med* 2008;358:888–99.
111. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II. Bölüm 2011.
112. Paoletti G, Bogen DL, Ritchey AK. Severe iron-deficiency anemia still an issue in toddlers. *Clin Pediatr*. 2014; 10: 1–7
113. Sandoval C, Berger E, Ozkaynak MF, Tugal O, Jayabose S. Severe iron deficiency anemia in 42 pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19:157–161.
114. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. *Pediatrics* 2010; 126: 1040-1050.
115. Koç MS, Demir eksikliği anemisine bağlı reaktif trombositozu olan hastalarda helicobakter pylori sıklığının araştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya, 2016
116. Bektaş S, Anemi tanısıyla yatan hastalarda anemi nedenleri ve eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Van, 2010
117. Morris VK, Spraker HL, Howard SC, Ware RE, Reiss UM. Severe

- trombositopenia with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27: 413–9.
118. Gurney JG, Severson RK, David S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75: 2186–2195.
 119. Silverman CM, Sallan SE. Acute lymphocytic leukemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003: 1135–1166.
 120. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hem Educ Program)* 2004; 118-145.
 121. Atay AA, Kürekçi AE, Kesik V, Kılıç S, Gülgün M, Özcan O ve ark. Akut lenfoblastik lösemili olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:183-6.
 122. Yümlü K. Çocukluk çağı akut lösemilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2013.
 123. Kutanis A, Çocukluk çağı akut lösemi vakalarının retrospektif değerlendirilmesi. İstanbul Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005
 124. Solmaz M, 2010–2015 yılları arasında kliniğimize başvuran akut lenfoblastik lösemi hastalarında demografik, klinik ve laboratuvar sonuçlarının incelenmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2017
 125. Canatan D. Türkiye’de Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. *Türk Hematoloji Derneği, Hematolog.* 2014; 4:1
 126. Kaya Z, Gürsel T, Bozkurt R, Kocak Ü, Aral YZ. Çocuklarda Anemi Sıklığı ve Enfeksiyon Anemi İlişkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2007; 46:37–40.
 127. Savage DG, Allen RH, Gangaidzo IT, Levy LM, Gwanzura C, Moyo A, et al. Pancytopenia in Zimbabwe. *Am J Med Sci.* 1999;317:22–32
 128. Memon S, Salma S, Nizamani MA. Etiological spectrum of pancytopenia based on bone marrow examination by children. *J Coll Physicians Surg Pak.*

2008;18:163–7.

129. Bhatnagar SK, Chandra J, Narayan S, Sharma S, Singh V, Dutta AK. Pancytopenia in children: Etiological profile. *J Trop Pediatr*. 2005;51:236–9.
130. Jan AZ, Zahid B, Ahmad S, Gul Z. Pancytopenia in children: A 6-year spectrum of patients admitted to Pediatric Department of Rehman Medical Institute, Peshawar. *Pak J Med Sci* 2013;29(5):1153–1157.
131. Chhabra A, Chandar V, Patel A, Chandra H. Clinico-aetiological profile of pancytopenia in paediatric practice. *JIACM* 2012; 13(4): 282–5
132. Sharif M, Masood N, Zahoor ul Haq M, Dodhy MA, Asghar RM. Etiological Spectrum of Pancytopenia / Bicytopenia in Children 2 Months to 12 Years of Age. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMCI)*; 2014;18(1):61–64
133. Naseem S1, Varma N, Das R, Ahluwalia J, Sachdeva MU, Marwaha RK. Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: review of etiologies and clinico-hematological profile at a tertiary center. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54:75-80
134. Keskindemirci G, Abdullayev A, Aydoğan G, Ayaz NA et al. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğindeki Bisytopeni Tanılı Çocuk Hastaların Geriye Dönük Klinik ve Etiyolojik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *İKSST Derg* 8(2):75–80, 2016
135. Yalaki Z, İçöz S, Arıkan Fİ, Alioğlu B, Dallar YB. Our Experience with Bicytopenia in Patients Treated at the Ankara Hospital Pediatric Clinic. *J Pediatr Inf* 2014; 8: 23–7
136. Reeve K, Jones H, Hatrey R. Transfusion guidelines in children:1. *Anaesth Intensive Care*. 2014; 13: 20–23.