



# Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



## Çocuk Hematoloji Bilim dalı

28 Aralık 2022 Salı

Arş. Gör. Dr. Hikmet Kardelen Sarıhan  
Prof. Dr. Nazan Sarper  
Prof. Dr. Emine Zengin  
Doç. Dr. Sema Aylan Gelen



# Yakınma

- 5 yaş kız hasta
- Karın ağrısı ve solukluk

# Öykü

- Son 1 aydır aralıklı karın ağrısı nedeniyle dış merkeze başvuran hastanın kansızlığı olduğu söylenip tarafımıza yönlendirilmiş.
- Karın ağrısı yemek yemekle ilişkisiz, karnın genelinde olan bir ağrıymış.
- Hikaye sorgulandığında solukluk son 10-15 günde fark edilmiş.
- 5-6 ay önce anemi nedeniyle 10 gün kadar demir tedavisi kullanmış.

# Özgeçmiş

- Antenatal: Özellik yok.
- Perinatal: Miadında 3200 gr olarak doğmuş.
- Postnatal: YDYBÜ yatışı yok.

Sarılık ve fototerapi öyküsü yok.

Aşıları eksiksiz yapılmış.

Bilinen hastalığı ve alerjisi yok. Devamlı kullandığı ilaç yok. Gelişimi yaşitlarına göre normal.

Beslenme düzeni: Yumurta her gün yiyiyormuş.  
Kırmızı et az yermiş. Zaman zaman kabızlığı oluyormuş.

# Soygeçmiş

Anne: 39 yaş, hipotiroidi, levotiroksin kullanıyor.

Baba: 37 yaş, sağ sağlıklı

1.çocuk: Abortus

2.çocuk: Abortus

3.çocuk: 12 yaş, E, sağ-sağlıklı

4. çocuk: 10 yaş, E, sağ-sağlıklı

5. çocuk: Hastamız

Anne ve baba arasında ikinci derece akraba evliliği mevcut.

Babanın babasında polisitemi tanısı mevcut.

- GKS: 15
  - KTA: 92 /dk
  - Kan basıncı: 95/62 mmHg (75-90p)
- 
- Kilo: 17 kg( 27p, -0.61 SDS)
  - Boy: 108 cm ( 37p, -0.31 SDS)
  - VKİ: 14.5 (27p, -0.61 SDS)

# Fizik Muayene

- Deri renginde solukluk mevcut.
- Konjonktiva soluk renkte. Skleralar hafif ikterik.
- Orofarenks doğal. Mukozalar nemli.
- Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, ral yok ronküs yok.
- S1+, S2+, 2/6 sistolik üfürüm +
- Nabızlar 4 ekstremitede bilateral palpabl.
- Batın rahat, dalak kot altı 4-5 cm ele geliyor. Karaciğer 1 cm ele geliyor.

## Laboratuvar bulguları

- Wbc : 3230 / $\mu$ L (4500-13000)
- Neu: 1580 / $\mu$ L (1500-8500)
- Lym: 1180 / $\mu$ L (1500-6000)
- Hgb: 8.09 g/dL (11-13.7)
- MCV: 75.3 fL
- Plt: 230.000/ $\mu$ L
- MCHC: 31.4 g/dL
- RBC:  $3.4 \times 10^6$ / $\mu$ L
- RDW: %21 (%12-16)
- Na: 138 mmol/L
- K: 4.3 mmol/L
- Üre: 27 mg/dL
- Kreatinin : 0.15 mg/dL
- AST: 1200 U/L
- ALT: 630 U/L
- GGT: 83 U/L ( )
- LDH: 2180 U/L
- Ürik Asit : 4.8 mg/dL
- Bilirubin: 4.15 mg/dL
- İndirekt Bilirubin: 3.38 mg/dL
- Albümin : 43 g/dL
- Ferritin: 10.9 ng/mL<sup>1</sup>
- Folik asit: 9 ng/mL
- B12: 640 pg/mL

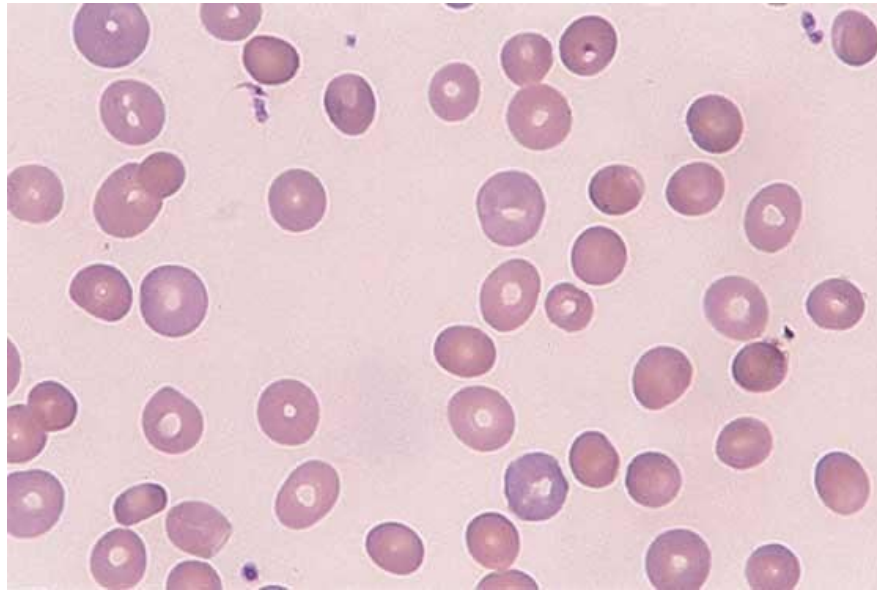
<sup>1</sup>Çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 mikrogram/L'nin altında olması demir eksikliği olarak kabul edilir.

# Patolojik Bulgular

- Karın ağrısı, solukluk
- Splenomegali, kardiyak üfürüm
- Hemoglobin, ferritin düşüklüğü
- LDH, bilirubin, AST-ALT yüksekliği

**Ek tetkik ne isteyelim?**

- Retikülosit sayısı: 225.000/mL (N:25.000-75.000)
- Haptoglobin: 0,01 g/L (N: 0.3-1.2 g/L)
- Direkt Coombs: Negatif
- Periferik yayma: atipik hücre yok. Polikromazi + eritrosit şekilleri doğal, sferosit yok eliptositoz yok şistosit yok.

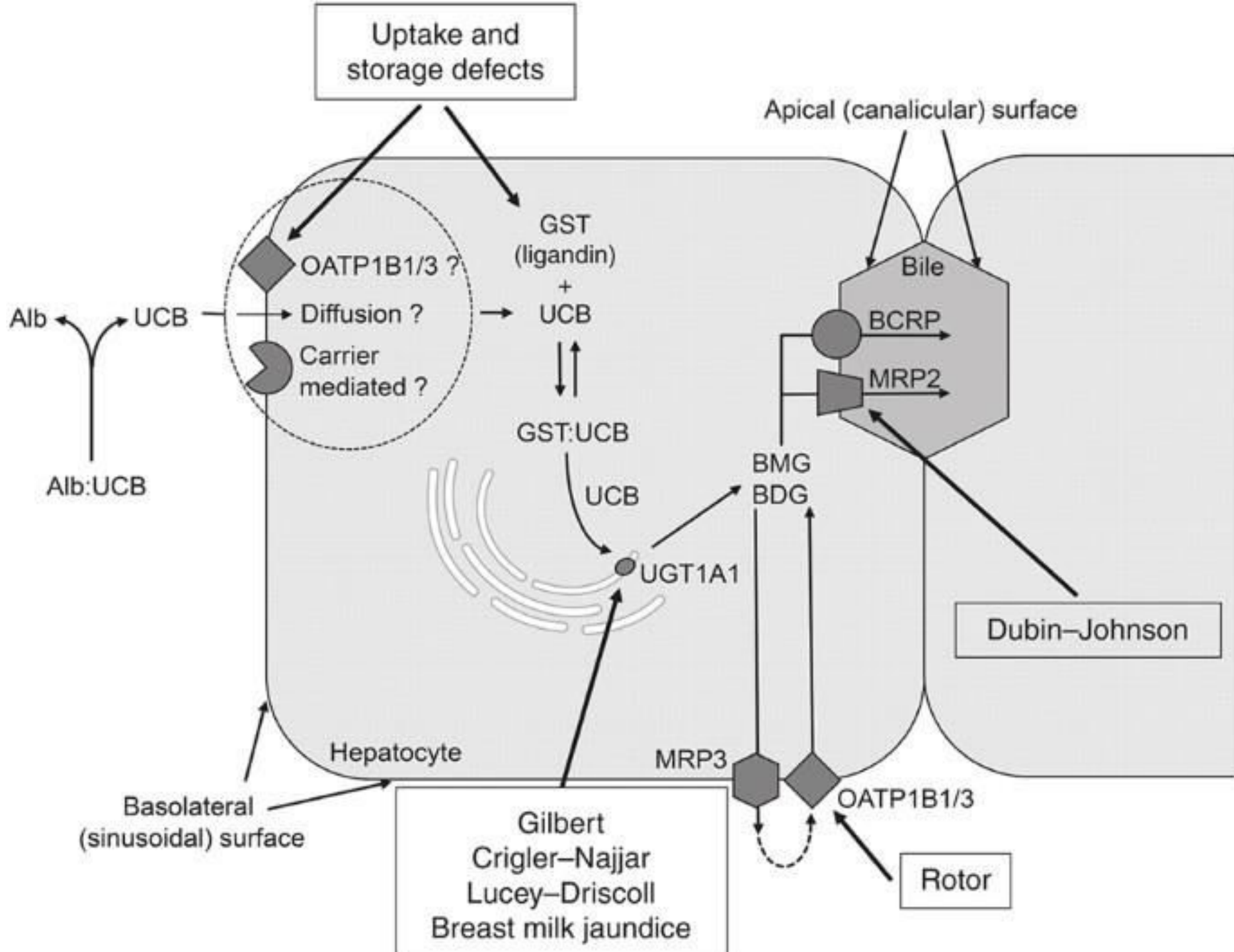


Polikromazi

# İndirekt Bilirubineminin Ayırıcı Tanıları

- \*Anemiler
- \*Viral enfeksiyonlar
- \*Gilbert sendromu (UGT1A1 mutasyonu)
- \*Criggler-Najjar (UGT1A1 mutasyonu)
- \*Karaciğer kan akımının azaldığı durumlar

Viral seroloji: TORCH,EBV,Parvovirüs negatif  
Seruloplazmin: 0.34 gr/L (0.2-0.6)  
Batın USG: safra taşı+, hepatosplenomegali+.  
Pankreas normal, böbrekler normal.



10 yaş öncesi MCV alt sınır: 70 + Yaş  
6 ay sonrası MCV üst sınır: 84 +  
(0.6xYaş)

## Anemi: Morfolojik Sınıflama

| Mikrositik<br>(Hb yapımı ↓)                                                                                                                           | Normositik<br>(Eritrosit yapımı ↓<br>ya da yıkımı ↑)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Makrositik<br>(Eritrosit yapımı ↓<br>ya da yıkımı ↑)                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Demir eksikliği</li><li>• Talassemi</li><li>• Kronik hastalık anemisi</li><li>• Sideroblastik anemi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik hastalık anemisi</li><li>• Renal yetmezlik</li><li>• Hipotiroidizm</li><li>• Kemik iliği infiltrasyonu</li><li>• Kök hücre bozukluğu<br/>(aplastik anemi, miyelodisplazi)</li><li>• Erken dönem demir eksikliği</li><li>• Dimorfik anemi</li><li>• Miyelodisplazi</li><li>• Kanama</li><li>• Hemoliz</li><li>• Orak hücreli anemi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Megaloblastik anemi<br/>(B12-folat ↓)</li><li>• Hipotiroidizm</li><li>• Kök hücre bozukluğu<br/>(aplastik anemi, miyelodisplazi)</li><li>• Karaciğer hastalığı</li><li>• Hemolitik anemi (Retikülositoz)</li><li>• Kanama (Retikülositoz)</li></ul> |



Hastanın MCV'si: 75.3 fL

# Anemi: Patofizyolojik Sınıflama

| Yapım Bozukluğu                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                     | Yıkım ya da Kayıp                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kök Hücre                                                                                                                                      | Mikroçevre                                                                                                                                                                                                                                           | Ham Madde<br>(Genetik Kod ve Besin Faktörleri)                                                                                                                                      |                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplastik anemi</li><li>• Miyelodisplazi</li><li>• Viral infeksiyonlar</li><li>• Toksin-ilacı</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Renal yetmezlik</li><li>• Hipotiroidizm</li><li>• Kemik iliği infiltrasyonu<br/><i>Malin hastalık</i><br/><i>Granülomatöz hastalık</i><br/><i>Depo hastalığı</i></li><li>• Kronik hastalık anemisi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Demir eksikliği</li><li>• Kronik hastalık anemisi</li><li>• Sideroblastik anemi</li><li>• B12</li><li>• Folat</li><li>• Talassemi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut kanama</li><li>• Hemolitik anemiler</li></ul> |



# Hemolitik Anemi: Patofizyolojik Sınıflama

| İmmün Olmayan ★ Direkt coombs negatif |              |                                                         |                          |                     | İmmün    |
|---------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------|
| Eritrosite Bağlı (Kalıtsal)           |              |                                                         | Eritrosit Dışı (Edinsel) |                     |          |
| Membran                               | Enzim        | Hemoglobin                                              | Ekstravasküler           | İntravasküler       |          |
| Sferositoz                            | G6PD         | Stabil olmayan Hb                                       | Hipersplenizm            | MAHA                | Sıcak Ab |
| Ovalositoz                            | Prüvat Kinaz | -Alfa talasemi<br>-Beta talasemi<br>-Orak hücreli anemi |                          | Kardiak hemoliz     | Soğuk Ab |
| Eliptositoz                           | P5’Naz       |                                                         |                          | Üremi               |          |
| Vb.                                   | Vb.          |                                                         |                          | Karaciğer hastalığı |          |
| %64                                   | %13.3        | %19.9 <sup>1</sup>                                      |                          |                     |          |

Enfeksiyonlar

<sup>1</sup> Kore'de 2007-2011 yılları arasında toplanan vakaların 2013 yılında tamamlanan bir çalışmada, kalıtsal hemolitik anemili hastaların 3 ana gruptaki sıklığı bu şekilde belirlenmiş.

**Table 7-1. Causes of Hemolytic Anemia Due to Corpuscular Defects**

**I. Membrane defects**

**A. Primary membrane defects with specific morphologic abnormalities**

1. Hereditary spherocytosis
2. Hereditary elliptocytosis/pyropoikilocytosis
3. Hereditary stomatocytosis with:
  - a. Increased osmotic fragility (high  $\text{Na}^+$ , low  $\text{K}^+$ )
  - b. Decreased osmotic fragility (high  $\text{Na}^+$ , low  $\text{K}^+$ )
  - c. Normal osmotic fragility
  - d.  $\text{Rh}_{\text{null}}$
4. Congenital hemolytic anemia with dehydrated red cells (high  $\text{Na}^+$ , low  $\text{K}^+$ , decreased osmotic fragility)

**B. Secondary membrane defects: abetalipoproteinemia**

**II. Enzyme defects**

**A. Energy potential defects (Embden-Meyerhof: anaerobic; ATP-producing pathway deficiencies)**

1. Hexokinase
2. Glucose phosphate isomerase
3. Phosphofructokinase
4. Triosephosphate isomerase
5. Phosphoglycerate kinase
6. 2,3-Diphosphoglyceromutase (polycythemia and no hemolysis)
7. Pyruvate kinase

**B. Reduction potential defects (hexose monophosphate: aerobic; NADPH-producing pathway deficiencies)**

1. G6PD<sup>a</sup>
2. 6-Phosphogluconate dehydrogenase (6PGD)
3. Glutathione reductase
4. Glutathione synthetase
5. 2,3-Glutamyl-cysteine synthetase

**C. Abnormalities of erythrocyte nucleotide metabolism**

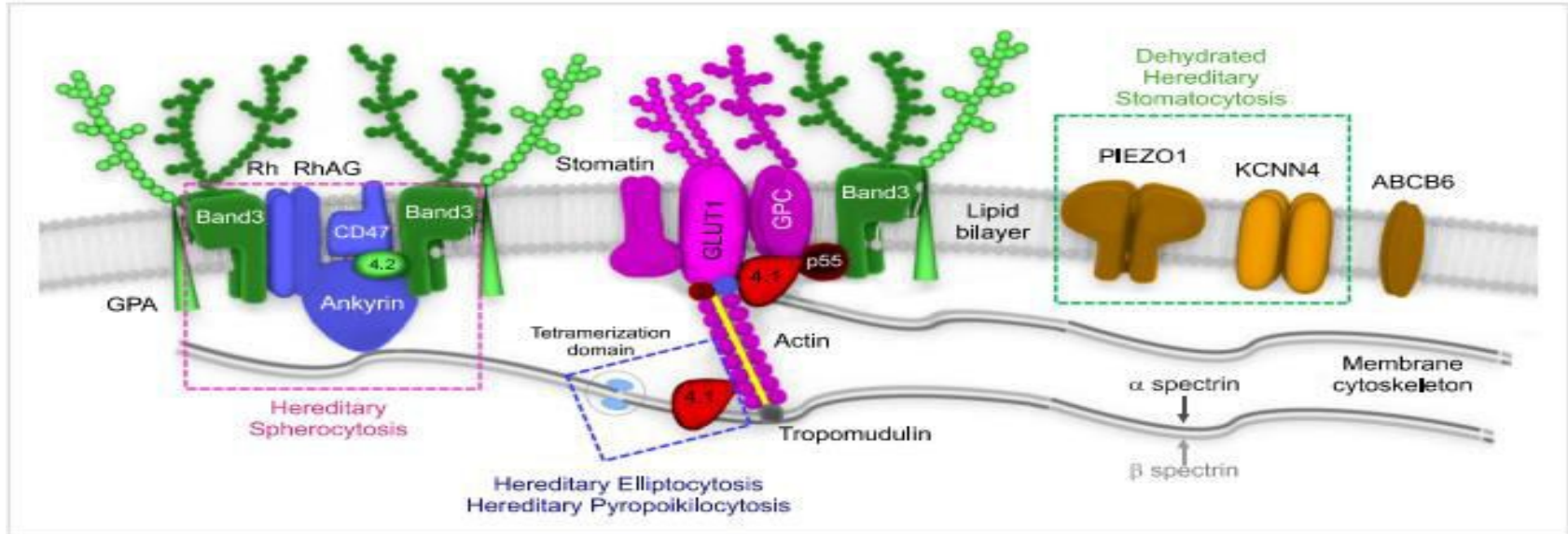
1. Adenosine triphosphatase deficiency
2. Adenylate kinase deficiency
3. Pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) deficiency
4. Adenosine deaminase excess

# Nonimmün Kalıtsal Hemolitik Anemi

## Tanısal Tetkikler

- Klinik özellikler bu üç grup arasında kesin çizgilerle ayrılmadığı için geleneksel tanı yöntemleri tanı koyma açısından yeterlilik sağlayamayabilir. Moleküler teknikler oldukça güven verici olması yanında maliyet etkin olmamaktadır.
- Periferik yayma: eritrosit şekilleri (sferositoz, eliptositoz, şistosit yok )
- Enzim düzeyleri (piruvat kinaz 404-normal , G6PDaz 22.5-normal)
- Osmotik frajilite (Hereditör sferositozla uyumlu değil)
- Hemoglobin elektroforezi (HbA2: 1.6 , HgbA1c: 4.2, HbF: 0 )
- PNH paneli (normal)
- Alfa talasemi genetik mutasyon (mutasyon yok)

# 1. Membran patolojisi:



**Fig. 1.** A schematic representation of red blood cell (RBC) membrane structure with major functional components. The RBC membrane consists of three basic components: a lipid bilayer, transmembrane proteins, and a cytoskeletal network. The major transmembrane proteins are glycoproteins, band 3, and glycophorin. The most abundant protein in the membrane skeleton is spectrin, which is tethered to the phospholipid membrane.

**Table 7-1. Causes of Hemolytic Anemia Due to Corpuscular Defects**

## I. Membrane defects

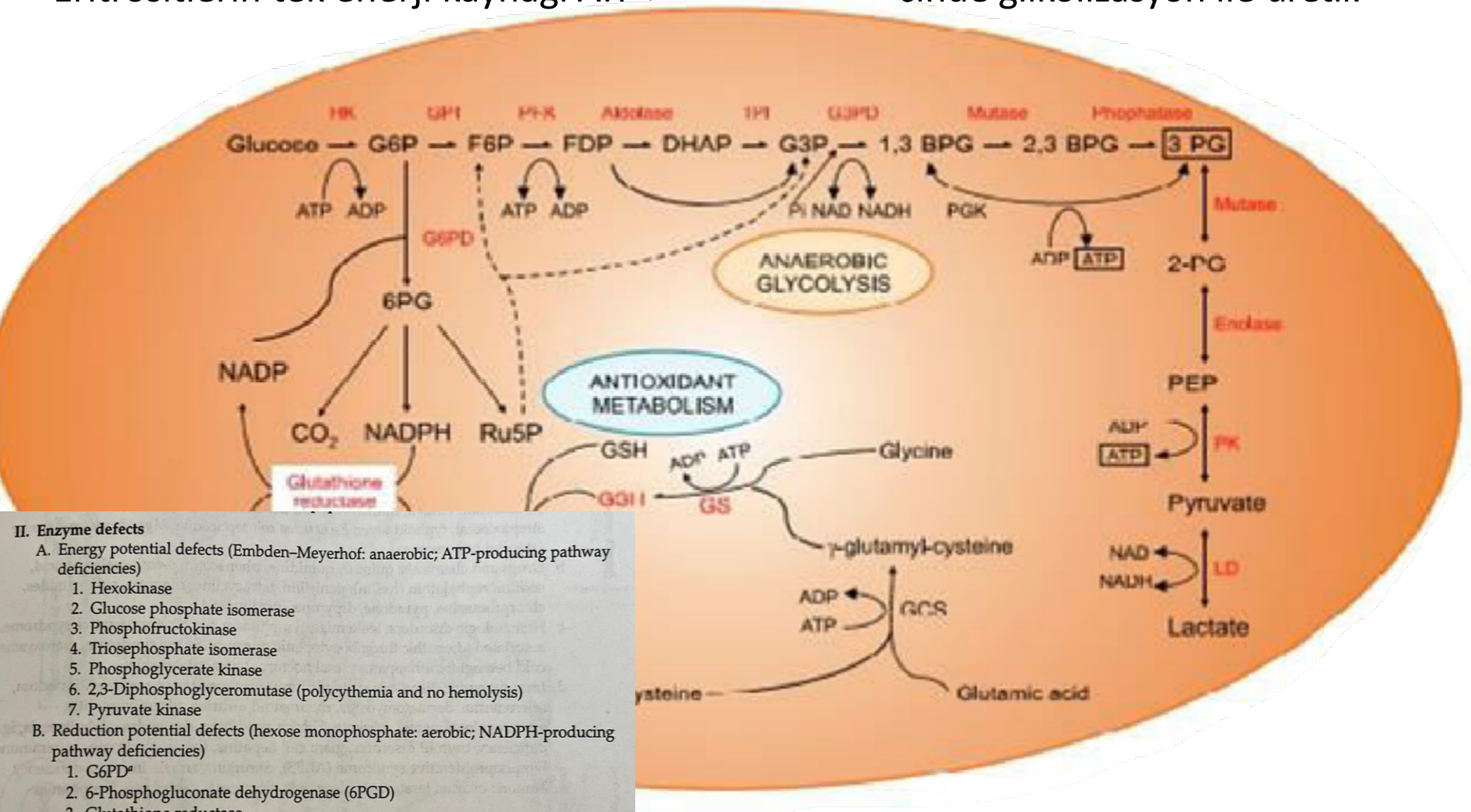
### A. Primary membrane defects with specific morphologic abnormalities

1. Hereditary spherocytosis
2. Hereditary elliptocytosis/pyropoikilocytosis
3. Hereditary stomatocytosis with:
  - a. Increased osmotic fragility (high  $\text{Na}^+$ , low  $\text{K}^+$ )
  - b. Decreased osmotic fragility (high  $\text{Na}^+$ , low  $\text{K}^+$ )
  - c. Normal osmotic fragility
  - d.  $\text{Rh}_{\text{null}}$
4. Congenital hemolytic anemia with dehydrated red cells (high  $\text{Na}^+$ , low  $\text{K}^+$ , decreased osmotic fragility)

### B. Secondary membrane defects: abetalipoproteinemia

## 2. Enzim bozukluğu:

- Eritrositlerin tek enerji kaynağı ATP'dir. ATP hücre içinde glikolizasyon ile üretir.



## II. Enzyme defects

A. Energy potential defects (Embden-Meyerhof: anaerobic; ATP-producing pathway deficiencies)

1. Hexokinase
2. Glucose phosphate isomerase
3. Phosphofructokinase
4. Triosephosphate isomerase
5. Phosphoglycerate kinase
6. 2,3-Diphosphoglyceromutase
7. Pyruvate kinase

B. Reduction potential defects (hexose monophosphate: aerobic; NADPH-producing pathway deficiencies)

1. G6PD<sup>a</sup>
2. 6-Phosphogluconate dehydrogenase (6PGD)
3. Glutathione reductase
4. Glutathione synthetase
5. 2,3-Glutamyl-cysteine synthetase

### C. Abnormalities of erythrocyte nucleotide metabolism

1. Adenosine triphosphatase deficiency
2. Adenylate kinase deficiency
3. Pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) deficiency
4. Adenosine deaminase excess

### 3. Hemoglobin sentez bozuklukları

- Alfa talasemi
- Beta talasemi
- Hgb anormallikleri (HbS, HbC HbE)

### III. Hemoglobin defects

A. Heme: congenital erythropoietic porphyria

B. Globin

1. Qualitative: hemoglobinopathies (e.g., Hb S, C, H, M)
2. Quantitative:  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemias

**Table 1.** Clinical phenotypes and associated genes in inherited hemolytic anemia.

| Clinical phenotypes                           | Genes         | Location | Inheritance |
|-----------------------------------------------|---------------|----------|-------------|
| <b>RBC membranopathies</b>                    |               |          |             |
| Hereditary spherocytosis (HS)                 |               |          |             |
| HS type 1                                     | <i>ANK1</i>   | 8p11.21  | AD/AR       |
| HS type 2                                     | <i>SPTB</i>   | 14q23.3  | AD          |
| HS type 3                                     | <i>SPTA1</i>  | 1q23.1   | AR          |
| HS type 4                                     | <i>SLC4A1</i> | 17q21.31 | AD          |
| HS type 5                                     | <i>EPB42</i>  | 15q15.2  | AR          |
| Hereditary elliptocytosis (HE)                |               |          |             |
| HE type 1                                     | <i>EPB41</i>  | 1p35.3   | AD          |
| HE type 2                                     | <i>SPTA1</i>  | 1q23.1   | AD          |
| HE type 3                                     | <i>SPTB</i>   | 14q23.3  | AD          |
| Hereditary pyropoikilocytosis                 | <i>EPB41</i>  | 1p35.3   | AR          |
|                                               | <i>SPTA1</i>  | 1q23.1   | AR          |
|                                               | <i>SPTB</i>   | 14q23.3  | AR          |
| Dehydrated hereditary stomatocytosis 1        | <i>PIEZO1</i> | 16q24.3  | AD          |
| Dehydrated hereditary stomatocytosis 2        | <i>KCNN4</i>  | 19q13.31 | AD          |
| Overhydrated hereditary stomatocytosis        | <i>RHAG</i>   | 6p12.3   | AD          |
| Southeast Asian ovalocytosis                  | <i>SLC4A1</i> | 17q21.31 | AD          |
| <b>RBC enzymopathies</b>                      |               |          |             |
| G6PD deficiency                               | <i>G6PD</i>   | Xq28     | XR          |
| Pyruvate kinase deficiency                    | <i>PKLR</i>   | 1q22     | AR          |
| Enolase deficiency                            | <i>ENO1</i>   | 1p36.23  | AD          |
| Adenylate kinase deficiency                   | <i>AK1</i>    | 9q34.11  | AR          |
| Glucose phosphate isomerase deficiency        | <i>GPI</i>    | 19q13.11 | AR          |
| Pyrimidine 5' nucleotidase (UMPH1) deficiency | <i>NT5C3A</i> | 7p14.3   | AR          |
| Gamma-glutamylcysteine synthetase deficiency  | <i>GCLC</i>   | 6p12.1   | AR          |
| Glutathione peroxidase deficiency             | <i>GPX1</i>   | 3p21.31  | AR          |
| Glutathione reductase deficiency              | <i>GSR</i>    | 8p12     | AR          |
| Glutathione synthetase deficiency             | <i>GSS</i>    | 20q11.22 | AR          |
| Hexokinase deficiency                         | <i>HK1</i>    | 10q22.1  | AR          |
| Bisphosphoglycerate mutase deficiency         | <i>BPGM</i>   | 7q33     | AR          |
| Phosphoglycerate kinase 1 deficiency          | <i>PGK1</i>   | Xq21.1   | XR          |
| Triosephosphate isomerase deficiency          | <i>TPI1</i>   | 12p13.31 | AR          |
| <b>RBC hemoglobinopathies</b>                 |               |          |             |
| β-thalassemia, sickle cell disease            | <i>HBB</i>    | 11p15.4  | AD/AR       |
| α-thalassemia                                 | <i>HBA1</i>   | 16p13.3  | AR          |
|                                               | <i>HBA2</i>   | 16p13.3  | AR          |

Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XR, X-linked recessive.

## MOLEKÜLER GENETİK TEST RAPORU

### Hemolitik Anemi Paneli (53 Gen)

Uygulanan Yöntem: Hemolitik Anemi Paneli

Sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

| Gen                      | Yeri    | Varyant                 | Zigozite  | Sınıflandırma | Hastalık<br>OMIM#<br>Kalıtım                                                                            |
|--------------------------|---------|-------------------------|-----------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NT5C3A<br>NM_001002010.5 | Ekzon 7 | c.670A>C<br>p.Asn224His | Homozigot | Class 3       | Üridin 5' Monofosfat Hidrolaz-1<br>Eksikliğine Bağlı Hemolitik Anemi<br>OMIM:266120<br>Otozomal Resesif |

#### Klinik Bilgiler ve Değerlendirme:

Hemolitik anemi, eritrositlerin erken yıkımı (hemolizi) ile ortaya çıkan bir durumdur. Eğer bu yıkım süreci vücudun yeni eritrosit yapmasından daha hızlı gerçekleşiyorsa anemi ortaya çıkmaktadır. Bu durum deride normal olmayan solgunluk, gözlerde ve deride sarılık, aşırı yorgunluk, nefes darlığı ve hızlı kalp atışına neden olmaktadır. Hemolitik anemiye neden olan birçok kalıtsal ve kazanılmış faktörler mevcuttur. Bu faktörler akut ve kronik olabilirken aynı zamanda hayati etkileri de olabilmektedir.

Bu test paneli hemolitik anemi ile ilişkili genetik değişikliklerin saptanmasını amaçlamaktadır. Yeni Nesil Dizileme (NGS) platformu ile aşağıda belirtilen hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiş genler test edilmektedir.

#### Öneriler:

- NT5C3A geninde tespit edilen değişim daha önce literatürde bildirilmemiş olmakla beraber *in siliko* parametrelere göre hasarlayıcı etkisi olabileceği belirtilmiştir.
- Hastaya ait bu sonucun klinik ve laboratuvar bulguları ile beraber değerlendirilmesi önerilmektedir.
- Bu değişimin patojenik etkisinin olup olmadığının anlaşılabilmesi için aile bireylerinde genetik tarama ve klinik olarak

## MOLEKÜLER GENETİK TEST RAPORU

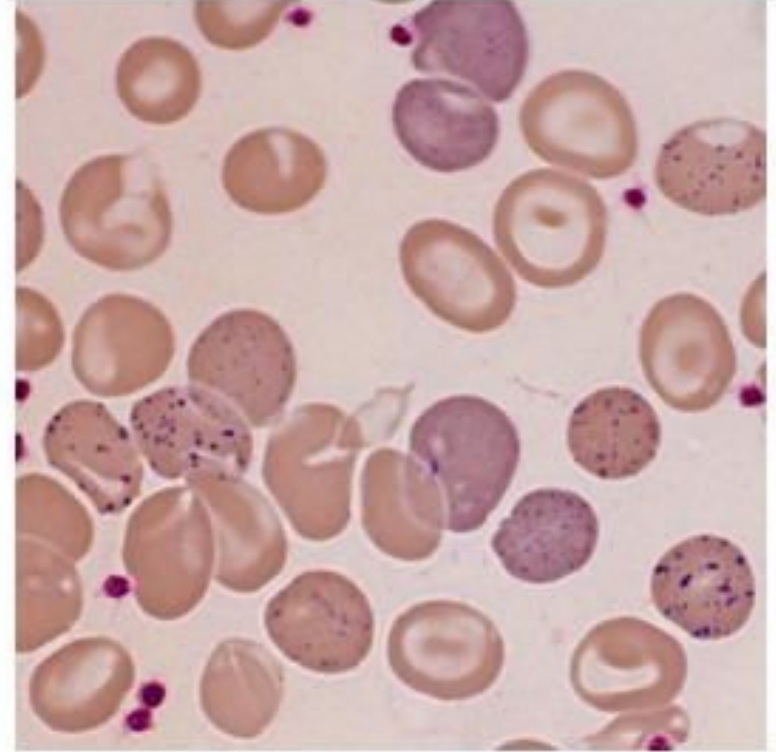
### Hemolitik Anemi Paneli (53 Gen)

#### Panelde İncelenen Genler:

CDAN1, C15ORF41, SEC23B, KIF23, KLF1, ALAS2, HSPA9, SLC25A38, SLC19A2, YARS2, PUS1, TRNT1, ABCB7, GATA1, LPIN2, GLUT1, ATP11C, ANK1, SPTB, SPTA1, SLC4A1, EPB42, EPB41, GYPC, PIEZO1, KCNN4, RHAG, ABCB6, ABCG5, ABCG8, XK, COL4A1, G6PD, PKLR, ENO1, AK1, ALDOA, GPI, NT5C3A, GCLC, GPX1, GSR, GSS, HK1, BPGM, PGK1, TPI1, HBB, HBA1, HBA2, HBD, HBG1, HBG2

# Pirimidin 5' nükleotidaz mutasyonu

- Non-immün kalıtsal hemolitik anemilerde sıklık olarak 3. sıradadır.
- P5'N-1 retikülosit içinde nükleotidlerin nükleositlere yıkılmasını sağlar.
- Eritrositlerde bazofilik noktalanma görünür.



**FIGURE 2** Peripheral blood smear, Pappenheim staining. Typical basophil stippling of erythrocytes detected in the described case of P5'N-1 deficiency

# Hemoliz Komplikasyonlar

- Safra taşı
- Pankreatit
- Dalak rüptürü
- Kolestaz/kolesistit
- Kalp yetersizliği

# Tedavi

- Nonimmün hemolitik anemilerde spesifik medikal tedavi yoktur.
- Splenektomi, hereditör sferositozlarda 5 yaş sonrası yapılması gerekmektedir. Diğer hemolitik anemilerde splenomegali boyutları fazlaysa spontan rüptür riski açısından endikedir.
- Kolesistektomi; kolesistit, pankreatit atakları oluyorsa yapılır.

# Splenektomide aşılama

- Streptococcus pneumoniae,
- Neisseria meningitidis,
- Haemophilus influenzae tip b

(Elektif operasyondan 14 gün önce, acil operasyondan 14 gün sonra aşılama yapılmalıdır.)

# Klinik İzlem

- Hastamız nonimmün hemolitik anemi tanısı aldı.
- 4 yıl boyunca toplamda 5 kere transfüzyon ihtiyacı oldu.
- İki kere pankreatit nedeniyle hastane yatışı oldu.
- Tanıdan 7 yıl sonra splenektomi ve kolesistektomi yapıldı. Ameliyat sonrası hiç transfüzyon ihtiyacı olmadı.
- Splenektomi sonrası reaktif trombositoz oldu, bu nedenle 7 ay aspirin kullandı.
- Genetik incelemelerle Pirimidin-5'-nükleotidaz eksikliği tanısını aldı.

# Son Sözler

- Hemolitik anemiler hayatı tehlikeye sokabilecek derecede ciddi hemoliz atakları olan olgularla yıllarca hafif hemolizle seyreden olgular arasında geniş bir yelpazeye sahiptir.
- Hasta özelinde vital bulgular (hipotansiyon, taşikardi) ve gelişebilecek komplikasyonlar (kardiyak yetmezlik, pankreatit, kolestaz/kolesistit) dikkatle izlenmelidir.

Teşekkür ederim....

# KAYNAKÇA

- 1.Nelson pediatri
2. THD, Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları, Eylül 2019
3. <http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/10/10.44.pdf>
4. <https://thd.org.tr/thdData/Books/455/konusmaci-metinleri.pdf>
- 5.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503903/>
- 6.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8895901/>
- 7.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153905/>