

Anemi Fizyopatolojisi

Mustafa N. YENEREL

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

Kan sayım raporlarında eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde hastaların yaşı ve cinsiyetine göre belirlenmiş normal sınırların altındaki değerler anemi olarak adlandırılmaktadır. Bunların arasında en doğru sonucu hemoglobin düzeyi verdiği için tanı için de genellikle hemoglobin düzeyi esas alınır. Bazı kitaplarda ufak tefek değişiklikler olsa da erkeklerde 14 gr/dl, kadınlarda ise 12 gr/dl nin altındaki hemoglobin değerleri anemi olarak kabul edilmektedir. Bu durumun sağlanabilmesi için kemik iliğinde sağlıklı bir mikroçevreyle birlikte başta eritropoetin ve androjenik hormonlar olmak üzere yeterli uyaranlar, proteinler ve özellikle de B12 vitamini, folik asit ve demire ihtiyaç vardır. Bu faktörlerden herhangi birindeki kusur veya eksiklik anemiye neden olmaktadır. Faktörlerden B12 vitamini, folik asit ve demir hematopoezin besinsel faktörleri olarak adlandırılırlar ve bunların herhangi birinin eksikliği direkt olarak anemi ile sonuçlanır.¹

Anemi bir tanı değil belirtidir. Bu nedenle anemi karşısında ona yol açan nedeni ortaya çıkarmak gereklidir. Bazen bir neden ortaya koyulduğunda ona yol açan diğer nedenler de araştırılmalıdır. Örneğin anemi nedeni olarak demir eksikliği tespit edilirse bu kez demir eksikliğine neden olan faktörü de ortaya koymak gerekecektir. Anemilerin fizyopatolojileri de aneminin nedenine bağlı olarak değişmektedir. Bu bölümde toplumda en sık görülen anemi nedenlerinden başlayarak bazı anemilerin fizyopatolojileri ayrı ayrı özetlenecektir.

Demir Eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisinin Fizyopatolojisi

Son yıllarda demir metabolizmasıyla ilgili önemli bulgular elde edilmiştir. Bu sayede hem demir emilimi, hem de demirin transportuyla ilgili anahtar görevi olan proteinler açığa çıkartılmıştır. Bunların hem demir eksikliği anemisi, hem de kronik hastalık anemisinin fizyopatolojisinde anahtar rol oynamaları nedeniyle bu iki aneminin fizyopatolojisi birlikte ele alınacaktır.

Demir eksikliği anemisi

Demir kanda transferrin olarak adlandırılan taşıyıcı proteini ile birlikte taşınır ve en bol olarak hemoglobin şeklinde bulunur. En önemli işlevi vücudun oksijen taşıyan proteini olan “hem” in merkezinde geri dönüşümlü olarak oksijeni bağlamasıdır. Hemoglobinin her bir ünitesi bir “hem” bağlar ve tetramer yapısında olması nedeniyle

her bir hemoglobin ünitesi için 4 demir iyonuna ihtiyaç vardır. Demir eksikliği durumunda da hemoglobin oluşumundaki bu son basamak ilerleyemez ve yeterli miktarda “hem” yapılamaz. Hem eksikliği olduğunda otomatik olarak “heme regulated transcriptional inhibitor (HRI)” etkisiyle globin biyosentezi de baskılanır. Hem eksikliğin direkt sonucu olarak artan HRI aktivitesi bir yandan globin sentezini baskımlarken bir yandan da “hem” sentezindeki transkripsiyon başlatıcı anahtar faktörün de baskılanmasına da yol açar. Sonuçta “hem” ile birlikte globin sentezinin de baskılanması sonucu anemi gelişir.²

Büyük kısmı vücutta apoferritin isimli bir proteine bağlanarak ferritin şeklinde depolanır. Demirin bir bölümü hemosiderin olarak depolanırken bir kısmı da kasların oksijen depolayan proteini olan miyoglobin halinde bulunmaktadır. Demir eksikliği anemisinde laboratuvar bulguları genellikle tanı koydurucu olsa da bazen şüpheli sonuçlar görülebilmektedir. Örneğin serum demiri düşük, total demir bağlama kapasitesi yüksek iken ferritin düzeyinin düşük olması demir eksikliği tanısı için tipik bulgulardır. Ancak akut ve kronik infeksiyon, inflamasyon veya ciddi hastalık durumlarında ferritin düzeyleri normal bulunabilmektedir. Serum demirinin total demir bağlama kapasitesine oranı transferrin saturasyonu olarak bilinir ve komplike olmayan demir eksikliklerinde hemen daima %10 un altında bulunur ve önemli bir laboratuvar bulgusudur. Yine bir diğer laboratuvar bulgusu da eritroid dizinin öncül hücrelerinden salınan transferrin reseptörlerinin demir eksiliğinde artmış olmasıdır. Ferritin düzeyinin tanıya götürmediği durumlarda yüksek transferrin reseptörlerinin tespiti tanı için önemlidir.²

Demir metabolizması ve hepsidin

Demir sadece hemoglobin ve miyoglobin’in işlevi için değil hücrenin savunmasında ve enerji elde etmesinde görev alan çeşitli enzimler için de anahtar fonksiyonu olan önemli bir elementtir. Büyük kısmı, yaşlanan eritrositlerin parçalanması sırasında açığa çıkan demirin yeniden değerlendirilmesiyle sağlanır. Hemoglobin miyoglobin ve diğer demir içeren enzimlerde kullanılan hücrenel demir, ferritin olarak depolanır. Normal şartlarda insan vücudunda kişiye bir kaç yıl yetecek kadar demir deposu vardır. Fakat, bu depolama kapasitesinin aşılması durumlarında demir kolayca dokularda birikir ve hemokromatoz olgularında olduğu gibi organ hasarına yol açabilir. Bu nedenle demirin vücuttaki mik-

tarı son derece sıkı bir şekilde kontrol edilmeye çalışılır. Demir dengesini düzenleyen mekanizmaların tamamı demirin ince barsakların proksimal bölgesinden emilimini ve makrofajlardan demir salınımını düzenlemeye yöneliktir. Henüz demirin vücuttan atılımını düzenleyen bir mekanizma gösterilememiştir. Eritropoezin uyarılması ince barsaklardan demir emilimini uyarır. Demir depolarının dolu olması ise aynı ince barsaklara demir emilimini baskılayıcı sinyaller gönderilmesine yol açar. Ancak talassemi gibi eritroid öncül hücrelerin yıkımda artışla seyreden hemolitik hastalıklarda demir depoları dolu olmasına rağmen eritropoezin uyarıcı etkisi daha ağır basar ve ince barsaklardan demir emilimi artar. Bu durum bu tip hastalardaki demir birikiminin nedenini de açıklar.³

Demir emiliminde etkili olan bir diğer durum da infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklardır. Bu durumlar sırasında da hem makrofajlardan demir salınımı, hem de ince barsaklardan demir emilimi baskılanır. Makrofajlardaki demir sekestrasyonunun infeksiyonlar için bir direnç mekanizması olduğu düşünülse de bu durum hala tartışmalıdır.⁴

Çeşitli salgıların antimikrobiyal özellikleri incelenirken hepsidin isimli yeni bir peptid izole edilmiştir. Krause ve arkadaşları da aynı peptidi eş zamanlı olarak plazma ultrafiltratından izole etmişler ve “liver-expressed antimicrobial peptide” in kısaltmasından oluşan LEAP-1 ismini vermişlerdir. Demir birikiminin karaciğer üzerine etkileri araştırılırken hepsidin’ in demir metabolizması üzerine etkili olduğu da farkedilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında hepsidin mRNA sının sadece lipopolisakkarid uygulamasıyla değil oral ya da parenteral demir uygulanması sırasında da arttığı gösterilmiştir. Hepsidin’ in barsaklardan demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine negatif bir etkisi olduğu kabul edilir. Orak hücreli anemi veya miyelodisplastik sendromu olan ve demir birikimi saptanmış hastalarda da hepsidin ekspresyonlarının 100 kata varan oranlarda artmış olduğu ve bu durumun ferritin düzeyleriyle de paralel olduğu gösterilmiştir.⁵

Özetle hepsidin eksikliği anormal demir emilimine ve makrofajlardan düzensiz demir salınımına yol açarak bir yandan dokularda demir birikimine yol açarken diğer yandan dalak makrofajlarında demir depolarının azalmasına neden olmaktadır.

Çalışmalar hepsidin ile kronik infeksiyon ve inflamasyon arasındaki bağı da daha güçlü olarak ortaya koymaya başlamıştır. Nemeth ve arkadaşları özellikle kronik infeksiyon veya ağır inflamasyon olgularında idrarda hepsidin düzeylerini incelemiş ve hafif olgulara göre daha ağır inflamasyon bulgusu olanlarda hepsidin düzeylerinde 100 kat’a varan farklılıklar saptamışlardır. Yine insan karaciğer hücreleriyle yapılan çalışmalarda hepsidin düzeylerinin lipopolisakkaridlerle ciddi şekilde uyarıldığını lipopolisakkaridlerle temas eden ve monositler tarafından salgılanan monokinlerle ise çok daha güçlü şekilde uyarıldığını ortaya koymuştur. Tüm bu çalışmalar sonucu inflamasyon sonucu artan hepsidin ekspresyonun demir açlığı yaparak eritropoezi baskılamasının kronik inflamasyona bağlı anemi patogeneğinde önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır.³⁻⁴

Demir depoları ve inflamasyon yanında anemi ve hipoksi de demir metabolizmasını etkilemektedir. Çalışmalar anemi ve hipoksinin özellikle hepsidin üretimini azaltarak demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımını arttırdığını ortaya koymuştur. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi özellikle hemolitik anemilerde demir depolarının artışına rağmen hepsidin baskılandığı ve eritropoezin hepsidin üzerine demir depolarının varlığından daha etkili bir uyarıcı olduğu da gösterilmiştir.

Kronik hastalık anemisi

Kronik hastalık anemisi belki de demir eksikliğinden sonra en sık görülen anemi nedenidir ve demir depolarının dolu olduğu halde serum demirinin düşük olması en önemli özelliğini oluşturur. Genellikle infeksiyon, inflamasyon ve habis hastalıklara bağlı olarak gelişir. Bazı kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarıyla endokrin yetersizliklerin seyri sırasında da anemi gelişirse de bu anemiler kronik hastalık anemisi olarak kabul edilmemelidir. Yine bazı akut infeksiyöz hastalıkların seyri sırasında da bir hafta içinde dahi kronik hastalık anemisi gelişebilmektedir. Bu nedenle kronik hastalık anemisi hastalığın süresinden bağımsız olarak fizyopatolojisiyle de özel bir tablo olarak değerlendirilmelidir.

Kronik hastalık anemisinin fizyopatolojisinde üç önemli özellik dikkati çekmektedir. Bunlar eritrositlerin yaşam süresinde azalma, eritropoetin salgısının uyarılmasına rağmen eritropoezin baskılanmış olması ve demir metabolizmasındaki anormalliklerdir. Kronik hastalık anemili hastalarda serum eritropoetin düzeyleri demir eksikliği anemisi kadar artmasa da diğer anemilerden daha yüksek düzeylerde saptanmaktadır. Buna rağmen eritropoezin yeterince uyarılmaması eritropetik öncül hücrelerin eritropoetine direnci olmasına bağlanmaktadır.⁶

Fizyopatolojiden sorumlu kabul edilen bu etkenlerin hepsi her hastada eşit olarak etki göstermezler. Hastaların bazısında eritropoetin direnci ağır basarken diğerlerinde demir transportundaki kusurlar daha önemli olabilmektedir. Fizyopatolojiden sorumlu bu etkenlerin temelinde özellikle tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (İL-1) ve interferonlar (IFN) sorumlu tutulmaktadır.

Normalde hemoglobin düzeyi azaldıkça eritropoetin (EPO) düzeyi artmaktadır. Ancak kronik hastalık anemisinde bu artış örneğin demir eksikliğindeki kadar aşık değildir. Başta tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (İL-1) ve “transforming growth factor beta” gibi sitokinlerin EPO üzerine baskılayıcı etkisi vardır. EPO düzeyinin azalmasının en genç eritrositlerin seçici olarak hemolizine yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum eritrosit yaşam süresinin kısalmasına yol açar. Hem EPO düzeyinin azalması hem de EPO direnci kemik iliğinin baskılanmasından sorumlu tutulmaktadır.

Bu arada İL-1, TNF-alpha ve TGF-beta’nın eritroid koloni oluşturan ünitlerin oluşumunu hem in vitro hem de in vivo olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu arada aynı sitokinlerin eritroid kolonilerin gelişimi sırasında büyüme faktörlerine ait reseptörlerin ekspresyonlarını da değiştirdiği gösterilmiştir. Tüm bu etkenler kemik iliği

eritroid dizi öncüllerinin EPO cevabındaki bozulmayı etkilediği kabul edilmektedir.⁶

Hemolitik Anemilerin Fizyopatolojisi

Eritrositlerin yaşam süresi 120 gün olarak kabul edilir ve bunun 100 günden daha kısa olduğu durumlarda hemoliz bulguları gelişmeye başlar. Normal erişkinlerde kemik iliği, kapasitesinin yaklaşık 6-7 katı fazla çalışarak hemolizi kompanse edebilir ve her olguda anemi gelişmeyebilir. Bazı özel durumlarda kemik iliğinin hemolize karşı cevabı küntleşebilse de hemolitik anemi tanısının konulabilmesi için kemik iliğindeki artmış eritropoetik aktivitenin de ortaya konulması gereklidir. Bunun da en önemli göstergesi retikülositozdur.⁷

Hemolitik anemilerin nedenleri

Hemolitik anemi nedenleri kabaca eritrositlere bağlı nedenler ve eritrosit dışı nedenler olarak iki grupta değerlendirilebilir. Tablo 1'de de özetlendiği gibi eritrosit membran hastalıkları, talassemiler, hemoglobinopatiler ve eritrosit enzim eksiklikleri gibi eritrositlere bağlı nedenler aynı zamanda konjenital bozukluklardır. Bu grubun bir istisnası eritrosit membranındaki kusur sonrası komplemana aşırı hassas eritrositlere bağlı gelişen paroksizmal noktürnal hemoglobinüridir ve edinsel bir durumdur. Tabloda eritrosit dışı nedenler olarak belirtilmiş olan ve eritrositlere karşı gelişen antikorlara, toksik nedenlere veya mekanik nedenlere bağlı gelişen hemolitik anemiler ise edinsel hastalıklar olarak karşımıza çıkar.

Edinsel hemolitik anemiler çevresel etkenlere bağlı olarak gelişen hemolitik anemilerdir. Hastanın eritrositlerinde sorun yoktur. Bu eritrositler alınıp sağlıklı başka birine nakledilse yaşam sürelerinin normal olduğu görülür. Oysa konjenital hemolitik anemilerde asıl sorun eritrositlerin kendisinde olduğu için bu kişilerin eritrositleri sağlıklı bir kişiye verilirse yaşam süreleri düzelmez. Edinsel anemileri kabaca antikorlara bağlı gelişen immün hemolitik anemiler, mekanik travmalara bağlı gelişen mikroanjiopatik hemolitik anemiler ve direkt eritrositlere toksik etki sonucu gelişen hemolitik anemiler olarak sınıflandırabiliriz.

İmmün hemolitik anemiler

İmmün hemolitik anemiler eritrositlere karşı antikor gelişmesi ve antikorlarla kaplanan eritrositlerin retiküloendotelial sistemde henüz yaşam sürelerini doldurmadan parçalanıp ortadan kaldırılmaları sonucu gelişen hemolitik anemilerdir.

Antikorların özellikleri: Anti-eritrosit antikorlar idiyopatik ya da bazı uyaranlara bağlı sekonder olarak gelişebilmektedir. Yine oto-antikor yani hastanın kendi eritrositlerine karşı gelişebildiği gibi allo-antikor yani kişinin kendi kan grubu antijenlerine karşı da gelişebilir.

Hastalığın klinik ve laboratuvar özellikleri de oluşan anti-eritrosit antikorlarının özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Anti-eritrosit antikorlarının yapısı, dolaşımdaki miktarı, komplemanı fikse edici özelliği olup olmaması

Tablo 1: Hemolitik anemilerin nedenleri

Tablo 1: Hemolitik anemilerin nedenleri	
Konjenital	Eritrosit bozukluklarına bağlı hemolitik anemiler
	<i>Eritrosit membranındaki bozukluklar</i> Hereditör sferositoz Hereditör eliptositoz Hereditör stomatositoz Hereditör piropoikilozitoz Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
Edinsel	<i>Eritrosit iç ortamındaki bozukluklar</i> Enzim eksiklikleri Pirüvat kinaz eksikliği (Emden Meyerhof yolu ile ilgili) Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği (Hezoz monofosfat şantı ile ilgili) Hemoglobinopatiler Talassemi Orak hücreli anemi Durağan olmayan (unstable) hemoglobinopatiler
	Eritrosit dışı etkenlere (çevresel) bağlı anemiler
Edinsel	<i>Antikorlara bağlı olanlar (immün hemolitik anemiler)</i> İzo-antikorlara bağlı Oto-antikorlara bağlı İlaçlara bağlı
	<i>Mekanik travma sonucu oluşanlar</i> Mikroanjiopatik hemolitik anemiler Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom Müsin salgılayan yaygın metastazlı tümörler Ağır ve ilerleyici habis hipertansiyon, eklempsi Dev kavernoöz hemanjiyom Kardiyak hemolitik anemiler Yürüyüş hemoglobinürisi
	<i>Direkt toksik etki ile oluşanlar</i> Sıtma parazitleri Klostridyum sepsisleri Yılan ve örümcek sokmaları Ağır yanıklar Bakır toksitesi (Wilson sirozu)

ve optimum etkinlik gösterebildikleri ısı derecesi gibi özelliklerine bağlı olarak hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları da değişmektedir.⁸⁻¹⁰

Eritrosit membranı üzerinde sialik asit uzantıları nedeniyle negatif bir yük vardır ve zeta potansiyel olarak adlandırılan bu negatif yük sayesinde eritrositler birbirlerini iterler. IgM tipi antikorlar pentamerik yapıları ile bu zeta potansiyeli yenebilecek güce sahiptir ve çok düşük konsantrasyonlarda bile kolaylıkla eritrositleri aglütine edebilirler. Bu nedenle tam ya da "komplet" antikor olarak da adlandırılmaktadırlar. Bu antikorlar düşük ıslarda aktiftir ve genellikle komplemanı da fikse ederek damar

içinde aglütinasyona yol açarlar.⁸ Yine komplemanla kaplı eritrositler karaciğerden geçerlerken Billroth kordonları arasında takılır ve hapsedilirler. Oysa IgG yapısındaki antikorlar zeta potansiyelini tek başlarına yenededikleri için yüksek konsantrasyonlarda dahi eritrositleri direkt olarak aglütine edemezler. Bu özellikleri nedeniyle inkomplet antikor olarak adlandırılan IgG antikorlarının komplemanı fikse etme yetenekleri de değişkendir. Bu antikorların en önemli özelliklerinden biri de optimum etkilerini sıcakta (37 °C'de) göstermeleridir. Bu özellikleri nedeniyle IgG yapısındaki antikorlarla kaplanan eritrositler ekstravasküler alanda özellikle dalak sinüzoidlerinde makrofojlardan ortadan kaldırılırlar.

IgA tipi eritrosit antikorları nadiren tepit edilir ve az miktarda kompleman fikse edici özellikleri ile nadiren eritrosit yıkımına neden olurlar.

Coombs (antiglobülin) testi: Coombs testi özellikle IgG tipi inkomplet antikorları ortaya koyabilmek amacıyla geliştirilmiş bir testtir. İmmünohematolojinin temelini oluşturan bu testle hem eritrositlerle kaplı antikorlar hem de serumda serbest dolaşan antikorlar kolayca tespit edilebilmektedir. Testin temelini insan IgG sine veya komplemanına karşı tavşanlarda geliştirilmiş anti-IgG veya anti-kompleman antikorlarını içeren Coombs serumu oluşturur. Bu test ile normalde aglütine olmayan IgG tipi veya komplemana yönelik antikorlarla kaplı eritrositlerin Coombs serumu eklenmesiyle aglütine olup olmadığı araştırılır. Direkt Coombs testinde hasta eritrositlerine bağlanmış antikorlar araştırılırken, indirekt Coombs testinde önce normal sağlıklı donörlerden alınan eritrositler hasta serumuyla inkübe edilerek hastadaki olası anti-eritrosit antikorlarının sağlıklı eritrositlere bağlanması sağlanır. Daha sonra Coombs serumu eklenerek bu antikorlar direkt Coombs testindeki gibi araştırılır. OİHA ve ilaçlara bağlı immün hemolitik anemilerde özellikle direkt Coombs testi kullanılır. İndirekt Coombs testi ise daha çok kan bankalarında alloantikorların tespiti, kan grubu uyumsuzluklarının incelenmesi ve "cross match" testlerinde kullanılan bir yöntemdir.⁸

Hereditör eritrosit membran hastalıkları

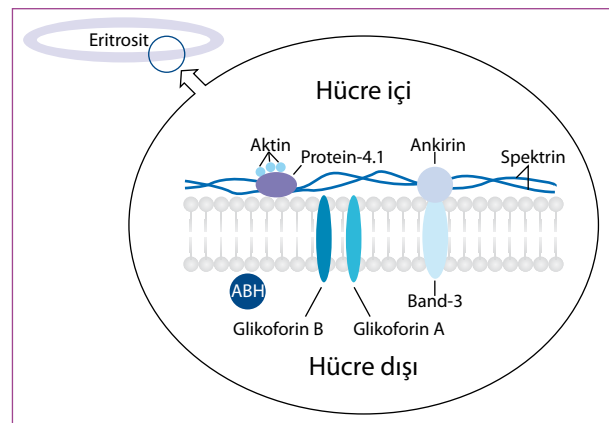
Eritrosit membranı protein, lipid ve karbonhidratlardan oluşur. Özellikle fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan lipidler membranın yaklaşık %50'ini oluşturur. Hidrofilik uçları hücre içi ve hücre dışındaki sıvılarla temas edecek şekilde çift tabakalı olarak dizilmiş olan lipid yapısı sayesinde, hücre içeriği dış ortamdan korunabilir. Bu lipid yapısı dışında eritrosit membranında 12 majör ve yüzlerce minör protein mevcuttur. Proteinler, membranın dış yüzeyine gevşek olarak yapışmış halde (periferik proteinler) veya lipid tabakanın içinde boylu boyunca gömülü (integral proteinler) haldedir (Şekil 1-B). İntegral proteinler, özellikle eriyik halindeki maddelerin hücre içi ile dışı arasındaki iletişimi sağlar. Bunların içinde en önemli üç tanesi band-3, glikoforin A ve glikoforin B'dir. Hücre membranı ayrıca içeriden hücre iskeleti olarak adlandırılan ve proteinlerden oluşan ağ şeklinde bir yapı ile güçlendirilmiştir. Hücre iskelet

proteinleri membran proteinlerinin %50-60'lık kısmını oluşturmaktadır ve kabaca asimetrik olarak uzanan iki zincirden oluşan spektrin ile bunu hücre membranına bağlayan aktin ve ankirin gibi diğer proteinlerden meydana gelir. Ankirin, spektrin integral proteinlerden biri olan Band-3'e bağlar ve hücre zarının vertikal stabilitesini sağlar. Benzer şekilde aktin de hücre membranının eksternal proteinlerden protein-4.1'e bağlanmasını sağlayarak horizontal olarak güçlendirir. Alfa ve beta spektrin olarak iki zincirden oluşan spektrin ağsı yapısı hücreye esneklik ve güç verir (Şekil 1). Hücre iskeletini oluşturan veya membranın iskelete bağlanarak stabilitesini sağlayan proteinlerin eksikliğine veya fonksiyon bozukluğuna yol açan mutasyonlar, hereditör hemolitik anemilere yol açabilmektedir. (11). Hereditör eritrosit membran anomalilerine bağlı kronik hemolitik anemiler içinde en sık görülenleri hereditör sferositoz (HS), hereditör eliptositoz (HE), hereditör piropoikilosis (HPP) ve hereditör stomatositoz (HSt). Aşağıda bu hastalıklarda tespit edilmiş olan genetik kusurlar özetlenmiştir.

Hereditör sferositoz

Hereditör sferositoz band3/spektrin/ankirin bileşkesini etkileyebilecek herhangi bir kusura bağlı vertikal bozukluk sonucu oluşmaktadır. Hastalık, farklı iskelet proteinlerine ait farklı mutasyonlar sonucu oluşur ve oldukça heterojen bir klinik seyir gösterir. Kuşaklar arasında genellikle otozomal dominant (OD) olarak iletilmekle birlikte (%75) otozomal resesif (OR) kalıtım da seyrek değildir. Spektrin eksikliği bu hastalarda tanımlanan ilk hücre iskelet bozukluğudur. Alfa spektrine ait mutasyonlar olguların %5'inden azından sorumludur ve genellikle resesif geçişlidir. Bu güne kadar iki farklı alfa spektrin mutasyonu tanımlanmıştır. Çoğu olgudan alfa spektrin LEPRA aleli sorumludur. Beta spektrin kusurları kuzey Avrupa ülkelerinde %15 ile %30 oranında saptanmaktadır ve hafif ve orta dereceli HS'a yol açar. Bu güne kadar her biri bir ailede olmak üzere 20 beta spektrin mutasyonu tanımlanmıştır ve bunların 19'u dominant geçişli mutasyonlardır.¹²

Spektrin heterodimerleri ancak membrana ve ankirine bağlı oldukları zaman stabiliteyi koruyabilirler. Bu nedenle ankirin kusuru olan olgularda ankirin yanında



Şekil 1: Eritrosit membranının ve hücre iskeletinin şematik görünümü.

spektrinde de eksiklik saptanır. Bu güne kadar 40 dan fazla ankinin kusuru tanımlanmıştır. Ankinin mutasyonları kuzey Amerika ve Avrupa'da HS olgularının %30 ila %60'ından sorumlu iken Japonya'da %5-10 olguda saptanır. Olguların %15 ile %50 sinde hem ankinin hem spektrin eşit olarak azalmış bulunur.

Band-3 kusuru HS olgularında rastlanan bir diğer anormalliktir ve Avrupa ile Japonya'daki olguların %20 ile 30 undan sorumludur. Bu olgularda da eritrositlerin %15 ile %40'ında band-3 kusuru saptanırken değişen oranlarda protein-4.2 de de eksiklik saptanır. Band-3 kusuru olan vakalar diğerlerine göre daha hafif seyirli olgulardır.

Bazı olgularda da protein-4.2 eksikliği ortaya konulmuştur ve en sık mutasyon protein 4.2 Nippon (Ala 142 Thr) dur. Bu mutasyon özellikle Japonya'daki HS olgularında sık olarak saptanmaktadır.

Hereditör eliptositoz ve piropoikilositoz

Hereditör eliptositoz (HE) daha heterojen bir hastalık grubudur. Son yıllarda çeşitli hücre iskelet proteinlerine ait pek çok mutasyon bildirilmiştir ve hatta HE olgularını bu mutasyonlara göre sınıflandırma çalışmaları başlatılmıştır. Hereditör eliptositoz olguları çeşitli varyant formları ile birlikte klinik olarak 4 alt grupta incelenir. En sık görülen formu "common" HE dur ve çevre kanı yaymalarında eliptoid eritrositlerle karakterizedir. Olguların % 60 ile %80'inde alfa-spektrin, % 20 ile %40'ında ise protein 4.1 kusuru saptanmaktadır. Nadiren Glikoforin-C eksikliği veya beta-spektrindeki bir mutasyon sonucu alfa-zincir yapısı etkilenmiş olgular bildirilmiştir.

İki HE geninin birlikte iletimiyle gelişen homozigot HE olguları daha nadirdir fakat daha ağır seyredir ve orta dereceli hemolitik anemi ile fatal hidrops fetalisler arasında değişen klinik tablolara yol açar. Homozigot HE olgularında çevre kanı yaymalarında parçalanmış eritrositlerle mikrosferositler ve poikilositoz birlikte görülür. Bu tabloyu hereditör piropoikilositoz (HPP) tablosundan klinik olarak ayırt etmek çok zordur. Yapılan genetik ve biyokimyasal incelemeler de daha önceleri ayrı bir hastalık olarak kabul edilen HPP olguları aslında HE varyantı olarak kabul edilmektedir. HPP eritrositlerinde kısmi spektrin kusuru olduğu saptanmıştır. Bu olgularda ana-babadan birisinde alfa-spektrin mutasyonu varken diğerinde klinik veya laboratuvar olarak hiç bulgu saptanmaz. Ancak mRNA düzeyinde spektrin sentezi değerlendirildiğinde alfaLELY polimorfizmi veya farklı bir sessiz talasemi benzeri spektrin kusuru saptanabilir. Bu hastalarda çevre kanında sferositler bol miktarda görülürken eliptositlerin daha seyrek olarak görülmesi spektrindeki kusur ile açıklanmaktadır.

HE olgularının bir diğer varyant formu nadir olarak eliptoid eritrositlerle sferositlerin birlikte görüldüğü sferositik HE olgularıdır. Sıklığı kesin olarak bilinmesi de Avrupa kökenli kişilerdeki HE olgularının %5 ile %10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Moleküller olarak çeşitli kusurlar ortaya konulmuş olsa da en sık görülen kusur spektrin "C-terminal trunkasyonu" dur ve bu şekilde 10 farklı kusur ortaya konmuştur.

Son varyant şekli Güneydoğu Asya ovalositozu olarak adlandırılan (Southeast Asian Ovalocytosis) ve stomatositik eliptositoz olarak bilinen tablodur. Ortalarında uzunlamasına yarıklı şekilde solukluk olan kaşık benzeri eritrositlerle tanımlanır. Son yıllarda buradaki asıl kusurun band-3'ün membran ve sitoplazmik kısımlarının birleştiği bölgede olduğunu göstermektedir.¹¹

Hereditör stomatositoz

Çevre kanı yaymalarında ortalarında kumbara ağız şeklinde yarıklı şekilde solukluk görülen eritrositler stomatosit olarak adlandırılır. Hereditör stomatositoz (HSt) ise eritrositlerin büyük çoğunluğunun stomatosit şeklinde olduğu nadir görülen hereditör hemolitik anemilerden biridir. Stomatositlerde ana sorun katyon geçirgenliğinin bozulması ve buna bağlı olarak hücrenin su içeriğinin artışıdır. Sodyum geçirgenliğinin artışı dengeleyebilmek için Na-K pompası var gücüyle çalışır ancak dengeyi sağlamaya yeterli olamaz. Hastaların çoğunda bozulmuş katyon dengesinin nedeni olarak membran proteinlerinden stomatin veya band-7.2 olarak adlandırılan proteinin eksikliği saptanır. Ancak yapılan çalışmalarda stomatinin normal olduğu hastalar da görüldükten sonra HSt' un kompleks bir hastalık olduğu ve katyon geçirgenliğinin stomatin dışındaki faktörlerden de etkilendiği düşünülmektedir.¹¹

Glikoz 6 Fosfat dehidrojenaz enzim eksikliği

Glikoz 6 Fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzim eksikliği dünyada en yaygın bulunan eritrosit enzim eksikliğidir. X kromozomuna bağlı geçiş gösterir ve klinik olarak kendisini 4 ayrı tabloda gösterebilir: 1) İlaçlara bağlı akut hemoliz (zencilerde daha sık görülür), 2) Favizm. Akdeniz ve orta doğu etnik topluluklarında daha sıkur, 3) Kronik non-sferositik tipte hemolitik anemi (nadir), ve 4) Yenidoğan sarılığı (nadir) dir. Nadiren çevre kanı yaymasında seyrek sferosit görülen olgular olsa da daha çok yenilmiş elma tarzında bir kenarı kopmuş görünümde eritrositler ile tanıma şüphelenilebilir. Daha çok akut başlangıçlı sferositik olmayan hemolitik anemilerde düşünülmesi gereken durumdur. G6PD enzimi özellikle retikülositlerde daha yüksek bulunur ve retikülositozun yüksek olduğu akut dönemde enzim tayini yapılması yanlış olarak normal sonuç verebilir. Bu nedenle bu enzim eksikliğinden şüphelenilen durumlarda enzim tayininin hemolizin düzeldiği zamana bırakılması hatırlanması gereken önemli özelliğidir.¹²

Paroksizmal noktörsel hemoglobinüri

Klasik olarak gece hemoglobinürisi ve kronik intravasküler hemoliz bulguları ile kendini gösteren paroksizmal noktörsel hemoglobinüri (PNH), hemopoyetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Hastalık hemopoyetik kök hücrenin edinsel, somatik bir mutasyonu sonucu oluşur ve hemopoyetik sistemin 3 hücre dizisini de etkiler. En tipik bulgu eritrositlerin, komplemanın hemolitik etkisine karşı duyarlı hale gelmesi ve böylece düşük pH' da intravasküler hemolizin gelişmesidir. Hastalığın tanısında da bu özellikten yararlanılarak asid hemoliz ve sükröz

lizis testleri geliştirilmiştir. PNH daki bozukluk, pig-A olarak adlandırılan ve X kromozomunun kısa kolunda lokalize olan (Xp22.1) genin somatik mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluk sonucunda glikozil fosfatidil inozitol (GPI) çıpasının (anchor) oluşumunda bir defekt kendini gösterir. Sonuç olarak GPI çıpası yardımıyla hücre zarına bağlanan bazı proteinlerin eksikliği söz konusudur. Son yıllarda akım sitometrisinin yaygın kullanımı ile PNH eritrositleri, granülositleri ve lenfositlerinde de GPI' a bağlı bulunan CD55 (Decay Accelerating Factor (DAF)) ve CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL)) un eksikliği gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵ Hastalık hemolitik ve hipoplastik tip olarak iki ana klinik tabloda incelenebilir. Hemolitik tipte kronik intravasküler hemoliz bulguları vardır. Hipoplastik tipte ise pansitopeni saptanır ve kemik iliği biyopsisinde hipoplastik hatta aplastik bir ilikle karşılaşılır. Hastalığın bu iki klinik görünümü nedeniyle, hastaların hekime başvuru nedeni çoğu kez pansitopeni ve özellikle anemiyeye bağlı semptomlardır. Bazı hastalarda başvuru nedeni idrar renginde ani koyulaşma olabilir. Nadiren ilk klinik bulgu venöz sistemde ortaya çıkan trombotik olaylar şeklindedir. Pansitopeni saptanan bir hastada retikülositoza laktat dehidrojenaz (LDH) enzim yüksekliği de eşlik ediyorsa muhakkak PNH yönünden araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Tangün Y. Hemopoetik sistem semptomları, Anemiler. In: Aleksanyan V; eds. Aboğlu-Aleksanyan, Semptomdan Teşhise. 9.baskı. İstanbul; 1985:1346-1391 .
2. Brugnara C, Lux SE. Introduction to anemias. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP; eds..Blood: Principles and practice of hematology. Lippincott Williams and Wilkins; 2003:1345-1361.
3. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation Blood 2003;102:783-788.
4. Vyoral D, Petrak J. Hpcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. The inter J Bio Cell Biol 2005;37:1768-1773.
5. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. Clin Chemistry 2003;49:1573-1578.
6. Means RT. Anemia of chronic disease. In: Young NS, Gerson SL, High KA; eds. Clinical Hematology. Mosby Elsevier; 2006:252-258.
7. Yenerel MN ve ark. Akım sitometrisiyle Retikülosit Analizi: Retikülosit olgunlaşma indeksinin kemik iliği eritropoietik aktivitesinin göstergesi olarak değeri. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2000;63:251-255.
8. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematology 2002;69:258-271.
9. Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. Semin Hematol 1991;28:66-77.
10. Packman CH, Leddy JP. Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting autoantibodies. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ; eds. William's Hematology. McGraw-Hill: New York; 1995: 677-85.
11. Yenerel MN. Herediter Eritrosit Membran Anomalileri. Türkiye Klinikleri Hematoloji 2004;2:125-131.
12. Roper D, Layton M, Lewis M. Investigation of the hereditary hemolytic anemias: membrane and enzyme abnormalities. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I; eds. Dacie and Lewis Practical Hematology. Churchill Livingstone; 2001:167-197.
13. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Handin RI; eds. Blood: Principals and Practice of Hematology. JB Lippincot: Philadelphia; 1995:367.
14. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto Lucio, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995;333:1253.
15. Bennaceur AG, Gluckman E, Scrobahaci ML, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A, Carosella ED, Sigaux F, Socie G. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenic link. Blood 1995;85:1354-1363.