



Türk Hematoloji Derneği

58. Yıl

www.thd.org.tr

ERİTROSİT HASTALIKLARI VE HEMOGLOBİN BOZUKLUKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.4 - Ağustos 2025

www.thd.org.tr

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

ERİTROSİT
HASTALIKLARI VE
HEMOGLOBİN
BOZUKLUKLARI
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

Sürüm 1.4 - Ağustos 2025

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

ISBN: xxxxxxxxxxx

e-ISBN: xxxxxxxxxxx

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Ağustos 2025



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel: +90 312 490 98 97 (pbx) **Faks:** +90 312 490 98 68

E-posta: thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 530 177 30 97 **Yayıncı Sertifika No:** 14521

Baskı

Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2 Seyrantepe Sanayi,
Kağıthane, İstanbul, Turkey

Tel.: +90 (212) 280 00 09 **Matba Sertifika No:** 48150





İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	VII-VIII
Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemogloblin Bilimsel Alt Komitesi	IX
Kısaltmalar	X-XII
I. BÖLÜM	
B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	2
Giriş.....	2
Tanı.....	2
Belirti ve Bulgular.....	3
Tedavi	8
Kaynaklar	11
II. BÖLÜM	
ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	14
Giriş.....	14
Demir Eksikliği Anemisinde Tanı	14
Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular.....	12
Tanı.....	16
Tedavi	17
Demir Eksikliği Anemisinden Korunma.....	20
Kaynaklar	21
III. BÖLÜM	
YETİŞKİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	24
GİRİŞ	24
Aneminin Tanımı ve Saptanması	24
Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri.....	25
DEA: Tanı ve Araştırmalar.....	28
Ayrırcı Tanıda Dikkat Edilmesi Gerekenler	29
Tedavi İlkeleri.....	31
Tedavi ve İzlem	31
Özel Durumlar	34
Gebelikte Demir Eksikliği	34
İleri Yaşta Demir Eksikliği	35
Küçük Çocuklarda Demir Zehirlenmesi Sorunu.....	35
Kaynaklar	35



İÇİNDEKİLER

IV. BÖLÜM

GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ (G6FD) EKSİKLİĞİ	40
Giriş.....	40
Genetik.....	40
Patogenez	41
Klinik	41
Laboratuvar.....	44
Tanı.....	44
Tedavi ve Önlem.....	45
Kaynaklar.....	45

V. BÖLÜM

HEREDİTER SFEROSİTOZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	48
Giriş.....	48
Patofizyoloji.....	48
Tanı.....	49
Ayırıcı Tanı.....	50
Komplikasyonlar	51
Tedavi ve Takip	51
Kaynaklar.....	53

VI. BÖLÜM

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.....	56
Giriş.....	56
Tanı.....	56
Klinik Bulgular	57
Laboratuvar Bulguları	57
Genel Kurallar.....	57
İdiyopatik OİHA'yı Sekonder Nedenlerden Ayırmak İçin Yapılacak Testler.....	60
Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri	61
Soğuk Aglütinin Hastalığı.....	61
İdrar Analizi Tedavi.....	61
Kaynaklar	68

VII. BÖLÜM

BETA TALASEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	72
Giriş.....	72
Beta Talasemide Klinik Sınıflama.....	72



İÇİNDEKİLER

BTT'de Laboratuvar Bulguları.....	73
BTT'de Tedavi ve İzlem	73
Beta Talasemi İntermedia (BTİ)	74
BTİ'de Laboratuvar Bulguları	75
BTİ'de Tedavi ve İzlem	75
BTİ'de Kan Transfüzyon Endikasyonları	76
BTM	76
BTM'de Laboratuvar Bulguları.....	76
BTM'de Tedavi ve İzlem.....	77
Demir Şelasyon Tedavisi	78
BT'li Hastalarda Demir Şelatör Başlama Kriterleri.....	78
BTM'li Hastalarda Demir Birikiminin İzlenmesi	79
BT'li Hastalarda Demir Şelatör Seçenekleri	80
Hangi Şelatörü Tercih Edelim?	80
Şelasyon Düzenlemeleri Nasıl Olmalıdır?.....	80
Splenektomi	82
BTM'de görülen komplikasyonların izlem ve tedavisi	83
Beta Talasemi Önleme Programları.....	86
Prenatal Tanı	87
Kaynaklar	87

VII. BÖLÜM

KRONİK HASTALIK ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	90
Giriş ve Tanım	90
Tanı.....	91
Laboratuvar Bulguları	91
Ayırıcı Tanı.....	92
Tedavi	92
Kaynaklar	93

TABLolar

1. B12 vitamini eksikliği nedenleri	3
2. B12 vitamini eksikliğine özgü laboratuvar testleri	6
3. B12 vitamini eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri	8
4. Vitamin B12 tedavisine yanıtın değerlendirilmesi	10
5. Demir eksikliğinin bulguları.....	15





İÇİNDEKİLER

6. Demir eksikliği/demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler....17	17
7. Demir eksikliği anemisi tanısı: Başlangıç testleri28	28
8. Demir eksikliği anemisi tanısında ek testler29	29
9. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları30	30
10. G6FD genotip-fenotip ilişkisi41	41
11. G6FD Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması42	42
12. G6FD eksikliğinde akut hemolizi tetikleyebilecek ilaçlar43	43
13. Herediter sferositozun klinik sınıflaması49	49
14. Herediter sferositozda tanısız testler50	50
15. Otoimmün hemolitik tanısında kullanılan laboratuvar testleri.....59	59
16. Soğuk aglütinini olan otoimmün hemolitik anemili hastalarda tedavi.....66	66
17. Otoimmün hemolitik anemilerin serolojik özellikleri.....67	67
18. OİHA'ye neden olan ilaçlar ve mekanizmaları.....68	68
19. Beta talasemi taşıyıcılığının diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanısı74	74
20. Beta talasemi majör ve beta talasemi intermediada ayırt edici klinik ve laboratuvar özellikler75	75
21. Beta talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesi yapılması gereken tetkikler 77	77
22. Beta talasemi majörlü hastalarda eritrosit transfüzyon ilkeleri.....78	78
23. Beta talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması81	81
24. Beta talasemi majörlü hastaların komplikasyon izlem planı.....84	84
25. Risk sınıflaması kemik iliği transplantasyonu-beta talasemi86	86



ÖNSÖZ

Değerli Okurlar,

Derneğimizin bilimsel çalışmalarının en önemli çıktılarından biri olan kılavuzlarımız, üyelerimizin katkılarıyla düzenli olarak güncellenmekte ve geliştirilmektedir. Bu kapsamda, daha önce yayımlanan kılavuzun gözden geçirilmiş ve güncellenmiş versiyonu olan Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, tanı, ayırıcı tanı ve tedavi süreçlerinde güncel yaklaşımları kapsamlı biçimde sunmaktadır.

Alanında uzman hekimlerin katkılarıyla yeniden düzenlenen bu kılavuzun, ülkemizde hematoloji alanına değerli bir katkı sağlayacağına inanıyorum; meslektaşlarımızın klinik uygulamalarında güvenilir bir başvuru kaynağı olarak yararlanmasını diliyorum. Bu vesileyle, kılavuzun güncellenmesindeki özverili çalışmaları için Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komite Başkanı Dr. Sultan Aydın ve BAK sekreterlerimize içtenlikle teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar
Türk Hematoloji Derneği Başkanı



ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Ülkemizde hem çocukluk döneminde hem de yetişkin döneminde demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği sıklıkla görülmektedir. G6PDH eksikliği, Hereditör sferositoz, talasemiler ülkemizde bölgesel farklılık göstermekle birlikte çoğu merkezde takip edilebilmektedir.

Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel alt komite olarak emek ve zaman ayıran değerli tüm hocalarımızın katkılarıyla Eritrosit hastalıkları ve Hemoglobin bozuklukları hakkında tanı, tedavi ve takip üzerine güncellenmiş bilgiler içeren kılavuzumuzu oluşturmuş bulunmaktayız. Bu kılavuz ile standart bir tanı, takip ve tedavi yaklaşımı sağlamayı amaçlamaktayız.

Bu kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen değerli hocalarıma, bütün meslektaşlarıma ve bize bu olanağı sağlayan THD yönetim kuruluna çok teşekkür ederim. Kılavuzlar son şeklini alana kadar sürekli iletişim halinde olup bitirilmesini sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. M. Cem Ar, Prof. Dr. Şule Ünal Cangül'e ve Derneğimizin Ofis ve Yazı işleri ekiplerine yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Sultan Aydın

THD Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komite Başkanı

**Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu**

Başkan	: Muhlis Cem Ar
İkinci Başkan	: Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	: Özgür Mehtap
Araştırma Sekreteri	: Selami Koçak Toprak
Sayman	: Fatih Demirkan
Üyeler	: Emin Kaya : Ali İrfan Emre Tekgündüz

Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	: Sultan Aydın
1. Sekreter	: Tuğba Belgemen Özer
2. Sekreter	: Fatma Aykaş
3. Sekreter	: Nihal Boz



KISALTMALAR

- AGLT:** Asidifiye gliserol lizis testi
AHG: Antihuman globulin
ALP: Alkalen fosfataz
ALT: Alanin aminotransferaz
ANA: Antinükleer antikor
anti-CMV: Sitomegalovirüs antikor
anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişmiş antikor
anti-HCV: Hepatit C virüsü antikor
anti-HIV: İnsan immün yetersizlik virüsü antikor
aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST: Aspartat aminotransferaz
BTİ: Beta talasemi intermedia
BTT: Beta talasemi taşıyıcılığı
CHr: Retikülosit hemoglobini
CRP: C-reaktif protein
CUBAM: Cubilin+amniyonless
DAT: Direkt antiglobulin testi
DBK: Demir bağlama kapasitesi
DE: Demir eksikliği
DEA: Demir eksikliği anemisi
DFO: Desferrioksamin
DFP: Deferipron
DFX: Deferasiroks
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
EMA: Eosin-5-Maleamid
EPO: Eritropoietin
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
FKT: Film kaplı tablet
G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz





KISALTMALAR

GGT: Gama glutamil transferaz

GİS: Gastrointestinal sistem

GLT: Gliserol lizis testi

Hb: Hemoglobin

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografi (High performance liquid chromatography)

HS: Herediter sferositoz

İA: Enflamasyona bağlı anemi

İF: İntrinsik faktör

İRIDA: Iron refractory iron deficiency anemia

İV: İntravenöz

İVIG: İntravenöz immünooglobulin

KHA: Kronik hastalık anemisi

LDH: Laktat dehidrogenaz

LISS: Low ionic strength solutions

mcg: Mikrogram

MCH: Ortalama eritrosit içi hemoglobin (Mean corpuscular hemoglobin)

MCHC: Ortalama eritrosit içi hemoglobin konsantrasyonu (Mean corpuscular hemoglobin concentration)

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MMA: Metil malonik asit

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

OEH: Ortalama eritrosit hacmi

OF: Ozmotik frajilite

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OİHA: Otoimmün hemolitik anemi

PZ: Protrombin zamanı

RDW: Eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width)

sAH: Soğuk aglutinin hastalığı



KISALTMALAR

sAS: Soğuk aglutinin sendromu

SD: Serum demiri

SDT: Suda dağılır tablet

SK: Subkütan

sTfR: Serum transferrin reseptörü

TCII: Transkobalamin II

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

TfR: Transferrin reseptörü

TS: Transferrin satürasyonu

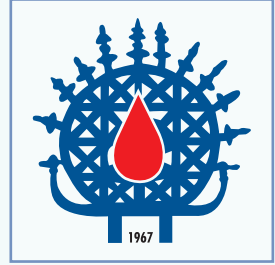
TSAT: Transferrin satürasyonu

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

I.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

B12 vitamini insanlar için hayati önemi olan bir koenzimdir. Vitamin B12 suda eriyen polimerik olmayan kompleks yapıları bir biyomoleküldür. Esansiyel bir vitamin olan B12-vitamini tam ortada bir kobalt atomu ve onu çevreleyen 4 nitrojen atomları ile tetrakorrin halkalarından oluşmaktadır. İnsanlar B12 vitamini sentezleyemedikleri için ihtiyaçlarını hayvansal gıdalardan karşılarlar. Karaciğer, kırmızı et ve balık B12 vitamininden oldukça zengindir. Süt ve yumurta da B12 bulunmaktadır.

B12 vitamini (kobalamin), hayvansal gıdalardan özellikle kırmızı ette bulunur. Yiyeceklerle alınan kobalamin proteine bağlıdır, midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır ve tükürük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrine bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlarla serbest hale gelir. Proksimal ileumda, mideden salgılanan intrinsik faktöre bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan cubilin+amniyons (CUBAM) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenoilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür.

TANI

Öykü

- Vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek tüm etkenler ayrıntılı olarak sorgulanır (Tablo 1).
- Beslenme hikayesinde; kırmızı et, süt, deniz ürünleri tüketimi ve vejetaryen beslenme olup olmadığı araştırılır. Katı vejetaryen olmayan diyet yeterli miktarda B12 vitamini içerir, ancak vegan veya katı bir vejetaryen diyet yeterli miktarda B12 vitamini içermez ve takviye edilmelidir.
- İleal rezeksiyon veya gastrektomi gibi cerrahi işlemler, malabsorpsiyon veya parazitöz gibi hastalıkların bulguları, korozif madde veya uzun süreli histamin 2 reseptör blokleri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alımı sorgulanır (metformin kullanımı sorulmalı).

**Tablo 1. B12 vitamini eksikliği nedenleri****Diyetle yetersiz alım**

- Vejetaryen diyet, kötü sosyo-ekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri
- Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi

Kobalamin emiliminde bozukluk

- Konjenital İF mutasyonu
- İntrinsik faktör (İF) eksikliği
 - Pernisiyöz anemi
 - Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi
 - Gastrik mukozal hastalıklar
 - Kronik gastrit, *H. pylori* gastriti, gastrik atrofi
 - Korozif madde
 - Gastrektomi
 - Zollinger Ellison sendromu
- İnce barsaklardan emilimin bozulması
 - İleal rezeksiyon veya hastalık
 - Kör ürve/barsak sendromu
 - Parazitler
 - Malabsorpsiyon
 - Kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu

Kobalaminin metabolik bozuklukları**Transport bozuklukları - transkobalamin eksikliği****Belirti ve Bulgular**

a) Solukluk, hafif ikter, takipne, taşikardi gibi anemi bulguları bulunabilir.

b) Açıklanamayan parestezi, kol-bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi, yaşlılarda açıklanamayan psikiyatrik bozukluklar, demans bulguları vb. gibi nörolojik belirti ve bulgular varsa şüphelenilir. Omuriliğin posterolateral kolon tutulumunda, alt ekstremitede vibrasyon ve pozisyon hissini kaybı



görülür. Nörolojik ve psikiyatrik bulguların hematolojik bulgular gelişmeden önce de ortaya çıkabileceği akılda tutulur (B12 vitamini eksikliğinin yetişkinlerde görülen bulguları spinal kordun arka ve yan kolonlarının dejenerasyonu ve periferik sinir lezyonlarını içeren spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu olarak bilinir. Öncelikli nörolojik bulgu vibrasyon ve pozisyon duyularında azalmadır. Spastisite, derin tendon reflekslerinde artış, güç kaybı, Babinski refleksi pozitifliği, Romberg testi pozitifliği gibi piramidal sistem bulguları daha geç ortaya çıkar. Çeşitli derecelerde mental değişiklikler, demans, depresyon, otonomik disfonksiyon, nadiren optik atrofi görülebilir).

c) Çocuklarda klinik daha farklı olabilir. Süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, hatta kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor, iştahsızlık ve apati görülebilir.

d) Dilde papillaların atrofisi, düz, parlak kırmızı dil saptanabilir.

e) Beslenmesi kötü olan ve nöropsikiyatrik bulguları olan yaşlılar, uzun süredir vejetaryen beslenen kişiler (vejetaryenlik, bunun dışında (çıkabilir) fenilketonüri gibi metabolik hastalıklar nedeniyle proteinden kısıtlı diyet alımı), gastrik veya ince barsak cerrahisi geçiren hastalar, enflamatuvar barsak hastalıkları, uzun süreli histamin 2 reseptör blokleri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alan hastalar bir bulgusu olmasa da B12 vitamini eksikliği açısından araştırılır.

Laboratuvar

1. Tam kan sayımı:

- Anemiye eşlik eden makrositoz varlığında B12 vitamini eksikliğinden şüphelenilir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez.

- Eşlik eden demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı veya enflamatuvar hastalıkların bulunması halinde normositer ve hatta mikrositer değerler görülebilir.



- Kan sayımında normal ve makrositik hücrelerin birlikte bulunmasından dolayı anizositoz (RDW artışı) görülür.

- Pansitopeni tablosu gelişebilir, hatta bu durum aplastik anemiye taklit edecek kadar ağır olabilir. Periferik kan yaymasında makrositoz, anizositoz, oval ve diğer çeşitli şekillerde makrositik eritrositler (poiklositoz), nötrofillerde hipersegmentasyon (%1 veya daha fazla 6 segmentli ya da %5 veya daha fazla 5 segmentli nötrofil bulunması),

- Özellikle ağır eksikliklerde, lökosit ve trombosit sayısı da azalmış olarak bulunabilir.

2. Periferik kan yayması: Tam kan sayımını destekler şekilde, makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistositler ve genç myeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon (100 granülositte, 1 tane 6 loblu veya ≥ 5 tane 5 loblu nötrofil görülmesi) görülür. Nadiren megaloblastik özellikle çekirdekli eritrositler görülür.

3. Retikülosit Sayısı: Genellikle düşüktür.

4. Kemik iliği yayması:

- Kemik iliği incelemesi genellikle gerekmez. Tanısal zorluk taşıyan olgularda önerilir.

- Megaloblastik hematopoez ve displastik değişiklikler görülür.

- B12 eksikliğinde, kemik iliği hiperselülerdir. Eritroid seride hiperplazi ve megaloblastik değişiklikler (büyük eritroid öncül hücrelerin sitoplazması normal iken nükleusu immatür görünümde, nükleer-sitoplazmik uyumsuzluk/disosiyasyon), dev metamyelositler ve bandlar bulunur. Açık, ince yayılmış nükleer kromatin ve nükleer gelişmede gecikme şeklinde nükleus ve sitoplazma arasında olgunlaşma farklılığı vardır. Megakaryosit çekirdeklerinde de hipersegmentasyon görülür.

5. Biyokimya: Laktik dehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeylerinde ve serum demir satürasyonunda artma, haptoglobinde düşme görülür.

6. B12 vitamini ile ilgili tetkikler (Tablo 2).



Tablo 2. B12 vitamini eksikliğine özgü laboratuvar testleri

Serum B12 vitamin düzeyi Homosistein düzeyi	<ul style="list-style-type: none">• B12 vitamini eksikliğini saptamada standart testtir• Yaygın olarak <200 pg/mL alt düzey olarak kabul edilir	<ul style="list-style-type: none">• Bu test B12 vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçmez• Bazen, düzeyler klinikle paralel değildir• Normal referans aralığı laboratuvarlara göre farklı olabilir• Normal ve anormal değerler arasında büyük bir gri-aralık vardır. Homosistein düzeyine göre 300 pmol/L, metilmalonik asit düzeyine göre 150 pmol/L alt sınırdır• Oral kontraseptif kullanan kadınlarda, kobalamin taşıyan protein düzeyindeki düşmeden dolayı, düşük düzeyler ölçülebilir• Klinik olarak şiddetle B12 vitamini eksikliği düşünülen hastalarda normal değerler bulunabilir
Serum holotranskobalamin düzeyi	<ul style="list-style-type: none">• B12 vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçer	<ul style="list-style-type: none">• Yeni kullanıma giren bir test olduğu için, kullanımı henüz çok yaygın değildir
Serum homosistein düzeyi	<ul style="list-style-type: none">• B12 vitamini eksikliğinde düzeyi yükselebilir	<ul style="list-style-type: none">• Normal olması tanıyı dışlamaz• Özellikle B12 vitamini eksikliği düşünülen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda homosistein düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir• Bazı edinsel ve genetik hastalıklarda da düzeyin artabileceği akılda tutulur
Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi	<ul style="list-style-type: none">• B12 vitamini eksikliğinde düzeyi yükselebilir	<ul style="list-style-type: none">• Normal olması tanıyı dışlamaz• Özellikle B12 vitamini eksikliği düşünülen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda metilmalonik asit düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir



7. Nedeni saptamak için yapılan tetkikler:

- Neden araştırmak için yapılan tetkikler B12 vitamini tedavisinden etkilenmez. Bu nedenle hastanın tedavisine neden araştırması sonuçlandırılmadan başlanır.

- Nedenin belirlenmesi, tedavi süresine karar verilebilmesi için önemlidir. Ayrıca altta yatan nedenin tedavisi de gereklidir.

- Hikaye, nedeni de araştırarak şekilde alınır.

- Türkiye’de süt çocukluğu döneminde en sık görülen B12 vitamini eksikliği nedeni, annenin gebelik dönemindeki B12 vitamini eksikliğidir. Bu nedenle, B12 vitamini eksikliği tanısı konulan süt çocuklarının annesinde de B12 vitamini eksikliği aranmalıdır.

- Tam idrar tetkiki: Persistan proteinüri, daha sık süt çocukluğu döneminde bulgu veren Imlerslund-Gräsbeck sendromunun bir bulgusu olabilir.

- Schilling testi: Tedarikindeki zorluklar ve daha önce bildirilen insan bağışıklık yetmezliği virüsü bulaşı nedeniyle tüm dünyada terk edilen bir tetkiktir. Son yıllarda, bu testin yerini tutacak yeni yöntemlerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

- Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi ile gastrik atrofi ve/veya enterokromafin hücre hiperplazisinin saptanması pernisiyöz anemi tanısını destekler. Ayrıca, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu da biyopsi ve/veya üre nefes testi ile araştırılır. Anti-intrinsek faktör ve gastrik anti-parietal hücre antikörlerinin saptanması pernisiyöz anemi tanısını destekler.

- Imlerslund-Gräsbeck sendromundan şüpheleniyorsa CUBAM reseptör genlerinin mutasyonlarına bakılabilir. Imlerslund-Gräsbeck sendromu, bağırsaktan selektif B12 vitamini emilim bozukluğu ve proteinüri ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İleumdaki B12 vitamini-İF reseptörünü (CUBAM reseptör kompleksi) kodlayan genlerin (*CUBN* geni: 10p13; *AMN* geni: 14q32.32) mutasyonlarına bağlıdır.

- Pernisiyöz anemi tanısı konulan hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da araştırılır.



TEDAVİ

a) Hastada doku hipoksisi bulguları ve/veya kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemi varsa eritrosit süspansiyonu verilir. Eritrosit süspansiyonu verilirken, hacim yüklenmesi oluşturmayacak şekilde ve yavaş verilmesi önerilir.

b) Tedavi verilirken hastanın cevabının takip edilmesi tanıyı destekler.

c) B12 vitamini tedavisi (Tablo 3).

Tablo 3. B12 vitamini eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri

Tedavi yolu	Doz ve süre	Özel durumlar
Parenteral tedavi	1. *100-1000 µg/gün İM veya SK, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir *Yüksek dozda (1000 µg/gün) haftada bir verilir	*Hastada malabsorpsiyon varsa tercih edilebilir *Nörolojik bozukluğu olan olgularda idame tedavisi 2 haftada bir verilir *Kobalamin metabolizma bozukluklarında kullanılır
	2. Erişkin ve adölesanlarda 1000 mcg kobalamin parenteral olarak başlanır. Küçük çocuklarda 50-100 mcg dozlar yeterlidir. Başlangıç dozunda haftada bir uygulamalara eksiklik düzeline kadar devam edilmesi önerilmektedir	
	3. Siyankobalamin 100 mcg/gün 1 hafta, 100 mcg/gün gün aşırı 1 hafta, daha sonra 15 gün haftada 2 gün ve takibinde aylık idame dozlara geçilir.	



Tablo 3. Devamı

Tedavi yolu	Doz ve süre	Özel durumlar
	Siyankobalamin 250-1000 µg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir	*Bu tedavi yolu seçilecekse, hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B12 vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Ayrıca metil malonik asit ve homosistein düzeylerine de bakılabilir
Oral tedavi	Metilkobalamin 500-1000 mcg/gün Peroral, 1 ay	*Hafif-orta düzeyde B12 vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir *Çocuklarda kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir *Oral vitamin B12 tedavisi parenteral tedavi kadar etkilidir *Yüksek dozlarda verildiğinde pasif difüzyon nedeni ile pernisiyöz anemi, Imerslund-Gräsbeck sendromu gibi emilim bozukluklarında bile etkindir

• B12 vitamini ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogramlık (mcg) ampül veya hidrosikobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. İki preparatın farmakokinetik özellikleri farklıdır. Siyanokobalamin 1000 mcg uygulanmasında yaklaşık 150 mcg vücutta kalır kalanı idrar ile atılır. Hidrosikobalamin için ise tek dozla vücutta kalan kısım daha fazladır. Semptomatik anemi bulguları ve nörolojik bulgular eşlik etmesi durumunda tedaviye parenteral olarak başlanması önerilmektedir. Semptomları hızla düzelttiği halde tek doz yeterli değildir. Semptomlar ortadan kalktığında oral doza geçilebilir. İdame doza geçildiğinde ayda bir siyanokobalamin ve her iki-üç ayda bir hidrosikobalamin uygulamak yeterlidir. Bu ilaç hem parenteral hem de oral tedavide kullanılır. Son yıllarda oral metilkobalamin kullanımı da önerilmektedir. Çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin tedavisinde 30 µg/k /gün dozda kullanımlarda etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak bu tedavi şeklinde 1 hafta ve 1 ay sonra mutlaka parametreler kontrol edilmelidir.



Çok farklı tedavi rejimleri vardır. Önemli olan tedaviye yanıtın takibiyle, uygun dozda B12 vitamini verildiğinden emin olunmasıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Vitamin B12 tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

1. Gün	İnefektif hematopoez düzelir (serum demiri ve bilirubin düzeyleri düşer, kemik iliğindeki demir depoları azalmaya başlar). Hasta kendini daha iyi hissetmeye başlar.
2. Gün	Retikülosit yükselmeye başlar. Başlangıçta düşükse lökosit sayısı ve trombosit sayılarında yükselme başlar. Eritropoez normoblastik olur. Dilde ağrı yakınmaları olan hastalarda bu şikayet ortadan kaybolur.
3. Gün	Serum LDH düzeyleri düşer.
5. Gün	Retikülositoz olur. Eritrosit sayısı artmaya, OEH düşmeye başlar. Lökosit ve trombosit sayıları normale gelir. MMA ve homositein düzeyleri düşmeye başlar.
2. Hafta	Dil, gastrointestinal bulgular düzelir. Nörolojik bulgular düzelmeye başlar. Nötrofillerdeki hipersegmentasyon kaybolur.
2-3. Hafta	Homosistein ve MMA düzeylerinde tam düzelme
6-8. Hafta	Kan sayımı ve OEH dahil eritrosit indeksleri tamamen normale gelir.

OEH: Ortalama eritrosit hacmi LDH: Laktat dehidrojenaz MMA: Metil malonik asit

• Metil-Cbl tedavisi, sublingual ya da dil üstü metil-Cbl ile tedavi tecrübeleri son yıllarda çocukluk yaş gruplarında da artmıştır. Günlük 500-1000 mcg/gün (20 mcg/kg/gün) peroral metil Cbl tedavisi 30 gün verilmesi vitamin B12 artışını sağlamakta ve kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir.

• B12 vitamini tedavisinin başında (ilk 48 saat) ağır hipokalemi ve/veya yetişkinlerde ani ölüm görülebilir. Bu açıdan hasta takip edilir ve ağır eksikliklerde tedavinin düşük dozlarda başlanması önerilir.



- Tedaviye bağlı yan etkiler sık görülmemektedir. Vitamin B12 tedavisini takiben anafilaksi gelişebilir. Özellikle OH-Cbl tedavisinde daha sık görülen bir komplikasyondur. Hidroksi-Cbl tedavisi alanlarda TCII ile birlikte immün kompleks oluşturduğu tarif edilmiştir. Özellikle yüksek dozda parenteral tedavi alan hastalarda tedaviye yanıt olarak eritropoezin aşırı artmasına bağlı potasyumun artan eritroid hücrelerin içerisine girmesine bağlı hipokalemi gelişir. Genellikle tedavinin 2-3 günü içerisinde görülmektedir. İnfantil tremor gelişebilir. Diyabet ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kobalamin direnci gelişmektedir.

- Tedavi süresi nedene göre belirlenir: Diyetle yetersiz alıma bağlıysa, eksiklik bulguları düzeldikten sonra yaşa uygun günlük B12 vitamini alımı (diyetle veya multivitamin desteğiyle) sağlanır. Kobalamin emilim bozukluğu varsa ve altta yatan nedenin tamamen tedavisi mümkünse (örneğin; parazitoz) tedavi ile bulgular düzeldikten sonra, yaşa uygun günlük B12 vitamini alımı sağlanır. Ancak, bu grupta altta yatan hastalığın tedavisi mümkün değilse veya hastada kobalamin metabolizma bozukluğu varsa ömür boyu B12 vitamini kullanımı önerilir.

- B12 vitamini eksikliği olan olgularda tek başına folik asit verilmesi nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olabilir.

d) Tedavi tamamlandıktan sonra erişkinler ve büyük çocuklar yılda bir kez, süt çocuğu grubu ve altta yatan hastalığı olanlar daha sık kontrol edilmelidir.

e) Kobalamin tedavisinin non-toksik olduğu düşünülmektedir. Ancak uzun süreler 1000 mcg oral kullanımlarda bazı kanserlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2015:323-336.
2. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Prchal JT, (eds). The McGraw-Hill Companies, China 2010:533-564.



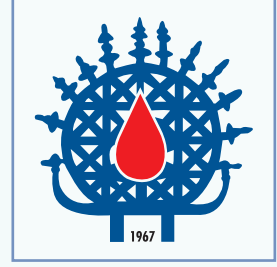
3. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67:979-86.
4. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B 12 deficiency. An update. *Haematologica*. 2006;91:1506-1512.
5. Bor MV, Cetin M, Aytac S, Altay C, Nexø E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. *Clin Chem*. 2005 Nov;51(11):2151-2155.
6. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003;25:3124-34.
7. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:62-81.
8. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112:2214-2221.
9. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64.
10. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166:496-513.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

ÇOCUKLARDA DEMİR
EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

II.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Demir vücudumuzda çok az miktarda bulunmasına rağmen son derece önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip bir metaldir. Demir eksikliği (DE) tüm dünyada bir **halk sağlığı sorunu** olma özelliğini korumaktadır. DE en sık anemi nedeni ve en sık nütrisyonel anemi nedenidir. Dünya popülasyonunun yaklaşık dörtte biri DE'ye sahiptir ve çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda, çocukluk çağında ve orta ya da alt gelir düzeyine sahip ülkelerde daha sıktır. Türkiye'de DE ve demir eksikliği anemisine (DEA) dair çalışmaların sonuçlarına göre ülkemizin farklı bölgelerinde sıklıklar değişmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda elde edilen sonuçlara göre; Türkiye'de genel olarak 0-5 yaş grubu çocukların ortalama %50'sinde, okul çağı çocuklarının %30'unda, emzikli kadınların ise %50'sinde anemi görülebilmektedir. "Sağlık Bakanlığı Demir Gibi Türkiye Programı"nın izleme ve değerlendirilme çalışması sonucunda 12-23 aylık çocuklarda anemi sıklığının %30'lardan %7,8'e düştüğü saptanmıştır. Ergenlik çağı, her iki cinste demir gereksiniminin arttığı ve DEA'nın sık görüldüğü bir başka dönemdir.

Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

Demir Eksikliği: Hemoglobin (Hb) yapımını engellemeyecek miktarlarda vücut demirinin eksik olması olarak tanımlanır.

Demir Eksikliği Anemisi: DE'ye bağlı olarak Hb miktarının azalmasıdır.

DEMİR EKSİKLİĞİNDE KLİNİK BULGULAR

Demirin vücudumuzda Hb'nin yapısında yer almak dışında da önemli işlevleri bulunmaktadır. Bunlar arasında demirin immünolojik ve bilişsel gelişim üzerine fonksiyonları öne çıkmaktadır. Demir bağlayıcı proteinler olan laktoferrin ve transferrinin bakteriyostatik özellikleri bulunmaktadır ve demir azaldığında bu proteinlerin de etkileri azalarak



enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Öte yandan demir fagositoz fonksiyonunda önemlidir. DE'de uzun süreli olabilecek nörokognitif işlevlerde ve davranışlarda bozulma da ortaya çıkabilmektedir. DE'nin klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demir eksikliğinin bulguları

Genel	Büyüme geriliği
Nörolojik	Huzursuzluk, huysuzluk Kognitif fonksiyonlarda gerilik Uyku bozuklukları Katılma nöbetleri Huzursuz bacak sendromu Odaklanmada sorunlar
İmmünolojik	Hafif orta şiddette enfeksiyonlarda artış
Gastrointestinal	İştahsızlık Glossit, angüler stomatit Özefagial web (Plummer-Winson sendromu) Pika
Deri ve ekleri	Solukluk Kaşık tırnak Saç dökülmesi Tırnak ve saçlarda kolay kırılma
Diğer	Halsizlik, çabuk yorulma Efor kapasitesinde azalma Ağır anemide kalp yetmezliği, taşikardi Mavi sklera Çarpıntı Baş dönmesi



TANI

Öykü

1. DEA nedenleri ayrıntılı olarak sorgulanır. Çocuklarda DEA nedenleri dört ana başlıkta toplanabilir:

- Alım azlığı
- İntestinal emilim sorunları
- Kanama
- Artmış gereksinim (süt çocukluğu ve ergenlik dönemi, prematürite)

Bebeklik ve çocukluk döneminde en önemli DE yapan neden alım azlığıdır. Beslenme hikayesinde, günlük gıda alımı, demirden zengin gıdaların ve inek sütünün alımı detaylandırılır. Gastrointestinal sistemden kanama (hematemez, hematokezya, meleno hikayeleri ve dispeptik yakınmalar), menstrual kan kaybı (adölesan kızlarda), daha az olarak pulmoner (hemoptizi) ve idrarla olan kanamaların olup olmadığı öğrenilir. Pika hikayesi sorulur.

Laboratuvar

- Tam kan sayımı:
 - Çocuklarda yaş gruplarına uygun Hb değerlerinin -2 SD altı anemi olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü (2011) tanımına göre 5 yaşından büyük çocuklarda Hb düzeyi <11 g/dL anemi olarak tanımlanmaktadır.
 - Anemiye eşlik eden mikrositoz, hipokromi ve anizositoz varsa DEA olma olasılığı yükselir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez.
 - Trombosit sayısı normal, artmış (trombositoz) veya daha nadiren azalmış (trombositopeni) olabilir.
- Periferik yayma: Tam kan sayımını destekler şekilde, hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz görülür.
- Retikülosit sayısı: Genellikle normal veya düşük, bazen de hafif artmış bulunabilir.
- Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi yükselir.
- Biyokimyasal tetkikler (Tablo 2).



Tablo 2. Demir eksikliği/demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler

Tetik	Açıklama	Özel durumlar
Serum ferritin	<p>*Düşüklüğü demir eksikliği için tanısal bir testtir.</p> <p>*5 yaşından küçük çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 ve 5 yaşından büyük çocuklarda 30 mikrogram/L'nin altında olması DE olarak kabul edilir.</p> <p>*5 yaşından küçük çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 ve 5 yaşından büyük çocuklarda 15 mikrogram/L'nin altında olması DEA olarak kabul edilir (ESH ve CRP normal olmak koşuluyla)</p>	<p>*Enfeksiyon, enflamasyon, kanser ve karaciğer hastalıklarında yüksek bulunabilir.</p> <p>*Ferritin, yukarıda belirtilen durumların varlığında, demir eksikliği tanısı için yanıltıcı olur. Bu nedenle bu durumları dışlamak açısından CRP ve ESH ile eş zamanlı bakılması uygun olabilir.</p>
Serum demir	*Düşük serum demiri	*Enfeksiyon ya da enflamatuvar durumlarda azalır.
Transferrinin demiri bağlama kapasitesi	*Artmıştır	*Serum demiri için, tercihen sabah aç karına alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi önerilir.
Transferrin saturasyonu (TS) yüzdesi	*Düşük TS	*TS=Serum demiri/demir bağlama kapasitesi x 100 formülü ile hesaplanır.
Demir tedavisine yanıtın takibi	Demir tedavisine iyi hematolojik yanıtın gösterilmesi ile de tanı konulabilir.	*Devam eden kan kaybı ve demir emilim bozukluklarında tanısal değildir.

TEDAVİ

1. DEA'nın nedeni araştırılır ve rekürsün önlenmesi amacıyla ortadan kaldırılması hedeflenir. Kanama varsa nedenin saptanması, diyetin düzenlenmesi gerekir.



2. Demir tedavisi:

a. Komplike olmayan DE/DEA tedavisinde ilk seçenek oral demir tuzlarıdır. Oral demir tuzları kullanıldığında kabızlık, ishal, karın ağrısı bulantı-kusma gibi yakınmalara sık olarak yol açabilmektedir. Demirin ferroz (+2) tuz formunu içeren oral demir formları (ferroz sülfat, ferroz fumarat, glukonat gibi) kullanılır. Hastalar bu formu gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tolere edemezlerse daha az gastrointestinal yan etkisi olan ferröz tuz formu dışındaki oral demir formları da kullanılabilir (ferrik polimaltoz kompleksi gibi).

b. İlaç dozu, hastanın anemisinin derinliğine göre, 3-6 mg/kg/gün elementer demir içerecek şekilde ayarlanır. Günlük toplam doz iki veya üçe bölünerek verilir. Hafif anemilerde demir ilaçları tek doz olarak da verilebilir. İlaçların emiliminin en yüksek düzeyde olması için aç karına alınması istenir. Adölesan yaş grubunda 65-130 mg elementer demir günde 1 kez olarak önerilir. Çocukluk yaş grubunda güneşarı demir kullanımının daha etkin olduğuna dair kanıt azdır.

c. Oral demir ilaçlarının yan etkileri (bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, ishal, gaz, dışkıının siyah renkli olması, dişlerin siyaha boyanması) konusunda hasta/ailesi bilgilendirilir.

d. Dişlerin siyaha boyanmasını en aza indirmek için, damla veya şurup formunun dilin arkasına doğru, dişlerle temas etmeyecek şekilde verilmesi, ağzın bu formların kullanılmasından sonra çalkalanması ve dişlerin fırçalanması önerilir.

e. Oral demir ilacı kullanımına tahammülsüzlük sıktır. Böyle bir durumla karşılaşılırsa, ilaç 1-2 gün kesilir. Daha sonra düşük bir dozdan ve gün aşırı yeniden başlanabilir. Ancak bu şekilde bir kullanımın etkinliğine dair veriler sınırlıdır.

f. Demir emilimi, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, histamin 2 reseptör antagonistleri, alüminyum, magnezyum, kalsiyum veya çinko içeren bazı ilaçlarla birlikte kullanımıyla azalır. Demir, bifosfonatlar, tetrasiklin, kinolon, levodopa, metildopa, levotiroksin, penisillamin gibi ilaçların emilimini azaltır. Bu ilaçlarla, demir ilaçları arasında en az 2 saat ara verilmesi önerilir. Demirin, çinko ile bir arada verilmesi



önerilmez. Süt, süt ürünleri, çay, kahve demir emilimini bozacağından ilaçla beraber alınmamalıdır. Geniş randomize kontrollü çalışmalarda oral demirin, askorbik asit ile beraber alınması demir emilimini artırıcı bir etkisi gösterilememiştir.

g. DE saptanır saptanmaz, demir tedavisi başlanır. Tanıda DEA olan hastalarda, oral demir tedavisi başlandıktan sonraki 4. hafta kontrol vizitinde Hb yanıtına bakılması önerilir. Retikülosit krizi zamanı hastadan hastaya değişken olabildiğinden rutin olarak retikülosit krizi bakılması önerilmez.

h. Çocuklarda oral demir tedavisine en az 3 ay devam edilmesi önerilir. Üçüncü ayın sonunda Hb ve enfeksiyonsuz anda bakılan serum ferritin değerleri normal ise tedavi kesilir.

i. Kalp yetmezliğine neden olacak derinlikte bir anemi veya hipoksinin eşlik ettiği bir durum (örneğin; ağır akciğer enfeksiyonu) söz konusuysa hastaya restriktif hacimde ve yavaş infüzyonla eritrosit süspansiyonu verilebilir. Düzeyinin tamamen düzeltilmesi hedeflenmez, hastanın durumu düzeldikten sonra demir tedavisi başlanır.

j. Oral demir tedavisine uyumsuzluk veya tolerasyon güçlüğü varsa, malabzorpsiyon ya da enflamatuvar bağırsak hastalığı, IRIDA ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz demir tedavisi önerilir.

k. Demir sükroz, ferrik glukonat, ve ferrik karboksimaltoz intravenöz kullanılabilen demir formları arasındadır. Ferrik karboksimaltozun ülkemizde 1 yaş sonrasında kullanım onayı bulunmaktadır. Ferrik karboksimaltoz kullanımında hesaplanan toplam doz tek seferde (yaşa göre maksimum dozlar gözönünde bulundurularak) verilebilir. Demir sukroz çocuklarda bir seferde maksimum 100 mg, adölesanlarda bir seferde maksimum 200 mg olarak uygulanabilir.

l. Tüm intravenöz demir preparatlarıyla sık olmamakla beraber allerjik reaksiyon görülme riski vardır. Test dozu uygulanması, allerji riskini mutlak öngörmediğinden son rehberlerde önerilmemektedir. İlacın uygulanacağı merkezde allerji gelişmesi durumunda müdahale edilebilecek tedbirler bulundurulmalıdır. Hasta allerji riskleri konusunda



bilgilendirilir. Her enjeksiyon sırasında ve sonrasında en az 30 dakika hasta allerjik reaksiyonlar açısından izlenmelidir. Allerjik reaksiyon gelişmesi durumunda infüzyon durdurulmalı ve reaksiyona yönelik müdahaleler yapılmalıdır. Çocuklarda kas kitlesi fazla olmadığından, intramüsküler (İM) enjeksiyonla emilim değişken olduğundan, ağrı ve deride renk değişikliğine yol açtığından, İM enjeksiyon genellikle tercih edilmemekle birlikte zorunlu durumlarda dikkatle uygulanabilir. Parenteral tedaviye cevap oral tedaviye alınan cevaptan daha hızlı değildir ve yanıtı değerlendirmek için için Hb ve demir indekslerine 4 haftadan önce bakılması önerilmez.

m. Oral demir tedavisine yanıtızsızlık söz konusu ise;

- Ailenin ilacı düzenli ve uygun verip vermediği sorgulanır.
 - Dozun yeterliliği ve önerilen ilacın kullanılıp kullanılmadığı kontrol edilir.
 - Demir kullanımını ve emilimini etkileyen faktörler (Celiac hastalığı, antasid kullanımı gibi) gözden geçirilir.
 - Vitamin B12, folik asit eksikliği gibi birlikte olabilecek durumlar araştırılır.
 - Kanama odağı araştırılır.
 - Diğer mikrositer anemi yapabilecek nedenler gözden geçirilir.
- Hipokrom mikrositer anemilerle (talasemi minör, bakır eksikliği, kronik hastalık anemisi, kurşun intoksikasyonu, sideroblastik anemiler gibi) ayırıcı tanı yapılmalıdır.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDEN KORUNMA

DE, Türkiye'de anemi nedenleri arasında halen en sık görüleni olması sebebiyle, toplum sağlığını etkileyen önemli bir sorundur. Dolayısıyla DE'nin çocuklarda gelişiminin önlenmesi önceliklidir. Bu amaçla:

1. Anne sütü ile beslenme özendirilmelidir. Doğumdan sonraki ilk 4-6 ay anne sütü yeterlidir.
2. Altı aydan sonra, anne sütünün yanında, demirden zengin içerikli ek gıdalarla beslenmesi önerilir. Bu yaşta anne sütü alamayan



bebeklerin, ek gıdanın yanında demirden zengin formüla mama ile beslenmesi önerilir.

3. Miadında doğan bebeklere 4 aydan sonra, 1 mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 g altında doğan bebeklere 2 aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir içeren damlalar başlanarak, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilir.

4. Bir yaşından önce inek sütü başlanmamalı, bir yaş sonrasında günlük inek sütü tüketimi 500 cc'yi geçmemelidir.

5. Çocuğun yaşına uygun şekilde demirden zengin diyet tüketimi teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

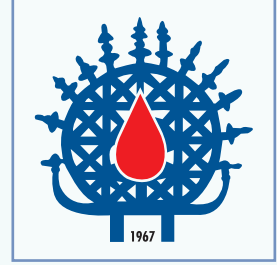
1. Iolascon A, Andolfo I, Russo R, Sanchez M, Busti F, Swinkels D, Aguilar Martinez P, Bou-Fakhredin R, Muckenthaler MU, Unal S, Porto G, Ganz T, Kattamis A, De Franceschi L, Cappellini MD, Munro MG, Taher A; from EHA-SWG Red Cell and Iron. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Hemasphere*. 2024;8:e108.
2. Benson AE, Lo JO, Achebe MO, Aslan JS, Auerbach M, Samuelson Bannow BT, Boller MJ, Deloughery TG, Dingman J, Van Doren L, Dy GW, Ford PA, Freed JA, Georgieff MK, Haley KM, Han CI, Lewkowitz AK, Martens KL, Means RT Jr, Nemeth E, Olson SR, Powers JM, Prewitt KC, Richards T, Rockey DC, Roeland EJ, Ryan KS, Al-Samkari H, Sholzberg M, Tuuli MG, Weyand AC, Zeller MF, Totten AM, Ivlev I, Shatzel JJ; Iron Consortium at Oregon Health & Science University. Management of iron deficiency in children, adults, and pregnant individuals: evidence-based and expert consensus recommendations. *Lancet Haematol*. 2025;12:e376-e388.
3. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; 2015. p. 355-364.
4. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/DEMIR_GB_TRKYE_PROGRAMI_UYGULAMA_REHBER.pdf, Son erişim Haziran 2025
5. Li N, Zhao G, Wu W, Zhang M, Liu W, Chen Q, Wang X. The efficacy and safety of vitamin C for iron supplementation in adult patients with iron deficiency anemia: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2023644.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

YETİŞKİNDE DEMİR
EKSİKLİĞİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

III.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





YETİŞKİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Aneminin Tanımı ve Saptanması

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: Hemoglobinin (Hb), 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, gebelerde ise 11 g/dL'nin altı olarak tanımlanır. Demir eksikliği anemisi (DEA) çok önemli bir halk sağlığı sorunu olup dünyada en sık görülen anemi türüdür. En sık doğurganlık çağındaki kadınlarda, çocuklarda izlenmekte olup gelişmekte olan ülkelerde daha sık izlenmektedir.

1. Demir eksikliğinde (DE) iki basamak vardır:

a) DE; vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Anemi henüz yoktur.

b) DEA; DE'nin eritropoyezi azaltması sonucu anemi gelişmiştir.

2. DEA, kronik bir hastalık veya hemoglobinopati yoksa eritrosit mikrositozu, hipokromisi ve düşük serum ferritini ile doğrulanmalıdır.

3. DEA'da Hb düzeyi ne olursa olsun neden araştırılmalıdır. Erkek ve menopoz sonrası kadınlarda DEA genellikle kan kaybına bağlıdır. Bu hastalarda gastrointestinal sistemden (GİS) kanama tüm nedenlerin 1/3'ünü oluşturur.

Laboratuvar özellikleri: DE'de düşük Hb ve hematokrit, düşük eritrosit sayısı, düşük mutlak retikülosit sayısı izlenir. Eritrosit sayısı talasemilerde artabilirken DE'de düşüktür. Ayrıca trombosit sayısı eritropoetinin platelet öncüllerini aktive etmesine bağlı olarak artabilir. Periferik yaymada ise hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz izlenebilir.

4. MCH kan sayımı aygıtlarından ve kanın saklanması en az etkilenen eritrosit indeksidir. Mikrositoz ve hipokromi, kronik hastalık, B12 vitamini ve folat eksikliği yoksa DEA için duyarlı göstergelerdir.



Mikrositoz ve hipokromi birçok hemoglobinopatide de görülür. DE'nin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini DE'yi gösteren en güçlü testtir. Tanı için sınır değeri 12-15 mg/L olarak belirlenmiştir. Bu değer eşlik eden hastalık yoksa geçerlidir. Kronik hastalık anemisi olan ve/veya enflamasyon durumlarında DE, ferritin düzeyinin <100 µg/L olması veya ferritin düzeyi 100-299 µg/L arasında ise transferin saturasyonun <%20 olması olarak tanımlanmaktadır.

Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

1. Diyetle yetersiz alım: Malnütrisyonu yol açan yetersiz beslenme durumlarında izlenebilir.

2. Kan kayıpları: Belirgin veya hafif kan kayıpları nedeniyle olabilir. Bunlar:

- Travmatik kanamalar,
- Hematemez veya melena,
- Hemoptizi,
- Menoraji,
- Gebelik ve doğum,
- Hematüri,
- Sık kan donasyonu,
- Tetkik için sık kan verme,
- Laktasyon,
- Farkedilmeyen kanamalar, (özellikle gastrointestinal sistemde, okkült, gastrit, malignite, telenjektaziler),
- Gastrointestinal parazitler.

3. Azalmış demir emilimi:

- Atrofik gastrit,
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu,
- Bariatrik cerrahi,



• Yardımcı faktörler: Tannat, fosfat, fitat, yüksek kalsiyum içeren gıdalar.

4. Herediter nedenler:

- Tmprss mutasyonuna bağlı IRIDA (*Iron refractory iron deficiency anemia*: Demire refrakter DEA).
- SLC11A2 mutasyonu: Divalan metal taşıyıcısında meydana gelen mutasyon.

Başvuru semptomları:

Genellikle anemik hastalarda olmakla beraber ciddi demir deposu düşüklüğünde anemi yoksa da görülebilir. Bunlar:

- Halsizlik,
- Güçsüzlük,
- Baş ağrısı,
- İrritabilite,
- Egzersiz intoleransı,
- Egzersizle nefes darlığı,
- Vertigo,
- Angina pectoris,
- Pika,
- Huzursuz bacak sendromu.

DEA tanısında dikkat edilmesi gereken bazı özellikler

Anamnez

- Diyet
- Pika öyküsü
- Aspirin ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar: Klinik endikasyonu zayıf ise kesilmeli veya başka tedavi düşünülmeli.
- Ailede DEA öyküsü: Kalıtsal demir emilim bozukluğu, telanjiektazi, hemostaz bozukluğu ve talasemi ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
- Kan bağışlama öyküsü.



Muayene

- Fizik muayenede karında kitle saptanması.
- Derinin muayenesi (Peutz-Jeghers sendromu, herediter telanjiektazi).
- İdrarda kan aranması: DEA hastaların %1'inde idrar yolu tümörleri.

Üst ve alt gastrointestinal incelemeler

- Erkek ve menopoz sonrası kadın hastalarda aşık bir GİS dışı kanama yoksa bu incelemeler yapılmalı,
 - Bütün hastalarda çölyak hastalığı araştırılmalı, bu nedenle endomysial antikor veya doku transglutamaz antikor, ince bağırsak biyopsisi yapılmalı,
 - Özofagogastroduodenoskopi incelemesi sonucunda sadece mide kanseri veya çölyak hastalığı saptanması alt GİS incelemesini gereksiz kılar,
 - Kolonoskopi veya çift kontrastlı baryum incelemesi sonuçları benzer.
- Kan transfüzyonuna bağımlı hastalarda;
 - Enteroskopi gerekli. Bu sayede anjiyodisplazi saptanması ve tedavisi yapılabilir.
 - Video kapsül endoskopisinin tanıda %40-55 başarıları var.
 - Bu hastalarda mezenterik anjiyografi de yararlı olabilir.
 - İnce bağırsak radyolojisi Crohn düşünülmedikçe gerekli değildir.
 - *Helicobacter pylori* aranması ve tedavisi.
 - Dışkıda kan aranması: Negatif bulunması GİS kanamalarını dışlamaz.
 - Fekal transferrin.
 - Dışkıda insan Hb (kolon karsinomu taranmasında önemli yeri vardır).



DEA: TANI VE ARAŞTIRMALAR (Tablo 1)

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi tanısı: Başlangıç testleri

Araştırma	Uygulama	Açıklama
Hemogram	<ul style="list-style-type: none">Anemiyi saptarDEA düşündürülebilirTanı koydurucu değil	Periferik yaymada mikrositoz ve hipokromi, MCV ve MCH düşüklüğü DEA'yi kuvvetle düşündürür.
Serum ferritini	<ul style="list-style-type: none">Tanıda seçkin testSerum ferritin değeri ve depo demir durumu ($\mu\text{g/L}$) <15 ise DE, KHA ve/veya enflamasyon durumlarında; <100 veya $100-299$ arasında ise TSAT $<\%20$ olması demir eksikliği eşlik ettiğini gösterir.	<ul style="list-style-type: none">KHA* ve habis hastalık varsa güvenilirmezArtmış ferritin değeri DE'yi dışlamazArtmış ferritin miktarlarını değerlendirirken hastalarda CRP'ye de bakılmalıdır.

*KHA: Kronik hastalık anemisi, **Duyarlık: %59; özgüllük: %99, DE: Demir eksikliği, DEA: Demir eksikliği anemisi, CRP: C-reaktif protein, TSAT: Transferrin saturasyonu, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

Klinik bulgular ve hemogram DEA düşündürüyor, fakat ferritin düzeyi normal veya yüksek ise yapılması önerilen testler Tablo 2'de verilmiştir.

Daha karmaşık testler (örneğin; serum serbest transferrin reseptörü, vs.) araştırma aşamasında olup, henüz tüm laboratuvarlarda bu olanak bulunmamaktadır.

**Tablo 2. Demir eksikliği anemisi tanısında ek testler**

Araştırma	Uygulama	Açıklama
1. Serum demiri	• Düşük serum demiri ve	• Bu testler serum ferritini normal veya yüksek ise ve
2. Total demir bağlama kapasitesi (DBK)*	• Yüksek DBK ve	• Klinik olarak DEA düşünüyorsanız, veya
3. Transferrin saturasyonu	• <0,15 transferrin saturasyonu	• Böbrek yetersizliği varsa, veya
	Bu testler DEA tanısında yardımcı olabilir.	• Kronik enfeksiyon, iltihap, habis hastalık varsa önerilir
		• Serum demiri genelde sabahları yüksekken akşamları daha düşük değerlerdedir. Bu nedenle tercihen sabah veya hemen öğleden sonra aç karına alınan kan örneklerinde çalışılmalıdır.
Demir tedavisi denemesini izlemek	• DEA olası ise tanı ve tedavi sağlar. Yetişkin ve çocuk dozları ayırılır.	• Demir malabsorpsiyonu veya devam eden kanama varsa güvenilir değil,
		• 2-4 hafta içinde Hb değerinde 1-2 g/dL artışının tanısal değeri vardır.

*Gebelik ve oral kontraseptif kullanımında artar. DEA: Demir eksikliği anemisi, Hb: Hemoglobin

AYIRICI TANIDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

1. Kronik Hastalık Anemisi (Tablo 3)

- Ferritin düzeyine bakılması,
- Retikülosit hemoglobini (CHR): İşlevsel DE'nin varlığını yansıtan duyarlı ve ucuz bir testdir. CHR <27,5 pg ise: duyarlık %83, özgüllük %72'dir. Her otomatik kan sayım aygıtında CHR programı yoktur.

**Tablo 3. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları**

İnceleme	Sonuç		
	DEA	KHA	KHA + DEA
Serum ferritini	↓	↑	veya normal ↓
Serum demiri	↓	↓	↓
Demir bağlama kapasitesi	↑	↓	veya normal ↓
Transferrin saturasyonu	↓	veya normal ↓	↓

DEA: Demir eksikliği anemisi, KHA: Kronik hastalık anemisi

• Serum transferrin reseptörü (sTfR): DEA'da artmıştır. Ayrıca; infektif eritropoyez, konjenital anemiler, myelodisplastik sendrom romatoid artrit, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı ve aşırı demir birikimi durumlarında da artmış bulunur. sTfR'ye her laboratuvar da bakma olanağı yoktur.

• sTfR/ferritin (ferritin indeksinin) hesaplanması: Mutlaka C-reaktif proteine (CRP) de bakılmalıdır. CRP yüksekse ve bu oran >2 ise; DEA + kronik hastalık anemisi; bu oran <1 ise DEA dışlanır.

• DEA ayırıcı tanısında olanak varsa serbest eritrosit protoporfirini bakılabilir.

2. Talasemi Minör

- Eritrosit morfolojisi,
- Hb elektroforezi (yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya mikrokapiller elektroforez),
- Birlikte DEA varsa Hb elektroforezi hatalı sonuçlar verebilir,
- Hb H inklüzyon cisimciği aranması ayırıcı tanıda önemlidir.

3. Sideroblastik Anemi

- Kemik iliği aspirasyonu ve demir boyası.



TEDAVİ İLKELERİ

1. DEA nedeni belirlenmelidir;

Neden bazen çoklu olabilir.

- Bazen aşikar bir neden olsa bile, yetişkin hastalarda ciddi bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır.

2. Tedavinin temel amaçları;

- Hb düzeyini ve eritrosit indekslerini normalleştirmek ve demir depolarını yerine koymaktır.

- Altta yatan hastalığa göre bireysel tedaviler uygulanmalıdır.

TEDAVİ VE İZLEM

1. Oral demir tedavisinde ferroz (+2) formdaki tuz ya da kompleksleri içeren ilaçlar ya da ferrik (+3) formdaki kompleksleri içeren ilaçlar kullanılabilir. Bu demir kompleksleri sülfat, demir fumarat ve demir glukonat olabilir.

2. Yetişkinlerde günlük doz genellikle 180 mg elementer demir şeklindedir. Tedavi edici dozlar bulguların şiddetine, ferritin düzeyine, hastanın yaşına ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak 100-200 mg arasında değişebilir. DE durumunda gün aşırı ve tek doz verilen demirin tedavi uyumunu artırdığı ve etkin olduğu gösterilmiştir. Fakat DEA durumunda gün aşırı tedavinin günlük tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Yan etki sıklığı ise gün aşırı tedavi ile azalmıştır. Hastalara bireyselleştirilmiş tedavi gereklidir.

3. Demire tahammülsüzlük çok sıkıtır;

a) Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilir.

b) Bu yan etkileri azaltmak için uygulamalar: Demir preparatını düşük dozla başlamak ve 4-5 gün içinde giderek dozu artırmak; bölünmüş dozlarda veya en düşük dozda veya gıdalarla vermektir. Ferroz tuz formuna tolerans düşükse ferrik polimaltoz kompleksleri içeren ilaçlar ile tedavi sürdürülebilir. Ferrik polimaltoz kompleks yapıdaki ilaçlar yemekler ile birlikte ya da tok olarak da alınabilir.



c) Devamlı salınım yapan demir preparatları daha az gastrointestinal yan etki yapsa da, bunların emiliminin kötü olması daha az etkili olmalarına yol açabilir.

4. Demir emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle her iki ilaç arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır.

5. İlaçlardaki demirin emilimi mide boşken alındığında artar (yemekten 1,5-2 saat sonra). Asitli meyve suları veya C vitamini emilimi artırırken, diğer multi vitaminler, kalsiyum ve anti-asitler emilimini azaltırlar.

6. Demir tedavisi eksiklik saptandığında hemen başlanmalı ancak, altta yatan nedeni bulmak ve tedavi etmek esas olmalıdır.

7. DEA'da oral demir tedavisi ile Hb 2-4 hafta içinde 1-2 g/dL artar. Bu nedenle tedavinin başlanmasından 2-4 hafta sonra bir kan sayımı istenmelidir.

8. Uygun demir dozları verilmiş ve altta yatan neden düzeltilmiş ise anemi 2-4 ay içinde düzelecektir.

9. Hb normalleştikten sonra demir depolarını doldurmak için 3 ay daha demir tedavisine devam edilmelidir. Daha sonraki izlemeler aneminin ağırlık derecesine, altta yatan nedene ve hastanın klinik durumuna göre (doku hipoksisi ve kalp yetersizliği bulgularının varlığı) değişir.

10. Eğer hastanın klinik durumu gerektiriyorsa kan transfüzyonunun yapılması düşünülebilir.

11. Oral demir tedavisi daha güvenli ve ucuz olduğu için intravenöz demir tedavisine tercih edilmelidir.

Ancak aşağıda belirtilen durumlarda parenteral demir tedavisi önerilebilir:

- Hastanın oral demir tedavisine uyumu ya da tahammülü yoksa,
- Aneminin ağır olması,
- Kan kaybının devam etmesi,
- Gastrointestinal hastalığın alevlenmesi (ülseratif kolit),
- Kalp yetmezliği,



- Cerrahi öncesi,
- Demir emilim bozukluğunun olması,
- Hemodiyaliz hastaları,
- İşlevsel DE (eritropoyetin tedavisinde olan böbrek hastası, kanser hastası, otolog kan transfüzyonu adayı).

12. Parenteral tedavi; intramusküler (uygulama ağırlı olabilir) ya da intravenöz (demir sükkroz, demir glukonat, demir dekstran ferrik karboksimaltoz) yolla yapılabilir. Her iki uygulamanın da allerjik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Verilecek toplam demir dozu (mg)=ağırlık (kg) x normal - hasta Hb farkı x 2,4 + 500

- Parenteral demir tedavisinde ferrik-karboksimaltoz (Ferinject) hesaplanan formül ile günlük bir seferde uygulanan doz 1000 mg'ı geçmeyecek şekilde verilebilir. Demir sükkroz (Venofer®) ise 200 mg'lık tek seferlik uygulamalar şeklinde hesaplanan toplam doz aralıklı uygulamalarla tamamlanır.

- Toplam doz günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir.
- Parenteral demir tedavisinin sistemik yan etkileri görülebilir.

Bunlar:

- Erken dönemde; hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi,

- Geç dönemde; lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş şeklinde olabilir.

- Hipofosfatemi, parenteral demir tedavisinden sonraki ilk 2 hafta içinde meydana gelir. Tüm parenteral demir tedavileri sonrası görülmekle birlikte ferrik-karboksimaltoz ile daha sıktır. Orta şiddetli hipofosfatemide (<2,5-2 mg/dL) halsizlik, proksimal kas güçsüzlüğü ve kemik ağrısı şikayetleri ortaya çıkar. Fosfatürik hormon artışına bağlı hiperfosfatürik hipofosfatemi gelişir. Semptomu olan hastalarda fosfat düzeyi görülerek vitamin D replasmanı yapılması önerilir. Oral ya da parenteral fosfor replasmanına dirençlidir.



13. Düşük dozda idame: Anemi düzeldikten ve demir depoları normalleştikten sonra, ek demir ihtiyacı devam ediyorsa düşük dozda demir idamesi verilebilir (menoraji, büyüme dönemi). DE olup anemisi olmayan hastalara da aynı tedavi uygulaması düşünülebilir.

14. Demir metabolizmasını kontrol testleri, demir tedavisi bittikten en az sekiz gün sonra yapılmalıdır.

15. Eritrosit transfüzyonu: Aktif kanaması olup hemodinamik olarak durağan olmayan hastalarda veya ağır DEA'ya bağlı organ iskemisine ait bulgu/belirti gösteren hastalarda eritrosit transfüzyonu hastayı kurtarabilir.

16. Demir tedavisine yanıt yetersiz ise;

- Yanlış tanı,
- Komplike hastalık (kronik hastalık, dimorfik anemi),
- Hastanın tedaviye uyamaması,
- Uygun olmayan reçete (doz veya preparat),
- Demir emilim bozukluğu,
- Kanamanın devamı düşünülmelidir.

ÖZEL DURUMLAR

Gebelikte Demir Eksikliği

1. Gebelik, doğum ve emzirme dönemlerinde demir ihtiyacında artma vardır. Toplam demir kaybı 1000 mg dolayındadır.

a) Anemisi olmayan gebelere günde 15-30 mg elementer demir verilebilir. Bu birçok prenatal vitaminlerin formülünde vardır.

b) DEA'sı olan kadınlar yukarıdaki kılavuzda belirtilen dozlarda demir tedavisi almalıdır.

2. Gebelikte aneminin tanımlanması şu şekilde olmalıdır:

- 1. trimester - Hb <11 g/dL
- 2. trimester - Hb <10,4 g/dL
- 3. trimester - Hb <11 g/dL



3. Eğer gerekliyse ikinci ve üçüncü trimesterde intravenöz demir güvenle verilebilir.

İleri Yaşta Demir Eksikliği

Bu dönemde anemi sık bir bulgudur ve genellikle birden fazla nedenlere bağlıdır. Aneminin yaşam niteliğine, işlev kaybına ve mortalite üzerine önemli etkileri vardır.

a) Yaşam beklentisi bir yıldan fazla ise aneminin araştırılması önerilir.

b) Yerine koyma tedavisi genç hastalarda olduğu gibidir. Seksenli yaşlarda eğer standart dozlara tahammül edilemiyorsa düşük doz demir tedavisi (15 mg/g) etkili bir tedavidir. Demir depolarını doldurmak daha uzun zaman gerektirir.

Küçük Çocuklarda Demir Zehirlenmesi Sorunu

Demir, çocuklar için zehirleyici olabilir. ABD'de bu durumun özellikle 6 yaşından küçük çocuklarda ölüm ya da sakatlıkla sonlanabildiği, 1988-1992 yılları arasındaki çocuk ölümlerinin %17'sinin demir zehirlenmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Demir içeren ilaçlardan 5 adet gibi bir miktarın içilmesi zehirlenme için yeterli olabilmektedir. Zehirlenme belirtileri dakikalar içinde başlayabildiği gibi 6 hafta sonra da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle yetişkin hastalara demir ilaçlarını küçük çocukların ulaşamayacağı bir yerde saklamaları önerilmelidir. Gerektiğinde ulusal zehirlenme merkezine telefon (0800 314 7900, ücretsiz) ya da internetten (www.uzem.rshm.gov.tr) ulaşmak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000;46 (Suppl 4):IV1-IV5. Erratum in: Gut 2000;47:872.
2. British Columbia Guidelines & Protocols Advisory Committee, 2010.
3. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:319-332.



4. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med.* 2008;121:943-948.
5. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, Lahad A. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica.* 2005;90:585-595.
6. Rockey DC, Cello JP Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 1993;329:1691-1695.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-1023.
8. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol.* 2008;83:307-310.
9. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997;89:1052-1057.
10. Park G, Park CY, Jang SJ, Moon DS, Park SM, Park YJ. Soluble transferrin receptor-ferritin index and estimated body iron in iron-deficiency anemia in "select" chronic diseases. *Ann Hematol.* 2009;88:913-915.
11. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA.* 1999;281:2225-2230.
12. Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, Wright DJ, Birch R, Kiss JE, D'Andrea P, Cable RG, Spencer BR. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion.* 2016;56(6 Pt 2):1588-1597.
13. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med.* 1989;226:349-355.
14. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, Hopkins JA, Leitman SF. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion.* 2013;53:1637-1644.
15. Spencer B. Blood donor iron status: are we bleeding them dry? *Curr Opin Hematol.* 2013;20:533-539.
16. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, DelleFave G. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med.* 2001;111:439-445.
17. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372:1832-1843.



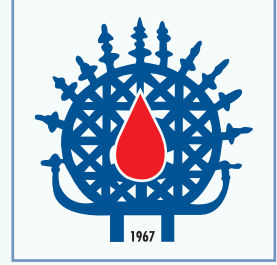
18. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1068-1078.
19. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1958-1966. Erratum in: *JAMA.* 2017;317:2453.
20. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(6A):439-452.
21. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4:e524-e533.
22. Kamath S, Parveen RS, Hegde S, Mathias EG, Nayak V, Bloor A. Daily versus alternate day oral iron therapy in iron deficiency anemia: a systematic review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024;397:2701-2714.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Hasta Kan Yönetimi Rehberi: Modül 3. Dahili hastalıklar.
24. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Hasta Kan Yönetimi Rehberi: Modül 2. Perioperatif.
25. Numan S, Kaluza K. Systematic review of guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia using intravenous iron across multiple indications. *Curr Med Res Opin.* 2020;36:1769-1782.
26. Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, Taylor KJ, Menendez M, Auerbach M. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol.* 2024;99:1338-1348.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

GLUKOZ-6-FOSFAT
DEHİDROGENAZ (G6FD)
EKSİKLİĞİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

IV.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ (G6FD) EKSİKLİĞİ

GİRİŞ

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6FD) eksikliği, dünyada en sık rastlanan eritrosit enzim eksikliğidir. X'e bağlı kalıtım gösterir ve bir hastalıktan daha çok polimorfik genetik taşıyıcılık olarak değerlendirilir. Bütün dünyada 500 milyondan fazla insanın etkilendiği düşünülmektedir. İki yüzden fazla G6FD eksikliğine neden olan mutasyonu bilinmektedir ve bunların yaklaşık yarısı polimorfik mutasyonlar olarak değerlendirilir. Görülme sıklığı Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Çin'de fazla olmakla birlikte tüm etnik gruplarda tanımlanmıştır. Bir zamanlar sıtmanın endemik olduğu popülasyonlarda görülme oranı yüksek olup *P. falciparum*'a karşı direnç oluşturduğu için evrimsel avantaj sağladığı düşünülmektedir.

GENETİK

G6FD eksikliği, X kromozomunda bulunan *G6FD* genindeki bir veya birden fazla mutasyondan kaynaklanır. G6FD eksikliğine neden olan 230'dan fazla mutasyon bildirilmiştir. Erkek bireyler *G6FD* geni açısından hemizigottur ve var olan tek genin mutasyonu sonucunda G6FD eksikliği gösterirler. Kadınlarda ise her bir X kromozomunda olmak üzere 2 *G6FD* geni bulunur. Her iki gende homozigot mutasyon veya birleşik heterozigot mutasyon olması durumunda fenotip hemizigot erkeklerdeki gibidir. Kadınların heterozigot olması durumunda ise G6FD aktivitesi neredeyse hiç yoktan normale yakın değerlere kadar değişkenlik gösterebilir; çoğunlukla yaklaşık %50 aktivite düzeyindedir. Burada belirleyici olan lyonizasyondur. Her bir eritrositte hangi X kromozomunun (mutasyonu olan veya mutasyon olmayan) inaktive olduğuna göre enzim düzeyi farklılık gösterir (mozaizm) (Tablo 1). Bu nedenle enzim aktivitesi değişkendir ve klinik bulgu da enzim aktivitesi ile paralellik gösterir. Genellikle heterozigot kadın bireyler orta/hafif düzeyde klinik tablo gösterirler.

**Tablo 1. G6FD genotip-fenotip ilişkisi**

Cinsiyet	Genotip	Enzim aktivitesi	Fenotip
Erkek	Hemizigot mutasyon +	<%30	Ağır eksiklik
	Homozigot mutasyon +	<%30	Ağır eksiklik
Kadın	Birleşik heterozigot mutasyon +	<%30	Ağır eksiklik
	Heterozigot mutasyon +	Genellikle %30-%80	Orta veya hafif eksiklik

G6FD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

PATOGENEZ

G6FD, pentoz fosfat yolunun ilk enzimidir ve hücrenin oksidatif hasardan korunması için gerekli olan glutatyonun indirgenmiş olarak tutulması için gerekli nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) dönüşümünden sorumludur. Enzim eksik olan eritrositlerde glutatyon redükte olamaz ve oksidan stresle karşılaşan eritrositlerde serbest oksijen radikalleri ortadan kaldırılamaz. Bu durum eritrosit hemoglobini (Hb) denatürasyonu, Heinz cisimciklerinin oluşması, membran stabilitesinin bozulması ve sonuçta hemoliz ile sonuçlanır. Klinik bulgular da çoğunlukla bu hemoliz ile ilişkilidir. Buna ek olarak NADPH, eritrosit içinde methemoglobinin (Fe^{3+}) hemoglobine (Fe^{2+}) indirgenmesinde rol alır ve G6FD eksikliğinde NADPH üretimi yeterli olmadığı için hastalarda methemoglobinemi riski artmıştır. Ayrıca, G6FD eksikliği hemoliz olmaksızın yenidoğan sarılığı ile de ilişkilidir ancak bu klinik tablonun patofizyolojisi net değildir.

KLİNİK

Akut hemolitik anemi, kronik non-sferositik hemolitik anemi ve yenidoğan sarılığı başlıca klinik tablolardır. Klinik tablonun ağırlığını enzim aktivitesinin düzeyi belirler (Tablo 2).

**Tablo 2. G6FD Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması**

Sınıf	Medyan G6FD aktivitesi	Hemoliz
A	<%20	Kronik nonsferositik hemolitik anemi
B	<%45	Akut tetiklenen hemolitik anemi
C	%60-150	Hemoliz yok
U	Herhangi bir düzey	Klinik önemi belirsiz

G6FD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

Akut İntermittan Hemoliz

Klasik akut tetiklenen hemolitik anemi tablosudur. Normal şartlarda hemoliz ve hemolizle ilişkili bulgular yokken oksidan ilaçların kullanımı (Tablo 3), bazı enfeksiyon veya özellikle de fava gibi bazı besinlerle karşılaşma sonrasında ani hemoliz gerçekleşir. Oksidatif strese yol açan maddeye maruz kalınması sonrasında 24-48 saat içerisinde gerçekleşen hemolizle birlikte sarılık, solukluk, karın ağrısı, idrar renginde koyulaşma (hemoglobüri) görülür. Bu tabloya sıklıkla ateş de eklenebilir. G6FD eksikliği olan kişilerde hemolizin en yaygın tetikleyicisi bakladır. Favizm, bakla yenmesi sonrası ortaya çıkan akut hemolitik tabloya verilen isimdir ve genellikle 2-10 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülür. Bakla polenlerinin solunması ile veya emziren annenin bakla yemesi ile bebekte de klinik bulgular ortaya çıkabilir. Akut hemoliz bakla yenmesi sonrası 5-24 saat içerisinde ortaya çıkar. Hemoliz çok ağır olup genellikle hızlı ve çok ağır anemiye neden olur, akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

İlaç sonrası ortaya çıkan hemolizde de klinik favizm/besin sonrası ortaya çıkan tablo ile benzerdir. En geniş seri dapson kullanımı sonrasında bildirilmiştir. Primakuin, tafenukuin, razburikaz ve peglotikaz sonrası hayatı tehdit eden hemoliz olabilir ve bu ilaçların kullanımı öncesinde G6FD düzeyi bakılması önerilir. Hem besin hem de ilaçlarla ortaya çıkan hemolizin şiddeti alınan doz ile doğru orantılıdır, doz arttıkça hemoliz artar.

**Tablo 3. G6FD eksikliğinde akut hemolizi tetikleyebilecek ilaçlar**

Yüksek riskli ilaçlar	Olası riskli ilaçlar	Muhtemelen güvenli ilaçlar
Dapson içerikli antimalaryal ilaçlar	Aspirin (yüksek dozlarda)	Kloramfenikol
Pamakuin	Menadiyol sodyum fosfat	Dimerkaptosüksinik asit
Primakuin	Sulfadiyazin	Vitamin K analogları
Tafenokuin	Sulfasalazin	
Siprofloksasin	Sulfanilüre	
Glibenklamid (gliburid)	Tolonyum klorid	
Metilen mavisi		
Moksifloksazin		
Nalidiksik asit		
Niridazol		
Nitrofrantoin		
Norfloksazin		
Ofloksazin		
Fenazopiridin (piridiyum)		
Razburikaz ve peglotikaz		
Sulfametoksazol/kotrimoksazol		
Kına (kozmetik)		

G6FD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

Enfeksiyonlar sonrası ortaya çıkan klinik tablo ise daha değişken olabilir. Bakteriyel, viral ve riketsiyal hastalıklarla bildirilmiştir. Enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla hemoliz azalıyorsa tetikleyicinin enfeksiyon olduğunu destekleyebilir ancak beraberinde ilaç kullanımının da olması durumunda tetikleyicinin hangisi olduğu net olmayabilir.

Yenidoğan Sarılığı

Yenidoğan döneminde kerniterus riski oluşturabilecek, fototerapi ve hatta kan değişimini gerektirecek düzeyde indirek hiperbilirübinemi



görülebilir. Hiperbilirubineminin en yüksek olduğu zaman doğum sonrası 2 ve 3. günlerdir. UDP-glukuronosil transferaz-1 gen mutasyonlarında hiperbilirubinemi daha ağır olabilir. Her ne kadar yenidoğan döneminde bebek veya annenin oksidan bir madde/ilâç (naftalin gibi) ile karşılaşması sonucu hemoliz ile birlikte görülebilse de çoğunlukla hiperbilirubinemiye hemoliz eşlik etmez. Patofizyolojisi tam anlaşılammıştır ancak hepatositlerdeki düşük G6FD aktivitesinin neden olduğu azalmış bilirubin glukronidasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Hemoliz, ilâçlar veya naftalin gibi oksidan ajanlara maruz kalındığında daha belirgin olabilir. Yenidoğan hiperbilirubineminde ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır.

Non-sferositik Hemolitik Anemi

Nadirdir ve enzim aktivitesi normalin %10-%20'nin altında olan hastalarda kronik hemoliz vardır. Herediter sferositoza benzer bir klinik gösterir. Anemi hafif veya orta düzeydedir, ancak nadiren transfüzyon gerektirecek kadar ağır olabilir.

LABORATUVAR

Tam kan sayımında farklı düzeylerde anemi görülür. Normokrom normositer anemi olmasına karşın retikülositözün çok yüksek olması durumunda makrositöz görülebilir. Retikülosit sayısı artmıştır. Periferik yaymada 'ısırılmış' hücreler (bite cells) veya Hb'nin bir tarafa yığıldığı 'blister' hücreler görülebilir. Heinz cisimcikleri metil viyole ile hazırlanan preparatlarda presipite Hb şeklinde izlenir. Tipik hemoliz bulguları olarak indirekt hiperbilirubinemi, laktat dehidrogenaz artışı ve haptoglobinde azalma, idrarda hemoglobinüri görülür.

TANI

Daha önceden anemisi ve sarılığı olmayan hastada ilâç kullanımı, enfeksiyon, bakla yenmesi gibi durumlardan sonra ortaya çıkan sarılık, solukluk, karın ağrısı, ateş, koyu renk idrar görülmesi tanı için oldukça karakteristiktir. Fizik muayenede sarılık, solukluk, splenomegali, tam kan sayımında normokrom normositer anemi, retikülositöz, periferik yaymada polikromazi, ısırılmış hücreler, 'blister' hücreler, biyokimyada hemolizi destekleyen bulgularla birlikte tanı genellikle oldukça kolaydır.



Yenidoğanda uzamış sarılık etiyojisinde mutlaka araştırılmalıdır. G6FD enzim aktivitesinin kalitatif olarak değerlendirilmesi ve laboratuvar normallerinden düşük bulunması tanı koydurur. Normal aralık genellikle 7-10 IU/g Hb arasındadır. Hastada bulunan enzim aktivitesinin normal aktiviteye oranı ağırlık derecesini belirler. G6FD enzimi genç eritrositlerde daha yüksek bulunur ve eritrosit yaşlandıkça yeni enzim sentezlenemediği için aktivite düşer. Genç hücrelerin hakim olduğu akut hemolitik süreçte yani retikülositoz varken veya eritrosit transfüzyonu sonrası bakılan G6FD düzeyi hatalı olarak normal sonuçlanabilir. Klinik şüphe durumunda akut atak ve/veya eritrosit transfüzyonundan 1-3 ay sonra enzim aktivitesi tekrar gönderilmelidir. Genetik mutasyonun çalışılması da tanı koydurucu olmakla birlikte fenotip belirlemek için aktivite ölçümü daha değerlidir.

TEDAVİ VE ÖNLEM

G6FD enzim eksikliğinde akut hemolitik ataklar destek tedavisi ile takip edilir. Akut hemolize neden olan faktör biliniyorsa uzaklaştırılmalı, kullandığı ilaç kesilmelidir. Aneminin derinliğine ve klinik semptomlara göre destek tedavi verilir ve gerektiğinde eritrosit transfüzyonu yapılabilir. Tanı alan hasta ve ailesi hastalık ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilerek kullanmaması gereken ilaç listesi verilmelidir. Bilgilendirme yapılması durumunda hemolizin önlenmesi veya hemoliz olma durumunda semptomlar farkedilerek daha erken sağlık kuruluşuna başvurusunun sağlanması mümkündür. Ayrıca, özellikle primakuin, tafenukuin, razburikaz ve peglotikaz gibi ölümcül hemolizin görülebileceği ilaçlar kullanılmadan önce mutlaka G6FD enzim aktivitesi bakılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Luzzatto L, Bancone G, Dugué PA, Jiang W, Minucci A, Nannelli C, Pfeffer D, Prchal J, Sirdah M, Sodeinde O, Vulliamy T, Wanachiwanawin W, Cunningham J, Bosman A. New WHO classification of genetic variants causing G6PD deficiency. Bull World Health Organ. 2024;102:615-617.
2. Domingo GJ, Advani N, Satyagraha AW, Sibley CH, Rowley E, Kalnoky M, Cohen J, Parker M, Kelley M. Addressing the gender-knowledge gap in glucose-6-



phosphate dehydrogenase deficiency: challenges and opportunities. *Int Health*. 2019;11:7-14.

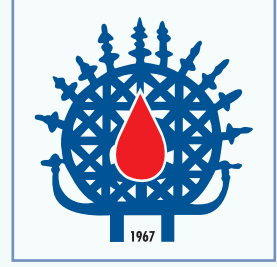
3. Pfeiffer DA, Pfeiffer DA, Satyagraha AW, Sathewa A, Alam MS, Bancone G, Boum Y 2nd, Brito M, Cui L, Deng Z, Domingo GJ, He Y, Khan WA, Kibria MG, Lacerda M, Menard D, Monteiro W, Pal S, Parikh S, Roca-Feltrer A, Roh M, Sirdah MM, Wang D, Huang Q, Howes RE, Price RN, Ley B. Genetic variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase and their associated enzyme activity: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2022;11:1045.
4. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 2020;136:1225-1240.
5. Luzzatto L. Diagnosis and clinical management of enzymopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021:341-352.
6. Pamba A, Richardson ND, Carter N, Duparc S, Premji Z, Tiono AB, Luzzatto L. Clinical spectrum and severity of hemolytic anemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient children receiving dapsone. *Blood*. 2012;120:4123-4133.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

HEREDİTER
SFEROSİTOZ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

V.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEREDİTER SFEROSİTOZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Hereditör sferositoz (HS); hücre zarı proteinlerinin kalıtsal hasarı nedeniyle, eritrositlerin sferosit şekline dönüşmeleri ile hemolize yatkınlığın artması sonucu anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü gelişmesiyle seyreden non-immün hemolitik anemidir. Olguların $\frac{3}{4}$ 'ünde otozomal baskın kalıtım görüldüğü bilinmektedir. Tüm Dünya'da prevalansı %0,02-0,05 olup yenidoğan sarılığı görülenlerin %1'i HS tanısı almaktadır.

Patofizyoloji

HS'nin etiopatolojisinde, eritrosit zarındaki çift katlı lipit tabaka ile iskelet protein yapısı arasında dikey pozisyonda yerleşmiş olan protein bağlarındaki kalıtsal kusur rol oynamaktadır. Hücre zarındaki proteinlerden spektrin, ankirin, band 3 ve protein 4,2'nin yapısal hasarı, zardaki lipit içeriğin kaybına yol açar. Bunun sonucunda eritrositlerde yüzey hacim ilişkisi bozulur. Normal koşullarda esnek olan eritrosit zarı, hücrenin küre şeklini alması ile gerilmeye dayanıksız (zar kırılabilirliği artar, ozmotik direnci azalır) hale gelir. Sferositik ve kırılabilir hale gelen eritrositlerin dalak sinüzoidlerindeki asidik ve anoksik ortamda tutularak yıkılmaları ile hemolitik anemi tablosu ortaya çıkar. Aynı mutasyona sahip aile bireylerinde bile farklı klinik penetrasyona bağlı olarak farklı klinikte seyretmektedir. Ayrıca intrauterin hidrops, yenidoğan sarılığı gibi erken dönem klinik bulgularla seyredildiği gibi doksanlı yaşlara kadar tanı konmayabilir.

Klinik Özellikler ve Sınıflama (Tablo 1)

Anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü en sık görülen bulgulardır.

Hafif HS: Olguların %20-30'unda görülür. Anemi görülmez. Orta dereceli bir dalak büyüklüğü ile sarılık dikkati çeker. Genellikle adolesan ve erişkin yaşlarda tanı konur.

Orta HS: Olguların %60-75'inde görülür. Anemi ve sarılık ön plandadır. Genellikle çocukluk çağında tanı konur.

**Tablo 1. Hereditör sferositozun klinik sınıflaması**

	Taşıyıcı	Hafif HS	Orta Şiddette HS	Ağır HS
Hemoglobin (g/dL)	Normal	11-14	7-10	≤6
Retikülosit (%)	1-3	3-8	≥8-10	10≥
Bilirubin (mg/dL)	0-1	1-2	2-3	>3
Periferik yayma	Normal	Az sayıda sferosit	Belirgin sferositoz	Sferositoz ve poikilositoz
Genetik geçiş	Heterozigot	Otozomal dominant veya yeni mutasyon	Otozomal dominant veya yeni mutasyon	Otozomal resesif
Ozmotik frajilite (taze kan)	Normal	Normal veya hafifçe artmış	Artmış	Çok artmış ve eğride kuyruk
Ozmotik frajilite (inkübasyonlu)	Hafif artmış	Belirgin artmış	Belirgin artmış	Çok belirgin artmış
Spektrin miktarı (%)	Normal	80-100	60-80	<50

HS: Hereditör sferositoz

Ağır HS: Olguların %5'inde görülür. Belirgin hemoliz, anemi, sarılık, dalak büyüklüğü ve düzenli eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksinmesi vardır.

TANI

HS tanısı; klinik bulgular, periferik yaymada sferositoz varlığı, ailede hemolitik anemi öyküsünün bulunması ve anormal ozmotik frajilite (OF) testinin varlığı ile konur (Tablo 2).

- MCHC'de artış (olguların yarısında %36'nın üzerindedir),
- MCHC'nin >36 g/dL ve RDW'nin >14 üzerinde olmasının sensitivitesi %63, spesifitesi %100'dür (tarama olarak kullanılabilir).



Tablo 2. Herediter sferositozda tanısal testler

Testler	Bulgular
Tam kan sayımı	Hemoglobin ve MCV'de azalma, MCHC ve RDW'de artma
Periferik yayma	Anormal morfoloji, sferosit artışı
Retikülosit	Artmış
Direkt antiglobulin testi	Negatif
Biyokimyasal testler	İndirekt hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği
Ozmotik fragilite (inkübasyonlu ozmotik fragilite)	Artmış
Kriyohemoliz	Artmış
Gliserol lizis testi	Artmış
AGLT	Artmış
EMA bağlanma testi	

AGLT: Asidifiye gliserol lizis testi (%95 duyarlılık), GLT: Gliserol lizis testi (%61 duyarlılık), EMA: Eosin-5-Maleamid (%93 duyarlılık) EMA ve AGLT birlikte (%100 duyarlılık)

• Hastaların %30'unda OF'nin, %15'inde ise inkübasyonlu OF'nin normal olabileceği akılda tutulmalıdır.

• Demir eksikliği, talasemi taşıyıcılığı, hedef hücre varlığında ve karaciğer hastalıklarında OF'nin normal olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca yenidoğan döneminde de normal sınırlarda bulunabilir. Bu durumda testin tekrarı önerilmektedir.

HS olmasa da artmış OF görülen durumlar da (immün hemolitik anemiler, hemolitik transfüzyon reaksiyonu, G6PDH eksikliği ve anstabil hemoglobin varyantları) testi değerlendirirken akılda tutulmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Periferik yaymada sferosit yapan; immünehemolitik anemiler, ağır yanık ve termal hasarlar, klostridial sepsis, hemolitik transfüzyon reaksiyonları, herediter piropoikiloz, ciddi hipofosfatemiler, ABO uyumsuzluğu düşünülmelidir. Ayrıca, diseritropoez, dengesiz



hemoglobinler ve hipersplenizme yol açan diğer kalıtsal hemolitik anemiler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Direkt coombs testi negatif hemolitik anemili hastada MCHC yüksekliği, pozitif aile öyküsü olması durumunda doğrulayıcı testlerden birinin (OF, Asidifiye gliserol lizis testi, eosin-5-maleamid testi) pozitif olması durumunda tanı konulur. HS tanısından şüpheleniyor ancak doğrulayıcı testler ile gösterilemiyorsa özellikle önceki kardeşte benzer hastalık varsa prenatal tanı ve genetik danışmanlık verilmesi için bu iş için özelleşmiş genetik tanı merkezlerine başvurulmalıdır.

Komplikasyonlar

- Aplastik kriz (özellikle parvovirus B19 başta olmak üzere pek çok virus enfeksiyonu ile),
 - Folat eksikliğine bağlı megaloblastik değişiklikler,
 - Safra taşı,
 - Bacak ülserleri,
 - Ekstramedüller hematopoez ve büyüme geriliği,
 - Transfüzyonel hemosiderozis.

TEDAVİ VE TAKİP

1. Eritrosit transfüzyonu,
2. Splenektomi,
3. Folik asit tedavisi,
4. Büyümenin takip edilmesi.

1. Eritrosit Transfüzyonu

Transfüzyon gereksinimi

a. Anemi; Transfüzyon için hemoglobin eşik değeri hastanın yaşına ve eşlik eden morbiditeye göre değişmektedir. Hasta için bireysel transfüzyon kararı verilmelidir.

b. Aplastik kriz,



- c. Hipersplenizm,
- d. Yetersiz gelişme-büyüme,
- e. Anemiye ikincil efor kapasitesinde azalma,
- f. Ağır HS'li gebelerde.

2. Splenektomi

Dalak çıkarılma endikasyonları:

- Ağır HS, büyüme gelişme geriliği, kemik değişikliği, bacak ülserleri ve ekstramedüller hematopoez olan hastalarda önerilmektedir.
- Orta düzeydeki ya da dengeli HS'da tartışmalıdır.
- Dalağın bağımsızlık sistemindeki rolü göz önüne alındığında, splenektomi zorunlu olmadıkça 5 yaşından önce yapılmamalıdır.

Dalak çıkarılmasından en az 15 gün önce hemoliz azaldığı için sonuçta sarılık, anemi ve retikülositoz hızla kaybolur, ancak periferik yaymada sferositoz ile ozmotik frajilite bozukluğu devam eder. Nadir durumlarda dalağın çıkarılması ile hastalık kontrol altına alınamaz. Bu durumda aksesuar dalak, piruvat kinaz eksikliği gibi durumlar araştırılmalıdır.

Dalak çıkarılmasından önce Pnömonok, Meningokok, Hemofilus influenza B aşılıları uygulanmalı; operasyon sürecinde antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Hemofilus aşısı tek doz, meningokok aşısı iki doz ve pnömonok için ise konjuge aşı iki doz yapılmış olmalı ve tek doz splenektomi öncesi polisakkarit aşı tamamlanmış olmalıdır. Ancak konjuge aşı yapılmışsa üzerinden sekiz hafta geçmiş olmalıdır. Erken dönemde yerel enfeksiyonlar, kanama, tromboz ve pankreatit en önemli sorunu oluştururken, geç dönemde ise kapsüllü bakteri enfeksiyonları risk yaratmaktadır. Çocuk hastalarda 18 yaşına gelene kadar penisilin profilaksisi uygulanmalıdır.

Özellikle çocuk hastalarda kısmi ve laparoskopik splenektomi önerilmektedir. Çocuklarda, kolelitiazis bulgusu yoksa, kolesistektomi endikasyonu yoktur.



3. Folik Asit Tedavisi

• Orta ve ağır olgularda önerilir. Günlük doz 5 yaşına kadar 2-5 mg, 5 yaş üstünde ise 5 mg'dır. Gebeler de günlük 5 mg folik almalıdır.

Bunun yanı sıra HS'li hastalar da demir ve B12 vitamin eksiklikleri açısından yakın takip edilerek gerekli olduğunda tedavileri verilmelidir.

4. Büyüme Takibi

• Hafif hemoliz olan hastaların yılda bir kez kontrolü yeterlidir. Diğer hastaların ise takip aralıkları hastanın özelliklerine göre belirlenmelidir. Tüm HS hastalarının yıllık büyüme hızları da takip edilmelidir. Aplastik kriz gelişmesi gibi hastalıkla ilgili durumlar açısından aile bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

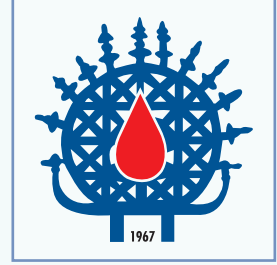
1. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 2008;141:367-375.
2. Hereditary spherocytosis. Lancet 2008;372:1411-1426.
3. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;126:455-474.
4. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spherocytosis?csi=115680a3-e2ee-4157-a95f-942ba6dcd020&source=contentShare#>

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

OTOİMMÜN HEMOLİTİK
ANEMİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VI.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu hastada idiyopatik olan bu durum, bazı otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir.

TANI

OİHA'lar immün hemolitik anemiler altında yer alır.

İmmün Hemolitik Anemilerin Sınıflandırılması;

1. OİHA'lar;

a. Ilık OİHA

- İdiyopatik

- Sekonder (sistemik lupus eritamotosus, immün yetmezlikler)

b. Soğuk aglütininin hastalığı

- İdiyopatik

- Sekonder (enfeksiyonlar, maligniteler)

c. Paroksizmal soğuk hemoglobinüri

- İdiyopatik

- Sekonder (enfeksiyon)

d. Karışık tipte OİHA

2. İlaç ilişkili İmmün Hemolitik Anemi

3. Alloantikör ilişkili İmmün Hemolitik Anemi

a. Yenidoğanın hemolitik hastalığı

b. Hemolitik transfüzyon reaksiyonu

Öyküde Sorgulanması Gerekenler

• Otoantikör yapabilen diğer hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar, vb.)



- İlaç kullanımı
- Yakınmaların soğukta ortaya çıkması
- Daha önceki kan transfüzyonları ve doğum hikayesi

Klinik Bulgular

Klinik olarak aşağıdaki bulguların varlığında OİHA'dan şüphelenilir:

- Anemiye ait bulgular (solukluk, sarılık, takipne, taşikardi vb.)
- Splenomegali: İdiyopatik veya sekonder OİHA'da splenomegali saptanabilir. Özellikle yaşlı bir hastada masif splenomegali ve lenfadenopati varsa lenfoproliferatif hastalıklar düşünülür.
- Soğukla karşılaşınca oluşan akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikülaris.

Laboratuvar Bulguları (Tablo 1)

OİHA tanısı için direkt antiglobulin testi (DAT) istenir. DAT'da polispesifik antihuman globulin (AHG) ile eritrositlere bağlanmış IgG ya da kompleman (C3d) saptanır. Daha ileri monospesifik AHG IgA, IgM, IgG alt tipleri (IgG1 ve IgG3 gibi) ile C3c ve C3d için kullanılır. IgM klasik kompleman yolunun potent aktivatörüdür. Testte C3c ve C3d gösterilmesi daha önce IgM bağlanması ya da IgM yükünü indirekt gösterir. Nadiren IgG1 ve IgG3 alt tipleri de komplemanı bağlayabilir.

• Yalancı DAT pozitifliği ilaçlara (IVIG, anti-D, ATG, daratumumab), paraproteinlere, yeni yapılmış transfüzyona, gecikmiş tip hemolitik transfüzyon reaksiyonuna ve yeni doğanın hemolitik hastalığına bağlı olabilir. OİHA saptanan hastaların %10'unda da DAT negatif saptanabilir.

Hastada OİHA olduğu halde, DAT negatif olan durumlar:

- Eritrosit başına düşen immüoglobulin molekül sayısının düşüklüğü,
- Otoantikörlerin IgA veya M tabiatında olması,
- Otoantikörlerin afinitelerinin düşük olması,

**Tablo 1. Otoimmün hemolitik tanısında kullanılan laboratuvar testleri**

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Tam kan sayımı	Hemoglobin veya hematokrit düzeyi yaşa ve cinsine göre düşük bulunur	Lökosit ve trombosit sayısı genellikle normaldir
Periferik kan yayması	Anemi genellikle normokrom ve normositerdir Sferositoz nedeniyle MCHC, retikülositoz nedeniyle MCV artabilir	Trombosit sayısı düşük ise immün trombositopenin de eşlik ettiği düşünülmelidir (Evans sendromu)
Retikülosit	İlk bir otoantikör varsa, polikromatofili ve sferositler Soğuk otoantikör varsa, aglütinasyon yapmış eritrositler. Paroksizmal soğuk hemoglobinüride de sferositler görülebilir	Lenfoproliferatif hastalıklarda patolojik lenfoid hücreler görülebilir Altta yatan nedene uygun değişiklikler görülebilir
Kan biyokimyası	Genellikle artar	Retikülositoz yapan diğer nedenler dışlanır (akut bir kanama sonrası, demir, folat veya B12 vitamini eksikliği tedavisi sonrası)
Haptogloblin	Düzeltilmiş retikülosit sayısı $>5\%$ 'tir Retikülosit üretim indeksi artar Mutlak retikülosit sayısı artar ($>150 \times 10^3/\text{mm}^3$) Serum indirekt bilirubin ve laktik dehidrojenaz düzeyi yükselir Genellikle düşük bulunur	intra medüller hemoliz de varsa hemolize rağmen retikülosit normal olabilir. Bu durumda diğer hemoliz kriterleri önem kazanır Özellikle laktat dehidrojenaz enflamasyon varsa yüksek bulunabilir Otoimmün hemolitik anemi de olay daha çok ekstrasvasküler bölgede olduğu için normal de olabilir Kan transfüzyonu sonrası alındıysa, transfüzyon nedeniyle de düşük bulunabilir. Bu durumda testin değeri sınırlıdır



	Tanısıl tetkiktir	Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde (bazı kan donörleri gibi) direkt antiglobulin testi pozitif bulunabilir. Bu nedenle klinik paralellik önemlidir
Direkt antiglobulin testi=Direkt Coombs testi	Genellikle IgG ve C3 tabiatında ilk antikorlar nedeniyle oluştuğu için kullanımları ayrıca bu antikor ve komplemanı saptayacak polispesifik ayırıcı olmalıdır	Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir
	Testin sonucu "+, ++, +++, +++++" şeklinde verilir	Nadiren hastada otoimmün hemolitik anemi olduğu halde DAT negatif bulunabilir
	ilaç hapten tipi otoimmün hemolitik anemi yapıyorsa testi için kullanılacak eritrositler önce ilgili ilaçta inkübe edilir	Bu durumda IgG ve C3 dışı antikorlar için (IgA veya IgM gibi) monospesifik ayırıcılar kullanılarak testler yapılabilir
Donath-Landsteiner testi	Bifazik antikorun gösterilmesi	Paroksizmal soğuk hemoglobüneride pozitifdir
İndirekt Coombs testi	Direkt Coombs testi pozitif çıkan hastanın, serumunda ayrıca serbest otoantikör olup olmadığı indirekt Coombs testiyle aranır	Tüm otoantikörler eritrositlere bağlı ise test negatif bulunur
Antikor tanımlaması	İndirekt Coombs pozitif olgularda antikorun hangi eritrosit antijenine karşı olduğunu saptamak için yapılır	Hastaların otoantikörleri genellikle pan-reaktiftir. Bu nedenle tanımlanamayabilir
Soğuk aglutinasyon testi	Soğuk aglutininin hastalığından şüpheleniyorsa, testler soğuk ortamda (+4° ve +22° C) çalışılır	İndirekt Coombs testi negatifse ileri tetkikler (elüsyon) gerekebilir
Elüsyon + adsorbsiyon testi	Otoimmün hadiseye ayrıca alloantikörler de eşlik ediyorsa (%32 oranda görüldü), bu alloantikörleri saptamak için yapılır	Özelleşmiş laboratuvarlarda yapılır

MCHC: Ortalama korpusküller hemoglobin konsantrasyonu, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, DAT: Direkt Antiglobulin testi



Antikorların antijenlerine afinitesi farklı olabilir. Bu durumda antikor varlığı her zaman hemoliz olacağını işaret etmez (her DAT pozitifliği hemoliz oluşturmaz). Antikorlar vücut ısısında (ılık antikorlar) veya daha düşük ısılarda (soğuk antikorlar) aktif olabilirler. Ilık antikorlarla oluşan hemolizler klinikte her zaman değişik derecede sorunlara neden olurken, soğuk antikorlarla oluşanlar ancak düşük ısılarda sorun yaratırlar.

Düşük afiniteli antikor varlığından şüphe ediliyorsa, LISS (*low ionic strength solutions*) solüsyonları ve düşük ısıda yıkama işlemleri kullanılır. OİHA'ların %5'inin tanısı referans merkezlerde ileri tetkiklerle, hemoliz dışı nedenleri dışlayarak ve steroid tedavisi yanıtına bakarak konabilir.

İdiyopatik OİHA'yı Sekonder Nedenlerden Ayırmak İçin Yapılacak Testler

1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için: ANA, anti-dsDNA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, C3, C4, CH50, anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-SM, anti-RNP, romatoid faktör.

2. Kalıtsal immün yetersizliklerden ayırmak için: Kantitatif IgA, G, M, C3, C4, CH50, lenfosit alt grup analizi, çift negatif T-hücre analizi.

3. Lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için: Lenfosit alt grup analizi, çift negatif T-hücre analizi, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, gerekirse kemik iliği aspirasyonu incelenmesi.

4. Enfeksiyonlardan ayırmak için: HIV, HCV, HBV, EBV için serolojik testler ile parvovirüs testleri.

Kuvvetli C3d pozitifliği, IgG zayıf pozitifliği yada negatifliği ile beraberse, +4 °C'de ≥ 64 antikor titresi varsa soğuk antikoru vardır. Soğuk antikorlar nadiren 28-30 °C üzerinde bile aktif olabilir. Altta yatan bir hastalık varsa soğuk aglutinin sendromu (sAS), yoksa soğuk aglutinin hastalığıdır (sAH). sAS'de mikoplazma pnömoni enfeksiyonu, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2, agressif lenfoma bir neden olabilir. sAH'nın altında bir düşük dereceli bir lenfoma çıkabilir. Bu nedenle bu hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.



Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri

Bifazik IgG tabiatındaki Donath-landsteiner antikorları ile hemoliz meydana gelir. Antikorlar eritrositlerin P kan grup antijenlerine karşı oluşmuştur. +4 °C'de eritrositlere bağlanan antikorlar kompleman da bağlar ve vücut sıcaklığında kompleman aktivasyonu ile hemoliz gerçekleşir. Daha sıklıkla çocuklarda viral enfeksiyon sonrası görülür. Bifazik antikorun gösterilmesi ile tanı konur. Bu hastalıkta DAT kompleman (C3) için pozitif iken soğukta yapılmasa IgG negatif bulunur.

Soğuk Aglutinin Hastalığı

Soğuk aglutininlerin serumdaki titresi, soğukta eritrositlerin aglutinasyonunun görüldüğü en yüksek seyreltme düzeyidir. Postenfeksiyonel soğuk aglutinin hastalığında titreler genellikle 1/256'dan yüksek, lenfoma ile ilişkili hastalıklarda ise 1/2000'den fazla olabilir; hemoliz, titre 1/512'den düşükse genellikle hafif seyredir.

İdrar Analizi

Intravasküler hemolizli hastalarda, hemoglobin (Hb) plazmaya salınır ve daha sonra böbrekler aracılığıyla idrara atılır. Hemoglobinüri mevcut olduğunda, idrar şerit testi kan varlığını tespit eder, ancak mikroskopik incelemede sağlam eritrositler bulunmaz. Kronik hemoglobinüri, üriner epitel hücrelerinde hemosiderin birikimine yol açar ve bu, idrar sedimanında hücrelerin pozitif demir boyamasıyla tespit edilebilir. Buna karşın, ekstrasvasküler hemoliz (ılık antikor tipi otoimmün hemolitik anemi) olan hastalarda idrar tahlili genellikle normaldir.

TEDAVİ

- Hastalığın tedavisi; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, hastanın altta yatan diğer hastalıkları, tedaviye bağlı yan etkilerin varlığı ve şiddeti, vücudun hastalığı kompanse etme yeteneğine göre ayarlanmalıdır.

1. Ilık Antikorlu OİHA Tedavisi

- Tedavi endikasyonu semptomatik anemidir. Hb değeri >10 gr/dL ise hasta takibe alınır (bekle gör stratejisi).

- a. Sekonder (altta yatan bir hastalığa bağlı) ise bu durum tedavi edilmelidir.



b. Kortikosteroid tedavisi

- Tedavide ilk seçenektir.

• Prednizolon veya metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda bir veya ikiye bölünerek ağızdan veya parenteral başlanır. Ağır anemi varsa rituksimab ile kombine edilebilir. Ortalama 7 günde (2-21 gün) %80 yanıt alınır. Tedaviye yanıt alınmışsa 2-3 hafta sonra doz azaltılarak prednizolon dozu 20-30 mg/güne kadar düşülür. Daha sonra aylık 2,5-5 mg/gün doz azaltılır. Ortalama 3-6 ay içinde tedavi kesilir. Yedi gün içinde transfüzyon ihtiyacı ve hemoliz bulguları olmaksızın Hb değerinin 2 gr/dL yükselmesi yada normale gelmesi tedavi yanıtı olarak kabul edilir. Steroid kesildikten sonra olguların %30'u remisyonda kalır. Relaps meydana geldiğinde 2. sıra tedaviye geçilir. Steroid direnci, 3 hafta içinde hematolojik yanıt alınmamasıdır.

• İstenen cevap elde edilemezse veya çok ağır anemi mevcutsa steroid dozu artırılabilir.

• Hb düzeyi 10 g/dL ulaştığında doz yavaş olarak azaltılır. Önce steroid dozu 4-6 haftada 0,5 mg/kg/güne düşülür ve bundan sonra 3-4 ay gibi bir sürede azaltılarak kesilir.

- Tedavi, hastaya göre 3-12 ay ya da daha uzun sürebilir.

• Hastanın tedaviye cevabını takip etmek için aralıklı olarak tam kan sayımı, retikülosit ve DAT testi yapılır. Tedavinin kesilmesi için DAT negatif olmalıdır.

• Steroid tedavisi kesildikten sonra ÖİHA nüks edebilir. Bu nedenle hastalar tedavi kesildikten sonraki birkaç yıl izlenirler.

• Tedaviye 4-6 haftada yanıt alınamayan hastalarda veya kortikosteroid tedavisinin azaltıldığı dönemde remisyonda kalmayan hastalarda diğer tedavi seçenekleri düşünülür. Steroid tedavisi sonrasındaki tedaviler, hastanın ve doktorun ortak kararı ile seçilirler veya hastanın durumuna, doktorun tercihinə göre şekillenebilir.



c. İmmünoşüpresif tedavi

• Steroid tedavisine cevap vermeyen ya da (yan etkileri nedeniyle) tolere edemeyen hastalarda, remisyon halini devam ettirebilmek için uzun süreli 15-20 mg/gün ya da 0,5 mg/kg/gün doz üzerinde prednisolon kullanan hastalarda immünoşüpresif tedavi önerilir.

• İmmünoşüpresif ilaçların etkileri genellikle 1 ay içinde ortaya çıkar. Dört-altı aylık süre içinde tedaviye cevap alınamaması halinde tedaviye devam edilmesi önerilmez.

• İmmünoşüpresif ilaçlarla yapılan tedavideki en büyük yanlıs, hastalara uzun süreli aynı dozda ilaç verilmesidir. Bu nedenle, lökosit sayısı $3 \times 10^9/L$ düşene kadar immünoşüpresif ilaç doz ayarlamasının yapılması önerilmektedir.

• Siklosporin: 5-10 mg/kg/gün PO dozunda ikiye bölünerek başlanır. Siklosporin kan düzeyine göre doz ayarlanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.

• Rituksimab: 375 mg/m²/hafta intravenöz (İV) infüzyon, hastanın cevabına göre 4 hafta uygulanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda rituksimab 4 haftalık 100 mg/hf sabit doz uygulanmasıyla da yanıt alındığı gösterilmiştir. Ortalama 3-6 haftada (2-16 hafta) %79 yanıt alınır.

• Ayrıca yeni tanı almış olan hastalarda rituksimab ile birlikte prednisolon kullanımının da tekli prednisolon tedavisine göre daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir.

• Bortezomib gibi proteozom inhibitörlerinin deksametazon ile kombine kullanımı dirençli hastalarda başarılı olduğu gösterilmiştir.

d. Splenektomi

• Hastanın anemisi yüksek doz steroid tedavisine rağmen düzelmeyorsa, aneminin düzelmesine karşın kullanılan steroid dozuna bağlı ağır yan etkiler varsa, sık tekrarlayan ve yüksek doz steroid gerektiren hemoliz mevcutsa splenektomi önerilebilir. Yetişkin



hastalarda ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Ancak, çocuk hastalarda, seçilmiş olgularda splenektomi yapılabilir.

- Splenektomi sonrası hastalığın tekrarlayabileceği ve splenektomiye bağlı ağır enfeksiyonlar konusunda hasta uyarılır. Gerekli önlemler alınarak cerrahi uygulanır.

- Splenektomi öncesi, hastalar, pnömokok, meningokok ve *H. Influenza*'ya karşı aşılanır. Aşının splenektomiden 3 hafta önce yapılması önerilir. Bu aşılardan tekrarı her 5 senede bir yapılır.

- Splenektomi sonrası penisilin profilaksisi önerilir.

e. Eritrosit transfüzyonu

- Mümkün olduğunca transfüzyondan kaçınılmalıdır. Ancak, hastanın Hb'si kritik düzeye düştüğünde, tıbbi tedaviye cevap beklenirken hayat kurtarıcı olarak verilebilir.

- Antikor taramasıyla hastanın otoantikorunun hangi eritrosit antijenine karşı olduğu saptanabilirse, bu antijenin bulunmadığı bir eritrosit süspansiyonunun verilmesi idealdir. Bu durum mümkün değilse, uygunluk testleriyle en uygun olduğu saptanan eritrosit süspansiyonu verilir [ABO ve Rh (D) uyumu yanı sıra diğer Rh antijenleri ve Kell antijen uygunluğu özellikle önerilir].

- Genellikle hastaya çapraz karşılaştırma testleriyle kan bulunamaz. Bu durumda hasta ile aynı kan grubundan (ABO, Rh ve Kell antijenleri uyumlu) eritrosit süspansiyonunun yavaşça verilmesi, eğer hastanın kan grubu bilinmiyor veya tayin edilemiyorsa O Rh (-) eritrosit süspansiyonunun yavaşça ve hastanın yakın takibi ile verilmesi önerilir.

f. Diğer immünoşüpresif tedaviler

Yukarıdaki tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

- Sirolimus 1-2 mg/gün dozunda, relaps ve refrakter OİHA vakalarında, ilaç kan düzeyinin 6-12 ng/mL arasında tutulması hedeflenerek kullanılabilir.

- Danazol: 50-800 mg/gün dozunda ağızdan verilebilir.



- Siklofosamid: Çocuklarda 50-100 mg/gün ağızdan, yetişkinde 100 mg/gün ağızdan ya da 500-700 mg İV, her 3-4 haftada bir olacak şekilde verilebilir. Saç dökülmesi, gonadal toksisite, kemik iliği baskılanması, hematüri ve lösemi gelişme riski gibi ağır yan etkilerinin olduğu akılda tutulur. Tedavinin sabahları tek doz ve hidrasyonla birlikte verilmesi mesane irritasyon riskini azaltır,

- Azatiyoprin: Çocuklarda 25-200 mg/gün, yetişkinde 100-150 mg/gün veya 2 mg/kg/gün, dozunda ağızdan verilir,

- Mikofenolat mofetil: Çocuklarda 30-40 mg/kg/gün dozunda ikiye bölünerek ağızdan, yetişkinde 500-1000 mg/gün dozunda ikiye bölünerek başlanır ve yetişkinlerde 1000-2000 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.

- Vinkristin: 1 mg/m² dozunda İV haftada bir verilebilir.

g. İntravenöz immünoglobulin tedavisi

0,5 1 g/kg/gün dozunda 5 gün verilir.

- Hastanın OİHA'sı yanı sıra immün trombositopenisi de varsa İV immünoglobulin verilebilir.

- Steroid tedavisine yanıtız veya steroid tedavisinin uygulanmadığı hastalarda Hb'si kısa sürede yükseltmek için denenebilir.

h. Plazmaferez

- Verilen tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

- Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

- Tedaviye cevap vermeyen hastalar bu tedavi için değerlendirilir.

2. Soğuk Antikorlu Otoimmün Hemolitik Anemi Tedavisi

Soğuk antikorlu OİHA'da hafif anemisi olup semptomu bulunmayan hastalar farmakolojik tedavi verilmeden izlenebilir. Soğuk antikorlu OİHA'da tedavi Tablo 2'de yer almaktadır.

**Tablo 2. Soğuk aglütinini olan otoimmün hemolitik anemili hastalarda tedavi**

Tedavi	Açıklama	Özel durumlar
Nedene yönelik tedavi	Altta yatan hastalığın tedavisi	Örnek; enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık
Hastanın sıcak ortamlarda tutulması ve/veya hastanın ısıtılması	Özellikle hafif bir hemoliz varsa tek başına yeterli olur	
İmmünosüpresif tedavi	Siklofosamid 100-150 mg/gün dozunda verilir. Klorambusil 2-4 mg/gün dozunda verilir. Rituksimab 375 mg/m ² /hafta İV infüzyon, 4 hafta uygulanabilir	
Plazmaferez	İmmünosüpresif tedaviye ek olarak yapılabilir	
Transfüzyon desteği	Verilecek kan ile ilgili tüm testler 37 °C'de yapılır	Bu hastalarda, plazmaferez yapılırken, kanın ısısının düşürülmemesine dikkat edilir
	Uygunluk testleriyle saptanan uygun kan verilir	Kan verilirken, kanı 37 °C'de tutabilecek bir ısıtıcı kullanılması önerilir

İV: İntravenöz

Soğuk antikorlu hemolitik anemilerde hemoliz yeri karaciğer ve intravasküler alan olması nedeniyle splenektomi faydalı olmamaktadır. Son yıllarda rituksimab ve bendamustin veya rituksimab ve fludarabin kombine kullanımlarının soğuk aglütinin hastalığında iyi yanıtlar verdiği gösterilmiştir. Rituksimab dirençli olgularda kombine tedaviler verilemiyorsa hastalarda bortezomib de tedavide kullanılabilir.

**Tablo 3. Otoimmün hemolitik anemilerin serolojik özellikleri**

Özellikler	Ilık OİHA	Paroksizmal soğuk hemoglobinüri	Soğuk aglütinin hastalığı
İmmüno globulin	IgG	IgG	IgM
Termal aktivite	37 °C	4 °C	4 °C
Kompleman fikse etme	+/-	Evet	Evet
DAT			
+4 °C	-	IgG, C3	C3
+37 °C	IgG +/- C3	C3	C3
Antijen özgüllüğü	Rh ve diğer	P	I/i
Eritrositin yıkım yeri	Dalak	İntravasküler	Karaciğer ve intravasküler

DAT: Direkt Antiglobulin testi, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi

3. Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüride Tedavi

Genellikle kendiliğinden düzeldiği için destek tedavisi yeterli olur. Ağır anemi durumlarında P negatif eritrosit süspansiyonu verilir. P negatif kan bulunması zor olsa da kanın ısıtılarak verilmesi yeterli tedavi sağlar. Ampirik olarak başlanan steroid tedavisinin yeri tartışmalıdır. Donath-Landsteiner antikoru tanımlanmışsa steroid kesilebilir. Refrakter olgularda rituksimab verilebilir.

4. İlaça Bağlı Otoimmün Hemolitik Anemi

- Her ilacın hemoliz yapma potansiyeli vardır. OİHA'ye neden olan ilaçlar Tablo 4'de gösterilmiştir. Hapten tip OİHA'de DAT ile IgG'ye karşı antikor saptanırken, immunkompleks tipte komplemana karşı antikor saptanmıştır. İlaçların non-immün mekanizmalarla oksidatif hasar ile de hemoliz yapabileceği unutulmamalıdır.

- Bu duruma sebep olan ilacın bulunması ve kesilmesi tedavinin temelini oluşturur.



Tablo 4. OİHA'ye neden olan ilaçlar ve mekanizmaları

Hapten ve ilaç adsorbsiyonu	İmmün kompleks	Otoantikör	Non-immün protein adsorbsiyonu	Bilinmeyen
Penisilin	Stibofen	Sefalosporin	Sefalosporin	Mesantoin
Sefalosporin	Metformin	Tolmetin	Karboplatin	Fenasetin
Tetrasiklin	Kinin	α metildopa	Sisplatin	İnsektisidler
Oksaliplatin	Kinidin	L-DOPA	Ozaliplatin	Klorpromazin
Carbromal	Sefalosporin	Mefenamik asit		Asetaminofem
Hidrokortizon	Amfoterisin B	Teniposid		İbuprofen
Tolbutamid	Rifambisin	Pentostatin		Tiazid
	Antazolinik	Kladribin		Omeprazol
	Tiopental	Fludarabine		Karboplatin
	Probenesid	Lenalidomide		Nalidiksik asit
	Nomifensin	Prokainamid		Eritromisin
	Diklofenak	Diklofenak		Streptomisin
	Doksepin			

5. Kronik Hemolizi Olan Hastalar

- Folik asit desteğine ihtiyaç duyulur.
- Aralıklı olarak demir eksikliği anemisi açısından da takip edilirler.

KAYNAKLAR

1. Reardon JE, Marques MB. Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. Am J Clin Pathol 2006;125(suppl1):S71-S77.
2. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-1838.
3. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica 2011; as doi:10.3324/haematologica.2010.036053.
4. Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, Eds. Williams Hematology, 8th edition, The Mc Graw Hill, China, 2010;pp777-798.



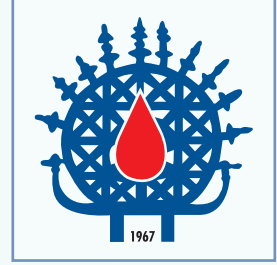
5. Barros MMQ, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev* 2010;24:195-210.
6. Garraty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010;24:143-150.
7. Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV SE, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 8th Ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2015:411-429.
8. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, Cavallaro F, Di Bona E, Barcellini W. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood* 2019;133:996-998.
9. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, Larsen H, Mourits-Andersen T, Plesner T, Rønnev-Jessen D, Vestergaard H, Klausen TW, Schöllkopf C. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013;163:393-399.
10. Fadlallah J, Michel M, Crickx E, Limal N, Costedoat N, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Oksenhendler E, Godeau B, Audia S, Mahévas M. Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2019;187:124-128.
11. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, Galteland E, Haukås E, Brudevold R, Sørnbø JH, Næss IA, Malecka A, Tjønnfjord GE. Bendamustine plus rituximab for chronic coldagglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017;130:537-541.
12. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, Farina M, Lucchini E, Mauro FR, Salvi F, Marchetti M, Fazi P, Zaja F, Barcellini W. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018;132:547-550.
13. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Blessing JJ, Seif AE, Manno CS, Casper J, Grupp SA, Teachey DT. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood* 2016;127:17-28.
14. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jilma B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648.
15. Scheckel C, Go RS. Autoimmune hemolytic anemia: diagnosis and differential diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36:315-324.
16. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med.* 2021;385:1407-1419.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

BETA TALASEMİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VII.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





BETA TALASEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Talasemi, α , β , γ , δ olarak tanımlanan Hb zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az da olsa yapılıyorsa β^+ talasemi adı verilmektedir. Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısı (BTT), Güneybatı Asya'da nüfusun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 BTT ve 4000 civarında beta talasemi hastası vardır.

BETA TALASEMİDE KLİNİK SINIFLAMA

- 1. Sessiz taşıyıcı:** Hematolojik olarak normal.
- 2. Talasemi minör (taşıyıcı, heterozigot):** Hafif hipokrom mikrositer anemi.
- 3. Talasemi intermedia (hasta, homozigot):** Düzenli transfüzyon gereksinimi olmayan.
- 4. Talasemi majör (hasta, homozigot):** Yaşamak için düzenli transfüzyona bağımlı.

Sessiz taşıyıcı:

Eritrosit indeksleri (MCV, MCH) ve HbA2 düzeyleri normale yakındır. Beta globin zincir sentezindeki yetersizlik sonucu zincir dengesinde bozulma vardır. -101 (C>T), -92 (C>T) gibi promotor mutasyonlar sorumludur.

- Her iki ebeveynin sessiz taşıyıcı olduğu homozigot çocukta orta derecede bir anemi, splenomegali ancak nadiren transfüzyon gereksinimi görülür.



BTT: Üç farklı tipte olabilir.

1. Yüksek A_2 ile olan β talasemi taşıyıcılığı:

- En fazla görülen tiptir.
- HbA_2 : %3,5-7, HbF : %1-5'tir,
- $\beta+$ veya β_0 mutasyonlarla olan heterozigotlar farklıdır.
- $\beta+$ taşıyıcılarda MCV ve ortalama korpusküler hemoglobin (MCH) daha yüksektir. Homozigot çocuklarında transfüzyona bağımlı anemi görülürken, bazen de talasemi intermedia fenotipi olabilir.

2. Yüksek A_2 , yüksek F ile olan β talasemi taşıyıcılığı:

- Olağan dışı yüksek HbA_2 (>%7) ve değişik derecelerde yüksek Hb F saptanır. β gen promotör bölge delesyonu varken, δ ve γ genleri sağlamdır.

3. Normal A_2 ile olan β talasemi taşıyıcılığı:

- Sessiz taşıyıcılardan ayrılmalıdır. Sessiz taşıyıcılardan farkı, hipokrom mikrositer anemi oluşudur ($Hb A_2$ seviyesi sınırdan saptanır).
- Hem β hem δ geni hasarlıdır (aynı kromozom veya karşı sağlam kromozomda).
- Ebeveynlerden biri bu tip, diğeri klasik taşıyıcı ise homozigot çocukta ağır klinik tablo görülür.

BTT'de Laboratuvar Bulguları

- BTT'de; eritrosit ve mikrositözün olması, kırmızı hücre dağılım genişliğinin (RDW) normal saptanması ayırıcı tanıda önemlidir. BTT tanısı konurken; demir eksikliği anemisi, alfa talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisinden ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (Tablo 1).

BTT'de Tedavi ve İzlem

- BTT'de herhangi bir tedavi vermeye gerek yoktur. Ancak genetik danışmanlık mutlaka verilmeli ve hasta anne, baba ve kardeşleri taşıyıcılık yönünden taranmalıdır.

**Tablo 1. Beta talasemi taşıyıcılığının diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanısı**

	Demir eksikliği anemisi	Talasemi taşıyıcılığı		Kronik hastalık anemisi
		Beta	Alfa	
Hemoglobin	3-10	9-11	10-12	8-11
Serum ferritin	Düşük	Normal	Normal	Normal/ yüksek
Serum demir	Düşük	Normal	Normal	Düşük
TDBK (total demir bağlama kapasitesi)	Yüksek	Normal	Normal	Düşük
TS (transferin saturasyonu)	Düşük	Normal	Normal	Düşük
FEP (serbest eritrosit içi protoporfirin)	Hafif/ yüksek	Normal	Normal	Yüksek
Hemoglobin A ₂	Düşük/* normal	Yüksek	Normal	Normal
Kemik iliğinde sideroblast (%30-50)	Azalmış	Normal	Normal	Azalmış %5-20

*Beta talasemi taşıyıcılığı yanı sıra demir eksikliği anemisi de varsa Hb A₂ normal olabilir

Beta Talasemi İntermedia (BTİ)

- Homozigot talasemidir, ancak klinik bulgular beta talasemi majör (BTM) kadar ağır değildir.
- Enfeksiyon, cerrahi ve bazı özel stres durumları dışında Hb: 8-10 g/dL düzeyindedir.
- Splenomegali ve skleralarda subikter izlenir.
- Kemik iliği genişlemesine bağlı osteoporoz sıktır.
- Ekstramedüller hematopoez kitleleri gelişebilir.
- Artmış demir emilimi sonucu, ilk 10 yaştan sonra demir birikim bulguları görülür.



BTİ'de Laboratuvar Bulguları

• Hb, eritrosit sayısı ve eritrosit indekslerinde (MCV, MCH, MCHC) azalma, RDW'de artış,

• Periferik yaymada; eritrositlerde ağır hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücreleri, polikromazi, basofilik noktalanma ve normoblastlar,

- Retikülositoz
- Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC); Hb A azalır, Hb F (%5-50) ve Hb A₂ hafifçe yüksek bulunur,
- Moleküler (DNA-PCR) yöntemler,

Anne ve babada BTT'nin gösterilmesi ile tanıya yardımcıdır. BTİ ve BTM ayırıcı tanısı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Beta talasemi majör ve beta talasemi intermediada ayırt edici klinik ve laboratuvar özellikler

	Beta talasemi majör	Beta talasemi intermedia
Tanı (yıl)	<2	>2
Hb (g/dL)	<7	8-10
Hepatomegali/splenomegali	Ağır	Hafif-orta
Hb F (%)	>50	>5-50
Hb A ₂	<3,5	>3,5-4,0
Ebeveynler	Her ikisinde de Hb A ₂ yüksek beta talasemi	Biri veya her ikisi atipik taşıyıcı
Mutasyon tipi	Ağır	Hafif/sessiz

BTİ'de Tedavi ve İzlem

• Büyüme-gelişme, kemik değişiklikleri ve splenomegali gelişimi yönünden izlem,

- Kan transfüzyonu (Bkz. BTİ'de kan transfüzyon endikasyonları),



- Demir şelasyonu (Bkz. BTM'de olduğundan daha düşük dozlardadır ve BTM'nin aksine serum ferritin <300 ug/L ve/veya karaciğer demiri <3 mg/g kuru ağırlık olduğunda sonlandırılır).

- Splenektomi (Bkz. BTM'de splenektomi endikasyonları).

BTİ'de Kan Transfüzyon Endikasyonları

BTİ'li hastalarda transfüzyon kararı hastaya göre verilmeli ve aşağıdaki bulguların varlığında kan transfüzyonu düşünülmelidir;

- Egzersize tahammülsüzlük,
- Büyüme ve gelişmede duraklama,
- Yüzde tipik kemik değişikliği,
- Splenomegali, hipersplenizm,
- Ekstramedüller hematopoez,
- Bacak ülserleri,
- Patolojik kırıklar,
- Kardiyak komplikasyonlar, pulmoner hipertansiyon,
- Enfeksiyon ve gebelik dönemleri.

BTM

- Klinik bulgular genellikle 6 ay-2 yaş arasında ortaya çıkar.
- İlk 4-6 ayda anemi ve anemiye bağlı bulgular görülür.
- Hasta soluktur, büyüme geriliği ve karında şişlik mevcuttur.
- Hafif sarılık, hepatosplenomegali tespit edilir.
- Kısa boy, büyük baş, belirginleşmiş abdomen inspeksiyonda göze çarpar.

- Maksiller çıkıklık, dental deformite, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi, uzun kemiklerde patolojik kırıklar hastalarda görülen iskelet kusurları arasındadır.

BTM'de Laboratuvar Bulguları

- BTİ ile aynıdır. Ancak HPLC'de genellikle HbA sentezi daha az ve HbF total Hb'nin %80'inden fazladır.



BTM'de Tedavi ve İzlem

1. Geleneksel Tedaviler

- Eritrosit transfüzyonu,
- Demir şelasyon tedavisi,
- Splenektomi,
- Komplikasyonların izlem ve tedavisi.

2. Küratif Tedavi

- Kök hücre transplantasyonu,
- Gen tedavileri.

Eritrosit transfüzyonu: Transfüzyonun amacı; doku oksijenlenmesini iyileştirecek, normal büyümeyi sürdürebilecek, kemik iliğinde inefektif eritropoezi baskılayabilecek Hb düzeyinin sağlanmasıdır. Beta talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesinde yapılması gereken tetkikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Beta talasemili hastalarda ilk transfüzyon öncesi yapılması gereken tetkikler

Gerekli sıklıkla Hb ölçümü ve G6PD enzim düzey tayini

Eritrosit Rh (D, C, c, E, e) ve Kell antijenleri (mümkünse Jk, Fy ve MNSs antijenleri) tayini

HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-CMV ve anti-HIV tayini

Transfüzyon kararı;

- Hb seviyesi, enfeksiyon gibi Hb düzeyini düşürebilecek enfeksiyon gibi ek bir faktör olmaksızın 7 gr/dL'nin altına iner ve 1 hafta içinde kendiliğinden yükseliş göstermezse ve/veya,
- Hb seviyesine bakılmaksızın, büyüme ve gelişme geriliği ve/veya talasemik yüz değişikliği ve/veya ilerleyici splenomegali olan hastalarda transfüzyon başlama kararı alınmalıdır.



BTM'li hastalarda transfüzyon öncesi Hb düzeyinin 9,5-10,5 g/dL'nin arasında, ortalama 12 g/dL civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar donasyondan sonra ilk 14 gün içindeki eritrosit süspansiyonlarının verilmesi önerilmektedir. Transfüzyon öncesi bu Hb değerleri en az demir birikimine yol açan ve inefektif eritropoezi baskılayan optimal değerler olarak bilinmektedir. Ancak kalp yetmezliği olan hastalarda transfüzyon öncesi 11 g/dL düzeylerinde transfüzyonun sağlanması uygundur. Yine ekstramedüller hematopoez eşlik ediyorsa ya da transfüzyon öncesi bel ağrısı oluyorsa transfüzyon öncesi Hb değeri 11 g/dL seviyesinde iken transfüzyon sağlanmalıdır. Febril transfüzyon reaksiyonu ve HLA alloimmünizasyon riskini azaltmak için lökosit azaltılmış ($<1 \times 10^6$ /ünite) ürün kullanılmalıdır. Ayrıca Rh alt grup, Kell kan grup uygun kan verilmesi ve transfüzyona erken başlanması alloimmünizasyonu azalttığı için bu yönde tercih yapılmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Beta talasemi majörlü hastalarda eritrosit transfüzyon ilkeleri

Hemoglobin düzeyi	Transfüzyon öncesi 9,5-10,5 g/dL olmalı, transfüzyon sonrası Hb 15 g/dL'yi aşmamalıdır
Transfüzyon hızı	Çocuklarda ve kardiyak sorunu olan hastalarda 5 mL/kg/ saati geçmemelidir. >45 kg olgular 1 ünite (250 mL) 60-90 dakikada alabilir.
Transfüzyon miktarı	10-20 mL/kg
Transfüzyon sıklığı	2-4 hafta aralıklarla
Transfüzyon ürünü	Lökosit azaltılmış ($<1 \times 10^6$ /ünite) eritrosit süspansiyonu

Demir Şelasyon Tedavisi

Bu tedavinin amacı; vücutta demir birikiminin önlenmesi, mevcut demir birikiminin azaltılması ve böylece artmış vücut demir birikimine bağlı komplikasyonların önlenmesidir.

BTM'li Hastalarda Demir Şelatör Başlama Kriterleri

Hasta düzenli transfüzyonun birinci yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya serum ferritini 1000 ng/mL düzeyine ulaştığında demir şelasyonunun başlanması önerilmektedir.



BTM'li Hastalarda Demir Birikiminin İzlenmesi

1. Serum ferritin düzeyinin ölçülmesi: Vücut demir depolarını indirekt olarak gösteren, en ucuz, en kolay ve en sık kullanılan yöntemdir. Serum ferritin düzeyine en az 3 ay aralıklarla bakılması ve 500-1000 ng/mL düzeyinde tutulması önerilmektedir. Ferritinin; akut faz reaktanı olması ve bu nedenle enflamatuvar durumlardan etkilenmesi, ayrıca vücut demir birikimini indirekt olarak göstermesi nedeni ile diğer yöntemlerin uygulanmadığı durumlarda veya diğer yöntemlere paralel olarak kullanılması önerilmektedir.

2. Karaciğer demir birikiminin ölçülmesi: Karaciğer biyopsisi ile karaciğer dokusunda demir miktarının ölçülmesi; vücut demir depolarını göstermede altın standart yöntemdir. Hedef, karaciğer demirini 3-5 mg Fe /kuru karaciğer ağırlığında tutacak şekilde şelasyon tedavisini sürdürmektir. İnvaziv bir işlem olması, her merkezde kolaylıkla uygulanamaması nedeni ile pratikte önerilmemekte ve genellikle karaciğer biyopsisi kararı alınana kronik karaciğer hastalığında veya KİT öncesi, hastalarda yapılmaktadır. Splenektomi veya kolesistektomi sırasında elektif olarak 'wedge' biyopsi olarak alınarak demir birikimi ölçümü sağlanması uygun olur.

Superconducting Quantum Interference Device; karaciğer demir yoğunluğunun doğrudan ölçümü için başarılı, non-invaziv bir teknik olmasına rağmen pahalı ve erişimi zor bir tekniktir.

Karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRG)-R2; karaciğer demir birikimini indirekt olarak ölçen etkili bir yöntemdir. Birçok merkezde yapılması mümkün, invaziv olmayan bir yöntem olması nedeni ile yılda bir kez ölçülmesi önerilmektedir.

Kardiyak demir birikiminin ölçülmesi: Kardiyak MRG (T2*) kalpte demir birikimini gösteren hassas bir yöntemdir. On yaş civarında ilk ölçümün yapılması önerilir. Normal kardiyak demir T2* >20 ms olarak kabul edilir. Değeri >20 ms olan hastalarda her 2 yılda bir, 10-20 ms ise yıllık, <10 ms ise 6 aylık, kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise her 3 ayda bir yapılması önerilmektedir.



BTM'li Hastalarda Demir Şelatör Seçenekleri (Tablo 5)

- Desferrioksamin (DFO),
- Deferipron (DFP),
- Deferasiroks (DFX),
- Kombinasyon tedavileri.

Hangi Şelatörü Tercih Edelim?

• Her BTM'li hasta için bireyselleştirilmiş şelatör tedavileri talasemi tedavisinde deneyimli uzmanlar-merkezler tarafından yapılmalıdır.

• DFO konvansiyonel tedavidir. Çocuklarda 20-30 mg/kg ile başlanır, demir birikimi şiddeti ile ölçülü olarak 40-60 mg/kg dozlara çıkılabilir, erişkinlerde 40-60 mg/kg 8-12 saatlik subkütan infüzyonla uygulanır. Haftada 5-6 gün uygulanması yaşamsal öneme sahiptir.

• DFO alan hastalarda doz ayarlamasında teropötik indeks dikkate alınmalıdır.

Teropötik indeks=DFO (mg/kg/gün)/serum ferritin (ng/mL) <0,025 olmalıdır.

• DFO'ya uyum problemi olan hastalara; 10-40 mg/kg/gün DFX SDT, 7-28 mg/kg/gün FKT ya da 50-100 mg/kg/gün DFP verilmesi önerilir.

• Hedef; serum ferritin düzeylerini 500-1000 ng/mL arasında sürdürmektir.

• Düzenli transfüzyon alan hastalarda serum ferritin düzeyi 500'ün altına indiğinde, şelatör toksisite bulguları gelişmedikçe, şelatör dozu düşürülmeli ancak tedavi kesilmemelidir.

Şelasyon Düzenlemeleri Nasıl Olmalıdır?

• Serum ferritin 500-1000 ng/mL olarak sürdürülmek üzere, hasta uyumu, şelatör yan etkileri ve bu nedenle oluşabilecek uyum sorunları ve yaşam şekli dikkate alınarak şelatör seçimi gerçekleştirilir.

• Serum ferritinin optimum seviyelerde olmadığı olgularda önce tedavi uyumu sorgulanmalı, kilo artışının dozun yetersiz kalması nedeni olabileceği değerlendirilmeli ve maksimum tolere edilebilir dozlara kadar doz artımı sağlanmalıdır.

**Tablo 5. Beta talasemi tedavisinde kullanılan demir şelatörlerinin karşılaştırılması**

	DFO	DFP	DFX
Doz (mg/kg/gün)	25-60	50-100	10-40 (SDT) 7-28 (FKT)
Yaş	>2 yaş	>2 yaş (6 yaş altında deneyim sınırlı)	>2 yaş
Uygulama	PE (SK, İV) 8-12 saat, 5-7 g/hafta	Oral (tablet- süspansiyon) 3 dozda	Oral (suda çözünen tablet) Tek dozda
Yarılanma ömrü	20-30 dk	3-4 saat	8-16 saat
Atılım	İdrar-dışı	İdrar	Dışı
Yan etki	Lokal reaksiyonlar, oftalmolojik, işitsel, büyümede gecikme, alerjik	Gastrointestinal bozukluklar, agranülositoz/nötropeni, artralji	Gastrointestinal bozukluklar, döküntü, hafif ilerleyici olmayan kreatinin artışı, proksimal renal tübüler asidoz, oftalmolojik, işitsel
Maliyet	Düşük	Düşük	Yüksek
İzlem	Yılda bir kez işitsel ve görsel ölçüm	Haftalık tam kan sayımı ve aylık ALT ölçümü	Ayda bir kez serum kreatinin, ALT, spot idrar protin: kreatinin oranı ölçümü
Lisans	FDA+, EMEA +	FDA+, EMA +	FDA+, EMA +

ALT: Alanin aminotransferaz, İV: İntravenöz, SK: Subkütan, SDT: Suda dağılır tablet, FKT: Film kaplı tablet, DFO: Desferrioksamin, DFP: Deferipron, DFX: Deferasiroks

- Kalp T2* değeri şelatör ve doz seçiminde önemlidir.

◊ Kalp T2* değeri >20 ms olan olgularda, şiddetli vücut demir yükü (serum ferritin >1500 ng/mL) varlığında en yüksek şelatör dozlarında olmak kaydıyla, tüm şelatörler seçenek olarak kullanılabilirken, yüksek dozların tolere edilemediği, ya da hızla



demir birikiminin düşürülmesi gerekli (gebelik veya KİT planı gibi) olgularda kombine tedavi seçenekleri (DFO+DFP, DFO+DFX, DFX+DFP) dikkate alınabilir.

◊ Kalp T2* 10-20 ms olgularda, serum ferritin <1500 ng/mL ise DFP 100 mg/kg dozlarda monoterapi olarak seçilebilir. Ancak beraberinde serum ferritin >1500 ng/mL ise DFP'nin, DFX veya DFO ile kombine kullanılması dikkate alınmalıdır. DFX monoterapi de serum ferritin 500 ng/mL altına düşmeyecek şekilde yüksek dozlarda kalp demirini kontrol altına alabilecektir. DFX'un ikiye bölünmüş dozlarda kullanılmasının serumda toksik serbest plazma demiri (LPI) daha iyi kontrol altına alabileceği öngörülebilir.

◊ Kalp T2* <10 ms ise, DFP ve DFX ya da DFP ve DFO kombinasyonu, DFP 100 mg/kg/gün 3 dozda ve DFX veya DFO serum ferritin seviyelerine göre titre edilerek, DFP ve DFX her gün, DFO 5-7 gün 12-24 saat subkutan infüzyon şeklinde yoğunlaştırılmalıdır.

◊ Kardiyak disfonksiyon varlığında DFP 100 mg/kg/gün 3 dozda oral ve DFO 60 mg/kg intravenöz veya subkutan 24 saat infüzyonla ve her gün kullanılması Amerikan Kalp Birliği tarafından kanıta dayalı önerilen tedavi şeklidir.

Splenektomi

Endikasyonları;

- Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu yok ve eritrosit süspansiyonu kalitesi yeterliyken, transfüzyon öncesi Hb değerini 9,5 g/dL üzerinde sürdürmek için gerekli yıllık kan tüketimi 280 mL/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan ve demir şelasyonu ile demir birikimi kontrol altında tutulamayan hastalarda,

- Hipersplenizm bulguları olan hastalarda önerilmektedir.

Splenektomi; çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle 5 yaşını tamamlamadan önce önerilmemektedir. Splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza, meningokok aşılı



yapılmalı, splenektomi sonrasında ise oral ya da parenteral penisilin profilaksisi sürdürülmelidir.

BTM'de görülen komplikasyonların izlem ve tedavisi (Tablo 6)

1. Kardiyak Komplikasyonlar

• Kalpte demir birikimine bağlı olarak gelişen kardiyak komplikasyonlar hastalarda en sık ölüm nedenidir.

- Klinik olarak, göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, aritmi görülür.
- Hastalar 10 yaşından sonra yılda bir kez, elektrokardiyografi (EKG), konvansiyonel ve doku Doppler EKG ve kardiyak MRG T2* ile izlenmelidir. MRG T2* da >20 ms normal, 20-10 ms orta, <10 ms ağır kardiyak demir birikimi olarak adlandırılır.

2. Endokrin Komplikasyonlar

• Anemi, tedaviye bağlı demir birikimi ve nütrisyonel eksiklikler sonucu;

- Büyüme geriliği,
- Pubertede gecikme, hipogonadizm,
- Kemik yapısında zayıflık ve kolay kırılma,
- Diabetes mellitus,
- Hipotiroidi,
- Hipoparatiroidi,
- Üreme fonksiyonlarında bozukluk hastalarda görülen endokrin komplikasyonlar arasındadır.

• Tanıdan itibaren hastalar 3 ay aralarla boy ve ağırlık, pubertal gelişim, 10 yaş üzerinde yıllık oral glukoz tolerans testi, tiroid fonksiyon testleri, kemik yoğunluğu ölçümü ile değerlendirilmeli ve herhangi bir bozukluk saptanması halinde uygun ileri tetkik ve tedaviler önerilmelidir.

**Tablo 6. Beta talasemi majörlü hastaların komplikasyon izlem planı**

Tanıda	Aylık	3 ayda bir	6 ayda bir	Yıllık	Gerektiğinde
Hepatit belirleyicileri	Tam kan sayımı	Boy, ağırlık	Kardiyak: Tele, EKG	Endokrin: sT4, TSH (>10 y) OGTT (>10 y)	Hepatik: Karaciğer biyopsisi
HIV	Sistemik muayene	Ferritin, kan şekeri, Böbrek, Karaciğer testleri	EKO (gerekirse)	Kemik yaşı ve kemik dansitesi (>10 y)	
HBV aşısı	Karaciğer testleri			Puberte değerlendirilmesi (>10 y)	
Karaciğer testleri	Karaciğer testleri (yüksekse)			FSH, LH, Östrodiol, Testosteron (gerekirse)	
Kan grubu (alt gruplar)				Kardiyak: Tele, EKG, EKO	
Mutasyon analizi				Holter EKG (gerekirse)	
				Kardiyak T2* MRG (>10 y)	
				Hepatik: Karaciğer MRG-R2	
				PZ, aPTZ	
				Hepatit virüs taraması	
				Göz muayenesi	
				Diş muayenesi	
				İşitme testi	

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, TSH: Tiroid stimulan hormon, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinize edici hormon, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı



3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

- Enfeksiyon nedenleri; kan transfüzyonları, splenektomi, demir birikimi ve demir şelasyon (DFO) tedavisi olarak sıralanabilir.

- BTM'li hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları önlemek için çocukluk dönemi rutin aşı programı mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca, kronik eritrosit transfüzyonu alan hastalarda hepatik virüsler ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) açısından 6 ay-yılda bir kez tarama yapılmalıdır.

- Hastalarda demir birikimine bağlı olarak *Yersinia enterocolitica* ve *Klebsiella* enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığı akılda tutulmalıdır. DFO kullanan hastalarda ateş yüksekliği nedeni aydınlatılıncaya ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar DFO tedavisi sonlandırılmalıdır. DFP kullanan hastalarda agranülositoz gelişimi şiddetli enfeksiyon nedeni olabileceğinden, hemogramın haftalık monitorizasyonu ve özellikle ateşli hastalık sırasında lökosit sayısının görülmesi önemlidir.

4. Hepatik Komplikasyonlar

- Hepatik virüsler ve karaciğerde demir birikimine bağlı olarak ilerleyici karaciğer hasarı-siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir.

- Hepatik komplikasyonların izlemi için, her 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, direkt/indirekt bilirubin) izlenmelidir.

- Karaciğer demir birikimi tayini için mümkünse karaciğer MRG (R2 ya da T2*) yapılmalıdır.

- Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavinin başlanması önerilmektedir.

- BTM'li hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar izlem planı Tablo 6'da özetlenmiştir.



Kök Hücre Transplantasyonu:

- Tek küratif tedavi yaklaşımıdır.
- Bütün BTM'li hastalara tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa doku grupları (HLA) araştırılmalı, donörü olma olasılığı değerlendirilmelidir.
- HLA uygun kardeş donör bulma şansı %25 gibidir.
- Kök hücre (kemik iliği, periferik kan, göbek kordon kanı) transplantasyonu yapılır.
- Halen en sık uygulanan, HLA-uygun kardeşten alınan kök hücre transplantasyonudur.
- Hepatomegali, karaciğer biyopsisinde fibrozis varlığı, şelasyon tedavisine uyuma göre hastalar kök hücre nakli riski açısından I, II ve III olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Risk sınıflaması kemik iliği transplantasyonu-beta talasemi

Şelasyon		Hepatomegali	Fibrozis
Sınıf I	Düzenli	Yok	Yok
Sınıf II	Düzenli/düzensiz	+/-	+/-
Sınıf III	Düzensiz	Var	Var

Günümüzde BTM'nin kesin tedavisi kök hücre nakli ile mümkündür. En iyi sonuçlar hastalığın erken döneminde yani henüz talaseminin ve onun konvansiyonel tedavisinin organ hasarı yapmadığı hastalarda alınmaktadır. Bu nedenle HLA uyumlu kardeşi olan BTM'li hastalara kök hücre nakli mümkün olduğu kadar erken dönemde, tercihan 7 yaşa kadar ve mümkünse 12 yaş öncesinde uygulanmalıdır. Ancak 17 yaş sonrası BTM olgularında kök hücre nakli uygulanmamaktadır.

BETA TALASEMİ ÖNLEME PROGRAMLARI

- Eğitim
- Tarama programları
- Okul



- Evlilik
- Erken gebelik
- Yenidoğan
 - Genetik danışma: Evli ve risk altında çiftlerin bebek sahibi olma planı varsa, çiftin HBB gen mutasyonlarının saptanması amacıyla moleküler genetik analize yönlendirilmeleri ve 3. basamak bir merkez ile ilişkilendirilmeleri, prenatal tanı sürecinde hızlı hareket olanağı sağlayacağı için kritik öneme sahip

- Prenatal tanı
- Preimplantasyon genetik tanı

PRENATAL TANI

1. Fetal kan örneklerinden;

Fetal kanda globin-zincir sentezi 19-20. haftalardadır.

2. Amniyosentez;

Rutin olarak 16-20. haftalarda uygulanır.

3. Koryon-villus örnekleri;

On-11. haftalarda fetal DNA analizi yapılır.

KAYNAKLAR

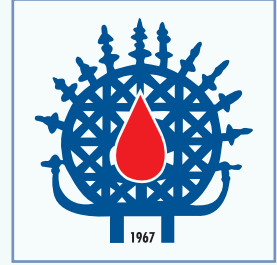
1. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM, eds. Guidelines for the management of transfusion-dependent β -thalassaemia (TDT). 5th ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2025.
2. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK - 3rd Edition 2016.
3. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, Marchetti M, Piga A, Tura S. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassaemia major and related disorders. *Haematologica*. 2008;93:741-752.
4. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, Mayer MC, Pannone B, Pepe A, Pili M, Bina P, Cianciulli P, De Sanctis V, Maggio A; Society for the Study of Thalassaemia and Hemoglobinopathies (SoSTE). Guideline recommendations for heart complications in thalassaemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9:515-525.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025

KRONİK HASTALIKLARIN
ANEMİSİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VIII.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





KRONİK HASTALIKLARIN ANEMİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ VE TANIM

Kronik hastalıkların anemisi (KHA) ya da enflamasyona bağlı anemi (İA) tanım olarak kronik enfeksiyon, enflamasyon, neoplastik hastalıklar seyrinde gözlenen anemileri kapsamak ile birlikte uzun gözlemlere dayanan veriler sonucunda birçok diğer tabloya da eşlik edebildiği gözlenmiştir. Bu tablolar arasında ağır travmalar, kalp yetersizliği, diabetes mellitus, akut veya kronik immün sistem aktivasyonları sayılabilir. DHA'dan sonra en sık görülen anemidir. Ancak gerçek sıklığı, inflamatuvar durumlardaki anemi multifaktöriyel olduğundan belirlenememektedir.

Akut ya da kronik bir enfeksiyöz, inflamatuvar ya da malin durumu olan bir hastada hafif-orta düzeyde normositik, normokromik ve hipoproliferatif bir anemi görüldüğünde akla KHA/İA düşünülmelidir. Bir çok hastada, altta yatan hastalık zaten tanı almıştır. Yine de, bazı hastalarda aşikar olmayan durumlar, hafif aneminin tetkiki sırasında tanı alabileceğinden hastanın öyküsü, muayenesi ve geçmiş ile kıyaslanan güncel laboratuvar incelemeleri önem kazanmaktadır.

Anemi esas olarak hafif ya da orta şiddette olup sıklıkla 10-11 g/dL civarındadır. Hastaların %20'sinde Hb değeri 8 g/dL'nin altındadır. Çoğu hastada eritrositler normokrom, normositerdir. Sadece %25'i hipokrom ve mikrositer olabilir. Bu hastalarda nadiren MCV'nin 70 fL altına indiği gözlenir, MCHC normal ya da azalmış ve RDW ise normal ya da artmıştır. Kan sayımının diğer bileşenlerinde değişim beklenmez iken, altta yatan hastalığa bağlı olarak lökositöz/lökopeni, trombositöz ya da trombositopeni gözlenebilir.

Hipoproliferatif olan aneminin altında temelde eritrosit yapımında azalma ve eritrosit yaşam süresindeki hafif kısalma söz konusudur. Hastalarda; demirin barsaktan emiliminde azalma ve makrofajlar içinde hapsolmesine yol açan anormal demir metabolizması vardır. Bu durum;



plazma demir seviyesinde düşmeye (hipoferremi) ve yeni hemoglobinin (Hb) sentezi için demir eksikliğine neden olmaktadır.

TANI

Laboratuvar Bulguları

- Genellikle hafif bir anemi vardır (Hb 10-11 g/dL), ancak hastaların %20 kadarında daha ağır (Hb \leq 8 g/dL) bir anemi saptanabilir.
- Eritrositler normokrom normositerdir, hastalık uzadıkça hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir.
- Mutlak retikülosit sayısı genellikle düşüktür ($<$ 25000 μ L).
- Anemi ile beraber sitokinler (örneğin; IL-6) ve akut faz reaktanlarında (fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein gibi) artma gözlenir.
- Serum demir ve transferrin (TDBK) seviyesi düşüktür. Transferrin saturasyonu (TS) normaldir. Ancak, KHA'lı hastaların %20'sinde TS demir eksikliğinde görülen sınırlara yakın derecede (%10 kadar) düşük saptanabilir.
- KHA'yı demir eksikliği anemisinden (DEA) ayırmak için transferrin reseptörü (TfR) ve/veya özel eritrosit indeksleri kullanılabilir. Demir eksikliğinde hücre membranında TfR, serumda da sTfR artar. KHA'yı demir eksikliğinden ayırmak için bir diğer yol da hastaya demir tedavisi verip yanıtı gözlemektir.
- Ferritin indeksi (sTfR/log. ferritin) olarak hesaplanır. Bu indeks $<$ 1,0 ise KHA, $>$ 2,0 ise ya demir eksikliği ya da KHA+DEA düşünülmelidir. Retikülosit Hb içeriğinin (Ret-He) $<$ 26 pg/hücre olması da DEA'ya eşlik ettiğini gösterir. Ancak bu parametre hafif DHA'da normal olabilir.
- Serum eritropoietin (EPO) düzeyi bakılması, anemi izlenen tüm hastalarda değil, ancak semptomatik düzeyde anemisi olan ya da altta yatan hastalığın tedavisine rağmen aneminin düzelmediği hastalarda önerilebilir. Düşük serum EPO düzeyi devam eden bir inflamatuvar blok ya da eşlik eden düşük böbrek rezervini düşündürür iken, yüksek serum EPO düzeyi varlığında kök hücre hastalıkları akla getirilmelidir.



- Kemik iliği değerlendirilmesinde; eritroid öncüllerde azalma veya yokluk saptanırken demir boyası ile makrofajlarda demir miktarı normal veya artmış olarak gözlenir.

- Gelecek dönemde kullanılabileceği ön görülen testler: Hipokromik eritrosit yüzdesi, retikülosit Hb içeriği, eritrosit Hb içeriğidir.

Ayırıcı Tanı

- Hipoproliferatif diğer anemi nedenleri: Böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar (hipertiroidi, hipotiroidi, panhipopituiterizm, primer ve sekonder hipoparatiroidizm).

- Mikrositik anemiler: DEA, talasemi, miyelodisplastik sendromun sideroblastik varyantları.

TEDAVİ

- Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.
- Demir eksikliği eşlik eden hastalarda enflamasyon devam ederken demir tedavisi tartışmalıdır. Ferritin değerinin 100 mcg/L altında ve TS'nin %20'nin altında olduğu olgularda inflamasyonun yavaş seyirli olduğu düşünülerek demir tedavisi düşünülebilir ve oral ya da intravenöz yol kullanılabilir. Ek olarak, tek başına DHA olan hastalara kıyasla daha yavaş bir eritropoez yanıtı görülebileceği akılda tutulmalıdır.

- Akut enfeksiyon varlığında demir tedavisinden genel olarak kaçınılması önerilmektedir.

- Altta yatan hastalığın tedavi edilmesine rağmen devam eden anemide EPO kullanımı düşünülebilir. Bu tedavi öncesinde böbrek yetersizliği, kök hücre hastalığı gibi durumlar göz önünde bulundurulmalı ve mümkünse dışlanmalıdır. EPO ve darbepoetin veya darbepoetin eşdeğer olarak kullanılabilir.

- EPO ve darbepoetin ile istenen Hb seviyesine ulaşmak için vücut demir depoları yeterli olmalıdır. Bu nedenle TS saturasyonunu \geq %20 ve serum ferritin seviyesini \geq 100 ng/mL tutacak şekilde demir tedavisinin verilmesi önerilir. İlk olarak oral demir tedavisi verilir. Yanıt vermeyen hastalarda parenteral demir tedavisi denenmelidir.



- Başlangıçta oral demir tedavisi ile birlikte EPO haftada 3 kez, 100-150 ünite/kg dozda subkutan olarak verilir. Bu tedaviye yanıt veren hastalarda, Hb 2-4 haftada en az 0,5 g/dL artar.

- 6-8 hafta içinde yanıt alınmazsa doz, haftada 3 kez 300 ünite/kg'a artırılır.

- 12 haftada Hb düzeyinde anlamlı bir yükselme olmayan hastalarda EPO'ya devam etmenin gereği yoktur.

- Haftada 1 kez 30,000-40,000 ünite subkutan darbepoetin dozu 70 kg'lık bir erişkinde haftada 3 kez 140-190 ünite/kg EPO'ya karşılık gelmektedir.

Dört haftada yanıt yoksa (Hb deki artış <1 g/dL ise) bu doz 60,000 ünite/kg'a artırılabilir

- Bu dozlar, HIV ile birlikte görülen anemide de kullanılabilir. Kritik durumdaki hastalarda EPO'nun fayda zarar analizi yapılmalıdır.

- EPO tedavisinin yan etkilerini en aza indirmek için Hb seviyesi 12 g/dL'i geçmeyecek şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.

- Altta yatan hastalık tedavi edilmesine ve EPO kullanılmasına rağmen semptomatik seyreden anemili hastalara eritrosit süspansiyonu verilebilir. Eritrosit süspansiyonu vermek için önerilen Hb eşiği hastanın semptomları ve eşlik eden hastalıklara göre değişmektedir.

- KHA'da EPO kullanımında henüz geri ödeme yoktur.

- KHA'nın tedavisine yönelik hepsidini inhibe eden ajanlar ve hipoksi ile uyarılabilen faktör stabilizatörü olan protil hidroksilaz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352:1011-1023.
2. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. Blood Rev. 2002;16:87-96.
3. van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, Summo L, Vauléon S, Zöllner S, Laarakkers CM, Kox M, van der Hoeven JG, Swinkels DW, Riecke K, Pickkers P. Effect of the



antihepcidin Spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood*. 2014;124:2643-2646.

4. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261-277.
5. Wiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133:40-50.
6. Boyce M, Warrington S, Cortezi B, Zöllner S, Vauléon S, Swinkels DW, Summo L, Schwoebel F, Riecke K. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptetid pegol in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2016;173:1580-1588.
7. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161:639-648.
8. Marques O, Weiss G, Muckenthaler MU. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. *Blood*. 2022;140:2011-2023.
9. Haase VH. Therapeutic targeting of the HIF oxygen-sensing pathway: Lessons learned from clinical studies. *Exp Cell Res*. 2017;356:160-165.



Türk Hematoloji Derneği

58. Yıl

www.thd.org.tr

ISBN: xxxxxxxx

e-ISBN: xxxxxxxxxxxx

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr