



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim  
Dalı

Olgu Sunumu

09 Eylül 2021 Perşembe

Ar. Gör. Dr. Burhan ELOĞLU



16 günlük erkek hasta

Œikayeti

Sarılık

# ÖYKÜ

- 16 günlük erkek hasta, G3P3Y3 28 yaş GDM'li anneden SAT a göre 38 Gestasyon haftasında, 2790 gr, genel anestezi altında C/S ile doğmuş.
- Solunum çabası zayıf olması üzerine pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmış. Apgar puanı 5-7 verilmiş .
- Nazal CPAP altında YDYB ünitesine yatırışı yapılmış.

# ÖYKÜ

- Doğum sonrası 18. saatte T.Bilirubin 20.06 mg/dl (Exchange Sınırı:16)
- (Anne KG: A Rh +, Bebek KG: A Rh+, D.Coombs Negatif) Kan örneği ayrılmış.
- 1 gr/kg IVIG uygulanmış. A Rh + ES, AB Rh+ TDP ve çift volüm 160 ml/kg denk gelen tam kan ile 1.kan değişimi yapılmış.
- Bebek 24 saatlik olduğunda T.bil:19.9 mg/dl (Kan değişimi sınırı:17mg/dl) 2. kan değişimi yapılmış.
- Fototerapi başlatılmış.

# ÖYKÜ

- Yoğun bakım ünitesinde hastaya solunum desteği, fototerapi ve antibiyotik verilmiş.
- Tedavinin 9. gününde bebek iyi durumda olunca aile kendi isteği ile hastaneden ayrılmış.
- 16 günlükken hastanemiz hematoloji polikliniğine başvurmuş.

# ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal düzenli takipli
- 38 GH C/S ile 2790 g doğum
- SOY GEÇMİŞ
- Anne-baba kuzen evliliği yapmış,
- Teyzesinin de çocuklukta anemi nedeniyle transfüzyon öyküsü varmış,
- Anne : 28 yaşında, sağ sağlıklı
- Baba: 30 yaşında, sağ-sağlıklı,
- Kardeşler:
  - 1. Çocuk: 12 yaş K , Kronik Hemolitik Anemi
  - 2. Çocuk: 8 yaş E, Kronik Hemolitik Anemi,
  - 3. Çocuk: Hastamız

# FİZİK MUAYENE

- Ateş:36.5 C
- KTA: 140/dk
- TA: 90/50 mmHg

# FİZİK MUAYENE

- Genel durum iyi.
- Bilinç açık , çevreyle ilgili
- Deri rengi **subikterik**, turgor ve tonus doğal, döküntü yok, KDZ<2 saniye
- Konjonktiva doğal, **sklera ikterik**, IR ++/++
- Orofarenks doğal, ağız içi yanak mukozası nemli,
- Solunum Sistemi doğal, ral-ronküs yok, takipne-dispne yok,
- Kardiyovasküler sistem muayenesi doğal, ek ses üfürüm yok,



# FİZİK MUAYENE

- Karın muayenesi rahat, defans yok, rebound yok, gaz gaita çıkışı mevcut, idrar yakınması yok
- Barsak sesleri doğal, organomegali yok,
- Nörolojik muayene doğal, ön fontanel normal bombelikte
- Kas kitlesi ve tonusu doğal, motor ve duyu defisiti yok.

# Laboratuvar BULGULARI

- Glukoz: 82 mg/dl
- Üre: 44 mg/dl
- Kreatinin: 0.87 mg/dL
- T.bil: 13.2 mg/dL
- D.bil: 0.61 mg/dL
- AST: 29U/L
- ALT: 20 U/L
- ALP: 169 U/L
- GGT: 78 U/L
- LDH: 605 U/L
- Ürik asit: 6.7
- Na: 130 mmol/L
- K: 4.7 mmol/L
- Ca: 7.8 mg/dl
- Alb: 44
- WBC: 18.100 /mm<sup>3</sup>
- NEU: 5200/mm<sup>3</sup>
- PLT: 280.000/mm<sup>3</sup>
- Hb: 9.6 g/dL
- MCV: 150
- MCHC: 28
- Transfüzyon öncesi PY: Bol çekirdekli eritrositler, anizositoz, polikromazi
- Retikülosit: 913.000
- Ret. Yüzdesi: %40.4

# ÖZET

- Ciltte ve skleralarda doğumdan hemen sonra başlayan sarılık
- Ailede hemolitik anemi öyküsü
- YD döneminde 2 kez kan değişimi, fototerapi öyküsü
- Retikülositoz, makrositer anemi, indirekt bilirübin yüksekliği

**ÖN TANILARINIZ?  
İSTENECEK EK TETKİKLER??**

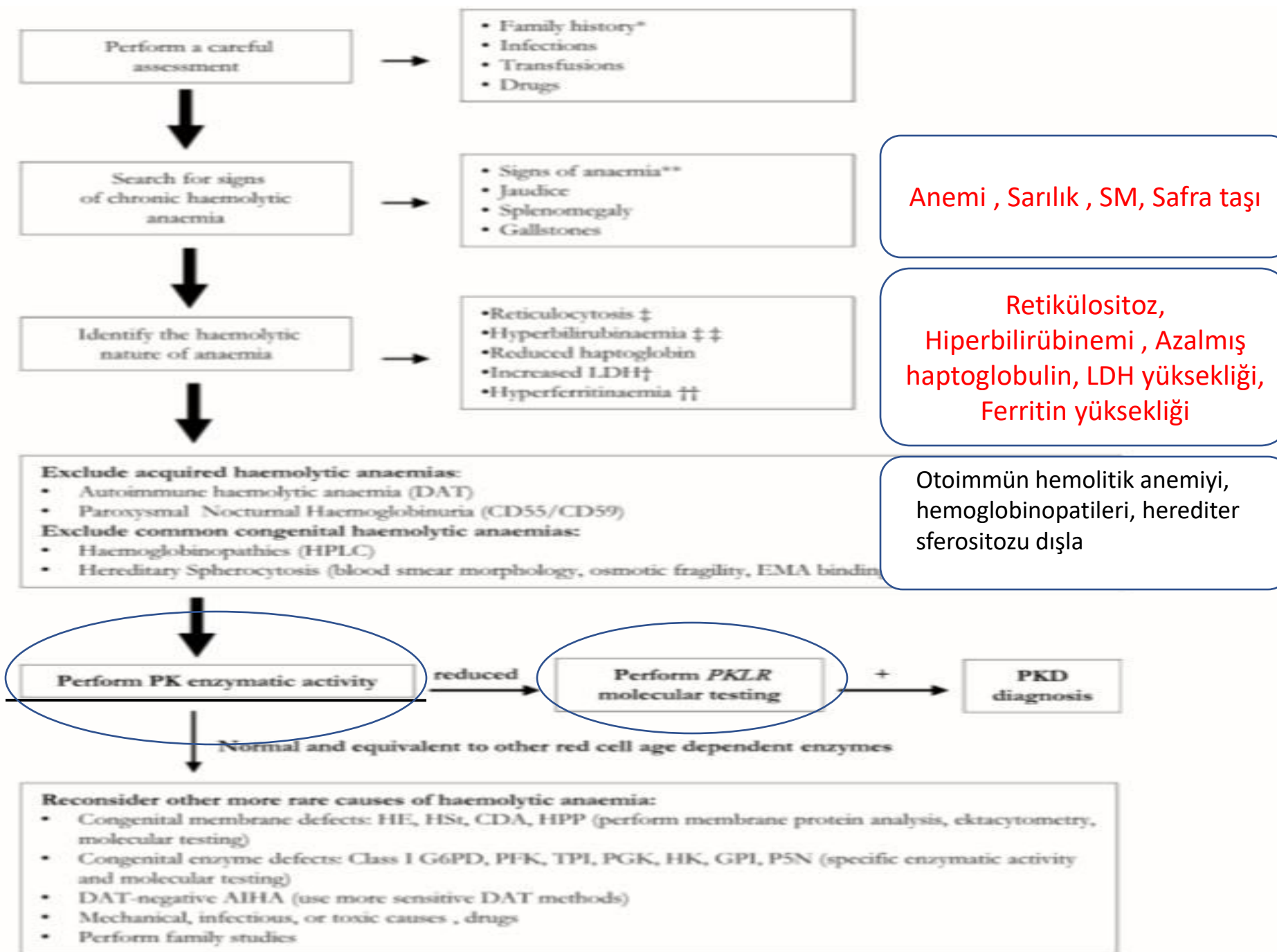


# AYIRICI TANI

- Hemolitik anemi , (Retkülosit artmış, LDH artmış, haptoglobin azalmış)
- Direkt Coombs testi (Normal), kan grubu uygunsuzluğu yok, anne-bebek subgruplarına bakılmalı
- Periferik yayma (polikromazi, çekirdekli eritrositler görüldü. Orak hücre, şistosit, sferositoz görülmedi)
- Anne-baba hemogram ve hemoglobin elektroforezi normal sınırdıydı. Beta talasemilerin yenidoğanda sarılık, anemi yapması beklenmez. (Hb F hakimiyeti nedeniyle). Bebek yeni transfüzyon aldığı için sonuçlar yanıltıcı olabilir.

# AYIRICI TANI

- Ozmotik frajilite testi 4 aylık olunca, transfüzyondan mümkün olan en uzak zamanda yapılır. Herediter sferositozda ozmotik frajilite artar.
- G-6PD ve PK enzim düzeyleri istenir. (Hastada düzeyler normal bulundu.)
- Kemik iliği aspirasyonu diseritropoetik anemilerin tanısı için yararlı olabilir. İnvazif tetkikler ertelenebilir.
- Konjenital hemolitik anemi genetik paneli istendi. (PKLR gen mutasyonu saptandı. )
- PKLR geni dizi analizi sonucu bulunan mutasyon : c.[1437-?\_1618+?del];[1437-?\_1618+?del]



# Eritrositlerde glikoliz

- Eritrositler nukleus, mitokondri, ribozom ve diğer organellere sahip değildir.
- Replikasyon, protein sentezi, fosforilasyon yapamazlar.
- Tek enerji kaynağı glikoliz sonucu oluşan ATP'dir.
- Anaerobik glikoliz (Embden-Meyerhof reaksiyonu) ile 2 molekül ATP elde edilir.



# HEMOLİTİK ANEMİLER

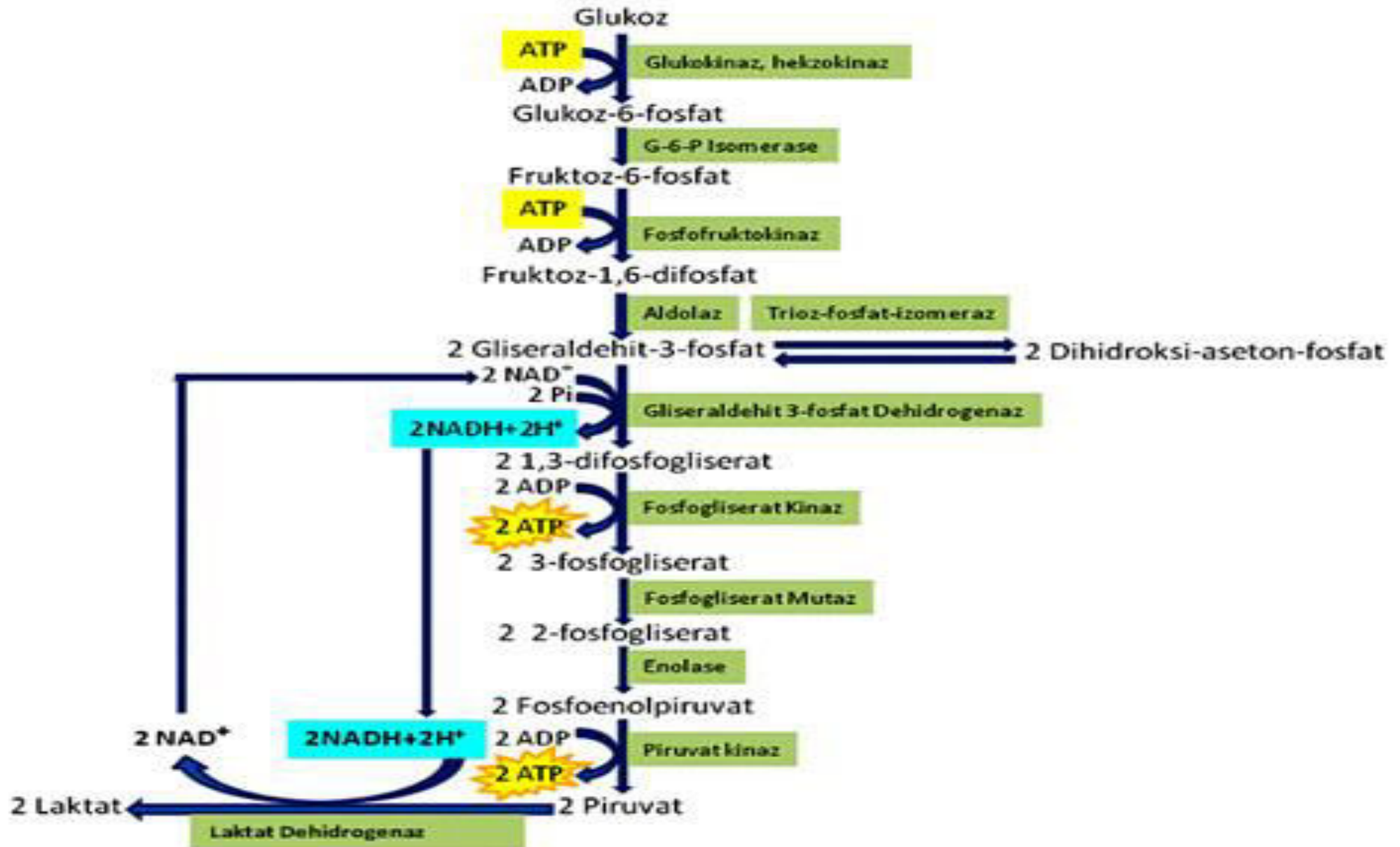
## İNTRENSEK NEDENLERLE GELİŞEN HEMOLİTİK ANEMİLER

- 1. Eritrosit membran bozuklukları
  - Herediter sferositoz
  - Herediter eliptositoz
  - Abetalipoproteinemi/akantositoz
  - McLeod sendromu
  - Paroksizmal gece hemoglobinürisi
- 2. Globin yapı ve sentezindeki bozulmalar
  - Hemoglobin SS (orak hücre anemisi)
  - Talasemiler
  - Çift heterozigot hastalıklar (HbSC, orak hücreli -talasemi )
- 3. Eritrosit enzim eksiklikleri
  - Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
  - **Piruvat kinaz eksikliği**
  - Glikoz fosfat izomeraz
  - Primidin 5' nukleotidaz
  - Adenosin deaminaz
  - Aldolaz
  - 2,3 difosfogliserat mutaz
  - Enolaz  $\gamma$ -glutamil sistein sentetaz
  - Glutation peroksidaz/redüktaz/sentetaz

## Piruvat Kinaz Eksikliği

- Embden Meyerhof yolunda en sık rastlanan doğumsal enzim eksikliğidir.
- Otozomal resesif geçer.
- ATP oluşumunda kusur vardır.
- Katyon pompası inhibe olur, Na ve su hücre içine girerek hemolize neden olur.
- Metabolitlerin birikmesiyle (2,3 DPG) oksijen disosiasyon eğrisini sağa kaydırır.

glikoliz



# PİRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİ/EPİDEMİYOLOJİ

- Sıklık tam olarak tanımlanmamıştır ve tahmini yaygınlığı 3:1 000 000 ila 1:20 000 arasında olduğu düşünülmektedir.

# PİRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİ/TANI

- Hemolitik anemi **klirik belirti, semptom ve laboratuvar** bulguları,
- PK enzim aktivitesi,
- PKLR genindeki birleşik heterozigot ve homozigot mutasyonlarının saptanması ile konulur.

# YENİDOĞAN DÖNEMİ

- İntrauterin büyüme geriliği, prematürite de bildirilir, ancak tüm hastalarımız miadında normal ağırlıkta
- **Yenidoğan sarılığı (%59-90),**
  - **Yenidoğan ilk günlerinde kan değişimi gerektiren ciddi hiperbilirubinemi**
- Hidrops fetalis ,

# ÇOCUKLUK DÖNEMİ

- Anemi (%90-95 i transfüzyona bağımlı)
- Splenomegali (%80-85)
- Sarılık (%40-70)
- Safra taşları (%30–45)
- Daha az sıklıkla; aplastik kriz (%2-14), kemik deformiteleri (%9), ekstramedüller eritropoez (%9), gecikmiş ergenlik (%8), hiperpigmentasyon (%6), bacak ülserleri ve pulmoner hipertansiyon görülebilir.
- Yorgunluk, halsizlik, taşikardi. (artan 2,3-DPG içeriği nedeniyle anemi de şaşırtıcı bir şekilde iyi tolere edilebilir.)

# NEDEN PK ENZİM DÜZEYİ YANILTICIDIR?

- Yenidoğanda erken başlayan hemolizin ayırıcı tanısında PK eksikliği düşünülmelidir.
  - PK enzim düzeyleri hastaların öncesinde acil transfüzyon almış olması,
  - Retikülositlerde enzim düzeyinin yüksek olması,
  - Örnekten lökosit ve trombositlerin tam ayrıştırılamaması gibi nedenlerle sıklıkla normal düzeyde bulunmaktadır.
- Bu nedenle genetik testler yapılmalıdır.



# HEMOLİTİK ANEMİDE ART SORUNLAR

- Safra taşları ( medyan yaş 15)
  - Yalnızca hastaların %20 sinde eş zamanlı kolosistektomi ve splenektomi yapılabilmektedir.
  - Splenektomi yapılanların %50 sinde sonradan kolesistektomi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.
  - Kolesistektomi sonrasında intrahepatik kolestaz gelişim riski arttığından hasta açısından artı ve eksiler iyi değerlendirilmelidir.

# HEMOLİTİK ANEMİDE ART SORUNLAR

- Demir yükü
  - Sık transfüzyon yapılan hastalarda beklenen bir art sorun olsa da hiç transfüzyon yapılmayan hastalarda da, anemide bağırsaktan demir emilimi arttığı için demir birikimi görülür. (%82 / %38 )
  - Yılda 6 veya daha fazla transfüzyon alan hastalarda, 3 ay ara ile ferritin düzeyine bakılmalıdır.
  - Şelasyon tedavisi alan hastalarda ferritin ölçümleri daha sık takip edilmelidir.

# HEMOLİTİK ANEMİDE ART SORUNLAR

- Aplastik kriz (Parvovirus ilişkili)
- Hemolitik kriz,
  - Folik asit desteği verilmelidir.
- Splenomegali,
  - Karın travması, dalak yaralanması
- Osteopeni

# PK EKSİKLİĞİNDE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

- Yenidoğan hiperbilirübinemisinde fototerapi, kan değişimi
- Transfüzyon,
  - PK eksikliğinde en düşük Hb değerinin ne olması gerektiği konusu net değildir.
  - Transfüzyonlar hastanın semptomlarına, aktivite düzeyine ve aneminin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine dayalı olarak bireyselleştirilmelidir.
  - Splenektomi sonrası transfüzyon ihtiyaçları kısmen azalır.
  - $\leq 5$  yaşındaki hastaların yaklaşık yarısı yılda  $\geq 6$  transfüzyon alırken,
  - $>5$  ile  $<12$  yaşındaki hastaların sadece dörtte biri ve  $\geq 18$  yaşındakilerin %10'dan azı düzenli transfüzyon almaktadır.
- Folik asit desteği (artmış eritropoez nedeniyle aşırı kullanıldığından)

# Splenektomi

- Hastaların çoğunda anemiye kısmen iyileştirir ve transfüzyon gereksinimlerini azaltmada faydalı olur.
- Kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına bağlı sepsis riski nedeniyle 5 yaşına kadar ertelenmelidir.
- Splenektomiden sonra hemoliz ve indirekt hiperbilirubinemi devam eder, hastalarda safra taşı ve sarılık riski devam eder.

# PK eksikliğinde diğer tedaviler

- Hematopoetik kök hücre nakli
  - Birkaç hastada bildirilen başarısına rağmen, transplant riskleri ve PK eksikliğinin uzun vadeli seyri ile ilgili mevcut veriler göz önüne alındığında, HSCT yerine splenektomi ve/veya düzenli kan transfüzyonu yaklaşımı önerilmektedir.
- Gen tedavileri,
  - Hayvan deneyleri aşamasında umut verici sonuçlar alınmıştır.
- Piruvat kinaz enzim aktivatörü
  - PK aktivitesini indükler, eritrosit hücre ATP'sini arttırır
  - Faz 2 klinik araştırma sonuçlarında ilacı kullanan hastalarda, glikolizdeki iyileşmenin yanı sıra retikülosit sayısında artış, hemoglobinde yükselme, dolayısıyla bilirubinde azalma ve haptoglobinde artış sağlanmıştır.

# Klinik Seyir

- Hasta halen 1,5 yaşında olup 4 hafta aralarla transfüzyon gerekmektedir. Folik asit desteği verilmektedir.
- 12 yaşındaki ablasına 6 yaşında splenektomi ve taşlı kese nedeniyle kolesistektomi yapıldı. Transfüzyon ihtiyacında kısmen azalma oldu ancak Hb.7-8 g/dl düzeyinde. Ferritin yüksekliği nedeniyle şelatör kullanıyor.
- Sekiz yaşında ağabey de transfüzyon ve şelatör ile izleniyor.
- Bölgemizde bu tanı ile izlenen hastaların çoğunun, ebeveynleri akraba evliliği yapmış.
- Özellikle Roman hastalarda sık rastlıyoruz.

**TEŐEKKÜR EDERİM**