

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMOLİTİK ANEMİ TANISINDA ÇEŞİTLİ RETİKÜLOSİT
İNDEKSLERİNİN DUYARLILIKLARININ KIYASLANMASI**

Dr. Gülsüm Gamze ÜNAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2019

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMOLİTİK ANEMİ TANISINDA ÇEŞİTLİ RETİKÜLOSİT
İNDEKSLERİNİN DUYARLILIKLARININ KIYASLANMASI**

Dr. Gülsüm Gamze NAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini paylaşan hocalarıma ve birlikte çalıştığım değerli doktor arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda bana çok yardımcı olan danışmanım Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Hayatım boyunca sevgilerini hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

İlgi ve sabırla yanımda olan eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Dr Gülsüm Gamze Ünal, Hemolitik anemi tanısında çeşitli retikülosit indekslerinin duyarlılıklarının kıyaslanması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019

Periferik kanda retikülosit oranı anemiye kemik iliğinin verdiği yanıtı gösterir. Retikülositler olgun eritrosit olmadan önce 2 gün kemik iliğinde, 1 gün periferik kanda kalmaktadırlar. Ciddi anemilerde retikülositlerin periferik kanda kalma süresi uzamıştır. Retikülosit sayısının kemik iliği üretim ölçütü olarak kullanılabilmesi için dolaşımdaki olgunlaşma süresi için bir düzeltme yapılması gerekmektedir. Bunun için düzeltilmiş retikülosit oranı ve retikülosit üretim indeksi hesaplanmaktadır. Hemolitik anemilerde retikülositoz karakteristik bir bulgudur. Çalışmamızda hemolitik anemili hastalarda retikülosit parametrelerinin duyarlılıklarının karşılaştırılması ve tanı konulmasında en çok yardımcı olabilecek parametrenin bulunması hedeflenmiştir.

Çalışma retrospektiftir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş 70 hemolitik anemi hastası dahil edildi. Yaş ve cinsiyet uyumlu 50 bireylik kontrol grubu oluşturuldu. Araştırmacı tarafından retikülosit yüzdesi üzerinden mutlak retikülosit, hematokrite bağlı düzeltilmiş retikülosit oranı, hemoglobine bağlı düzeltilmiş retikülosit oranı ve retikülosit üretim indeksi hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunda retikülosit parametreleri karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Hasta grubunda retikülosit parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Eşik değerlere göre retikülosit parametreleri karşılaştırıldı. Hematokrit ve hemoglobine göre düzeltilmiş retikülosit oranının eşik değer %2 alındığında %98,5 sensitivite, %12 1- spesifisite ile en iyi parametre olduğu görüldü. Literatürde tanımlanmış diğer retikülosit indekslerinin (retikülosit üretim indeksi ve mutlak retikülosit sayısı), tanımlanmış eşik değerleriyle iyi tanısal performans göstermedikleri belirlendi. ROC analizi ile hastalarımızda her bir parametre için sensitivitenin %100, spesifisitenin en yüksek olduğu değer ayrıca belirlendi.

Sonuç olarak hemoglobin veya hematokrite göre düzeltilmiş retikülosit oranı dışındaki retikülosit indekslerinin literatürde tanımlanan ve genel kabul gören eşik değerleri hemolitik anemi tanısında güvenilir değildir.

Anahtar kelimeler: retikülosit, hemolitik anemi, düzeltilmiş retikülosit oranı



ABSTRACT

Dr. Gülsüm Gamze Ünal, Comparison of the sensitivity of various reticulocyte indices in the diagnosis of hemolytic anemia, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Thesis, Ankara, 2019

Reticulocyte shows the bone marrow response to anemia. Reticulocytes remain in the bone marrow for 2 days before mature erythrocytes and in the peripheral blood for 1 day. The duration of reticulocytes in the peripheral blood is prolonged in severe anemias. In order for the reticulocyte count to be used as a measure of bone marrow production, a correction must be made for the duration of in the circulation. Therefore, the corrected reticulocyte ratio and reticulocyte production index are calculated. Reticulocytosis is a characteristic finding in hemolytic anemias. In our study, it was aimed to compare the sensitivity of different reticulocyte parameters in patients with hemolytic anemia and to find the most helpful parameter in diagnosis.

The study was retrospective. 70 patients with hemolytic anemia who were admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Hematology were included. A control group of 50 age- and sex-matched individuals was established. The absolute reticulocyte count, reticulocyte ratio, hemoglobin-corrected reticulocyte ratio, hematocrit-corrected reticulocyte ratio and reticulocyte production index were calculated. All these parameters were compared for the diagnosis of hemolytic anemia..

Age and gender distribution were similar in the patient and control groups. All reticulocyte parameters were significantly higher in the patient group than control group. When the literature-cited and commonly accepted cut-off values were used hemoglobin- and hematocrit-corrected reticulocyte ratios showed the best predictivities (98.5% sensitivity and 12% 1-specificity for 2% cut-off). However the other reticulocyte indices (absolute count and reticulocyte production index) did not perform well. ROC analysis was undertaken in order to find the best (100% sensitivity and the highest specificity) cut-off values for diagnosis of hemolytic anemia in our cohort.

In conclusion, literature-defined cut-off values of the reticulocyte indices other than hemoglobin- and hematocrit-corrected reticulocyte ratios (absolute reticulocyte count and reticulocyte production index) are not acceptably predictive for the diagnosis of hemolytic anemia.

Keywords: reticulocyte, hemolytic anemia, corrected reticulocyte ratio



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. ANEMİ	15
2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması	15
2.1.2. Fiziopatolojik (fonksiyonel) sınıflama	16
2.1.3. Morfolojik Sınıflama	17
2.2. RETİKÜLOSİT	18
2.2.1. Mutlak Retikülosit Sayısı	20
2.2.2. Düzeltilmiş Retikülosit Oranı	20
2.2.3. Retikülosit Üretim İndeksi	21
2.3. HEMOLİTİK ANEMİLER	24
2.3.1. Herediter Sferositoz	30
2.3.2. Herediter Eliptositoz	33
2.3.3. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	34
2.3.4. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz Eksikliği	37
2.3.5. Otoimmün Hemolitik Anemi	40
2.3.6. Mikroanjyopatik Hemolitik Anemi	42
2.3.6.1. Trombotik trombositopenik purpura	44
2.3.6.2. Hemolitik üremik sendrom	44
3. MATERYAL VE METOD	46
3.1. Hasta ve kontrol grubu seçimi	46
3.2. Değerlendirilen parametreler ve yöntem	46
3.3. İstatistiksel yöntem	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	55

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR.....	58



KISALTMALAR VE SİMGELER

DIC	Dissemine intravasküler koagülopati
DRO	Düzeltilmiş retikülosit oranı
EHEC	Enterohemorajik E. Coli
G6PD	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GPI	Glikozil fosfotidil inositol
Hb	Hemoglobin
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama korpuskuler hacim
NHL	Non-hodgkin lenfoma
OİHA	Otoimmün hemolitik anemi
PNH	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Ret#	Mutlak retikülosit sayısı
RÜİ	Retikülosit üretim indeksi
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
g/dl	gram/desilitre
µl	mikrolitre
mm³	milimetreküp

mg/dl miligram/desilitre



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hematokrite göre değişen maturasyon zamanı_1	23
Tablo 2. Hematokrite göre değişen maturasyon zamanı_2	24
Tablo 3. Hemolitik anemilerin etyolojik ve patofizyolojik sınıflaması	27
Tablo 4. Hereditör sferositozun klinik sınıflaması	31
Tablo 5. G6PD eksikliği sınıflandırma.....	38
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, hemogram ve retikülosit parametreleri.....	50
Tablo 7. Hasta grubunda tanıların dağılımı	51
Tablo 8. Kontrol grubunda tanıların dağılımı	52
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda komorbidite dağılımı	52
Tablo 10. Eşik değerlere göre retikülosit parametrelerinin test edilmesi.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1.Periferik yaymada içinde bazofilik granüllerin bulunduğu retikülositler	19
Şekil 2.Maturasyon zamanı.....	22
Şekil 3. Periferik yaymada sferositler.....	32
Şekil 4.Periferik yaymada eliptositler.....	34
Şekil 5. Periferik yaymada şistositler	43
Şekil 6. Retikülosit parametreleri için eşik değerler ROC eğrisi ile gösterildi	54



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoliz, eritrositlerin 120 günlük yaşam süresinden önce parçalanmasıdır. Eritrosit sağlam yapısını koruyamadığında retiküloendotelyal sistemde veya damar içinde yıkılmaktadır. Eritrosit yıkımını telafi edebilmek için kemik iliği eritroid öncül üretir. Periferik kanda retikülosit artışı görülür. Periferik kanda retikülosit oranı anemiye kemik iliğinin verdiği yanıtı gösterir.

Retikülositler olgun eritrosit olmadan önce 2 gün kemik iliğinde, 1 gün periferik kanda kalmaktadırlar. Ciddi anemilerde retikülositlerin periferik kanda kalma süresi uzamıştır. Bu nedenle retikülosit yüzdesi kemik iliğinin yanıtını doğru olarak yansıtmaz. Aneminin derecesine göre retikülosit düzeltilmesi hemolize karşı retikülosit yanıtını daha doğru gösteren bir parametre olmuştur. Robert S. Hillman tarafından 1969'da yapılan bir çalışmada flebotomi ilişkili anemisi olan erkek hastalar üzerinde eritropoez değerlendirilmiş. Ciddi anemilerde retikülositlerin retiküllerini kaybetmek (olgunlaşmak) için daha fazla periferik kanda kaldığı bulunmuştur. Retikülosit sayısının kemik iliği üretim ölçütü olarak kullanılabilmesi için dolaşımdaki olgunlaşma süresi için bir düzeltme yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır [1]. Bunun için düzeltilmiş retikülosit oranı ve retikülosit üretim indeksi hesaplanmaktadır.

Retikülositoz hemolitik aneminin karakteristik bulgusudur. Retikülosit yüzdesi üzerinden farklı retikülosit parametreleri hesaplanmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan retikülosit yüzdesidir. Çalışmamızda hemolitik anemili hastalarda retikülosit parametrelerinin duyarlılıklarının karşılaştırılması ve tanı konulmasında en çok yardımcı olabilecek parametrenin bulunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

Anemi, eritrosit kitlesinin ve hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır [2]. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterlerine göre kadınlarda Hb <12 g / dL, erkeklerde Hb <13 g / dL olması anemi olarak kabul edilmiştir [3]. Hemoglobinin esas fonksiyonu dokulara oksijen taşınmasıdır. Anemik hastada dokuya taşınan oksijen azalarak hipoksiye bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Semptomlar aneminin geliştiği süre, hastanın yaşı, aneminin derinliği ve tipine göre farklılık gösterir. Çabuk yorulma ve halsizlik aneminin en erken belirtileridir. Solukluk en sık görülen bulgudur. Deri, tırnak yatakları ve konjonktivada solukluk görülür. Efor dispnesi ve çarpıntı en sık görülen kardiyovasküler bulgulardır. Ağır anemisi olan hastalarda kalpte üfürüm duyulabilir [4]. Kompansatuar mekanizmaları sayesinde, özellikle genç hastalarda ağır anemi gelişene dek semptom görülmeyebilir [5].

2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Morfolojik ve fizyopatolojik sınıflama sık kullanılır [4].

2.1.2. Fizyopatolojik (fonksiyonel) sınıflama

Retikülosit sayısına göre sınıflama yapılır. Hipoproliferatif anemiler, eritrosit olgunlaşma bozuklukları, hiperproliferatif (hemoliz/hemoraji) anemiler olarak 3 gruba ayrılır [4, 5].

1- Hipoproliferatif anemiler

- Aplastik anemi
- Dishemapoetik anemiler
- Saf eritrosit aplazisi
- Demir eksikliği anemisi
- Kronik hastalık anemisi (kronik inflamasyon anemisi)

2- Eritrosit olgunlaşma bozuklukları

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemiler
- Sideroblastik anemiler
- Porfiriler
- B12 vitamini eksikliği
- Folik asit eksikliği
- Kurşun zehirlenmesi

3- Hiperproliferatif (hemoliz/hemoraji) anemiler

- Kan kaybı
- Eritrosit membran bozuklukları
 - Hereditör sferositoz
 - Hereditör eliptositoz
 - Hereditör stomatositoz
- Metabolik bozukluklar
 - Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (G6PD eksikliği)
 - Piruvat kinaz eksikliği
- Hemoglobinopatiler
 - Talasemiler

Orak hücreli anemi

- İmmün hemolitik anemiler
 - Oto-antikörlara bağlı (sıcak ve soğuk otoantikörlara bağlı)
 - Allo-antikörlara bağlı
 - İlaçlara bağlı (penisilin, metildopa)
- İmmun olmayan hemolitik anemiler
 - Mikroanjyopatik hemolitik anemiler (Trombotik trombotopenik purpura (TTP), Hemolitik üremik sendrom (HÜS), Dissemine intravasküler koagülopati (DIC))
 - Yürüyüş hemoglobinürisi
 - Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH)
 - İnfeksiyonlara sekonder hemolitik anemiler (sıtma, bakteri toksinleri)
 - Kalp kapak hastalıklarına bağlı hemolitik anemiler
 - Hipersplenizm
 - Sistemik hastalıklara sekonder hemolitik anemiler

2.1.3. Morfolojik Sınıflama

Morfolojik sınıflamada anemiler, MCV (ortalama korpuskuler hacim) değerine göre normositer, mikrositer ve makrositer olarak sınıflandırılır [4].

1- Makrositer anemiler (MCV > 100 fL)

- B12 vitamini eksikliği
- Folik asit eksikliği
- Akut kan kaybı, hemoliz
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Hipotiroidizm
- Aplastik anemiler
- Myelodisplaziler
- İlaçlara bağlı DNA sentez bozuklukları

2- Mikrositer anemiler (MCV < 80 fL)

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemiler
- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi
- Kronik hastalık anemisi

3- Normositer anemiler (MCV 80-100 fL)

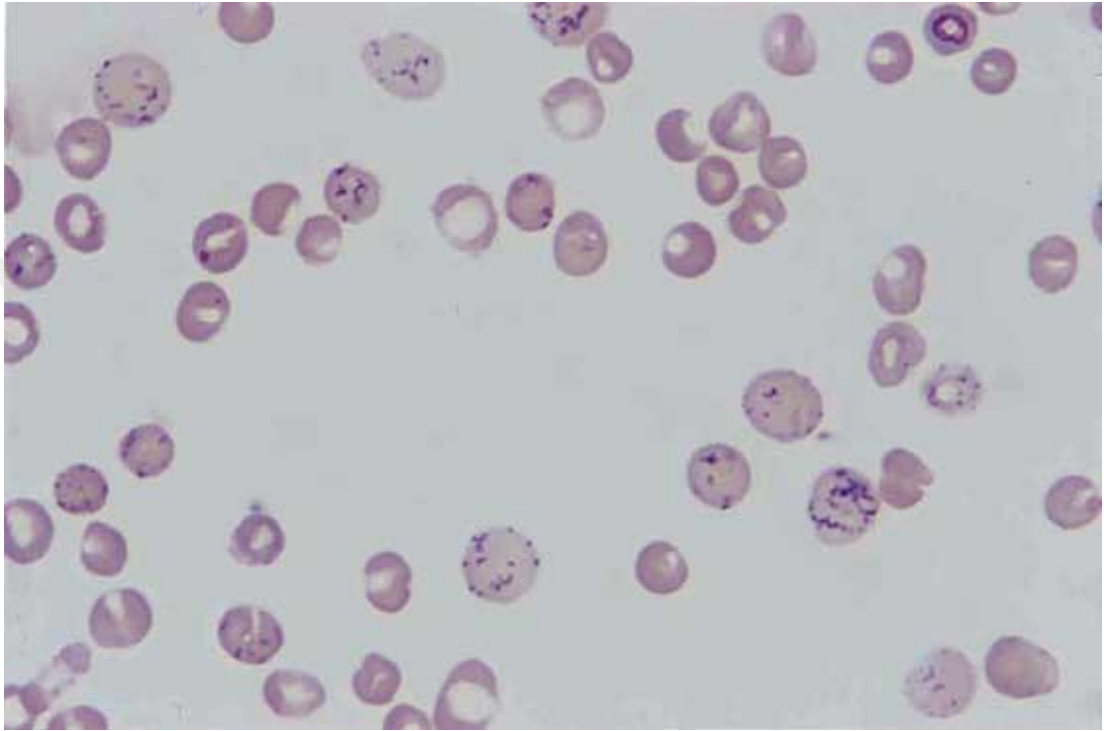
- Akut kan kaybı
- Hemoliz
- Plazma volümünün artması (gebelik, hidrasyon)
- Kronik hastalık anemisi
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (solid tümör metastazları, lösemi, lenfoma, myelom, miyelofibroz)
- Dimorfik anemiler (kombine demir ve vitamin yetmezlikleri)

2.2. RETİKÜLOSİT

Retikülosit anemiye kemik iliğinin verdiği yanıtı göstermektedir. Kompanse edilmiş hemolizde, retikülosit sayısı artarak hemoglobini normal aralıkta tutmaktadır. Anemi olmaksızın hemoliz şüphesi olan durumda retikülosit sayısı bakılmalıdır [6].

Eritrositler kemik iliğinde eritroid progenitor hücrelerin proliferasyonu ile oluşmaktadır. Eritropoietin eritropoezin majör sitokinidir. Kemik iliğinde çekirdekli eritroid prekürsör hücreler normoblast olarak adlandırılır. Çekirdeğini kaybettikten sonra retikülosit adını alır [7]. Retikülositler genç eritrositlerdir. Dolaşıma ilk salındıklarında erken çekirdekli eritrosit öncüllerinden kalan RNA ve ribozom kalıntıları içerirler. Retikülosit olgunlaştıkça RNA miktarı azalır [8]. Retikülosit, olgun eritrosit olmadan önce; 2 gün kemik iliğinde, 1 gün periferik kanda kalmaktadır. Kan örneği parlak kresil mavisi veya metilen mavisi (supravital) ile boyandığında

retikülosit içindeki RNA kalıntıları, koyu mavi filament ve granüller olarak çökerler. Boyanmış hücreler bu sayede mikroskop altında sayılabilmektedir [6, 9]. Manuel sayım yöntemi yerine güncel olarak otomatik kan sayımı cihazları ile retikülosit ölçümü yapılmaktadır.



Şekil1. Periferik yaymada içinde bazofilik granüllerin bulunduğu retikülositler

Retikülosit sayısı; eritrosit yıkımına ve akut kan kaybına, artmış kemik iliği yanıtını gösteren sensitif bir indikatördür. Retikülosit artışı, hemolitik anemilerin karakteristik bulgusudur.

Retikülosit, eritrosit sayısının yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Alışılmış bir şekilde retikülosit sayısı denmesine karşın aslında eritrositlerin yüzdesidir. Anemik olmayan insanda normal kabul edilen sınırı %0,5 – 1,5 veya bazı laboratuvarlarda % 0,5 - 2 arasında değişmektedir [7, 8, 10]. Kadınlarda veya deniz seviyesinden 1800 metre yüksekte yaşayanlarda retikülosit daha yüksek olabilmektedir. Yenidoğanlarda yüksektir (% 2 – 6) fakat 1-2 hafta içinde erişkindeki normal düzeylere gerilemektedir.

Aneminin derinleştığı, eritrosit sayısının azaldığı durumlarda retikülositler yüzde olarak artmış rapor edilebilmektedir. Derin anemilerde kemik iliği yanıtı artacağı için retikülositler dolaşıma erken salınır. Bu gibi durumlarda retikülosit oranı yanlış sonuç verebilmektedir. Bu nedenle retikülosit anemiye göre düzeltilmelidir [6, 8].

2.2.1. Mutlak Retikülosit Sayısı

Mutlak retikülosit sayısı (ret#), retikülosit yüzdesine göre eritroid aktivite hakkında daha iyi bilgi vermektedir. Retikülosit yüzdesinin artmış olması retikülositozu gösterebildiği gibi, eritrosit sayısında azalma durumunda da retikülosit yüzdesi artacaktır. Retikülosit üretimini gösterebilmek için retikülosit yüzdesi ile birlikte mutlak retikülosit sayısının değerlendirilmesi önerilmektedir [7].

“Mutlak” retikülosit, 1 mikrolitre kandaki retikülosit sayısını ifade etmektedir. Mutlak retikülosit sayısı, eritrosit sayısı ve retikülosit yüzdesinin çarpımı ile hesaplanmaktadır. Beklenen normal aralık $10.000 - 110.000 \times 10^6 / \mu\text{l}$ arasındadır [8]. Ilımlı bir anemide, eritropoietik aktivite artışı olmaksızın, mutlak retikülosit sayısı en az $150.000 / \mu\text{l}$ 'ye yükselir. Retikülositlerin kemik iliğinden daha erken salınması ve periferik kanda retikülosit boyası ile daha uzun süre saptanması sonucu oluşmaktadır [6]. Normal değeri kaynaklar arasında farklılık göstermektedir. Ortalama normal değer $90.000 \times 10^6 / \mu\text{l}$ olarak belirtilmiştir [7].

$$\text{Ret\#} = \frac{\text{retikülosit (\%)}}{100} \times \text{eritrosit} \times 10^6 / \mu\text{l}$$
 formülü ile hesaplanmaktadır.

2.2.2. Düzeltilmiş Retikülosit Oranı

Düzeltilmiş retikülosit oranı (DRO) retikülositi, anemini derecesine göre düzeltmek için kullanılır [7]. Retikülosit indeksi veya hematokrit düzeltmesi olarak da adlandırılmaktadır. Retikülositlerin kemik iliğinden erken salınması veya olgun eritrositlerde azalma durumlarında retikülosit artmış görülebilmektedir [8]. Retikülosit yüzdesi, hastanın hematokritinin normal hematokrite oranı ile çarpılır. Bazı kaynaklarda hemoglobine göre düzeltme de yapılmaktadır. Bunun için retikülosit yüzdesi, hastanın hemoglobininin normal hemoglobine oranı ile çarpılır.

$$\text{Düzeltilmiş retikülosit oranı} = \text{retikülosit (\%)} \times \frac{\text{hematokrit (\%)}}{45}$$

Düzeltilmiş retikülosit oranının <%2 olması hipoproliferatif, >%2 olması hiperproliferatif anemi (kanama, hemolitik anemi) ile ilişkilidir [7].

DRO, retikülosit üretim indeksi (RÜİ) hesaplanmasında kullanılmaktadır. Retikülosit üretim indeksi, klinik olarak DRO'dan daha sık kullanılmaktadır [8].

2.2.3. Retikülosit Üretim İndeksi

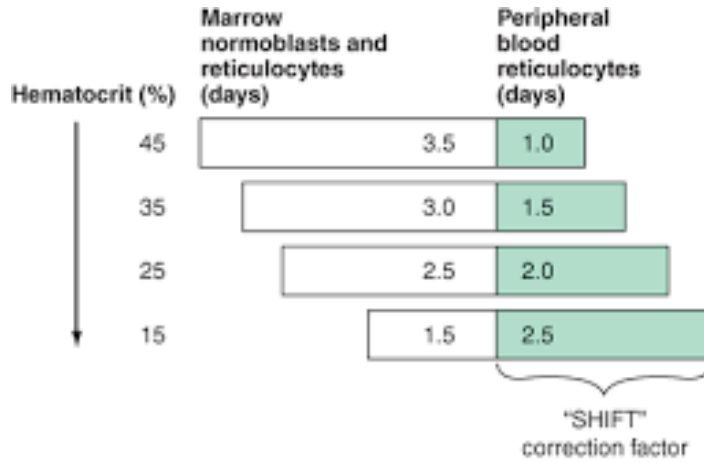
Anemilerde efektif eritrosit üretim oranının bir göstergesidir. Yoğun eritropoietik stres sırasında, kemik iliğinde olgunlaşma süresi 3.5 günden 1 güne kadar kısaltılabilir ve bu da retikülositlerin periferik kanda normalden daha uzun dolaşımına neden olur [8, 11]. Çünkü kemik iliğinde olması gereken maturasyon zamanı, periferik kan maturasyon zamanına eklenmiştir [7]. Periferik kana erken salınan hücreler, *shift cells* olarak adlandırılır ve polikromatofilik görünüme sahiptir. Yoğun eritropoietik stres altında, periferik kandaki retikülosit sayısı, kemik iliğinde üretim artışı olmadan da belirgin şekilde artabilmektedir [8, 11].

Periferik kandaki retikülositin ömrü anemi derecesine bağlı olduğundan, Retikülosit üretim indeksi hem hematokrit hem de olgunlaşma için düzeltilir.

$$\text{Retikülosit üretim indeksi} = \frac{\text{retikülosit (\%)} \times \frac{\text{hematokrit (\%)}}{45}}{\text{maturasyon zamanı}}$$

veya;

$$\text{Retikülosit üretim indeksi} = \frac{\text{Düzeltilmiş retikülosit oranı}}{\text{maturasyon zamanı}} \text{ formülü ile hesaplanmaktadır [8].}$$



Şekil 2.Maturasyon zamanı

Şekil 2’de maturasyon zamanı gösterilmiştir. Eritrositlerin olgunlaşması yaklaşık 4,5 gün sürmektedir. Normal hemoglobun varlığında, eritrositler yaklaşık 1 gün retikülosit olarak periferik kanda dolaşırlar. Aneminin farklı derecelerinde retikülositler (ve erken eritroid öncüller) kemik iliğinden prematür olarak salınabilmektedir. Hastaların çoğu 20-25 arası hematokrit değerleri ile klinikte farkedilir ve 2’lik düzeltme faktörü kullanılır. Çünkü gözlenen retikülositler, RNA’larını kaybetmeden önce dolaşımında 2 gün boyunca yaşayacaklardır [5].

Olgunlaşma süreleri aşağıda görüldüğü üzere hematokrite göre değişiklik göstermektedir.

Tablo 1. Hematokrite göre değişen maturasyon zamanı_1 [8]

Hematokrit (%)	Maturasyon zamanı (gün)
40 – 45	1
35 – 39	1,5
25 – 34	2
15 – 24	2,5
<15	3

Hematokrit ≥ 40 olduğu durumda retikülosit üretim indeksi 1 olmalıdır, çünkü retikülositlerin periferik kanda dolaşım süresi 1 gündür. Retikülosit üretim indeksinin 3'ten büyük olması kemik iliğinin anemiye yeterli yanıt verdiğini göstermektedir. RÜİ'nin 2'den küçük olması kemik iliğinin yanıtının yetersiz olduğunu gösterir.

Hematokrite göre alınan maturasyon zamanı bazı kaynaklarda farklıdır.

Tablo 2. Hematokrite göre değişen maturasyon zamanı_2 [7]

Hematokrit (%)	Maturasyon zamanı (gün)
≥ 35	1
25 – 35	1,5
15 – 25	2
<15	2,5

RÜİ anemiye kemik iliğini göstermek için iyi bir indikatördür. Genel olarak >2 olması kemik iliğinin anemiye yeterli yanıt verdiğinin gösterirken, <2 hipoproliferasyon göstergesidir [7].

2.3. HEMOLİTİK ANEMİLER

Hemoliz, eritrositlerin 120 günlük yaşam süresinden önce intravasküler veya ekstravasküler parçalanmasıdır. Akut veya kronik seyredebilmektedir. Edinsel veya kalıtsal birçok nedene bağlı hemoliz görülebilmektedir. Kronik hemolizler asemptomatik seyredebilir. Semptom verdiğinde ise anemi, sarılık, retikülositoz, ve safra taşı görülebilmektedir [12].

Bir eritrositin periferik dolaşımdaki ömrü yaklaşık 110-120 gündür. Yaşam döngüsü boyunca eritrositler kapillerler ve dalak kordlarından geçerken mekanik strese uğramaktadır. Yüksek derecede deforme olabilen membranı, hücre iskeleti, optimal yüzey/hacim oranı, uygun redoks ortamını sürekli sağlayan enzimatik sistemi sayesinde eritrositler bu mekanik strese dayanmaktadır [13]. Eritrositler periferik dolaşımda ve retiküloendotelial sistem geçişlerinde sağlam yapısını koruyamadığında hemoliz meydana gelmektedir.

Patofizyoloji

Hemoliz nedenleri birçok farklı şekilde sınıflandırılabilir. İntrensek ve ekstrinsek; akut ve kronik; kalıtsal ve edinilmiş; immun ve non-immun; intravasküler ve ekstravasküler olarak farklı gruplandırmalar yapılabilmektedir.

İntrensek (İntrakorpusküler) defektler: Eritrositlerin intrinsik defektleri hemolize neden olmaktadır [14]. İntrensek defektlerin çoğu kalıtsaldır. Nadir olarak PNH gibi edinsel nedenler olabilmektedir.

Hemoglobinopatiler: Orak hücreli anemi, talasemiler, anormal hemoglobin varyantları

Membran defektleri: Herediter sferositoz, herediter eliptositoz, herediter stomatositoz

Enzim defektleri: Glukoz 6- fosfat dehidrogenaz eksikliği, piruvat kinaz eksikliği

Ekstresek (Ekstrakorpusküler) defektler: Eritrositler normaldir ancak mekanik, immünojenik, infeksiyöz ve metabolik hasara bağlı hemoliz gerçekleşmektedir [15].

İmmun: Eritrosit membran komponentlerine karşı oluşmuş antikorlar neden olur. Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), alloimmün hemolitik anemi, ilaçlara bağlı hemolitik anemi, akut ve geç hemolitik transfüzyon reaksiyonları bu gruptadır

Hipersplenizm

Mekanik: Kalp kapak patolojileri, mikroanjyopatik hemolitik anemiler

İnfeksiyöz: bakteri toksinleri, sıtma, babesiyozis, clostridium perfringens

İntravasküler ve ekstravasküler hemoliz: İntravasküler hemoliz eritrositlerin plazmada parçalanmasıdır. Hasarlı endotelde mekanik travma,

kompleman aktivasyonu, enfeksiyonlar direk membran hasarı veya hücre tahribatı ile intravasküler hemolize neden olmaktadır [12]. Ciddi intravasküler hemoliz kahverengi serum ve hemoglobinüri nedeniyle koyu renkli idrarla karakterizedir. Haptoglobulin özellikle intravasküler hemolizde düşük bulunmaktadır. Damar içinde parçalanmış eritrositten açığa çıkan hemoglobin, haptoglobuline bağlanarak taşınır. Haptoglobulin-hemoglobin kompleksi karaciğer tarafından parçalanır. Bu nedenle haptoglobulin düzeyi plazmada düşmektedir. Eritrosit parçalanmasıyla ortaya çıkan alfa-beta globin haptoglobine bağlanmaz. Glomerülden süzülerek hemoglobinüriye neden olmaktadır. Daha yaygın olan ekstravasküler hemolizde, eritrositler retikuloendotelial sistem (daha çok dalak ve karaciğer) makrofajları tarafından yıkılmaktadır [12]. Ekstravasküler yıkımlarda eritrositlerin içerdiği hemoglobin dolaşıma katılmadan makrofajlar tarafından alınıp, fagosite edilir [16].

Tablo 3. Hemolitik anemilerin etyolojik ve patofizyolojik sınıflaması [16]

İntrensek nedenler	Ekstresek nedenler
Hemoglobinopatiler Orak hücreli anemi Talasemiler Diğer hemoglobinopatiler (HbC, HbD, HbE, vs) Çift heretozigot hastalıklar (HbSC, orak hücreli – talasemi) Durağan olmayan hemoglobinler	İmmün hemolitik anemiler İzoantikörlere bağlı Yanlış kan transfüzyonu Yenidoğanın hemolitik anemisi Otoantikörlere bağlı İdiyopatik (sıcak veya soğuk) Sekonder otoimmün nedenler İlaçlara bağlı
Membran defektleri Herediter sferositoz Herediter eliptositoz Abetalipoproteinemi/akantositoz Herediter stomatositoz Herediter piropoikilositoz Herediter kserositoz Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	Mekanik nedenlere bağlı hemoliz Kardiyak hemolitik anemi Mikroanjyopatik hemolitik anemiler Trombotik trombositopenik purpura Hemolitik üremik sendrom Disemine intravasküler koagülopati HELLP sendromu Malign hipertansiyon Hemodiyaliz Vaskülitler Yürüyüş hemoglobinürisi Yanıklar Suda boğulma
Enzim eksiklikleri Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz Piruvat kinaz Glikoz fosfat izomeraz Pirimidin 5' nükleotidaz Adenozin deaminaz Aldolaz 2,3 difosfogliserat mutaz Enolaz γ- glutamil sistein sentetaz Glutatyon peroksidaz/redüktaz/sentetaz Hem oksijenaz-1 Hezkokinaz Lesitin: kolesterol asiltransferaz Fosfofruktokinaz Trioz fosfat izomeraz	İnfeksiyonlar Malarya Babesiyozis Bartonellozis Clostridium perfringens Kimyasal ajanlar Kurşun Klorin Kloramin Arsin gazı Yılan zehiri Diğer nedenler Karaciğer hastalıkları Hipersplenizm

Hikaye ve Fizik muayene

Hikayede semptomların başlama zamanı, kullanılan ilaçlar, kan transfüzyonu öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Hemolize neden olma potansiyeli olan yeni bir ilacın başlatılması ilaca bağlı etiyolojinin olası olabileceğini düşündürmektedir. Ailede hemolitik anemi varlığı kalıtsal hastalıkları düşündürmektedir. Hastanın endemik enfeksiyon alanlarına yapmış olduğu seyahatler, geçirdiği enfeksiyonlar da hemolitik aneminin etyolojisi için ipucu olabilir [12, 16].

Klinik bulgular hemolizin fazlalığı kadar, meydana geliş süresine de bağlıdır. Hastalar sıklıkla yorgunluk halsizlikten şikayet etmektedir. Anemiye bağlı çarpıntı ve aneminin şiddetine göre üfürüm olabilmektedir. Kronik hemolitik anemilerde sarılık, splenomegali ve safra kesesi taşları görülmektedir. Doğumsal hemolitik anemilerde hemolitik ve ağrılı krizler olabilmektedir. Kronik bacak ülserleri ve kemik anormallikleri çoğunlukla orak hücreli anemide görülmektedir. Koyu renkli idrar varlığında intravasküler hemoliz düşünülmelidir. Otoimmün hemolitik anemi ve TTP'de klinik başlangıcı hızlı olabilir. Ateş, karın ağrısı, ekstremiteler ve sırt ağrısı, kusma siktir. Hemolitik üremik sendrom (HÜS)'da oligüri veya anüri gelişebilir [12, 16, 17].

Yavaş seyirli anemilerde hemoliz haftalar aylar sürebilir. Kardiyovasküler kompensasyon geliştiği için bu hastalarda semptomlar görülmeyebilir veya çok silik olabilmektedir.

Laboratuvar ve Tanı

Anemi tanısı için tam kan sayımı gereklidir. Aneminin yanı sıra hemolizin karakteristik bulgusu retikülositozdur. Retikülositoz, periferde kaybedilen eritrositlere kemik iliğinin verdiği doğal yanıttır. Normal kemik iliği hemoglobin düşüşüne 3-5 gün içinde retikülositoz ile yanıt verir. Düzeltilmiş retikülosit sayısı esas alınmalıdır. Normal koşullarda düzeltilmiş retikülosit sayısı $25000-75000/\text{mm}^3$ 'dür. Hemolizde bu sayı $> 100000/\text{mm}^3$ olur. Talasemiler dışında genellikle hemolitik anemiler normositerdir. Retikülositin arttığı durumlarda MCV artışına bağlı makrositoz görülebilir. Periferik yaymada, sferositozun sferositlerini, eliptositozun eliptositlerini,

hemoglobin S'in orak hücrelerini, talasemilerde hedef hücreleri, bazofilik noktalanmayı, Heinz cisimciklerini, mikroanjyopatik hemolizlerde şistositleri tespit etmek mümkündür [12, 16, 18]. Kemik iliği incelemesine genellikle gerek görülmemektedir.

Hemolizde tipik olarak indirekt bilirubin artışı, laktat dehidrogenaz (LDH) artışı ve haptoglobinde azalma olmaktadır. LDH artışı ile birlikte haptoglobulin düşüklüğü hemoliz tanısında %90 sensitiviteye sahiptir [19]. Ekstravasküler yıkımlarda hemoglobin makrofajlar tarafından fagosite edilir. İntravasküler yıkımlarda dolaşımda serbest kalan hemoglobin haptoglobine bağlanır ve karaciğerde yıkılır. Bu nedenle serumda haptoglobulin düzeyi düşer. Haptoglobulin bağlama kapasitesi aşıldığı durumlarda hemoglobin glomerüllerden süzülerek böbrekten atılır. İdrarla atılan hemoglobin böbrek proksimal tübül hücreleri tarafından absorbe edilir ve hemosiderin olarak depolanır. Plazmadan hemoglobin 100 – 150 mg/dL aşınca hemoglobinüri görülür. Hemoglobinüri idrarı kahverengi-siyah renge boyamaktadır [12, 16].

Hemoglobin yıkım sürecinde indirekt bilirubine dönüştürülür. Karaciğer tarafından konjuge bilirubin haline getirilerek atılımı gerçekleştirilir. Karaciğerin konjugasyon kapasitesini aşan hemoliz durumunda kanda indirekt bilirubin artışı olur.

İmmün hemolitik anemilerin tanısı ve diğer hemolitik anemilerden ayırt edilebilmesi için Coombs testi (antiglobulin test) kullanılır. Hemoglobinopatilerde globin elektroforezi yapılır. Herediter sferositozda ozmotik fragilite testinin pozitif olması tanı koydurucudur. Enzim eksiklikleri tanısı için enzim düzeyi tayini gereklidir.

Tedavi altta yatan nedene bağlı olarak değişmektedir. Doğumsal hemolizlerde transfüzyon ve transplantasyon yapılabilmektedir. Otoimmün anemilerde immunsupresif tedavi ve gerektiği durumlarda splenektomi tedavi seçenekleri arasındadır. TTP'de plazmaferez, PNH'da kompleman inhibisyonu ile hemoliz kontrol altına alınmaktadır [16].

2.3.1. Herediter Sferositoz

Eritrosit membran bozukluğuna bağlı gelişen kalıtsal bir hemolitik anemidir. Kalıtsal hemolitik aneminin en sık nedenidir. Eritrosit zarındaki çift katlı lipit tabaka ile iskelet protein yapısı arasında dikey pozisyonda yerleşmiş olan protein bağlarındaki kalıtsal kusur sonucu oluşmaktadır. En sık etkilenen genler, ankyrin, bant 3 ve spektrin zar proteinlerini kodlayanlardır. Protein 4.1 gen mutasyonu daha az sıklıkta görülmektedir. Normal koşullarda esnek olan eritrosit zarı, hücrenin küre şeklini alması ile gerilmeye dayanıksız hale gelir. Eritrositlerin kırılabilirliği artar, ozmotik direnç azalır. Sferositik ve kırılabilir hale gelen eritrositlerin dalak sinüzoidlerindeki asidik ve anoksik ortamda tutularak yıkılmaları ile hemolitik anemi tablosu ortaya çıkar. Hastalık %75 otozomal dominant kalıtılır. %25 otozomal resesif veya *de novo* mutasyonlara bağlı görülmektedir [20, 21].

Klinik spektrum çok geniştir. Asemptomatik hastadan transfüzyon ihtiyacı olan ciddi hemolitik anemiye dek değişen klinik görülebilmektedir. Herediter sferositoz klinik olarak taşıyıcı, hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır [22]. Hafif herediter sferositozda anemi beklenmez. Orta dereceli dalak büyüklüğü ve sarılık görülebilir. Orta herediter sferositoz olguların %60-70'inde görülmektedir. Anemi ve sarılık ön plandadır. Çocukluk çağında tanı almaktadır. Ağır herediter sferositozlu hastalarda belirgin hemoliz, sarılık ve splenomegali görülmektedir. Sürekli transfüzyon ihtiyaçları olmaktadır [20, 23].

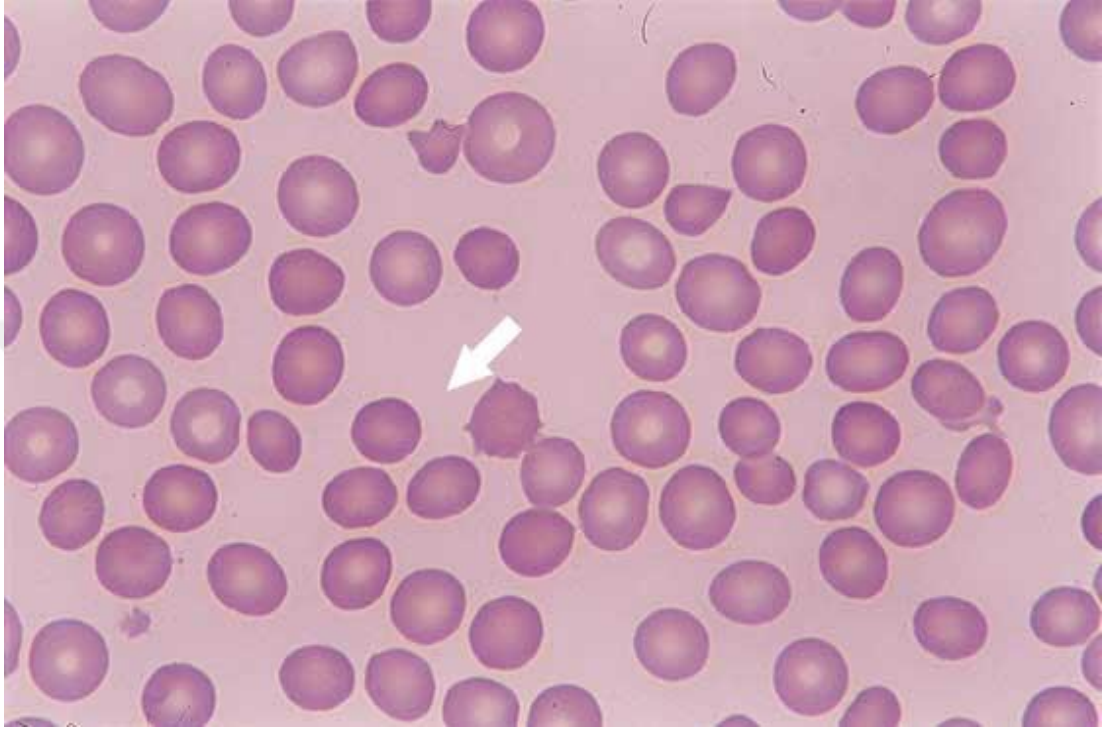
Hastalığın karakteristik özellikleri anemi, sarılık, splenomegali ve aile öyküsüdür. Herediter sferositoz tanısı alan hastanın aile bireyleri mutlaka taranmalıdır [21, 23]. Kronik hemolize bağlı safra kesesi taşları görülebilmektedir. Parvovirus B19 enfeksiyonu sonrası aplastik kriz gelişebilmektedir. Aplastik krizde hemoglobin seviyesinde ciddi bir düşüş olur ve transfüzyon yapmak gerekebilir. Nadir olarak bacak ülserleri, kronik dermatit, gut, ekstremiteler hematopoietik tümörler ve hematolojik malign hastalıklar birliktelik gösterebilmektedir.

Tablo 4. Herediter sferositozun klinik sınıflaması [20]

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

Hastalığın başlıca özelliği periferik yaymada değişik oranlarda küçük, yuvarlak, santral solukluğu olmayan sferositik eritrositlerin görülmesidir. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) genellikle yüksektir (>35 g/dl).

Eritrositlerde osmotik frajilite artmıştır. Bu bulgu eritrositlerin azalmış yüzey volüm oranını yansıtır. Sferositik hücreler giderek yoğunluk yüzdesi azaltılan hipotonik tuzlu su ortamında azalmış yüzey-volüm oranından dolayı erkenden şişerek rüptüre olurlar [24].



Şekil 3. Periferik yaymada sferositler

Hereditör sferositozlu hastalarda spektrin, ankrin, protein 3 ve protein 4.1 gibi eritrosit membran proteinleri eksik olduğundan bu proteinlerin kantitatif eksikliğini göstermek en doğru diagnostik testtir.

Periferik yaymada sferosit görülebilen; immün hemolitik anemi, yanıklar, karaciğer hastalıkları, hemolitik transfüzyon reaksiyonları, hereditör poikilositoz, ABO kan grubu uyumsuzluğu, hipersplenizm ve ağır hipofosfatemi ayırıcı tanıda düşünölmelidir [25].

Tedavi: Ağır hereditör sferositoz olgularında aplastik kriz ve ağır anemi varlığında eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Orta ve ağır olgularda folik asit desteği

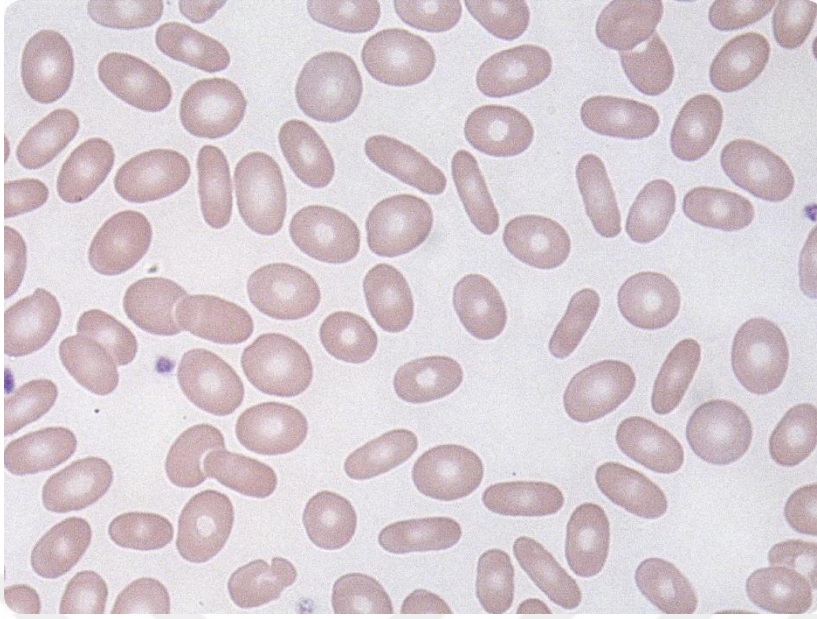
verilmelidir. Kronik transfüzyon alan hastalarda hemakromatozis açısından takipte olunmalıdır. Ağır herediter sferositoz, büyüme gelişme geriliği, kemik değişikliği, bacak ülserleri ve ekstramedüller hematopoez olan hastalarda splenektomi önerilmektedir. Splenektomi öncesi meningokok, pnömokok ve Hemofilus influenza B aşılı yapılmalıdır. Splenektomi sonrası eritrositlerin ömrü uzadığı için sarılık, anemi ve retikülositoz hızla düzelmektedir. Nadir olarak splenektomi sonrası hastalık kontrol altına alınamaz. Bu durumlarda aksesuar dalak araştırılmalıdır [20, 26].

2.3.2. Herediter Eliptositoz

Herediter eliptositoz eritrosit iskeleti ve zar proteini bütünlüğünü etkileyen bir dizi farklı gende çeşitli mutasyonların neden olduğu heterojen hastalık grubudur. Vakaların çoğu, a-spektrin, b-spektrin veya protein 4.1 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Herediter eliptositoz tüm ırksal ve etnik gruplarda görülür; insidansı batı ve orta Afrikalılarda en yüksektir. Spektrin defekti görülen hastaların büyük çoğunluğu Afrika kökenlidir. Çoğu hasta asemptomatik olduğu için tam insidansı bilinmemektedir [27-29].

Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Çoğunlukla başka bir nedenle başvuruları sonucu tanı almaktadırlar. Hemolitik herediter eliptositoz hastalarında solukluk, sarılık, anemi ve safra kesesi taşları gibi herediter sferositoza benzer klinik özellikler bulunmaktadır [27-29]. Periferik yaymada eliptik şekilli eritrositlerle karakterizedir. Hemoliz varlığında anemi, retikülositoz, LDH yüksekliği görülebilmektedir. Görüntüleme ile safra taşları ve splenomegali saptanabilir [29].

Ağır anemisi olan hastalara transfüzyon yapılmalıdır. Splenektomi çoğu hastada küratiftir [29].



Şekil 4. Periferik yaymada eliptositler [27].

2.3.3. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

PNH, hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği ve tromboz ile kendini gösteren, nadir görülen, klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. 0.13-1.6/100.000 hastayı etkilemektedir. Hematopoietik kök hücrenin edinsel, somatik mutasyonu sonucu oluşur [30, 31]. Tromboz PNH'da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [32].

Fosfatidil inositol glikan A genindeki somatik mutasyon sonucu defektif glikozil fosfatidil inositol (GPI) oluşmaktadır. GPI eksikliği ise CD55 (Decay Accelerating Factor, DAF), CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis, MIRL) gibi membran bağlı proteinlerin kaybına neden olmaktadır. GPI eksikliği eritrositlerin, trombositlerin ve lökositlerin kronik kompleman aracılı hemolizine yol açan kompleman inhibitör proteinlerin (CD55 ve CD59) eksikliği ile sonuçlanır [30, 33]. GPI-bağlantılı kompleman düzenleyici proteinler CD55 ve CD59'un eksikliği, hastalığın primer belirtisi olan intravasküler hemolizden sorumludur. Hastalık trombosit ve lökositlerden daha çok eritrositleri etkilemektedir [32].

Hastalığın 3 farklı klinik alt tipi bulunmaktadır [31, 32].

Klasik PNH: İnvasküler hemoliz bulguları vardır. Retikülositoz, LDH ve indirekt bilirubin artışı ve haptoglobulinde düşüş vardır. Kemik iliği normal morfolojiye sahiptir veya eritroid hiperplazi görülebilir.

Diğer kemik iliği yetmezliklerinin eşlik ettiği PNH: Klinik ve labotaruvar olarak saptanan hemolizin yanı sıra kemik iliği anormalliği mevcuttur. PNH'ya aplastik anemi, myelodisplastik sendrom veya myelofibroz eşlik edebilmektedir. Tanıda sitogenetik değerlendirme ve kemik iliği analizi yardımcıdır.

Subklinik PNH: Hastalarda klinik veya laboratuvar olarak hemoliz bulgusu yoktur. Küçük bir PNH klonu flow sitometri ile saptanabilmektedir.

Hemoliz, sitopeniler ve tromboz varlığında PNH mutlaka akla gelmelidir. Klasik PNH olgularında hemoliz ve artmış serum LDH düzeyleri daima beklenen bulgulardır. Sferositik olmayan hemoliz varlığında hemoglobinüri olmasa dahi PNH'dan şüphe edilmelidir [34].

PNH'daki anemi genellikle çok faktörlüdür ve hemoliz ile kemik iliği yetmezliği kombinasyonundan kaynaklanabilir. Klasik PNH'da invasküler hemolize sekonder anemi, LDH artışı ve retikülositoz sık görülmektedir. Aplastik anemi ile ilişkili PNH'da aneminin nedeni kemik iliği yetmezliğidir [35].

Tromboz PNH'da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Venöz tromboz, arteriyel trombozdan sık görülmektedir. İntraabdominal venler (hepatik, portal, mezenterik, splenik gibi), serebral venler ve hepatik ven (Budd-Chiari sendromu) en sık görülen tromboz bölgeleridir. PNH'da tromboz multifaktöryeldir fakat trombozu önlemenin en etkili yolu kompleman inhibisyonudur. Primer tromboemboli profilaksisinin yararlı olduğu gösterilememiştir [31, 36].

PNH'da artmış invasküler hemoliz sonucu yüksek miktarda serbest hemoglobin açığa çıkmaktadır. Serbest hemoglobin dolaşımdan temizlenmeden önce haptoglobuline bağlanmaktadır. Haptoglobulin doygunluğa ulaştığında serbest hemoglobin; plazmadaki serbest hemoglobinin güçlü bir temizleyicisi olan nitrik oksite (NO) bağlanmaktadır. Kanda tükenen NO sonucu düz kas tonusu artmaktadır.

Düz kas spazmı nedeniyle klinik olarak karın ağrısı, özefageal spazm nedeniyle disfaji ve erektil disfonksiyon görülebilmektedir [37, 38].

GPI çıpası yardımıyla hücre membranına bağlanan proteinlerdeki eksikliğin akım sitometrik yöntemle ortaya konulması PNH tanısı için altın standarttır. Son zamanlarda spesifik olarak GPI çıpasına bağlanan FLAER (fluorescent aerolysin) kullanılarak lökositlere GPI ile bağlı antijenler belirlenebilmektedir. Akım sitometri incelemesi periferik kandan yapılmalıdır. Akım sitometrik incelemede en sık kullanılan monoklonal antikolar anti-CD59 ve anti-CD55'tir [34].

PNH'da tedavi endikasyonları [34];

Tromboz varlığı
 Transfüzyon bağımlı hemolitik anemi
 Sık gelişen düz kas spazmı (yutma güçlüğü, karın ağrısı)
 PNH'ya bağlı organ hasarı (böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon)
 Subklinik PNH'da klinik semptom olmadıkça tedavi vermeye gerek yoktur.

Kortikosteroidler hemolizin yoğun olduğu dönemlerde kullanılabilir. Yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanılması önerilmemektedir.

Eculizumab C5 kompleman proteinine bağlanan monoklonal antikordur. C5 konvertaz yıkımını önleyerek membran atak kompleks oluşumu engellemektedir. Eculizumab PNH olgularında hemolizi ve dolayısıyla hemolize bağlı komplikasyonları belirgin derecede azalttığı gösterilen bir tedavi seçeneğidir.

PNH'nın tek küratif tedavisi allojenik kök hücre naklidir. Günümüzde ilaç tedavisine yanıt vermeyen, ciddi sitopenileri olan hastalarda tercih edilmektedir [34, 39].

Trombozu olan hastalara vitamin K antagonistleri ile antikoagulan tedavi uygulanmalıdır.

2.3.4. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz Eksikliği

G6PD eksikliği, insanlarda en sık görülen enzim eksikliğidir. Pentoz fosfat yolunun ilk enzimidir [40].G6PD'nin eksikliği, X kromozomundaki G6PD geninin mutasyonlarına ikincil olarak meydana gelir. Dünya çapında yaklaşık 400 milyon insanın kusurlu bir G6PD geni taşıdığı bilinmektedir [41]. G6PD enzim eksikliği fava fasulyesi tüketildikten sonra hemolitik kriz ortaya çıkması ile bilinmektedir [42].

G6PD pentoz fosfat yolunun ilk basamağında NADP+ (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat)'den NADPH dönüşümünü katalize etmektedir. NADPH, NADP'nin indirgenmiş formudur ve hücreleri oksidatif strese karşı korumaktadır [40, 42]. Normal şartlar altında G6PD eksikliği olanlarda çok hafif klinik bulgular olmaktadır. Ağır oksidatif stres altında G6PD aktivitesi yeterli olmayacağı için eritrositler oksidatif strese karşı korunamaz. Ağır oksidatif stres altında akut hemoliz ortaya çıkabilmektedir [43].

WHO G6PD eksikliğini enzim aktivitesi ve klinik bulgulara göre 5 farklı sınıfa ayırmıştır. Sınıf I'de enzim aktivitesi <10'dur. Oksidatif stres olmaksızın hemoliz görülebilmektedir. Sınıf II ve III en sık görülenlerdir. En yüksek G6PD eksikliği oranları Afrika, Güneydoğu Asya, Akdeniz ve Orta Doğu'da bulunmuştur. Sınıf II en sık görülendir, G6PD aktivitesi <10'dur ve akdeniz varyantıdır. Sınıf III G6PD aktivitesinin %10-60 arasında olduğu Afrika varyantıdır. G6PD eksikliğinin prevalansının, dünyadaki sıtma dağılımı ile ilişkili olduğu ve G6PD eksikliğinin sıtmaya karşı koruma sağladığı bulunmuştur. Sporadik gen mutasyonları ve artan göç nedeniyle, G6PD eksikliği artık her kıtada görülebilir [44, 45].

Tablo 5. G6PD eksikliği sınıflandırma [42, 46]

Sınıf	Özellikler
I	Enzim aktivitesi normalin %10 altındadır Oksidatif stres olmaksızın kronik hemoliz görülür Çok nadir
II	Enzim aktivitesi normalin %10 altındadır Aralıklı hemolitik anemi saptanır Akdeniz varyantıdır Beyaz ırkta sık görülür
III	Enzim aktivitesi normalin %10 – 60 arasındır Aralıklı hemoliz görülmektedir Afrikalılarda ve Afrika kökenli Amerikalılarda sık görülmektedir
IV	Enzim aktivitesi normalin %60 – 100 arasındır
V	Enzim aktivitesi yüksektir

G6PD eksikliği, oksidatif ilaçlar, enfeksiyon ve fava fasulyesi gibi bilinen oksidatif streslere maruz kaldıktan sonra hemolitik anemi yaşayan hastalarda veya ailesinde anemi, sarılık, splenomegali öyküsü olanlarda akla gelmelidir [42].

Oksidatif strese yol açan maddeye maruz kalındıktan sonra, genellikle 2-3 gün içinde hemoliz oluşur. Hemolize bağlı anemi ve anemi semptomları görülür. İktter, skleralarda sarılık, splenomegali ve karın ağrısı olabilmektedir. Favizm klinik bulguları bakla yenmesinden 5-24 saat sonra ortaya çıkar ve sıklıkla 15 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülür. Hemoliz sonucu gelişen anemi genellikle ani ve çok ağrıdır. Laboratuvar olarak anemi, retikülositoz, bilirubin ve LDH artışı görülebilmektedir. Coombs testi negatiftir.

Tanı için G6PD enzim aktivitesi ölçülmelidir. Enzim eksikliği kalitatif; floresan spot testi veya kantitatif olarak; spektrofotometrik ölçüm ile gösterilmelidir. Moleküler analiz ile G6PD enzimini kodlayan gendeki mutasyon saptanabilmektedir [42, 47].

G6PD eksikliğinin ana tedavisi; ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır.

G6PD eksikliği olanlarda hemolize neden olan ilaçlar [47];

- Antimalarial
 - Primakin
 - Pamakin
- Antibakteriyel
 - Sulfametoksazol
 - Sulfasalazin
 - Kloramfenikol
 - Siprofloksasin
 - Nitrofurantoin
 - Nalidiksik asit
 - Paro-aminosalisilik asit
- Analjezikler
 - Asetinalid
- Kemoterapötik
 - Doksorubisin
- Antidiyabetik
 - Glibenklamid [48]

- Diğer
 - K vitamini analogları
 - Metilen mavisi
 - Naftalin
 - Benzen

2.3.5. Otoimmün Hemolitik Anemi

İmmun sistemin eritrositlere karşı antikor oluşturmaması ve eritrositlerin yıkımına bağlı anemi ile kendini göstermektedir. Yılda yaklaşık 1/100.000 kişiyi etkileyen nadir bir hastalıktır. Tüm yaşlarda görülebilmemesine rağmen 40 yaşından sonra insidansı artmaktadır [48, 49].

Eritrositlere karşı oluşan otoantikorlar eritrositleri kaplamaktadır. Antikorla kaplı eritrositlerin büyük çoğunluğu karaciğer ve dalakta parçalanmaktadır [49]. Antikorlar 37°C’de aktive oluyorsa ‘sıcak’ otoimmün hemolitik anemi, 30°C altında aktive oluyorsa ‘soğuk’ otoimmün hemolitik anemi (soğuk hemaglutinin hastalığı) olarak sınıflandırılmaktadır [50]. Sıcak otoimmün hemolitik anemi eritrosit yüzeyindeki protein antijenleriyle reaksiyona giren IgG antikorlarının varlığından kaynaklanmaktadır. Soğuk aglutininler tipik olarak IgM’dir.

Otoimmün hemolitik anemilerin yaklaşık yarısı idiyopatiktir. Kalan kısım ise immün bozukluğa neden olan altta yatan bir hastalıkla ilişkilidir. Otoimmün hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus (SLE), kollojen doku hastalıkları), lenfoproliferatif hastalıklarda (lenfoma, kronik lenfositik lösemi (KLL)), enfeksiyonu takiben ve ilaç sonrası immün hemolitik anemi görülebilmektedir [49].

Klinik: Anemi ve hemoliz semptomları ile ortaya çıkmaktadır. Solukluk, sarılık, yorgunluk, efor dispnesi ve taşikardi anemiye bağlı ortaya çıkan semptomlardır. Genellikle semptomlar haftalar, aylar içinde gelişmektedir. Şiddetli hemoliz ve aneminin hızlı geliştiği nadir durumlarda, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Soğuk hemaglutinin hastalığında, soğukta Reynould fenomeni, el, ayak uçları ve burun ucunda akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikularis görülebilmektedir. Soğukla hemoliz ve hemaglutinasyon

tetiklenmektedir. İnvasküler hemolize bağlı hemoglobinüri ve koyu renkli idrar olabilmektedir. Splenomegali ekstravasküler hemolize bağlı olarak veya lenfoproliferatif hastalıklara sekonder olarak görülebilmektedir [49, 51, 52].

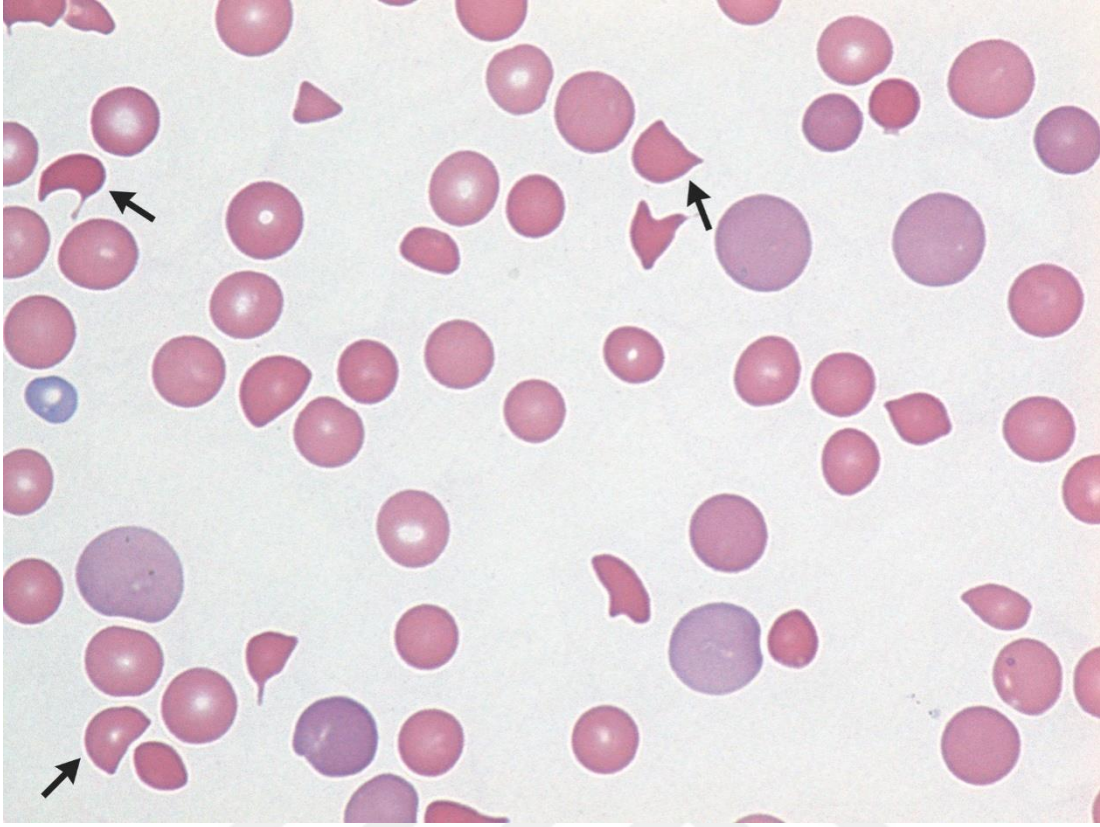
Laboratuvar ve Tanı: Anemi genellikle normokrom normositerdir. Sferositoz nedeniyle MCHC, retikülositoz nedeniyle MCV artabilir. Sıcak antikor varlığında periferik yaymada sferositler görülebilmektedir. Soğuk antikor varlığında aglütinasyon yapmış eritrositler yaymada izlenmektedir. Retikülosit artmıştır. Mutlak retikülosit genelde $>150.000/\mu\text{L}$ 'dir. İndirekt bilirubin ve LDH düzeyleri artar. Haptoglobulin düzeyi intravasküler hemolize bağlı düşmektedir. Direkt antiglobulin testi (DAT, Direkt Coombs Testi) tanısal testtir [49, 50]. DAT, eritrosit yüzeyinde yer alan antijenlerin, kendilerine özgül antikorlarla in vivo sensitizasyonunu gösterir. İndirekt antiglobulin testi,eritrosit sensitizasyonunun in vitro gerçekleştirilmesi ile serum/plazmada eritrosit antijenlerine karşı gelişen serbest antikorların varlığını gösterir. Antikor pozitifliği her zaman hemolize işaret etmez..

Tedavi: OİHA neden olabilecek ilaç, SLE, KLL, lenfoproliferatif hastalık gibi durumların araştırılması ve varsa altta yatan neden tedavi edilmelidir. Sıcak OİHA birinci basamak tedavi kortikosteroidlerdir [53]. Prednizolon veya metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda başlanmalıdır. Hemoglobin 10mg/dl'ye ulaştığında kortikosteroid dozu azaltılmalıdır. Remisyona girdikten sonra kortikosteroid hızla kesilmelidir. Kortikosteroide yanıt vermeyen refrakter vakalarda splenektomi veya immünesupresif ilaçlar denenebilmektedir [54]. İkinci basamak tedavilerini karşılaştıran araştırma yoktur. Bu nedenle tedavisine hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditeleri, ameliyata uygunluğu göz önüne alınarak karar verilmelidir. Tekrarlayan vakalarda üçüncü basamak tedavi olarak kortikosteroid, rituksimab, immünesupresif ilaçlar (siklosporin, siklofosfamid, azatiyoprin) veya splenektomi tercih edilebilir. Hastanın anemisi yüksek doz steroid tedavisine rağmen düzelmeyorsa, aneminin düzelmesine karşın kullanılan steroid dozuna bağlı ağır yan etkiler varsa, sık tekrarlayan ve yüksek doz steroid tedavisi gerekiyorsa splenektomi önerilebilir. Yetişkin hastalarda ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Splenektomi öncesi kapsüllü bakteri aşılı yapılmalıdır.

Soğuk hemaglutinin hastalığında IgM antikorlarının plazmaferez ile uzaklaştırılması geçici bir tedavi yöntemi olabilir. Splenektomi ve kortikosteroid sıcak OİHA kadar etkili değildir. İmmün supresyon ile IgM antikorlarının azaltılması tedavinin temelidir. Rituksimab tek başına veya diğer ajanlarla kombine kullanılabilir [55, 56].

2.3.6. Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi

MAHA; kapiller ve arteriol sistem içinde bulunan mikrotrombüsteği trombosit-fibrin ağı içinden geçen eritrositlerde yıkım ile karakterize bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. Eritrositlerin intravasküler yıkımı sonucu periferik yaymada şistositlerin ve parçalanmış eritrositlerin görüldüğü immün olmayan hemoliz görülmektedir [57]. Periferik yaymada miğfer hücre, boynuz hücre, hilal hücre olarak adlandırılan farklı eritrositler görülebilmektedir. Periferik yayma incelemesinde en az 1000 eritrositin değerlendirilmesi ile erişkin hastalarda %1'den fazla şistosit görülmesi MAHA açısından anlamlıdır. Arteriyol ve kapiller duvarında patolojiye sıkça rastlanmaktadır. Yapay kalp kapaklarının kapanması sırasında veya kapak darlıklarında oluşan türbülansa bağlı eritrositlerin yıkımı da MAHA nedenidir. Laboratuvar bulguları negatif antiglobulin testi, retikülositoz, artmış LDH ve azalmış haptoglobulindir [58].



Şekil 5. Periferik yaymada şistositler

Trombotik mikroanjiyopati, arteriyol ve kapillerde trombüs ve fibrin birikiminin olduğu, klinik olarak MAHA ve trombositopeni ile kendini gösteren sendromların karakteristik patolojik bulgusudur [59]. TMA primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Kalıtsal veya edinsel olabilirler. TTP ve HÜS tipik TMA hastalıklarıdır. Diğer etyolojiler arasında ağır hipertansiyon, gebelik komplikasyonları (preeklampsi, HELLP), SLE gibi sistemik romatizmal hastalıklar, sistemik maligniteler, DIC, şiddetli enfeksiyonlar, ilaç reaksiyonları, allojenik kök hücre nakli ve şiddetli B12 eksikliği yer almaktadır [57].

TTP esas olarak erişkinlerde görülürken; çocuklarda ise daha çok HÜS izlenir. TTP ve HÜS'te klinik ve patolojik bulgular sıklıkla benzer olmakla birlikte vWF'ü yıkan bir metalloproteaz olan ADAMTS13 düzeylerinde ciddi eksiklik (< %5 aktivite) TTP hastalarında mevcutken, HÜS hastalarında gösterilememiştir. TTP'de en çok etkilenen organlar beyin, pankreas, kalp, adrenal bezlerdir. HÜS'te renal tutulum

önceliklidir. Dalak, gingiva, kemik iliği ve ciltte tutulabilir. Plazma değişimi idiopatik TTP tedavisinde oldukça etkili iken, nadiren sporadik HÜS'te ve Escherichia coliverotoksini ile birlikte olan HÜS'te etkilidir.

2.3.6.1. Trombotik trombositopenik purpura

TTP patogeneğinde; endotelden salınan çok büyük vWF multimerleri endotel hücre yüzeyinde bağlı kalıp trombositlerin adezyonuna veya kan akımına geçtiğinde trombositlerin agregasyonuna neden olmaktadır. Bu multimeri parçalayan proteaz ADAMTS13'ün konjenital eksikliğinde kalıtsal TTP görülürken, edinsel TTP olgularının hemen hepsinden ADAMTS13'e karşı gelişmiş IgG tipi otoantikolar sorumludur [60, 61]. 18-50 yaş ara, siyah ırk ve kadın cinsiyette sık görülür [62].

Klinik özellikleri MAHA, trombositopeni ve nörolojik semptomlardır. Ateş ve renal bozukluk %40 hastada görülmektedir. Nadiren ciddi böbrek yetmezliğine neden olur [59]. Purpura ve mukokutanöz kanama %90 hastada görülmektedir. Nörolojik semptomlar baş ağrısından, konfüzyon, afazi, konvülsiyon ve komaya kadar çok farklı klinik tabloda olabilir.

Periferik yaymada şistositlerin görülmesi MAHA'nın tipik bulgusudur. Hemolize bağlı LDH belirgin yüksektir. Direkt coombs testi negatiftir. Böbrek fonksiyonlarında hafif bir bozulma tanı anında görülebilir. MAHA ve trombositopeniyi açıklayacak belirgin bir nedenin olmaması durumunda TTP akla gelmelidir. ADAMTS13 aktivitesinin <%10 olması tanıyı destekler. TTP düşünülen hastada geç kalınmadan plazma değişimine başlanmalıdır [59].

2.3.6.2. Hemolitik üremik sendrom

Hemolitik üremik sendrom, immün olmayan hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliğinin eşzamanlı gelişimi ile karakterizedir. HÜS post-enfeksiyöz, kompleman ilişkili veya gebelik, malignensi, transplantasyon, otoimmün hastalıklar, ilaçlar gibi durumlara sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. En sık enterohemorajik E. Coli (EHEC)'ye bağlı olarak görülmektedir [63].

Atipik HÜS genellikle erişkinde görülen, tetikleyen bir neden olmadan böbrek yetmezliği ile karakterize nadir bir hastalıktır. Atipik(sporadik) HÜS’de karın ağrısı ve diyare görülmez. Üst solunum yolu enfeksiyonu, halsizlik gibi semptomlarla başlayabilir. Retikülositoz, LDH artışı ve MAHA vardır. Renal tutulum TTP’den daha ağır seyirli olup, %60 olguda diyaliz tedavisi gerektirir. Belirgin sporadik HÜS yaşlı ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kötü prognozudur [64]. Plazma değişimi klinik seyri düzeltir ancak plazma değişiminin TTP’ye göre tedavi yanıtı azdır.

EHEC ilişkili HÜS endemik bir hastalıktır. Salgınlar kirli sulardan, az pişmiş etlerin tüketiminden, kirli sularla kontamine meyve ve sebzelerin tüketiminden kaynaklanır. EHEC ilişkili HÜS 5 yaş altı çocuklarda ve yaşlılarda görülür. 4-7 gün inkubasyon süresi sonrası hastada karın ağrısı ve kanlı diyare gelişir [65]. Diyare düzeldikçe trombositopeni ve böbrek yetmezliği başlar. Tedavi destek tedavi ve renal replasman tedavisidir. Plazma değişiminin faydası yoktur. Destek tedavi ile mortalite azalmıştır [59].

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından 15.01.2019 tarihinde GO 19/03 proje numarası ve 2019/02-04 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.1. Hasta ve kontrol grubu seçimi

2002 - 2019 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş/danışılmış ve hemolitik anemi tanısı konmuş olan hastalar retrospektif olarak tarandı.

Hasta grubuna anemi ve haptoglobulin düşüklüğü ile birlikte LDH, indirekt bilirubin veya AST'den herhangi biri yüksek olanlar veya klinisyen tarafından hemolitik anemi kabul edilenler dahil edilmiştir. Hastaların eş zamanlı demir veya B12 eksikliği yoktu. Hastalar hemolitik anemi öncesi veya tanı anında sitotoksik ilaç almamıştı.

Kontrol grubu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvurmuş olup normositik veya makrositik anemi nedeni ile retikülosit düzeyi dahil tetkik edilmiş hastalar arasından belirlendi. Bunun için hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu, hastalara en yakın tarihlerde başvurmuş, hemolitik anemisi olmayan bireyler seçildi.

3.2. Değerlendirilen parametreler ve yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, hemolitik anemi tanı anında gönderilmiş olan hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit, eritrosit ve retikülosit değerleri kayıt edildi. Kontrol grubu için aynı parametreler kayıt edildi. Değerlendirmeye alınacak veriler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. Araştırmacı tarafından retikülosit yüzdesi üzerinden mutlak retikülosit, hematokrite bağlı düzeltilmiş

retikülosit oranı, hemoglobine bağlı düzeltilmiş retikülosit oranı ve retikülosit üretim indeksi hesaplandı.

Mutlak retikülosit sayısı; $\frac{\text{retikülosit (\%)}}{100} \times \text{eritrosit} \times 10^6 / \mu\text{l}$ formülü ile hesaplandı.

Hematokrite göre düzeltilmiş retikülosit oranı; $\text{retikülosit} \times \frac{\text{hematokrit (\%)}}{45}$ formülü ile hesaplandı.

Hemoglobine göre düzeltilmiş retikülosit oranı; $\text{retikülosit} \times \frac{\text{hemoglobin } (\frac{\text{gr}}{\text{dL}})}{15}$ formülü ile hesaplandı.

Retikülosit üretim indeksi; $\frac{\text{retikülosit (\%)} \times \frac{\text{hematokrit (\%)}}{45}}{\text{maturasyon zamanı}}$ formülü ile hesaplandı.

Maturasyon zamanı farklılıklarına göre 2 farklı formül ile 2 farklı retikülosit üretim indeksi hesaplandı.

RÜİ 1: Maturasyon zamanı hematokrit 40-45 arası için 1, hematokrit 35-39 arası için 1.5, hematokrit 25-34 arası için 2, hematokrit 15-24 için 2.5, hematokrit 15 altı için 3 olarak alındı.

RÜİ 2: Maturasyon zamanı hematokrit 36-45 arası için 1, hematokrit 26-35 arası için 1.5, hematokrit 16-25 arası için 2, hematokrit 15 altı için 2,5 olarak alındı.

Tüm retikülosit parametreleri için literatürde tanımlanan eşik değerlerinin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılarak sensitivite ve spesifisite hesaplandı. Eşik değerler retikülosit için %2, Ret# için $110.000 \times 10^6 / \mu\text{L}$, hematokrit ve hemoglobine göre düzeltilmiş retikülosit oranı için 2, RÜİ 1 için 2, RÜİ 2 için 3 olarak alındı.

3.3. İstatistiksel yöntem

Tüm hesaplamalar SPSS 24.0 “Statistical Package for Social Sciences” programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile; kategorik değişkenler yüzde ve sayı ile ifade edildi. Kategorik tanımlayıcı değişkenler Ki-kare testi ile kıyaslandı. Sayısal tanımlayıcı değişkenler T-test ile kıyaslandı. Retikülosit parametrelerinin genel kabul gören eşik değerlerinin hemolitik anemi tanısındaki performansları Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sensitivite ve 1- spesifisite tayini yapıldı. Her bir retikülosit parametresine en uygun eşik değeri bulmak için ise ROC analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlı düzey $p < 0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya hemolitik anemisi olan 70 hasta ve 50 kontrol vakası dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri, tam kan sayımı, retikülosit parametreleri ve hemoliz parametreleri dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hasta grubunda yaş ortalaması 55.63 ± 15.63 , kontrol grubunda yaş ortalaması $53,94 \pm 20,09$ idi. Hasta grubunda erkek oranı %42.8, kontrol grubunda %58 idi. Her iki grupta yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi.

Hasta ve kontrol grubunda lökosit ve trombosit değerleri benzerdi. Kontrol grubunda hemoglobin, hematokrit ve eritrosit değerleri hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Hasta grubunda retikülosit parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, hemogram ve retikülosit parametreleri

	Hasta (N=70)	Kontrol (N=50)	P değeri
Yaş	55,63±15,63	53,94±20,09	0,606
Erkek	30 (%42,8)	29 (%58)	0,102
Hemoglobin (gr/dl)	8,6±1,87	9,9±1,34	<0,001
Hematokrit (%)	25,6±5,73	29,9±4,43	<0,001
Lökosit (/µL)	18817±49984	7530±4594	0,115
Trombosit (/µL)	183057±174322	212640±151955	0,336
Eritrosit (x10⁶/µL)	2,6±0,74	3,3±0,65	<0,001
Haptoglobulin(mg/dL)	5,89±0,19		
LDH(U/L)	1076±1013,40		
İndirekt bilirubin(mg/dL)	2,45±2,23		
AST (U/L)	59±74,87		
MCV (fL)	97±12,1		
Retikülosit (%)	10,81±7,21	1,86±1,14	<0,001
Ret# (/µL)	251832±109969	59998±34803	<0,001
Düzeltilmiş retikülosit oranı (hematokrit)	5,58±2,83	1,19±0,65	<0,001
Düzeltilmiş retikülosit oranı (hemogloblin)	5,67±2,94	1,17±0,65	<0,001
Retikülosit üretim indeksi 1	2,50±1,11	0,61±0,33	<0,001
Retikülosit üretim indeksi 2	3,21±1,39	0,79±0,45	<0,001

Not: Numerik değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. LDH: laktat dehidrogenaz, AST: aspartat aminotransferaz, MCV: ortalama korpuskuler hacim, Ret#: mutlak retikülosit sayısı

Tablo 7. Hasta grubunda tanıların dağılımı

Tanımlar	Hasta (N=70)
Sıcak OİHA	33 (%47,1)
Primer	23
SLE sekonder	2
KLL sekonder	4
NHL sekonder	3
İlaçlara bağlı	1
Evans sendromu	6 (%8,5)
PNH	6 (%8,5)
TTP	6 (%8,5)
HÜS	4 (%5,7)
Kapak hemolizi	4 (%5,7)
Hipersplenizm	3 (%4,2)
NHL	2
Kronik karaciğer hastalığı	1
Orak hücreli anemi	3 (%4,2)
HELLP sendromu	2 (%2,8)
Diğer MAHA	2 (%2,8)
Diğer bilinmeyen membran hastalığı	1 (%1,4)

Not: OİHA: otoimmün hemolitik anemi, SLE: sistemik lupus eritematozus, KLL: kronik lenfositik lösemi, NHL: non-hodgkin lenfoma, PNH: paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, TTP: trombotik trombositopenik purpura, HÜS: hemolitik üremik sendrom, MAHA: mikroanjiyopatik hemolitik anemi

Tablo 8.Kontrol grubunda tanıların dağılımı

Tanımlar	Kontrol (N=50)
Demir eksikliği anemisi	5 (%10)
Kronik hastalık anemisi	15 (%30)
Vitamin B12 eksikliği	6 (%12)
Myelodisplastik sendrom	12 (%24)
Beta talasemi major	1 (%2)
Aplastik anemi	4 (%8)
Vitamin B12+demir eksikliği anemisi	4 (%8)
Vitamin B12+folat eksikliği anemisi	1 (%2)
Kanama	2 (%4)

Tablo 9.Hasta ve kontrol grubunda komorbidite dağılımı

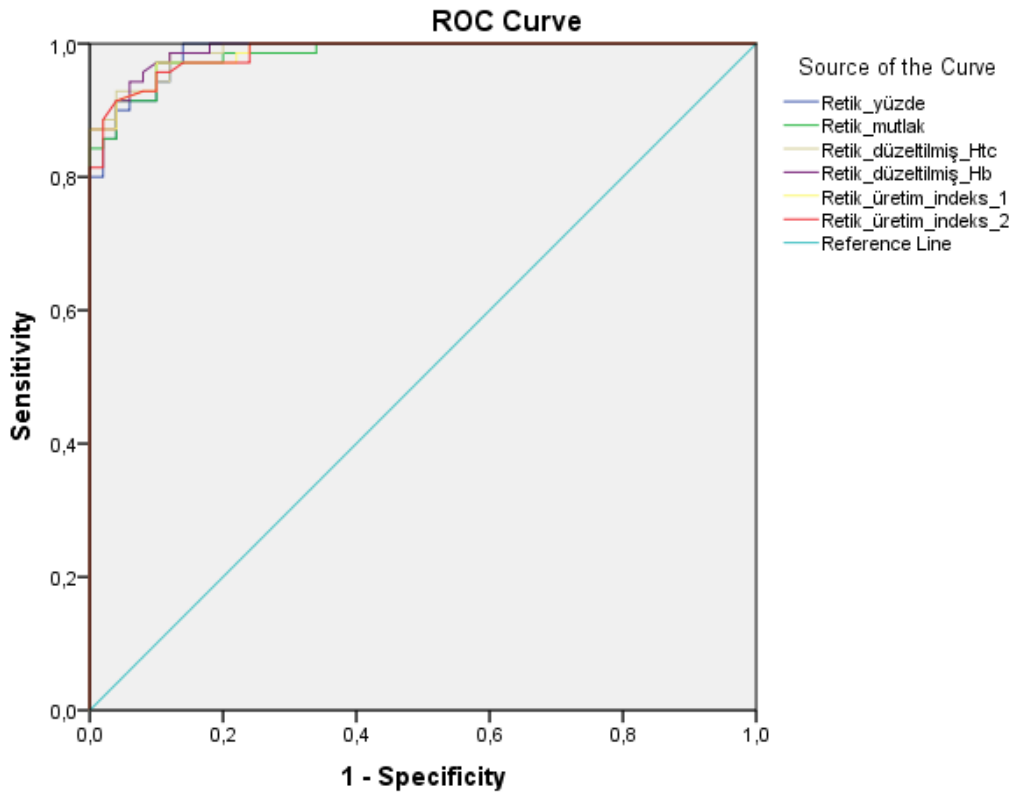
	Hasta (N=70)	Kontrol (N=50)
Komorbidite olmayan	33 (%47,1)	19 (%38)
Diyabet	16 (22,8)	7 (%14)
Hipertansiyon	17 (%24,2)	12 (%24)
KBH	6 (%8,5)	11 (%22)
KAH	6 (%8,5)	8 (%16)
KOAH	5 (%7,1)	3 (%6)
SLE	4 (%5,7)	3 (%6)
Kronik hepatit B	3 (%4,2)	1 (%2)
Kalp yetmezliği	-	3 (%6)
Diğer	9 (%12,8)	11 (%22)

Not: KBH: kronik böbrek hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SLE: sistemik lupus eritematozus, Diğer: Kronik hepatit C, epilepsi, hemakromatozis, kombine değişken immün yetmezlik, kronik karaciğer hastalığı, glikojen depo hastalığı, ailevi akdeniz ateşi, Down sendromu, atriyal fibrilasyon, mitral kapak replasmanı, aort darlığı, hipotiroidi

Eşik değerlere göre retikülosit parametrelerinin sensitivite ve 1- spesifisite Tablo 10'da gösterilmiştir. Retikülositin %2 eşik değerinin sensitivitesi %100, 1- spesifisitesi %38 hesaplandı. Mutlak retikülosit $110.000 \times 10^6 / \mu\text{L}$ eşik değeri için sensitivite %97,1, 1- spesifisite %10 hesaplandı. Hematokrit ve hemoglobine göre düzeltilmiş DRO eşik değeri 2 alındığında %98,5 sensitivite, %12 1- spesifisitenin olduğu görüldü. Hemoglobin veya hematokrite göre düzeltme arasında fark görülmedi. RÜİ 1'de eşik değeri 2 olarak alındı. Sensitivitenin %30, spesifisitenin %100 olduğu görüldü. RÜİ 2 için eşik değeri 3 için sensitivite %80, spesifisite %100 olarak hesaplandı.

Tablo 10. Eşik değerlere göre retikülosit parametrelerinin test edilmesi

	Sensitivite	1-Spesifisite
Retikülosit (%) (%2)	%100	%38
Mutlak retikülosit (μL) ($110.000 \times 10^6 / \mu\text{L}$)	%97,1	%10
Düzeltilmiş retikülosit oranı (hematokrit) (%2)	%98,5	%12
Düzeltilmiş retikülosit oranı (hemoglobin) (%2)	%98,5	%12
Retikülosit üretim indeksi 1 (2)	%30	%0
Retikülosit üretim indeksi 2 (3)	%80	%0



Şekil 6. Retikülosit parametreleri için eşik değerler ROC eğrisi ile gösterildi

Tanımlanmış eşik değerlerin kötü performans gösterebilmesi bir yana, ROC analizi ile aslında retikülosit parametrelerinin hepsinin hemolitik anemi tanısı konulmasında iyi performans gösterebildiği görüldü. En iyi performansın hemoglobine göre DRO (eğri altında kalan alan 0.99, $p < 0.001$) ve hematokrite göre DRO (eğri altında kalan alan 0.989, $p < 0.001$) olduğu görüldü. Retikülosit %2,5 alınırsa sensitivite %100, 1- spesifisite %14 olduğu görüldü. Ret# eşik değeri $66500 \times 10^6 / \mu\text{L}$ alınırsa sensitivite %100, 1- spesifisite %34 olduğu görüldü. Hematokrite göre DRO eşik değeri %1,5 için sensitivitenin %100, 1- spesifisitenin %20 olduğu görüldü. Hemoglobine göre DRO eşik değeri 1,7 alınırsa sensitivite %100, 1- spesifisite %18 olduğu görüldü. RÜİ 1 eşik değeri 0.7, RÜİ 2 eşik değeri 1 alınırsa sensitivitenin %100, 1- spesifisitenin %24 olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Hemoliz, eritrositlerin 120 günlük yaşam süresinden önce parçalanmasıdır. Eritrosit sağlam yapısını koruyamadığında retiküloendotelyal sistemde veya damar içinde yıkılmaktadır. Eritrosit yıkımını telafi edebilmek için böbrekten eritropoietin salgılanır. Artan eritropoietin kemik iliğini eritroid öncül üretmesi için uyarır. Birkaç gün içinde retikülosit artışı görülür. Retikülositoz, normal olarak işleyen bir kemik iliği ve yeterli eritropoietin üretimi ile birlikte eritrosit üretimi için yeterli demir, vitamin B12 ve folat gerektirir. Retikülositoz hemolitik aneminin karakteristik bulgusudur. Retikülositozla birlikte artmış LDH, bilirubin ve haptoglobulin de azalma, periferik yayma bulguları ile hemolitik anemi tanısı konulmaktadır.

Retikülosit, olgun eritrosit olmadan önce; 2 gün kemik iliğinde, 1 gün periferik kanda kalmaktadır. Hematokrit düşüşü olduğunda kemik iliğinden retikülosit salınımı artar. Retikülositlerin periferik kandaki olgunlaşma süresi artmaktadır. Derin anemilerde retikülosit yüzdesi kemik iliğinin yanıtını doğru olarak yansıtmaz. Aneminin derecesine göre retikülosit düzeltilmesi hemolize karşı retikülosit yanıtını daha doğru gösteren bir parametre olmuştur. Robert S. Hillman tarafından 1969'da yapılan bir çalışmada flebotomi ilişkili anemisi olan erkek hastalar üzerinde eritropoez değerlendirilmiş. Ciddi anemilerde retikülositlerin retiküllerini kaybetmek (olgunlaşmak) için daha fazla periferik kanda kaldığı bulunmuştur. Retikülosit sayısının kemik iliği üretim ölçütü olarak kullanılabilmesi için dolaşımdaki olgunlaşma süresi için bir düzeltme yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır [1].

Çalışmamıza 70 hemolitik anemi tanısı olan hasta ve 50 birey kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Retikülosit parametrelerinin hemolitik anemi tanısı koymadaki performansları değerlendirilmiştir. Literatür eşik değerlerine göre bakıldığında sensitivite ve spesifisitenin ret# ve DRO için en yüksek olduğu bulunmuştur (Ret# sensitivite %97.1, spesifisite %90, DRO Hb ve Htc için sensitivite %98.5, spesifisite %88).

Kedilerde yapılan bir çalışmada, rejeneratif ve non-rejeneratif anemi ayrımında retikülosit, ret# ve RÜİ'nin manuel ve enstrümental ölçümlerinde tanısal performansları değerlendirilmiştir. Tüm retikülosit parametreleri rejeneratif anemili

kedilerde diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatür eşik değerlerine göre en yüksek sensitivite ve spesifisite ret# için bulunmuştur [66]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak tüm retikülosit parametrelerinin hemolitik anemi tanısı konulmasında yüksek performans gösterdiği bulunmuştur. Literatür eşik değerlerine göre Ret# %97,1 sensitivite, %90 spesifisite göstermiştir. Birbirlerine çok yakın olmakla birlikte bizim çalışmamızda en iyi sensitivite ve spesifisite hemoglobin ve hematokrite göre DRO için bulunmuştur.

Wiktor-Jedrzejczak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; vinkristin ve siklofosamid kombinasyonu ile tedavi edilen solid tümörü olan 18 hastanın, tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. günleri retikülosit, ret#, DRO ve RÜİ için kan örnekleri alınmıştır. Kanser kemoterapi protokolleri sırasında eritropoezis bozukluğunu RÜİ'nin en iyi tespit ettiği bulunmuştur [67].

Poorana Priya ve arkadaşlarının 429 tane pansitopenili hastada yapmış olduğu çalışmada; mutlak retikülosit sayısının çeşitli pansitopeni nedenlerini ayırt etmede önemli bir rol oynadığını ve bu nedenle pansitopenik hastalarda gereksiz kemik iliği aspirasyonlarını önlemek için pansitopeni değerlendirmesinde rutin olarak dahil edilmesi gerektiği bulunmuştur [68].

Bir çalışmada pegile interferon tedavisi alan hepatit C hastalarında RÜİ'nin klinik anlamlı anemi ile ilişkisi araştırılmıştır. Pegile interferon tedavisinin 4. haftasında RÜİ<% 0.9 olması klinik olarak önemli anemi ile ilişkili bulunmuştur [69].

Chung-Che ve arkadaşlarının 102 anemik hastada yaptığı çalışmada immatur retikülosit fraksiyonu, ret# ve RÜİ karşılaştırılmıştır. İmmatur retikülosit fraksiyonunun eritropoietik aktiviteyi değerlendirmek için ek yararlı bir parametre olduğu gösterilmiştir [70].

Literatürdeki araştırmalara baktığımızda hemolitik anemi tanısında insanlarda retikülosit parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bizim bildiğimiz kadarıyla yoktur. Çalışmamızda DRO'nun en iyi sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu bulunmuştur. Retikülosit ve diğer retikülosit parametreleri için literatürde tanımlanmış net bir eşik değer olmadığı görüldü. Retikülosit için klinik pratikte 2'nin üzerinde olması hemoliz açısından anlamlı kabul edilmektedir. Bu eşik değer

yalancı pozitifliği çalışmamızda yüksek bulunmuştur. Eşik değerin 2,5 olması durumunda sensitivite %100, yalancı pozitifliğin ise %14'e düştüğü görülmüştür.

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, tek merkezli olması, kontrol grubunda komorbiditelerin fazla olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hemolitik anemisi olan 70 hasta ile 50 hastalık kontrol grubunun retikülosit parametreleri karşılaştırıldı. Literatür eşik değerlerine göre en iyi sensitivite ve spesifisite DRO için bulundu. RÜİ'nin sensitivitesi düşük olmasına rağmen yalancı pozitiflik oranı %0 bulundu. RÜİ'nin tek başına hemolitik anemi tanısı koyulmasında kullanılması yerine DRO veya ret# ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Bu sonuçların çok merkezli, daha fazla hasta kapsayan bir çalışma ile teyit edilmesi;. kontrol grubu belirlenirken kemik iliği yanıtını etkileyebilecek kronik hastalığı olmayan bireylerin seçilmesi daha uygun olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hillman, R.S., *Characteristics of marrow production and reticulocyte maturation in normal man in response to anemia*. The Journal of clinical investigation, 1969. **48**(3): p. 443-453.
2. Beutler, E. and J. Waalen, *The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?* Blood, 2006. **107**(5): p. 1747-1750.
3. Organization, W.H., *Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]*. 1968.
4. G., İ., et al., *İç Hastalıkları 3. Baskı*. 2012: Güneş Tıp Kitabevleri.
5. L., L.D., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition Volume 1*. 2012: McGraw - Hill Companies.
6. C., M.W. and W.G. M., *The Hereditary Hemolytic Anemias*. 1989: Churchill Livingstone.
7. B., M.S. and W.J. L., *Clinical Laboratory Hematology Third Edition*. 2015.
8. Stiene-Martin, E.A., C.A. Lotspeich-Steininger, and J.A. Koepke, *Clinical Hematology: Principles, Procedures, Correlations*. 1998: Lippincott-Raven.
9. Tanke, H.J., et al., *Flow cytometry of reticulocytes applied to clinical hematology*. Blood, 1983. **61**(6): p. 1091-1097.
10. Deiss, A. and D. Kurth, *Circulating reticulocytes in normal adults as determined by the new methylene blue method*. American journal of clinical pathology, 1970. **53**(4): p. 481-484.
11. Parodi, E., et al., *Absolute reticulocyte count and reticulocyte hemoglobin content as predictors of early response to exclusive oral iron in children with iron deficiency anemia*. Anemia, 2016. **2016**.
12. Dhaliwai, G., P.A. Cornett, and L.M. Tierney, *Hemolytic anemia*. American family physician, 2004. **69**: p. 2599-2608.
13. van Wijk, R. and W.W. van Solinge, *The energy-less red blood cell is lost: erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis*. Blood, 2005. **106**(13): p. 4034-4042.
14. Jacobasch, G. and S.M. Rapoport, *Hemolytic anemias due to erythrocyte enzyme deficiencies*. Molecular aspects of medicine, 1996. **17**(2): p. 143-170.
15. Walshe, J., *The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease—a review of 22 patients*. QJM: An International Journal of Medicine, 2013. **106**(11): p. 1003-1008.
16. AYDIN, Y., *HEMOLİTİK ANEMİYE YAKLAŞIM*.
17. Şeniz, Ö., *Hemolitik Anemiler (Tanım, Sınıflama, Genel Tanı Prensipleri)*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 19-20 Nisan 2001: p. 46-90.
18. Modell, B., et al., *Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2007. **67**(1): p. 39-70.
19. Marchand, A., R.S. Galen, and F. Van Lente, *The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease*. Jama, 1980. **243**(19): p. 1909-1911.
20. T., A., S. M., and A.M. C., *Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Temmuz 2011.
21. Manciu, S., E. Matei, and B. Trandafir, *Hereditary Spherocytosis-Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review*. Chirurgia (Bucur), 2017. **112**(2): p. 110-116.
22. Bolton-Maggs, P.H., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis—2011 update*. British journal of haematology, 2012. **156**(1): p. 37-49.
23. Perrotta, S., P.G. Gallagher, and N. Mohandas, *Hereditary spherocytosis*. The Lancet, 2008. **372**(9647): p. 1411-1426.

24. Jarolim, P., et al., *Ankyrin Prague: a dominantly inherited mutation of the regulatory domain of ankyrin associated with hereditary spherocytosis*. *Blood*, 1990. **76**(Suppl 1): p. 37.
25. Kerr, R., P. Rawlinson, and P. Cachia, *Direct antiglobulin test negative, non spherocytic autoimmune haemolytic anaemia*. *Clinical & Laboratory Haematology*, 2000. **22**(6): p. 365-367.
26. Lux, S.E., et al., *Hereditary spherocytosis associated with deletion of human erythrocyte ankyrin gene on chromosome 8*. *Nature*, 1990. **345**(6277): p. 736.
27. Soderquist, C. and A. Bagg, *Hereditary elliptocytosis*. *Blood*, 2013. **121**(16): p. 3066-3066.
28. King, M.J. and A. Zanella, *Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing*. *International journal of laboratory hematology*, 2013. **35**(3): p. 237-243.
29. Gallagher, P.G., *Abnormalities of the erythrocyte membrane*. *Pediatric Clinics*, 2013. **60**(6): p. 1349-1362.
30. Mercier, T., et al., *Diagnosing nocturnal paroxysmal hemoglobinuria: a single-center 4-year experience*. *International journal of laboratory hematology*, 2017. **39**(3): p. 329-336.
31. Brodsky, R.A., *Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia*. *Annals of internal medicine*, 2008. **148**(8): p. 587-595.
32. Parker, C., et al., *Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Blood*, 2005. **106**(12): p. 3699-3709.
33. Rollins, S. and P. Sims, *The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9*. *The Journal of Immunology*, 1990. **144**(9): p. 3478-3483.
34. *Türk Hematoloji Derneği Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2011.
35. Mukhina, G.L., et al., *Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia*. *British journal of haematology*, 2001. **115**(2): p. 476-482.
36. Hill, A., R.J. Kelly, and P. Hillmen, *Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Blood*, 2013. **121**(25): p. 4985-4996.
37. Rother, R.P., et al., *The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease*. *Jama*, 2005. **293**(13): p. 1653-1662.
38. Moyo, V.M., et al., *Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays*. *British journal of haematology*, 2004. **126**(1): p. 133-138.
39. Devalet, B., et al., *Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review*. *European journal of haematology*, 2015. **95**(3): p. 190-198.
40. Cappellini, M.D. and G. Fiorelli, *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. *The lancet*, 2008. **371**(9606): p. 64-74.
41. Nkhoma, E.T., et al., *The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis*. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2009. **42**(3): p. 267-278.
42. Belfield, K.D. and E.M. Tichy, *Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. *The Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists*, 2018. **75**(3): p. 97-104.
43. Beutler, E., *G6PD deficiency*. *Blood*, 1994. **84**(11): p. 3613-3636.

44. Mason, P.J., J.M. Bautista, and F. Gilsanz, *G6PD deficiency: the genotype-phenotype association*. Blood reviews, 2007. **21**(5): p. 267-283.
45. Organization, W.H., *Working group glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Bull WHO, 1989. **67**: p. 601-611.
46. Frank, J.E., *Diagnosis and management of G6PD deficiency*. American family physician, 2005. **72**(7): p. 1277-1282.
47. Beutler, E., *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective*. Blood, 2008. **111**(1): p. 16-24.
48. Blackall, D.P., *Warm-reactive autoantibodies in pediatric patients: clinical and serologic correlations*. Journal of pediatric hematology/oncology, 2007. **29**(11): p. 792-796.
49. Hill, Q.A., *Autoimmune hemolytic anemia*. Hematology, 2015. **20**(9): p. 553-554.
50. Quist, E. and S. Koepsell, *Autoimmune hemolytic anemia and red blood cell autoantibodies*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2015. **139**(11): p. 1455-1458.
51. Reardon, J.E. and M.B. Marques, *Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia*. Pathology Patterns Reviews, 2006. **125**(suppl_1): p. S71-S77.
52. Wheeler, C.A., L. Calhoun, and D.P. Blackall, *Warm reactive autoantibodies: clinical and serologic correlations*. American journal of clinical pathology, 2004. **122**(5): p. 680-685.
53. Zanella, A. and W. Barcellini, *Treatment of autoimmune hemolytic anemias*. Haematologica, 2014. **99**(10): p. 1547-1554.
54. Reynaud, Q., et al., *Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies*. Autoimmunity Reviews, 2015. **14**(4): p. 304-313.
55. Berentsen, S., et al., *Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients*. Haematologica, 2006. **91**(4): p. 460-466.
56. Berentsen, S., *How I manage patients with cold agglutinin disease*. British journal of haematology, 2018. **181**(3): p. 320-330.
57. George, J.N. and R.S. Charania. *Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013. Thieme Medical Publishers.
58. Brain, M., J. Dacie, and D.O.B. Hourihane, *Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis*. British journal of haematology, 1962. **8**(4): p. 358-374.
59. George, J.N. and C.M. Nester, *Syndromes of thrombotic microangiopathy*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(7): p. 654-666.
60. Moake, J.L., *Thrombotic microangiopathies*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(8): p. 589-600.
61. Levy, G.G., et al., *Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura*. Nature, 2001. **413**(6855): p. 488.
62. Reese, J.A., et al., *Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features*. Pediatric blood & cancer, 2013. **60**(10): p. 1676-1682.
63. Karpman, D., et al., *Haemolytic uraemic syndrome*. Journal of internal medicine, 2017. **281**(2): p. 123-148.

64. Ruggenenti, P., M. Noris, and G. Remuzzi, *Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Kidney international*, 2001. **60**(3): p. 831-846.
65. Byrne, L., et al., *The epidemiology, microbiology and clinical impact of Shiga toxin-producing Escherichia coli in England, 2009–2012*. *Epidemiology & Infection*, 2015. **143**(16): p. 3475-3487.
66. Paltrinieri, S., M. Fossati, and V. Menaballi, *Diagnostic performances of manual and automated reticulocyte parameters in anaemic cats*. *Journal of feline medicine and surgery*, 2018. **20**(2): p. 122-127.
67. Wiktor-Jedrzejczak, W., et al., *Critical evaluation of the usefulness of different reticulocyte parameters in monitoring the erythropoiesis reaction to cancer chemotherapy*. *Archiv fur Geschwulstforschung*, 1982. **52**(4): p. 303-306.
68. Poorana Priya, P. and A. Subhashree, *Role of absolute reticulocyte count in evaluation of pancytopenia-a hospital based study*. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014. **8**(8): p. FC01.
69. Yan, S.-L., et al., *Reticulocyte production index as a predictor of clinically significant anemia in chronic hepatitis C patients receiving pegylated interferon combination therapy*. *Advances in Digestive Medicine*, 2016. **3**(1): p. 18-23.
70. Chang, C.-C. and L. Kass, *Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting*. *American journal of clinical pathology*, 1997. **108**(1): p. 69-73.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-136

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 15 OCAK 2019 SALI
Toplantı No : 2019/02
Proje No : GO 19/03 (Değerlendirme Tarihi: 08.01.2019)
Karar No : 2019/02-04

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Gülsüm Gamze ÜNAL'ın uzmanlık tezi olan, GO 19/03 kayıt numaralı "**Hemolitik Anemi Tanısında Çeşitli Retikülosit İndekslerinin Duyarlılıklarının Kıyaslanması**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 1990-01 Ocak 2019 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 20 Şubat 2019-20 Nisan 2019 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU		(Başkan)	İZİNLİ	9 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU		(Üye)	İZİNLİ	10 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA		(Üye)	İZİNLİ	11. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM		(Üye)		12. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)
5. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN		(Üye)		13. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
6. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL		(Üye)		14. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
7. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU		(Üye)		15. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
8. Doç. Dr. M. Özgür UYANIK		(Üye)		16. Av. Meltem ONURLU	(Üye)