



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA  
HEMOLİZ PARAMETRELERİNİN KAN SAYIMINDA  
ÇEKİRDEKLİ ERİTROSİT HÜCRESİ DÜZEYİ VE  
PERİFERİK YAYMA BULGULARI İLE KARşILAşTIRILMASI**

**Dr. Eda Nur DURAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2025**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA  
HEMOLİZ PARAMETRELERİNİN KAN SAYIMINDA  
ÇEKİRDEKLİ ERİTROSİT HÜCRESİ DÜZEYİ VE  
PERİFERİK YAYMA BULGULARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Eda Nur DURAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömür TABAK  
Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Dilek KESKİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2025**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle yalnızca akademik değil, mesleki gelişimime de yön veren; duruşu, özverili yaklaşımı ve nezaketiyle her zaman örnek aldığım, ulaşılabilişliğı ve rehberliğıyle bana her koşulda destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Ömür Tabak'a,*

*Tezimin her aşamasında katkı ve desteğini esirgemeyen; sorumluluk anlayışı, etik yaklaşımı ve hekimlik duruşuyla ilham aldığım Uzm. Dr. Dilek Keskin'e,*

*Eğitim sürecimde deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, desteklerini her zaman hissettiren Doç. Dr. Murat Akarsu ve Doç. Dr. Şengül Aydın Yoldemir hocalarıma,*

*Bilgi ve tecrübelerini daima paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Hande Peynirci'ye,*

*Eğitim sürecime sağladıkları katkılar ve yol gösterici yaklaşımları için Doç. Dr. Recep Demirci ve Dr. Öğr. Üyesi Elif Önder'e,*

*Yandal eğitimim sırasında birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Tuğçe Emiroğlu Gedik, Uzm. Dr. Sabin Göktaş Aydın, Uzm. Dr. Miray Asilsoy, Uzm. Dr. Alper Uysal, Uzm. Dr. Sezin Turan, Uzm. Dr. Ozan Cemal İcaçan ve Uzm. Dr. Mustafa Ortaboz'a,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım; mesleki ve akademik birikimleriyle katkı sağlayan Uzm. Dr. Hanişe Özkan Sonay, Uzm. Dr. Nilay Akşoy Ateş, Uzm. Dr. Şenay Mutlu Arat, Uzm. Dr. Ayşegül Yıldırım, Uzm. Dr. Sadı Furkan Engürülü, Uzm. Dr. Özlem Muratoğlu'na ve tüm İç Hastalıklar uzmanlarına,*

*Tez sürecinde periferik yaymaların temininde ve arşiv düzeninde katkı sağlayan Emre Akgüneş'e,*

*Ve her daim yanımda olan, sevgisi ve desteğıyle bana güç veren aileme*

*teşekkür ederim.*

*Dr. Eda Nur DURAN*

*İstanbul, 2025*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
TABLO LİSTESİ .....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. HEMOLİTİK ANEMİ.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Fiziopatoloji .....	3
2.1.3. Sınıflandırma.....	4
2.1.3.1. Yıkımın gerçekleştiği yere göre sınıflandırma.....	4
2.1.3.2. Etiyolojilerine göre sınıflandırma .....	4
2.1.4. Klinik Bulgular.....	7
2.1.5. Laboratuvar Bulguları .....	8
2.1.6. Tedavi.....	10
2.2. ÇEKİRDEKLİ ERİTROSİTLER (NRBC) .....	14
2.2.1. Tanımı ve Normal Fiziolojideki Yeri.....	14
2.2.2. Periferik Kanda Görülme Nedenleri .....	14

2.2.3. Hematolojik ve Sistemik Hastalıklarda NRBC Artışı.....	15
2.2.4. Çekirdekli Eritrositlerin Otomatik Kan Sayım Cihazlarıyla Ölçümü .....	16
2.3. POLİKROMAZİ .....	17
2.3.1. Tanım .....	17
2.3.2. Retikülositoz ile İlişkisi.....	18
2.3.3. Klinik Anlamı.....	18
2.4. PERİFERİK YAYMA İNCELEMESİ.....	19
2.4.1. Hazırlama ve Boyama Teknikleri .....	19
2.4.2. Periferik Yaymanın Yorumlanması .....	20
2.4.3. Periferik Yaymanın Avantajları .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>23</b>
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ VE ETİK KURUL ONAYI .....	23
3.2. ARAŞTIRMA POPÜLASYONU VE ÖRNEKLEM .....	23
3.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	23
3.4. DIŞLAMA KRİTERLERİ .....	23
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI.....	24
3.6. LABORATUVAR YÖNTEMİ VE PERİFERİK YAYMA İNCELEMESİ..	24
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
4.1. NORMALLİK ANALİZİ.....	28
4.2. KARŞILAŞTIRMA TESTLERİ .....	30
4.3. ROC ANALİZİ .....	36
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>

<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>48</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>49</b>



## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- DİK** : Disemine İntravasküler Koagülasyon
- DNA** : Deoksiribonükleik Asit
- G6PD** : Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
- HbS** : Orak Hücre Anemisi
- HÜS** : Hemolitik Üremik Sendrom
- LDH** : Laktat Dehidrogenaz
- MAHA** : Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi
- MCV** : Ortalama Eritrosit Hacmi
- NPV** : Negatif Prediktif Değer
- NRBC** : Çekirdekli Eritrosit
- OİHA** : Otoimmün Hemolitik Anemi
- PPV** : Pozitif Prediktif Değer
- RBC** : Eritrosit
- TMA** : Trombotik Mikroanjiyopati
- TTP** : Trombotik Trombositopenik Purpura

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Periferik Yayımda Sık Karşılaşılan Eritrosit Morfolojik Değişiklikleri..... 21

Şekil 2. ROC Eğrisi ..... 36



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hemolitik Anemilerin Etiyolojik Sınıflandırması.....	6
<b>Tablo 2.</b> Hemolitik Anemilerin DAT Temelli Sınıflaması .....	9
<b>Tablo 3.</b> Hastaların Klinik Özellikleri .....	26
<b>Tablo 4.</b> Diğer Ölçümlerin Tanımlayıcı Bulguları .....	27
<b>Tablo 5.</b> Normallik Analizine İlişkin Bulgular .....	28
<b>Tablo 6.</b> Shapiro-Wilk Normallik Analizi Bulguları.....	29
<b>Tablo 7.</b> Mann Whitney-U Testi Bulguları .....	30
<b>Tablo 8.</b> Çekirdekli Eritrosit (NRBC) Pozitif Vakaların Özellikleri.....	31
<b>Tablo 9.</b> Tam Kan Sayımında NRBC Pozitifliğine Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	32
<b>Tablo 10.</b> Kan Sayımı ve Yayma Değerlerinde NRBC Ortalamaları Arasındaki İlişki .....	32
<b>Tablo 11.</b> Periferik Yaymada NRBC Pozitif ve Negatif Vakaların Kan Sayımındaki NRBC Değerleri.....	33
<b>Tablo 12.</b> Periferik Yayma Durumlarına göre Hastaların NRBC Kan Sayımları Karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 13.</b> NRBC Kan Sayımı ve Periferik Yayma Sonuçlarının Polikromazi ile Karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 14.</b> Çekirdekli Eritrosit (NRBC) Değerlerinin Periferik Yayma Bulgularına Göre Karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 15.</b> ROC Analizi Bulguları.....	36
<b>Tablo 16.</b> Pozitif Prediktif Değer (PPV) ve Negatif Prediktif Değer (NPV) Sonuçları .....	37

## ÖZET

### HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA HEMOLİZ PARAMETRELERİNİN KAN SAYIMINDA ÇEKİRDEKLİ ERİTROSİT HÜCRESİ DÜZEYİ VE PERİFERİK YAYMA BULGULARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Hemolitik anemi, eritrositlerin yaşam süresinin kısalmasıyla karakterize edilen ve artmış eritropoetik yanıtla seyreden bir anemi türüdür. Bu çalışmada, hemolitik anemi tanılı erişkin hastalarda otomatik kan sayımında raporlanan çekirdekli eritrosit (NRBC) düzeylerinin, hemoliz parametreleri ve periferik yayma bulgularıyla ilişkisi değerlendirilmiştir. Amaç, NRBC'nin tanıda yol gösterici bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2022 – Mayıs 2024 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hemolitik anemi tanısı almış 103 erişkin bireyin verileri retrospektif olarak incelendi. Tam kan sayımı parametreleri, serum haptoglobin, LDH, total ve indirekt bilirubin ile retikülosit düzeyleri değerlendirildi. NRBC ölçümleri otomatik hematoloji analizörü ile yapıldı; periferik yaymalar ise tek bir hematoloji uzmanı tarafından incelendi.

**Bulgular:** NRBC pozitif hastalarda serum total bilirubin, indirekt bilirubin ve haptoglobin düzeyleri, NRBC negatif gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,024$ ). Otomatik sayımda elde edilen NRBC değerleri ile periferik yaymadaki NRBC varlığı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,321$ ;  $p<0,05$ ) saptandı. ROC analizinde NRBC sayımı için belirlenen cut-off değeri 0,0050 olup, duyarlılığı %45,5 ve özgüllüğü %84,0 olarak hesaplandı. Periferik yaymada NRBC pozitifliği ile polikromazi arasında anlamlı ilişki saptanırken, otomatik NRBC ile polikromazi arasında anlamlı fark görülmedi.

**Sonuç:** NRBC düzeyleri, hemoliz parametreleri ile anlamlı ilişki göstermiştir. Otomatik kan sayımında NRBC saptanması, özellikle yayma bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, tanısal açıdan yardımcı olabilir. Ancak otomatik ölçümün sınırlı duyarlılığı nedeniyle, NRBC pozitifliğinin manuel yayma ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemolitik anemi, çekirdekli eritrosit, NRBC, periferik yayma, hemoliz.

## ABSTRACT

### COMPARISON OF HEMOLYSIS PARAMETERS WITH NUCLEATED RED BLOOD CELL COUNT AND PERIPHERAL SMEAR FINDINGS IN PATIENTS WITH HEMOLYTIC ANEMIA

**Objective:** Hemolytic anemia is a type of anemia characterized by a shortened lifespan of red blood cells and an increased erythropoietic response. In this study, the relationship between nucleated red blood cell (NRBC) levels reported in automated blood counts and hemolysis parameters, as well as peripheral smear findings, in adult patients diagnosed with hemolytic anemia was evaluated. The aim was to investigate the usefulness of NRBC as a diagnostic laboratory parameter.

**Materials and Methods:** The data of 103 adults diagnosed with hemolytic anemia between January 2022 and May 2024 at Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital were retrospectively reviewed. Complete blood count parameters, serum haptoglobin, LDH, total and indirect bilirubin, and reticulocyte levels were evaluated. NRBC measurements were performed using an automated hematology analyzer, and a single hematology specialist examined the peripheral smears.

**Results:** Serum total bilirubin, indirect bilirubin, and haptoglobin levels were significantly higher in NRBC-positive patients compared to the NRBC-negative group ( $p=0.002$ ,  $p=0.004$ , and  $p=0.024$ , respectively). A moderate positive correlation ( $r=0.321$ ;  $p<0.05$ ) was found between NRBC values obtained by automatic counting and the presence of NRBC in the peripheral smear. In the ROC analysis, the cut-off value determined for NRBC counting was 0.0050, with a sensitivity of 45.5% and a specificity of 84.0%. A significant relationship was found between NRBC positivity in peripheral smears and polychromasia, while no significant difference was observed between automated NRBC and polychromasia.

**Conclusion:** NRBC levels showed a significant correlation with hemolysis parameters. Detection of NRBC in automated blood counts may be diagnostically helpful, mainly when evaluated in conjunction with smear findings. However, due to the limited sensitivity of automated measurement, it was concluded that a manual smear should be used to support NRBC positivity.

**Key Words:** Hemolytic anemia, nucleated erythrocyte, NRBC, peripheral smear, hemolysis.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hemolitik anemi, eritrositlerin dolaşımdaki fizyolojik yaşam süresini tamamlamadan parçalanmasıyla gelişen ve kemik iliğinde artmış eritropoetik aktiviteyle seyreden bir anemi türüdür. Hemolitik anemiler, kısmen ortalama eritrosit hacminin normal sınırlarda seyrettiği yani normositik yapıda izlenir, ancak eritrosit hacminin arttığı makrositik yapıda da görülebilir. Eritrositlerin yaşam süresi sağlıklı erişkinlerde ortalama 120 gündür (1). Eritrosit yıkımının artması durumunda, kemik iliği bu kaybı telafi edebildiği sürece anemi gelişmeyebilir. Eritrosit yıkımının artması durumunda, kemik iliği bu kaybı telafi edebildiği sürece anemi gelişmeyebilir. Ancak üretim kapasitesinin yetersiz kaldığı ya da hemolizin şiddetli ve kısa sürede geliştiği durumlarda dekompanse hemoliz tablosu belirginleşir. Dolayısıyla anemi bulguları ortaya çıkar (2). Hemolitik anemiler, altta yatan nedenlere göre geniş bir etiyolojik spektrumda yer alır. Eritrosit yıkımına neden olan etkenin kaynağına göre intrakorpusküler (eritrosit iç yapısına bağlı) ya da ekstrakorpusküler (çevresel veya sistemik) olarak iki ana gruba ayrılır. Ayrıca, kliniğin ortaya çıktığı süreye göre akut veya kronik; immünolojik mekanizmaya göre immün ya da nonimmün; yıkımın gerçekleştiği yere göre intravasküler veya ekstravasküler; kökenine göre ise kalıtsal ya da edinsel olarak sınıflandırılır (1). Bu sınıflama, klinik değerlendirme sürecini sistematik hale getirir ve uygun tanı testlerinin seçimi ile tedavi planlamasında yol gösterici olur.

Hemoliz başladığında hemoglobin açığa çıkacağı için metabolitleri olan serum indirekt bilirubini artarken, hemolizin doğal süreci olarak serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi de artar. Hemolitik aneminin laboratuvar tanısında, serbest hemoglobini bağlayan serum haptoglobin düzeylerindeki azalma, hemolize işaret eden temel biyokimyasal değişkenlerden biridir. Eritrosit yıkımına karşı kemik iliğinin verdiği yanıt, retikülosit üretiminin artışıyla değerlendirilir; bu artış periferik yaymada polikromazi şeklinde de gözlenir. Bazı olgularda, yalnızca retikülositler değil, henüz olgunlaşmamış çekirdekli eritrositler (NRBC) de dolaşıma geçer (2).

Çekirdekli eritrositler (NRBC), normal eritropoez sürecinde yalnızca kemik iliğinde bulunan, dolaşıma geçmeden önce olgunlaşması gereken hücrelerdir. Yenidoğan dönemi dışında, erişkin bireylerin periferik kanında bu hücrelerin saptanması çoğunlukla patolojik bir duruma işaret eder (3,4). Erişkin bireylerde

periferik kanda NRBC varlığı normal dışı kabul edilir ve eritropoezi uyarıcı çeşitli klinik durumlarla ilişkili olabilir (2). Hipoksi, sepsis ve hematolojik maligniteler gibi hematopoetik sistemi etkileyen stres durumlarında NRBC düzeylerinde artış görülebilir (4).

Otomatik NRBC sayımı günümüzde birçok modern kan sayımı cihazında kullanılmakta olup, tam kan sayımı parametreleri arasında yer almaktadır (5). Bununla birlikte, bazı durumlarda farklı hücresel yapılar veya teknik sınırlılıklar nedeniyle yanlış pozitiflikler oluşabileceği bildirilmiş ve bu nedenle otomatik sonuçların manuel yöntemlerle doğrulanması önerilmiştir (6,7).

Hemolitik anemide periferik kanda NRBC artışının varlığı ve bu artışın hemoliz parametreleriyle olan ilişkisi, tanısız değerlendirilmede dikkate alınabilir. Çekirdekli eritrosit (NRBC) düzeyinin hemolizle ilişkisini ortaya koymak, bu parametrenin hematolojik değerlendirmelerdeki yerini daha doğru biçimde tanımlamamızı sağlayabilir.

Bu çalışmada, hemolitik anemi tanısı almış erişkin hastalarda tam kan sayımı cihazlarında otomatik olarak raporlanan NRBC düzeyinin, periferik yayma bulguları ve hemoliz parametreleri ile olan ilişkisi incelenecektir. Yayma preparatlarında saptanan NRBC ve polikromazi varlığı ile cihaz çıktılarındaki NRBC ve retikülosit değerleri karşılaştırılarak, bu parametreler arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirilecektir. Bu şekilde kan sayımındaki otomatik NRBC'nin, özellikle manuel periferik yayma ölçümlerine göre daha güvenilir ya da tamamlayıcı bir araç olup olmadığı araştırılacaktır. Elde edilecek bulgular, NRBC düzeyinin hemolitik anemi tanısındaki yerini ortaya koymayı ve bu parametrenin klinik uygulamalardaki kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEMOLİTİK ANEMİ

#### 2.1.1. Tanım

Hemolitik anemi, kırmızı kan hücrelerinin normal yaşam sürelerini tamamlamadan yıkılması ve parçalanması sonucu gelişen anemiye denilmektedir. Sağlıklı bireylerde eritrositlerin yaşam süresi yaklaşık 120 gün olmakla birlikte, hemoliz durumunda bu süre kısalır. Hücre yıkımı arttığında, kemik iliği kaybı karşılamak üzere üretimi hızlandırır. Ancak bu kompensatuvar yanıt yetersiz kaldığında, dolaşımdaki eritrosit sayısı azalır ve anemi kliniği ortaya çıkar. Eritrositlerin erken yıkımına neden olan durumlar, hastalığın tipi ve seyri üzerinde belirleyicidir (8).

#### 2.1.2. Fizyopatoloji

Hemolitik anemide temel mekanizma, eritrositlerin yaşam süresi tamamlanmadan dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır. Bu yıkım süreci, intravasküler ve ekstrasvasküler hemoliz olmak üzere başlıca iki yoldan gerçekleşir. İnvasküler hemolizde eritrositler doğrudan damar içinde yıkıma uğrar. Serbest hemoglobin dolaşıma karışır, haptoglobine bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılır, ancak yoğun yıkımda haptoglobinin tükenmesi sonucu serbest hemoglobin renal yol ile atılır ve hemoglobinüri gelişebilir. Bu mekanizma genellikle mekanik stres, toksinler veya kompleman aktivasyonu ile ilişkilidir (9). Ekstrasvasküler hemolizde ise eritrositler başta dalak olmak üzere retiküloendotelyal sistemdeki makrofajlar tarafından tanınır ve yıkılır. Bu süreçte serbest hemoglobin açığa çıkmaz, bunun yerine hücre yıkımı serum indirekt bilirubin artışı ve serum LDH yüksekliği ile izlenir. Genellikle eritrosit membran yapısındaki bozukluklar ve immün kompleks aracılıklı hemolizler opsonizasyon artışı ile ekstrasvasküler hemolizi başlatır (9,10). Her iki mekanizmada da kemik iliği, yıkımı kompanse etmek amacıyla eritropoezi uyarır. Retikülosit sayısındaki artış, bu yanıtın erken bir göstergesidir. Ancak üretim kapasitesi yetersiz kaldığında, dolaşımdaki eritrosit sayısı azalır ve anemi tablosu ortaya çıkar. Klinik pratikte, intravasküler ve ekstrasvasküler hemoliz ayrımı tanı ve tedavi yaklaşımı açısından önem taşır (10).

### 2.1.3. Sınıflandırma

Hemolitik anemiler, eritrosit yıkımının nedenine ve yıkımın gerçekleştiği yere göre sınıflandırılabilir. Bu ayırım, hemolitik anemilerin alt tiplere ayrılmasını sağlar ve tanı ile tedavi yaklaşımlarının bu temele dayalı olarak düzenlenmesine yardımcı olur (11).

#### 2.1.3.1. Yıkımın gerçekleştiği yere göre sınıflandırma

- Ekstravasküler hemoliz: Eritrositlerin, başta dalak ve karaciğer olmak üzere retiküloendotelyal sistemdeki makrofajlar tarafından tanınıp dolaşımdan uzaklaştırılmasıyla gerçekleşir.
- İnvasküler hemoliz: Eritrositlerin doğrudan dolaşım içerisinde parçalanmasıdır. Genellikle toksik maddeler, mekanik travmalar veya immün mekanizmalarla ilişkili çeşitli patofizyolojik etkenlerle ortaya çıkabilir.

#### 2.1.3.2. Etiyolojilerine göre sınıflandırma

##### A. Kalıtsal (Konjenital) Hemolitik Anemiler;

Kalıtsal hemolitik anemiler, eritrositlerin yapısal veya metabolik defektlerine bağlı olarak gelişen genetik geçişli hastalık grubudur. Bunlar membran defektleri, enzim eksiklikleri ve hemoglobinopatiler olmak üzere üç ana alt sınıfta incelenir.

Eritrosit membran bozuklukları, hücrenin kırılabilirliğini artırıp mobilitesini azaltarak dalak gibi retiküloendotelyal organlarda hemolizin başlaması sonucu dismorfik eritrositlerin ömrünü kısaltır. Bu gruba en sık herediter sferositoz dahil olmakla birlikte, herediter eliptositoz ve herediter stomatositoz gibi diğer formlar da benzer patofizyolojiye sahiptir. Ayrıca, nadir görülen herediter piropoikilosis gibi varyantlar da literatürde tanımlanmıştır.

Enzim eksikliklerine bağlı hemolitik anemilerde, eritrosit metabolizmasının bozulması sonucu hücresel dayanıklılık azalır ve oksidatif stres altında hemolize eğilim artar. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve pirüvat kinaz eksiklikleri en yaygın tipler arasında yer alır. Bununla birlikte, daha nadir olarak 5'nükleotidaz, heksokinaz ve triozfosfat izomeraz gibi diğer enzim eksiklikleri de hemolitik tabloya yol açabilir.

Hemoglobin yapısındaki genetik bozukluklar, hemoglobinopatiler başlığı altında değerlendirilir. Beta talasemi ve orak hücre anemisi (HbS) en sık görülen formlar olmakla birlikte, alfa talasemi, HbC ve HbE gibi diğer globin zincir anomalileri de hemolize neden olabilmektedir. Bu tip hastalıklarda, globin zincirlerindeki defektif üretim nedeniyle eritrositler kemik iliğinde hemolize uğrarlar. Bozuk üretilen eritrositler dolaşıma girmeden parçalanırlar. Kronik hemolitik anemiye neden olurlar (11).

#### B. Edinilmiş (Akkiz) Hemolitik Anemiler

Edinilmiş hemolitik anemiler, doğumsal yapısal bozukluklar olmaksızın sonradan gelişen ve eritrositlerin yaşam süresini kısaltan çeşitli çevresel ya da immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkar. Klinik pratikte, bu grup anemiler immün ve nonimmün nedenlere göre iki ana alt sınıfta değerlendirilir.

İmmün hemolitik anemiler, immün sisteminin eritrositleri yabancı olarak tanınması ve antikor aracılı yıkıma yol açması sonucu gelişir. En sık karşılaşılan form olan otoimmün hemolitik anemide, antikorlar bireyin kendi eritrositlerine karşı gelişir. Sıcak tip otoimmün hemolizde IgG tipi antikorlar rol oynarken, soğuk tipte IgM antikorları ve kompleman sistemi etkin olur. Bu tablo sistemik lupus eritematozus, lenfoproliferatif hastalıklar veya bazı ilaçlara sekonder olarak ortaya çıkabilir. Mikst tip otoimmün hemolizde ise her iki antikor sınıfı birlikte etkilidir. Alloimmün hemolitik anemi ise dış kaynaklı antijenlere karşı gelişen immün yanıt sonucu oluşur; uygun olmayan transfüzyonlar ve Rh uygunsuzluğuna bağlı yenidoğan hemolitik hastalığı bu grupta yer alır.

Nonimmün hemolitik anemilerde, eritrositlerin yıkımı immün sistemden bağımsız mekanizmalarla gerçekleşir. Mekanik nedenler, özellikle protez kalp kapakları, ventriküler destek cihazları veya mikroanjyopatik süreçler — örneğin trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve disemine intravasküler koagülasyon (DİK) — dolaşımdaki eritrositlerin fiziksel olarak parçalanmasına neden olabilir. Bunun yanı sıra, bazı toksik maddeler (örneğin kurşun, bakla, yılan zehri) ya da yüksek ısıya maruziyet gibi çevresel etkenler de eritrosit membran stabilitesini bozarak hemolizi tetikleyebilir. Ayrıca malarya ve Clostridium perfringens gibi enfeksiyonlarda paraziter invazyon ya da toksin aracılığıyla doğrudan eritrosit yıkımı meydana gelebilir.

Bu sınıflama, hemolitik anemiye yol açan farklı etkenlerin daha açık bir şekilde tanımlanmasını sağlar ve tanı testlerinin yanı sıra uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesine katkıda bulunur (11).

Hemolitik anemilerin kalıtsal ve edinilmiş nedenlerine göre ayırımı, patofizyolojik özellikleriyle birlikte Tablo 1’de sunulmaktadır (11,12).

**Tablo 1.** Hemolitik Anemilerin Etiyolojik Sınıflandırması

Kalıtsal Hemolitik Hastalıklar	Edinilmiş Hemolitik Anemiler
<p>1. Eritrosit membran defektleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herediter sferositoz</li> <li>▪ Herediter eliptositoz</li> <li>▪ Abetalipoproteinemi</li> <li>▪ Herediter stomatositoz</li> </ul>	<p>1. İmmun hemolitik anemiler:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uyumsuz kan transfüzyonu</li> <li>▪ Yenidoğanın hemolitik hastalığı</li> <li>▪ Otoimmün hemolitik anemiler (Sıcak tip ve soğuk tip antikor)</li> </ul>
<p>2. Eritrosit glikolitik enzimlerinin eksikliği:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pirüvat kinaz eksikliği</li> <li>▪ Fosfogliloz izomeraz eksikliği</li> <li>▪ Fosfofrüktokinaz eksikliği</li> <li>▪ Triosefosfat izomeraz eksikliği</li> <li>▪ Hegzokinaz eksikliği</li> <li>▪ Fosfogliserat kinaz eksikliği</li> <li>▪ Aldolaz eksikliği</li> <li>▪ Difosfogliseratmutaz eksikliği</li> </ul>	<p>2. Travmatik veya mikroanjiopatik hemolitik anemiler:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prostetik kapaklar ve diğer kardiyak hastalıklar</li> <li>▪ HÜS, TTP, DİK</li> <li>▪ Greft rejeksiyonu, immün kompleksler vb.</li> </ul>
<p>3. Eritrosit nükleotid metabolizma bozuklukları:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pirimidin 5’-nükleotidaz eksikliği</li> <li>▪ Adenozin deaminaz artışı</li> <li>▪ ATP eksikliği</li> <li>▪ Adenilat kinaz eksikliği</li> </ul>	<p>3. İnfeksiyöz ajanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protozoa: malarya, toksoplazmoz, leishmania</li> <li>▪ Bakteri: Bartonella, klostridya, kolera, tifoid ateş</li> </ul>
<p>4. Pentoz fosfat yolu ve glutatyon metabolizması enzim eksiklikleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glikoz 6-Fosfat dehidrogenaz</li> <li>▪ Glutamil-sisteinsentetaz</li> <li>▪ Glutatyon sentetaz</li> <li>▪ Glutatyon redüktaz</li> </ul>	<p>4. Kimyasal maddeler, ilaçlar ve aşılar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oksidan ilaçlar ve kimyasal maddeler</li> <li>▪ Non-oksidan ilaçlar ve kimyasal maddeler</li> <li>▪ Hemodiyaliz ve üremi ile ilgili</li> <li>▪ Aşılar</li> </ul>
<p>5. Globin yapısı ve sentezindeki defektler:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Talasemi major</li> <li>▪ Orak hücreli anemi</li> <li>▪ Hemoglobin H hastalığı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fizik ajanlar (ısı)</li> <li>▪ Hipofosfatemi</li> <li>▪ PNH</li> <li>▪ Karaciğer hastalığı</li> </ul>

**Kaynak:** Wintrobe’s Clinical Hematology (10. baskı, 1998) ve Hoffbrand’s Essential Hematology (7. baskı) başta olmak üzere güncel literatürden yazar tarafından derlenerek düzenlenmiştir.

**HÜS:** Hemolitik Üremik Sendrom, **TTP:** Trombotik Trombositopenik Purpura, **DİK:** Dissemine İnvasküler Koagülasyon, **PNH:** Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

#### 2.1.4. Klinik Bulgular

Hemolitik anemilerde görülen klinik bulgular, eritrosit yıkımının süresi, hızı ve altta yatan nedene göre değişkenlik gösterebilir. Hastaların çoğunda tablo, anemiye bağlı gelişen sistemik semptomlarla başlar. Halsizlik, eforla artan dispne, baş dönmesi, çarpıntı ve senkop gibi bulgular sık görülür (1,8). Eritrositlerin azalmasıyla birlikte taşınan oksijen miktarındaki düşüş, hastalarda hipoksik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Kardiyopulmoner rezervi kısıtlı bireylerde angina, taşikardi ya da ortostatik hipotansiyon gibi kardiyovasküler bulgular daha erken dönemde ortaya çıkabilir (13).

Hemolize bağlı olarak serum indirekt bilirubin düzeylerinde artış meydana gelir. Bu değişim ciltte ve skleralarda ikter şeklinde kendini gösterebilir. Serbest hemoglobinin glomerüler filtrasyonla idrara geçmesi durumunda hemoglobinüri gelişebilir; bu da idrarın koyu renkte görülmesine neden olur. İntravasküler hemolizin belirgin olduğu olgularda bu bulgu izlenir (13,14).

Kronik hemolize sahip bireylerde bilirubin metabolizmasındaki artış kolelitiazis riskini artırır. Bu hastalarda zamanla gelişen safra taşları sağ üst kadranda ağrısı veya kolestatik tabloya yol açabilir (1). Özellikle ekstrasvasküler hemolizle seyreden kalıtsal anemilerde, eritrosit yıkımı başlıca dalakta gerçekleştiğinden splenomegali sık görülen bir fizik muayene bulgusudur. Herediter sferositoz bu duruma en iyi örnektir. İntravasküler hemolizle seyreden anemilerde ise eritrosit yıkımı dolaşım içerisinde gerçekleştiğinden, dalakta belirgin bir büyüme izlenmeyebilir. Bu duruma G6PD eksikliği ve mekanik hemoliz örnek verilebilir (8,13).

Bazı hemolitik anemiler, eşlik eden sistemik hastalıklarla birlikte seyrettiğinde daha karmaşık klinik tablolar oluşturabilir. Örneğin otoimmün hemolitik anemili hastalarda lenfadenopati, ateş ya da sistemik bağ dokusu hastalıklarına ait bulgular tabloya eşlik edebilir (1). Maligniteye bağlı gelişen hemolitik anemilerde ise kilo kaybı, gece terlemesi veya kemik ağrısı gibi hematolojik neoplazilere özgü semptomlar bulunabilir.

Fizik muayenede solukluk, taşikardi, hafif ikter ve taşipne gibi bulgular sık rastlanan ama özgül olmayan bulgulardır. Bu nedenle hemolitik anemi şüphesinde

linik değerlendirme mutlaka laboratuvar parametreleri, periferik yayma ve gerekirse ileri tetkiklerle desteklenmelidir (1,15).

### **2.1.5. Laboratuvar Bulguları**

Hemolitik anemilerin tanısında laboratuvar testleri hem yıkımın varlığını ortaya koymak hem de nedenini anlamak açısından önemlidir. Bu testler, eritrositlerin normal yaşam süresini tamamlamadan yıkıma uğradığını ve kemik iliğinin bu kayba verdiği yanıtı değerlendirmeye yönelik hematolojik ve biyokimyasal parametreleri içerir (14).

Tam kan sayımında genellikle hemogloblin düzeyinde azalma gözlenirken, bu duruma çoğunlukla artmış retikülosit oranı eşlik eder. Bu artış, kemik iliğinin eritrosit kaybını karşılamak üzere aktive olduğunu gösterir. Retikülositoz, yaymada polikromazi olarak izlenebilir. Bu bulgulara ek olarak NRBC görülmesi de belirgin kemik iliği uyarısının varlığına işaret eder (3,4).

Serum biyokimya analizlerinde LDH düzeyinde artış, haptoglobinde düşüş ve indirekt bilirubinde yükselme klasik hemoliz paternini oluşturur. LDH, eritrositlerin yıkılmasıyla plazmaya salınan bir enzimdir ve özellikle intravasküler hemolizde anlamlı düzeyde artar. Haptoglobin düşüklüğü, serbest hemoglobini bağlama kapasitesinin azaldığını gösterir. Bilirubin artışı ise hem metabolizmasının artmasına bağlıdır (14).

Hemolitik anemilerin ayırıcı tanısında DAT önemli bir serolojik testtir. DAT pozitifliği, eritrosit yüzeyinde antikor veya kompleman varlığını gösterir ve immün hemolitik anemileri destekler. Sıcak tip otoimmün hemolitik anemide IgG, soğuk tipte ise IgM ve C3d pozitifliği izlenir. DAT negatif hemolizde ise nonimmün nedenler (kalıtsal membran defekti, enzim eksikliği, hemoglobinopatiler gibi) akla gelmelidir (15).

Laboratuvar bulgularına göre hemolitik anemilerin DAT temelli sınıflaması Tablo 2’de sunulmuştur (16).

**Tablo 2.** Hemolitik Anemilerin DAT Temelli Sınıflaması

DAT Pozitif	DAT Negatif
Otoimmün hemolitik anemi (Sıcak/Soğuk tip)	Hemoglobinopatiler (örn; orak hücreli anemi)
Alloimmün hemolitik anemi (transfüzyon reaksiyonu, yenidoğan)	Enzim eksiklikleri (örn; G6PD eksikliği)
İlaç ilişkili immün hemoliz	Enfeksiyonlara bağlı hemoliz (malarya vb.)
Mikst tip hemolitik anemi	Mikroanjyopatik hemoliz (örn; TTP)

**Kaynak:** Palmer D, Seviar D. How to approach haemolysis: Haemolytic anaemia for the general physician. Clin Med. 2022;22(3):210–213. Bu tablo ilgili kaynaktaki sınıflamadan uyarlanmış, Türkçe’ye çevrilerek tez içeriğine uygun biçimde düzenlenmiştir.

**TTP:** Trombotik Trombositopenik Purpura, **G6PD:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

Özellikle kalıtsal hemolitik anemiler söz konusu olduğunda, standart hemoliz parametreleri çoğu zaman yetersiz kalabilir. Bu nedenle, etiyolojiye özgü laboratuvar testlerinin planlanması gerekir.

Hereditör sferositoz tanısında uzun yıllar boyunca kullanılan ozmotik fragilité testi, günümüzde tanısallı duyarlılığı daha yüksek olan EMA bağlanma testi (eozin-5'-maleimid) ile büyük ölçüde desteklenmektedir. EMA testi, sferositlerin yüzey proteinlerindeki azalmayı saptayarak hereditör sferositoz tanısını desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (17).

G6PD eksikliği tanısı için kantitatif enzim düzeyi ölçümü altın standarttır. Kriz sırasında yalancı normal sonuç alınabileceğinden, test genellikle hemolitik epizod geçtikten sonra tekrarlanmalıdır (18).

Pirüvat kinaz (PK) eksikliği gibi nadir enzimopatilerde de enzim düzeyi ölçümleri temel tanı aracıdır. Ancak bu test bazı klinik koşullarda yanıltıcı normal sonuçlar verebilir. Özellikle yüksek retikülosit sayısı, yakın zamanda yapılan transfüzyonlar, örnekte yeterince uzaklaştırılmamış lökosit ve trombositlerin varlığı gibi durumlar ölçüm sonuçlarını etkileyebilir. Tanının kesinleşmesi için PKLR

(Pyruvate Kinase Liver and Red Blood Cell) geninde bialelik patojenik mutasyonların saptanması gereklidir (19).

Talasemi ve hemoglobinopatiler için ise hemoglobin elektroforezi veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılmaktadır (20).

Tüm bu testler, klinik bulgular ve temel hemoliz parametreleriyle birlikte değerlendirildiğinde, hemolitik aneminin nedenine yönelik daha doğru bir tanı yaklaşımı geliştirilmesini sağlar.

### **2.1.6. Tedavi**

Hemolitik anemi tedavisinde öncelikli amaç, hemolizin neden olduğu doku hipoksisini önlemek, olası komplikasyonların önüne geçmek ve hastalığın altında yatan nedene yönelik hedefe dönük bir tedavi yaklaşımı geliştirmektir (15).

#### **Acil Yaklaşım;**

Hayatı tehdit eden durumlarda, tanı koymak için zaman kaybedilmemelidir. Gerekli tanısal örnekler alınarak hızla tedaviye başlanmalıdır. Öncelikle hemodinamik destek ve sıvı replasmanı sağlanmalıdır. Hemoglobin 6 g/dL'nin altına düşüyse ve buna aktif kanama ya da iskemik belirtiler eşlik ediyorsa, eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Özellikle immün aracılıklı hemoliz şüphesi bulunan ve uygun kan temin edilemeyen olgularda, klinik gereklilik hâlinde acil salıverme (emergencyrelease) protokolü devreye alınarak transfüzyon gerçekleştirilebilir (15). Hemolitik anemilerin bazı özel klinik tablolarında, standart yaklaşımların ötesine geçilerek ileri tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekebilir. Trombotik mikroanjiopati (TMA) hemodinamik duruma bağlı olarak acil plazmaferez uygulanması endikedir (21).

#### **Genel Yaklaşım**

#### **Non-immün Hemolitik Anemilerde Tedavi**

Non-immün (DAT negatif) hemolitik anemilerde tedavi yaklaşımı, genellikle semptomatik girişimlerin yanı sıra altta yatan etiyojiye yönelik müdahaleleri içerir (16).

Transfüzyon kararı, hemodinamik instabilite ve kardiyoserebraliskemi varlığında ya da hemoglobin düzeyinin 7–8 g/dL'nin altına düşmesi durumlarında değerlendirilmelidir. Özellikle serbest hem birikiminin neden olabileceği akut böbrek hasarını önlemek amacıyla, intravasküler hemolizli olgularda erken dönemde agresif hidrasyon uygulanmalıdır. Öte yandan, kronik hemoliz durumlarında, kemik iliğindeki eritropoetik aktivitenin artmasına bağlı olarak folat gereksinimi yükselir; bu nedenle hastalara profilaktik olarak 1 mg/gün folik asit desteği verilmesi önerilir. Ayrıca derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski, intravasküler hemoliz varlığında belirgin şekilde artar. Bu nedenle, klinik şüphe eşliği düşük tutulmalı ve uygun hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi başlanmalıdır (21).

Nonimmün hemolitik anemilere ait klinik tablolar, çoğunlukla spesifik altta yatan nedenlere göre şekillenmekte olup, her bir alt tipe yönelik tedavi yaklaşımı farklılık göstermektedir.

Hemolitik aneminin farklı alt tiplerinde tedavi yaklaşımı, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların özelliklerine göre belirlenmektedir.

Hereditör sferositozda tedavi kararı, hastalığın kliniğine, anemi düzeyine ve transfüzyon gereksinimine göre belirlenir. Hafif seyirli olgularda genellikle izlem yeterliyken, belirgin anemi veya sık transfüzyon ihtiyacı varsa splenektomi tercih edilmektedir. Cerrahi sonrası retikülositoz, serum bilirubin ve serum LDH gibi hemoliz belirteçlerinde anlamlı düzelmeler izlenir (17).

G6PD eksikliğinde temel yaklaşım, oksidatif stres oluşturan ilaçlardan, enfeksiyonlardan ve özellikle bakla gibi tetikleyici gıdalardan kaçınmaktır. Hemolitik kriz geliştiğinde, hafif olgular genellikle destek tedavisi ile izlenirken; ağır vakalarda hidrasyon ve gerekirse transfüzyon gerekebilir. Kronik hemoliz varlığında folat desteği önerilebilir; ancak asemptomatik bireylerde rutin tedaviye ihtiyaç yoktur (18).

PK eksikliğinde tedavi yaklaşımı, hastalığın kliniğine ve transfüzyon ihtiyacına göre belirlenir. Hafif olgularda düzenli takip yeterli olurken, sık transfüzyon gereksinimi olan hastalarda splenektomi düşünülür. Transfüzyon bağımlılığı olmayan erişkinlerde oral PK aktivatörü mitapivat ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (19).

Beta talasemi majör ve intermedia olgularında tedavi yaklaşımı, hastanın transfüzyon gereksinimine göre değişir. Kronik hemolize bağlı olarak transfüzyon bağımlılığı olan hastalarda düzenli eritrosit transfüzyonları yapılmalıdır ve uygun olgular hematopoietik kök hücre nakli için değerlendirilmelidir. Uzun süreli transfüzyon uygulanmasından ve transfüzyon dışı hemosiderozis de geliştiğinden demir birikimini önlemek amacıyla gecikmeden demir şelasyon tedavisi planlanmalıdır. Bu olguların da kronik hemoliz nedeni ile artan folat ve vitamin B12 ihtiyaçları da karşılanmalıdır (20).

Orak hücreli anemide tedavi yaklaşımı, hastalığın komplikasyonlarını önlemeye yönelik koruyucu önlemler ve hastalığın seyrini modifiye eden tedavilerin birlikte uygulanmasını içerir. Hidroksiüre, ağrılı krizlerin sıklığını azaltmak, akut göğüs sendromu gibi komplikasyonları önlemek ve yaşam süresini uzatmak amacıyla ilk basamak tedavi seçeneğidir. Fonksiyonel aspleniye bağlı enfeksiyon riskinin azaltılması için aşılama ve profilaktik antibiyotik tedavisi gereklidir. Hastalar serebrovasküler olaylar, organ fonksiyon kaybı ve hematolojik komplikasyonlar açısından düzenli olarak izlenmelidir (22).

İlaçlara bağlı hemolitik anemide tedavinin temelini, şüpheli ilacın kesilmesi oluşturur. Çoğu vakada bu adım sonrası hemoliz gerilerken, ağır tablolarda destek tedavileri ve gerektiğinde eritrosit transfüzyonu uygulanır. Otoimmün mekanizmanın eşlik ettiği durumlarda glukokortikoidler, intravenöz immünglobulin ya da plazmaferez gibi immünmodülatör tedavilere başvurulabilir. Methemoglobinemi gelişen olgularda ise G6PD eksikliği dışlandıktan sonra metilen mavisi, eksiklik saptanması hâlinde ise askorbik asit tedavisi tercih edilmektedir (23).

Mekanik hemoliz, genellikle protez kalp kapakları, ventriküler destek cihazları, disemine intravasküler koagülasyon (DİK) veya trombotik mikroangiopatiler gibi durumlarda kırmızı kan hücrelerinin fiziki olarak hasar görmesiyle ortaya çıkar. Bu durumlarda intravasküler hemoliz gelişir ve tanı çoğunlukla serum LDH yüksekliği, serum haptoglobin düşüklüğü ve hemoglobinüri gibi laboratuvar bulgularına dayanır. Tedavi, altta yatan mekanik etkenin ortadan kaldırılması ve gerekli hâllerde destek tedavileri ile transfüzyonu içerir. Şiddetli olgularda böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir (15).

Hemolitik anemiye yol açan alt tipler, etiyolojik ve patofizyolojik özelliklerine göre çeşitlilik göstermektedir. Kalıtsal formlar, genetik geçişli enzim ya da membran defektlerine dayanırken; edinsel nedenler çoğunlukla immün mekanizmalar, toksik etkiler veya sistemik hastalıklarla ilişkilidir. Tedavi yaklaşımı, hemolitik aneminin tipi ve altta yatan nedene göre değişir. Bu nedenle her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi klinik bulgular doğrultusunda planlanmalıdır.

#### Otoimmün Hemolitik Anemide Tedavi

Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi tedavisi, aneminin şiddetine ve hastanın semptomatik durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Hemodinamik instabilite veya hemoglobin düzeyinin  $\leq 7-8$  g/dL olduğu durumlarda, hastanın acilen stabilize edilmesi ve eritrosit transfüzyonunun planlanması gerekir. Stabilizasyon sağlandıktan sonra, eşlik eden enfeksiyonlar, ilaçlar veya sistemik hastalıklar değerlendirilerek, hemolizi sürdüren nedenler ortadan kaldırılmalı; aynı zamanda folat desteği ve gerektiğinde venöz tromboemboli profilaksisi başlanmalıdır.

İlk basamak tedavi olarak glukokortikoidler (prednizon 1–2 mg/kg/gün) başlanır. Ciddi olgularda veya steroid monoterapisine düşük yanıt beklenen hastalarda, tedaviye rituksimab eklenebilir. İki–üç haftada yanıt gözlenmeyen hastalarda, glukokortikoid dozu azaltılarak rituksimab ve/veya mikofenolat mofetil (MMF) gibi immünsüpresif ajanlar eklenebilir.

Yanıt alınan hastalarda steroid dozu kademeli olarak azaltılır; bu süreçte hemoglobin, retikülosit sayısı ve hemoliz belirteçleriyle takip yapılır. Tedaviye dirençli vakalarda, splenektomi ya da ikinci basamak olarak kullanılan immünsüpresif ajanlar (azatiyoprin, MMF, siklofosfamid) klinik duruma göre tercih edilebilir (24).

Soğuk aglütinin hastalığında hafif ve asemptomatik olgular genellikle tedavi gerektirmezken, soğuk maruziyetine bağlı akral siyanoz, raynaud benzeri epizodlar gibi bulgular ve belirgin anemi geliştiğinde tedavi planlanır. Klinik olarak semptomatik olgularda tedaviye başlanmadan önce, soğuğa maruziyetin önlenmesi korunma yaklaşımı olarak önerilmektedir. Orta ve ağır olgularda rituksimab temelli tedaviler, gerektiğinde Anti-kompleman ajanlar (örneğin sutimlimab) ya da

plazmaferez gibi destekleyici yaklaşımlar tercih edilebilir. Glukokortikoid tedavi ve splenektomi çoğu olguda etkisizdir; tedavi, altta yatan klonal lenfoproliferatif süreci hedef almalıdır (25).

### Kompleman Aracılı Hemolitik Anemiler

Kompleman sisteminin düzensiz aktivasyonu sonucu gelişen hemolitik anemiler arasında en iyi tanımlanan tablolar PNH ve kompleman aracılı trombotik mikroanjiyopati (TMA)'dır.

PNH, kompleman aracılı intravasküler hemoliz ve artmış tromboemboli riski ile karakterize, nadir ve klonal bir hematolojik hastalıktır. Semptomatik olgularda tedavi, C5 inhibitörleri (ekulizumab veya ravulizumab) ile kompleman yolunun baskılanmasını ve hemoliz kontrolünü hedefler. Tromboz öyküsü bulunan hastalarda antikoagülan profilaksi gerekebilir. PNH'ye eşlik eden ağır kemik iliği yetmezliği durumunda ise allojenik kök hücre nakli seçilmiş olgular için küratif bir seçenek olarak değerlendirilir (26). Kompleman aracılı TMA tablolarında da benzer şekilde terminal kompleman aktivitesinin engellenmesi, hemolitik sürecin durdurulması ve doku hasarının önlenmesi açısından etkili bir tedavi yöntemidir (27).

## 2.2. ÇEKİRDEKLİ ERİTROSİTLER (NRBC)

### 2.2.1. Tanımı ve Normal Fizyolojideki Yeri

Çekirdekli eritrositler, kemik iliğinde bulunan ve eritropoez sürecinde olgunlaşmakta olan erken dönem eritrosit öncülleridir. Her yaş grubunda kemik iliğinde fizyolojik olarak yer alsalar da sağlıklı erişkin bireylerin periferik kanında bulunmazlar. Bir tanesinin bile varlığı anlamlı olabilir. Çekirdekli eritrositler fetal yaşamda ve yenidoğan döneminde dolaşımda görülebilir; bu fizyolojik kabul edilir. Kemik iliğindeki sinüzoidal yapılar, bu büyük hücrelerin dolaşıma geçmesini sınırlayan bir filtre işlevi görür; dolaşıma karışan çok az sayıdaki NRBC ise dalak tarafından hızla uzaklaştırılır (4,28).

### 2.2.2. Periferik Kanda Görülme Nedenleri

Çekirdekli eritrositler, erişkin bireylerde ancak belirli klinik durumlarda; kemik iliği bariyerinin zayıflaması ya da aşırı eritropoetik uyarım sonucunda; dolaşımda bulunabilirler (28). Bu durumlar arasında hematopoetik stres,

inflamasyon, masif kanama, hematolojik maligniteler, ekstramedüller hematopoez ve ağır hipoksi yer alır (4,29). Çekirdekli eritrositlerin varlığı, özellikle yoğun bakım hastalarında hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiş olup, bu hücrelerin periferik kanda saptanması mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (29). Ayrıca, dolaşımda NRBC tespiti, kan-filtrasyon sisteminin yetersizliği ya da kemik iliği dışı hematopoetik aktivitenin belirginleştiği klinik durumları da düşündürmelidir (28).

### **2.2.3. Hematolojik ve Sistemik Hastalıklarda NRBC Artışı**

Literatürde, özellikle lösemi, miyelofibrozis ve miyelodisplastik sendrom gibi kemik iliği infiltrasyonu ile seyreden hematolojik hastalıklarda NRBC düzeylerinde belirgin artışların rapor edildiği bildirilmektedir (28). Benzer şekilde, hemolitik anemiler ve talasemi gibi kemik iliğinin artmış eritropoez yanıtı gösterdiği durumlarda da periferik kanda NRBC saptanabilir. Bu artış, çoğunlukla eritropoetik stresin bir yansıması olarak yorumlanır (30). Sistemik hastalıklar bağlamında, sepsis şüphesiyle başvuran erişkinlerde yapılan bir çalışmada NRBC pozitifliği olan hastalarda 30 günlük mortalite oranı %26.4 olarak bildirilmiş; NRBC saptanmayan hastalarda ise bu oranın %12.4 olduğu belirtilmiştir (31). Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) tanısı almış yoğun bakım hastalarında yürütülen başka bir çalışmada ise, NRBC varlığının yaklaşık %50 oranında mortaliteyle ilişkili olduğu ve bu hastalarda hayatta kalma süresinin anlamlı şekilde daha kısa olduğu ifade edilmiştir (32). Ayrıca, cerrahi sepsis hastalarını değerlendiren retrospektif bir analizde, NRBC pozitifliği olanlarda yoğun bakım mortalitesi %44.0 iken, NRBC saptanmayanlarda bu oran %4.2 olarak bildirilmiştir (33).

#### **Klinik Anlamı ve Prognostik Değeri**

Hemolitik anemilerde, artmış eritrosit yıkımına bağlı olarak kemik iliğinde kompensatuvar eritropoez uyarılır ve bu yanıtla birlikte NRBC düzeylerinde artış görülebilir.

Beta talasemi major hastalarında yapılan bir çalışmada hem NRBC yüzdesinin hem de mutlak sayısının, otomatik hematoloji cihazları ve manuel mikroskopik yöntemler arasında yüksek derecede uyum gösterdiği rapor edilmiştir ( $r^2>0.95$ ). Aynı çalışmada, serum ferritin düzeyleri ve hemoglobin konsantrasyonları

ile NRBC düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuş; bu da NRBC' nin hematolojik aktivitenin dolaylı bir göstergesi olabileceğini ortaya koymuştur (34).

Başka bir çalışmada, ağır anemisi olan talasemili hastalarda NRBC >10/100 lökosit düzeyine ulaşıldığında, bazı hematolojik ölçümlerin (CD4/CD8 gibi) güvenilirliğinin etkilendiği ve NRBC yüksekliğinin laboratuvar değerlendirmelerini değiştirebilecek potansiyele sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgu, NRBC' nin yalnızca tanısal bir belirteç değil, aynı zamanda yorumlanan diğer parametreler üzerinde etkili olabilecek bir değişken olduğunu göstermektedir (35).

Orak hücre hastalığı olan pediatrik olgularda yapılan retrospektif bir incelemede ise, NRBC sayısındaki artış ile hemoglobinin düzeyindeki düşüş arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve NRBC artışının transfüzyon gereksinimini öngördüğü ortaya konmuştur. Bu çalışmada NRBC, komplikasyon riski açısından yardımcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (36).

Yapılan çalışmalar, hemolitik anemi hastalarında NRBC düzeylerinin retikülosit ve hemoglobin gibi parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde, kemik iliği aktivitesini yansıtan bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

#### **2.2.4. Çekirdekli Eritrositlerin Otomatik Kan Sayım Cihazlarıyla Ölçümü**

Modern tam kan sayımı analizörleri, çekirdekli eritrositleri genellikle elektriksel impedans (Coulter prensibi) ve optik analiz (ışık saçılımı ve floresan boyama) yöntemlerini bir arada kullanarak saptar. Coulter prensibinde, hücreler dar bir akış kanalından geçerken elektriksel dirençte meydana gelen değişim, hücrenin hacmiyle ilişkilendirilir. Optik analiz yönteminde ise lazer ışığının hücreye çarpıp saçılma açısı ve yoğunluğu, hücrenin büyüklüğü ve iç yapısı hakkında bilgi sağlar. Ayrıca bazı analizör sistemlerinde, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) gibi nükleik asitlere bağlanan floresan boyalar kullanılarak çekirdeğe sahip hücreler daha belirgin biçimde ayrımlanabilir (45).

Çekirdekli eritrosit (NRBC) analizinde sık rastlanan sorunlardan biri, düşük hücre sayılarında lenfositler gibi benzer boyut ve ışık saçılım özelliklerine sahip hücrelerin analizör tarafından NRBC olarak yorumlanması ve yanlış sınıflandırmalara yol açmasıdır. Bu tür hatalar, özellikle düşük sayım aralıklarında ve hücresel kümelenmelerin belirsiz olduğu durumlarda meydana gelebilir. Örneğin,

Sysmex XE-5000 hematoloji analizöründe bu tür durumlar için otomatik sayımların manuel yayma ile doğrulanması önerilmektedir (46).

Mindray BC-6800 Plus ile yapılan bir klinik çalışmada, cihazın NRBC sayımında yüksek lineerite ( $R^2 \geq 0.9986$ ) ve düşük varyasyon katsayısı (CV %0.62–6.97) gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca cihaz ile manuel mikroskopik değerlendirme arasında yüksek düzeyde korelasyon ( $r = 0.9146$ ) bulunmuştur; bu da BC-6800Plus cihazının çekirdekli eritrosit tanımlaması konusunda periferik yayma ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir (47).

Sysmex XN-1000 cihazı ile manuel sayım arasında genel olarak yüksek düzeyde korelasyon ( $r=0.97$ ) saptanmıştır. Ancak NRBC düzeyi arttıkça, bu iki yöntem arasındaki uyumun azaldığı ve otomatik sayımlarda sapmaların görülebildiği belirtilmiştir. Bu nedenle özellikle yüksek NRBC değerlerine sahip örneklerde, hücre dağılım grafiğinin görsel olarak değerlendirilmesi ve şüpheli durumlarda manuel yayma ile doğrulanması önerilmektedir (48).

## **2.3. POLİKROMAZİ**

### **2.3.1. Tanım**

Polikromazi, Romanowsky veya Wright–Giemsa boyalı periferik kan yaymalarında eritrositler arasında farklı renk tonlarının (mavi-gri ve pembe) görüldüğü bir morfolojik bulgudur (37).

#### **Mekanizma ve Mikroskopik Tanınma**

Polikromazi, eritrositlerde kalan ribozomal RNA nedeniyle mavi-gri bazofilik boyanma gösteren retikülositlerin artışıyla ortaya çıkar; bu görünüm, artmış eritropoetik aktivitenin bir yansımasıdır (38). Mikroskop altında bu eritrositlerin sitoplazmasında homojen bazofilik boyanma veya noktasal mavi presipitatlar gözlemlenebilir; bu, erken (homojen) ya da geç (punctate) retikülosit evrelerine göre değişir (39). Bu hücreler ayrıca olgun eritrositlere kıyasla biraz daha büyük ve merkezi soluk çekimli olarak görülür; bu morfolojik özellikler mikroskopik tanıda tanımlayıcıdır (38).

### 2.3.2. Retikülositoz ile İlişkisi

Klinik pratikte polikromazi, eritropoetik aktivitenin arttığını düşündürür ve çoğu zaman retikülosit sayısındaki artışla birlikte seyreder. Ancak bu iki kavram her zaman birebir örtüşmeyebilir. Çünkü polikromazi mikroskopik bir bulgu iken, retikülositoz kantitatif olarak ölçülür.

Polikromazi, periferik yaymada eritrositlerin morumsu-mavimsi sitoplazması ile karakterize edilen bir mikroskopik bulgudur ve çoğunlukla artmış eritropoetik aktivitenin bir göstergesidir. Bu görünüm, eritrositlerin içerdiği rezidüel RNA'nın Romanowsky tipi boyalarla yaptığı bazofilik reaksiyon sonucu oluşur. Ancak her polikromazik eritrosit gerçek bir retikülosit olmayabilir. Bazı durumlarda bu görünüm, yalnızca boyaya bağlı nonspesifik etkilerle ilişkili olabilir ve retikülosit sayısı ile doğrudan örtüşmeyebilir. Retikülositlerin kesin tanımlanması için gibi supravital boyalarla yapılan özel boyama teknikleri kullanılır; bu yöntemle, sitoplazmadaki artık RNA ağısı bir yapı şeklinde gözlemlenebilir. Bu nedenle, yalnızca otomatik sayım verileriyle değil, morfolojik inceleme ve supravital boyama sonuçları birlikte değerlendirilmelidir (40).

Bazı hastalarda yaymada polikromazi izlenmesine rağmen retikülosit sayısı normal sınırlarda olabilir. Bu da yalnızca kan sayımı çıktılarının tek başına yeterli olmadığını morfolojik değerlendirmeye dayalı sonuçların beraber değerlendirilmesi ile aşılabilir. Anemi değerlendirmelerinde eritropoetik yanıtı anlamak için mutlak retikülosit sayısına bakılması önerilir. Anemik hastalarda retikülosit yüzdesi tek başına yanıltıcı olabileceğinden, bu değer hastanın hematokrit düzeyine göre düzeltilmesi, kemik iliği yanıtının daha doğru değerlendirilmesini sağlar (41).

### 2.3.3. Klinik Anlamı

Polikromazi, periferik yaymada fark edilen ancak çoğu zaman altta yatan hematolojik ya da sistemik bir süreci işaret eden önemli bir morfolojik bulgudur (41). Bu nedenle, tam kan sayımı normalden dahi yaymada saptandığında dikkate alınmalıdır.

Asemptomatik bireylerde yaymada saptanan polikromazi, bazı hematolojik hastalıkların erken morfolojik bulgularından biri olabilir (39). Bu durumda gizli bir

kan kaybı, kronik mikroskobik hemoliz ya da subklinik enfeksiyonlar gibi olasılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Öte yandan, bazı hastalarda tedavi sonrası artan eritropoetik yanıtın bir göstergesi olarak da saptanabilir; bu yönüyle yalnızca hastalığın tanısında değil, tedavi sürecinin izlenmesinde de kullanılabilir (41).

Ancak polikromazinin tek başına tanı koydurucu olmadığı unutulmamalıdır. Bu bulgu, diğer laboratuvar parametreleri ve hastanın klinik durumu ile birlikte yorumlanmalı, gerekirse ileri hematolojik incelemeler yapılmalıdır (42).

## **2.4. PERİFERİK YAYMA İNCELEMESİ**

### **2.4.1. Hazırlama ve Boyama Teknikleri**

Periferik kan yayması, tam kan hücrelerinin morfolojik değerlendirmesinde kullanılan basit, düşük maliyetli ve klinik değeri yüksek bir laboratuvar uygulamasıdır. Yaymanın güvenilir sonuçlar vermesi için pre-analitik faktörlerin dikkatle yönetilmesi gerekir; bu faktörler arasında hasta hazırlığı, uygun kan alma tekniği, örneğin antikoagülan ile karıştırılması, laboratuvara zamanında ulaştırılması ve uygun koşullarda saklanması yer alır. Örnekleme genellikle periferik venden alınan venöz kan ile yapılır ve etilen diamintetra-asetik asit (EDTA) içeren tüplerde saklanır. EDTA, hücre morfolojisini en iyi koruyan antikoagülandır ve önerilen kan-antikoagülan oranına dikkat edilmesi, hücre dağılımının bozulmaması açısından önemlidir. Nadiren kapiller kandan (parmak ucu delme yöntemiyle) da yayma hazırlanabilir, ancak bu durumda doku sıvısının karışıma fazla girmemesi sağlanmalıdır. Yayma işlemi, eğitimli laboratuvar personeli tarafından, temiz ve düzgün yüzeyli bir lam kullanılarak, klasik kama (wedge) yöntemiyle gerçekleştirilir. Yayma sırasında lam yaklaşık 30–45° açıyla tutulmalı ve tek, yumuşak bir hareketle kan yayılmalıdır. Hatalı yayma tekniği, kalitesiz lam, aşırı basınç veya kontaminasyon hem güvenliği hem de morfolojik yorumlamayı olumsuz etkileyebilir. Kurutulan yayma, tercihen bir saat içinde metanol veya etanol ile fikse edilmeli, ardından Romanowsky grubu boyalar (Leishman, Wright-Giemsa, May-Grünwald-Giemsa) ile boyanmalıdır. Boyama işleminin süresi, boya konsantrasyonu ve pH değeri (~6.8) gibi parametreler hücrelerin ayırt edilebilmesini doğrudan etkiler. Aşırı veya yetersiz boyama, artefakt oluşumuna neden olabilir; bu nedenle

günlük kalite kontrol uygulamaları önemlidir. Hazırlanan yaymaların her biri dikkatlice incelenmeli, gerekirse yeni lam hazırlanmalı; kalitesi yetersiz olan örneklerle tanısal değerlendirme yapılmamalıdır (43).

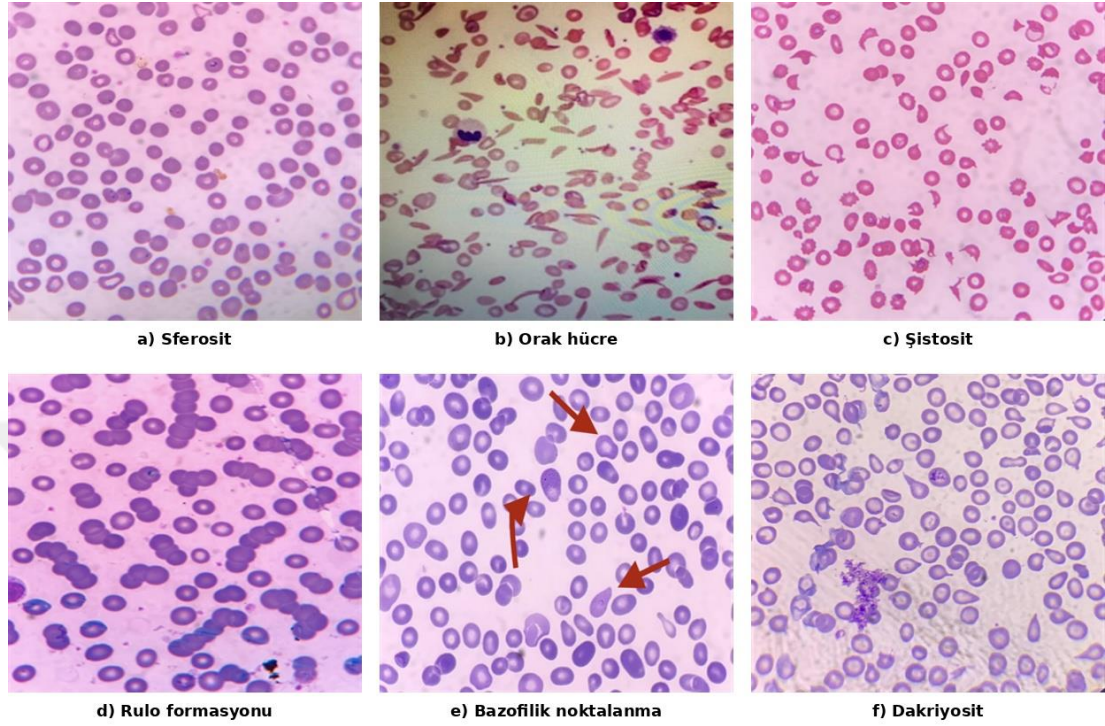
#### **2.4.2. Periferik Yaymanın Yorumlanması**

Periferik kan yaymasının doğru ve etkin yorumlanması, yalnızca hücrelerin şekilsel özelliklerinin belirlenmesiyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda bu bulguların klinik tabloyla bütüncül olarak değerlendirilmesini gerektirir. Yaymanın incelenmesinde ilk olarak, kuyruk kısmına yaklaşık 1 mm mesafede yer alan monolayer bölgesi tercih edilir. Bu bölgede hücreler üst üste binmeden net şekilde görülebilirken, lamın baş kısmında hücre yoğunluğu arttığı için değerlendirme yanıltıcı olabilir. Bununla birlikte, bazı özel durumlarda örneğin sıtma veya mikrofilarya varlığı araştırıldığında lamın baş kısmı da incelenebilir. Kuyruk bölgesi ise özellikle büyük hücre kümeleri ve trombosit agregasyonlarını saptamak açısından önemlidir.

Mikroskopik değerlendirme sistematik bir yaklaşımla yürütülmelidir. Normal yaymalar birkaç dakika içinde ön değerlendirmeye olanak verse de, patoloji içeren preparatlarda bu süreç uzayabilir. Otomatik hücre sayım cihazlarının rutin kullanıma girmesiyle birlikte manuel yayma değerlendirmesinin rolü azalmıştır; ancak bazı laboratuvar ortamlarında hâlâ tamamlayıcı bir inceleme aracı olarak değerlendirilmektedir.

Yorumlama süreci eritrositler, lökositler ve trombositler olmak üzere üç ana hücre serisi üzerinden yürütülür. Eritrositler incelenirken hücrelerin büyüklüğü, şekli, rengi ve içerdikleri yapılar detaylı şekilde değerlendirilir. Bikonveks, 7–8 mikron çapında, ortasında solukluk gösteren normal eritrosit morfolojisinin dışına çıkan varyasyonlar, anemi gibi birçok patolojik sürecin işareti olabilir. Örneğin, hücre büyüklüğünde artış (makrositoz) megaloblastik anemi veya karaciğer hastalığına; küçülme (mikrositoz) ise demir eksikliğine işaret edebilir. Hücre şekil bozuklukları da tanısal ipuçları taşır: orak hücreler, hedef hücreler, parçalanmış eritrositler, gözyaşı hücreleri ve spur hücreler gibi farklı biçimler spesifik hastalıklarda görülür. Ayrıca, eritrositler içinde DNA (Howell-Jolly cisimleri), RNA (bazofilik beneklenme) ya da demir (siderotik granüller) içeren yapılar da gözlenebilir. Bu yapılardan bazıları enfeksiyonlar, splenektomi, zehirlenmeler ya da kalıtsal

bozukluklara bağılı olarak ortaya çıkabilir. ekirdekli eritrositlerin varlığı ise normalde beklenmeyen bir bulgudur ve genellikle kemik iliğı stresine, hemolitik süreçlere veya malign infiltrasyonlara işaret eder.



**şekil 1.** Periferik Yaymada Sık Karşılaşılan Eritrosit Morfolojik Değişiklikleri

*a) Sferosit, b) Orak hücre, c) şistosit, d) Rulo formasyonu, e) Bazofilik noktalanma, f) Dakriyosit. Grsel, Uzm. Dr. Dilek Keskin'den alınan izin doğrultusunda tez kapsamında kullanılmıştır.*

Lökosit serisinde, hücre sayısı kadar hücrelerin olgunluk düzeyi ve granül yapısı da önemlidir. Nötrofillerde toksik granülasyon, çekirdek segmentasyon bozukluğu (rneğin hipersegmente nötrofil) ya da “sola kayma” (band form artışı), özellikle enfeksiyonlarda ve megaloblastik anemilerde sıklıkla görülür. Lenfosit morfolojisinde; kk yuvarlak lenfositlerden iri granüler lenfositlere, reaktif lenfositlerden lenfoblastlara kadar geniş bir spektrum gözlenebilir. Malign hematolojik hastalıklarda periferik yaymada olgunlaşmamış hücreler (blastlar), atipik çekirdek morfolojileri ve belirgin sitoplazmik değişiklikler izlenebilir.

Monositler büyük çekirdekli, gri-mavi sitoplazmalı ve düzensiz şekilli hücrelerdir. Monositoz, başta tüberküloz olmak üzere bazı kronik enfeksiyonlar ve hematolojik malignitelerde saptanabilir. Eozinofillerin parlak turuncu granülleri ve bilobule çekirdeği, alerjik reaksiyonlar veya paraziter enfestasyonlarda artış

gösterebilir. Bazofiller ise granülleri nedeniyle çekirdeği maskeler ve daha nadir görülür.

Trombositlerin değerlendirilmesinde yalnızca sayısal veriler değil, aynı zamanda morfolojik özellikleri ile yayma üzerindeki dağılım paternleri de dikkate alınmalıdır. Normal trombosit sayısına rağmen, granül yapısındaki yapısal bozukluklar, altta yatan fonksiyonel trombosit bozukluklarını düşündürebilir. Ayrıca, yaymada izlenen büyük veya dev trombositler, genellikle kemik iliğinde artmış trombopoetik aktivitenin veya herediter trombosit bozukluklarının göstergesi olarak kabul edilir.

Tüm bu morfolojik gözlemler, hastanın klinik öyküsü ve diğer laboratuvar bulgularıyla birlikte ele alınmalıdır. Örneğin, eritrosit parçalanmaları, trombositopeni ve retikülositozun birlikte görülmesi mikroanjyopatik hemolitik anemi düşündürebilir. Bu bağlamda periferik yayma, yalnızca tanısal açıdan değil, aynı zamanda hastalığın seyrini izleme açısından da önemli bir araçtır. Mikroskopik inceleme, klinik tabloyu anlamlandırmada klinisyen için tamamlayıcı bir değerlendirme alanı sunar (43).

#### **2.4.3. Periferik Yaymanın Avantajları**

Periferik yayma incelemesi, otomatik hematoloji analizörlerinin sağlayamadığı hücre morfolojik detayların değerlendirilmesine olanak tanır. Özellikle atipik hücrelerin, hücre içi inklüzyonların, segmentasyon anormalliklerinin ve erken hücre serilerinin (örn. NRBC, genç granülositler) doğrudan gözlemlenebilmesi açısından klinik değeri yüksektir. Ayrıca, lösemi, megaloblastik anemi, mikroanjyopatik hemolitik anemi gibi birçok hematolojik hastalığın tanısında ayırıcı tanı basamağı olarak önemli yer tutar.

Yayma değerlendirmesi, hücrelerin boyanma özellikleri, hücre morfolojisi gibi parametrelerin gözlenmesiyle, kemik iliği supresyonu veya rejeneratif yanıt gibi durumların ayırımında da bilgi verir. Otomatik cihazların alarm vermediği bazı patolojiler yalnızca yayma incelemesiyle fark edilebilir (44).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YERİ VE ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Polikliniği'ne Ocak 2022 – Mayıs 2024 tarihleri arasında başvuran ve hemolitik anemi tanısı almış erişkin hastalar üzerinde retrospektif, gözlemsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkeleri doğrultusunda yürütülen çalışma için, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.06.2024 tarihinde, 2024.06.129 sayılı karar ile onay alınmıştır.

#### 3.2. ARAŞTIRMA POPÜLASYONU VE ÖRNEKLEM

Hastane sisteminden elde edilen kayıtlar doğrultusunda, toplam ardışık 131 hemolitik anemili hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bu bireylerden 28'i akut faz reaksiyon yapan eşlikçi hastalıkları olup serum haptoglobin düzeyinin  $>0.3$  g/L olması nedeniyle aktif hemoliz kriterlerini karşılamadığı düşünüldüğünden çalışmada dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, aktif hemoliz fazında, kemik iliğinde ek stres faktörü bulunmadığı biyokimyasal olarak doğrulanmış 103 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

#### 3.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18 yaşından büyük olmak
- Klinik ve laboratuvar bulgularla hemolitik anemi tanısı almış olmak
- Haptoglobin düzeyinin  $\leq 0.3$  g/L olması (aktif hemoliz göstergesi olarak)
- Poliklinik başvurusu sırasında alınmış ve arşivde mevcut periferik yayma lamına sahip olmak
- Retikülosit, serum LDH, total ve indirekt bilirubin düzeylerinin eksiksiz şekilde mevcut olması

#### 3.4. DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 18 yaş altı bireyler
- Gebe veya emziren kadınlar
- Aktif enfeksiyon tablosu bulunan hastalar
- Önceki veya mevcut malignite öyküsü olanlar

- Kemoterapi veya radyoterapi öyküsü bulunanlar
- Karaciğer hastalığı bulunan bireyler (haptoglobin üretimini etkileyebileceğinden)
- Tamamlanmamış laboratuvar verileri bulunanlar
- Arşivde periferik yayma preparatı bulunmayan hastalar

### **3.5. VERİLERİN TOPLANMASI**

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), başvuru öyküleri, eşlik eden sistemik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, hastane sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hemolitik anemi etiyolojisinde rol oynayabilecek ilaçlar ayrıca not edilmiştir. Poliklinik başvurusu sırasında aktif hemoliz dönemine ait olarak alınmış ve arşivde korunan periferik yayma lamları incelenmiş; her hastadan yalnızca bir örnek değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma kapsamında hastalara ek bir tetkik uygulanmamış, rutin olarak istenmiş tetkikler esas alınmıştır.

### **3.6. LABORATUVAR YÖNTEMİ VE PERİFERİK YAYMA İNCELEMESİ**

Tam kan sayımı ve hemoliz parametreleri, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH Biyokimya Laboratuvarı'nda Mindray BC-6800 Plus tam otomatik hematoloji analizörü ile çalışılmıştır. Tam kan sayımı ve periferik yaymada NRBC değeri  $\geq 0$  olarak ölçülen hastalar, NRBC pozitif olarak kabul edilmiştir. Değerlendirilen parametreler arasında eritrosit (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve NRBC yer almıştır. Hemoliz belirteçleri olarak retikülosit oranı, serum haptoglobin, serum LDH, serum total bilirubin ve serum indirekt bilirubin düzeyleri incelenmiştir.

Periferik yayma lamları, aynı hematoloji uzmanı tarafından mikroskop altında manuel olarak değerlendirilmiş; her bir yaymada 500 eritrosit sayılarak NRBC ve polikromazi düzeyleri yüzde (%) ve mutlak sayı ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) şeklinde kaydedilmiştir. Ayrıca yaymalarda dismorfik eritrosit varlığı (örneğin hedef hücresi, şistosit, Howell-Jolly cisimciği gibi) detaylı şekilde raporlanmıştır. Olgular tedavi naif haldeki periferik yaymaları ile değerlendirilmiştir. Talasemi ve kronik kan transfüzyonu yapılan hastalar bu durum dışında tutulmuştur.

### 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman'rho korelasyon analizi kullanıldı. Multivariate analiz için lojistik regresyon analizi uygulandı. Cut off noktasının tespitinde ROC eğrisi çizildi. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

**Tablo 3.** Hastaların Klinik Özellikleri

Demografik Bilgiler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Tanı	OİHA	38	36,9
	Herediter Sferositoz	17	16,5
	MAHA	12	11,7
	Kardiyak Travmatik Hemoliz	10	9,7
	Beta Talasemi Major	5	4,9
	Piruvat Kinaz Eksikliği	4	3,9
	Beta Talasemi Intermedia	4	3,9
	Tanımlanmamış Hemolitik Anemi	3	2,9
	Orak Hücreli Anemi	3	2,9
	Evans Sendromu	2	1,9
	Hemoglobinopati	1	1,0
	G6PD Eksikliği	1	1,0
	Soğuk Aglutinin	1	1,0
	Herediter Eliptositoz	1	1,0
Herediter Stomatositoz	1	1,0	
Cinsiyet	Erkek	48	46,6
	Kadın	55	53,4
DAT	Negatif	43	52,4
	Pozitif	39	47,6
Yaş	<b>Min-Maks</b>	<b>Ort.</b>	<b>ss.</b>
	19-97	49,06	19,289

**G6PD Eksikliği:** Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, **MAHA:** Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, **OİHA:** Otoimmün hemolitik anemi.

Çalışmaya dahil edilen 103 hemolitik anemili olgunun tanı ve demografik özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur. Katılımcıların %36,9’unun otoimmün hemolitik anemi (OİHA), %16,5’inin hereditör sferositoz, %11,7’sinin mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), %9,7’sinin kardiyak travmatik hemoliz, %4,9’unun beta talasemi majortanısı bulunduğu belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımı benzer olmakla birlikte, kadın bireylerin oranı daha yüksekti (%53,4 kadın; %46,6 erkek). Olguların

%52,4'ü DAT negatif, %47,6'sı DAT pozitif. Yaş ortalaması 49,06±19,29 (min:19 – maks:97) olarak saptandı.

Katılımcılardan alınan diğer ölçümlere yönelik tanımlayıcı bulgular Tablo 4'te olduğu gibidir.

**Tablo 4.** Diğer Ölçümlerin Tanımlayıcı Bulguları

Ölçüt	Min.	Maks.	Ort.	ss.
Hemoglobin (Hb) (g/dL)	4,00	15,60	9,51	2,532
MCV (fL)	57,80	141,70	90,67	14,486
Hematokrit (Hct) (%)	12,80	44,60	28,86	6,923
WBC (x10 <sup>3</sup> /µL)	2,52	44,24	8,30	5,589
PLT (x10 <sup>3</sup> /µL)	4,00	1072,00	239,55	163,098
RBC (x10 <sup>6</sup> /µL)	1,15	5,21	3,24	,930
NRBC (Tam Kan Sayımı (/µL)	,00	1,13	,04	,154
NRBC (%-Tam Kan Sayımı)	,00	9,74	,53	1,649
Serum Total Bilirubin (mg/dL)	,22	8,37	1,87	1,750
Serum İndirekt Bilirubin (mg/dL)	,09	7,62	1,29	1,497
Serum LDH (U/L)	117,00	2113,00	488,33	379,439
Serum Haptoglobin (g/L)	,01	,31	,08	,082
Retikülosit (%)	1,45	27,87	6,64	2,342
Polikromazi %	1,20	28,00	6,47	5,037
NRBC (%) (Yayma)	,00	2,00	,08	,240

*Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volume), Hct: Hematokrit, WBC: Beyaz kan hücresi (White Blood Cell), PLT: Trombosit (Platelet), RBC: Kırmızı kan hücresi (Red Blood Cell), NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi (Nucleated Red Blood Cell), LDH: Laktat dehidrogenaz.*

Tablo 4'teki verilerin incelenmesi sonucunda hastaların hemoglobin değeri ortalama 9,51 g/dL (4-15,60 g/dL), MCV ortalama 90,67 fL (57,80-141,70 fL), hematokrit ortalama %18,86 (12,80-44,60) olarak bulunmuştur. Ayrıca, WBC ortalama 8,30 x10<sup>3</sup>/µL (2,52-44,24 x10<sup>3</sup>/µL), PLT ortalama 239,55 x10<sup>3</sup>/µL (4-1072 x10<sup>3</sup>/µL), RBC ortalama 3,24 x10<sup>6</sup>/µL (1,15-5,21 x10<sup>6</sup>/µL), NRBC ortalama 0,04 x10<sup>3</sup>/µL (0-1,13 x10<sup>3</sup>/µL), NRBC yüzdesi ise ortalama %0,53 (0-9,74) şeklinde hesaplanmıştır.

Hemoliz parametrelerinden serum total bilirubin ortalama 1,87 mg/dL (0,22-8,37 mg/dL), serum LDH ortalama 488,33 IU/L (117-2113 IU/L), serum haptoglobin ortalama 0,08 g/L (0,01-0,31 g/L); polikromazi yüzdesi ortalama % 6,47 (1,20-28), NRBC yayma yüzdesi ise ortalama %0,08 (0-2) olarak belirlenmiştir.

#### 4.1. NORMALLİK ANALİZİ

Araştırmada kullanılan parametrelerin normallik analizine yönelik bulguları Tablo 5'te gösterilmektedir.

**Tablo 5.** Normallik Analizine İlişkin Bulgular

Ölçüt	Çarpıklık	Basıklık
Hemoglobin (Hb) (g/dL)	,086	-,308
MCV (fL)	,543	1,562
Hematokrit (Hct) (%)	-,121	-,439
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	2,986	16,034
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	2,170	7,318
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	,125	-,399
NRBC (Tam Kan Sayımı) ( $/\mu\text{L}$ )	4,767	26,664
NRBC (%-Tam Kan Sayımı)	4,062	17,414
Serum Total Bilirubin (mg/dL)	1,675	2,334
Serum İndirekt Bilirubin (mg/dL)	2,199	4,905
Serum LDH (U/L)	2,218	5,658
Serum Haptoglobin (g/L)	1,231	,544
Retikülosit (%)	1,113	1,253
Polikromazi %	2,223	6,045
NRBC (%) (Yayma)	5,421	39,334

Çarpıklık ve basıklık katsayıları, bir veri setinin normal dağılıma ne derece uyduğunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan istatistiksel ölçütlerdir. Çarpıklık, bir veri setinin dağılımının simetri düzeyini ifade eder. Çarpıklık katsayısının pozitif olması sağa çarpıklığı, negatif olması ise sola çarpıklığı göstermektedir. Basıklık ise veri setinin tepe noktasının keskinliğini yansıtmaktadır. Normal dağılıma kıyasla daha keskin bir tepe noktasına sahip olan veri setleri pozitif basıklık değerine sahipken, daha düz bir tepe noktasına sahip olanlar negatif basıklık değerine sahiptir. Bir veri setinin normal dağılım gösterdiğinin kabul edilebilmesi

için çarpıklık ve basıklık değerlerinin genellikle -3 ile +3 arasında olmasının gerekmektedir. Bu çerçevede sonuçlar değerlendirildiğinde araştırmada kullanılan parametrelerin büyük bir kısmında normallik varsayımının sağlanmadığı görülmektedir. Sonuçlara göre; analizlere non-parametrik testler kullanılarak devam edilmiştir.

**Tablo 6.** Shapiro-Wilk Normallik Analizi Bulguları

Ölçüt	Statistics	psig.)
Hemoglobin (Hb) (g/dL)	,984	,439
MCV (fL)	,925	,000
Hematokrit (Hct) (%)	,984	,398
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	,758	,000
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	,799	,000
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	,988	,680
NRBC (Tam Kan Sayımı (/ $\mu\text{L}$ ))	,311	,000
NRBC (%-Tam Kan Sayımı)	,337	,000
Serum Total Bilirubin (mg/dL)	,771	,000
Serum İndirekt Bilirubin (mg/dL)	,685	,000
Serum LDH (U/L)	,767	,000
Serum Haptoglobin (g/L)	,799	,000
Retikülosit (%)	,763	,000
NRBC (%) (Yayma)	,350	,000

Tablo 6'ya göre; hemoglobin, hematokrit ve RBC ölçümlerinde normallik varsayımının sağlandığı ( $p>0.05$ ), diğer ölçümlerde ise sağlanmadığı gözükmektedir ( $p<0.05$ ).

#### 4.2. KARŞILAŞTIRMA TESTLERİ

Kan sayımlarında NRBC değerlerinin negatif ve pozitif çıkma durumlarına göre hastaların haptoglobin, LDH, polikromazi, bilirubin ve retikülosit değerlerinin karşılaştırıldığı Mann Whitney-U analizleri aşağıdaki tabloda gösterilecektir.

**Tablo 7.** Mann Whitney-U Testi Bulguları

Değişkenler	NRBC	N	Ort	U	P
Serum Haptoglobin	Negatif	80	,0799	639,00	,024
	Pozitif	23	,1204		
Serum LDH	Negatif	80	492,8961	727,00	,312
	Pozitif	23	472,3636		
Polikromazi % (Yayma)	Negatif	80	6,2325	678,50	,056
	Pozitif	23	7,3217		
Serum Total Bilirubin	Negatif	80	1,4543	294,00	,002
	Pozitif	23	3,5276		
Serum İndirekt Bilirubin	Negatif	80	,9454	309,00	,004
	Pozitif	23	2,6794		
Retikülosit %	Negatif	80	6,1570	728,50	,129
	Pozitif	23	8,3083		

Tablo 7'ye göre hasta katılımcıların serum haptoglobin, total bilirubin ve indirekt bilirubin ölçümleri ile NRBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmalar bulunmaktadır. Anlamlı farklılaşmalar üç parametrede de NRBC pozitif katılımcıların, NRBC negatif katılımcılardan yüksek ortalama değerlere sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bu ortalama değerler haptoglobin ölçümlerinde ( $P=0,12 > N=0,07$ ), total bilirubin ölçümlerinde ( $NP=1,45 > N=3,52$ ) ve indirekt bilirubin ölçümlerinde ( $P=2,67 > 0,94$ ) olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 8.** Çekirdekli Eritrosit (NRBC) Pozitif Vakaların Özellikleri

Demografik Bilgiler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Tanı	OİHA	8	34,8
	Hereditör Sferositoz	5	21,7
	Beta Talasemi Major	4	17,4
	Beta Talasemi Intermedia	2	8,7
	Orak Hücreli Anemi	2	8,7
	Evans Sendromu	1	4,3
	Kardiyak Travmatik Hemoliz	1	4,3
Cinsiyet	Erkek	12	52,2
	Kadın	11	47,8
DAT	Negatif	8	47,1
	Pozitif	9	52,9
Yaş	<b>Min-Maks</b>	<b>Ort.</b>	<b>ss.</b>
	19-86	43,00	19,750

*DAT: Direkt Antiglobulin Testi*

Çekirdekli eritrosit (NRBC) Pozitif olan 23 katılımcının verileri incelendiğinde; 8 (%34,8) katılımcıda OİHA, 5 (%21,7) katılımcıda Hereditör Sferositoz, 4 (%17,4) katılımcıda Beta Talasemi Major tanısı olduğu; 12 (%52,2) katılımcının erkek, 11 (%47,8) kadın olduğu; 8 (%47,1) katılımcının DAT negatif, 9 (%52,9) katılımcının DAT pozitif olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastaların yaş ortalamaları 19-86 aralığında 43,00 olarak hesaplanmıştır. Çekirdekli eritrosit (NRBC) pozitif olan splenektomize 2 orak hücreli anemi ve 1 beta talasemi major hastasında NRBC düzeyleri hem tam kan sayımında hem de periferik yaymada pozitif olarak saptanmıştır. Ayrıca NRBC kan sayımlarında pozitif olan 23 kişiden 10 tanesinin NRBC periferik yaymada pozitif çıkan 10 hasta ile eşleştiği görülmüştür.

**Tablo 9.** Tam Kan Sayımında NRBC Pozitifliğine Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

		Hemoglobin	MCV	Hematokrit	WBC	PLT	RBC	
NRBC	Negatif	Min.	4	58	14	3	4	1
		Maks.	16	125	45	44	664	5
		Ort.	9,66	90,95	29,30	8,12	226,05	3,27
		ss.	2,57	12,43	7,02	5,99	130,67	,93
	Pozitif	Min.	4	65	13	3	75	1
		Maks.	14	142	39	16	1072	5
		Ort.	9,01	89,75	27,37	8,93	286,52	3,17
		ss.	2,37	20,41	6,50	3,92	243,00	,95

Tablo 9'daki verilere göre, NRBC negatif hastaların hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), hematokrit ve kırmızı kan hücresi (RBC) ortalama değerlerinin pozitif hastalara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, lökosit (WBC) ve trombosit (PLT) ortalama değerlerinin NRBC pozitif hastalarda, negatif hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Tablo 10.** Kan Sayımı ve Yayma Değerlerinde NRBC Ortalamaları Arasındaki İlişki

Spearman's Korelasyon Analizi		1	2
1.NRBC Kan Sayımı	R	-	,321**
2.NRBC Yayma	R	,321**	-

\*\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 10'daki verilere göre, vakaların NRBC kan sayımı ortalamaları ile NRBC yayma ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ( $r=0,321$ ;  $p<0,05$ ). Bu bulguya göre, NRBC kan sayımı değerlerindeki artış, NRBC yayma değerlerinde artış ile ilişkilirken; NRBC kan sayımı değerlerindeki azalma da NRBC yayma değerlerinde azalma ile ilişkilidir. Söz konusu ilişki katsayısı ise 0,321 olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 11.** Periferik Yayımda NRBC Pozitif ve Negatif Vakaların Kan Sayımındaki NRBC Değerleri

		NRBC Kan Sayımı				NRBC Kan Sayımı (%)			
		Min.	Maks.	Ort.	ss.	Min.	Maks.	Ort.	ss.
Periferik Yayma	Negatif	,00	,60	,02	,08	,00	6,40	,24	,94
	Pozitif	,00	1,13	,15	,28	,00	9,74	1,61	2,88

Periferik yayma bulgularına göre NRBC negatif olan katılımcıların NRBC kan sayımı değerleri ortalama 0,02 (aralık: 0-0,60) olarak hesaplanırken, NRBC pozitif olanlarda bu değerlerin ortalaması 0,15 (aralık: 0-1,13) olarak belirlenmiştir. Ayrıca NRBC kan sayımı yüzdeleri incelendiğinde, periferik yaymada NRBC negatif olan katılımcıların ortalama yüzdelerinin, periferik yaymada NRBC pozitif olan katılımcılara kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 12.** Periferik Yayma Durumlarına göre Hastaların NRBC Kan Sayımları Karşılaştırılması

Değişkenler	Yayma	N	Ort	U	p
NRBC Kan Sayımı	Negatif	81	,0194	595,50	,001
	Pozitif	22	,1477		

Tablo 12'deki verilere göre, hastaların NRBC kan sayımı değerleri, periferik yaymada NRBC pozitif veya negatif olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ( $p < 0,05$ ). Bu farklılık, periferik yaymada NRBC pozitif olan hastaların kan sayımı değerlerinin, periferik yaymada NRBC negatif olan hastalara kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

**Tablo 13.** NRBC Kan Sayımı ve Periferik Yayma Sonuçlarının Polikromazi ile Karşılaştırılması

Değişkenler	NRBC	N	Ort	U	p
Polikromazi %	Negatif	80	6,2325	678,50	,056
	Pozitif	23	7,3217		
Değişkenler	Yayma	N	Ort	U	p
Polikromazi %	Negatif	81	5,9901	636,50	,040
	Pozitif	22	8,2636		

Tablo 13'teki veriler incelendiğinde; hastaların polikromazi değerlerinin, periferik yaymada NRBC pozitif veya negatif olma durumuna göre istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu farklılığın, periferik yayması NRBC pozitif olan hastaların polikromazi değerlerinin, periferik yayması NRBC negatif olan hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Öte yandan, hastaların NRBC kan sayımı değerleri ile polikromazi değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14.** Çekirdekli Eritrosit (NRBC) Değerlerinin Periferik Yayma Bulgularına Göre Karşılaştırılması

	NRBC ( $\mu$ L) Ortanca (1.-3.çeyrek)	p	NRBC (%) Ortanca (1.-3.çeyrek)	p
<b>Hedef hücresi (n=102)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,001</b>	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,001</b>
Var	0,01 (0,00-0,24)		0,08 (0,00-3,62)	
<b>Sfer hücresi (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,761	0,00 (0,00-0,00)	0,809
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,13)	
<b>Gözyaşı hücresi (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,124	0,00 (0,00-0,12)	0,130
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Şistosit (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,02)	0,051	0,00 (0,00-0,18)	0,051
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Howel jolly cisimciği (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	<b>&lt;0,001</b>	0,00 (0,00-0,00)	<b>&lt;0,001</b>
Var	0,19 (0,02-0,57)		2,10 (0,38-4,35)	
<b>Stomatosit (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,770	0,00 (0,00-0,00)	0,788
Var	0,00 (0,00-0,24)		0,00 (0,00-2,85)	
<b>Orak hücresi (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,001</b>	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,002</b>
Var	0,80 (0,48-1,13)		6,30 (3,56-9,05)	
<b>Eritrosit aglütinasyonu (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,221	0,00 (0,00-0,00)	0,208
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Polikromazi (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,899	0,00 (0,00-0,00)	0,961
Var	0,00 (0,00-0,01)		0,00 (0,00-0,17)	

<b>Rulo formasyonu (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,353	0,00 (0,00-0,04)	0,353
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Bazofilik noktalanma (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,026</b>	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,032</b>
Var	0,01 (0,00-0,22)		0,00 (0,00-2,20)	
<b>Trombositopeni (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,01)	0,120	0,00 (0,00-0,17)	0,120
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Mikrositoz (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,451	0,00 (0,00-0,00)	0,451
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Makrositoz (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,981	0,00 (0,00-0,00)	0,898
Var	0,00 (0,00-0,02)		0,00 (0,00-0,88)	
<b>Hipokromi (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,364	0,00 (0,00-0,00)	0,364
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Sola kayma (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,02)	0,079	0,00 (0,00-0,08)	0,079
Var	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
<b>Hipersegmente nötrofil (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,596	0,00 (0,00-0,00)	0,596
Var (n=1)	0,00		0,00	
<b>Ovalosit (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	0,687	0,00 (0,00-0,00)	0,687
Var	0,00 (0,00-0,02)		0,00 (0,00-0,38)	
<b>Poikilositoz (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,017</b>	0,00 (0,00-0,00)	<b>0,012</b>
Var	0,07 (0,02-0,13)		1,04 (0,34-1,75)	
<b>Puopoikolosit (n=103)</b>				
Yok	0,00 (0,00-0,00)		0,00 (0,00-0,00)	
Var	-		-	

Periferik yaymasında hedef hücresi, howel-jolly cisimciği, orak hücresi, bazofilik noktalanma ve poikilositoz olan hastaların NRBC ve NRBC (%) değerlerinin periferik yaymasında bu hücreler olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,001, p=0,002, p=0,026, p=0,032, p=0,017, p=0,012) (Tablo 14).

### 4.3. ROC ANALİZİ

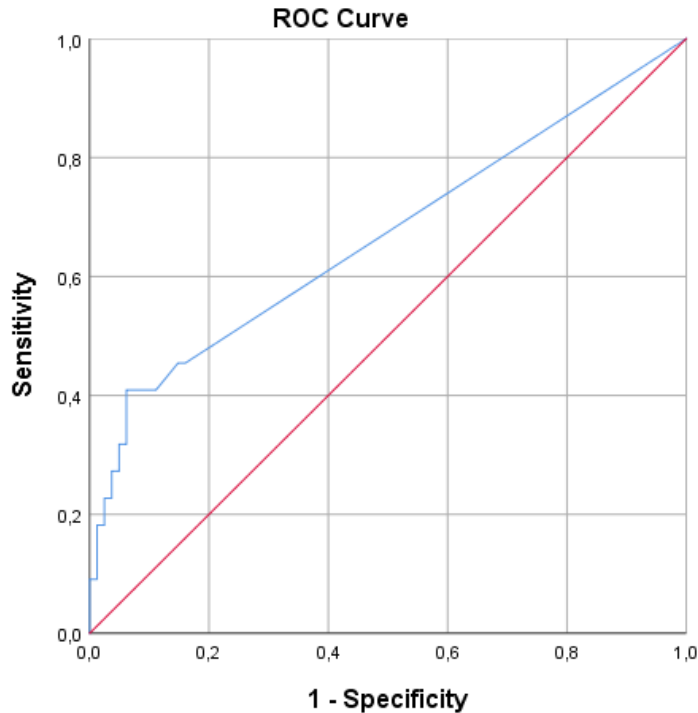
NRBC periferik yaymadaki pozitif değeri altın standart olarak kabul edip, NRBC kan sayımı pozitifliğine göre hesaplanan ROC analizine dair bulgular bu bölümde gösterilecektir.

**Tablo 15.** ROC Analizi Bulguları

Ölçüm	AUC (%95 GA)	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Cut off
NRBC Kan Sayımı	0,666= (,522-,809)	<.05	%45,5	%84,0	0,0050

*AUC: Eğri altındaki alan (Area Under Curve), GA: Güven aralığı.*

Yapılan ROC analizi sonucunda, NRBC kan sayımı için eşik (cut-off) değeri 0,0050 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerine ilişkin duyarlılık %45,5, özgüllük ise %84,0 olarak hesaplanmıştır. NRBC kan sayımının periferik yaymada NRBC pozitifliğini belirlemedeki tanısal değerini değerlendirmek amacıyla hesaplanan eğri altında kalan alan (AUC) 0,666 (%95 GA; 0,522-0,809;  $p < 0,05$ ) olarak bulunmuştur. Analize ait ROC eğrisi Şekil 2’de gösterilmiştir.



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 2.** ROC Eğrisi

**Tablo 16.** Pozitif Prediktif Değer (PPV) ve Negatif Prediktif Değer (NPV) Sonuçları

<i>Pozitif Prediktif Değer (PPV) = (10/23)x100=43,47</i>			NRBC Kan Sayımı	
<i>Negatif Prediktif Değer (NPV) = (68/80)x100=85,00</i>			Negatif	Pozitif
NRBC Yayma	Negatif	N	68 (GN)	13 (YN)
	Pozitif	N	12 (YP)	10 (GP)

*GN: Gerçek Negatif, GP: Gerçek Pozitif, YN: Yanlış Negatif, YP: Yanlış Pozitif.*

Tablo 16'daki verilere göre; analiz sonucunda gerçek negatif değerinin 68, yanlış negatif değerinin 13, yanlış pozitif değerinin 12 ve gerçek pozitif değerinin 10 olduğu belirlenmiştir. Buna göre hesaplanan pozitif prediktif değer (PPV), periferik yaymada NRBC pozitif olduğunda NRBC kan sayımının da pozitif olma olasılığını %43,47; negatif prediktif değer (NPV) ise periferik yaymada NRBC negatif olduğunda NRBC kan sayımının da negatif olma olasılığını %85,00 olarak göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA

Hemolitik anemi, eritrositlerin yaşam süresi tamamlanmadan yıkıma uğradığı, buna bağlı olarak kemik iliğinde kompensatuvar eritropoezin arttığı ve retikülosit sayısında belirgin artışın görüldüğü bir klinik tablodur. Artan hematopoetik yanıtın bir sonucu olarak, bazı hastalarda NRBC periferik dolaşımında izlenebilir (49).

Bu çalışma, hemolitik anemi tanısı almış bireylerde tam kan sayımında saptanan NRBC düzeyleri ile hemoliz biyobelirteçleri (serum haptoglobin, serum total ve serum indirekt bilirubin, serum LDH ve periferik yayma bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi hedeflemektedir. Çalışmanın temel amacı, NRBC'nin hemolitik anemi olgularında tanıya yardımcı olabilecek kolay erişilebilir bir biyobelirteç olarak taşıdığı potansiyeli ortaya koymaktır. Bu değerlendirme, özellikle retikülosit tayini, hemoliz biyobelirteçleri ve periferik yayma gibi testlerin uygulanamadığı klinik koşullarda, yalnızca tam kan sayımı verilerinde yer alan NRBC düzeylerinin tanısal bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymak açısından önem taşımaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 103 hasta; otoimmün hemolitik anemi (OIHA, %36,9), herediter sferositoz (%16,5), mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA, %11,7), kardiyak travmatik hemoliz (%9,7), beta talasemi intermedia (%3,9), beta talasemi major (%4,9), orak hücreli anemi (%2,9), piruvat kinaz eksikliği (%3,9), Evans sendromu (%1,9), hemoglobinopati (%1,0), G6PD eksikliği (%1,0), soğuk aglütinin hastalığı (%1,0), herediter eliptositoz (%1,0) ve herediter stomatositoz (%1,0) tanılarına göre sınıflandırılmıştır.

### **Kan Sayımında NRBC ve Hemoliz Parametreleri Arasındaki İlişki**

Çalışmamızda periferik kan sayımında NRBC pozitif olarak saptanan hastalarda, serum haptoglobin düzeylerinin NRBC negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p=0,024$ ). Genellikle hemolitik süreçlerde serbest hemoglobinin artmasına bağlı olarak serum haptoglobin düzeylerinde düşüş beklenmektedir. Bizim çalışmamızda elde edilen bu sonuç, klasik hemolitik anemi bulgularından farklılık göstermektedir.

Bu durumun birkaç olası açıklaması bulunmaktadır: İlk olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların etiyolojik dağılımı heterojen olup özellikle NRBC pozitif hastalar arasında otoimmün hemolitik anemi, herediter sferositoz ve beta talasemi major gibi farklı patofizyolojik süreçlere sahip hastalar bulunmaktadır. Bu çeşitlilik, heterojen yanıtlara neden olabilir. İkinci olarak, bazı hastalarda hemolizin kronik ve kompanse seyri, serum haptoglobulin düzeylerinde akut hemolizde beklenenden farklı sonuçlar ortaya çıkarmış olabilir. Üçüncü olarak ise, NRBC pozitif hasta sayısının sınırlı olması, bu grupta elde edilen ortalamaların duyarlılığını artırmakta ve küçük sayısal değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı farklara yol açabilmesine neden olabilmektedir.

Literatürde Takeuchi ve arkadaşları (2025) tarafından yapılan güncel bir çalışmada, NRBC'lerin dolaşıma yalnızca eritropoetik stres nedeniyle katılmadığı, aynı zamanda immün modülatör işlevlere sahip olduğu ve haptoglobulin gibi akut faz proteinlerini salgılama potansiyeli bulunduğu bildirilmektedir (50). Bu nedenle, NRBC varlığı ile serum haptoglobulin düzeyleri arasındaki ilişki, yıkımın yanı sıra NRBC'lerin biyolojik özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda NRBC pozitif hastalarda serum total bilirubin ( $p=0,002$ ) ve serum indirekt bilirubin ( $p=0,004$ ) düzeyleri, NRBC negatif hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bilirubin artışı, hemolize bağlı beklenen biyokimyasal değişikliklerden biridir. NRBC pozitifliğiyle birlikte serum bilirubin düzeylerinin yükselmiş olması, NRBC'nin hemoliz şiddetini yansıtan bir belirteç olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda NRBC pozitif hastalarda serum total bilirubin ( $p=0,002$ ) ve serum indirekt bilirubin ( $p=0,004$ ) düzeyleri, NRBC negatif hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bilirubin artışı, hemolitik süreçlerin temel biyokimyasal bulgularından biri olup, eritrositlerin artmış ve erken yıkımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Hemolitik anemide bilirubin artışının mekanizması eritrositlerin prematür parçalanmasına bağlı artan indirekt bilirubin üretimidir. Bu süreç, çoğunlukla ekstravasküler hemolize bağlıdır. İntravasküler hemolizde serbestleşen hemoglobinin çoğunluğu idrarla atılırken, serum haptoglobine bağlı kısmı ise makrofajlar

tarafından alınarak indirekt bilirubine dönüştürülür. Ancak indirekt bilirubin suda çözünür olmadığından serumda birikir (51).

Çekirdekli eritrosit (NRBC) sayısındaki artış ve bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair neonatal dönemde yapılan bir çalışmada, kordon kanında artmış NRBC düzeylerinin, doğum sonrası erken dönemdeki hiperbilirubinemi açısından prediktif olduğu ve klinik açıdan değerli bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (52).

Bizim çalışmamızda saptanan yüksek serum bilirubin düzeyleri ve NRBC pozitifliği arasındaki anlamlı ilişki, mevcut literatürdeki bu bulgularla uyumludur. Ancak çalışmamızda elde edilen bu ilişkinin yorumlanmasında, hasta grubumuzun hemolitik anemi etiyolojisi açısından heterojen olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Çekirdekli eritrosit (NRBC) pozitif hasta grubunda otoimmün hemolitik anemi, herediter sferositoz ve beta talasemi major gibi farklı patofizyolojik süreçlere sahip hastalıkların bulunması, NRBC ve serum bilirubin arasındaki ilişkinin farklı etiyolojilerde de geçerli olduğunu ve bu parametrenin genel olarak hemoliz şiddetini değerlendirmede kullanılabileceğini göstermektedir

Çalışmamızda NRBC pozitif ve NRBC negatif hastalar arasında serum LDH düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,312$ ). LDH, eritrositlerin parçalanmasına bağlı olarak serumda yükselen ve klinikte hemolizin şiddetini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bir biyokimyasal parametredir.

Elde ettiğimiz bu sonucun birkaç olası açıklaması bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, çalışmamızda yer alan hastaların büyük çoğunluğunda ekstravasküler hemolizin ön planda olmasıdır. Ekstravasküler hemolizde LDH artışının genellikle sınırlı düzeylerde kaldığı ve anlamlı farklılıklara yol açmadığı bilinmektedir (14). İkinci olarak, bazı hastalarda kompensatuvar hemoliz olması serum LDH düzeylerinin belirgin şekilde yükselmesini engellemiş olabilir. Son olarak, NRBC pozitif hasta sayımızın sınırlı olması, LDH düzeylerindeki küçük farklılıkların istatistiksel anlam kazanmasını zorlaştırmış olabilir. Bu bulgular, NRBC ile serum LDH düzeyleri arasındaki ilişkinin farklı çalışma koşullarında yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda NRBC pozitif ve negatif hasta gruplarının retikülosit oranları ( $p=0,129$ ) ve periferik yaymalarında polikromazi görülme sıklıkları ( $p=0,056$ )

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Normal koşullarda hemolitik anemilerde kemik iliği artmış eritrosit yıkımına karşı retikülosit ve polikromazi artışıyla yanıt verir. Bununla birlikte çalışmamızda NRBC varlığı ile bu yanıt göstergeleri arasında beklenen ilişki ortaya konmamıştır. Bu bulguların nedeni olarak, hasta grubumuzun farklı hemolitik anemi alt tiplerinden oluşması ve NRBC pozitif olgu sayısının nispeten az olması gösterilebilir. Bu konuyla ilgili literatürde doğrudan yapılmış benzer çalışmalara ulaşılamadığından, elde ettiğimiz sonucun farklı ve daha büyük hasta grupları üzerinde yapılacak araştırmalarla desteklenmesi gereklidir.

Tablo 8’de, otomatik kan sayımı analizörü ile periferik yaymada belirlenen NRBC değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve korelasyon katsayısı  $r = 0,321$  ( $p < 0,05$ ) olarak bulunmuştur. Bu bulgu, iki yöntem arasında orta düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tablo 9’da, periferik yaymada NRBC pozitif saptanan hastaların, otomatik kan sayımındaki NRBC ortalama değerlerinin, yaymada NRBC negatif olan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda NRBC pozitif hastaların hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin, NRBC negatif gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu, NRBC’nin daha ağır seyreden hemolitik tablolarla ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Tablo 10’da ise, periferik yaymada NRBC pozitifliği ile otomatik analizde yüksek NRBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gösterilmiştir ( $U=595,50$ ;  $p=0,001$ ). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, otomatik analiz cihazlarında elde edilen yüksek NRBC ölçümlerinin, periferik yaymada da NRBC varlığını öngörmeye değerli olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde de NRBC ölçümünde otomatik analizörler ve periferik yayma yöntemlerinin birbirleriyle tutarlılığını araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, Tantanate ve ark.’nın Sysmex XN-3000 analizörünün NRBC ölçüm performansını değerlendirdikleri çalışmalarında, 127 hastaya ait toplam 234 periferik kan örneğini incelenmiştir. Olguların çoğunu talasemi, sepsis ve kemik iliği metastazı tanılı erişkin hastalar oluşturmuştur. Otomatik cihaz ile manuel sayım arasında güçlü korelasyon ( $r^2=0,98$ ) saptanmış; %200’ün altındaki NRBC düzeylerinde yöntemler arasında %94,2 oranında uyum sağlandığı bildirilmiştir (53).

Benzer şekilde, Gulati ve arkadaşları, Sysmex XE-2100 hematoloji analizörünün NRBC ölçüm performansını değerlendirdikleri çalışmalarında, random olarak seçilmiş 355 hastaya ait toplam 460 periferik kan örneğini analiz etmişlerdir. Hasta popülasyonu erişkin bireylerden oluşmakta olup, örneklerin bir kısmı kemoterapi almakta olan onkoloji hastalarına aittir. Aynı hastadan birden fazla örnek alınmasının nedeni, cihazın farklı NRBC düzeylerindeki doğruluk ve tutarlılığını değerlendirmektir. Otomatik NRBC ölçümleri, manuel 100 hücrelik yayma ile karşılaştırıldığında genel korelasyon katsayısı  $r^2=0,97$  olarak bulunmuştur. Düşük düzeylerde korelasyon daha sınırlı ( $r^2=0,61$ ) olsa da, yüksek NRBC seviyelerinde  $r^2=0,95$ 'e ulaşmıştır. Ayrıca, otomatik sayımın aynı gün içinde tekrarlanabilirliğinin manuel yönteme kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, ortalama farkın otomatik sayımda %16,7; manuel sayımda ise %78,1 olduğu belirtilmiştir. Çalışma, XE-2100 analizörünün NRBC ölçümünde yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik sunduğunu ve manuel sayımı büyük ölçüde destekleyebileceğini ortaya koymuştur (6).

Wang ve arkadaşları ise, 490 periferik kan örneğinde Mindray BC-6800Plus cihazının NRBC ölçüm performansını değerlendirmiştir. Otomatik sayım ile manuel mikroskopik yöntem arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ( $r=0,91$ ). NRBC için varyasyon katsayısı %0,62–6,97 aralığında bulunmuş ve cihazın alt ölçüm sınırı 0,01 NRBC/100 WBC olarak belirlenmiştir. Ayrıca, XN-9100 analizörüyle karşılaştırıldığında klinik açıdan anlamlı fark göstermemiştir. Bu bulgular, cihazın NRBC tespitinde yüksek doğruluk ve güvenilirlik sağladığını göstermektedir (47).

Benzer şekilde, Buoro ve arkadaşları, NRBC sayımında potansiyel ölçüm hatalarının görülebileceği gruplar olan beta talasemi ( $n=55$ ), orak hücre anemisi ( $n=26$ ) ve yenidoğanlar ( $n=56$ ) üzerinde, Sysmex XE-2100 analizörünün performansını değerlendirmişlerdir. Otomatik NRBC sayımları, mikroskopik yöntemle karşılaştırıldığında yüksek düzeyde korelasyon ( $r=0,99$ ) saptanmış ve ortalama yanlılık (bias)  $-0,61$  olarak hesaplanmıştır. ROC analizine göre tanısal doğruluk tüm örneklerde  $AUC=0,98$ , talasemili hastalarda  $AUC=0,99$ , orak hücreli anemide  $AUC=0,94$  ve yenidoğanlarda  $AUC=1,00$  olarak bulunmuştur. XE-2100 için NRBC cut-off değeri  $\geq 0,2\%$  alındığında, manuel yöntemle %94,7 oranında uyum sağladığı, duyarlılığının %98,9 ve özgüllüğünün %90,4 olduğu belirtilmiştir.

Çalışma, XE-2100 cihazının özellikle hemoglobinopatiler ve yenidoğanlar gibi klinik açıdan hassas gruplarda NRBC ölçümünde yüksek doğruluk ve güvenilirlik sağladığını göstermektedir (54).

Çalışmamızda yapılan ROC analizi sonucunda, otomatik NRBC sayımının periferik yaymada NRBC pozitifliğini öngörme gücü sınırlı düzeyde bulunmuş; eğri altında kalan alan (AUC) 0,666 (95% GA: 0,522–0,809;  $p < 0,05$ ) olarak hesaplanmıştır. Belirlenen cut-off değeri olan 0,0050 için duyarlılık %45,5, özgüllük ise %84,0 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, otomatik NRBC sayımının yüksek özgüllüğe rağmen düşük duyarlılıkla çalıştığını, yani yaymada NRBC pozitifliğini tahmin ederken özellikle bazı pozitif olguları kaçırabildiğini göstermektedir. Tablo 14'te elde edilen %43,5 pozitif prediktif değer (PPV) ve %85,0 negatif prediktif değer (NPV) de bu durumu desteklemektedir. Özellikle yüksek NPV, otomatik NRBC değeri düşük olan hastalarda yaymada NRBC görülme olasılığının düşük olduğunu göstermesi açısından anlamlıdır. Ancak düşük duyarlılık ve PPV nedeniyle, otomatik NRBC sayımı tek başına yayma pozitifliğini tahmin etmekte yetersiz kalabilir. Bu sonuçlar, literatürde bildirilen bazı çalışmalarla kıyaslandığında daha sınırlı bir doğruluk düzeyine işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda elde edilen AUC ve duyarlılık değerleri, otomatik NRBC sayımının yayma bulgularını tek başına yansıtmakta her zaman yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, özellikle pozitif olguların değerlendirilmesinde, manuel yayma incelemesi halen önemli bir tamamlayıcı yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Polikromazi, literatürde hemolitik anemilerde artmış eritropoetik aktiviteyi yansıtan morfolojik bir belirteç olarak yaygın şekilde kabul edilmektedir (14). Buna karşın, mevcut literatürde periferik yaymada NRBC pozitifliği ile polikromazi arasında doğrudan karşılaştırmalı analiz yapan bir insan çalışmasıyer almamaktadır. Çalışmamızda, periferik yaymada NRBC pozitifliği taşıyan hastalarda polikromazi düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olması ( $p=0,040$ ), bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, otomatik NRBC pozitifliği esas alındığında polikromaziyle anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ( $p=0,056$ ). Bu bulgulardan hareketle, literatürde hemolizin göstergeleri olarak tanımlanan bu iki parametre arasında, yaymada NRBC pozitifliğinin hemolizle ilişki kurma açısından daha özgül bir gösterge olabileceği sonucuna ulaşılabilir.

Tablo 12'deki verilere göre, periferik yaymada hedef hücresi, Howell-Jolly cisimciği, orak hücresi, bazofilik noktalanma ve poikilositoz gibi morfolojik eritrosit değişikliklerinin bulunduğu olgularda hem NRBC mutlak sayısının hem de yüzdesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu bulgu, NRBC pozitifliğinin yalnızca eritropoetik stresin değil, aynı zamanda eritrosit yapısal bütünlüğündeki bozulmaların da morfolojik bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle orak hücreli anemi, Howell-Jolly cisimciği, hedef hücresi ve şistosit gibi belirgin patolojik hücrelerin bulunduğu tablolar, daha şiddetli veya kronik seyirli hemolizle ilişkilendirilmekte olup, bu gruplarda NRBC düzeylerinin anlamlı biçimde artmış olması da bu durumu desteklemektedir.

Ayrıca, hedef hücrelerin karakteristik olarak ortasında yer alan soluk alan, bazı otomatik analiz sistemleri tarafından çekirdek yapısı gibi algılanabilir. Bu morfolojik özellik, NRBC sayımında yanlış pozitifliklere neden olmuş olabilir. Benzer şekilde, bazofilik noktalanma da eritrositlerdeki nükleer kalıntıların mikroskopik yansımasıdır ve ışık saçılımı temelli çalışan cihazlar tarafından NRBC ile karıştırılma potansiyeline sahiptir (6). Bu gibi morfolojik benzerliklerin, otomatik ölçümlerde teknik sapmalara yol açabileceği ve bazı hastalarda NRBC pozitifliğinin hem biyolojik hem de cihaza bağlı faktörlerin birleşik sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, periferik yaymada NRBC pozitifliği ile polikromazi düzeyinin karşılaştırıldığı ve bu iki morfolojik göstergenin hemoliz şiddetini yansıtmadaki değerinin birlikte ele alındığı çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle, çalışmamızda elde edilen verilerin bu boşluğu kısmen doldurabileceği ve özellikle otomatik ölçüm sistemlerinin yorumlanmasında morfolojik bağlamın önemine işaret ettiği düşünülmektedir.

### **Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlamaları**

Bu çalışma, hemolitik anemi tanılı erişkin hastalarda NRBC'nin hemoliz parametreleri ve periferik yayma bulgularıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Hasta grubunun çeşitliliği ve kullanılan yöntemler, bu konuda daha önce yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmaya kıyasla, klinik uygulamaya katkı sağlayabilecek bazı gözlemler elde edilmesini sağlamıştır.

En önemli güçlü yönlerden biri, örneklemin farklı etiyolojik alt tipleri kapsamı ve böylece hemolitik süreçlerde NRBC varlığının farklı hemoliz alt tiplerinde değerlendirilmesine olanak tanmasıdır. Bu durum, elde edilen bulguların sadece tek bir hastalık grubuna değil, hemolitik sürecin farklı boyutlarına dair fikir vermesini sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, NRBC ölçümünde kullanılan cihaz güncel teknolojiye sahip, yaygın olarak kullanılan bir model olup bu da çalışmanın klinik uygulanabilirliğini artırmaktadır. Yayma değerlendirmelerinin deneyimli bir uzman tarafından yapılmış olması, yorum birliğini desteklemiş; verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ise klinik pratiğe doğrudan yansıyan verilerle çalışılmasını mümkün kılmıştır.

Öte yandan, çalışmanın bazı sınırlılıkları da göz ardı edilmemelidir. Retrospektif tasarım, elde edilen ilişkilerin nedensel yorumlanmasını güçleştirirken, özellikle NRBC pozitif hasta sayısının sınırlı olması, alt grup analizlerinde istatistiksel gücü düşürmüştür. Ayrıca çalışma tek merkezde gerçekleştirilmiş olup, farklı merkezlerdeki uygulama farklılıkları veya hasta profillerine dair genellenebilirlik sınırlıdır. Yayma bulguları ile otomatik sayım sonuçları arasındaki tam uyumun yalnızca belirli bir alt grupta gözlenmiş olması da, cihazların NRBC tespitinde hala bazı teknik sınırlamalara sahip olabileceğini düşündürmektedir. Yayma değerlendirmelerinin tek kişi tarafından yapılmış olması tutarlılık açısından olumlu olmakla birlikte, gözlemciye bağlı öznel faktörleri tamamen ortadan kaldırdığı söylenemez.

Bu yönleriyle değerlendirildiğinde, çalışmanın sunduğu bulgular hem mevcut klinik yaklaşımların pekiştirilmesi hem de yeni araştırma sorularının oluşması açısından değer taşımaktadır.

### **Gelecek Araştırmalar için Öneriler**

Bu çalışma, NRBC'lerin hemolitik anemi tanısında ve yönetiminde potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiş, ancak bulgular bazı yeni soruları ve araştırma gereksinimlerini ortaya çıkarmıştır. Çekirdekli eritrositlerin (NRBC) hemoliz parametreleri, periferik yayma bulguları ve hemolitik anemi alt tipleriyle ilişkisi, bu parametrenin klinik ve bilimsel değerini daha iyi anlamak için daha kapsamlı çalışmalar yapılmasını gerektirir. Aşağıda, çalışmamızın bulgularına dayanan ve gelecekteki araştırmalara yol gösterebilecek öneriler sunulmaktadır.

İlk olarak, NRBC'nin hemolitik anemi alt tiplerine özgü tanısal ve prognostik değerini değerlendirmek için daha büyük ölçekli ve prospektif çalışmalar tasarlanmalıdır. Çalışmamız, OİHA, herediter sferositoz ve beta talasemi gibi farklı etiyojilerde NRBC pozitifliğinin sıklığını göstermiştir; ancak, sınırlı örneklem büyüklüğü (n=103) ve retrospektif tasarım, bu ilişkilerin nedenselliğini tam olarak aydınlatamamıştır. Pikora ve ark. (2023), NRBC'nin hemolitik süreçlerde prognostik bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür; bu nedenle, NRBC düzeylerinin tedavi yanıtı veya hastalık seyriyle ilişkisini inceleyen prospektif çalışmalar, klinik yönetimde bu parametrenin rolünü netleştirebilir. Örneğin, OİHA hastalarında kortikosteroid tedavisine yanıt olarak NRBC düzeylerindeki değişimlerin izlenmesi, bu parametrenin tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilirliğini ortaya koyabilir.

İkinci olarak, otomatik kan sayımı cihazlarının NRBC tespitindeki sensitivite ve spesifitesini doğrulamak için çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır. Çalışmamızda, Mindray BC-6800 Plus cihazı ile periferik yayma arasında NRBC tespitinde orta düzey bir korelasyon ( $r=0,321$ ,  $p<0,05$ ) saptanmış, ancak tam uyum sadece 10 olguda gözlenmiştir. Farklı cihaz modellerini ve hasta popülasyonlarını kapsayan çok merkezli çalışmalar, otomatik cihazların NRBC tespitindeki güvenilirliğini standardize edebilir ve klinik pratikte kullanımını optimize edebilir.

Üçüncü olarak, NRBC pozitifliğinin gebe hastalar, aktif enfeksiyonu olanlar veya kemoterapi almış hastalar gibi çalışmamıza dahil edilmeyen popülasyonlarda incelenmesi önemlidir. Bu gruplar, hemolitik anemiyle ilişkili olabilecek farklı patofizyolojik mekanizmalar sergileyebilir ve NRBC'nin bu durumlardaki tanısal değeri farklılık gösterebilir. Örneğin, enfeksiyonla ilişkili hemolizde NRBC artışının altında yatan mekanizmalar, bağışıklık sisteminin eritropoez üzerindeki etkisini aydınlatılabilir.

Son olarak, NRBC'nin hemolitik anemi yönetiminde bir takip parametresi olarak potansiyelini değerlendirmek için longitudinal çalışmalar planlanabilir. NRBC düzeylerinin hemoliz şiddeti, tedavi yanıtı veya komplikasyonlarla (örneğin, dalak fonksiyon bozukluğu) ilişkisini inceleyen çalışmalar, bu parametrenin klinik algoritmalara entegrasyonunu kolaylaştırabilir. Ayrıca, Howell-Jolly cisimcikleri gibi morfolojik bulguların NRBC ile ilişkisinin daha ayrıntılı incelenmesi, hemolitik

aneminin etiyolojik ayırıcı tanısında yeni ipuçları sunabilir. Bu öneriler, NRBC'nin hemolitik anemi tanısında ve yönetiminde daha geniş bir rol oynayabileceğini araştırmak için sağlam bir temel sunmaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, hemolitik anemi tanısı almış erişkin hastalarda otomatik tam kan sayımı ile saptanan NRBC düzeylerinin, hemoliz biyobelirteçleri ve periferik yayma bulgularıyla olan ilişkisini incelemiştir. Bulgular, NRBC pozitifliğinin özellikle indirekt bilirubin ve total bilirubin gibi parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymuş; bu yönüyle NRBC'nin, hemolizin şiddetini yansıtan tamamlayıcı bir biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Polikromazi ile olan sınırlı korelasyonuna rağmen, NRBC varlığı, yayma incelemelerinde dikkatle değerlendirildiğinde, eritropoetik yanıtın morfolojik bir ifadesi olarak yorumlanabilir. Ayrıca, NRBC varlığı ile birlikte hedef hücresi, Howell-Jolly cisimciği ve orak hücresi gibi morfolojik değişikliklerin gözlemlendiği durumlarda, bu hücrelerin hem yapısal bozuklukları hem de daha belirgin hemoliz tablolarını yansıttığı görülmüştür.

Çalışmada kullanılan Mindray BC-6800 Plus cihazı ile yapılan otomatik NRBC ölçümleri ile manuel yayma bulguları arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Otomatik sayımın özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının sınırlı olması, NRBC'nin periferik yaymadaki varlığını öngörmede tek başına yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle otomatik sayım sonuçlarının, özellikle pozitiflik saptandığında, manuel yayma ile desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Sonuç olarak, NRBC sayımı, hemolitik anemi değerlendirmesinde destekleyici bir laboratuvar parametresi olarak düşünülebilir. Ancak yorumlamada klinik bağlam, hemoliz parametreleri ve periferik yayma bulgularıyla birlikte bütüncül bir yaklaşım benimsenmesi önemlidir. Çalışmamızın, NRBC'nin hem tanı yaklaşımında hem de izlem parametresi olarak taşıdığı değerlerin daha net ortaya konulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] Baldwin C, Pandey J, Olarewaju O. HemolyticAnemia. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 20 Haziran 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558904/>
- [2] Merck Manual Professional Edition [Internet]. [a.yer 20 Haziran 2025]. Overview of HemolyticAnemia -HematologyandOncology. Erişim adresi: <https://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/anemias-caused-by-hemolysis/overview-of-hemolytic-anemia>
- [3] May JE, Marques MB, Reddy VVB, Gangaraju R. Three neglected numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. CleveClin J Med. 01 Mart 2019;86(3):167-72.
- [4] Pikora K, Krętowska-Grunwald A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Żukowska M. Diagnostic Value andPrognosticSignificance of NucleatedRed Blood Cells (NRBCs) in SelectedMedicalConditions. Cells. 09 Temmuz 2023;12(14):1817.
- [5] Buoro S, Manenti B, Seghezzi M. Whichclinicalsignificance has automaticdetection of verylowlevels of nucleatedredbloodcells in theperipheralblood? Ann TranslMed. Haziran 2016;4(11):230.
- [6] Gulati G, Behling E, Kocher W, Schwarting R. An evaluation of theperformance of Sysmex XE-2100 in enumeratingnucleatedredcells in peripheralblood. ArchPatholLabMed. Temmuz 2007;131(7):1077-83.
- [7] Brunner-Ziegler S, Jilma B, Grimm G, Jilma-Stohlawetz P. Comparison Evaluation of AutomatedNucleatedRed Blood Cell EnumerationbySysmex XN 1000 in ComparisonWithMicroscopic Reference in Children Under 1 Year. J ClinLab Anal. Nisan 2024;38(8):e25037.
- [8] HemolyticAnemia: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. 28 Ekim 2024 [a.yer 01 Temmuz 2025]; Erişim adresi: [https://emedicine.medscape.com/article/201066-overview?utm\\_source](https://emedicine.medscape.com/article/201066-overview?utm_source)
- [9] Phillips J, Henderson AC. HemolyticAnemia: Evaluation andDifferentialDiagnosis. AmFamPhysician. 15 Eylül 2018;98(6):354-61.

- [10] Jamwal M, Sharma P, Das R. Laboratory Approach to Hemolytic Anemia. Indian J Pediatr. Ocak 2020;87(1):66-74.
- [11] Moss, Paul A.H. H A Victor. Hoffbrand'ın Temel Hematolojisi. 7. bs. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
- [12] Lee, G. R GM (Eds.), editör. Wintrobe's Clinical Hematology. 10. bs. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
- [13] Rodgers GP, Young NS. The Bethesda Handbook of Clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 512 s.
- [14] Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. Dis Markers. 2015;2015:635670.
- [15] Diagnosis of hemolytic anemia in adults -UpToDate [İnternet]. [a.yer 07 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-adults?search=autoimmune%20hemolytic%20anemia%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8#H1419368063](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-adults?search=autoimmune%20hemolytic%20anemia%20treatment&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H1419368063)
- [16] Palmer D, Seviar D. How to approach haemolysis: Haemolytic anaemia for the general physician. Clin Med. 01 Mayıs 2022;22(3):210-3.
- [17] Hereditary spherocytosis -UpToDate [İnternet]. [a.yer 13 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spherocytosis?search=Management%20of%20hereditary%20hemolytic%20anemias&sectionRank=2&usage\\_type=default&anchor=H9&source=machineLearning&selectedTitle=8~150&display\\_rank=8#H15480821](https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spherocytosis?search=Management%20of%20hereditary%20hemolytic%20anemias&sectionRank=2&usage_type=default&anchor=H9&source=machineLearning&selectedTitle=8~150&display_rank=8#H15480821)
- [18] Bertil Glader, MD, PhD. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. İçinde UpToDate; 2025. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency?search=G6PD%20deficiency%3A%20Management\)&source=search\\_result&selectedTitle=1~139&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2206603722](https://www.uptodate.com/contents/glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency?search=G6PD%20deficiency%3A%20Management)&source=search_result&selectedTitle=1~139&usage_type=default&display_rank=1#H2206603722)

- [19] Josef T Prchal, MD. Pyruvatekinasedeficiency. İçinde UpToDate; 2025 [a.yer 13 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=Pyruvate%20kinase%20deficiency%3A%20Treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~35&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H10](https://www.uptodate.com/contents/pyruvate-kinase-deficiency?search=Pyruvate%20kinase%20deficiency%3A%20Treatment&source=search_result&selectedTitle=1~35&usage_type=default&display_rank=1#H10)
- [20] Edward J Benz, Jr, MDEmanueleAngelucci, MD. Diagnosis of thalassemia (adultsandchildren). İçinde UpToDate; 2024. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-thalassemia-adults-and-children?search=Management%20of%20beta-thalassemia\)&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H16430211](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-thalassemia-adults-and-children?search=Management%20of%20beta-thalassemia)&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H16430211)
- [21] Non-immune (Coombs-negative) hemolyticanemias in adults -UpToDate [İnternet]. [a.yer 07 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/non-immune-coombs-negative-hemolytic-anemias-in-adults?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20hemolytic%20anemia&sectionRank=2&usage\\_type=default&anchor=H853070955&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display\\_rank=2#H853070955](https://www.uptodate.com/contents/non-immune-coombs-negative-hemolytic-anemias-in-adults?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20hemolytic%20anemia&sectionRank=2&usage_type=default&anchor=H853070955&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display_rank=2#H853070955)
- [22] Joshua J Field, MDElliott P Vichinsky, MD. Overview of preventive/outpatientcare in sicklecelldisease. İçinde UpToDate; 2025 [a.yer 13 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-preventive-outpatient-care-in-sickle-cell-disease?search=sickle%20cell%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-preventive-outpatient-care-in-sickle-cell-disease?search=sickle%20cell%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [23] WilmaBarcellini, MD. Drug-inducedhemolyticanemia. İçinde UpToDate; 2025 [a.yer 14 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-hemolytic-anemia?search=Drug-induced%20hemolytic%20anemia&source=search\\_result&selectedTitle=1~60&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-hemolytic-anemia?search=Drug-induced%20hemolytic%20anemia&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1)

- [24] Warmautoimmunehemolyticanemia (AIHA) in adults -UpToDate [İnternet]. [a.yer 24 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-aiha-in-adults?search=autoimmune%20hemolytic%20anemia%20treatment%20in%20adult&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3199272176](https://www.uptodate.com/contents/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-aiha-in-adults?search=autoimmune%20hemolytic%20anemia%20treatment%20in%20adult&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3199272176)
- [25] Carlo Brugnara, MD SB MD, PhD. Coldagglutinindisease. İçinde UpToDate; 2025 [a.yer 13 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/cold-agglutinin-disease?search=Cold%20agglutinin%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cold-agglutinin-disease?search=Cold%20agglutinin%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [26] Robert A Brodsky, MD. Paroxysmalnocturnalhemoglobinuria: Treatmentandprognosis. İçinde UpToDate; 2025 [a.yer 13 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-treatment-and-prognosis?search=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria%3A%20Treatment%20and%20prognosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~82&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-treatment-and-prognosis?search=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria%3A%20Treatment%20and%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~82&usage_type=default&display_rank=1)
- [27] ShrutiChaturvedi, MBBS, MSCI JNG MD. Diagnosticapproachtosuspected TTP, HUS, orotherthromboticmicroangiopathy (TMA). İçinde UpToDate; 2025.
- [28] Purtle SW, Horkan CM, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. Nucleatedredbloodcells, criticalillnesssurvivorsandpostdischargeoutcomes: a cohortstudy. CritCare. 21 Haziran 2017;21(1):154.
- [29] Narcı H, Oktay MM, Ayrik C, Çimen MBY. Nucleatedredbloodcells as predictor of all-causemortality in emergencydepartment. Am J EmergMed. Ağustos 2021;46:335-8.
- [30] Frequency of NucleatedRed Blood Cells in thePeripheral Blood of ICU-AdmittedPatients - PMC [İnternet]. [a.yer 14 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9930871/>

- [31] Prognostic Value of Nucleated RBCs for Patients With Suspected Sepsis in the Emergency Department: A Single-Center Prospective Cohort Study - PMC [Internet]. [a.yer 14 Temmuz 2025]. Erişim adresi: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8288902/?utm\\_source](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8288902/?utm_source)
- [32] Menk M, Giebelhäuser L, Vorderwülbecke G, Gassner M, Graw JA, Weiss B, vd. Nucleated red blood cells as predictors of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. *Ann Intensive Care*. 27 Mart 2018;8(1):42.
- [33] Stachon A, Kempf R, Holland-Letz T, Friese J, Becker A, Krieg M. Daily monitoring of nucleated red blood cells in the blood of surgical intensive care patients. *Clin Chim Acta*. 01 Nisan 2006;366(1):329-35.
- [34] Karakukcu M, Karakukcu C, Unal E, Ozturk A, Ciraci Z, Patiroglu T, vd. The Importance of Nucleated Red Blood Cells in Patients with Beta Thalassemia Major and Comparison of Two Automated Systems with Manual Microscopy and Flow Cytometry. *Clin Lab*. 2015;61(9):1289-95.
- [35] Tiensiwakul P, Boonmongkol P, Nonsee N, Bunchontevakul S, Desudchit P. Application of flow cytometric beads for simultaneous CD4 and CD8 determinations in HIV-1 infected thalassemia patients. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. Mart 2009;92(3):398-404.
- [36] Ballantine JD, Kwon S, Liem RI. Nucleated Red Blood Cells in Children With Sickle Cell Disease Hospitalized for Pain. *J Pediatr Hematol Oncol*. Kasım 2019;41(8):e487-92.
- [37] Barbalato L, Pillarisetty LS. Histology, Red Blood Cell. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 14 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539702/>
- [38] O'Connell KE, Mikkola AM, Stepanek AM, Vernet A, Hall CD, Sun CC, vd. *Practical Murine Hematopathology: A Comparative Review and Implications for Research*. *Comp Med*. Nisan 2015;65(2):96-113.

- [39] Bessman JD. Reticulocytes. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. ClinicalMethods: TheHistory, Physical, andLaboratoryExaminations [Internet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 14 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264/>
- [40] Regeneration [Internet]. eClinpath. [a.yer 24 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://eclinpath.com/hematology/anemia/assessment-regeneration/>
- [41] Merck Manual Professional Edition [Internet]. [a.yer 14 Temmuz 2025]. Evaluation of Anemia- HematologyandOncology. Erişim adresi: <https://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/approach-to-the-patient-with-anemia/evaluation-of-anemia>
- [42] Yilmaz G, Shaikh H. NormochromicNormocyticAnemia. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 14 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565880/>
- [43] Adewoyin A, Nwogoh B. PERIPHERAL BLOOD FILM - A REVIEW. Ann IbPostgradMed. Aralık 2014;12(2):71-9.
- [44] Gulati G, Song J, Florea AD, Gong J. Purposeandcriteriaforbloodsmearscan, bloodsmearexamination, andbloodsmearreview. Ann LabMed. Ocak 2013;33(1):1-7.
- [45] Daves M, Roccaforte V, Lombardi F, Panella R, Pastori S, Spreafico M, vd. Modern hematologyanalyzers: beyondthesimplebloodcellscout (withfocus on theredbloodcells). J LabPrecisMed [Internet]. 30 Ocak 2024 [a.yer 26 Temmuz 2025];9(0). Erişim adresi: <https://jlp.m.amegroups.org/article/view/8320>
- [46] Dh H, Dm D, Dg H, P S, O P. AutomatedNucleated RBC Measurement Using theSysmex XE-5000 Hematology Analyzer: FrequencyandClinicalSignificance of theNucleatedRBCs. Am J ClinPathol [Internet]. Mart 2016 [a.yer 26 Temmuz 2025];145(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834126/>
- [47] Wang N, Jiang J, Wang J, He Y, Wen N, Liu Y, vd. Detection of nucleatedredbloodcellssusingtheMindray BC-6800Plus hematologyanalyzer: a clinicalperformanceevaluation. Ann PalliatMed. Ağustos 2021;10(8):8808817-8808817.

- [48] S BZ, B J, G G, P JS. Comparison Evaluation of Automated Nucleated Red Blood Cell Enumeration by Sysmex XN 1000 in Comparison With Microscopic Reference in Children Under 1 Year. J Clin Lab Anal [Internet]. Nisan 2024 [a.yer 26 Temmuz 2025];38(8). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38619294/>
- [49] Koca Yozgat, A., Tuncel, D.A., Acıpayam, C., Karaman, S. A M. Olgularla Hemolitik Anemi. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2023.
- [50] Takeuchi S, Fujiyama S, Nagafuji M, Mayumi M, Saito M, Obata-Yasuoka M, vd. Nucleated Red Blood Cells Secrete Haptoglobin to Induce Immunosuppressive Function in Monocytes. J Immunol Res. 20 Şubat 2025;2025:8085784.
- [51] Stokol T. Bilirubin in a hemolytic anemia [Internet]. eClinpath. [a.yer 26 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <https://eclinpath.com/chemistry/liver/cholestasis/bilirubin/bilirubin-hemolytic-anemia/>
- [52] S C, M P, Hr B. Umbilical Cord Blood Bilirubin, Albumin, Reticulocyte Count, and Nucleated Red Blood Cells to Predict Subsequent Hyperbilirubinemia in Term Neonates: A Prospective Observational Study. Cureus [Internet]. 14 Nisan 2023 [a.yer 26 Temmuz 2025];15(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37197121/>
- [53] Tantanate C, Klinbua C. Performance evaluation of the automated nucleated red blood cell enumeration on Sysmex XN analyser. Int J Lab Hematol. 2015;37(3):341-5.
- [54] S B, M V, S P, A B, E L, S F, vd. Evaluation of nucleated red blood cell count by Sysmex XE-2100 in patients with thalassaemia or sickle cell anaemia and in neonates. Blood Transfus Trasfus Sanguine [Internet]. Ekim 2015 [a.yer 26 Temmuz 2025];13(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761322/>