



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

REHBER EĞİTİM SORUMLUSU: Doç. Dr. H. Neşe YARALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEREDİTER SFEROSİTOZ
TANISI ALAN OLGULARIMIZIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. H. Neşe YARALI

ANKARA

AĞUSTOS 2015



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

REHBER EĞİTİM SORUMLUSU: Doç. Dr. H. Neşe YARALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEREDİTER SFEROSİTOZ
TANISI ALAN OLGULARIMIZIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. H. Neşe YARALI

ANKARA

AĞUSTOS 2015

T.C. Sağlık Bakanlığı'na,

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: **Doç. Dr. H. Neşe YARALI**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. H. Neşe YARALI

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye:

Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye:

Doç. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca beni görüşleriyle yönlendiren, her konuda destek olan, güler yüzlü danışman hocam Doç. Dr. H. Neşe YARALI'ya,

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK'e ve Doç. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu'na,

Mesleğimizi öğrenirken bilgi ve deneyimleriyle yolumuza ışık tutan, her konuda göstermiş olduğu katkılarından dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Nilgün ÇAKAR'a, Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI'ya, Prof. Dr. Fatma DEMİREL'e, Prof. Dr. Bahattin TUNÇ'a,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Bu sürece birlikte başladığım dönem arkadaşlarıma,

Her konuda yanımda olan, bana destek veren eşim Tülin Güngör'e, aileme ve tezimin yazım aşamasında her türlü desteği gösteren ancak bitişini göremeye ömrü vefa etmeyen öğretmen-yazar, ablam Tuğba Güngör Mıhçı'ya sonsuz teşekkürler...

“Zaman geçer... Önce yaralar kabuk bağlar, sonra unuttur yaranın acısını beden ancak ne tenden silinmiştir izleri ne de yürekten”

Tuğba Güngör Mıhçı anısına...

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI HEREDİTER SFEROSİTOZ TANISI ALAN OLGULARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Hereditör sferositoz (HS) 1/2000-5000 arasında değişen görülme sıklığı ile beyaz ırkta en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir ve kan yaymasında sferositlerin görülmesi ve eritrositlerin artmış ozmotik fragilitesi ile karakterizedir. Bu çalışmada hastanemiz hematoloji bölümünde 2008-2013 yılları arasında takip edilen hereditör sferositoz tanılı hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonların incelenmesi planlanmıştır.

Metod: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümüne başvuran ve hereditör sferositoz tanısı alan 65 hasta dahil edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı $4,3 \pm 4,4$ yıldır. Kız/erkek oranı 1,09 idi. Tanı yaşı ortalaması hafif ve orta HS'li hastalarda 5-6 yaş iken, ağır HS'li hastalarda 1,5 yaş idi. Hastaların 47'sinde (%72,3) aile öyküsü pozitif saptandı, bunların 45'inde (%95,7) hastalık birinci derece akrabada idi. En sık başvuru şikayeti % 73,8 ile sarılıktı. Hastaların başvuru sırasında yapılan fizik muayenelerinde 54 (%83,1) hastada ikter, 46 (%70,8) hastada ise dalak palpabl bulundu. Hastalar laboratuvar verilerine göre sınıflandırıldığında 13'ü (%20) hafif HS, 36'sı (%55,4) orta HS, 16'sı (%24,6) ise ağır HS olarak değerlendirildi. Sınıflama ile hastaların ortalama Hb, RET, Hb/MCHC oranı ve Hb/RDW oranı arasında hafif HS ile orta ve ağır HS arasında anlamlı ilişki saptandı ancak orta HS ile ağır HS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların takibinde 9 (%13,8) hastada aplastik kriz gelişti. Hiçbir hastada megaloblastik kriz görülmedi. Hastaların 20'sinde (%30,8) safra kesesinde taş saptandı. Hastaların 39'unun (%60) en az 1 kez eritrosit transfüzyon alma öyküsü vardı 26 hasta hiç eritrosit transfüzyonu almamıştı. Eritrosit transfüzyon sıklığı ile sınıflama arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,210$). Hastaların 13'üne (%20)

splenektomi yapılmıştı ve splenektomi yaşı ortancası 8,3 yaş idi. En küçük splenektomi yaşı 5 yaş idi. Splenektomi yapılan tüm hastalara öncesinde kapsüllü bakteri aşıları yapılmıştı. Splenektomi sonrası tüm hastalar penisilin profilaksisine alınmıştı. Hiçbir hastada splenektomi sonrası sepsis veya tromboz gibi komplikasyonlar görülmemişti.

Sonuç: HS beyaz ırkda en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir. Anemi, sarılık, splenomegali saptanan hastalarda HS akılda tutulmalıdır ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. En sık görülen komplikasyon safra kesesi taşıdır ve bizim hastalarımızın da % 30,8’inde safra kesesinde taş oluşmuştu. Bu sebeple HS hastaları özellikle safra taşı oluşumu açısından aralıklı olarak abdominal USG ile takip edilmelidir. Çalışmamızda hastalarımızda HS’ye neden olan eksik membran proteinleri ve bunlara yönelik genetik çalışmalar teknik yetersizlikler nedeniyle araştırılamamıştır. Ülkemizde de sık görüldüğü düşünülen bu hastalıkla ilgili hem tanısal hem de genetik yönden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sferositoz, çocuk, sarılık, splenomegali.

ABSTRACT

THE RETROSPECTIVE ASSESMENT OF CASES WITH A DIAGNOSIS OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS IN CHILDHOOD

Hereditary spherocytosis (HS) is the most common congenital hemolytic anemia in Caucasians, with an estimated prevalence ranging from 1:2000 to 1:5000, and it is characterized by spherocytes in blood smear and increased osmotic fragility of erythrocytes. In this study, it was planned to investigate the demographic, clinical features and laboratory findings and the occurrence of complications during the follow-up of the patients with a diagnosis of hereditary spherocytosis, who were monitored during 2008 and 2013 in the hematology department of our hospital.

Method: The 65 patients, who were applied for Turkey Health Ministry, Ankara Children Hematology Oncology Education and Research Hospital, the department of Pediatric Hematology during January 2008 and September 2013 with a diagnosis of HS were included into this retrospective study.

Results: Mean age of the patient on diagnosis was $4,3 \pm 4,4$ years. The female/male ratio was 1,09. While the average age of patients with a mild and moderate HS was 5 or 6 years, the average age of patients with a severe HS was 1,5 years. In 47 patients (72,3%) a positive family history was detected and in 45 of these patients (95,7%) the disease was seen in the first degree relative. The most frequent complaint was jaundice with a 73,8 percent. In the physical examination of patients, it was found that in 54 patients (83.1%) there was icterus, and in 46 patients (70,8%) there was splenomegaly. After the patients were classified according to the laboratory findings, 13 patients (20%) were assessed as mild HS, 36 patients (55,4%) as moderate HS and 16 patients (24,6%) as severe HS. A significant relationship was detected between the classification and the average Hb, RET, Hb/MCHC rate and Hb/RDW rate of patients, and between mild HS and moderate or severe HS. However, there was no significant relationship between moderate HS and severe HS. During the follow-up period, in 9 patients (13,8%) an aplastic crises was occurred. The megaloblastic crises was not detected in none of the patients. It was detected there was gallstones in 20 patients (30,8%). There was a

history of erythrocyte tranfusion intake at least once time in 39 patients (60%). The 26 patients did not take any erythrocyte tranfusion.

There was no significant relationship between the erythrocyte tranfusion frequency and the classification ($p=0,210$). Thirteen patients (20%) were splenectomized, and the average age for splenectomy was 8,3 years. The minimum age for splenectomy was 5 years. In all patients, in whom splenectomy was performed, encapsulated bacteria vaccines were applied before the procedur. After splenectomy all patients were included into penicillin prophylaxis. In none patients, the complications like sepsis and thrombosis were detected after splenectomy.

Conclusion: Hereditary spherocytosis is the most common congenital hemolytic anemia in Caucasians. One should keep in mind the possibility of HS in patients in whom anemia, jaundice, splenomegaly were detected, and the family history should be questioned. The most frequently seen complication was gallstones and in 30,8% of our patients the gallstones were occured. Thus, patients with HS diagnosis should be followed up with abdominal USG intermittently, especially in terms of gallstones. In our study, incomplete membrane proteins, which are thought to cause HS, and their genetic associations could not be investigated because of the technical incompetence. There is a need for more studies focusing on both diagnosis and genetic aspects of the disease, which is occured with a high frequency in our country.

Key words: Spherocytosis, child, jaundice, splenomegaly.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genetik	3
2.2. Patogenez	4
2.3. Eritrosit Zarı Protein Bozuklukları	5
2.3.1. Spekrin	5
2.3.2. Ankirin	5
2.3.3. Band 3	6
2.3.4. Protein 4.2	6
2.4. Herediter Sferositoz'da Dalağın Rolü	6
2.5. Klinik Bulgular	6
2.6. Komplikasyonlar	8
2.6.1. Aplastik, hemolitik, megaloblastik kriz	8
2.6.2. Safra Kesesi Taşı	9
2.6.3 Diğer	9
2.7. Laboratuvar Bulguları	9
2.8. Tanı	11
2.9. Ayırıcı Tanı	12
2.10. Tedavi	12
2.11. İzlem	13
3. MATERYAL ve METOD	14
4. BULGULAR	16

5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇLAR	29
7. KAYNAKLAR	32



KISALTMALAR DİZİNİ

ÇDA	: Çeyrek değer aralığı
HS	: Herediter sferositoz
Hb	: Hemoglobin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
OFT	: Ozmotik frajilite testi
RET	: Retikülosit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SDS-page	: Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi
TB	: Total bilirübin
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Eritrosit zar yapısı	5
Şekil 2.2. HS’de oluşan mikrosferositler, akantositik sferositler,mantar şekilli eritrositler	10
Şekil 4.1. Hastaların sınıflandırılması	18
Şekil 4.2. Hastaların eritrosit transfüzyon sıklığı	21



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Eritrosit zarı proteinlerinin genleri ve kromozomları	4
Tablo 2.2. Herediter Sferositozda sınıflama	7
Tablo 4.1. Herediter Sferositoz tanılı hastalarımızın demografik verileri	16
Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri	17
Tablo 4.3. Hastalarımızın başvuru sırasındaki laboratuvar Değerleri	18
Tablo 4.4. Sınıflamaya göre hastaların laboratuvar değerleri	19

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hereditær sferositoz (HS), eritrosit membranını oluşturan proteinlerden bir ya da birkaçının eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu eritrositlerin morfolojik olarak santral solukluğu olan bikonkav disk şeklinden, santral solukluğu olmayan küre şeklini almaları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Hemolize eğilimin artması sonucu değişik derecede anemi, sarılık ve splenomegali ile seyreder(1,2).

1/2000-5000 arasında değişen görülme sıklığı ile beyaz ırkta en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir. Olguların yaklaşık %75'inin otozomal dominant geçiş gösterdiği, geri kalan %25'inin ise sporadik olduğu kabul edilir (2,3). HS'den sorumlu olan genler içinde ANK1, AE1, EPB41, EPB42, SPTA1, SPTB yer alır. Sporadik vakaların yaklaşık yarısının spontan yeni mutasyonlar sonucu, diğer yarısının da otozomal resesif geçişe bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (2,4).

Hereditær sferositozdaki temel bozukluk eritrosit zar iskeletinde bulunan protein bileşenlerindedir. Bu proteinlerdeki eksiklik veya fonksiyon bozuklukları eritrosit yüzeyinden lipid kaybına, eritrositin normal şeklinin, ısı ve hareketle stabilitesinin, ozmotik direncinin azalmasına, eritrosit ömrünün kısalmasına neden olur. Hastaların büyük bir oranında spektrin ve ankirin eksikliği olmakla birlikte, bant 3 veya protein 4.2 eksikliği de sık görülür (4,5).

Hastalığın bulguları doğumdan ileri yaşlara kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Klinik bulgu vermeyen taşıyıcılıktan ağır hemolize kadar değişebilir. Çocukluk çağında en sık (%50) görülen bulgu anemidir, bunu splenomegali ve sarılık takip eder (3). Anemi genellikle hafif yorgunluk ve solukluk dışında asemptomatiktir. Küçük çocuklarda irritabilite gibi nonspesifik bulgu da verebilir (3,4).

Sferositik eritrositlerin dalak tarafından tutulması sonucu belirgin hemoliz ve splenomegali meydana gelir. Hereditær sferositozlu hastaların çoğunda değişik oranlarda dalak büyüklüğü bulunur. Dalak büyüklüğü süt çocuklarının %50'sinde, büyük çocukların ve erişkinlerin %75-95'inde vardır (6-8).

Hastaların hemoglobin (Hb), bilirubin ve retikülosit değerlerine göre HS hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılır (3). Hastaların %20-30'unda eritrosit yapım ve yıkımı dengede, Hb değerleri normaldir, buna kompanse hemoliz denir. Bu kişiler

genellikle semptomsuzdur ve tanı almaları zordur. Hastaların %5-10'unda ağır anemi mevcuttur. Bu hastaların Hb değerleri 6-8 gr/dl arasında, retikülositleri %10, bilirubin değerleri 2-3 mg/dl arasındadır. Çok ağır HS'de hastalar ağır anemi nedeniyle transfüzyona bağımlıdır. Bu hastaların tama yakınının resesif olduğu görülmüştür (2,9,10).

Hastalığın primer tedavisi dalağın çıkarılmasıdır. HS tanılı hastalarda dalağın çıkarılmasının hemolizi azalttığı, eritrosit ömründe belirgin uzama sağlayarak anemiyi düzelttiği bilinmektedir. Hastalara megaloblastik krizleri önlemek amacıyla koruyucu olarak günlük 1 mg folik asit önerilir (3). Transfüzyon gereksinimi; ağır anemi; Hb < 8 g/dl, aplastik kriz, büyüme gelişme geriliği ve anemiye sekonder efor kapasitesinde azalma olarak belirlenir (6).

Bu çalışmada hastanemiz hematoloji bölümünde 2008-2013 yılları arasında takip edilen hereditör sferositoz tanılı hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonların incelenmesi planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Hereditör Sferositoz (HS), eritrosit membranını oluşturan proteinlerdeki eksiklik veya fonksiyon bozukluğu sonucu eritrositlerin bikonkav disk şeklini kaybederek küre şeklini almaları ile hemolize eğilimin artması sonucu değişik derecede anemi, sarılık ve splenomegali ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır (1). Bu hastalık eritrositlerin artmış ozmotik fragilitesi ve sferositlerin varlığı ile karakterizdir ve 1:5000 ile 1:2000 arasında değişen görülme sıklığı ile beyaz ırkta en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir (2,3). Türkiye'de de sık görülmekle birlikte sıklığı ve mevcut protein bozuklukları hakkında geniş veriler henüz elde edilememiştir.

HS'deki temel bozukluk eritrosit zarında olup sferositik eritrositlerde yüzey kaybı vardır. Eritrosit membran proteinlerindeki eksiklik veya fonksiyon bozukluğu sonucunda eritrositlerde hacim yüzey ilişkisi bozulur, gerilmeye dayanıksız hale gelir ve deformabilite yeteneğini kaybeder. Deforme olamayan eritrositlerin dalakta tutularak yıkılması sonucu hemoliz ortaya çıkar (4,5).

2.1.Genetik

Eritrosit zar proteinlerini kodlayan genler ve bunların kromozomal yerleşimi bilinmektedir (Tablo 2.1) (3). Hereditör sferositozdan sorumlu olan genler içinde ANK1, AE1, EPB41, EPB42, SPTA1, SPTB yer alır. Hastalığın yaklaşık % 75'inin otozomal dominant geçiş gösterdiği, geri kalan %25'inin ise yarısının otozomal resesif kalıtıma bağlı, diğer yarısının da spontan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (2,5). Aynı aile bireylerinde hastalık genellikle belirgin klinik farklılık göstermez ancak aile bireylerinde hastalığın farklı klinikte seyretmesi genetik bozukluğun farklı penetrasyonu, de novo mutasyon, bozukluğun doku spesifik mozaizmi gibi çeşitli fikirlerle açıklanmaya çalışılmıştır (2,5,6).

Tablo 2.1. Eritrosit zarı proteinlerinin genleri ve kromozomları

Protein	Gen	Kromozomal lokalizasyon
Alfa spektrin	SPTA1	1q22-q23
Beta spektrin	SPTB	14q23-q24.1
Ankirin	ANK1	8p11.2
Bant 3	AE1	17q21-q22
Protein 4.1	EPB41	1p36.p34
Protein 4.2	EPB42	15q15-q21
Glikoforin C	GYPC	2q14-q21

2.2. Patogenez

Eritrositler protein, lipid ve az miktarda da karbonhidrattan oluşan bir hücre membranı ile çevrilidirler. Membranın dış yüzeyinde lipid tabaka ve bunun altında membran iskeletini oluşturan protein ağı vardır (Şekil 2.1). Membran proteinleri eritrosit membran iskeleti ile lipid tabakasının bağlantısı sağlar ve membranın stabilizasyonunda önemli rol oynar. Eritrosit membran proteinleri; membran iskelet ağını oluşturan çevresel (periferel) proteinler ile lipid tabakayı delerek membranın dış yüzüne çıkan integral (transmembran) proteinler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Periferel proteinlerin %50'sini spektrin oluşturur. Spektrin tetramerleri kuyruk kısımlarından protein 4.1 ile aktin isimli proteine, bir taraftan da bir transmembran proteini olan ankirine bağlanarak lipid tabakasının dış yüzeyine çıkan band 3 ile birleşirler. Band 3 aynı zamanda membranın su ve anyon transportunu da düzenleyen proteindir. Bu proteinlerdeki kantitatif veya kalitatif eksiklikler eritrosit yüzeyinden lipid kaybına ve eritrosit yüzey hacim oranının azalmasına, eritrosit normal şeklinin, ısı ve mekanik stabilitesinin, osmotik frajilitesinin bozulmasına ve eritrosit ömrünün kısalmasına, dolayısıyla hemolitik anemiye yol açarlar. Sferositik ve frajil hale gelen eritrositler dalak sinüsoidlerinden rahat geçemezler. Dalağın asidik ve anoksik ortamında eritrositlerde glikoliz artar ve ATP deplesyonuna yol açar. ATPaz bağımlı Na/K pompası bozularak eritrositlere Na ve su girişi artar. Sonuçta eritrositler lizise uğrar (7-10).



genetik çalışmalar çok sayıda ankirin geninde (ANK1) de novo mutasyon olduğunu ve ankirin eksikliğinin dominant geçiş gösterdiğini ortaya koymuştur (13).

2.3.3. Band 3

Band 3 integral membran proteinlerinin % 25'ini oluşturur. Protein 4.1, protein 4.2 ve ankirin aracılığı ile membran iskeletine bağlanır. Hücrenin anyon ve su transportundan sorumludur. Amerika ve Avrupa'daki HS'li hastaların %20' sinde band 3 eksikliği tespit edilmekle birlikte Japonya'da daha sık olduğu düşünülmektedir (7,14,15). Band 3 eksikliği taşıyan hastaların periferik yaymasında spesifik olarak mantar şeklinde eritrositler görülür (15).

2.3.4. Protein 4.2

Protein 4.2 ankirin ile band 3 proteini arasındaki bağlantıyı sağlamlaştırır. HS'da izole protein 4.2 eksikliğinden ziyade sıklıkla ankirin veya band 3 eksikliği ile birlikte görülür. Hafif bir klinik tablo oluşturur ve hastaların periferik yaymalarında az sayıda sferositin yanı sıra ovalosit ve stomatositler de görülebilir. Tek başına eksikliği resesif geçiş gösterir (16,17).

2.4. Herediter Sferositoz'da Dalağın Rolü

Herediter sferositozda hemolizin temel nedeni bozulmuş yüzey-hacim oranıdır. Eritrositler çok dar kapillerlere uyum sağlamalarına yarayan şekil değiştirme yeteneklerini kaybederler. Özellikle dalak sinüzoidlerinde parçalanarak fagosite edilirler. Ayrıca dalak mikrodolaşımdaki asidik ortam, düşük glikoz ve ATP konsantrasyonu ile artmış toksik serbest radikaller de sferositlerin fagositozunu kolaylaştırmaktadır (4,7,18).

2.5. Klinik Bulgular

Klinik bulgular doğumdan ileri yaşlara kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir ve hiçbir klinik bulgu vermeyen taşıyıcılıktan ağır hemolize kadar değişebilir. Çocukluk çağında en sık (%50) görülen bulgu anemidir, bunu splenomegali ve sarılık takip eder (7,8). Hastaların %75'inde aile öyküsü vardır bu nedenle ailede anemi, sarılık, safra kesesinde taş varlığı ve splenektomi öyküsü

mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların yaklaşık %60-70'inde inkomplet kompanse hemolize bağlı hafif veya orta şiddette anemi mevcuttur (20). Anemi genellikle hafif yorgunluk ve solukluk dışında semptom vermez. Küçük çocuklarda huzursuzluk gibi nonspesifik bulgu da verebilir (8).

Sferositik eritrositlerin dalak tarafından tutulması sonucu belirgin hemoliz ve splenomegali meydana gelir. Karaciğerde konjugasyon yetersizliğine bağlı olarak indirekt bilirubin artar. Özellikle yenidoğan HS'li hastalarda artan indirekt bilirubinden dolayı ciddi yenidoğan sarılığı ve kernikterus meydana gelebilir (2,3,4).

Hereditör sferositozlu hastaların çoğunda değişik oranlarda dalak büyüklüğü bulunur. Dalak büyüklüğü süt çocuklarının %50'sinde, büyük çocukların ve erişkinlerin %75-95'inde vardır (19,21). Dalak büyüklüğü genellikle kot altı 2-6 cm arasındadır ama 6 cm'den çok daha büyük de olabilir. Dalak büyüklüğü ile hastalığın şiddeti arasında belirgin bir korelasyon tespit edilmemiştir (7,22).

Hereditör sferositoz hastalardaki Hb, bilirubin ve retikülosit değerlerine göre hafif, orta, ağır olarak sınıflandırılmıştır (2,3,8) (Tablo 2.2). Bu sınıflandırma eritrosit zarındaki spektrin düzeyi ile korelasyon gösterir. Daha ağır hastalarda daha düşük spektrin düzeyi vardır (3).

Tablo 2.2. Hereditör sferositozda hastalığın sınıflandırılması*

	Hafif	Orta	Ağır
Hemoglobin(g/dl)	11.5-15	8-11.4	6-7.9
Retikülosit (%)	3-6	>6	>10
Bilirubin(mg/dl)	1-2	2-2.5	>2.5
Eritrosit başına spektrin miktarı (%)	80-100	50-80	40-60
Splenektomi	Genellikle gerekmez	Ergenlikten önce gerekli	Gerekli-mümkünse 6 yaşa kadar ertelenmeli

* Bolton-Maggs 2004'den modifiye edilmiştir.

Hastaların yaklaşık %20-30'unda eritrosit yapım ve yıkımı dengede, Hb değerleri normaldir, buna kompanse hemoliz denir. Bu kişiler asemptomatiktir ve tanı almaları zordur. Retikülosit değerleri %6'dan düşüktür, periferik yaymada sferositler eritrositlerin yaklaşık %60'ında görülür. Ancak araya giren viral enfeksiyonlar veya gebelik gibi durumlarda hemolizin artmasına bağlı olarak semptomatik olurlar (2,7, 23).

Hastaların %5-10'unda ağır anemi olup Hb değerleri 6-8 gr/dl arasında, retikülosit %10, bilirübin değerleri genellikle 3 mg/dl ve üzerindedir. Ağır HS olgularında eritrositlerde normalin %40-80'i arasında spektrin bulunduğu tespit edilmiştir. Çok ağır HS'de hastalar ağır anemi nedeniyle transfüzyona bağımlıdır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda resesif geçiş olduğu görülmüştür ve çoğunda daha çok spektrin eksikliği bulunduğu, spektrinin normalin %40'ının altında olduğu gösterilmiştir (24,25).

Hereditör sferositozlu yenidoğanlarda en sık saptanan bulgu anemidir ve doğumda %43'ünün Hb değeri 15 gr/dl'nin altındadır (26, 27). Erken dönemde yenidoğanlarda ağır anemi nadirdir. Genellikle postnatal üçüncü haftada Hb düşmeye başlar (26). Sarılık genellikle ilk iki günde başlar, hatta kan değişimi gereksinimi bile olabilir. Yenidoğan dönemindeki aneminin ağırlığı ile daha ileri dönemdeki hastalığın ağırlığı arasında bir korelasyon yoktur. Çok ağır vakalarda ilk bir yaşta sık transfüzyon gerekebilir. Bant 3 veya spektrin eksikliğine bağlı ağır hidrops fetalisli vakalar da bildirilmiştir (27, 28).

2.6. Komplikasyonlar

2.6.1. Aplastik, Hemolitik ve Megaloblastik Krizler

Viral enfeksiyonların kemik iliğini baskılaması sonucu gelişen aplastik krizler nadirdir ancak çok ağır anemiye neden olabildiğinden önemlidir. En sık görülen etken parvovirüs B19'dur ve selektif olarak erken eritropoetik hücreleri infekte ederek büyümelerini baskılar (29,30). Kemik iliğinde eritroid seri azalır ve karakteristik dev pronormoblastlar görülür. Retikülosit düzeyinde belirgin düşüş saptanır. Hafif-orta düzeyde nötropeni, trombositopeni, bazen pansitopeni gelişebilir. Mikrosferositlerin oranında ve ozmotik fragilitede artış görülür. Aplastik kriz genellikle 10-14 gün sürer (8,31).

Kronik hemolitik anemisi olan hastalarda viral infeksiyonlar sonrasında hemolitik krizlerde gelişebilir. Hemolitik krizde retikülosit sayısı artar. Bunların birlikte bilirübinde artış, dalakta büyüme ve hemoglobin düşüşü olur. Genellikle çok ağır değildir, transfüzyona ihtiyaç nadirdir (30).

Megaloblastik krizler folik asit gereksiniminin yeterince karşılanamadığı durumlarda ortaya çıkar. Gebelerde, büyüme çağındaki çocuklarda ve aplastik krizden çıkış dönemindeki hastalarda görülür. Folik asit desteği ile önlenabilir (32,33).

2.6.2. Safra Kesesi Taşı

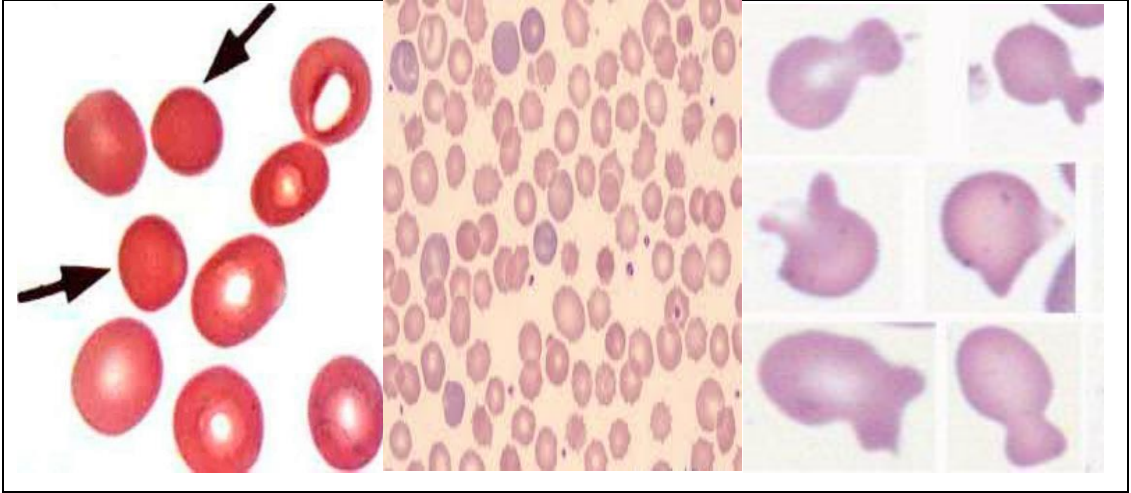
Hereditör sferositozda en sık görülen komplikasyon safra taşı olup kronik hemoliz sonucu gelişir. Safra taşları genel olarak üç yaşından büyük çocuklarda oluşmaya başlar ancak süt çocuklarında bile görülebilir. Özellikle on yaşından sonra ve erişkinlerde problem olur (21,23). Hastalar semptomsuz olabilecekleri için abdominal ultrasonografi ile takip edilmelidir (7). Safra kesesi taşı görülme sıklığı %21 ile %63 gibi çok farklı oranlarda bildirilmiştir (21).

2.6.3. Diğer

Büyüme gelişme geriliği, bacak ülserleri ve medülla dışı hematopoeze bağlı olarak gelişen özellikle toraks ve lomber bölgede kitlere rastlanabilir (8).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Hastalığın tipik bulgusu periferik yaymada sferositlerin görülmesidir (Şekil 2.2) fakat % 20- 25 olguda yayma normal de olabilir. Anizositoz ve poikilositoz görülebilir. Periferik yaymada spesifik olarak beta spektrin eksikliğinde sferositik akantositler, bant 3 eksikliğinde mantar şekilli eritrositler görülür (15).



Şekil 2.2. HS'de oluşan mikrosferositler, akantositik sferositler, mantar şekilli eritrositler (4,14)

Hastaların çoğunda anemi kompanse durumdadır, Hb 9-12 gr/dl'dir. Retikülosit sayısı artmıştır ve genellikle %3-15 arasındadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) normaldir fakat çok ağır olgularda hafif düşük olabilir. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) hastaların yaklaşık %50'sinde yüksektir (%35-38). Coombs testi negatiftir (3,34,35). Eritrosit hemolizi sonucunda indirekt bilirübin ve LDH genellikle artmıştır (36).

Sferositik eritrositlerde normal eritrositlerde görülen diskoid şekil bozulmuş ve yüzey volüm oranı azalmıştır. Ozmotik frajilite testi (OFT) bu şekil bozukluğu ile ilişkilidir. Eritrositlerde ozmotik direncin azalması ozmotik frajilitenin artması şeklinde ifade edilir. Test, eritrositlerin giderek yoğunluk yüzdesi azaltılan hipotonik tuzlu su ortamında tutulması ve her yoğunlukta hemoliz oranının belirlenmesi şeklindedir. Normal eritrositler buna şişerek yanıt verebilirken sferositler azalmış yüzey-hacim oranından dolayı yüksek tuz konsantrasyonunda yani daha erken dönemde parçalanırlar. Sferositlerdeki dayanıksızlığın eritrosit membranındaki Na^+ ve K^+ iyonları ile ilgili olduğu ortaya koyulmuştur. Na^+ ve K^+ geçirgenliğinin artması sonucu Na^+-K^+ ATPaz pompası sürekli olarak yüksek bir hızda çalışmaya devam eder ve hücrelerin glukoz ihtiyacı artar. ATP bağımlı Na^+-K^+ pompası bozularak eritrositlere Na^+ ve su girişi artar. Sonuçta eritrositler lizise uğrar. Hastaların yaklaşık %25'inde taze kanda test normal bulunabilir. Eritrositler 24 saat süreyle 37°C de inkübe edildiklerinde zar daha geçirgen ve dengesiz hale gelir, yüzeyini daha kolay

kaybeder. Böylece sferositler hemolize uğrar. Bu nedenle inkübasyonlu OFT tanıda standart test olmuştur ama duyarlılığı zayıftır (8,37,38). Hastaların %10-20'sinde normal bulunabilir bu sebeble OFT'nin normal olması tanıyı ekarte ettirmez (39). Ozmotik fragilite testi yeni transfüzyon yapılmış hastalarda, az sayıda sferositi olanlarda ve akut hemoliz olan olgularda güvenilir değildir. Demir eksikliğinde, obstrüktif sarılık varlığında ve aplastik krizden çıkış döneminde de normal olabilir (40). Otohemoliz testi, hipertonic kriyohemoliz testi, asidifiye gliserol testi, ozmotik gradient ektasitometri ve eozin 5-maleinimide (EMA) bağlama testi sık kullanılmayan diğer testlerdir (41).

Hereditör sferositoz, hereditör piropoikilositoz ve hereditör eliptositozda eritrosit zarı proteinleri sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) yöntemleri ile incelenebilmektedir (21). Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi yöntemi, jelde elde edilen bantların dansitometrik eğrilerinin çizdirilmesi ve böylece zar proteinlerinin miktarının ölçülmesi esasına dayanır.

Ülkemizde 50 HS tanılı hastada yapılan bir çalışmada 21 (%42) hastada eksik olan eritrosit zar proteinini tespit edilmiş, bunların 11'inde (%22) spektrin, 4'ünde (%8) ankrin, 4'ünde (%8) protein 4.2, birinde (%2) protein 4.2 ve spektrin, birinde de (%2) spektrin ve ankrin eksikliği saptanmıştır (23).

2.8. Tanı

Hereditör sferositoz tanısı; klinik bulgular, periferik yaymada sferositoz varlığı, ailede hemolitik anemi öyküsünün bulunması ve artmış OFT varlığı ile konur (3). HS'li hastalarda spektrin, protein 3, ankrin ve protein 4.1 gibi eritrosit membran proteinleri eksik olduğundan bu proteinlerin kantitatif eksikliğini göstermek en doğru diagnostik testtir (8).

Yenidoğan dönemi hastalığın tanısındaki en zor dönemdir çünkü bu dönemde splenomegali belirgin değildir, retikülositoz değişkendir, eritrositler ozmotik olarak dirençlidirler. Aile öyküsü ve gerektiğinde membran proteinlerinin araştırılması tanıda yardımcı olur (8).

2.9. Ayırıcı Tanı

ABO uygunsuzluğu, klostridial sepsis, otoimmün hemolitik anemi, ağır yanıklar, yılan, örümcek ve arı sokmalarında gelişen reaksiyonlarda sferositik hemolitik anemi görülebilir. Obstrüktif sarılıklar, vitamin B12, folik asit ve demir eksikliği, beta talasemi taşıyıcılığı ve hemoglobin SC hastalığında eritrositlerin yüzey hacim oranı arttığı için sferositoz ile ayırıcı tanı gerekir (3,33).

2.10. Tedavi

Hereditör sferositoz tanılı hastalarda dalağın çıkarılmasının hemolizi azalttığı, eritrosit ömründe belirgin uzama sağlayarak anemiyi azalttığı bilinmektedir. Splenektomi endikasyonları; ağır HS, büyüme gelişme geriliği, kemik değişikliği, transfüzyon bağımlılığı olarak belirlenir (3). Dalağın çıkarılması sonrası sarılık, anemi ve retikülositoz hızla kaybolur; ancak eritrosit morfolojisindeki değişiklikler ve OFT'deki bozukluk ise devam eder (3,41). Kronik anemiye bağlı olan büyüme gelişme geriliği zamanla düzelir (8). Nadiren dalağın çıkarılmasına rağmen hastalık kontrol altına alınamaz. Bu gibi durumlarda aksesuar dalak varlığı, piruvat kinaz eksikliği gibi eşlik eden bir başka eritrosit patolojisi akla gelmelidir. Splenektomi sonrası klinik düzelme sağlanamayan hastaların %15-40'ında aksesuar dalak tespit edilmiştir (3,4). Dalağın çıkarılması sonrası özellikle küçük çocuklarda sepsis riski yüksektir. Sepsis riskini azaltmak amacıyla dalağın çıkarılmasının 5-6 yaş sonrasında yapılması önerilir. Çok ağır olgularda dalağın çıkarılma yaşı daha erkene de çekilebilir (42). Splenektomi öncesinde bütün çocuklara polivalan pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza tip B aşılarının yapılması ve bu hastaların penisilin profilaksisine alınması önerilir (41,42). Splenektomi yapılma şekillerinde son yıllarda değişik yaklaşımlar gelişmektedir. Parsiyel splenektomi belli bir miktarda dalağın yerinde bırakılması esasına dayanır. Burada amaç dalak işlevlerinin devamını sağlayarak hemolizi en düşük düzeyde tutmaktır. Laparoskopik splenektomi ise postoperatif takip süresinin kısaldığı, maliyetin azaldığı, ameliyat skarının küçük, yara iyileşmesinin hızlı olduğu bir yöntemdir (43).

Safra kesesi çıkarılan olgularda kolon karsinomunun daha sık olması sebebiyle splenektomi ve kolesistektominin aynı seansta yapılması yerine dalağın çıkarılması ve birlikte sadece taşların çıkarılmasını öneren yazarlar da vardır. (44).

Splenektominin erken dönem komplikasyonları ameliyat yeri enfeksiyonu, kanama ve pankreatittir. Uzun dönemde ise en önemli komplikasyon kapsüllü bakterilerle gelişen enfeksiyonlardır (3,8). Genel olarak splenektomi sonrası sepsis gelişimi en fazla ilk yıllarda saptandığından antibiyotik profilaksisini ilk 2-3 yıl önerenler çoğunluktadır. Ancak bazı yazarlar giderek artan penisilin direnci ve yaşla birlikte sepsis riskinin azalmadığını savunarak yaşam boyu antibiyotik koruması önermektedir. Antibiyotik profilaksisi almasına ve aşı yapılmasına rağmen sepsis gelişen olgular da vardır. Splenektomi sonrası pnömokok menenjit ve sepsis sıklığının 284 kat, genel sepsis sıklığının ise 60-100 kat fazla olduğu bilinmektedir. HS nedeniyle splenektomi yapılmış 850 hastayı kapsayan bir çalışmada, sepsis 30 hastada (%3,5) saptanmıştır ve bunların 19'sü (%2,2) kaybedilmiştir (7,45).

Splenektomi sonrasında normalde dalakta biriken trombositlerin periferik kana dökülmesi ve hipersplenizme sekonder olarak gelişen kemik iliğinde megakaryositer serinin artması sonucunda saptanan trombositoz çoğunlukla geçicidir (8). Splenektomi sonrasında trombositoya bağlı tromboz sadece beta talasemi intermedia, miyeloproliferatif hastalık ve stomatositoz olgularında saptanmıştır (3).

Transfüzyon gereksinimi; ağır anemi; Hb < 8 g/dl, aplastik kriz, büyüme geriliği ve anemiye sekonder efor kapasitesinde azalma olarak belirlenir (7).

Hereditör sferositoz hastalarında oluşabilecek megaloblastik krizleri önlemek amacıyla günlük 1 mg folik asit önerilir. Hafif hereditör sferositozlu hastalarda yerine koyma tedavisinin gerekliliği tartışmalı iken, orta ve ağır HS'li hastalarda beş yaş altında 1-5 mg/gün ve beş yaş üzerinde 5 mg/gün folik asit tedavisi önerilmektedir (3,41).

2.11. İzlem

Hastalarda klinik olarak şikayet yoksa, orta ve hafif HS'li hastalar da yılda bir veya iki kez kontrol yeterlidir, ağır olgular ise daha sık kontrole çağrılmalıdır. Özellikle beş yaş üzerindeki hastalara, klinik yakınmaları olmasa da safra taşı oluşumu açısından 3-5 yılda bir abdominal ultrasonografi yapılmalıdır. Folik asit tedavisi almayan olgularda yılda bir kez folik asit düzeyi bakılmalıdır. Kronik hemolize bağlı bağırsaktan demir emilimi arttığı için yıllık olarak demir durumu incelenmelidir (7,21).

3.MATERYAL VE METOD

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bölümünde Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında Herediter Sferositoz tanısıyla takip edilen 18 yaş altı 110 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. HS tanısı öykü, fizik muayene, OFT ve laboratuvar verileri ile diğer nedenler ekarte edilerek konulmuştu. Dosyalarında yeterli kayıt ve verileri olan 65 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, başvuru tarihi, tanı tarihi, anne-baba arasında akrabalık durumu, aile öyküsü, yenidoğan döneminde fototerapi alıp almadığı, eritrosit transfüzyonu yapılıp yapılmadığı kaydedildi. Başvuru şikayetleri ve başvurudaki fizik muayene bulguları araştırıldı.

Başvuru sırasında yapılan testlerden; tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit değeri, vitamin B12, folik asit, ferritin düzeyi, direkt-indirekt coombs testi, OFT sonuçları, abdominal ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi.

Hastaların takiplerinde eritrosit transfüzyon ihtiyacı olup olmadığı, oldu ise tranfüzyon sıklığı ve ilk transfüzyon yaşı, şelatör alıp almadığı kaydedildi. Folik asit profilaksisi alıp almadıkları araştırıldı. Hastaların splenektomi durumu, splenektomi yapıldı ise; splenektomi yaşı, tipi, splenektomi sonrası penisilin profilaksi alıp almadığı kaydedildi.

Hastalar takipleri sırasındaki ortalama Hb, bilirübin, retikülosit değerlerine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı. Hafif HS grubuna Hb değeri 11.5-15 g/dl arasında, retikülosit değeri % 3-6 arasında ve total bilirubin değeri 1-2 mg/dl arasında olan olgular dahil edildi. Orta HS grubuna Hb değeri 8-11.4 gr/dl arasında, retikülosit değeri % 6-10 arasında ve total bilirubin değeri 2-2,5 mg/dl arasında olanlar dahil edildi. Ağır HS grubuna ise Hb değeri 6-7.9 gr/dl arası, retikülosit değeri %10 ve üzeri ve total bilirubin değeri 2,5 mg/dl üstünde olanlar dahil edildi (3).

Hastaların takibinde safra taşı oluşumu, aplastik-hipoplastik kriz, bacak ülseri, büyüme geriliği, ekstramedüller hematopoez komplikasyon olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz: Nitel tüm değişkenler için ortalama, standart deviasyon, minumum ve maksimum değerleri tanımlayıcı olarak verildi. Korelasyon alışmaları için Pearson chi-square testi kullanıldı. Ortalama Hb, RET, Hb/MCHC ve Hb/RDW ile klinik sınıflama arasındaki ilişki için one way anova testi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı farklılığı ifade ediyordu. Analizler için Windows SPSS 18 programı kullanıldı.

EPK Kurul Onayı: Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Eğitim Planlama ve Kordinasyon Kurulu'nun 158 numaralı kararı ile çalışmamızın yapılmasında sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmamızda Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji bölümünde Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında HS tanısıyla izlenen 65 olgu incelendi.

Çalışmaya alınan 65 hastanın 31'i erkek (%47,7) 34'ü kızdı (%52,3). Kız/erkek oranı 1.09 idi. Hastaların tanı anındaki yaşları 15 gün ile 17 yıl arasında değişmekte olup tanı yaşı ortalaması $4,3\pm4,4$ yıl, ortanca 4 yıl idi. Onüç hasta (%20) yenidoğan döneminde tanı almıştı. Kızların tanı yaşı ortalaması $4,1\pm4,3$ yıl, erkeklerin $4,6\pm4,7$ yıl idi. Hastalarımızın demografik verileri tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Herediter sferositoz tanılı hastalarımızın demografik verileri

Cinsiyet	Sayı	Yaş (ort $\pm$ SD)	Yaş dağılımı
Kız	34	$4,1\pm4,3$ yaş	15 gün-17 yaş
Erkek	31	$4,6\pm4,7$ yaş	15 gün- 16 yaş
Toplam	65	$4,3\pm4,4$ yaş	15 gün-17 yaş

Altmış beş hastanın beşinin (%7,7) anne-babası arasında akraba evliliği vardı. Hastaların 47'sinde (%72,3) aile öyküsü pozitif saptandı, bunların 45'inde (%95,7) hastalık birinci derece akrabada idi. Hastaların 32'sinde (%49,2) yenidoğan döneminde fototerapi öyküsü vardı. 65 hastanın 12'si (%18,5) yenidoğan döneminde eritrosit transfüzyonu almış idi.

Hastalarımız HS'ye eşlik eden ek hastalık açısından tarandığında; yedisinde (%10,8) B₁₂ vitamin eksikliği, ikisinde (%3,1) serebral palsi, ikisinde (%3,1) beta talasemi taşıyıcılığı, birer hastamızda da astım, Wilms tümörü, ganglionörom saptandı. Serebral palsi tanısı olan olguların ikisinde yenidoğan döneminde sarılık ve fototerapi alma öyküsü vardı.

Kırk sekiz (%73,8) hasta sarılık, 34 (%52,3) hasta solukluk, 20 (%30,8) hasta halsizlik, 19 (%29,2) hasta ailede hastalık olması, 1 (%1,5) hasta ise karında şişlik şikayeti ile başvurmuştu (Tablo 4.2).

Hastaların başvuru sırasında yapılan muayenesinde 54 (%83,1) hastada ikter saptandı. Hastaların 46'sında (%70,8) dalak palpabl bulundu. Splenomegali boyutu ön aksiller hatta ölçüldü ve ortancası 3 cm, ÇDA (çeyrek değer aralığı) 2-4 cm idi. Hastaların 26'sında (%40) hepatomegali saptandı. Hastalarımızın başvuru şikayetleri ve başvuru sırasındaki muayene bulguları tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri

Başvuru şikayeti	n	(%)
Sarılık	48	73,8
Solukluk	34	52,3
Halsizlik	20	30,8
Ailede hastalık olması	19	29,2
Karın şişliği	1	1,5
Başvuru fizik muayene bulgusu	n	(%)
İkter	54	83,1
Splenomegali	46	70,8
Hepatomegali	26	40,0

Hastalarımızın başvuru sırasındaki Hb değerleri 3-15,1 gr/dl arasında değişmekte olup ortalama başvuru Hb değeri $8,9 \pm 2,30$ gr/dl idi. MCV değeri 66-114 fL arasında idi, ortalama değer $81,1 \pm 7,81$ fL idi. Tanı sırasındaki MCHC değerleri 31 ile 38,2 gr/dl arasında ve ortalama MCHC değeri $35,6 \pm 1,36$ gr/dl idi. Ortalama Hb/MCHC değeri $0,25 \pm 0,06$ bulundu. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) değeri % 15 ile 33 arasında ve ortalama RDW değeri $21,4 \pm 4,67$ idi. Ortalama Hb/RDW değeri $0,44 \pm 0,16$ idi. Hastalarımızın retikülosit değerleri %0,5 ile 33 arasında, ortalama retikülosit değeri $10,52 \pm 6,5$ idi.

Altmış beş hastanın 54'ünün (%83,1) periferik yaymasında sferositler görülmüş, 11'inde (%16,9) sferosit görülmemiştir.

Ortalama vitamin B₁₂ düzeyi 312 pg/ml, ortalama folik asit düzeyi 15,4 ng/ml, ortanca ferritin düzeyi 217 ng/ml (ÇDA 44-207) olarak saptandı. Laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri 374 ile 1900 U/L arasında idi ve ortalama LDH değeri 738 ± 326 U/L idi. Total bilirübin (TB) değerleri 0,61 ile 16.68 mg/dl arasında idi,

ortalama TB değeri $4,12 \pm 3,7$ mg/dl idi. Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri tablo 4.3’de görülmektedir.

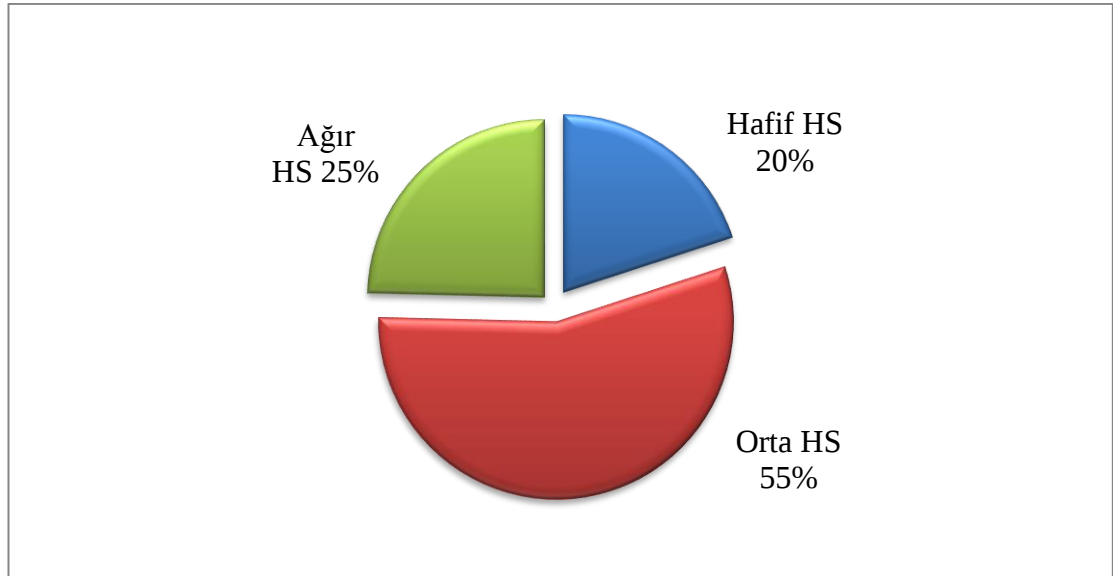
Tablo 4.3. Hastalarımızın başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri

	Ortalama $\pm$ SD	Min-max
Hb (gr/dl)	$8,9 \pm 2,30$	3-15,1
MCV (fL)	$81,1 \pm 7,81$	66-114
MCHC (gr/dl)	$35,6 \pm 1,36$	31-38,2
RDW (%)	$21,4 \pm 4,67$	15-33,3
RET (%)	$10,52 \pm 6,5$	0,5-33
LDH (U/L)	738 ± 326	374-1900
TB (mg/dl)	$4,12 \pm 3,7$	0,61-16,68

Altmış beş hastanın 58’inde Coombs testi bakılmış ve tümü negatif bulunmuştu. Hastalarımızın tamamının OFT’si artmış olarak bulundu.

Hastalara başvuru anında yapılan abdominal USG’de 13 (%20) hastada safra kesesinde taş tespit edildi. Yapılan ilk USG’de hastaların 48’inde (%73,8) dalak boyutu artmış olarak yorumlandı.

Hastalar laboratuvar verilerine göre sınıflandırıldığında 13’ü (%20) hafif HS, 36’sı (%55,4) orta HS, 16’sı (%24,6) ise ağır HS olarak değerlendirildi. Hastaların sınıflandırılması şekil 4.1’de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Hastaların sınıflandırılması

Hafif HS olarak sınıflandırılan 13 hastanın ortalama tanı yaşı 6 yıl, ortalama Hb değeri $11,07 \pm 2,41$ gr/dl, ortalama MCHC değeri $36,12 \pm 0,77$ gr/dl, ortalama Hb/MCHC değeri $0,30 \pm 0,06$, ortalama Hb/RDW değeri $0,58 \pm 0,19$, ortalama retikülosit değeri $\% 5,94 \pm 2,83$, ortalama TB değeri $2,59 \pm 1,60$ mg/dl idi.

Orta HS olarak sınıflandırılan 36 hastanın ortalama tanı yaşı 5 yıl, ortalama Hb değeri $8,86 \pm 1,94$ gr/dl, ortalama MCHC değeri $35,74 \pm 1,23$ gr/dl, ortalama Hb/MCHC değeri $0,24 \pm 0,53$, ortalama Hb/RDW değeri $0,43 \pm 0,12$, ortalama retikülosit değeri $\% 11,3 \pm 5,56$, ortalama TB değeri $3,94 \pm 3,51$ mg/dl idi.

Ağır HS olarak sınıflandırılan 16 hastanın ortalama tanı yaşı 1,5 yıl, ortalama Hb değeri $7,55 \pm 1,78$ gr/dl, ortalama MCHC değeri $35,11 \pm 1,83$ gr/dl, ortalama Hb/MCHC değeri $0,21 \pm 0,50$, ortalama Hb/RDW değeri $0,35 \pm 0,15$, ortalama retikülosit değeri $\% 12,37 \pm 8,85$, ortalama TB değeri $5,78 \pm 5,01$ mg/dl idi. Sınıflandırılmaya göre hastaların ortalama Hb, MCHC, RET, TB değerleri tablo 4.4’de görülmektedir.

Tablo 4.4. Sınıflamaya göre hastaların laboratuvar değerleri

	Hb (gr/dl)	MCHC (gr/dl)	RET (%)	TB (mg/dl)
	Ortalama.±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD
Hafif HS	$11,07 \pm 2,41^{a,b}$	$36,12 \pm 0,77$	$5,94 \pm 2,83^{a,b}$	$2,59 \pm 1,6$
Orta HS	$8,86 \pm 1,94^a$	$35,74 \pm 1,23$	$11,3 \pm 5,56^a$	$3,94 \pm 3,51$
Ağır HS	$7,55 \pm 1,78^b$	$35,11 \pm 1,83$	$12,37 \pm 8,85^b$	$5,78 \pm 5,01$

*a=hafif-orta HS $p < 0,05$

*b=hafif-ağır HS $p < 0,05$

Gruplar arası diğer parametreler $p > 0,05$

Hastaların sınıflaması ile ortalama Hb değeri arasında; hafif HS’li hastalar ile orta HS’li hastalar ($p=0,003$) ve ağır HS’li hastalar arasında ($p=0,001$) anlamlı fark saptandı. Ancak orta HS’li hastalar ile ağır HS’li hastalar arasında ortalama Hb değeri ile sınıflama arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,102$).

Aynı şekilde sınıflama ile ortalama RET değeri arasında; hafif HS’li hastalar ile orta HS’li hastalar arasında ($p=0,026$) ve hafif HS’li hastalar ile ağır HS’li hastalar arasında ($p=0,021$) anlamlı fark saptandı. Ancak orta HS’li hastalar ile ağır HS’li hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=1$).

Hb/MCHC değeri hafif HS'li hastalarda $0,30\pm0,66$, orta HS'li hastalarda $0,24\pm0,53$ ve ağır HS'li hastalarda $0,21\pm0,50$ idi. Hb/MCHC oranı ile sınıflama arasındaki ilişki hafif HS'li hastalar ile orta ve ağır HS'li hastalar arasında anlamlı bulundu ve p değeri sırası ile $p=0,006$ ve $p=0,001$ idi. Ancak Hb/MCHC oranı ile hastaların sınıflanması arasındaki ilişki yönünden orta HS'li hastalar ile ağır HS'li hastalar arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,167$).

Hb/RDW oranı da hafif HS'li hastalarda $0,58\pm0,19$, orta HS'li hastalarda $0,43\pm0,12$ ve ağır HS'li hastalarda ise $0,35\pm0,15$ idi. Hb/RDW oranı ile sınıflama arasındaki ilişki hafif HS'li hastalar ile orta ve ağır HS'li hastalar arasında anlamlı bulundu ve p değerleri sırası ile $p=0,009$ ve $p=0,001$ idi. Bununla birlikte orta HS'li hastalar ile ağır HS'li hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,274$).

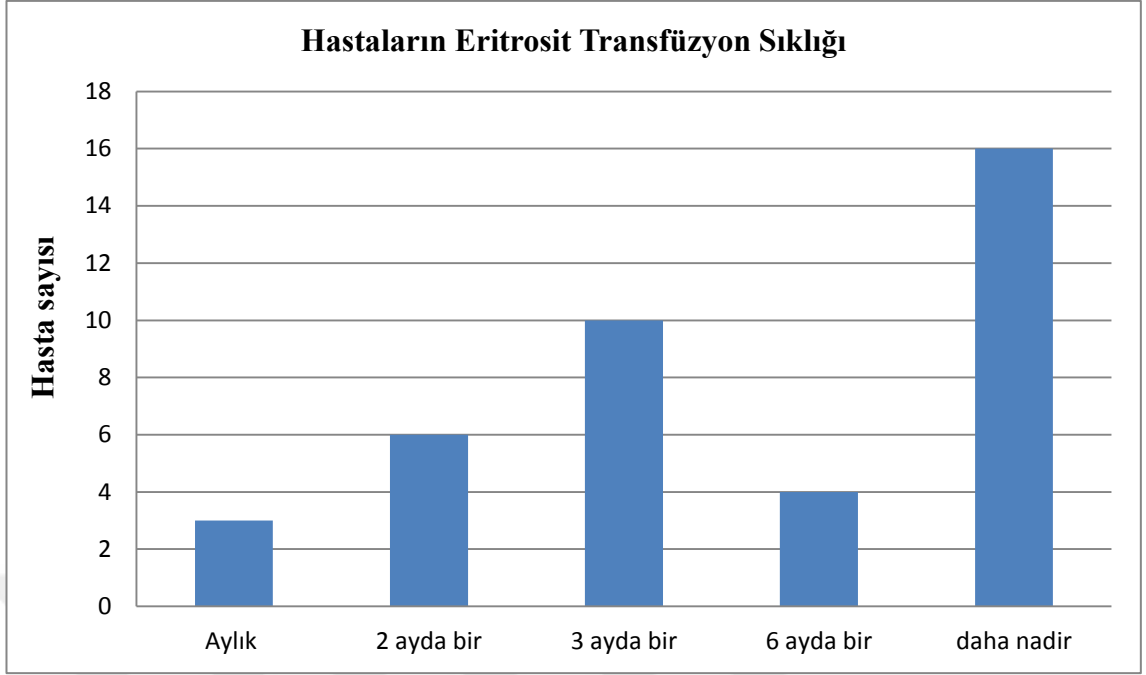
Hastaların takibinde 9 (%13,8) hastada aplastik kriz gelişti. Aplastik kriz gelişen hastaların 7'sinde (%77,8) Parvovirüs B19 IgM pozitif olarak saptandı, 2 hastada sebep bulunamadı.

Altmış beş hastanın tamamı profilaktik olarak folik asit kullanmıştı. Hiçbir hastada megaloblastik kriz görülmedi.

Altmış beş hastanın 20'sinde (%30,8) safra kesesinde taş saptandı. Bu 20 hastanın 13'ünde tanı anında safra taşı saptanmıştı, yedi hastanın ise takiplerinde safra taşı tespit edildi. Safra taşı saptanan 20 hastanın 6'sı hafif HS, 10'u orta HS ve geri kalan 4'ünde ağır HS grubunda idi. Safra taşı oluşumu ile sınıflama arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,251$). Aynı şekilde safra taşı oluşumu ile eritrosit transfüzyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,346$).

Hastalardan 43'ünün takibindeki boy ve kilo verilerine ulaşılabilirdi. Bu hastalardan 4'ünde boy ve kilo persentili <3 idi, 2'si serebral palsisi olan hastalarımızdı. Dört hastanın 2'si ağır HS grubunda birer hasta da orta ve hafif HS grubunda idi. 39 hastada büyüme geriliği saptanmadı.

Hastaların 39'unun (%60) en az 1 kez eritrosit transfüzyon alma öyküsü vardı. 3 hasta ayda bir, 6 hasta 2 ayda bir, 10 hasta 3 ayda bir, 4 hasta 6 ayda bir, 16 hasta ise daha az sıklıkta eritrosit transfüzyonu almıştı (şekil 4.2). İlk eritrosit transfüzyon alma yaşı ortancası 24 ay (ÇDA 2-72 ay) idi. Eritrosit transfüzyon sıklığı ile sınıflama arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,210$).



Şekil 4.2.Hastaların eritrosit transfüzyon sıklığı

Hastaların 13'üne (%20) splenektomi, 12'sine (%18,5) kolesistektomi yapılmıştı. Yedi hastada splenektomi ve kolesistektomi aynı anda yapılmıştı. Splenektomi yaşı ortancası 8,3 yaş (ÇDA 6-12,5 yaş) idi. En küçük splenektomi yaşı 5 yaş idi. Splenektomi yapılan 13 hastanın 11'ine laparoskopik splenektomi, 2'sine laparotomik splenektomi yapılmıştı. 7 hastanın splenektomi materyalinin patoloji sonucu kırmızı pulpada genişleme olarak sonuçlandı, 6 hastanın patoloji sonucuna ulaşamadı. Splenektomi yapılan tüm hastalara öncesinde kapsüllü bakterilerden korunmak amacı ile aşıları yapılmıştı. Splenektomi sonrası tüm hastalar penisilin profilaksisine alınmıştı, hiçbir hastamız şelasyon tedavisi almamıştı. Hiçbir hastada splenektomi sonrası sepsis veya tromboz gibi komplikasyonlar görülmemişti.

5.TARTIŞMA

Hereditör sferositoz beyaz ırkta en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir (2,3). Tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülebilmektedir. Ancak Güneydoğu Asya’da daha nadir olduğu düşünülmektedir (33). Ülkemizde de sık görülmekle birlikte sıklığı hakkında geniş veriler henüz elde edilememiştir.

Temel bozukluk eritrosit zarında olup sferositik eritrositlerde yüzey kaybı vardır. Eritrosit zarında yer alan proteinlerden ankirin, spektrin, bant 3 veya protein 4,2’deki eksiklik veya fonksiyon bozukluğu sonucunda eritrositlerde hacim yüzey ilişkisi bozulur, gerilmeye dayanıksız hale gelir ve deformabilite yeteneğini kaybeder. Deforme olamayan eritrositlerin dalakta tutularak yıkılması sonucu hemoliz ortaya çıkar (4,5).

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda eritrosit membran protein eksikliklerinin farklı olduğu görülmüştür. İtalya’da 87 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %43,2’sinde izole spektrin eksikliği tespit edilmiştir. Kore’de yapılan bir çalışmada en sık izole ankirin eksikliği, Japonya’da ise en sık protein 4.2 eksikliği bildirilmiştir (23,46,47). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalarda en sık %22 ile izole spektrin eksikliği saptanmıştır (23). Ancak ülkemizde eritrosit membran proteinlerine rutin incelemelerde bakılmadığından çalışmamızda hastalarımızdaki eritrosit membran proteinlerindeki eksiklik değerlendirilememiştir.

Hereditör sferositozun genetik geçişi hastaların yaklaşık % 75’inde otozomal dominant, geri kalan % 25’inde ise otozomal resesif ya da yeni mutasyonlar sonucudur. Homozigot dominant HS çok nadirdir (33,48). Her iki cinsiyette de eşit oranlarda görülebilir (33). Çalışmamızda da hastalarımızın cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve cinsiyet oranı literatür ile uyumlu bulundu.

Yapılan çalışmalarda HS tanılı hastaların yaklaşık % 75’inde aile öyküsü pozitif saptanmıştır (33). Bizim hastalarımızın %72,3’ünde aile öyküsü pozitif saptandı ve literatüre uygun bulundu. Bunların 45’inde birinci derece akrabada hastalık vardı. Ülkemizde akraba evliliğinin sık olmasına karşın bizim hastalarımızın sadece 5’inde akraba evliliği vardı. Çalışmamızda akraba evliliğinin az bulunması ve

45 hastanın birinci derece akrabasında hastalık saptanması bizim hastalarımızda da dominant kalıtımın daha sık olduğunu düşündürmektedir.

Hastalar sıklıkla çocukluk ve genç erişkin dönemde tanı almakla beraber herhangi bir yaşta da tanı konulabilir (3). Bizim hastalarımızın tanı anındaki yaşları 15 gün ile 17 yaş arasında değişmekte olup tanı yaşı ortalaması $4,3 \pm 4,4$ yıl idi. Hafif HS ve orta HS olarak sınıflandırılan hastaların ortalama tanı yaşları 5- 6 yaş iken, ağır HS'li hastaların tanı yaşı ortalaması 1,5 yaş idi. Ağır HS olarak sınıflandırılan hastaların tanı yaşı daha küçük bulundu.

Hereditör sferositoz, yenidoğan döneminde karaciğer konjugasyon kapasitesi az olduğundan kan değişimine neden olabilecek sarılığa yol açabilir. HS'li yenidoğanlar bu dönemde kan transfüzyonuna ihtiyaç duyabilirler (42). Bizim hastalarımızın yaklaşık yarısında yenidoğan döneminde fototerapi almasını gerektirecek düzeyde sarılık mevcuttu. Yüzde 18,5 olgu ise yenidoğan döneminde eritrosit transfüzyonu alma ihtiyacı göstermişti. Exchange transfüzyon ihtiyacı olan hastamız ise mevcut değildi. Das ve ark. (49) 82 HS'li hastanın 25'inde (% 30.5) yenidoğan sarılığı saptandığı, bunlardan birine exchange transfüzyon yapıldığını bildirilmişlerdir.

Hereditör sferositozlu olgularda klinik, hiçbir bulgu vermeyen taşıyıcılıktan ağır hemolizin neden olduğu sarılık, solukluk, hatta ağır anemiye bağlı kalp yetmezliğine kadar değişebilir. Çocukluk çağında en sık görülen bulgu anemidir (%50), bunu dalak büyüklüğü ve sarılık takip eder (3,7). Hastalarda Hb düzeyi normal olabildiği gibi hafif, orta, ağır düzeyde anemi de gelişebilir (7). Hastalarımızda en sık saptanan başvuru şikayeti % 73,8 ile sarılık idi. Solukluk % 52,3'ünde, halsizlik % 30,8'inde, ailede hastalık olması %29,2'sinde başvuru şikayeti idi. Hastalarımızın ortalama başvuru Hb değeri $8,9 \pm 2,3$ gr/dl olarak bulundu. Hereditör sferositozlu hastaların çoğunda değişik oranlarda dalak büyüklüğü bulunur. Dalak büyüklüğü süt çocuklarının %50'sinde, büyük çocukların ve erişkinlerin %75-95'inde vardır (19,21). Dalak büyüklüğü genellikle kot altı 2-6 cm arasında olmakla birlikte 6 cm'den büyük de olabilir (22). Oliveira ve ark.larının (50) çalışmasında 63 HS'li hastanın %69,8'inde splenomegali saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %70,8'inde dalak palpe ediliyordu ve dalak boyutu ortancası 3 cm (ÇDA 2-4 cm) idi.

Hereditör sferositoz Hb, bilirubin ve retikülosit değerlerine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır. Ancak bazı hastalar bir kategoride hafif HS’de iken diğer kategoride orta veya ağır HS grubunda olabilir. Bu sebeple bu sınıflandırmalara transfüzyon sıklığı ve splenektomi ihtiyacı da eklenebilmektedir (33). İtalya’ da 468 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %72’si hafif HS, %21’i orta HS, %7’si ağır HS olarak sınıflandırılmıştır (51). Brezilya’da yapılan 63 hastayı kapsayan bir çalışmada ise hastaların %26’sı hafif, %54’ü orta, %20’si ağır HS olarak sınıflandırılmıştır (50). Ülkemizde 97 hastada yapılan bir çalışmada olguların %20,6’sı hafif HS, %49,5’i orta HS, %19,6’sı ağır HS, % 10,3 olgu ise HS taşıyıcısı olarak bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da %20 hasta hafif HS, %55,4 hasta orta HS, %24,6 hasta ağır HS olarak sınıflandırıldı. Bizim çalışmamızda ağır HS olgularının görece fazla olmasının sebebi; ağır HS’li hastaların takiplerine daha sık ve düzenli gelirken, hafif HS’li hastaların mahalindeki sağlık kuruluşlarında tetkik ve tedavi edilmesine ve hastaların tetkikler alınırken klinik durumu hakkında yeterli bilgi olunmamasına bağlanabilir. Basit bir viral enfeksiyon bile HS’li hastalarda ciddi anemiye neden olabileceğinden ideal olanı hastaların klinik olarak stabil oldukları dönemde sınıflandırılmalarıdır.

Hereditör sferositoz olgularının laboratuvar verileri değerlendirildiğinde olgulardaki belirgin bulgu periferik kan yaymasında sferositlerin görülmesidir. Fakat olguların %20-25’inde yayma tamamen normal de olabilir (15). Kronik hemolize bağlı olarak retikülosit sayısı artmıştır. MCHC eritrosit hacminin azalmasına bağlı olarak hastaların %50-75’inde yüksektir. Coombs testi negatiftir, OFT artmış olarak bulunur (33). Hastalarımızın tamamında OFT artmış olarak bulunurken, %83,1’inin periferik yaymasında sferositler görülmüştü. Hastalarımızın ortalama retikülosit değeri % 10,52±6,5 ve ortalama MCHC değeri 35,6±1,36 gr/dl idi. Rocha ve ark.larının (51) 82 HS’li hasta ve 26 kontrol grubundan oluşan çalışmasında Hb/MCHC ve Hb/RDW oranının hereditör sferositozlu hastalarda azaldığı ve bu azalmanın klinik sınıflama ile korele olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Hb/MCHC oranı hafif HS’li hastalarda 0,30±0,66, orta HS’li hastalarda 0,24±0,53 ve ağır HS’li hastalarda 0,21±0,50 bulundu. Hb/MCHC oranı ile sınıflama arasında hafif HS ile orta ve ağır HS anlamlı fark saptandı ve p değerleri sırası ile 0,006 ve 0,001 idi. Ancak orta ve ağır HS’li hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı

($p=0,167$). Aynı şekilde Hb/RDW oranı da hafif HS'li hastalarda $0,58\pm0,19$, orta HS'li hastalarda $0,43\pm0,12$ ve ağır HS'li hastalarda ise $0,35\pm0,15$ idi. Hb/RDW oranı ile sınıflama arasında hafif HS ile orta ve ağır HS anlamlı fark saptandı. Ancak orta ve ağır HS'li hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. HS tanılı 112 HS'li hasta ve 112 sağlıklı çocuğun MCHC ve RDW değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, MCHC ve RDW değerlerinin HS'li hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte yüksek MCHC'nun (>35.4 gr/dl) HS olma ihtimalini 14 kat, yüksek RDW ($\% >14$) değerinin ise HS olma ihtimalini 28 kat artırdığı gösterilmiştir ve HS olduğu düşünülen olgularda tarama testi olarak MCHC ve RDW değerlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir (52). Bizim hastalarımızın tümünde RDW değeri $\% 15$ ve üzerinde idi ve ortalama RDW değeri $\% 21,4\pm4,67$ idi.

Hereditör sferositozda en sık görülen komplikasyon kronik hemolize bağlı olarak gelişen safra kesesi taşlarıdır. Taşlar infantlarda bile görülebilmekle birlikte sıklıkla 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Safra kesesi taşı görülme sıklığı $\%21$ ile $\%63$ gibi çok farklı oranlarda bildirilmiştir (21,23). HS'de safra kesesinde taş oluşumu, İtalya'da yapılan bir çalışmada $\%17$ oranında, Brezilya'da yapılan bir çalışmada $\%27$ oranında, Hindistan'da yapılan bir çalışmada da $\%26$ oranında saptanmıştır (49,50,53). Bizim çalışmamızda 13 hastada tanı anında, 7 hastada da takip sırasında olmak üzere toplam $\%30,8$ hastada safra kesesinde taş tespit edildi ve literatür ile uyumlu bulundu. Safra taşı saptanan hastaların 6'sı hafif HS, 10'u orta HS ve 4'ü ağır HS grubunda idi. Safra taşı oluşumu ile hastaların sınıflanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,251$). Aynı şekilde safra taşı oluşumu ile eritrosit transfüzyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,346$).

Viral infeksiyonların kemik iliğini baskılaması sonucu gelişen aplastik kriz de hereditör sferositozda görülen komplikasyonlardandır. En sık görülen etken parvovirüs B19'dur (29,30). Çalışmamızda 9 hastada aplastik kriz gelişti, bunların 7'sinde Parvovirüs B19 IgM pozitif olarak saptandı.

Kronik anemiye sekonder büyüme geriliği HS'de görülen bir diğer komplikasyondur (8). Ancak sıklığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 65 hastanın 43'ünün izleminde boy ve kilo verilerine ulaşılabildi, bu 43 hastanın 4'ünde büyüme geriliği saptandı. Bu hastaların 2'si ağır HS, birer hasta da orta ve hafif HS grubunda idi.

Herediter sferositozun bir diğer komplikasyonu olan kronik bacak ülseri, sferositoza bağlı kapiller dolaşım bozukluğu, sferositlerden oksijen salınımının azalması ve yetersiz kanlanan cildin anoksiye ve travmaya açık olması sebebiyle oluşur, çocuklarda nadir görülür (54). Bizim hastalarımızın hiçbirinde bacak ülseri görülmedi buda hastaların izlem süresinin erişkin gruba göre daha kısa oluşuna bağlanabilir.

Ekstramedüller hematopoez hematopoetik öncü hücrelerin kemik iliği dışında üretimidir. Yenidoğan veya çocuklarda bası bulguları veya kanamaya yol açabilir. En sık görüldüğü alanlar, karaciğer, dalak ve lenf nodülü olmakla birlikte hemen her organda olabilir. Herediter sferositozda ekstramedüller hematopoez nadir görülen bir komplikasyondur ve hafif HS olgularında daha sık görülür (7,21). Bizim hastalarımızın 26'sında hepatomegali saptandı. Başka bir organ veya bölgede ekstramedüller hematopoez düşündürecek bir bulguya rastlanmadı. Hepatomegali saptanan 26 hastanın, 3'ü hafif HS, 14'ü orta HS, 9'u da ağır HS grubunda idi. Hepatomegalisi olan hastaların ortalama Hb değeri $8,1 \pm 1,8$ gr/dl iken, tüm hastaların ortalama Hb değerine ($8,9 \pm 2,30$ gr/dl) göre daha düşük olmakla birlikte kalp yetmezliği bulguları yoktu. Hepatomegali saptanması ile eş zamanlı bakılan karaciğer fonksiyon testleri normal, viral markerları negatif idi. Bu sebeple hastalarımızda saptanan hepatomegali ekstramedüller hematopoez olarak değerlendirilebilir.

Herediter sferositozlu hastalarda megaloblastik krizleri önlemek amacıyla koruyucu olarak günlük 1 mg folik asit önerilir (3). Bizim hastalarımızın tamamı profilaktik folik asit tedavisi almıştı ve hiçbirinde megaloblastik kriz görülmemişti.

Herediter sferositozda temel sorun deforme olamayan eritrositlerin dalakta tutularak yıkılmasıdır. Hastaların 2/3- 3/4'ünde inkomplet kompanse hemolize bağlı hafif veya orta şiddette anemi mevcuttur ve genellikle eritrosit transfüzyon ihtiyacı olmaz, ancak ağır olgularda eritrosit transfüzyon ihtiyacı olabilir (20). Hastalarımızın 39'unun (%60) en az 1 kez eritrosit transfüzyon alma öyküsü vardı. 3 hasta ayda bir, 6 hasta 2 ayda bir, 10 hasta 3 ayda bir, 4 hasta 6 ayda bir, 16 hasta ise daha az sıklıkta eritrosit transfüzyonu almıştı. Klinik olarak ağırlaşan olgularda transfüzyon sıklığının daha çok olması beklenirken bizim çalışmamızda eritrosit transfüzyon

sıklığı ile sınıflama arasında anlamlı fark saptanmaması gruplar içindeki hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Hereditör sferositoz tanılı hastalarda dalağın çıkarılmasının hemolizi azalttığı, eritrosit ömründe belirgin uzama sağlayarak anemiyi azalttığı bilinmektedir. Böylece dalağın çıkarılması sonrası sarılık, anemi ve retikülositoz hızla kaybolur; ancak eritrosit morfolojisindeki değişiklikler ve OFT'deki bozukluk ise devam eder (33,41). En büyük lenfoid organ olan dalak, mikroorganizmalara karşı konak savunmasında önemli rol oynamaktadır. Splenektomi sonrasında fagositer aktivitedeki ve Th1 hücrelerindeki defisitler belirgindir bu sebeple dalağın çıkarılması sonrası özellikle küçük çocuklarda sepsis riski yüksektir. Bu riski azaltmak amacıyla dalağın çıkarılmasının 5-6 yaş sonrasında yapılması önerilir. Çok ağır olgularda dalağın çıkarılma yaşı daha erkene çekilebilir (42). Splenektomi öncesinde bütün çocuklara polivalan pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza tip B aşılarının yapılması ve splenektomi sonrası hastaların penisilin profilaksisine alınması önerilir (41,42). Splenektomi endikasyonları; ağır HS, büyüme gelişme geriliği, kemik değişikliği, transfüzyon bağımlılığı olarak belirlenir (3,50). Splenektomi oranı %32-38 olarak bildirilmiştir (47-49). Çalışmamızda %20 olguda splenektomi ihtiyacı gerekmişti, splenektomi yaşı ortancası 8,3 yıl (ÇDA 6-12,5 yaş) idi. Splenektomi yapılan en küçük hastamız 5 yaşında idi. Splenektomi öncesi tüm hastalarımız aşılanmıştı ve splenektomi sonrasında tüm hastalar penisilin profilaksisine alınmıştı. Laparoskopik splenektomi postoperatif takip süresinin kısaldığı, maliyetin azaldığı, ameliyat skarının küçük, yara iyileşmesinin hızlı olduğu bir yöntemdir (43). Bizim hastalarımızın da 11'ine laparoskopik splenektomi yapılmıştı ancak çalışmamız retrospektif olduğundan maliyet analizi yapılamamış ve prognoza yönelik veriler elde edilememiştir.

Semptomatik safra taşı olanlarda genellikle splenektomiyle eş zamanlı kolesistektomi de yapılır; bununla birlikte bazı cerrahlar küçük çocuklarda splenektomi sonrası safra taşı riskinin belirgin azalması ve kolesistektominin safra tuzu metabolizmasında değişiklikler oluşturması ve buna bağlı kolon karsinomuna predispozan faktör oluşturması nedeniyle taşı çıkarıp keseyi yerinde bırakarak basit kolesistostomiye tercih ederler (21,44). Farklı yaklaşımları karşılaştıran bir çalışma olmayıp genellikle taş varlığında eğer safra kesesi taşı ile ilgili kolik veya kolesistit

gibi semptomlar mevcutsa, keseyi çıkarmakla ilgili varılmış ortak bir karar mevcuttur (21). Bizim çalışmamızda 12 hastaya kolesistektomi yapılmıştı ve bunlardan 7'sinde kolesistektomi ile splenektomi aynı seansta yapılmıştı, hastalarımızın hiçbirine kolesistotomi yapılmamıştı.

Sonuç olarak HS beyaz ırkda en sık görülen doğumsal hemolitik anemidir. Anemi, sarılık, splenomegali saptanan hastalarda HS akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda hastalarımızda HS'ye neden olan eksik membran proteinleri ve bunlara yönelik genetik çalışmalar teknik yetersizlikler nedeniyle araştırılamamıştır. Ülkemizde de sık görüldüğü düşünülen bu hastalıkla ilgili hem tanısal hem de genetik yönden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada hastanemiz hematoloji bölümünde 2008-2013 yılları arasında takip edilen 65 hereditör sferositoz tanılı hastanın demografik ve klinik özellikleri ve takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonların incelenmesi planlanmıştır.

1. Çalışmamızdaki hastaların %47,7'si erkek, %52,3'ü kızdı ve kız/erkek oranı 1,09 idi. Cinsiyet farkı yoktu.
2. Hastaların tanı yaşı ortalaması $4,3 \pm 4,4$ yıl bulundu. Tanı yaşı en küçük 15 gün, en büyük 17 yıl olarak saptandı. Kızların tanı yaşı ortalaması $4,1 \pm 4,3$ yıl, erkeklerin $4,6 \pm 4,7$ yıl idi.
3. Hastaların 5'inin (%7,7) anne babası arasında akrabalık vardı.
4. Kırk yedi (%72,3) hastada aile öyküsü pozitif saptandı, bunların 45'inde (%95,7) hastalık birinci derece akrabada idi.
5. Hastaların 32'sinde (%49,2) yenidoğan döneminde fototerapi öyküsü vardı. 65 hastanın 12'si (%18,5) yenidoğan döneminde eritrosit transfüzyonu almış idi.
6. Altmış beş hastanın 7'sinde (%10,8) B12 vitamin eksikliği, 2'sinde (%3,1) serebral palsi, 2'sinde (%3,1) beta talasemi taşıyıcılığı, birer hastamızda da Wilms tümörü, astım, ganglionörom HS'ye eşlik eden hastalıklar olarak saptandı.
7. Serebral palsili olan 2 hastamızda yenidoğan döneminde sarılık ve buna bağlı fototerapi alma öyküsü vardı.
8. Başvuruda 48 (%73,8) hastada sarılık, 34 (%52,3) hastada solukluk, 20 (%30,8) hastada halsizlik, 19 (%29,2) hastada ailede hastalık olması, 1 (%1,5) hastada ise karında şişlik şikayeti mevcuttu.
9. Hastaların fizik muayenesinde 54'ünde (%83,1) ikter saptandı, 46'sında (%70,8) splenomegali bulunmuştu. Splenomegali boyutu ortancası 3 cm (ÇDA 2-4 cm) idi. 26 hastada (%40) hepatomegali saptandı.

10. Hastalarımızın başvuru sırasındaki Hb değerleri 3-15,1 gr/dl arasında değişmekte olup ortalama başvuru Hb değeri $8,9 \pm 2,30$ gr/dl idi. MCV değerleri 66-114 fL arasında idi, ortalama değer $81,1 \pm 7,81$ fL idi. MCHC değerleri 31 ile 38,2 gr/dl arasında idi ve ortalama MCHC değeri $35,6 \pm 1,36$ idi. RDW değeri % 15 ile 33 arasında idi ve ortalama RDW değeri % $21,4 \pm 4,67$ idi. Hastalarımızın retikülosit değerleri de % 0,5 ile 33 arasında, ortalama retikülosit değeri % $10,52 \pm 6,5$ idi.
11. Hb/MCHC değeri hafif HS'li hastalarda $0,30 \pm 0,66$, orta HS'li hastalarda $0,24 \pm 0,53$ ve ağır HS'li hastalarda $0,21 \pm 0,50$ idi. Hb/MCHC oranı ile sınıflama arasındaki ilişki hafif HS'li hastalar ile orta ve ağır HS'li hastalar arasında anlamlı bulundu ve p değeri sırası ile $p=0,006$ ve $p=0,001$ idi. Ancak orta HS'li hastalar ile ağır HS'li hastalar arasında anlamlı bulunmadı ($p=0,167$).
12. Hb/RDW oranı hafif HS'li hastalarda $0,58 \pm 0,19$, orta HS'li hastalarda $0,43 \pm 0,12$ ve ağır HS'li hastalarda ise $0,35 \pm 0,15$ idi. Hb/RDW oranı ile sınıflama arasındaki ilişki hafif HS'li hastalar ile orta ve ağır HS'li hastalar arasında anlamlı bulundu ve p değerleri sırası ile $p=0,009$ ve $p=0,001$ idi. Bununla birlikte orta HS'li hastalar ile ağır HS'li hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,274$).
13. LDH değerleri 374 ile 1900 U/L arasında idi ve ortalama LDH değeri 738 ± 326 U/L idi. TB değerleri 0,61 ile 16,68 mg/dl arasında, DB değerleri 0,13 ile 1,63 mg/dl arasında idi ve ortalama TB değeri $4,12 \pm 3,7$ mg/dl, ortalama DB değeri $0,59 \pm 0,25$ mg/dl idi.
14. Hastalarımızın tamamında OFT artmış olarak bulundu.
15. Hastaların 58'inde direkt/indirekt coombs testi bakılmıştı, tamamı negatif idi.
16. Başvuru anında yapılan abdominal USG'de 13 (%20) hastada safra kesesinde taş tespit edildi, 48 (%73,8) hastada dalak boyutu normaline göre artmış olarak bulundu.

17. Hastaların hastalığın şiddetine göre dağılımı yapıldığında 13'ü (%20) hafif HS, 36'sı (%55,4) orta HS, 16'sı(%24,6) ise ağır HS idi.
18. Hastaların 39'unun (%60) en az 1 kez eritrosit transfüzyon alma öyküsü vardı. 3 hasta ayda bir, 6 hasta 2 ayda bir, 10 hasta 3 ayda bir, 4 hasta 6 ayda bir, 16 hasta ise daha az sıklıkta eritrosit transfüzyonu almıştı. Eritrosit transfüzyon sıklığı ile hastaların sınıflanması arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,210$). İlk eritrosit transfüzyon alma yaşı ortancası 24 ay (ÇDA 2-72 ay) idi.
19. Hastaların 13'üne (%20) splenektomi, 12'sine (%18,5) kolesistektomi yapılmıştı. 7 hastada splenektomi ve kolesistektomi aynı anda yapılmıştı. Splenektomi yaşı ortancası 8,3 yıl (ÇDA 6-12,5 yaş) idi. En küçük splenektomi yaşı 5 yıl idi.
20. On üç hastada tanı anında, 7 hastanın da takibinde olmak üzere toplam 20 (%30,8) hastada safra kesesinde taş tespit edildi. Safra taşı oluşumu ile sınıflama arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,251$). Aynı şekilde safra taşı oluşumu ile eritrosit transfüzyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,346$).
21. Hastaların takibinde 9 (%13,8) hastada aplastik kriz gelişti. Aplastik kriz gelişen hastaların 7'sinde (%77,8) Parvovirüs B19 IgM pozitif olarak saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Gibson B, Halsey C. Red Cell Disorders: Hereditary Spherocytosis. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology. 3th Edition. Blackwell Publishing, Oxford, 2006;137-38.
2. Gordon-Smith EC, Mohandas N. Hereditary Disorders of Red Cell Membrane. In: Postgraduate Haematology. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, Green AR. 6th Edition. Wiley-Blackell, London, 2011;130-33.
3. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004; 126:455-74.
4. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;13-8.
5. Miraglia del Giudice E, Francese M, Nobili B, Morle L, Cutillo S, Delunay J. & Perrotta S. High frequency of de novo mutations in ankyrin gene (ANK1) in children with hereditary spherocytosis. J. Pediatrics 1998; 132:117-20.
6. Delaunay J, Alloison N, Morle L, Baklouti F, Dalla Venezia N, Maillet P & Wilmotte R. Molecular genetics of hereditary elliptocytosis and hereditary spherocytosis. Annals of Genetics 1996; 39:209-21.
7. Celkan, T. 2009. Kalıtsal sferositoz. Türk Ped Arşivi, 44. Özel Sayı: 27-34.
8. Timur, C. Herediter Sferositoz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Anemiler Sempozyumu İstanbul. 19-20 Nisan 2011;137-142.
9. Palek J, Lux S. Red cell membrane skeletal defects in hereditary and acquired hemolytic anemias. Semin. in Hematology 1983;20:189-224.
10. Agre P, Asimos A, Casella JF, McMillan C Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. N Eng J Med 1986; 315-1579.
11. Agre P, Casella JF, Zinkham WH, McMillan C, Bennett V. Partial deficiency of erythrocyte spectrin in hereditary spherocytosis. Nature 1985, 314-380.

12. Eber SW, Gonzalez JM, Lux ML, et al: Ankyrin-1 mutations are a major cause of dominant and recessive hereditary spherocytosis. *Nature Genet* 1996; 13:214.
13. Gallagher PG, Forget BG: Hematologically important mutations: Spectrin and ankyrin variants in hereditary spherocytosis. *Blood Cell Mol Dis* 1998; 24:539.
14. Jarolim P, Murray JL, Rubin H., Taylor WM, Prchal, JT, Ballas SK, Snyder LM, Chrobak L, Melrose WD, Brabek V, Palek J. Characterization of 13 novel band 3 gene defects in hereditary spherocytosis with band 3 deficiency. *Blood* 1996; 88:4266-374.
15. Inoue T, Kanzaki A, Yawata A, Wada H, Okamoto N, Takahashi M, Sugihara T, Yamada O, Yawata Y. Uniquely higher incidence of isolated or combined deficiency of band3 and/or band 4.2 as the pathogenesis of autosomal dominantly inherited hereditary spherocytosis in the Japanese population. *International J. Hematology* 1994; 60:227-38.
16. Kanzaki A, Yasunaga M, Okamoto N, Inoue T, Yawata A, Wada H, et al. Band 4.2 Shiga: 317CGC-TGC in compound heterozygotes with 142GCT-ACT results in band 4.2 deficiency and microspherocytosis. *Br. J. Haematology* 1995;91: 333-40.
17. Bouhassira EE, Schwart RS, Yawata Y, et al: An alanine-to-threonine substitution in protein 4.2 cDNA is associated with Japanese form of hereditary hemolytic anemia (protein 4.2 Nippon). *Blood* 1992 79:1846.
18. De FranceschiL, Olivieri O, Miraglia del Giudice E, et al: Membrane cation and anion transport activities in erythrocyte of hereditary spherocytosis: Effects of different membrane protein defects. *Am J. Hematol* 1997; 55:121.
19. Weiss L, Tavssoli M: Anatomical hazards to the passage of erythrocytes through the spleen. *Semin Hematol.* 1970;7:372.
20. Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Alloisio N, Morle L, Delunay J. Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. *Haematologia* 1998; 83: 240-57.

21. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br. J. Haematol* 2008;141:367-75.
22. Gehlbach SH, Cooper BA. Haemolytic anaemia in infectious mononucleosis due to inapparent congenital spherocytosis. *Scandinavian J. Haematology* 1970; 7:141-4.
23. Canbolat A. Kalıtsal sferositozlu hastalarımızın değerlendirilmesi ve eritrosit zar protein eksikliğinin araştırılması. Tez araştırmaları, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul 2006.
24. Whitfield CF, Follweiler JB, Lopresti-Morrow L, Miller BA. Deficiency of alpha-spectrin synthesis in burst-forming units-erythroid in lethal hereditary spherocytosis. *Blood* 1991; 78:3043.
25. Schröter W, Kahsnitz E: Diagnosis of hereditary spherocytosis in newborn infants. *J Pediatr* 1983; 103:460.
26. Delhommeau F, Cynober T, et al: Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 2000 ; 95:393.
27. Burman D: Congenital spherocytosis in infancy. *Arch Dis Child* 1958; 33:335.
28. Trucco JJ, Brown AK: Neonatal manifestations of hereditary spherocytosis. *Am J Dis Child* 1967; 113:263.
29. Murphy PT, O'Donnell JR. B 19 parvovirus infection causing aplastic crisis in 3 out of 5 family members with hereditary spherocytosis. *Ir J Med Sci* 1990; 159:182-84.
30. Brown KE. Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13:245-59.
31. Brown KE, Young NS: Parvovirus B19 in human disease. *Annu Rev Med* 1997 48:59.
32. Rosenblatt DS, Hoffbrand AV. Megaloblastic anemia and disorders of cobalamin and folate metabolism. In: *Pediatric Hematology*. Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS. Churchill Livingstone, London. 1999; 167-84.

33. Lux SE: Disorders of the red cell membrane. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin SH, Nathan DG, Gingsburg D, Look TA, Fisher DE, Lux SE editors. 8th edition. W.B Saunders Company, Philadelphia, 2015; 515-548.
34. Palek J, Jarolim, P. Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. Semin. in Hematology 1993; 30:249-83.
35. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. Lancet 2008; 372:1411-26.
36. Öngören, S. 2001. Herediter Sferositoz İ .Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan, İstanbul, s. 49-60.
37. Pinto L, Iolascon A, Miraglia del Giudice E & Nobili B. A modification of pink test may improve the diagnosis of hereditary spherocytosis. Acta Haematologica 1989; 82:53-4.
38. Palek J, Sahr KE. Mutations of the red cell membrane proteins: from clinical evaluation to detection of the underlying genetic defect. Blood 1992; 80:308-30.
39. Dacie JV, Lewis SM, Luzatto L. Investigation of the hereditary haemolytic anaemias: membrane and enzyme abnormalities. In: Practical Haematology, edited by Dacie JV & Lewis SM: Churchill Livingstone, Edinburgh. 1991, pp. 195-225.
40. Korenes D, Pearson HA. Normal erythrocyte osmotic fragility in hereditary spherocytosis. J. Pediatrics 1989; 114:264-6.
41. Roper D, Layton M, Lewis SM. Investigation of hereditary hemolytic anemias: Membrane and enzyme abnormalities. In Dacie and Lewis practical Hematology. 9th ed. Lewis SM, Bain BJ, Bates I (ed) Churchill Livingstone 2001;167-95.
42. Segel GB. Hereditary spherocytosis. in: Nelson Textbook Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). 18th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2007:2020-23.

43. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clinical Medicine: Journal of the Royal College of Physicians of London* 2002; 2: 440-3.
44. Tracy ET, Rice HE. Partial splenectomy for hereditary spherocytosis. In *Pediatric Clinics North America*. Coppes MJ, Ware RE (eds). WB Philadelphia Saunders company 2008;55: 503-19.
45. Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol* 1973; 1 :285-311.
46. Miraglia del Giudice E, Iolascon A, Pinto L, Nobili B & Perrotta S. Erythrocyte membrane protein alterations underlying clinical heterogeneity in hereditary spherocytosis. *Br. J. Haematology* 1994, 88 52-5.
47. Yawata Y, Kanzaki A, Yawata A, Doerfler W, Ozcan R, Eber SW. Characteristic features of the genotype and phenotype of hereditary spherocytosis in the Japanese population. *Int. J. Hematol* 2000, 71 (2): 118-35.
48. Duru F, Gürgey A, Oztürk G, Yörükan S, Altay C. Homozygosity for dominant form of hereditary spherocytosis. *Br. J. Haematol.* 1992 Nov;82(3): 596-600.
49. Das A, Bansal D, Das R, Trehan A, Marwaha RK. Hereditary spherocytosis in children: profile and post-splenectomy outcome. In *Indian Pediatr.* 2014; 51(2) 139-41.
50. Oliveira MC, Fernandes RA, Rodrigues CL, Ribeiro DA, Giovanardi MF, Viana M. Clinical course of 63 children with hereditary spherocytosis: a retrospective study. *Rev Bras. Hematol Hemoter.* 2012; 34(1) 9-13.
51. Rocha S, Costa E, Rocha-Pereira P, Ferreira F, Cleto E, Barbot J, Quintanilha A, Belo L, Santos-Silva A. Complementary markers for the clinical severity classification of hereditary spherocytosis in unsplenectomized patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2011: 46 166-70.
52. Michaels LA, Cohen AR, Zhao H, Raphael RI, Manno CS. Screening for hereditary spherocytosis by use of automated erythrocyte indexes. *J. Pediatr.* 1997: 957-960.

53. Pinto L, Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Materese MR, Nobili B & Perrotta S. The Italian survey on hereditary spherocytosis. International J. Pediatric Hematology and Oncology 1995, 2 43-7.
54. Türkmen E, Oruç A, Yavuz S, Keskin H, Nalçacı M, Dilmener M. Kronik Bacak Ülserleri ile seyreden Hereditör Sferositozlu bir olgu sunumu. İst. Tıp Fak. Mecmuası 67:2,2004.

