

Anemilerin sınıflandırılması

Classification of anemias

Saadet Akarsu

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Özet

Bu bölümün amacı, aneminin genel sınıflandırılması ve başlangıç laboratuvar incelemeleri ile hastaya tanısıl yaklaşımı sağlamaktır. Anemi milimetre küpte hemoglobin (Hb) konsantrasyonu, hematokrit (Hct) ya da eritrosit (RBC) sayısının azalması olarak tanımlanır. Anemiler fizyolojik ve yapısal olarak sınıflandırılabilir. Anemik hastaya ilk tanısıl yaklaşım ayrıntılı öykü, fizik muayene ve az sayıda temel laboratuvar testlerini içerir. Periferik kan yayması anemi tanısında çok faydalıdır. Klinisyen bu düşünce sistematığı ile düşünür ise direkt tarama testleri yapılır ve gereksiz konsültasyonlardan kaçınılmış olunur. (*Türk Ped Arş 2009; 44 Özel Sayı: 6-13*)

Anahtar kelimeler: Anemik çocuk, sınıflandırma, tanı

Summary

The purpose of this chapter is to provide both a more general classification of the anemias and an initial diagnostic approach to the patient with this laboratory finding. Anemia is defined as a reduction in red cell mass (RBC) or in blood hemoglobin concentration (Hb), or in hematocrit (Hct) per cubic millimeter. Anemias may be classified on a physiological or a morphological basis. The initial diagnostic approach to the anemic patient includes a detailed history and physical examination and a minimum of essential laboratory tests. The blood smear is very helpful in the diagnosis of anemia. If the clinician considers these options in an inclusive but systematic fashion, direct screening tests can be ordered and expert consultation avoided. (*Turk Arch Ped 2009; 44 Suppl: 6-13*)

Key words: Anemic child, classification, diagnosis

Dünyada pek çok insan, özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde; anemiden etkilenmektedir (1). Dünya nüfusunun %30'unun anemik olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran çocukluk çağında %50-80'lere kadar çıkmaktadır. Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm yaş gruplarında en sık gözlenen anemi tipidir. Basit bilgilendirme ve uygulamalar sayesinde demir eksikliği önlenir (2,3). Çocukluk dönemindeki DEA davranış ve anlama bozukluklarına sebep olur. Yüksek sıklıkta olması ve uzun dönemde zararlı etkilerinin olması nedeniyle erken çocukluk döneminde önlenmelidir (4,5). Demir eksikliği anemisi erken tanı alıp tedavi edilirse algılama bozuklukları kalıcı olmaz (6).

Anemi tanımı

Anemi milimetre küpte hemoglobin (Hb) yoğunluğu, hematokrit (Hct) ya da eritrosit (RBC) sayısının azalması olarak tanımlanır. Eritrositler ile ilgili hemen tüm değerler yaşla birlikte değişim gösterir. Her yaş için normalin alt sınırını belirlemek gerektiği için, çocuklarda anemi tanısını koymak

daha zordur. Anemi sınırı o yaş için ortalama değer in 2 standart sapma altıdır (Tablo 1,2). Hemoglobin seviyesi düşük bazı bireyler normal aralıkta yer alabilirler. Bunlar sadece tedaviye yanıt ile tanınabilir (6,7).

Eritrositin birincil işlevi, metabolik ihtiyaçlarını karşılamaları için; dokulara yeterli miktarda oksijen taşımaktır. Oksijen ilgisi değişen siyanotik konjenital kalp hastalığı, solunum yetersizliği, arteriövenöz pulmoner şanti ya da hemoglobinopatisi olan çocuklar; normal Hb seviyesinde dahi işlevsel olarak anemik olabilirler (6,7).

Anemili hasta geldiği zaman sorunun tek hücre serisinden (yalnızca eritrositler) ya da birden fazla hücre serisinden (eritrositler, lökositler ve trombositler) kaynaklandığını belirlemek önemlidir. İki ya da üç hücre serisi sorunu genellikle kemik iliği tutulumu (aplastik anemi, lösemi), immünolojik hastalık (bağ dokusu hastalıkları, immün nötropeni, idiyo patik trombositopenik purpura (ITP), tek başına ya da birlikte immün hemolitik anemi) ya da kan hücrelerinin bir yerde göllenmesini (sekestrasyonunu) (örn. hipersplenizm) gösterir (6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Saadet Akarsu, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 23119 Elazığ, Türkiye
Gsm.: 0532 442 0 467 Faks: +90 424 238 80 96 E-posta: aksaadet@yahoo.com

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler fizyolojik (Tablo 3) ve yapısal (Tablo 4) olarak sınıflandırılabilir.

1. Fizyolojik sınıflandırılma: Bu sınıflandırmada eritrosit üretim göstergesi (retikülosit sayısı) ve eritropoietik aktivite değerlendirilmesi (kemik iliği aspirasyonu) önemlidir. Eritrosit üretim yetersizliği, eritrosit olgunlaşma bozukluğundan kaynaklanırsa; eritropoez (eritrosit üretimi) etkin değildir (vitamin B₁₂ ve folat eksikliği). Kemik iliği retikülosit aşamasına ulaşmadan önce in situ olarak ölen eritroblastlar içerir. Kemik iliği hiperaktif olup retikülosit sayısı düşüktür. Periferik kanda normoblastlar bulunabilir. Bu bulgu etkin olmayan eritropoez işareti olup dizeitropoietik anemilerde görülür. Eritropoez tam olarak yetersiz ise eritroblastopeni (aplastik anemi) görülür. Eritrosit yıkımı ya da kaybı fizyolojik sınıflandırmanın diğer iki nedenidir (7). Kemik iliği yetersizliği ve eritropoietin eksikliğine bağlı anemilerde retikülosit sayısı düşük ve kemik iliği eritropoietik aktivitesi azalmıştır. Sitoplazmik olgunlaşma bozukluğu olan DEA'da retikülosit sayısı ve kemik iliği aktivitesi normal veya hafif artmıştır. Artmış retikülosit sayısı kemik iliği yapım işlevinin yeterli olduğu hemo-

liz, kan kaybı ve dalakta göllenme durumunda gözlenir (Tablo 3). Kemik iliğinin anemiyi düzeltme gayretini gösterir. Normalde retikülositler dolaşımdaki eritrositlerin %0,5-1,5'ünü oluşturur. Retikülosit sayısını aneminin derecesine göre değerlendirmek gerekir. Bu nedenle retikülosit üretim indeksi hesaplanmalıdır. Retikülosit üretim indeksi yapımın arttığı kanama ve hemolizde %3 üzeri, yapımın azaldığı olgularda %3'den (sıklıkla %1,5'ten) azdır (6).

2. Yapısal sınıflandırılma: Anemilerin ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre sınıflandırılmasıdır (Tablo 4). Ortalama eritrosit hacmi alt sınırı, 2 ile 10 yaş arası; "70 fL+yaş (yıl)" olarak hesaplanır. Normalin üst sınırı için ise 84 fL'ye, bir yaşından sonra her yıl için; 0,6 fL eklenir. Hemolitik anemilerde yüksek retikülosit sayısı nedeni ile MCV yüksek olabilir. Birden fazla anemi nedeni birlikte ise MCV beklenenden farklı veya normal olabilir (8).

Eritrositlere ait morfolojik özellikler periferik kan yaymasında değerlendirilerek (Tablo 5) ve eritrosit dağılım aralığı (RDW) (Tablo 6) ile birlikte ayırıcı tanı yapılır. Eritrosit dağılım aralığı anizositoz ölççeğidir. Normal değeri %11,5-14,5 arasında değişir. Ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu herediter sferositozlu olguların yarsında 36 mg/dL üzerinde bulunur (6).

Tablo 1. Hb, Hct, RBC ve ortalama eritrosit hacminin (MCV) yaşa göre ortalaması ve normalin alt sınırı (-2SD) (11)

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

RBC: eritrosit, MCV: ortalama eritrosit hacmi

Tablo 2. Hb, Hct ve MCV'nin yaşa göre ortalama ve normalin alt sınırı (%95 dağılım) (7)

Yaş	Hb (g/dL)		Hct (%)		MCV (fL)	
	Ort.	Alt sınır	Ort.	Alt sınır	Ort.	Alt sınır
0,5-1,9	12,5	11,0	37	33	77	70
2-4	12,5	11,0	38	34	79	73
5-7	13,0	11,5	39	35	81	75
8-11	13,5	12,0	40	36	83	76
12-14 Kız	13,5	12,0	41	36	85	78
12-14 Erkek	14,0	12,5	43	37	84	77
15-17 Kız	14,0	12,0	41	36	87	79
15-17 Erkek	15,0	13,0	46	38	86	78

MCV: ortalama eritrosit hacmi

Periferik kan yayması anemi tanısında çok yardımcıdır. Aneminin hipokrom, mikrositer, normositer ya da makrositer olduğunu belirler. Özgün yapısal anomalileri (sferositler, stomatositoz, eliptositoz), hemoglobino patileri (orak hücre hastalığı, talasemi) gösterir (6).

Ortalama eritrosit hacmi mikrositer (<70 fL), makrositer (>85 fL) ya da normositer (72-79 fL) olarak eritrosit büyüklüğü temelinde periferik yayma bulgularını doğrular. Şekil 1 periferik yaymanın değerlendirilmesi ile anemi tanısını tarif eder ve Tablo 5 özgün eritrosit yapısal anomalileri temelinde farklı tanı düşüncelerini gösterir. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit Hb yoğunluğu (MCHC) hesaplanabilir değerlerdir ve genellikle daha az ta-

nısal değerlidir. Ortalama eritrosit hemoglobini genellikle MCV'ye paraleldir. Ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu hücresel sıvı durumunun ölçümüdür. Yüksek değer (>35 g/dL) sferositoz için belirgindir ve düşük değer genellikle demir eksikliği ile birlikte (6).

Ortalama eritrosit hacmi ve retikülosit sayısı anemi ayırıcı tanısında faydalıdır (Şekil 2). Yükselmiş retikülosit sayısı kronik kan kaybı ya da hemolizi, normal ya da azalmış retikülosit sayısı bozulmuş eritrosit yapımını gösterir. Retikülosit sayısı, eritropoezi daha iyi gösteren retikülosit üretim göstergesini elde etmek için; anemi seviyesine ayarlanmalıdır.

Retikülosit üretim göstergesi= Retikülosit sayısı x Hastanın hematokriti/Normal hematokrit

Tablo 3. Anemilerin fizyolojik sınıflandırılması (6,7 9,11)

Fizyolojik sınıflandırılma

A. Anemi derecesine göre beklenenden daha az RBC üretimi

1. Kemik iliği yetersizliği
 - a. Aplastik anemi (doğuştan, edinsel)
 - b. Saf eritrositer aplazi
 - Doğuştan (Diamond-Blackfan sendromu)
 - Aase sendromu
 - Edinsel (Çocukluk dönemi geçici eritroblastopenisi (TEC))
 - Diğer
 - c. Kemik iliği replasmanı (Malinite, osteopetroz, miyelofibroz([Kronik böbrek yetersizliği, vitamin D eksikliği])
 - d. Pankreas yetersizliği-Kemik iliği hipoplazi sendromu
2. Eritropoetin yapımında bozulma
 - a. Kronik böbrek yetersizliği
 - b. Hipotiroidi, hipopitüitarizm
 - c. Kronik enflamasyon
 - d. Protein malnütrisyonu
 - e. Azalmış oksijen etkin olmayan hemoglobin mutantları

B. Eritropoez ve eritroid olgunlaşma bozuklukları

1. Sitoplazmik olgunlaşmada anormallikler
 - a. Demir eksikliği
 - b. Talasemi
 - c. Sideroblastik anemi
 - d. Kurşun zehirlenmesi
2. Çekirdek olgunlaşma anormallikleri
 - a. Vitamin B12 eksikliği
 - b. Folat eksikliği
 - c. Tiyamine yanıtı megaloblastik anemi
 - d. Folat metabolizmasının kalıtsal hastalıkları
 - e. Orotik asidüri
3. Birincil dizeitropoietik anemiler (Tip I, II, III, IV)
4. Eritropoietik protoporfi
5. Kemik iliği öncüllerinin vaküolizasyonu ve pankreas yetersizliği ile birlikte dirençli sideroblastik anemi

C. Hemolitik anemiler

1. Hemoglobin bozuklukları
 - Yapısal mutantlar
 - Sentetik mutantlar (Talasemi sendromları)
2. Eritrosit zarının bozuklukları
3. Eritrosit metabolizma bozuklukları
4. Antikor aracılı
5. Eritrosite mekanik travma
6. Eritrosite termal travma
7. Oksidan eritrosit zedelenmesi
8. Enfeksiyöz etkenlerle eritrosit zedelenmesi
9. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
10. Eritrosit zarının plazma-lipit ile meydana gelen anormallikleri

(Örneğin: Retikülosit sayısı %6, hematokrit %15, retikülosit indeksi= $6 \times 15 / 45 = \%2$ (6)).

Otomatik elektronik kan sayımı yapan cihazlardan elde edilen, MCV ve eritrosit dağılım aralığı (RDW) belirteçleri; morfolojiyi ve aneminin türünü tanımlamada oldukça faydalıdır (Tablo 6) (6).

Aneminin daha dirençli olgularında, kemik iliği muayenesi gerekebilir. Kemik iliği aspirasyonu yayması sideroblastik anemi varlığının tanısı ve tahmini demir depoları için demir boyası ile boyanmalıdır. Kemik iliği incelenmesi normoblastik, megaloblastik ya da sideroblastik morfolojide gerekebilir (Şekil 3) (6).

Anemili olgunun değerlendirilmesi

Öykü, öz/soygeçmiş

Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, diyet şekli, kullanılan ilaçlar ve geçirilen enfeksiyonlar sorgulanmalıdır (7). Anemi solukluk, halsizlik, çabuk yorulma, beslenme güçlüğü, terle-

me, kusma, büyüme ve gelişme geriliği ile belirti verir. Başlangıç yaşı doğuştan ve kalıtsal anemiler için önemlidir. Yenidoğanda bu döneme özgü kanamalar veya obstetrik sorunlar, izoimmünizasyon, doğuştan enfeksiyonlar, herediter sferositoz ve Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği düşünülür. Doğum sonrası 1.-3. aylarda süt çocuğu ve erken doğmuş bebeğin fizyolojik anemisi, üçüncü aydan sonra β globin zinciri ile ilgili Hb bozuklukları veya Diamond-Blackfan anemisi düşünülür. Aşırı süt tüketimi (600 ml/gün) demir eksikliği anemisine, vejeteryan beslenme vitamin B₁₂ eksikliğine yol açar. Büyümenin hızlı olduğu dönemlerde demire, kronik hemoliz durumlarında folata ihtiyaç artar. Yaygın malabsorpsiyon sendromlarında folat ve demir ihtiyacı fazladır. Kronik kan kaybı durumunda demir ihtiyacı fazladır. Miadında doğan sütçocuklarında DEA 6. aydan itibaren, erken doğumlarda doğum tartısının iki katına ulaştıktan sonra görülür. Anemi 3-6 ay arasında tespit edildiğinde Hb sentezinin doğumsal hastalıkları düşünülür. Erkek cinsiyette X'e bağlı geçişli hastalıklar (G6PD eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği) düşünülür. Bu olgularda ilaç kullanımı, naftalin ile temas ve bakla yenilmesi öyküsü sorgulanmalıdır. Hemogloblin S ve C siyahlarda, β -talasemi beyazlarda, α -talasemi taşıyıcılığı siyah ve sarı ırkta daha fazladır. Talasemi Trakya ve Akdeniz Bölgesi, orak hücre anemisi ile G6PD eksikliği ise Akdeniz Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu'da fazladır. Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği Yahudi, Filipin, Yunan ve Kürt kökenlilerde siktir. Akraba evliliği talasemi majorlu olguların yarısında bulunur. Ailede splenektomi ve safra taşı öyküsü herediter sferositozu gösterebilir. Demir, vitamin E ve B₁₂, folat diyet kaynaklıdır. Pika, jeofaji (toprak yeme) ve pagofaji (buz yeme) demir eksikliğini destekler. Hepatit B aplastik anemi, parvovirus eritroid aplazisi nedenidir (6-9).

Fizik muayene

Solukluk, kalp yetersizliği, büyüme-gelişme geriliği aranmalıdır. Solukluk, karaciğer-dalak büyüklüğü, cilt/mukoza kanaması, yineleyen enfeksiyonlar ve ekstremitte ağrıları lösemiye düşündürür. Anemi ile birlikte karaciğer-dalak büyüklüğü metabolik depo hastalıkları, kala azar ve osteopetrozu düşündürmelidir. Dalak büyüklüğü ile birlikte anemi kronik karaciğer hastalıkları, sıtma ve bakteriyel endokarditi düşündürür. Yetersiz transfüzyon alan talasemi olgularında yüz görünümü tipiktir. Orak hücre anemisinde ağrılı kriz görülür (Tablo 7) (5,7).

Laboratuvar incelemeleri

Tam kan sayımı, çevresel kan yayması ve retikülosit sayımı ilk yapılacak incelemelerdir (Tablo 8). Çevresel kan yayması antikoagülan olmadan; çünkü antikoagülan morfolojik görünümü değiştirir; alınan, 2-3 mm çapında bir damla kanın; yaklaşık 2 saniye içinde, lam üzerine, diğer lamın bir kenarı kullanılarak hazırlanmasıdır. Bu şekilde hazırlanan örnekte eritrositler üst üste gelmemeli, rulo oluşumu görülmemelidir. Merkezi solukluk görülmelidir. Önce hücre dağılımı ve boyanma değerlendirilmelidir. Bu şekilde tek anemiler birden fazla serinin etkilendiği hastalıklardan ayırt edilir. Trombositler değerlendirilip atipik

Tablo 4. Anemilerin yapısal sınıflandırılması (6,7)

A. Hipokrom mikrositik anemiler (Eritrosit hacmi <70 fL)

1. Demir eksikliği anemisi
2. Kronik enfeksiyon
3. Talasemi
4. Kurşun entoksikasyonu
5. Sideroblastik anemi
6. Stabil olmayan hemoglobinopatiler
7. Hemogloblin E taşıyıcılığı
8. Bakır eksikliği

B. Makrositik anemiler (Eritrosit hacmi >85 fL)

1. Megaloblastik kemik iliği
 - Vitamin B₁₂ eksikliği
 - Folat eksikliği
 - Kalıtsal orotik asidüri
 - Tiyamine cevap veren anemi
 - Miyelodisplastik sendrom
2. Megaloblastik olmayan kemik iliği
 - Aplastik anemi
 - Diamond-Blackfan sendromu
 - Hipotiroidi
 - Karaciğer hastalığı
 - Normal yenidoğan
 - Artmış eritropoez
 - Tıkanma sarılığı
 - Down sendromu
 - Diseritropoietik anemiler

B. Normositik anemiler (Eritrosit hacmi 72-79 fL)

1. Doğuştan hemolitik anemiler
 - Hemogloblin mutantları
 - Eritrosit enzim bozuklukları
 - Eritrosit zannın bozuklukları
2. Edinsel hemolitik anemiler
 - İmmün hemolitik anemiler
 - Mikroanjyopatik hemolitik anemiler
 - Akut enfeksiyonlara ikincil
3. Akut kan kaybı
4. Dalakta göllenme
5. Kronik böbrek hastalığı

Tablo 5. Anemilerin ayırıcı tanısında kullanılan özgün yapısal özellikler (6, 7)	
Özellik	Görüldüğü hastalıklar
Hedef hücresi	Yüzey/hacim oranı ↑ (talasemi, Hb S, C, D, E, ağır demir eksikliği, karaciğer hastalığı, LCAT ↓ [korneal opasite, proteinüri, hedef hücresi, orta derece anemi], postsplenektomi, hipospleni, abetalipoproteinemi)
Sferosit	Yüzey/hacim oranı ↓, hiperdens (>MCHC) (herediter sferositoz, ABO uyumsuzluğu, otoimmün hemolitik anemi, hipersplenizm, ağır yanıklar, posttransfüzyon, pirüvat kinaz eksikliği)
Eliptosit	Normalde RBC'lerin <%1, eliptik, normokromik, her anemide RBC'nin %10'u (herediter eliptositoz, talasemi, ağır demir eksikliği, Hb SS, SA, megaloblastik anemi, ciddi bakteriyel enfeksiyon, lökoeritroblastik reaksiyon, sıtma)
Şistosit	Helmet, üçgen şekilli ya da küçük parçacıkları (anormal damar yüzeyi [fibrin ağı, vaskülit, prostatik kalp kapağı, anormal kalp kapağı, kardiyak yama, aort koarktasyonu, Kasabach-Merritt sendromu] ile etkileşme nedeniyle meydana gelen parçalanma, MAHA, akut oksidan hasar, herediter piropoikiloz, üremi, DİP, ciddi hemolitik anemi [G6PD eksikliği], HUS, TTP, bağ dokusu hastalığı [SLE], purpura fulminans, renal ven trombozu, yanıklar, homografit rejeksiyon, üremi, akut tubuler nekroz, glomerulonefrit, malign hipertansiyon, sistemik amiloidoz, karaciğer sirozu, karsinomatozis)
Akantosit	Çıkıntılı hücreler, geniş tabanlı, değişik uzunlukta 5-10 yaygın hücreler, kalınlık ve aralıkları düzensiz yaygın, sferoit şekilli kabul edildiği için normal hücrelerden daha küçük (karaciğer hastalığı, DIC ve diğer MAHA, hipotiroidi, postsplenektomi, vitamin E eksikliği, abetalipoproteinemi, malabsorptif durumlar)
Ekinosit	Pürüzlü hücreler, düzenlice dağılmış ve hacimleri eşit 10-30 spikül, hücre içinde ya da hücre dışı çevrede değişim (artefakt, üremi, dehidratasyon, karaciğer hastalığı, pirüvat kinaz eksikliği, peptik ülser ya da gastrik karsinoma, eritrosit transfüzyonundan hemen sonra, azalmış hücre içi potasyum)
Somatosit	Merkezi solukluk yarı şeklinde, normalde az miktarda görülür (artefakt, herediter stomatositoz, Rh null kan grubu, karaciğer hastalığı, akut alkolizm, talasemi, herediter sferositoz, malinite)
Bazofilik noktalanma	Wright boyaması, ribozomal RNA agregatları, kaba/ince bazofilik noktali enklüzyonlar (talasemi, stabil olmayan hemoglobiner, demir eksikliği, kurşun zehirlenmesi, pirimidin 5'-nükleotidaz eksikliği)
Howell-Jolly cismi	Wright boyaması, çekirdek artıkları, küçük, iyi sınırlı, yuvarlak, yoğun boyalı inklüzyonlar, 1 µm çap, eksentrik yerleşim (postsplenektomi, hipospleni, megaloblastik anemi, ağır demir eksikliği, dizeitropoietik anemi, yenidoğan, anemi tiplerinin çoğu [demir eksikliği anemisi, herediter sferositoz])
Cabot halkası	Çekirdek artıkları, yüzük şekilli, 8 harfine benzer enklüzyonlar (megaloblastik anemi, pernisiyöz anemi, kurşun zehirlenmesi, hemolitik anemi)
Heinz cicimciği	Brillant kretil mavisi ve metil viole, denatüre Hb agregatları (G6PD eksikliğinde oluşan oksidatif stres, aspleni, stabil olmayan hemoglobiner, talasemi, kronik karaciğer hastalığı)
Siderosit	Prusyan mavisi, Hb olmayan demir (postsplenektomi, kronik enfeksiyonlar, aplastik ve hemolitik anemi)
Orak hücre	Orak hücre taşıyıcılığı, orak hücre anemisi
Piknosit	Distorte, hiperkromik, kontrakte, ekinosit ve akantositlere benzeyebilir.
Gözyaşı hücresi	Damla şeklinde, genellikle mikrositer (sıklıkla hipokromik) (yenidoğan, talasemi major, lökoeritroblastik reaksiyon, miyeloproliferatif sendromlar)
Çekirdekli eritrositler	Normalde yaşamın ilk haftasından sonra periferik kanda görülmez (yenidoğan [ilk 3-4 gün], yoğun kemik iliği uyarımı, hipoksi [özellikle kardiyak arrest sonrası], akut kanama, ciddi hemolitik anemi [talasemi, SS hemoglobinopati], konjenital enfeksiyonlar [sepsis, konjenital sifiliz, sitomegalovirus, rubella], postsplenektomi, hipospleni, lökoeritroblastik reaksiyon [ekstramedüller hematopoez ve kemik iliği replasmanı, en sık lösemi ya da solid tümör-fungal ve mikobakteriyel enfeksiyon sebep olabilir, eşlik eden gözyaşı hücreleri, az ile orta miktarda metamiyelosit, miyelosit, promiyelositli 10.000-20.000 WBC, büyük garip şekilli miyelotrombositlerle birlikte trombositoz], megaloblastik anemi, dizeitropoietik anemiler)
Blister hücreler	Zarın altındaki bölge, serbest Hb, kabarcık görünümü (G6PD eksikliği [hemolitik evre süresince], SS hastalığı, akciğer embolisi)

↑: artmış, ↓: azalmış, LCAT: lesitin/kolesterol açıltransferaz, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RBC: eritrosit, MAHA: mikro ve makroanjyopatik hemolitik anemiler, G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz HUS: hemolitik üremik sendrom, TTP: trombotik trombositopenik purpura, DIC: disemine intravasküler koagülasyon, SLE: sistemik lupus eritematozus, abetalipoproteinemi: nadir konjenital hastalık, hücrelerin %50-100'ü akantosit, eşlik eden anomaliler (yağ malabsorpsiyonu, retinitis pigmentoza, nörolojik bozukluklar), Rh null hastalık (Rh kompleksi yokluğu)

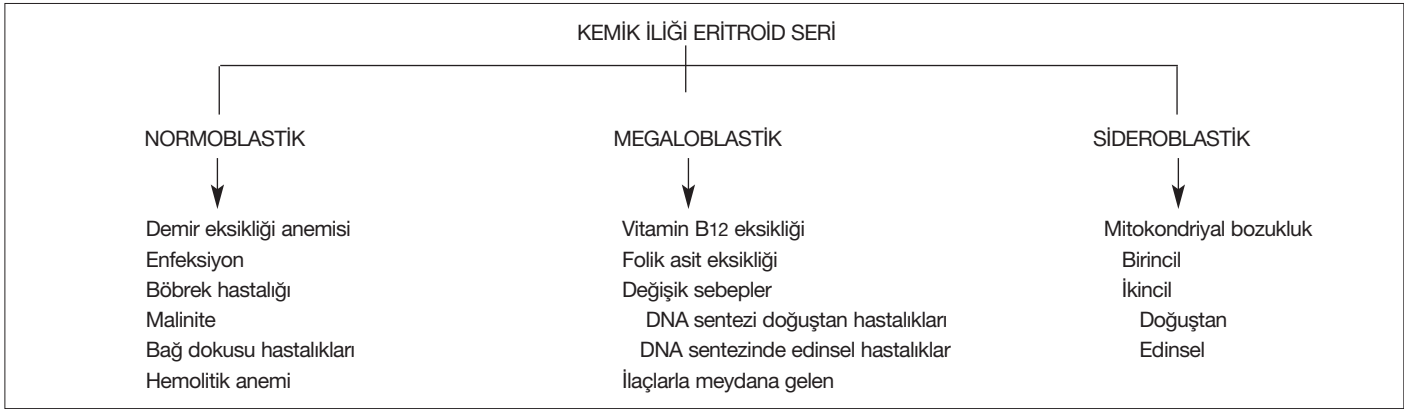
Tablo 6. MCV ve RDW değerlerine göre anemilerin sınıflandırılması (6-8)			
RDW	MCV Düşük	MCV Normal	MCV Yüksek
Normal	Talasemi minör (α, β)	Normal Kurşun zehirlenmesi	Aplastik anemi
Yüksek	Demir eksikliği Hemoglobin H Sb-talasemi	Erken demir eksikliği Karaciğer hastalığı Birden fazla nutrisyonel eksiklikler	Yenidoğan, erken doğmuş bebek Vitamin B12 ya da folat eksikliği
		Yüksek MCHC/HDW İmmün hemolitik anemi Hemoglobin SS ve SC Herediter sferositoz/kserositoz	Yüksek MCHC/HDW İmmün hemolitik anemi

MCV: ortalama eritrosit volümü, RDW: eritrosit dağılım aralığı (normal %11,5-14,5), HDW: hemoglobin dağılım aralığı

hücreler ve mikroanjiopatik değişiklikler saptanır. Eritrosit göstergeleri (MCV, MCH, MCHC ve RDW) ile aneminin morfolojik tipi belirlenir. Hemoglobinin dağılım aralığı (HDW) MCHC değerinden hesaplanır. Hemoglobinin dağılım aralığı bir anizokromi ölçümüdür. Ortalama eritrosit Hb yoğunluğu ve HDW değerleri MCV'ndeki değişimler için duyarlıdır ve anemi ayırıcı tanısında kullanılır (4). Kemik iliği aspirasyonu ile lösemi, kemik iliği enfiltrasyonu sebepleri saptanır ve hematopoezin nitelik ve niceliği değerlendirilir. İlk aşama testlerinden sonra anemi tipinin belirlenmesi için diğer testler istenir. Demir eksikliği anemisi düşünülen mikrositik anemilerde serum demiri, demir bağlama kapasitesi (TIBC) ve ferritin istenir. Doğrudan tedaviye başlanabilir. Bu olgularda tedaviye yanıt mutlaka izlenmelidir. Mikrositik anemilerde hastalık anemisi ve talasemi taşıyıcılığı ayırt edilmelidir. Makrositik anemilerde aplastik ane-

mi ve megaloblastik anemiler düşünülür. Megaloblastik anemilerde eritrosit şekli ve büyüklüğü heterojendir, parçalanma olur. Kemik iliği incelemesi, vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri incelenmelidir. Aplastik anemide kesin tanı kemik iliği biyopsisi ile yapılır. Hemolitik anemiler genellikle normositik anemiler arasında yer alır. Bu durumda direkt ve indirekt coombs testi, osmotik frajilite testi, eritrosit enzim düzeyleri ve hemoglobin elektroforezi (HbS, HbF, HbA₂) değerlendirilir (Tablo 8) (6,9).

Çocuk Hekimliği pratiğinde kansızlık çok sık rastlanılan ancak tanısı ve tedavisi genellikle ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile basit laboratuvar testleri ile konulan nedenlerle meydana gelir. Tanı ve tedavide yaşanan zorluklar pediatrik hematolog görüşü gerektirir. Ancak yine de aneminin bazen bir hastalık bazen de bir belirti olduğu unutulmamalı, altta yatan hastalık açısından dikkatle irdelenmelidir.



Şekil 3. Normoblastik, megaloblastik ve sideroblastik kemik iliği morfolojisi (6)

Tablo 7. Anemi etiolojisine yardımcı fizik muayene bulguları (7)		
Deri	Hiperpigmentasyon Peteşi, purpura Karotenemi Sarılık Kavernoz hemanjiyom Alt ekstremitelerde ülser	Fankoni aplastik anemisi Trombositopeni, kemik iliği aplazisi, kemik iliği enfiltrasyonu Süt çocuğunda demir eksikliği şüphesi Hemolitik anemi, hepatit, aplastik anemi MAHA Hemoglobin S ve C, talasemi
Yüz	Frontal ve maksiller kemikte çukurluk	Konjenital hemolitik anemi, talasemi major, ağır demir eksikliği
Göz	Mikrokornea Retina damarlarında kıvrımlaşma	Fankoni aplastik anemisi Hemoglobin S ve C
	Katarakt Gözkapağında ödem Körlük	G6PD eksikliği, yenidoğanda hemolitik anemi ile birlikte galaktozemi Enfeksiyöz mononükleoz, eksüdatif enteropati, böbrek yetersizliği Osteopetroz
Ağız	Glosit Angüler stomatit	Vitamin B ₁₂ eksikliği, demir eksikliği Demir eksikliği
Göğüs	Pektoral kasların tek taraflı yokluğu Kalkan şeklinde göğüs	Poland sendromu (artmış lösemi sıklığı) Diamond-Blackfan sendromu
Eller	Trifalengeal baş parmak Tenar bölge hipoplazisi Kaşık tırnak	Eritrositer aplazi Fankoni aplastik anemisi Demir eksikliği
Dalak	Ele edilmesi	Hemolitik anemi, lösemi, lenfoma, akut enfeksiyon, portal hipertansiyon

Tablo 8. Anemili olgunun araştırılmasında gerekli laboratuvar incelemeleri (6,7)

Genel başlangıç araştırmalar

Hb ve Hct belirlenmesi
RBC sayısı ve MCV, MCH, MCHC, RDW, HDW'nı içeren eritrosit göstergeleri
Lökosit sayısı ve formül lökosit, trombosit sayısı
Periferik kan yayması

Demir eksikliği şüphesi

Serbest eritrosit protoporfirin
Serum ferritin seviyesi
Dışkıda gizli kan (guaiac pozitifliği)
Eğer gerekliyse Meckel divertikülü için ^{99m}Tc
Eğer gerekliyse endoskopi (üst ve alt barsak)

Vitamin B12 ve folik asit eksikliği şüphesi

Kemik iliği
Serum vitamin B12 seviyesi, serum folat seviyesi
Histamin enjeksiyonu sonrası gastrik analiz
Vitamin B12 emilim testi (radyoaktif kobalt) (Schilling testi)

Hemolitik anemi şüphesi

1. Eritrosit yıkımı belirtileri
Periferik kan yayması
Serum bilirübin seviyesi
İdrarda ürobilinojen, hemoglobinüri
Serum haptogloblin
2. Eritrosit yapımı belirtileri
Retikülosit sayısı, periferik kan yayması
İskelet grafipleri
3. Hemolitik anemi türünün belirtisi:
 - I. Hücre içi nedenler
A. Zar
Periferik kan yayması
Osmotik frajilite testi
Otohemoliz testi
 - B. Hemoglobin
Oraklaşma testi
Hemoglobin elektroforezi, Hb F belirlenmesi
Kleihauer-Betke testi, ısı-stabilite testi
 - C. Enzimler
Enzim testleri
 - II. Hücre dışı nedenler
A. İmmün
Antiglobülin test
Asit serum lizis test
Sukroz lizis testi
Donath-Landsteiner antikor
ANA

Aplastik anemi ya da lösemi şüphesi

Kemik iliği (aspirasyon ve biyopsi)-sitokimya, immünolojik belirtiler, kromozom analizi
İskelet grafipleri

Birincil hastalığın tanısı için sık kullanılan diğer testler

Viral seroloji (HIV)
ANA, kompleman, CH50
Kan üre, kreatinin, T4, TSH
Doku biyopsisi (deri, lenf nodu, karaciğer)

Kaynaklar

1. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. J Nutr 2003; 133: 3927-31.
2. T. Celkan, H. Apak, A. Özkan, et al. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 226-31.
3. Akarsu S, Kilic M, Yilmaz E, Aydın M, Taskin E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. Acta Haematol 2006; 116: 46-50.
4. Inati A. Childhood anemias: a success story of basic science and clinical care. Pediatr Ann 2008; 37: 282-4.
5. 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.
6. 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.
7. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2003: 409-18.
8. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FA. Improved classification of anemias by MCV and RDW. Am J Clin Pathol 1983; 80: 322-6.
9. Oski FA. Differential diagnosis of anemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 346-53.
10. Beguin Y, Fillet G, Bury J, Faron Y. Ferrokinetic study of splenic erythropoiesis. Relationships among clinical diagnosis, myelofibrosis, splenomegaly, and extramedullary erythropoiesis. Am J Hematol 1989; 32:123.
11. Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph A (ed). Pediatrics.. E. Norwalk, CT, Appleton-Century-Crofts, 1977: 1111.