

HEMOLİTİK ANEMİYE YAKLAŞIM

Dr. Yıldız AYDIN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

A nemili hastaya yaklaşımı kolaylaştıracak ve pratikleştirecek bilgilerimizi anemilere ait çeşitli özelliklere dayalı sınıflamalarda toplamaktayız. Eritrosit mutlak değerlerine göre morfolojik sınıflama anemileri normokrom normositer, hipokrom mikrositer ve makrositer olarak üç ayrı grupta, etyolojik sınıflama ise akut kan kaybına, eritrosit yapım bozukluğuna ve eritrosit yaşam süresinin kısalmasına (*hemoliz*) bağlı nedenlerle oluşan anemiler olmak üzere üç ayrı grupta toplamaktadır.

Normal koşullarda eritrositler çevre kanda ortalama 120 gün dolaşırlar ve kan akım türbülansı, endotelial harabiyet ve yaş ile bağlantılı katabolik değişimler gibi fizyolojik etkilere maruz kalırlar. Normal koşullarda harabiyete uğrayan bu hücreler dolaşımdan retiküloendotelial sistem “RES” tarafından uzaklaştırılırlar. Hemolitik anemiler çevresel kanda dolaşan eritrositlerin normalden daha kısa sürede ortadan kalkmaları sonucu oluşurlar. Hemolitik anemilerde eritrosit yıkımı ya normal koşullarda olduğu gibi RES tarafından gerçekleşir ki buna “*ekstravasküler hemoliz*” denir; ya da dolaşımda yıkıma uğrarlar ki buna “*intravasküler hemoliz*” denir.

Hemolitik anemilerde eritrosit yıkımının artması sonucunda hemoglobin düzeyinde meydana gelen azalma ile doku oksijenlenmesi bozularak hipoksi meydana gelir. Doku hipoksisi eritropoetin yapımını artırarak kemik iliğinde daha fazla eritrosit yapılmasına yol açar. Bu sebeptendir ki, eritropoezin artmasının periferik kandaki göstergesi olan retikülositoz hemolizin en önemli bulgularından birini oluşturur. Ancak akut kanamalarda ve eksiklik anemilerinin yanıt alınan tedavilerinde de retikülositoz olabileceği ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. Hemolizin kemik iliğindeki artmış yapım ile dengelendiği durumlarda anemi oluşmayabilir. Kemik iliğinde yapımın da bozulduğu patolojilerde hemolize rağmen retikülositoz bulunmayabilir. Artmış eritropoez ve retiküloz yanında indirekt bilirubinemi, LDH artışı, haptogloblin ve hemopeksinde azalma tüm hemolitik anemide bulunan ve yıkımın arttığını gösteren bulgulardır. Ayrıca intravasküler hemolizlerde hemoglobinemi, methemoglobinemi, hemoglobinüri, hemosiderinüri bulunur.

Kronik idiyopatik indirekt bilirubinemili hastalar (Gilbert sendromu) sıklıkla hemoliz ayırıcı tanısı için hematologlara gönderilirler. Hemolizli hastaya yaklaşımda hemolizin ekstravasküler

ya da intravasküler olup olmadığını ayırmak hekime pratikte zaman kazandıran ve eritrosit yıkımının kaynağını gösteren ve hastaya kısa sürede yardımı sağlayan bir noktadır. Tablo 1’de ekstravasküler ve intravasküler hemoliz bulguları gösterilmiştir.

Birçok genetik ve edinsel hastalık hemolitik anemiye neden olabilir, ya da hemoliz ile kendini gösterebilir. En sık karşılaşılanları hemoglobino patiler ve immün aracılıklı hastalıklardır. Hemoliz eritrositlerdeki “*intrensek*” ya da eritrosit dışındaki “*ekstrensek*” bir kusurdan gelişebilir (Tablo 2 ve 3). İntrensek nedenlerin çoğu kalıtsal iken, ekstrensekler daha çok edinseldir. Paroksizmal gece hemoglobinürisi “PNH” ve glukoz altı fosfat dehidrogenaz “G6PD” eksikliği gibi bazılarının da ise hem intrensek hem de ekstrensek faktörler hemoliz gelişiminde birlikte rol oynarlar.

Tablo 2. Hemolitik anemilerin etyolojik ve patogenetik sınıflaması

A. İntrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler

1. Eritrosit membran bozuklukları Hereditör sferositoz Hereditör eliptositoz Abetalipoproteinemi/akantositoz Hereditör stomatositoz Hereditör propoikilocytoz Hereditör kserositoz McLeod sendromu Paroksizmal gece hemoglobinürisi (PNH)*	3. Eritrosit enzim eksiklikleri Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz Piruvat kinaz eksikliği Glukoz fosfat izomeraz Primidin 5' nukleotidaz Adenosin deaminaz Aldolaz 2,3 difosfoglisarat mutaz Enolaz γ-glutamil sistein sentetaz Glutation peroksidaz/reduktaz/ sentetaz Hem oksijenaz-1 Hekzokinaz Lesitin: kolesterol asiltransferaz Fosfofruktokinaz Trio fosfat izomeraz
2. Globin yapı ve sentezindeki bozulmalar Hemoglobin SS (orak hücre anemisi) Talasemiler Diğer hemoglobino patiler (CC, DD, EE, vb) Çift heterozigot hastalıklar (HbSC, orak hücreli -talasemi) Durağan olmayan hemoglobinler	

* Paroksizmal gece hemoglobinürisi dışında intrensek sebeplerle gelişen hemolitik anemilerin hepsi doğumsal kusurlar sonucunda oluşurlar.

Tablo 3. Hemolitik anemilerin etyolojik ve patogenetik sınıflaması

B. Ekstrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler

1. İmmün hemolitik anemiler İzoantikorlara bağlı olanlar Yanlış kan transfüzyonu Yeni doğanın hemolitik anemisi Otoantikora bağlı olanlar İdyopatik Sekonder (otoimmün sendromlar) İlaçlara bağlı olanlar	3. Enfeksiyonlar Malarya Babesiosis Bartonellosis Clostridium Perfringens
2. Mekanik sebeplerle oluşanlar Kardiyak hemolitik anemi Mikroanjyopatik hemolitik anemiler Trombotik trombositopenik purpura (TTP) Hemolitik üremik sendrom (HUS) Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) Help sendromu Malign hipertansiyon Hemodializ Vaskülitler Yürüme/maraton hemoglobinürisi Yanıklar Suda boğulma	4. Kimyasal ajanlar Kurşun Klorin Kloramin Arsin gazı Yılan zehiri
	5. Diğer nedenler Karaciğer hastalıkları Hipersplenizm

Ekstrensek sebeplerle oluşan hemolitik anemilerin hemen hepsi edinsel nedenlerle gelişirler.

Tablo 1. Hemoliz bulguları (1' nolu kaynaktan modifiye edilmiştir)

Laboratuvar bulguları	Ekstravasküler hemoliz	İntravasküler hemoliz
Retikülosit	artmış	artmış
Bilirubin	artmış	artmış
Haptogloblin	azalmış/hiç yok	hiç yok
LDH	artmış	artmış
Hemoglobinemi	-	+
Methemalbuminemi	-	+
Ferritin	Normal/artmış	azalmış
Hemosiderinüri	-	+
Hemoglobinüri	-	+
Böbrek demiri	normal	artmış
Kemik iliği demiri	Normal/artmış	azalmış

Birçok hastalıkta olduğu gibi, hemolizli hastaya yaklaşım da iyi bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hastanın şikayetlerinin başlangıcı edinsel ve doğumsal etyolojiler konusunda, yorgunluk gibi anemiye bağlı semptomlar ve sarılık öyküsü, karın ağrısı ve safra taşı öyküsü hemolitik anemi varlığını düşünmek konusunda yönlendirici olabilir. Hastanın kullandığı ilaçlar, özellikle oksidan özellikli olanları kullanmayı takiben oluşan hemolizler, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği düşündürülebilir. Hastanın endemik enfeksiyon alanlarına yapmış olduğu seyahatler, geçirdiği enfeksiyonlar da hemolitik aneminin etyolojisi için ipucu olabilir. Kalp kapak ve damar cerrahisi öyküsü kardiyak hemolitik anemiler için, idrar rengindeki değişiklikler hemoglobinüri ve dolayısı ile intravasküler hemolizler için tipik öykülerdir. Ailede sarılık, safra taşı, splenektomi, doğumsal veya edinsel hemoliz öyküsünün bulunuşu da hastanın bu yönde değerlendirilmesini ön plana çeker. Hastanın kökeni, özellikle bazı doğumsal hemolitik anemiler için, önemlidir. Ülkemiz açısından bakarsak talasemiler Ege ve Akdeniz, orak hücre anemisi Akdeniz ve özellikle Eti-Türkleri arasında yüksek oranda sıklık göstermektedir.

Solukluk, ikter, ateş, taşikardi, splenomegali hemen her hemolitik anemili hastada saptanabilecek fizik bulgulardır. Özellikle bazı hemolitik anemilere özgü fizik bulgular da mevcuttur. Sferositozda kule kafa, beta-talasemi majörde gelişme geriliği, mongoloid yüz yapısı, hepato-splenomegali, kardiyak hemolitik anemide metalik kapak sesleri gibi.

Hemolitik anemi tanısı için hiç kuşkusuz en önemli basamak laboratuvar bulgularıdır. Öncelikle anemi tanısı için tam kan sayımı yapılması gereklidir. Talasemiler hariç, hemolitik anemiler normokrom normositer anemilerdir. Ancak retikülosit sayısının çok yüksek olduğu durumlarda MCV ve RDW değerleri artabilir ve makrositoz söz konusu olabilir. Hemoliz için en kritik test retikülosit sayısıdır. Düzeltilmiş retikülosit sayısı esas alınmalıdır. Normal koşullarda düzeltilmiş retikülosit sayısı 25000-75000/mm³dür. Hemolizde bu sayı > 100000/mm³ olur. Hemolitik anemi tanısında kemik iliği bilgisine nadiren ihtiyaç duyulur. Buna karşılık periferik kanın morfolojik değerlendirilmesi büyük önem taşır. Retikülositler Wright boyaları ile hazırlanmış preparatlarda pembe-mor renkli hücreler olarak görülürler ki buna polikromazi denmektedir. Periferik yaymada, sferositozun sferositlerini, eliptositozun eliptositlerini, akantositozun akantositlerini, stomatozisin stomatositlerini, hemoglobin S'in orak hücrelerini, talasemilerde hedef hücreleri, bazofilik noktalanmayı, Heinz cisimciklerini, mikroyanjiyopatik hemolizlerde şistositleri tesbit etmek mümkündür.

Ekstravasküler yıkımlarda eritrositlerin içerdiği hemoglobinin dolaşıma katılmanın makrofajlar tarafından alınıp, fagosite edilir. Oysa intravasküler yıkımlarda hemoglobinin dolaşımda serbestleşir ve böbreklerden atılır. Damar içi yıkımlarda açığa çıkan hemoglobin, karaciğerde yapılan bir alfa₂-glikoprotein olan haptoglobine bağlanır ve bu kompleks karaciğerde fagositik hücrelerde yıkılır. Bu nedenle serumda haptoglobinin düzeyi 0'a kadar düşer. Karaciğerde yapılan, bir beta-glikoprotein olan hemopeksin de, hemoglobinden ayrılan hem'le bağlanarak kompleks oluşturur ve dolaşımdan uzaklaştırılarak retikuloendotelial sistemde yıkılır. Hemolizlerde hemopeksinin normal serum düzeyinde düşme olur. Hem bağlayabilen bir diğer protein albumindir, methemoglobinden ayrılan hem'in bir kısmı ile bağlanarak geç itirah edilen methemalbumini oluşturur. Plazmada uzun süre kalabildiğinden hemolizin geç tanısına da yardımcıdır. Daha yüksek düzeylerdeki hemoglobin ise plazmada serbest kalarak hemoglobinemiyi ve takiben de hemoglobiniyeye neden olur. Plazma serbest hemoglobin konsantrasyonunun

normal değeri <0.5mg/dL olup, kaynaklara göre 30-50 mg/dL'yi aştığında konsantrasyonuna bağlı olarak, plazmada pembeden kahve rengine kadar değişen renk değişimi tespit edilebilir. Miyoglobiniyüri ve hemoglobiniyüride idrar pembeden-kırmızıya, kahverenginden- siyaha kadar benzer renk değişimleri gösterir ve birbirinden ayıramaz. Ayırım elektroforez ve/veya spektrofotometre ile yapılabilir. İdrarla atılan hemoglobinin proksimal tubulus hücreleri tarafından reabsorbe edildiğinden hemoglobinemiyi düzeyi 100-150 mg/dL'yi aşmadan hemoglobiniyüri gelişmez, buna eşik değeri denilir. Reabsorbe olan ve tubulus hücrelerinde, aynen retikuloendotelial parenkim hücrelerinde olduğu gibi, yıkılan hemoglobinden açığa çıkan demir, ferritin ve hemosiderin halinde depolanır ve hücrelerin deskuamasyonunu sonucu idrarla atımı sırasında hemosideriniyüri bulgusunu oluşturur. Hemolizin erken döneminde negatiftir. İntravasküler hemoliz dışında hemosiderozis ve hemokromatoziste bulunur. İdrarda hemoglobin yokluğunda hemosiderin varlığı subakut ya da kronik intravasküler hemolizi düşündürür.

Hemolitik aneminin nedenini saptamada yol gösterici özel testlere de ihtiyaç vardır. Hereditör sferositozda 37 derecede inkübasyonla yapılan ozmotik direnç testinde eritrosit direncinin azaldığının gösterilmesi tanı koydurucu bulgudur. Globulin bozukluklarında Hb A₂, F, S ölçümleri, hemoglobin elektroforezi ve solübilite testi ile yapılır. Birlikte olabilecek Hb D gibi diğer hemoglobinopatileri taramada veya Hb C, E, O^{Arab} ayırımında asidik; Hb S'yi Hb D/G'den ayırmada alkalen jel elektroforezi yardımcı olur. Alfa ve beta talasemi mutasyonlarının tespitinde ise PCR ile DNA analizi yapılabilir. Eritrosit enzim eksiklikleri saptamak için eritrosit içi enzim tayinleri gerekir. Paroksizmal gece hemoglobiniyürisinin varlığı asit hem ve sukroz lizis testleri yanında akım sitometri ile glikosilfosfatidilinositolle cıpalı (zincirli) protein (CD59, CD55) yokluğu ile gösterilir. İmmünglobulin G ile oluşan sıcak otoimmün hemolitik anemilerin tümüne yakın bir kısmında hem anti-IgG, hem de kompleman "antiC3dg" ile yapılan Direkt Antiglobulin Testi (DAT) pozitifdir. İndirekt Antiglobulin Testi de pozitif olabilir. Bunlara "Coombs" testleri de denilir.

Hemolitik anemilerde tedavi şekli altta yatan nedene göre değişir. Otoimmün anemilerde immünsüpresif tedavi ve gerektiğinde splenektomi, sferositozda yine splenektomi, G6PD enzim eksikliğinde oksidan streslerden uzaklaşmak, enfeksiyöz nedenlerde uygun antimikrobiyal tedavi gibi. Trombotik trombositopenik purpurada plazmaferes, paroksizmal nokturnal hemoglobiniyüride anti-C5 kompleman inhibitörü (eculizumab) ile hem hemolizlerin, hem de tromboembolik atakların kontrolünde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Talasemilerde ve diğer kronik, özellikle doğumsal, hemolizlerde transfüzyon, demir şelasyonu ve transplantasyon kullanılan tedavi seçenekleridir.

Kaynaklar

1. Bethesda. Handbook of Clinical Hematology. Rodgers PG, Young SN, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
2. Postgraduate Haematology. Hoffbrand AV, Lewis MS, Tuddenham GDE, Eds.: 4th edition, Butterworth / Heinemann, Oxford, 19992
3. Blood. Principles and Practise of Hematology. Handin IR, Lux IV ES, Stossel PT, Eds. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003
4. Hematology. Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, Eds. : 4th edition, Churchill Livingstone, New York, 2000
5. Haematology at a Glance. Mehta A, Hoffbrand V, Eds.. 1st edition, Blackwell Science LTD, London, 2000
6. Cecil. Textbook of Medicine. Goldman L, Bennett CJ, Eds. 21st Edition, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 2000
7. Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. Scand J Clin Lab Invest 2007;67:39-70 In: Haematologica. Volume 92, no.7, July 2007.
8. Sullivan KM, Parkman R, Walters MC. Bone marrow transplantation for non-malignant disease. Hematology 2000; 319-338