



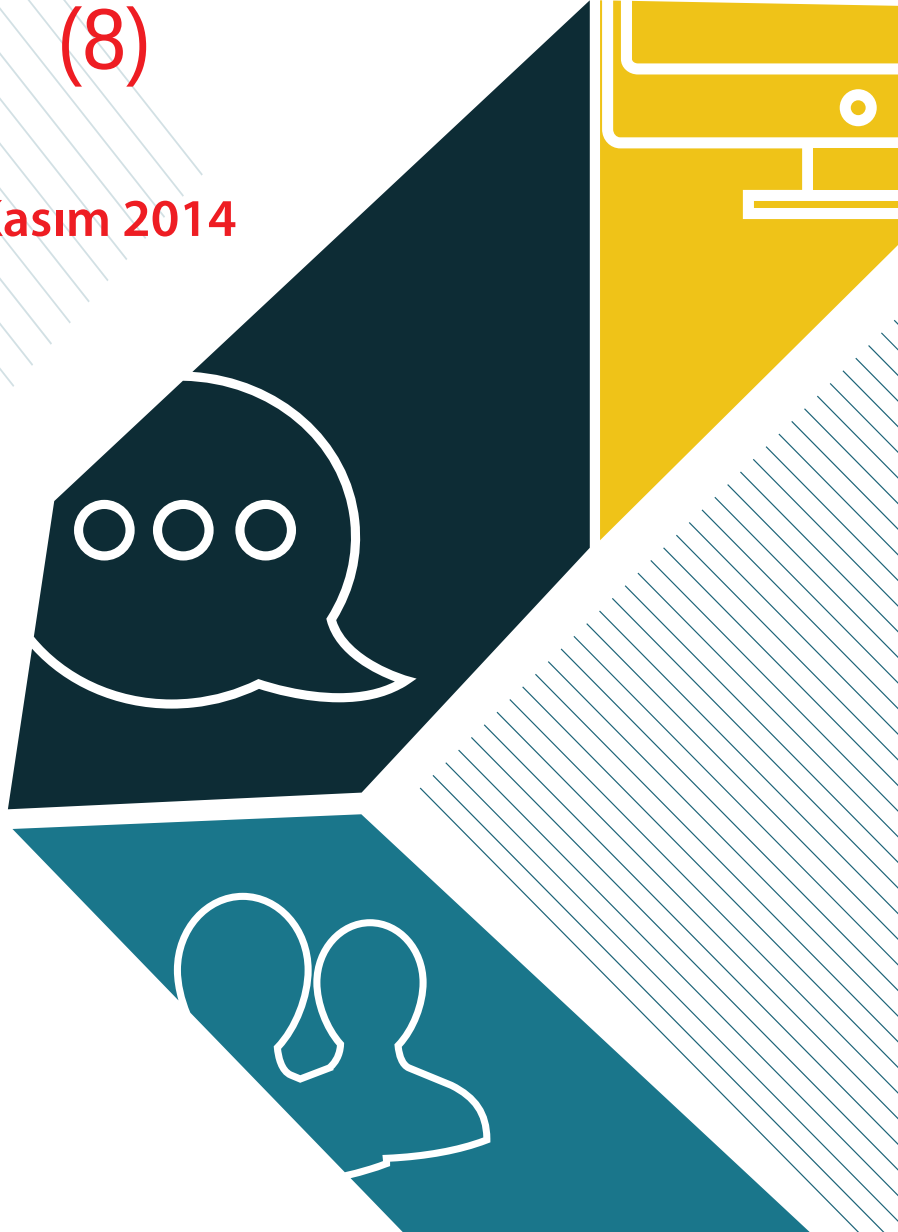
Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958

TÜRKİYE MİLLÎ PEDIATRİ DERNEĞİ VE YANDAL DERNEKLERİ İŞBİRLİĞİ İLE

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi KILAVUZLARI

(8)

Kasım 2014





Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958



TÜRKİYE MİLLÎ PEDIATRİ DERNEĞİ TÜRK PEDIATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ ORTAK KILAVUZU

Hazırlayanlar

Türkiye Milli Pediatri Derneği

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu
Prof. Dr. Feyza Darendeliler
Prof. Dr. Aysun Bideci
Prof. Dr. Tezer Kutluk
Prof. Dr. Sevcan Bakkaloğlu Ezgü

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

Prof. Dr. Mualla Çetin
Prof. Dr. Tülin Traje Celkan
Prof. Dr. Zeynep Karakaş

Yazarlar

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

Prof. Dr. Ahmet Koç
Prof. Dr. Zeynep Karakaş
Doç. Dr. Serap Karaman
Dr. Tuba Hilkey Karapınar

* Metin içerisinde geçen alıntı yapılmış resim, şekiller ile ilgili izin durumu ve bilimsel içerikle ilgili sorumluluk konu yazarlarına aittir.

İÇİNDEKİLER

- 1. KANAMASI OLAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM**
Prof. Dr. Ahmet Koç
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı
- 2. ANEMİK ÇOCUĞA YAKLAŞIM**
Prof. Dr. Zeynep Karakaş
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Serap Karaman
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı
- 3. NÖTROPENİYE YAKLAŞIM**
Dr. Tuba Hilkey Karapınar
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türkiye Milli Pediatri Derneği olarak yeni bir etkinlikle karşınızda olmanın mutluluğunu yaşamaktayız. Yandallaşmanın hızla ilerlemesi bir taraftan akademik ve araştırma alanında gelişmeleri tetiklerken bir taraftan da bir pediatristin çocuğa bütünsel yaklaşımının önemini daha da artırmakta ve güçlendirmektedir. Bu nedenle pediatristlerin mezuniyet sonrası sürekli eğitimi çok önemlidir. Diğer taraftan günümüzde giderek artan bilgi yoğunluğunun sonucunda, uzmanların süzgecinden geçmiş, kanıta ve deneyime dayalı, güncel bilgiye ulaşmak bir o kadar önem kazanmaktadır.

Bu çerçevede Derneğimiz, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın Yandal Dernekleri ile işbirliği yaparak, sizlerin her an başvurabileceğiniz, bilimsel açıdan hepimizin ortak kaynağı olabilecek

"Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları"nın oluşturulmasına karar vermiştir. Yandal Dernekleri ile yapılan toplantılar ve görüşmeler sonucunda belirlenen hastalıklar ve durumlara ait kılavuzlar Yandal Dernekleri tarafından pediatristlere yönelik olarak oluşturulmuştur. Böylece bu kılavuzların Derneğimizin geniş ve yaygın pediatrist ağına ulaşması hedeflenmiştir.

Bu girişimin oluşturulmasında derneğimiz çatısı altında çalışan arkadaşlarımıza, ilgili Yandal Dernek başkanlarımıza, Dernek adına kılavuzların yazılmasında katkısı olan yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Hekimlik sanatının en doğruyu bulmak, çağdaş bilgiye ulaşmayı başarmak ve bunu uygun şekilde uygulamak olduğunu hatırlayarak, bu kılavuzların sizlere yol gösterici olacağı inancındayız.

Sevgilerimizle...



Prof. Dr. Enver Hasanoğlu
Türkiye Milli Pediatri Derneği
Genel Sekreteri



Prof. Dr. Feyza Darendeliler
Türkiye Milli Pediatri Derneği
Başkanı

KANAMASI OLAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Ahmet Koç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

ÖĞRENİM HEDEFLERİ:

1. Kanamaya yol açan hastalıkları ve kanama özelliklerini bilmek
2. Kanamaya yol açan hastalıkların tanı yöntemlerini bilmek.
3. Kanamaya yol açan hastalıkları tedavi edebilmek.

1. TANIM

Vücutta herhangi bir travma veya başka nedenlerle damar hasarı olduğunda kanama olmasını önleyen, kanamanın durmasını sağlayan sisteme hemostatik sistem, kanamanın kontrolü olayına hemostaz adı verilir. Hemostatik sistemin başlıca elemanları damar duvarı, trombositler ve pıhtılaşma faktörleridir.

Hemostatik mekanizma üç basamakta işler:

- A. Damarsal cevap (vazokonstriksiyon)
- B. Trombosit adezyonu ve agregasyonu
- C. Pıhtılaşma faktörlerinin aktifleşmesi ve pıhtılaşma

Pıhtılaşma üç aşamada oluşur

1. Aşama: intrinsik ve/veya ekstrinsik sistem uyarısıyla faktör X'un aktifleşmesi
2. Aşama: protrombinin aktif trombine dönüşmesi.
3. Aşama: Fibrinojenden fibrin pıhtısının oluşması

Hemostazın herhangi bir basamağındaki bozukluk kişide kanamaya eğilim (kanama diyatezi) oluşturur. Damarsal cevap ve trombosit adezyonu – agregasyonu aşamasındaki bozukluklar birincil hemostaz bozuklukları, pıhtılaşma aşamasındaki bozukluklar ise ikincil hemostaz bozuklukları olarak adlandırılır.

I. Birincil hemostaz bozuklukları:

A. Damarsal bozukluklar

1. Kalıtsal damar bozuklukları: bağ dokusu bozuklukları (Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, herediter hemorajik telenjektazi)
2. Edinsel damar bozuklukları: C vitamini eksikliği

B. Trombosit bozuklukları:

1. Trombositopeniler:

- a.) Yetersiz trombosit üretimi: lösemiler, aplastik anemiler, miyelodisplastik sendrom (MDS), konjenital – amegakaryositik trombositopeniler
- b.) Tüketim artışı: immün trombositopenik purpura (ITP), yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP=DIC), hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), sepsis
- c.) Dalakta sekestrasyon

2. Trombosit fonksiyon bozuklukları

- a.) Doğuştan bozukluklar: Glanzman trombastenisi, Bernard-Soulier sendromu, gri platelet sendromu, vs.
- b.) İlaçlara bağlı bozukluklar: Aspirin, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ)
- c.) von Willebrand hastalığı
- d.) Sistemik bozukluklar: üremi, MDS, Myeloproliferatif hastalıklar.

II. İkincil hemostaz bozuklukları:

A. Pıhtılaşma faktörleri eksiklikleri

1. Kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları: Hemofili A, hemofili B, diğer faktör eksiklikleri
2. Edinsel pıhtılaşma bozuklukları: K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı, DIC, antikoagulan kullanımı.

B. Pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör gelişimi, edinsel hemofililer.

2. SIKLIK:

Kanama diyatezine yol açan hastalıkların sıklığına ait genel bir rakam vermek güçtür. Görece sık görülen bazı bozuklukların görülme sıklıkları yaklaşık olarak aşağıda verilmiştir.

ITP: 7-10:100.000, kış ve ilkbaharda mevsimsel sıklık artışı vardır.

Kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları:

von Willebrand hastalığı: 1/100-1000

Faktör VIII eksikliği (Hemofili A): 1/5.000-10.000

Faktör IX eksikliği (Hemofili B): 1/60.000

Faktör VII eksikliği: 1/500.000

Faktör V eksikliği: 1/1 milyon

Faktör X eksikliği: 1/1 milyon

Faktör XI eksikliği: 1/1 milyon

Faktör XIII eksikliği: 1/1 milyon

Afibrinojenemi: 1/1 milyon

Disfibrinojenemi: 1/2 milyon

Kalıtsal trombosit fonksiyon defektleri: 1.3-2.2/ 1 milyon

(Glanzmann trombastenisi: %32, Aspirin benzeri defekt: %21, platelet reseptör defektleri: %17, depo havuzu bozuklukları: %15, Bernard-Soulier sendromu: %8).

3. ETKİLEYEN FAKTÖRLER/NEDENLERİ:

Önemli kanama diyatezine yol açan hastalıkların çoğu genetik geçişli ailevi hastalıklardır.

Hemofili A ve hemofili B X kromozomuna bağlı resesif kalıtımla, diğer faktör eksiklikleri genellikle otozomal resesif kalıtımla, faktör XIII eksikliği genellikle dominant kalıtımla geçer.

Von Willebrand hastalığında tip I otozomal dominant, tip III otozomal resesif geçişlidir. Tip II'nin bazı alt tipleri resesif, bazıları dominant geçişlidir.

Trombosit fonksiyon bozuklukları genellikle otozomal resesif kalıtımla ortaya çıkar.

ITP trombosit antijenlerine karşı antikor gelişimiyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır.

Özellikle viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenir.

DIC, HUS gibi hastalıklar genellikle enfeksiyonlar tarafından başlatılır ve mikroanjiyopatik hemolitik anemiyle birlikte bulunurlar.

4. TANI KRİTERLERİ:

A. Klinik:

Anamnezde:

1. Kanama semptomlarının başlama yaşı: bebeklikten itibaren varmı, sonradan mı ortaya çıktı? Kanama bozukluğunun doğuştan mı yoksa edimsel mi olduğu konusunda bilgi sağlar.
2. Kanama – morarma kendiliğinden mi yoksa travmaya bağlı mı oluyor? Spontan kanamalar genelde şiddetli kanama diyatezi olan hastalarda görülür (örneğin, faktör aktivitesi %1'den az olan hemofili hastaları). Ciddi bir travma veya cerrahi girişim sonrası görülen kanamalar ise hafif bir kanama diyatezinin işareti olabilir.
3. Daha önce cerrahi (tonsillektomi, sünnet, vs.) ya da diş çekimi gibi bir müdahale yapılmış mı? Yapılmış ve önemli bir kanama olmamış ise doğuştan kanama bozuklukları önemli oranda dışlanır.
4. Puberte sonrası kızlarda adet kanamalarının süresi ve miktarı nasıl? Uzun (>7 gün) ve fazla kanama vWH veya trombosit fonksiyon bozukluklarının bulgusu olabilir.
5. Ailede benzer yakınmaları olan, sık burun kanaması olan, adet kanamaları uzun ve fazla olan kimse var mı? Ailevi kanama bozukluklarının tanınması için önemlidir.
6. Kanamanın yeri:
 - a.) Mukoza ve deri kanamaları (Epistaksis, peteşi, purpura, ekimozlar, hematuri, menometroraji, gastrointestinal kanamalar): Trombositopeniler, trombosit fonksiyon bozukluğu (Glanzman trombastenisi, Bernard-Soulier sendromu) veya trombosit – damar duvarı etkileşimi bozukluklarına (vWH) bağlı kanamalardır.
 - b.) Kas ve eklem kanamaları (derin kanamalar) büyük ekimoz ve hematomlar, yaralanmalarda durmayan / güç kontrol edilebilen kanamalar: Faktör VIII, IX ve XI eksikliği gibi pıhtılaşma bozukluklarında görülür.

Fizik muayenede:

1. Kanamanın yeri ve özellikleri:
 - a. Mukoza kanamaları, peteşi, purpura ve ekimozlar trombosit sayı ve fonksiyon bozukluklarını düşündürür.
 - b. Eklem kanaması, kas içi kanamaları, büyük ekimoz ve hematomlar, yaralanmalarda durmayan / güç kontrol edilebilen kanamalar başta hemofili olmak üzere pıhtılaşma faktörleri eksikliklerini düşündürür.
2. Başka ek bulguların (hepato-splenomegali, lenfadenopati, diş eti hipertrofisi, kitle, vs) varlığı lösemi, MDS ve diğer malign hastalıkların lehine olabilir.
3. Diğer konjenital hastalık bulguları (ekstermite anomalileri, kalp anomalileri, ürogenital sistem anomalileri, baş-boyun bölgesi anomalileri): Fanconi anemisi, TAR sendromu, diğer konjenital trombositopeniler.

B. Laboratuvar:

Kanama şikayeti ile gelen hastalarda yapılması gereken birinci basamak testler:

1. Tam kan sayımı (özellikle trombosit sayısı için)
2. Parmak ucundan hazırlanmış periferik yayma
3. Kanama zamanı veya PFA-100 testi (Kollojen/ADP, Kollojen /Epinefrin)
4. Pıhtılaşma testleri:
 - a. Protrombin zamanı (PT)
 - b. Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)
 - c. Trombin zamanı (TT) (veya fibrinojen tayini)

Trombosit sayımı: normal değerler: 150,000-400,000/mm³.
Hafif trombositopeni: trombosit sayısı 100.000-150.000/mm³
Orta trombositopeni: trombosit sayısı 50.000-100.000/mm³
Ağır trombositopeni: trombosit sayısı <50.000/mm³
Çok ağır trombositopeni: trombosit sayısı <20.000/mm³

Periferik kan yaymasında normalde trombositler küme yapmış olarak görülür. Trombosit görülmemesi veya sayıca azlığı trombositopeni, trombositlerin küme yapmadan tek tek görülmesi Glanzman trombastenisi, dev trombositlerin görülmesi Bernard-Soulier sendromu ve May-Heglin anomalisi, mikrotrombositlerin görülmesi Wiskot Aldrich sendromu lehine bulgulardır.

Trombositopenisi olan hastada periferik yaymada faragmente eritrositler DIC, HUS gibi hastalıkların bulgusu olabilir.

Kanama zamanı: Trombosit sayısını, fonksiyonlarını ve trombositlerin damar duvarı ile etkileşimini değerlendirir. Normal değerleri: 4-8 dakika.

Kanama zamanını uzatan durumlar: Trombositopeniler (<50.000/mm³), fonksiyonel trombosit bozuklukları, von Willebrand hastalığı (vWH), generalize vaskulitler, skorbüt.

Kollojen/ADP ve kollojen/epinefrin testleri kanama zamanı ölçümünün laboratuara uyarlanmış hali gibi düşünülebilir, ancak damarsal bozukluklarda tanı değeri yoktur. Her ikisinin uzun bulunması trombosit sayı ve fonksiyon bozuklukları veya von Willebrand hastalığını düşündürür. Aspirin kullanımında kollojen/epinefrin süresi uzar.

Protrombin zamanı (PT): PT ekstrinsik pıhtılaşma sistemini ve ortak yolu değerlendirir. Normal değerleri: 12-14 saniye (laboratuvarlar arasında farklılık bulunabilir).

INR= Hasta PT / Kontrol PT (normal değeri: 0,9-1,1)

PT faktör II, V, VII ve X eksikliklerinde uzar.

aPTT uzaması olmaksızın sadece PT uzaması faktör VII eksikliğini düşündürür.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): Pıhtılaşmanın intrinsik fazını gösterir. Normal değeri: 25-40 saniye (laboratuvarlar arasında farklılık bulunabilir).

aPTT Faktör VIII, IX, XI veya XII eksikliklerinde ve bu faktörlere karşı inhibitör varlığında uzamış olarak bulunur.

Trombin zamanı (TT): pıhtılaşmanın son basamağını (fibrinojenden fibrin oluşumu) değerlendirir. Normal trombin zamanı: 11-15 saniye.

Fibrinojen eksikliği, disfibrinojenemi, heparin tedavisi ve trombin inhibitörleri varlığında uzamış olarak bulunur.

Kanamalı Hastalarda İkinci Basamak Testleri

1. Pıhtılaşma faktörleri ölçümleri (Faktör V, VII, VIII, IX, X, XI) (PT ve aPTT sonuçlarına göre istenir)
2. 50:50 mix (hasta plazması ile normal plazma %50/%50 karıştırılıp, pıhtılaşma testleri tekrarlanır.)
3. von Willebrand faktörü, ristosetin kofaktör ölçümleri
4. Trombosit fonksiyon testleri
5. Fibrin yıkım ürünleri, D-dimer

Laboratuvar Souçlarının Değerlendirilmesi:

İzole Trombositopeni (Diğer kan sayımı bulguları ve pıhtılaşma testleri normal):

a.) İzole trombositopeni var ve sayı $20.000/\text{mm}^3$ ün üstünde, periferik yaymada blast - atipik hücre yoksa, öncelikle akut veya kronik ITP veya enfeksiyonlarla ilişkili trombositopeni düşünülür. Trombosit sayısına göre 2 gün-1 hafta aralarla takip edilir. Viral tetkikleri istenir.

b.) Trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ ün altında, diğer kan sayımı bulguları normal, periferik kan yaymasında blast-atipik hücre yoksa, hastanın yaşı 10'un altında ise ve trombositopeniye yol açacak başka bir hastalık bulgusu yoksa ITP olarak kabul edilir.

b.1.) Tedavide steroid verilmesi planlanırsa öncesinde kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Kemik iliği incelemesinde megakaryositler normal veya artmış (özellikle genç megakaryositler) ve diğer kemik iliği elemanları normal ise ITP kabul edilir.

b.2.) İntravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi planlanıyorsa kemik iliği incelemesi şart değildir. IVIG'e yeterli cevap alınması ITP lehinedir. Yeterli cevap alınamazsa gene kemik iliği incelemesi gerekir.

c.) Özellikle adolesan dönemdeki hastalarda tekrarlayan ya da inatçı trombositopeni durumlarında kollojen damar hastalıkları (SLE, JRA) ve antifosfolipid antikor sendromları akılda tutulmalı ve bunlara yönelik tetkikler yapılmalıdır (direkt Coombs testi, romatoid faktör, ANA, anti-DS DNA, antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorlar, kompleman ölçümleri)

Trombositopeniyle birlikte fibrinojen düzeyi düşük, PT ve aPTT uzun ise: Tüketim koagulopatisi (DIC, HUS), karaciğer bozukluğu, Kasabach-Merrit sendromu araştırılmalıdır. D-dimer düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma faktör düzeyleri bakılır.

Trombositopeniyle birlikte anemi veya lökopeni/nötropeni varsa: Bu durum enfeksiyöz hastalıklar, B12 vitamini ve folik asit eksikliği gibi bir nedenle açıklanamıyorsa, veya periferik yaymada blast - atipik hücre varsa: kemik iliği incelemesi yapılır.

Trombosit sayısı ve pıhtılaşma testleri normal, kanama zamanı (veya PFA-100 ile kollojen/ADP ve kollojen/epinefrin zamanı) uzun ise:

a.) Mukoza kanaması olan hastada periferik yaymada küme yapmayan trombositler varsa trombosit fonksiyon testleri yapılır. Ristosetin ile agregasyon var, diğer agonistlerle agregasyon yoksa Glanzman trombastenisi tanısı konulur.

b.) Mukoza kanaması olan hastada trombosit sayısı normal veya orta düzeyde trombositopeni var, ortalama trombosit hacmi (MPV) artmış ve periferik yaymada dev trombositler varsa trombosit fonksiyon testleri yapılır. Ristosetin dışındaki diğer agonistlerle agregasyon var, ristosetin ile agregasyon yoksa Bernard-Soulier sendromu tanısı konulur.

c.) Mukoza kanaması olan hastada trombosit sayısı normal, kanama zamanı uzun, aPTT normal (veya hafif uzun), periferik kan yaymasında trombositler normal ve kümeli ise: von Willebrand faktörü (vWF) ve vWF-ristosetin kofaktör aktivitesi ölçümleri istenir.

Trombosit sayısı, kanama zamanı, PT ve aPTT normal: Kanama varsa Faktör XIII eksikliği, hafif pıhtılaşma faktör eksiklikleri veya hafif vWH yönünden araştırılır.

Trombosit sayısı, kanama zamanı ve PT normal, aPTT uzamış: Faktör VIII, IX ve XI eksikliği (Hemofili A, B ve C), bu faktörlere karşı oluşmuş inhibitörler, von Willebrand hastalığı veya heparin kontaminasyonu araştırılmalıdır.

50:50 karışımla test tekrarlanır,

a.) Karışım testi normal ise: Faktör VIII, IX ve XI aktivitelerinin ölçümü yapılır (Hemofililer) Faktör düzeyi:

<1% : Ağır hemofili (spontan kanamalar sıklıkla görülür)

1-5% : Orta hemofili (hafif travmalarla kanamalar oluşur, spontan kanama sık değildir)

5-25% : Hafif hemofili (genellikle spontan kanama yoktur, cerrahi müdahale veya travma sonrası kanamalar görülür).

b.) Kanama mukoza kanaması (epistaksis, meno-metroraji) ise öncelikle von Willebrand hastalığı düşünülür, von Willebrand Faktörü (vWF) ve vWF-Ristoestinin kofaktör aktivitesi istenir.

c.) Karışım testi sonucu **anormal** ise: Faktör VIII, IX, XI için inhibitör testleri, nonspesifik antikor testleri (lupus antikoagulanı, anti-fosfolipid antikor) istenir.

Trombosit sayısı, kanama zamanı ve aPTT normal, PT uzamış: İzole Faktör VII eksikliği, hafif K vitamini eksikliği ve warfarin alımı araştırılmalıdır. Warfarin alımı yoksa 3-5 mg K vitamini SC yapıp, 24 saat içinde düzelme olmazsa izole Faktör VII aktivitesine bakılır.

Trombosit sayısı normal, PT ve aPTT birlikte uzamış

a.) Ortak yoldaki faktörlerin izole eksikliği (Fibrinojen, Protrombin, Faktör V, X,)

b.) İntrensek ve ekstrinsek yoldaki faktörlerinin birlikte konjenital eksikliği

c.) Birden fazla faktör eksikliğine yol açan durumlar: K vitamini eksikliği, Karaciğer hastalıkları, warfarin kullanımı, DIC.

Karaciğer hastalıkları açısından fonksiyon testleri yapılır.

K vitamini eksikliği düşünüldüğünde, 3-5 mg subkutan K vitaminine genellikle 12-24 saat içinde cevap alınır. Cevap alınamazsa PT ve aPTT karışım testleri, TT, reptilaz zamanı, fibrinojen, Faktör II, V, X aktivite ölçümleri, D-dimer düzeyi bakılır.

Trombosit Sayısı Normal, kanama zamanı uzun, aPTT uzun: von Willebrand hastalığını düşündürür. von Willebrand Faktörü / Ristostinin kofaktör aktivitesi ölçümü yapılır.

5. KORUNMA:

Ailevi hastalıklarda genetik danışma.

Hasta çocukların travmadan korunması, İM enjeksiyonlardan kaçınılması.

Damardan kan alınması sonrasında yeterli baskı uygulanması, bu amaçla arterlerin kullanılmaması.

Aspirin gibi trombosit fonksiyonlarını bozan ilaçların kullanılmaması.

Diş çekimi ve cerrahi müdahalelerin öncesinde, sırasında ve sonrasında gerekli önlemlerin alınması (eksik faktörün yerine konması, TDP veya trombosit transfüzyonu).

Hemofili A ve B gibi faktör eksikliklerinde profilaktik faktör tedavisi.

Hemofilili doğma ihtimali olan bebeklerin doğum travmalarından korunması.

6. TEDAVİ

Kanama diyatezine yol açan hastalığın ne olduğuna göre tedavi şekli değişir. Burada sık karşılaşılan hastalıkların tedavileri özetlenmiştir.

ITP Tedavisi:

- a.) Yüksek doz glukokortikoidler: Metilprednizolon 30 mg/kg /gün 3 gün ve 20 mg/kg/gün 4 gün, PO veya IV. (Glukokortikoid ilaçlar verilmeden önce lösemi gibi malign hastalıkları dışlamak için kemik iliği incelemesi gereklidir).
- b.) IV immunoglobulin (IVIG): 0.5-1 gr/kg/gün, 1-2 gün
- c.) Trombosit transfüzyonu sadece ağır kanamayı kontrol için endikedir. Verilen trombositler de hızla yıkıldığından ağır kanamalar dışında kullanımasının bir yararı yoktur.
- d.) Diğer immunosupressif ilaçlar (siklosporin A, azatiopirin, vs) ve anti CD20 antikor (Rituximab): Dirençli ITP vakalarında kullanılabilir.
- e.) Splenektomi: Tedaviye dirençli veya kronik hastalarda nadiren endike olabilir.

Hemofilide takip ve tedavi

- a.) Travmanın önlenmesi.
- b.) Diş hijyenine dikkat edilmesi.
- c.) Aspirin kullanımının önlenmesi.
- d.) Kanama durumlarında eksik faktörün (Faktör VIII veya FIX) kullanımı (yerine koyma tedavisi): Faktör VIII: 25-50 Ü/kg, günde iki kez, Faktör IX: 50-75 Ü/kg, günde bir kez.
- e.) Profilaktik Faktör VIII ve FIX kullanımı: Kanamayı önlemek için, Faktör VIII haftada 1-3 kez, 25-50 Ü/kg; Faktör IX haftada 1-2 kez, 40-50 Ü/kg.
- f.) Cerrahi müdahale öncesine, sırasında ve sonrasında uygun dozda faktör yerine koyma tedavisi

vWH'da Tedavi

Basit morarma ve kısa süreli burun kanaması gibi basit kanamalarda özel tedavi gerekmez.

- a.) Antifibrinolitik ajanlar (Tranexamik asit 10-30 mg/kg dozunda PO veya 10 mg/kg İV, 8 saatte bir) verilebilir.
- b.) DDAVP (deamino-8-arginine vasopressin) 0.3 µg/kg, 12 saatte bir IV veya 150 µg (1 puff) 12 saatte bir intranazal kullanılabilir.
- c.) Ciddi kanaması olan hastalarda hızlı replasman tedavisi gerekir (vWF konsantreleri veya vWF içeren FVIII konsantreleri 25-50Ü/kg, taze donmuş plazma 15-20 cc/kg).

K Vitamini eksikliğinde Tedavi: K vitamini (kanama şiddetine göre 3-10 mg SC, ciddi kanama varsa IV), aktif kanama varsa taze donmuş plazma (10-15 mL/kg) veya protrombin kompleks konsantreleri.

Trombosit fonksiyon bozukluklarında tedavi:

- a.) Trombosit suspansiyonu: Trombosit sayısı 0/mm³ kabul edilip, kanamanın ağırlığına ve cerrahi müdahalenin özelliğine göre, 50.000-100.000/mm³ yükseltecek şekilde verilir (Random trombosit suspansiyonları: 10-20 cc/kg, 30 kg üzerindeki çocuklar için aferez trombositleri kullanılması uygundur.)
- b.) Antifibrinolitik ajanlar (Tranexamik asit 10-30 mg/kg, PO veya İV, 8 saatte bir) verilebilir.
- c.) Antitrombosit antikorları gelişmiş ve ciddi kanaması olan hastalarda: Aktif faktör VII (Novoseven^R) 90 microgram/kg, 3-4 saat arayla 2-4 defa kullanılabilir.

7. SONUÇ:

Kanaması olan hastada anamnez ve fizik muayene bulguları teşhise gitmekte önemli oranda yol göstericidir. Geçirilmiş sünnet ve tonsillektomi gibi girişimlerde fazla kanama olması doğuştan kanama bozukluklarını kuvvetle düşündürürken, önemli kanama olmaması bu hastalıkları önemli oranda dışlamayı sağlar.

Damar yapısıyla ve trombosit sayı ve fonksiyon bozukluğuyla ilişkili kanamalar daha çok deri ve mukoza kanaması şeklinde ortaya çıkarken, pıhtılaşma faktörleri ile ilişkili kanamalar daha çok eklem ve kas kanamaları ve derin doku kanamaları şeklinde karşımıza çıkar.

Hafif kanama diyatezine yol açan hastalıklar, özellikle hafif vWH adolesan döneme kadar tanınmayabilir, ilk bulgu uzamış ve fazla adet kanamaları olabilir.

Kanama diyatezi olan çocuklarda yapılacak tetkikler için kan alma ve damar yolu açma dahil her türlü girişimde dikkatli olunmalı, mümkün oldukça İM enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır.

Her türlü cerrahi girişim öncesinde, sırasında ve sonrasında kanamayı önleyici önlemler (ihtiyaca göre faktör replasmanı, TDP veya trombosit transfüzyonu, traneksamik asit) alınmalıdır. Hemofilili çocuklarda kanadıkça tedavi yerine kanama olmadan, önleyici profilaktik tedavi tercih edilir.

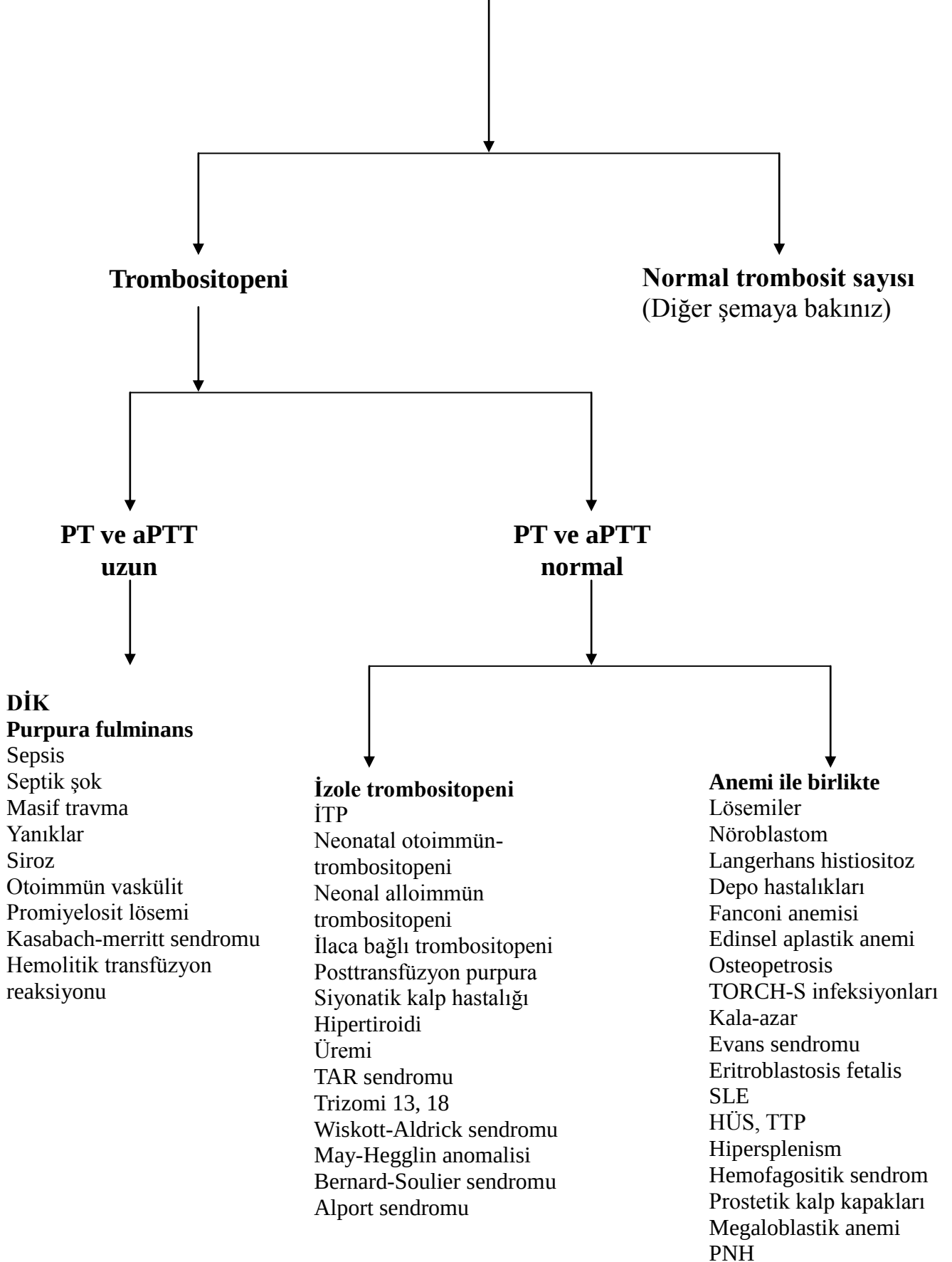
KAYNAKLAR

1. Rajpurkar M, Lusher JM. Clinical and Laboratory Approach to the Patient with Bleeding. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. (7th ed), Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 1449-1461.
2. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. (5th ed) San Diego: Elsevier, 2011.
3. A Laffan MA, John Pasi KJ. Inherited bleeding disorders. In: Hoffbrand VA, Catovsky D, Tuddenham EGD, Green AR (eds). Postgraduate Haematology, (6th Ed), London: Wiley-Blackwell, 2011: 793-812.
4. Mazza JJ. Manual of Clinical Hematology (3rd ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002.
5. Sills RH. Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology. Basel, Karger, 2003.

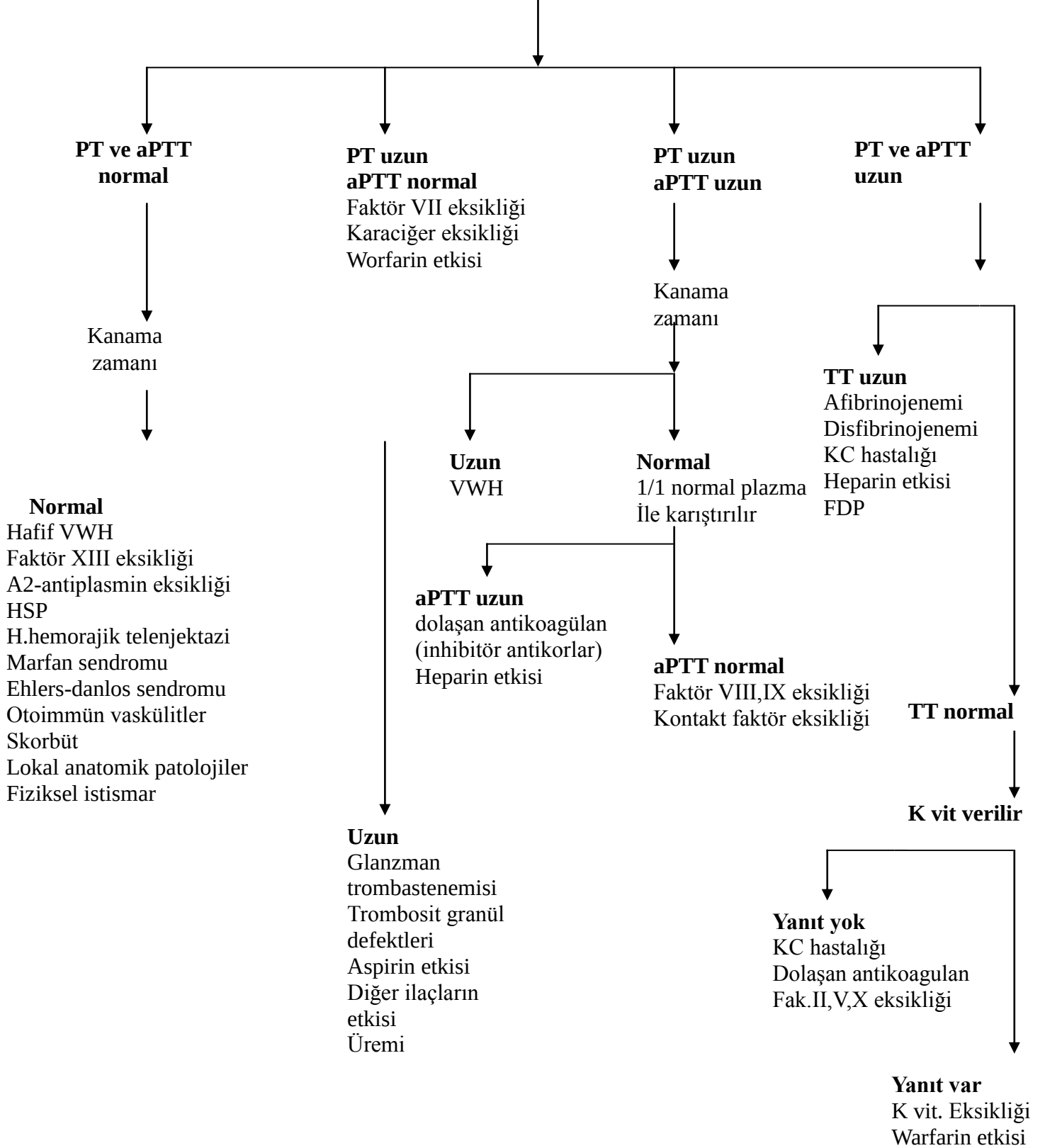
KANAMALI HASTA

Temel Tarama Testleri

PT,aPTT, kanama zamanı, trombosit sayısı



Normal Trombosit Sayısı



ANEMİK ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Zeynep Karakaş, Doç. Dr. Serap Karaman

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

ÖĞRENİM HEDEFLERİ:

1. Anemi tanısını koyabilmek,
2. Anemiye yol açan hastalıkların tanı yöntemlerini bilmek.
3. Anemiye yol açan hastalıkları tedavi edebilmek.

1.TANIM

Anemi, eritrosit sayısı veya hemoglobin düzeyinin normal değerlerin altında olmasıdır. Dokulara hemoglobin tarafından oksijen taşınmasının yetersiz olduğu, pediatri pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Tek başına bir hastalık değil, bir bulgudur, bu nedenle altta yatan hastalığın tanımlanması ve tedavisi çok önemlidir. Karşımızdaki çocuğun gerçekten anemik olup-olmadığını doğru olarak değerlendirmek, gereksiz tetkik yapılmasını önleyecektir. Anemi tanısında yaşa göre alt sınır kullanılması uygun olur (Tablo 1).

2. SIKLIK

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

3.ETKİLEYEN FAKTÖRLER/NEDENLERİ:

Anemi saptandığında ilk yapılacak iş, diğer serileri değerlendirmektir. Pansitopeni, primer kemik iliği yetersizliğini veya immünolojik bir yıkımı düşündürür. İzole anemi ise eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artma (hemoliz) veya kan kaybına bağlı olabilir.

Anemi nedenleri ve etkileyen faktörler, aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

a) Kemik iliği yetersizlikleri: Konjenital ya da edinsel aplastik anemiler, eritroid seride aplazi, kemik iliğini infiltre eden hastalıklar

b) Eritropoetin yapımının azalması: Kronik böbrek hastalıkları, hipotiroidi, hipopituitarizm, protein malnütrisyonu

c) Eritrosit olgunlaşma bozuklukları: DEA, Talasemi sendromları, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik anemiler, B 12 ve folat eksikliği, orotik asidüri, tiamine cevaplı megaloblastik anemi, primer diseritropoetik anemiler)

d) Hemolitik anemiler: Eritrosit hemoglobin, membran ve enzim defektleri, otoimmünite, mekanik hasar, PNH, ısı ve oksidan ilaçlar

Çocuklarda aneminin en sık nedeni DEA'dır ve neden olan faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1) Alım eksikliği ve ihtiyacın artması: Yenidoğan, yüksek Hb konsantrasyonu ile doğar ve bu değer, 2-3 aylık bir dönemde, term bebeklerde 9 gr/dl'ye, pretermelerde ise 7 gr/dl'ye kadar düşer (Fizyolojik anemi). Bu sırada önemli miktarda demir kazanılır. Prematüre, düşük doğum ağırlıklı doğan ve kanama problemi olan bebeklerde hem hemoglobin kitlesi, hem de demir depoları daha az olduğundan, depolar daha çabuk tükenir ve daha fazla demire ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle sağlıklı term bebeklerde DEA, 4 ayda önce nadir görülürken, diyetle yeterli demir almayanlarda 6 aydan sonra görülme sıklığı artar. Bu dönemdeki DEA'nın en sık sebebi, fazla inek sütü tüketimi ve demirden zengin gıdalarla beslenememek iken, ileri yaşlara doğru, alım eksikliği, kötü beslenme ve et yememe, mide asidinin olmaması sayılabilir. Büyük çocuk ve adölesan kızlarda fazla miktarda adet kanamasında, Von Willebrand hastalığı ve hemoroid akılda tutulmalıdır.

2) Kan kayıpları: Peptik ülser, Meckel divertikülü, polipler, hemanjiomlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, parazitik enfeksiyonlar gastrointestinal sistemden gizli ya da aşikar kan kaybına neden olarak DEA'ya sebep olabilir.

3) Emilim kusurları: Barsakların fonksiyonel bozuklukları, duodenal rezeksiyon, inflamatuvar barsak hastalıkları, fitat, tanin, Ca, P içeren maddelerin tüketilmesi gibi nedenlerle demir emilimi bozulabilir.

4) Enfeksiyonlar: Akut enfeksiyonlar sırasında, demir kullanımı ve emilimi azalır.

4.TANI KRİTERLERİ: KLİNİK VE LABORATUAR

Klinik, aneminin akut ya da kronik olmasına göre değişir. Solukluk, anemide önemli bir klinik bulgudur. Akut gelişen anemide, huzursuzluk, ajitasyon, taşikardi, kalp yetmezliği gibi ciddi semptomlar görülebilirken, kronik anemide kompensatuar mekanizmalar nedeniyle semptomlar daha hafif olabilir. Demir eksikliğinin erken evrelerinde, anemi görülmeyebileceğinden, hastalar, normal bulgularla gelebilir. Hemoglobin düzeyinin 6-10 g/dL olduğu hafif ve orta dereceli anemide sadece huzursuzluk, iştahsızlık ve halsizlik görülebilir. Ancak aneminin daha ileri düzeyde olduğu

durumlarda taşikardi, kardiyak dilatasyon, kalpte üfürüm, bacaklarda ağrı, anoreksi (büyüme geriliği), pika (toprak yeme), pagofaji, anguler stomatit, atrofik glossit, gastrik asiditede azalma, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, kas iskelet sisteminde egzersiz intoleransı, tırnak ve saçlarda kolay kırılma, kaşık tırnak, angüler stomatit, dil papillalarında atrofi, düz ve parlak dil, fiziksel performansda azalma, infeksiyonlara artmış yatkınlık, T lenfosit fonksiyonlarında bozukluk, lökosit transformasyonunda azalma, lökosit öldürme fonksiyonlarında azalma, lökosit myeloperoksidazında azalma, cilt hipersensitivitesinde azalma, mavi sklera, kaşık tırnak görülür. Ayrıca doku demir eksikliği, anemi olmasa da dikkat eksikliği, huzursuzluk, öğrenme güçlüğü gibi nörolojik ve zihinsel fonksiyonları etkilemektedir. İleri evrelerde komplikasyon olarak bayılmalar, ventrikül hipertrofisi ve dilatasyon izlenebilir, hipoksinin ilerlemesi anjina ataklarına ve miyokard infarktüsüne yol açabilir, kalp yetmezliği gelişebilir.

Ayırıcı Tanı

Anemi saptandığında ilk yapılacak iş, diğer serileri değerlendirmektir.

Pansitopeni primer kemik iliği yetersizliğini veya immünolojik bir yıkımı düşündürür. **Bu hastalarda ileri tetkikler için hematoloji/onkoloji konsültasyonu yapılmalıdır.**

İzole anemi ise eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artma (hemoliz) veya kan kaybına bağlı olabilir.

Eritrosit yapımında azalma; anemiye beklenen retikülosit yanıtında da azalma (retikülositopeni) ile karakterizedir.

İndirekt bilirubinde ve LDH'da artma hemolizi düşündürür. Düşük serum haptoglobulin düzeyi ve idrarda hemosiderin varlığı da hemolizi düşündüren bulgulardır ancak bu testler pratikte kolay uygulanabilir testler değildir.

Anemik bir hastada sarılık ve hemoliz bulguları varsa Direkt Coombs testi yapılmalıdır. **Otoimmün hemolitik anemi derhal tanı ve tedavi gerektiren gerçek bir hematolojik acil durumdur. Derhal hematoloji konsültasyonu yapılmalıdır.**

Retikülositi yüksek, hemoliz bulguları olmayan hastalarda ise kanama düşünülmelidir.

Kan kaybı ve hemoliz bulguları olmayan hastalarda ileri değerlendirmeler için eritrosit indeksleri yol göstericidir. Ortalama eritrosit boyutunu gösteren MCV (mean corpuscular volume) ayırıcı tanıda kullanılır. Basit bir kural olarak; 1 yaşından sonra en düşük normal MCV: 70 + hastanın yaşı'dır. Adölesanlarda Hb ve MCV değerleri erişkine benzerdir.

Mikrositer anemiler: Çocuklarda mikrositik aneminin en sık görülen nedeni DEA'dır. Ayırıcı tanı talasemi ve kronik hastalık anemisi ile yapılır. İnek sütü ağırlıklı beslenen küçük çocuklarda DEA görülür. Tanı düşük ferritin, düşük serum demiri, düşük transferrin, düşük transferrin saturasyonu ile konur. Hemogloblin, hematokrit değerleri ve MCV yaşa göre azalmıştır (Tablo 1). Eritrosit indekslerinden MCH (<27 pg), MCHC (<%30), RBC azalmıştır, RDW artmıştır (>16-17).

Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target hücreleri, ovalositler gözlenir. Serbest eritrosit protoporfirini hemoglobin sentezinde azalmaya paralel olarak artar. Retikülosit hemoglobin içeriği ile demir durumu değerlendirilebilir. Birinci evrede sadece ferritin düzeyi düşük saptanırken, üçüncü evrede hipokrom mikrositer eritrositler ve anizopoikilositoz görülür ve anemi belirginleşir. Eritrosit dağılım genişliği artar (RDW). Trombosit sayısında artma görülebilir. Kronik inflamatuvar hastalığı olan çocuklarda genellikle normositer bazen de mikrositer anemi gelişebilir. Demir eksikliği anemisinden farklı olarak akut faz reaktanı olan ferritin yükselmiş ancak transferrin normal veya düşüktür.

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

Normositik anemiler: Normositik anemilerin değerlendirilmesinde retikülosit sayısı önemlidir. Retikülosit sayısı dolaşımdaki azalan eritrosit sayısına karşı vücudun yanıt verebilme durumunu yansıtır.

Retikülositozla birlikte normositik anemi

Hemolitik anemi veya kanamayı düşündürür. Öyküde sarılık, muayenede splenomegali olması ve laboratuvarında hemoliz bulguları (indirekt bilirubinde ve LDH'da artma, haptoglobulinde azalma, idrar hemosiderinde artma) hemolitik anemi tanısı koydurur. Hemolitik anemiler immün ve nonimmün olabilir. İmmün hemolitik anemiler pozitif antiglobulin testi (D. Coombs) ile karakterizedir. Otoimmün hemolitik anemi hayatı tehdit edebilir. Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi tanısı konan çocuk ilk tanıda hastaneye yatırılmalı; ileri tetkikler ve tedavi için acil hematoloji konsultasyonu istenmelidir. Tedavide damardan steroid verilir ve ağır anemide transfüzyon yapılır. **Antikor varlığından dolayı cross uygun kan bulmak imkansızdır fakat hayati tehlike nedeniyle en uygun kan verilir, bu sırada transfüzyondan sorumlu doktor ile konsültasyon yapılmalıdır.**

Antikorla ilişkisiz (Coombs negatif) hemolitik anemiler genellikle primer eritrosit bozukluklarıyla (herediter sferositoz gibi eritrosit membran bozuklukları, G6PDH gibi enzim eksiklikleri, orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler) ilişkilidir. Kronik hemolitik anemisi olan çocuklarda aplastik kriz ve hemoliz riski yüksektir. Aplastik kriz geçici eritrosit aplazisine yolaçan Parvovirus B19 ile ilişkilidir. Aplastik veya hemolitik krizde olan hastalara transfüzyon vermek gerekir.

Periferik yaymada şistositler, miğfer hücreleri, parçalanmış eritrositlerin görülmesi gibi

mikroanjiopatik değişiklikler, mekanik eritrosit hasarı bulgusudur. Mikroanjiopati; yaygın damar içi pıhtılaşması (DİC), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP)'de görülür. **Belirgin mikroanjiopatik anemiler hemen her zaman hastaneye yatmayı ve hematoloji konsültasyonunu gerektirir.**

Kan kayıplarına bağlı anemiler genellikle gastrointestinal sistem kanamaları ve kızlarda aşırı adet kanamalarına bağlı olarak gelişir ve öykü ve gaitada kan incelemesiyle tanı konur.

Retikulositopeni ile birlikte normositik anemi

Retikulosit artışı olmaksızın normositik anemi eritrosit yapımında azalmayı düşündürür. Bu durum ya primer olarak kemik iliği ile ilişkili bir problemten veya böbrek, karaciğer ve endokrin hastalık gibi sekonder bir nedenden kaynaklanır. En sık görülen nedenlerden biri daha önce tanınan veya tanınmayan kronik hemolitik anemili bir hastada parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen hipoplastik krizdir. Daha önce sağlıklı görünen bir çocukta hemoglobinde ani düşme şeklinde kendini gösterir. Primer kemik iliği yetmezlikleri saf eritrositer aplazi, aplastik anemi ve miyelodisplastik sendromu kapsar. Kemik iliğinin lösemi ve metastatik solid tumorlara bağlı infiltratif hastalıkları da retikulositopeni ile seyreden normositik anemi nedeni olabilir. Kemik iliği yetmezliği ve infiltratif hastalıklarda aneminin yanı sıra nötropeni, trombositopeni ve dolaşan kanda anormal lökositler görülür. **Birden fazla seride azalması olan hastalarda da ileri tetkikler ve tedavi için Hematoloji/Onkoloji konsültasyonu yapılmalıdır.**

Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi, 6 ay-3 yaşı arasında görülen, edinsel saf eritrositer seri aplazisidir. Anemi dışında iyi görülen hastanın fizik muayenesi normaldir. Viral bir enfeksiyon sonrası geçici olarak eritropoezin baskılanması durumudur. Parvovirus enfeksiyonuyla ilişkisi yoktur. Yaşı ve bulgular demir eksikliğine benzer ancak MCV normaldir. Anemi ciddi olabilir ve transfüzyon gerekebilir. Blackfan Diamond anemisi ise makrositiktir. Daha erken yaşıta (doğumdan 1 yaşıa kadar) ve sıklıkla konjenital anomalilerle (iskelet, kalp) birlikte görülür. **Yapım bozukluğuna bağlı ciddi anemilerin takibi Pediatrik Hematoloji/Onkoloji kliniklerinde yapılmalıdır.**

Makrositik anemiler

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

Çocuklarda makrositoz nadirdir ve genelde başka hastalıklarla birlikte dir. **Makrositoz saptanan herhangi bir çocuk anemi olsun olmasın değerlendirme için Hematoloji/Onkoloji kliniğine gönderilmelidir.**

5. KORUNMA

- 1) Prematürelilik, SGA, doğumda düşük hemoglobin değeri, düşük sosyoekonomik düzey, sık infeksiyon geçirme, erken inek sütü veya solid gıdalar alınması, süt ile aşırı beslenme, düşük vitamin C veya et içeren kötü beslenme şekli, çayın çok tüketilmesi, 6 aydan sonra da sadece anne sütü ile beslenme ve biberonla uzamış beslenme DEA oluşmasında risk faktörleri olarak kabul edilir. Bu nedenle risk faktörleri iyi bilinmeli ve önlem alınmalıdır.
- 2) Çiğ et tüketiminden kaçınılmalı, varsa parazit tedavisi yapılmalıdır.
- 3) Demir ihtiyacının arttığı gebelik, emzirme ve çocukluk ve adölesan dönemlerinde mutlaka dışarıdan demir takviyesi yapılmalıdır.
- 4) Adölesan döneminde mensurasyona bağlı kan kayıpları ile demir eksikliği anemisi gelişebileceğinden, bu durumun sebepleri araştırılmalı, tanı ve tedavide erken davranmalıdır.
- 5) Koruyucu hekimlik kapsamında, aneminin önemi, nedenleri, tedavisi ve korunma yöntemleri ile ilgili eğitici seminerler düzenlenmelidir.

6. TEDAVİ

Aneminin nedenine göre tedavi uygulanır. Hayatı tehdit edici bir tablo varsa, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır. Transfüzyondan önce periferik yayma, retikülosit ve D. Coombs testi için kan örneği alınmalı, klinik şüphe durumunda eritrosit enzim tayini, membran proteinleri tayini, Hb elektroforezi, demir parametreleri, B12 ve folat düzeyi, için de örnek alınmalıdır. Genelde 10 mg/kg eritrosit transfüzyonu, Hb değerini % 3 artırır. Transfüzyonun 10-15 ml/kg olarak 4 saatte verilmesi etkili ve güvenlidir. Kronik yavaş gelişmiş ciddi anemilerde daha yavaş hızda verilir. İmmün yetmezliği olan hastalarda kan ürünleri verilmeden önce ışınlanmalı ve filtre edilmelidir. D. Coombs (+) hemolitik anemide, tedavide damardan steroid verilir ve ağır anemide transfüzyon yapılır. Özel durumlarda yıkanmış eritrosit, antimetabolitler ve siklosporin gibi diğer immünsüpresifler ve splenektomi yapılabilir. Antikor varlığından dolayı cross uygun kan bulmak çok zor olsa da, hayati tehlike nedeniyle en uygun kan verilir. Transfüzyon, aşağıdaki durumlarda uygulanır:

- a) Kronik hemolitik anemili hastada retikulositopeni ile birlikte aplastik kriz,
- b) Kronik hemolitik anemili hastada ciddi (Hb < 6 g/dL) veya semptomatik hemolitik kriz,
- c) Demir eksikliği anemisinde ciddi (Hb <4.5 g/dL) veya semptomatik anemide transfüzyon yapılabilir.
- d) Kan kaybında semptomatik anemide veya kan kaybı devam ediyorsa hemodinamiyi stabilize etmek için transfüzyon gerekebilir.

Demir eksikliği anemisinde, günde 4-6 mg/kg oral demir desteği (ferroz sulfat ya da ferik polimaltoz) anemiye genellikle 1-2 ayda düzeltir. Depoların da dolması için, tedaviye 3 ay devam edilmelidir. İnek sütünün azaltılması ve demirden zengin beslenmeye geçme konularında aileye bilgi verilmelidir. Ağızdan tedaviye uyum ve aneminin düzeldiğinin izlenmesi önemlidir. Tedaviden fayda gördüğünü söylemek için, Hb değeri ayda en az 1 gr/dl yükselmelidir. Ağızdan alamayan, ya da malabsorbsiyon sorunu olan çocuklarda parenteral demir (İV ya da İM) demir verilebilir.

Talasemi sendromlarından ülkemizde en sık **beta talasemiler** görülmektedir. Beta talasemi minörlü bireyler, taşıyıcı olduğundan kan transfüzyonu ya da özel bir tedavi gerektirmez. Hb değeri < 10 ise folik asit desteği önerilebilir.

Beta talasemi majör'de ise kronik hemolitik anemi görüldüğünden, Hb değeri 10'un üzerinde olacak şekilde, 3-4 haftada bir eritrosit süspansiyonu yapılmalı, demir birikimi için düzgün ferritin takibi yapılmalı ve ferritin değeri > 1000 olduğunda hastaya uygun bir demir şelatörü başlanmalıdır. Masif splenomegalide splenektomi de ilk basamakta tercih edilmemekle birlikte düşünülebilir.

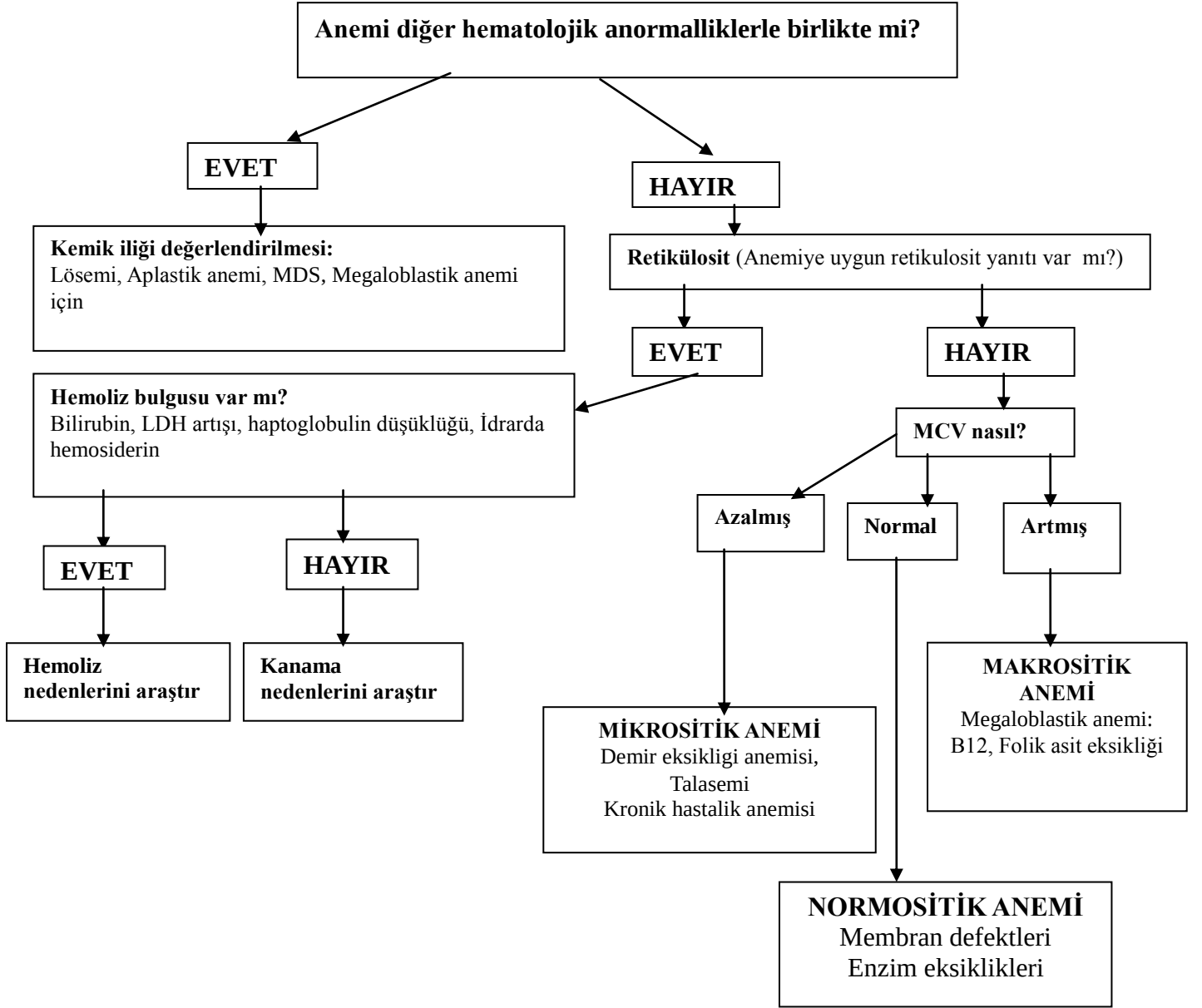
Konjenital eritroid aplazi ve fankoni aplastik anemisinde, steroid gibi kemik iliğini uyaracak tedaviler verilmekle birlikte, kesin tedavisi, kemik iliği naklidir.

B12 ve folat eksikliğine bağlı anemilerde, metabolik hastalıklar araştırılmalı, homosistein düzeyine bakılmalı ve etyolojiye göre tedavi yapılmalıdır.

Orak hücreli anemide tedavide splenik sekestrasyonda transfüzyon, vazooklüziv krizler sırasında hidrasyon, ağrı kesici ve transfüzyon yapılır. Hidroksiüre ile Hb F düzeyi artırılarak, semptomlar hafifletilir. Özel durumlarda kemik iliği nakli de tedavi seçeneklerindendir.

Malign hastalıklara bağlı gelişen anemilerde, ışıklı ve filtreli eritrosit süspansiyonu transfüzyonu önerilir.

7. SONUÇ VE ÖZET: Anemik hastaya yaklaşımla aşağıdaki akış şemasıyla yapılır:



Sonuç olarak,

1) Anemik bir hastada öykü çok önemlidir. Cins (G6PD eksikliği, adet kanaması), memleket (Akdeniz, Trakya), anemi süresi (akut, kronik), solukluk, sarılık, beslenme (tahıla dayalı, inek-keçi sütü, kırmızı et, pika), İlaç (sulfonamid, kloramfenikol, hidralazin, dilantin), geçirdiği enfeksiyonlar (parvovirüs, hepatit), sistemik hastalık (böbrek yetersizliği, romatizmal hastalıklar, karaciğer hastalıkları), aile öyküsü (anemi, sarılık, safra taşı, splenektomi) iyi alınmalı ve öykü sonrasında hastanın “Kanıyor mu?, Nutrisyonel mi?, Hemoliz var mı?, Kronik hastalık anemisi mi?, Kalıtsal mı?” sorularına yeterli cevap alınmış olmalıdır.

- 2) Demir eksikliği anemisi, çocukluk çağında en sık saptanan anemi tipidir. En sık 6 ay-5 ay arası çocuklarda gözlenir. Riskli gruplar, erken tayin edilmeli ve gerekli destek verilmelidir. 4-6mg/ kg dozda 3-4 haftalık tedavi verildikten sonra en az 1 g/dL den daha az Hb'de artış, tanının yanlış olabileceği yanında devam eden kanama varlığı veya ilaç kullanımının gerektiğinden daha az olduğunu belirtir. Demir tedavisi en az 3-4 ay sürmeli demir depolarının dolduğundan emin olduktan sonra kesilmelidir). Demir eksikliği en sık talasemi taşıyıcılığı ile karışır. Şüpheli durumda hemoglobin elektroforezi istenmelidir. Hb elektroforezinde A2 düzeyini yüksekliği β talasemi, düşüklüğü ise α talasemiye destekler.
- 3) Fizik bakıda hepatosplenomegali varlığı ve Hb<9 g/dL olması hemolitik anemiler açısından dikkatli olmayı gerektirir. Bütün hemolitik anemilerde kan yaymasında eritrosit öncüsü normoblast varlığı dikkate değerdir. İmmün hemolitik anemilerde direkt Coombs testi (DCT) istenir.
- 4) Kronik hastalık anemileri herhangi bir kronik enfeksiyon yanında enflamatuvar olaylarda da görülebilir. Genelde normositiktir ama %30 unda üzerine demir eksikliği eklendiğinden mikrositer olabilir. Bu olgularda düşük demir değeri yanında bağlama kapasitesinin düşük olması ve ferritin değerinin yüksekliği DEA'nden ayırmaya yarar.
- 5) Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde nadir hemolobin ve kalıtsal hastalıklara beklenilenden daha sık rastlanabilir.
- 6) Bu alanda primer sağlık hizmetlerinde yapılması gereken en önemli çalışma, kalıcı psikomotor geriliği önlemek için demir eksikliği gelişimini önlemek olmalıdır. Tarama ve devamında ayrıntılı tanısal testler ile birçok anemili hastada tanı konulabilmektedir. Komplike veya daha az tanımlanabilmiş hastalarda hematoloji konsültasyonu yapılmalıdır.

8. TABLOLAR

Tablo 1: Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı (*Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7th ed, 2009.*

	Hb (g/dL)		Htk (%)		KK (10 ¹² /L)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHCg/dL)	
Yaş	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kord kanı	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 aylık	14	10	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 aylık	11.5	9	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yaş	12	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 K yaş E	14	12	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
	14.5	13	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18-49 K yaş E	14	12	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

9. KAYNAKLAR

1. Erduran E, Özbek N, Koç A. Anemilerin Tanısı ve Sınıflaması. Editörler: Anak S, Aydoğan G, Çetin M, ve ark. Pediatrik Hematoloji. 1. Baskı;2011. s177-180.
2. Hermiston ML. Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:877-91.
3. Richardson M. Microcytic anemia. *Pediatr Rev* 2007, 28:5-14
4. Amiema-Wang NE, Shandro J, Sohoni A, et al (Eds). A Practical Guide to Pediatric Emergency Medicine: Caring for Children in the Emergency Department, New York, NY:Cambridge University, 2011, p343 346.
5. Lanskovsky P. Classification and Diagnosis of Anemia in Children. In: P. Lanskovsky (ed). *Manual of pediatric hematology and oncol*, 5th ed, Academic Press, London, 2011:1-86

NÖTROPENİYE YAKLAŞIM

Dr.Tuba Hilkay Karapınar

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi

Tanım ve sınıflama

Nötropeni, periferik kandaki nötrofillerin (segmentli hücreler ve bandlar) sayısının azalması olarak tanımlanır. Total lökosit sayıları ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) normal değerleri yaşa göre değişiklik gösterir. MNS alt sınırı 2-12 ay arasındaki çocuklarda 1000/ μ L, 1 yaş üstü çocuklarda 1500/ μ L olarak kabul edilir (1).

Klinik olarak nötropenin şiddeti hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 grupta değerlendirilir ve nötropenin ağırlığı MNS ile doğrudan ilişkilidir:

- Hafif nötropeni: 1000-1500/ μ L
- Orta nötropeni: 500-1000/ μ L
- Ağır nötropeni: < 500/ μ L olarak tanımlanır.

Ağır nötropeni varlığı artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir. MNS'nin ≤ 200 / μ L olması 'agranülositoz' olarak adlandırılır ve yaşamı tehdit edebilecek kadar şiddetli enfeksiyon riski taşır (2). Klinik yaklaşımda nötropeniler farklı şekillerde sınıflanabilirler (1-4).

- Geçici(akut) veya persistan (kronik),
- Primer (konjenital) veya sekonder (edinsel),
- İntrensek (kemik iliği kaynaklı) veya ekstrensek (kemik iliği dışı kaynaklı),
- Azalmış yapım (konjenital/ edinsel), artmış yıkım (immün/ non-immün), açığa çıkma sorununa bağlı veya artmış marjinyasyona bağlı nötropeni (psödonötropeni).

MNS'nin 3 aydan uzun süre 1500/ μ L düzeyinin altında kalması persistan (kronik) nötropeni olarak tanımlanır, 3 aydan kısa sürede düzelen nötropeniler de geçici (akut) nötropeni adını alır. Ağır kronik nötropeniye bağlı olarak hayatı tehdit edebilecek şiddette enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebileceğinden bu hastalar dikkatli tanısall yaklaşımına ihtiyaç duyarlar. Nötrofil sayısının diğer kan hücrelerinin sayısı kadar stabil olmadığını unutmamak gerekir. Kısa süreli periyotlar içinde MNS sayısı değişiklik gösterebilir (egzersiz, aktivite, yemek yeme, anksiyete, enfeksiyonlar,

inflamasyon, steroid kullanımı) (5).

Akut nötropeniler

Pediyatrik hastalarda görülen nötropenilerin çoğu akut nötropenidir. Akut nötropeni nedenleri tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Akut nötropeni nedenleri

A)Enfeksiyon	
Viral	Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, HIV, influenza, parvovirus B 19
Bakteriyal	Brucella, paratifo, tuberküloz, tularemi, tifo
Protozoan	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>
B)İlaçlar	
Antikonvülzan	Karbamazepin, valproat
Antimikrobiyal	Sulfonamidler, penisilinler, trimetoprim/sulfametoksozol
Antipsikotik	Klozapin, olanzapin, fenotiazinler
Antiromatizmal	Altın, levamizol, penisilamin
Antitiroid	Metamizol, propiltiourasil
Diğer	Aminoprin, deferipron, rituksimab
C)İmmün	
Neonatal izoimmün	
Otoimmün	

Enfeksiyöz etkenlere bağlı nötropeni: Akut nötropeniler genellikle viral enfeksiyonlarla ilişkilidir. Epstein-Barr virusa bağlı olan enfeksiyöz mononükleoz akut nötropenin en sık nedenlerinden biridir. Enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların hemen hepsi nötropeni yapabilir. Virüslerin yol açtığı nötropeni genellikle enfeksiyonun ilk 24 saatinde başlar ve 3-8 gün sürer (5-7).

İlaç ilişkili nötropeni: Patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Nötropeni, bazı vakalarda uzun süreli ilaç kullanımı sonucu oluşan hipoplastik kemik iliğinden azalmış miyeloid yapımı nedeniyle gelişirken bazı vakalarda tekrarlayan ilaç kullanımı sonucu gelişir (8). Etken ajanın tam saptanamadığı durumlarda şüpheli ilacın kesilerek nötropenin düzeldiğinin görülmesi hem tanı hem tedavide kullanılabilir (4). Nötropeniye en sık yol açan ilaçlar tablo 1’de gösterilmiştir.

Neonatal izoimmün nötropeni: Mekanizması Rh hastalığına benzemektedir, fetusun nötrofillerinden

ekprese edilen spesifik antijenlere karşı annede oluşan antikorlar plasentadan geçerek fetus/ yenidoğanda nötropeni oluştururlar. Bu tabloya en sık yol açan antijenler: HNA-1a, HNA-1b ve HNA-1c (NA1, NA2 ve NA3). Nötropeni zemininde omfalit, selülit veya sepsis gelişebilir. Diğer izoimmün sitopenilerde olduğu gibi bu tabloda da nötropeni genellikle 6 haftada düzelmesine rağmen 6 aya kadar uzadığı vakalar da vardır. Tedavide antibiyotikler, IVIG ve gerektiğinde G-CSF kullanılır (2,5,9) .

Neonatal otoimmün nötropeni: Otoimmün bir hastalığı olan annede oluşan anti-lökosit antikorların plasentadan fetusa geçmesi ile oluşur. Tedavi neonatal izoimmün nötropeni gibidir.

Kronik nötropeniler

Hem çocuk hem erişkinlerde kronik nötropenin en sık nedenleri otoimmün veya idiopatik nötropenidir (2). Tablo 2’de kronik nötropeni nedenleri verilmektedir.

Tablo 2. Kronik nötropeni nedenleri

<i>A)Ekstresek</i>	
Nutrisyonel eksiklik	Vitamin B12, folat, bakır, protein-enerji
İmmün	Otoimmün Konjenital immünolojik hastalık Sistemik otoimmün hastalık
<i>B)İntrensek</i>	
Miyelodisplazi	
Edinsel kemik iliği yetmezliği	Aplastik anemi
İzole nötropeni	Ağır konjenital nötropeni ve Kostmann sendromu, siklik nötropeni
Nötropenik sendromlar	Granülasyon bozuklukları: Chédiak-Higashi sendromu, Cohen sendromu, Griscelli sendromu tip 2, Herman-Pudlak sendromu tip 2, p14 eksikliği Metabolizma bozuklukları: Glikojen depo hastalığı tip 1, Barth sendromu, Pearson sendromu İmmün fonksiyon bozuklukları: Hiper-IgM sendromu, WHIM sendromu (warts, hipogamaglobulinemi, infeksiyonlar ve miyelokateksi), kıkırdak-saç hipoplazisi, Schimke immünoosseöz displazi Moleküler hemostaz bozuklukları: Diskeratozis konjenita, Fanconi anemisi, Shwachman-Diamond sendromu
İdiyopatik	

Nutrisyonel eksikliklere bağılı nötropeni: Genellikle izole değildir, diğer sitopeniler de eşlik eder. Dikkatli bir öykü, fizik muayene ve spesifik laboratuvar tetkikleri ile kolaylıkla tanı konabilir.

Erken  ocukluk döneminin kronik otoimmün nötropenisi: Benign seyirlidir. Çoğu vakada tanı akut ateşli hastalık ile konur, genellikle MNS 200-1000/  L arasındadır. Nötrofil yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikörler (antinötrofil antikörler) patogenezen sorumludur ve % 75 hastada pozitif bulunur. Genellikle 3-5 yaşlarında spontan düzelir, ortalama 17 ay sürer. Antibiyotik tedavisi genellikle enfeksiyon tedavisinde yeterlidir, ağır vakalarda G-CSF tedaviye eklenebilir (10,11).

Büyük  ocuklarda kronik otoimmün nötropeni veya multipl immün sitopeni saptandığında otoimmün lenfoproliferatif hastalık veya yaygın variabl immün yetmezlik gibi konjenital immünolojik hastalıklar akla gelmelidir. Bu hastalarda periferik kanın akım sitometrisi ile incelemesinde T hücre reseptör α/β pozitif, CD4/CD8 double- negatif T hücre saptanması tanıyı destekler (12). Büyük  ocuklarda mevcut bir sistemik otoimmün hastalık varlığı da kronik nötropeniye yol açabilir.

Ağır konjenital nötropeni ve siklik nötropeni: Hem AKN hem de siklik nötropeni kemik iliğinde erken miyeloid öncüllerin yoğun apoptozu sonucu oluşurlar. AKN'li hastaların yaklaşık % 60'ında genetik mutasyon saptanmaktadır. AKN'lerin çoğu otozomal dominant (OD) geçişli olup *ELANE* (*ELA2*) gen mutasyonları taşımaktadırlar. Bu gen nötrofil elastazı kodlar, nötrofil elastaz ilk olarak yüksek düzeylerde promiyelosit safhasında eksprese edildiğinden eksikliğinde miyeloid seride promiyelosit safhasında yoğun apoptoz olur ve maturasyonda duraklama sonucu nötropeni gelişir (13). Yoğun hücre kaybı nedeniyle bu hastalarda klinik olarak ağır nötropeni vardır. Siklik nötropenide kemik iliği maturasyon duraklaması düzenli aralıklarla olur, bu nedenle klinikte genellikle 21 günlük (14-40 gün) aralarla, 3-6 gün süren nötropeni atakları ile seyreder (1,14). Hem OD geçişli AKN hem de siklik nötropeni *ELANE* gen mutasyonları ile oluştuğundan son yıllarda bu iki hastalık *ELANE*- ilişkili nötropeni olarak adlandırılmaktadır (2). Siklik nötropenide AKN'den farklı olarak artmış miyelodisplazi ve lösemi riski bulunmamaktadır. Otozomal resesif (OR) geçişli AKN'de bir anti-apoptotik gen olan *HAX1* geninde mutasyon olup Kostmann sendromu olarak

adlandırır. OR AKN’de saptanan bir diğer mutasyon da glukoz-6-fosfatazın bir nötrofil spesifik katalitik subünitesini kodlayan *G6PC3* genindedir. *ELANE* sadece miyeloid hücrelerde eksprese edilirken *HAX1* ve *G6PC3* pek çok doku ve organdaki hücrelerde de eksprese edildiğinden OR AKN’de nörolojik bulgular, kardiyak anomaliler, ürogenital anomaliler ve venöz anjiektaziler görülebilir (15,16). AKN’de çok nadir olarak *GFI1* (OR geçişli) ve *WAS* (X’e bağlı resesif geçişli) mutasyonları da saptanabilir (17).

Kronik nötropeniye yol açan nötropeni sendromları tablo 1’de yer almaktadır. Nötropeni sendromlarında hastayı hayatı tehdit eden ağır enfeksiyonlardan korumak için sürekli G-CSF kullanılabilir. Bu hastaların hematopoetik kök hücre nakli için değerlendirilmesi gerekir.

Kronik idiyopatik nötropeni: Yukarıda bahsedilen hiçbir gruba uymayan hastalar kronik idiyopatik nötropeni olarak değerlendirilir. Nötrofillerin azalmış veya inefektif üretimi artmış apoptoza bağlı olabilir. Klinik olarak daha hafif seyirlidirler. Bazılarının antikorları negatifleşmiş otoimmün nötropeni olabileceği varsayılmaktadır (3,14).

Nötropeniye bağlı enfeksiyon

Ağır nötropeni ve agranülositoz varlığında ciddi enfeksiyon riski artar. En sık olarak cilt, ağız içi mukozası ve akciğerlerde enfeksiyon görülür. Küçük çocuklarda ağız içi mukoza ve tonsillerde erozive, hemorajik ve ağrılı ülserasyonlar görülmesi, karın ağrısı ve ishallerin varlığı nötropeni için uyarıcı olmalıdır. Nötropenik hastalarda lokal inflamasyon azalmış olduğundan bu hastalarda enfeksiyon bulgularının atipik olabileceği unutulmamalıdır (4,18).

En sık izole edilen bakteriyel ajanlar: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, streptococci, enterococci, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram (-) basillerdir. Fungal enfeksiyonlarda en sık izole edilen ajanlar ise *Candida* ve *Aspergillus* tipleridir (18).

Nötropeniye bağlı enfeksiyonlarda uygun antimikrobiyal tedavisi uygulanır, ağır vakalarda tedaviye G-CSF eklenebilir. Granülasyon (veziküler transport) bozukluğu sendromlarında enfeksiyonlara bağlı hemofagositik sendrom gelişebileceğinden bu hastalarda hızlı hareket etmek gerekir (19,20).

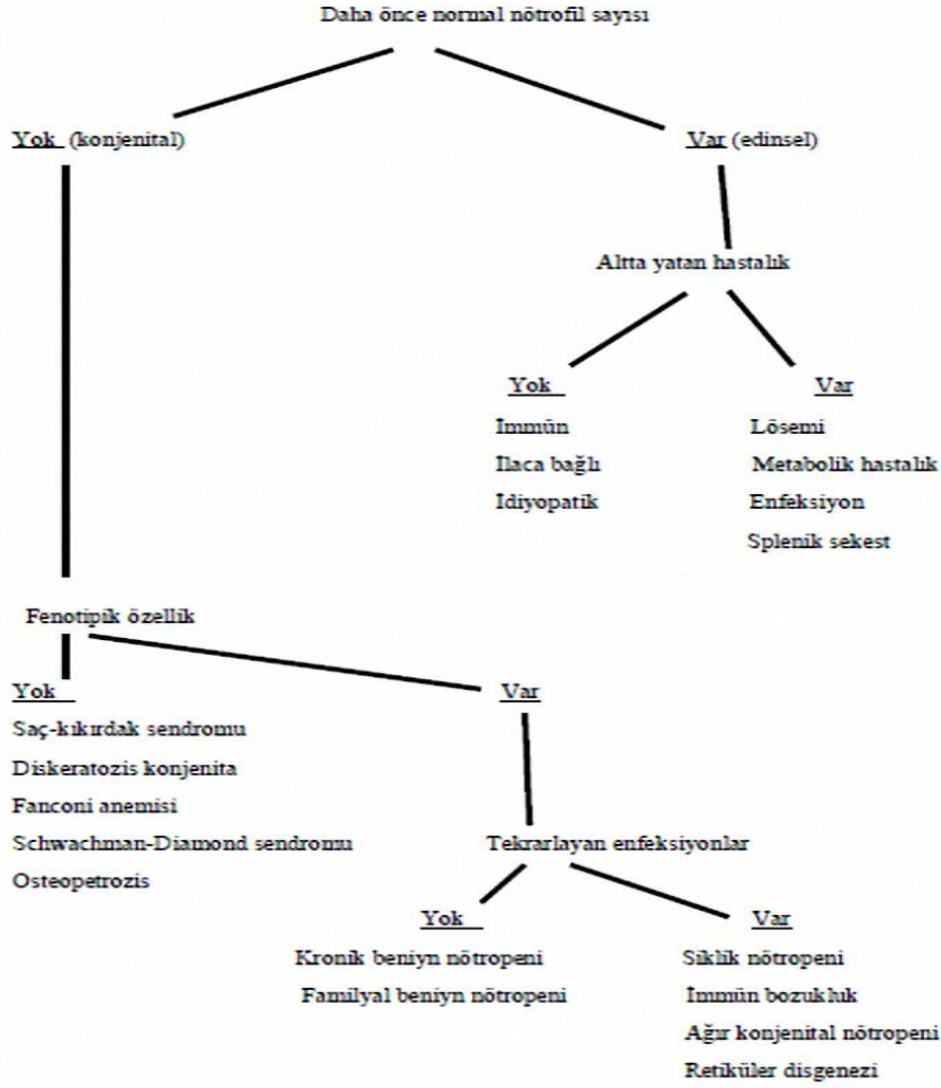
Nötropeniye klinik yaklaşım

Nötropeni klinikte nispeten sık görülen, genellikle iyi tolere edilip hızla normale dönen bir bulgu olup çoğu zaman spesifik inceleme gerektirmez. Ancak bazen çok önemli bir hastalığın bulgusu olup ciddi enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilir. Hastadan alınan detaylı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene nötropenin etyolojisi hakkında (enfeksiyon, ilaç kullanımı, kemik iliği malignitesi, nötropeni ile seyreden sendromlar, immün yetmezlik, metabolik hastalık, otoimmün hastalık, kemik iliği yetmezliği vb) ön bilgi oluşturur. Nötropenik hastada yapılacak tetkikler tablo 3’de verilmiştir. Aile öyküsünde açıklanamayan infant ölümleri bulunması, diğer aile bireylerinde benzer hastalık tablosu varlığı genetik geçişli nötropeni sendromlarını akla getirir. Mutlaka geçirilen enfeksiyon atakları detaylı not edilmelidir. Hastanın daha önce yapılmış tam kan sayımları varsa önceden de nötropenik olup olmadığı kaydedilmelidir. Daha ileri tetkikler bu bilgilere göre planlanır: Antinötrofil antikor tayini, viral serolojik tetkikler, direkt coombs testi, sedimentasyon, ANA, immünglobülin düzeylerinin ölçümü, metabolik testler, lenfosit immünfenotiplendirmesi, serum vitamin B12 ve folik asit düzey ölçümü. Kemik iliği aspirasyonu genellikle kemik iliği sellüleritesini değerlendirmek, kemik iliği malignitesini ekarte etmek veya miyeloid seri morfoloji ve maturasyonunu değerlendirmek için yapılır (4,5,8,21). Kemik iliği aspirasyonu nadiren spesifik bir etyolojiye tanı koydurur: ağır konjenital nötropenide genellikle promiyelosit evresinde maturasyon duraklaması, hipereozinofili ve monositoz saptanır, Chediak-Higashi sendromu için büyük sitoplazmik granüller izlenmesi ve Pearson sendromu için miyeloid ve eritroid öncüllerde vakuolizasyon görülmesi karakteristiktir (3,14,18).

Tablo 3. Nötropenik hastada yapılacak tetkikler

1.Anamnez: Aile öyküsü, geçirilmiş enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, daha önce nötropeni varlığı
2.Fizik muayene: Boy-vücut ağırlığı, anomali varlığı, mevcut enfeksiyonun özellikleri, organomegali, lenfadenopati varlığı
3.Anne-baba-kardeş tam kan sayımlarındaki nötrofil sayıları
4.Tam kan sayımı: Ek sitopeni varlığı. 6-8 hafta süreyle haftada 3 gün nötrofil sayıları kaydı
5.Kemik iliği aspirasyonu: Sellülerite, miyeloid seri morfoloji ve maturasyonu, infiltratif hücre varlığı, sitogenik inceleme
6.Anti-nötrofil antikor tayini
7.İmmünolojik testler: Serum immünglobülin düzeyleri, lenfosit immünfenotiplendirmesi, ANA, C3, C4, CH50
8.Metabolik tetkikler: İdrar ve plazma aminoasitleri, serum Vit. B12, folik asit, bakır düzeyleri
9.Pankreas fonksiyon tetkikleri: Serum amilaz ve tripsinojen düzeyleri, gaitada yağ aranması, pankreas tomografisi
10. Kromozomal kırık analizi (DEB testi): Fanconi anemisi
11.Tüm iskelet grafisi: Shwachman-Diamond sendromu, Fanconi anemisi
12.Serum muramidaz: İnefektif eritropoez
13.CD55/ CD59 tayini: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
14.Kemk dansitometrisi: Kronik nötropenili hastaların %14'ünde osteopopeni mevcut
15.Gen mutasyon analizleri

Nötropenin intermitant bir seyri olabileceğinden nötropeni saptanan bir hastanın en az 6 hafta izlenmesi, haftada 3 gün tam kan sayımı yapılarak nötropeni dönemlerinin ve enfeksiyon bulgularının (ateş, oral ülserasyonlar, jinjivit vb) kaydedilmesi gerekir (2,3,22). Altı hafta boyunca herhangi bir tanı konamazsa ve nötrofil sayısı bu sürede normale dönerse postinfeksiyöz nötropeni olarak kabul edilir. Altı hafta sonunda nötropeni devam ediyorsa kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır (3,21). Nötropeniye klinik yaklaşım şeması Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Nötropeniye klinik yaklaşım şeması

Kaynaklar:

- 1- Bonilla MA: Disorders of white blood cells. In Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky ed, 5th edition, Amsterdam, Elsevier, 2011,272-320.
- 2-Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol* 2013;50:198-206.
- 3-Dinauer MC, Newburger PE. Quantitative granulocyte and mononuclear phagocyte disorders. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds, 7 th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009;1137-1152.
- 4-Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;174-182.
- 5-Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG ve ark. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006;3:220-231.
- 6-Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S ve ark. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:575-577.
- 7-Savard M, Gosselin J. Epstein-Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes. *Virus Res* 2006;119:134-135.
- 8-Andr s E, Zimmer J, Mecili M ve ark. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol* 2011;4:143-151.
- 9- Clay ME, Schuller RM, Bachowski GJ ve ark. Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. *Immunohematology* 2010;26:11-21.
- 10- Bux J, Behre G, Jaeger G ve ark. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-186.
- 11- Bruin M, Dassen A, Pajkrt D ve ark. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang* 2005;88:52-59.
- 12- Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2012;3:189.

- 13- Grenda DS, Murakami M, Ghatak J ve ark. Mutation of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded response and cellular apoptosis. *Blood* 2007;110:4179-4187.
- 14- Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N ve ark. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:1-17.
- 15- Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M ve ark. Extended spectrum of human glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 deficiency: novel genotypes and phenotypic variability in severe congenital neutropenia. *J Pediatr* 2012;160:679-683.
- 16- Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C ve ark. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008;111:4954-4957.
- 17- Xia J, Bollyard AA, Rodger E ve ark. Prevalance of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;147:535-542.
- 18- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B ve ark. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
- 19- George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014;5:69-86.
- 20- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:605-611.
- 21- Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S ve ark. Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato- Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol* 2011;57:10-17.
- 22- Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011;157:97-08.



Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958



TÜRKİYE MİLLÎ PEDIATRİ DERNEĞİ

Cinnah Caddesi 35/6 Çankaya-Ankara

Tel: 0312 438 19 34 Faks: 0312 438 19 35

Web: www.millipediatri.org.tr

TÜRK PEDIATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Tel: 0 555 857 96 47

Web: www.tphd.org.tr