

BÖLÜM 7

ANEMİK HASTAYA YAKLAŞIM

Nuray YILMAZ ÇAKMAK¹

Büşra Tuğçe AKMAN²

Parvana AHMADOVA³

Güniz YANIK ÜSTÜNER⁴

Emin GEMCİOĞLU⁵

GİRİŞ

İç hastalığı klinik pratiğinde anemi en sık karşılaşılan problemlerden biridir. Eğer sağlıklı bir bireyde aneminin tek bir sebebi varsa etyolojiyi belirlemek ve tedavi etmek kolay olabilir, ancak pek çok vakada neden belli değildir veya birden fazla durum anemiye sebep olmuş olabilir. Biz de kitabımızın bu bölümünde aneminin tanımını, tanı testlerini, etyolojiyi iç hastalıkları pratiğinde yol gösterici olarak aydınlatmayı amaçladık.

Tanım ve RBC İndeksleri

Hastayı değerlendirmek amacı ile yapılan tam kan sayımı (CBC) testinde eritrosit (RBC) sayısında azalma, hemoglobinin düşüklüğü ve hematokrit azalması anemi olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

Aşağıda açıklayacağımız bazı durumlarda ise hastada anemi olmamasına karşın hematolojik testler normal aralığın dışında olabilir.

Normalden düşük saptanabilen durumlar:

- Yoğun fiziksel aktivite
- Gebelik (3)
- Yaşlılık

Normalden yüksek saptanabilen durumlar:

- Sigara
- Yüksek irtifa

• Hemokonsantrasyon

¹ Uzm. Dr; Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, dr.nurayyilmaz@gmail.com

² Uzm. Dr; Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, akmantugce@hotmail.com

³ Uzm. Dr; Lokman Hekim Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, pahmedova@hotmail.com

⁴ Uzm. Dr; Bursa Gürsu Cüneyt Yıldız Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, guniz.yanik@gmail.com

⁵ Uzm. Dr; Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, egemcioglu@gmail.com

RBC indeksleri: Bu değerler aneminin nedenini belirlemede ayırıcı tanıda bize yol göstermektedir. Ortalama korpüsküler hacim (MCV) ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) genellikle en kullanışlı olanlardır.

Ortalama korpüsküler hacim (MCV), RBC'lerin ortalama hacmidir. Otomatik hücre sayaçlarında ölçülebilir veya hesaplanabilir ($MCV [fL] = 10 \times HCT [yüzde] \div RBC [milyon/microL]$) Normal aralıkta MCV'ye sahip RBC'ler, periferik kan yaymasında normal bir lenfositin çekirdeği ile kabaca aynı çaptadır. Anemi, MCV'nin düşük, normal veya yüksek olmasına göre sınıflandırılabilir.

Ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), bir RBC'deki ortalama hemoglobin içeriğidir. ($MCH \text{ in picograms [pg]/hücre} = \text{hemoglobin [g/dl]} \times 10 \div RBC [milyon/microL]$) formülü ile veya otomatik CBC cihazında hesaplanır. Düşük bir MCH, tipik olarak, kan yaymasında "hipokromi" olarak tanımlanan RBC'lerde genişlemiş bir merkezi solgunluk (RBC çapının üçte birinden büyük) gösteresidir.

Kırmızı hücre dağıtım genişliği (RDW), periferik kan yaymasında anizositoz derecesini gösteren, RBC boyutundaki varyasyonun bir ölçüsüdür. RDW, kırmızı hücre hacmi dağılımının ($RDW = [standart sapma/MCV] \times 100$) varyasyon kat sayısı (CV) olarak hesaplanır.

Retikülosit, RBC gelişiminde doğrudan matüre RBC'den bir önceki aşamadır. Retikülositler, dolaşımdan temizlenen RBC'lerin yerini almak için sürekli olarak üretilir (RBC'lerin yaklaşık %1'i her gün temizlenir). Retikülosit sayısı, RBC üretim oranını yansıtır. İki çeşit retikülosit ölçümü vardır, birinci yöntem periferik yaymanın metilen mavisi ile boyanıp manuel olarak sayılmasıdır. Bu yöntem de anemi yokluğunda yüzde 0,5 ila 2'lik oran normal olarak kabul edilir. Diğer bir yöntem de otomatik kan sayaçları, retikülositlerin RNA'sına bağlanan bir floresan boya ile boyamadan hemen sonra mutlak retikülosit sayısını ölçer (4).

Bu yöntem ile ölçüm yapıldığında normal bireylerde %1, anemik hastalarda ise günlük üretimin artmış olabileceğinden dolayı %4-5'e kadar normal kabul edilebilir. Aynı zamanda anemi tedavisinde retikülosit artışı kemik iliğinin tedaviye verdiği yanıtın iyi bir göstergesi olabilir.

Anamnez ve Fizik Muayene

Anemi belirtileri, kompanseuar değişikliklerin derecesini belirleyen RBC kütesinin azalma oranını yansıtır. Akut kan kaybını takiben, bir birey başlangıçta hemoglobin ve HCT için normal değerlere sahip olacaktır ancak toplam kan hacmi açığının çoğu, ekstrasvasküler sıvının intravasküler boşluğa hareketi veya sıvı resüsitasyonu ile değiştirileceğinden, 36 ila 48 saat içinde bu değerlerde düşüş görülecektir ve ancak o zaman hemoglobin ve HCT kan kaybını yansıtacaktır.

Böylece, toplam kan hacmi açığı tamamen dolana kadar, hemoglobin ve HCT kan kaybının derecesini göstermede yetersiz kalacaktır (5). Bu vakalarda semptomların hızlı başlaması, hipovolemi hipotansiyonun doku oksijenasyonu üzerindeki etkilerini yansıtır. Tersine, anemi zamanla yavaş yavaş geliştiğinde kan hacmindeki kompensatuar artışlar ve dokuların hipoksiye adaptasyonu, hemoglobin çok düşük olana kadar semptomların gelişmesini engelleyebilir. Genel olarak kırmızı kan hücresindeki kompensasyona izin vermeyecek kadar hızlı düşüşler kronik anemik hastalara göre daha semptomatik olur.

Anemi teşhisine yönelik tüm yaklaşımlar hastaları kategorilere ayırır daha sonra her kategorideki belirli teşhislerin olasılığı hakkında bilgi verir. Anemiyi kategorize etmek için birkaç yöntem vardır. Tablo 2 de MCV ye göre kategorize edilmiş anemi evaluasyonu görülmektedir.

Çoğu klinisyen, spesifik hastaya ve tanısal doğrulamanın gerekli olduğu aciliyete göre uyarlanmış bu kombinasyonunu kullanır. Tipik olarak, bu değerlendirme; klinik özellikler (hasta cinsiyeti, yaşı ve altta yatan hastalıkları) CBC ve RBC endekslerinin ve diğer testlerle retikülosit sayımının gözden geçirilmesiyle ile başlar. Anemi semptomları ile başvuran hastada ilk yapılması gereken iyi bir anamnez alınmasıdır. Kronik hastalıklar ve hastanın kullandığı ilaçlar mutlaka not edilmelidir. Aile öyküsü, seyahat öyküsü, beslenme şekli, kanama ve enfeksiyon durumları, semptomların gelişme süresi, hemoliz düşündürecek bulgu varlığı (sarılık, idrar renginde koyulaşma, safra kesesi taşı varlığı), böbrek ve karaciğer hastalığı, hipersplenizm bulguları, anemi semptomlarının ilaç veya gıdalarla artış eğiliminde olduğu durumları ayrıntılı biçimde sorgulanmalıdır.

Tanısal Yaklaşım

Tam kan sayımında anemi gözlenen hastada retikülosit sayısı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve periferik kan yayması ayırıcı tanıda yol gösterici olmaktadır.

MCV düşük olan anemi (Mikrositer Anemi)

Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık gözlenen anemi türüdür. Doğurganlık çağındaki kadınlarda, gelişme çağındaki çocuklarda sıklıkla gözlenir. Temel olarak dört nedene bağlı olarak gelişebilir bunlardan en sık olanı diyetle yetersiz demir alımıdır ikinci sıklıkta akut veya kronik kan kayıpları üçüncü olarak atrofik gastrit veya inflamatuvar barsak hastalıkları gibi demir emilimini bozan durumlar ve son olarak da nadir olarak gözlenen kalıtsal nedenler sayılabilir (6). Demir eksikliği anemisi saptanan tüm hastalarda etyoloji mutlaka aydınlatılmalıdır. Anamnez

de pika öyküsü, kanama, diyet mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede karında ele gelen kitleler, sklerada solgunluk not edilmelidir. Laboratuvar tahlili olarak tam kan sayımına ek olarak; demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, periferik yayma, karaciğer böbrek fonksiyon testleri istenmelidir.

Erkek ve postmenapozal tüm kadınlarda etyolojiye yönelik olarak araştırma yapılmalıdır. Tüm hastalarda çölyak hastalığı ekarte edilmelidir. Dışkıda insan hemoglobini görülmeli ve barsağa yönelik uygun görüntüleme yapılmalıdır. Ayrıca polimenarozisi olan kadınlarda genital muayene önerilmektedir (7).

Ayrırcı tanıda en sık kronik hastalık anemisi ile karışabilmektedir. Tablo 1 de demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisinin laboratuvar karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 1. Demir eksikliği anemisinde ayrırcı tanı			
	DEA	Talasemi minör	KHA
Hb (g/dL) Serum ferritin	3-10	9-11	8-11
Serum demir	Düşük	Yüksek	Normal/yüksek
TDBK	Yüksek	Normal	Düşük
Transferrin satürasyonu	Düşük	Yüksek / Normal	Düşük
Serbest eritrosit protoporfirini	Yüksek	Normal	Yüksek
Hemoglobin A2	Düşük / normal	Yüksek	Normal

Hb: Hemoglobin, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Demir Eksikliği Anemisi Tedavi: Demir eksikliği anemi tanısı konulduktan hemen sonra hastalar uygun doz ve süre ile tedavi edilmelidir. Yetişkinlerde genelde 180 mg elementer demir yeterli olmaktadır. Pek çok demir preparatı olup +2 değerlikli olan demir sülfat, demir fumarat, demir glukonat preparatları oral olarak emilimleri iyi olduğundan dolayı tercih edilebilir. Oral demir preparatlarının gastrointestinal sistem yan etkileri sıklıkla gözlenebilir. Bu durumda yemekten 1,5-2 saat sonra alınması, dozun tedricen artırılması önerilebilir. Demir ilaçlarının; multi vitaminler, kalsiyum ve antiasitler ile alındığında emiliminin azalacağı akıld tutulmalıdır (8).

Demir eksikliği anemisinde tedaviye ilk laboratuvar yanıtı retikülosit artışıdır. Tedaviye başladıktan 5-7 gün sonra retikülosit artışı beklenir. Hemoglobin ise 2 ila 4 haftalarda 1-2 gr yükselme eğilimine girer. Hastalarda 2 ila 4 ayda demir eksikliği giderilmiş olur. Demir depolarının tam dolabilmesi için 3 ay daha tedaviye

devam edilmelidir. Demir eksikliği riski devam eden hastalarda profilaktik demir tedavisi önerilir.

Oral tedaviyi tolere edemeyen hastalarda ve emilim bozukluğu olan hastalarda parenteral demir kullanılabilir. Parenteral demir dozu demir sükröz için;

Hasta kilo(kg) x Normal-Hasta hemoglobin değeri x 2,4 + 500 formülasyonu kullanılabilir. Ferrik karboksimaltoz 50 kilonun altındaki hastalarda 15 mg/kg ı, 50 kilonun üstündeki hastalarda 750 mg /gün 1 veya 2 doz tek seferde 1000 mg'ı geçmeyecek şekilde 6-15 dakikalık infüzyonla en az bir hafta ara ile uygulanabilir. Demir dekstran ise 1000 mg tek doz ve ya 100 mg çoklu dozlarda uygulanabilir. İntravenöz demir tedavisinde anafaksi riski her zaman göz önünde bulundurulmalıdır, bundan dolayı tüm infüzyonların acil şartların sağlandığı hastane de uygulanması önerilir. İntravenöz demir tedavisinde premedikasyon her ne kadar rutinde önerilmese de astım, çoklu ilaç alerjisi, inflamatuvar artrit öyküsü bulunan kimselerde metilprednisolon profilaksi amacı ile uygulanabilir. Anti histaminik profilaksi de rutin pratikte önerilmemektedir. (9).

Beta Talasemi

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen, hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır.

Dört hemoglobin zincirinden BETA zincirinin hiç olmaması veya az olması beta talasemi olarak tanımlanır. beta talesemi klinik olarak dörde ayrılır.

Transfüzyon bağımlı beta talesemi (talasemi major): Bu hastalar homozigot veya nadir durumlarda bileşik heterozigotlu beta⁰ talasemi mutasyonlarından dolayı aşırı düşük beta globin zincirleri üretimine sahiptirler .semptomlar genellikle infant yaş grubunda ortaya çıkar ve hayat boyu tranzfüzyon bağımlılığı vardır (10).

Transfüzyon bağımlı olmayan beta talesemi:(talesemi intermediate): Beta talasemi intermedia (transfüzyona bağlı olmayan talasemi), beta talasemi majörden daha az şiddetli fenotipe sahip bireyleri tanımlamak için kullanılır. Tipik olarak 4 ila 8 yaş arasında tanı alırlar. Pek çok farklı klinik prezentasyona sahiptir. İlerleyen dönemde transfüzyona bağımlı hale gelebilir veya ömür boyu nadiren veya hiç transfüzyon ihtiyacı olmayabilir (11).

Beta talasemi minor: Bir bireyin bir beta+ veya beta⁰ talasemi mutasyonu için heterozigot olduğu bir taşıyıcı durumudur. Beta talasemi minör genellikle asemptomatik bir taşıyıcılıktır. Beta talasemi minör olan kişilerde hafif-ılımlı anemi olabilir; çoğu asemptomatiktir ancak demir eksikliği ile karıştırılabilecek

belirgin mikrositoz sergiler. Mentzher indeksi olarak bilinen MCV nin RBC ye oranı ayırım yapmada faydalı olabilir. Talasemi minor de demir eksikliği anemisine göre MCV tipik olarak daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda her üç beta talasemi minör hastasından iki kişinin tanısını bilmediği ama normal bireylere göre daha fazla yorgunluk ve halsizlik şikayetleri olduğu bildirilmiştir. Hastalara ekstra tedavi vermeye genellikle gerek yoktur (12).

MCV normal olan anemi (Normositer Anemi)

Normal bir MCV (80 ila 100 fL), anemisi olan erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda sık görülebilir. Normositik anemileri değerlendirmek, düşük veya yüksek bir MCV'ye sahip anemilerden daha zor olabilir. Nedenleri daha çoktur ve çok faktörlü olabilir, altta yatan bir durum belirgin olmayabilir ve diğer bulgular spesifik olmayabilir (Tablo 2)

Beslenme eksiklikleri; Özellikle demir, vitamin B12, folat ve bakır eksikliğinin sebep olduğu edinilmiş mikrositik veya makrositik anemilerin erken dönemleri

- Mikrositik ve makrositik aneminin beraber olduğu durumlar
- Kronik hastalık/inflamasyon anemisi
- Kronik böbrek hastalığı anemisi
- Kalp yetmezliği
- Endokrin sebepler: Hipotiroidi (en sık), androjen eksikliği, adrenal yetmezlik
- Klonal hematopoetik kök hücre hastalıkları
- Kanser
- Kan kaybının erken dönemi
- PRCA

Kronik Hastalık Anemisi

Kronik hastalık anemisi (KHA) enfeksiyon, enflamasyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, kalp yetersizliği, diabetes mellitus, akut veya kronik immün aktivasyon sırasında görülen anemi tipidir. Demir eksikliği anemisinden sonra en sık görülen anemidir. Eşlik eden enflamatuvar durumlar ve kronik böbrek hastalıkları nedeniyle yaşlılarda görülen anemilerin 1/3'ünü kronik hastalık anemisi oluşturmaktadır.

Anemi esas olarak normokrom, normositerdir. Sadece %25'i hipokrom ve mikrositer olabilir. Demir eksikliği ile ayrıca tanı tablo 1 de açıklanmıştır. Retikülosit sayısında tipik olarak düşüklük mevcuttur. Genellikle hafif anemi görülür. Ancak hastaların %20'sinde hemogloblin değeri 8 g/dl'nin altındadır. Demir homeostazında etkili olan sitokin ve hepsidinlerin disregülasyonu, eritrosit ön hücre proliferasyonu azalması, RBC turnover ve yarılanma ömründeki değişiklikler,

eritropoetin biyolojik aktivitesinin azalması etyopatogeneizde rol oynar (13). Hastalarda; demirin barsaktan emiliminde azalma ve makrofajlar içinde hapsolmesine yol açan anormal demir metabolizması vardır. Bu durum; plazma demir seviyesinde düşmeye (hipoferremi) ve yeni hemoglobin (Hb) sentezi için demir eksikliğine neden olmaktadır (14).

Kronik hastalık anemisi tipik olarak altta yatan hastalığa bağlı tetkik edilirken saptanır.

Laboratuarda ayırıcı tanıda solubl transferrin reseptörü – ferritin indeksi <1 ise kronik hastalık anemisi, >2 üzeri ise demir eksikliği anemisi olarak yorumlanır (15).

Kemik iliği biyopsisi genel olarak ayırıcı tanıda gerekmez. Fakat hematolojik malignitelerden veya leishmania gibi kemik iliği ile direkt ilgili patolojiler düşünülüyor ise yapılabilir. Kemik iliği biyopsisi yapıldığında kronik hastalık anemisi olan bireylerde makrofajlardaki demir depolarının normal olduğu gözlenir.

Tedavi genellikle alttan yatan hastalığın tedavisi ve ek anemi sebebi varsa onun düzeltilmesi şeklindedir. RBC transfüzyonu şiddetli, hayatı tehdit edici ve semptomatik anemisi olan hastalarda düşünülebilir. Kronik böbrek yetmezliği olup eritropoetin eksikliği gösterilmiş bireylerle kemoterapi alan seçilmiş kanser hastaları dışında eritropoetin ve türevleri tedavisi önerilmemektedir. Son zamanlarda hepsidin inhibisyonu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Hemolitik Anemi

Hemolitik anemi RBC'nin prematür olarak destrüksiyonundan dolayı ömrünün kısalması nedeni ile oluşur. Genetik, edinsel, akut veya kronik pek çok sebep hemolitik anemi yapabilir. Hastalığın kliniği sınırlı bir tabloda hayatı tehdit eden tabloya kadar değişken olabilir. Hemolitik anemi yapan sebepler iyi bir anamnez, fizik muayene ve periferik kan yayması ile belirlenebilir, fakat sıklıkla temel nedeni saptanması için ek laboratuvar testleri gerekmektedir.

İmmun ilişkili

- Sıcak otoimmün hemolitik anemi
- Paroksizmal soğuk hemoglobinemi
- Soğuk aglutinin hastalığı
- İlaç ilişkili hemolitik anemi
- Genetik hemoglobinopatiler(sickle cell anemi, talesemiler)
- RBC membran defekleri(herediter spherocitozis, herediter eliptosis, herediter stomatosis...)
- RBC enzim defektleri(glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, piruvat kinaz eksikliği...

Diğer

- Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom)
- Kan transfüzyonu ile ilişkili hemoliz
- Paraksizmal nokürnal hemoglobinemi (PNH)
- Sepsis, DIC
- İlaçlar
- Yılan ısırması
- Mekanik kapak ile ilişkili hemoliz
- Otoimmün hastalıklar(sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit...)
- Lenfoproliferatif hastalıklar

Anamnezde şikayetlerin başlangıç süresi, geçmiş transfüzyon, doğum öyküleri, ilaç kullanımı, kollajen doku hastalıkları, aile öyküsü, yakınmaların soğuk ile ilişkisi sorgulanmalıdır. Fizik muayenede anemiye ait bulgular, sarılık, dalak büyüklüğü, livedo retikularis açısından dikkatli olunmalıdır.

Hemolitik aneminin tespiti için spesifik test yoktur. MCV 'nin normal veya yüksek olarak eşlik ettiği anemi gözlenebilir. Anemi ye eşlik eden demir, vitamin B12, folat ve bakır replasmanları ile açıklanamayan retikülosit artışı, yıkım belirteçleri olarak Laktad dehidrogenaz(LDH) yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü ve artış unkonjuge bilirubin (indirek bilirubinemi) hemolitik anemiye işaret edebilir. Periferik kan yaymasında şistosit, sferosit veya altta yatan hastalığa ait bulgular gözlenebilir. Direk antiglobülin testi (DAT, Coombs), indirek coombs testi, soğuk ağıltinasyonlar, immunglobulinler (IgM, IgG, IgA) veya şüphelenilen hastalığa ilişkin ileri testler istenilebilir.

Hemolitik anemi de tedavi altta yatan hastalığın tedavisidir. Şiddetli anemi (hgb<6 gr/dl), aktif kanama, organ iskemisi semptomları varlığında transfüzyon uygulanabilir. İmmün ilişkili hemolitik anemi de crossmatch uygunluğu sağlamak bazen zor olabilir. Spesifik antikor tespit edilebilirse ondan yoksun kan ürünü aranabilir, kan grubu tespiti yapılamazsa çok elzem durumlarda 0 Rh – kan grubu ile yavaş infüzyon hızında kontrollü şekilde eritrosit replasmanı yapılabilir.

Sekonder sebeplerin ekarte edildiği otoimmün hemolitik anemi, diğer adı ile idiyopatik sıcak otoimmün hemolitik anemide tedavide ilk seçenek kortizon tedavisidir. Prednisolon veya metil prednisolon 1-2 mg/kg/gün dozunda verilebilir. DAT negatifleşinceye kadar tedaviye devam edilebilir. Kortizon tedavisine cevap vermeyen ve nüks gelişen hastalarda kortizon tedavisinin dozunun artırılması veya siklosporin veya rituksimab gibi immunsupresif ajanlar tedavide düşünülebilir. Splenektomi, kortizon direnci olan, kortizon tedavisini tolere edemeyen has-

talarda düşünülebilir. Splenektomi sonrası da hastalığın nüks olabileceği akılda tutulmalıdır. Dirençli hastalarda danazol, vinkristin, siklofosamid, azotiopirin, mikomofetil maleat verilebilir. Plazmaferez ve kök hücre nakli dirençli hastalarda düşünülmelidir (16).

MCV Yüksekliği ile Seyreden Anemiler

Hipotiroidide MCV yüksekliği: Hipotiroid hastalarda anemi olmadan da MCV yüksekliği görülebilir. Sebebi bilinmemektedir. Bazı hastalarda multifaktöriyel olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada MCV yüksekliği eşlik eden hipotiroidi hastalarında levotiroksin sonrası MCVnin normale döndüğü gözlenmiştir (17).

Vitamin B12 ve folat eksikliği anemisi: Vitamin B12 ve folat hemtopoetik hücrelerin formasyonunda gerekli olan suda eriyen B vitamindir. Kobalamin diye de adlandırılan B12 vitamini hayvansal gıdalarda özellikle kırmızı ette bulunur. Endojen formlar, plazma kobalamininin aktif fraksiyonunu temsil eden kobalamin ve holotranskobalamin içerir.

Vitamin B12 ve folat eksikliği temel olarak diyetle yetersiz alım, kobalamin emiliminde bozukluk, nadir görülen kobalamin metabolik bozuklukları ve transport bozuklukları olarak sınıflandırılabilir. Diyetle et ve süt ürünlerinin yetersiz alındığı kişilerde, vegan diyet veya B12 eksikliği olan bir annenin sütü ile beslenen bebeklerde görülebilir. Bariatrik cerrahi sonrası, bakteriyel aşırı çoğalma, parazitik enfeksiyonlar, yaşlanma ile birlikte olan gastrik atrofi, crohn ve çölyak hastalığı gibi bağırsak yüzeyini etkileyen hastalarda vitamin B12 ve folat emiliminde bozulma gözlenebilir (18).

Folat eksikliği ise daha çok gebelik, kronik otoimmün hemolitik anemi ve eksfoliyatif dermatit gibi ihtiyacın arttığı durumlarda, aşırı alkol kullanımı, metotratsat ve sülfasazalin kullanımında, bağırsak yüzeyini etkileyen hastalarda görülebilir.

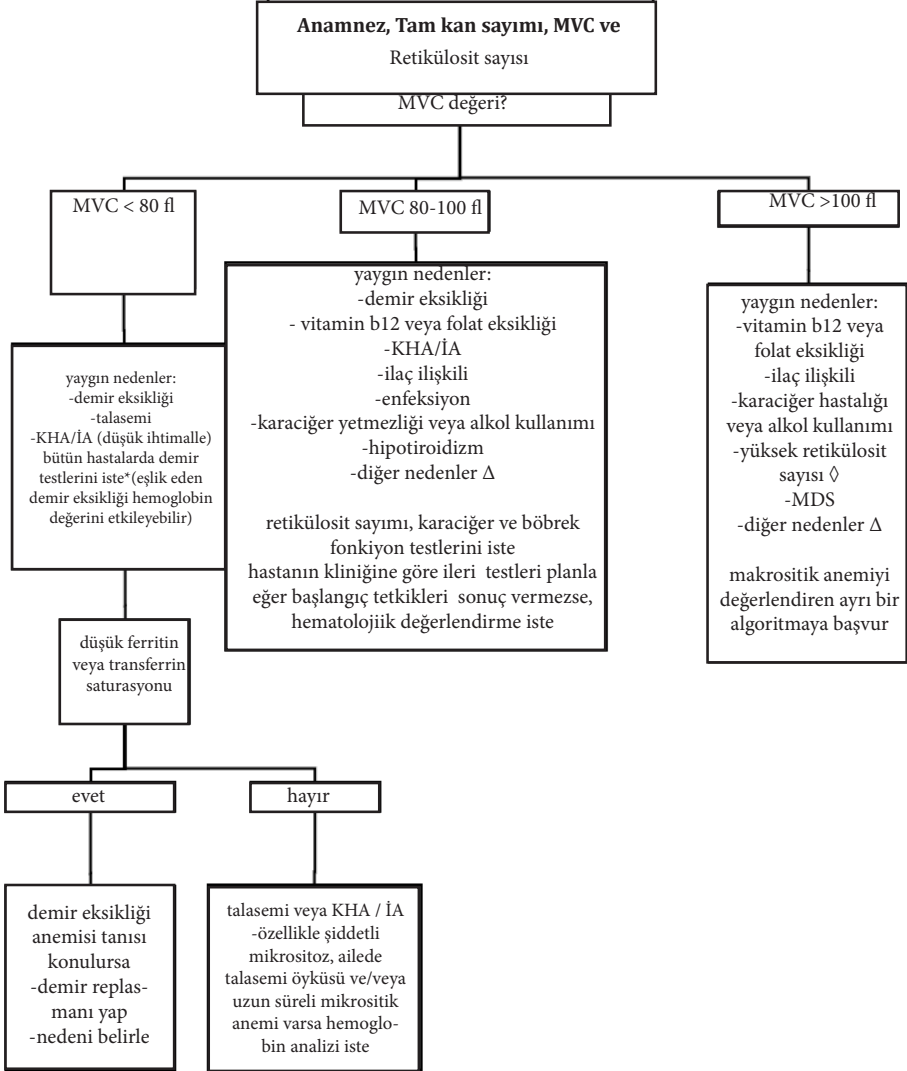
B12 ve folat eksikliği bulunan hastalar klinik pratikte solukluk halsizlik, çarpıntı gibi klasik anemi şikayetleri ile başvurabilecekleri gibi açıklanamayan parestezi, kol-bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi, yaşlılarda açıklanamayan psikiyatrik bozukluklar, demans bulguları vb. gibi nörolojik belirti ve bulgular da gösterebilirler.

Fizik muayenede hastalarda klasik anemi bulgularının yanı sıra glossit ve folik asit eksikliği olan bireylerde gastrointestinal traktın herhangi bir yerinde ülser lezyonlar görülebilir (19).

Laboratuvarıda hemogloblin düşüklüğüne eşlik eden MCV yüksekliğinde ilk akla gelen tanı B12 ve folat eksikliğidir. Fakat eşlik eden talasemi veya demir eksikliği varsa normositer hatta mikrositer anemi bile gözlenebilir. Düşük retikülosit sayısı peiferik yaymada hipersegmente nötrofil gözlenir. Serum B12 düzeyi için 200 pg/ mL altı yaygın olarak eksiklik olarak söylenebilir. 300 pg/ mL ve üzeri ise normal olarak kabul edilir. Ölçülen B12 düzeyi aktif B12 düzeyi olmadığından dolayı bazen klinik bulgular ile düzey örtüşmeyebilir. Serum homosistein düzeyinin normal olması B12 eksikliğini dışlamaz fakat B12 eksikliği düşünülen bireylerde homosistein düzeyinin yüksek saptanması tanıyı kesinleştirir.

Vitamin B12 eksikliği tedavisinde kullanılmak üzere pek çok formülasyon mevcuttur. Parenteral olarak başlangıç tedavisin 1 hafta boyunca günlük 1000 mcg, sonrasında 4 hafta boyunca haftada bir 1000 mcg, idame tedavi olarak 1000 mcg ayda 1 olmak üzere önerilmektedir. 2. haftadan sonra kontrol CBC ve retikülosit sayımı önerilir. Oral tedavi de ise 1000 mcg günlük olarak yeterlidir fakat absorpsiyon bozukluğu olanlarda günlük 2000 mcg a kadar çıkılabilir. Oral tedavi alanlarda 4 ila 8. haftalarda CBC ve vitamin B12 düzeyinin görülmesi gerekli ise tedavinin 6 aya kadar sürdürülmesi sonrasında idame tedavi için karar verilmesi önerilir (20).

Folik asid eksikliğinde tedavi günlük 1 ila 5 mg'dır. Bu doz genellikle emilim eksikliği bile olsa yeterlidir, çünkü günlük ihtiyaç genelde 0,2 mg dır (21).



**Tablo 1. Anemi Ayırıcı Tanı Algoritması

**Bu algoritma ayaktan başvuran sağlıklı kişilerde insidental olarak tespit edilen ya da halsizlik gibi hafif semptomları olanlarda tam kan sayımında tespit edilen anemiyi ele almaktadır.

Bu algoritma ateş, kanama, nörolojik semptomlar veya herhangi bir ciddi sitopeni (hemoglobin <7-8 g/dL; trombosit sayısı <50.000/microL, mutlak nötrofil sayısı <1000/microL) ile akut olarak hasta olan kişiler için uygun değildir. Hasta öyküsünü, hemogram, MCV ve retikülosit sayısını (mümkünse) birlikte değerlendir.

CBC: tam kan sayımı; MCV: ortalama eritrosit hacmi; KHA /İA: kronik hastalık anemisi/inflamasyon anemisi; TSAT: transferrin saturasyonu; MDS: miyelo-displastik sendrom; RBC:eritrosit

*Demir testleri: serum demiri, transferrin, ferritin ve transferrin saturasyonu (TSAT) içerir. Ferritin <30 ng/mL veya TSAT <%19 genellikle demir eksikliğinin kanıtı olarak kullanılır. Ferritin bir akut faz reaktanıdır ve kronik inflamatuvar durumları olan kişilerde daha yüksek olabilir.

ΔDiğer anemi nedenleri arasında monoklonal gamopatiler, androjen eksikliği (erkek), MDS, klonal sitopeniler, bakır eksikliği ve diğerleri bulunur. Birden fazla neden mevcut olabilir. İleri yaşla ve kemik iliği toksisitesi yapan bazı kemoterapi ilaçları ile birlikte klonal bozukluklar ve hematolojik malignite riski genellikle artar.

◇Retikülosit sayısı, açıklanamayan anemi tanısını sınırlandırmada yardımcıdır. Yüksek retikülosit sayısı tipik olarak hemolizi gösterir; kanama sonrası iyileşme dönemi; kemik iliği hasarı yapan etkenin giderilmesi (ilaç veya enfeksiyon); veya demir, folik asit veya B12 vitamini replasmanı. Hemolitik aneminin genetik nedenleri, pozitif aile öyküsü ile ilişkili olabilir ve genellikle eritrositlerde tipik morfolojik bulgular izlenir ve bunu değerlendirmede periferik yayma değerlendirmede faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Adeli K, Higgins V, Nieuwesteeg M, et al. Biochemical marker reference values across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey. Clin Chem. 2015 Aug;61(8):1049-62. doi: 10.1373/clinchem.2015.240515.
2. Van den Bossche J, Devreese K, Malfait R, et al. Reference intervals for a complete blood count determined on different automated haematology analysers: Abx Pentra 120 Retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000 and Bayer Advia 120. Clin Chem Lab Med. 2002 Jan;40(1):69-73. doi: 10.1515/CCLM.2002.014.
3. Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. Nutrients. 2020 Feb 11;12(2):447. doi: 10.3390/nu12020447.
4. Erslev AJ. Reticulocyte enumeration. In: Williams' Hematology, 5th ed, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 1995. p.L28.
5. Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, et al. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. Transfusion. 2006 Mar;46(3):365-71. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00730.x.
6. Price EA, Mehra R, Holmes TH, et al. Anemia in older persons: etiology and evaluation. Blood Cells Mol Dis. 2011 Feb 15;46(2):159-65. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.11.004.
7. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
8. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015 Feb

- 20;10(2):e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
9. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):57-66. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.57.
 10. Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1995 Apr 6;332(14):918-22. doi: 10.1056/NEJM199504063321404.
 11. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, et al. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):833-44. doi: 10.3324/haematol.2012.066845.
 12. Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N, et al. Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? *Br J Haematol*. 2008 May;141(3):407-10. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07071.x.
 13. Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, et al. Hcpidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4129-39. doi: 10.1182/blood-2011-04-351957.
 14. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
 15. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1011-23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
 16. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1831-8. doi: 10.1182/blood-2010-03-259325. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20548093.
 17. Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL. The haematology of hypothyroidism. *Q J Med*. 1976 Jan;45(177):101-23.
 18. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017 May 11;129(19):2603-2611. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186
 19. 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 Aug;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959.
 20. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1167-72. doi: 10.1001/archinte.165.10.1167.
 21. 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 Aug;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959