

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**COOMBS POZİTİF OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ:

Dr. Gökhan ÖZDEMİR

İZMİR, 2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**COOMBS POZİTİF OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ:

Dr. Gökhan ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. İnci ALACACIOĞLU

İÇİNDEKİLER:

A) ÖNSÖZ.....	
B) ÖZET (TÜRKÇE).....	
C) ÖZET (İNGİLİZCE).....	
D) GİRİŞ VE AMAÇ.....	
E) GENEL BİLGİLER	
DİREK VE İNDİREK ANTİ GLOBULİN (COOMBS) TESTLERİ.....	
ANTİ-RBC ANTİKORU.....	
DİREK ANTİGLOBULİN TESTİ (DAT).....	
COOMBS TESTİ POZİTİFLİĞİ OLAN HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	
OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER.....	
a) Sıcak Tip OİHA.....	
b) Soğuk Tip OİHA	
DİĞER HEMATOLOJİK HASTALIKLAR.....	
MALİGNİTELERDE COOMBS POZİTİFLİĞİ.....	
COOMBS POZİTİFLİĞİ OLAN ROMATOLOJİK HASTALIKLAR	
ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA COOMBS POZİTİFLİĞİ.....	
İLAÇ İLİŞKİLİ COOMBS POZİTİFLİĞİ.....	
GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARDA COOMBS POZİTİFLİĞİ.....	
NEFROLOJİK HASTALIKLARDA COOMBS POZİTİFLİĞİ.....	
F) GEREÇ VE YÖNTEM.....	
G) İSTATİSTİK	
H) BULGULAR.....	
I) TARTIŞMA	
J) REFERANSLAR.....	

KISALTMALAR :

DAT:Direkt antiglobulin test

İAT:İndirek antiglobulin test

OİHA:Otoimmün hemolitik Anemi

RA:Romatoid artrit

SLE:Sistemik lupus eritematosus

MDS:Myelodisplastik sendrom

ALL:Akut lenfoblastik lösemi

AML:Akut myeloid lösemi

AHUS:Atipik hemolitik üremik sendrom

MM:Multipl myelom

KMPH:Kronik miyeloproliferatif hastalıklar

FMF:Ailesel akdeniz ateşi

ET:Esansiyel trombositoz

KML:Kronik myeloid lösemi

TBC:Tuberküloz

GAVE:Gastrik antraş vasküler ektazi

AFAS:Antifosfolipid sendromu

TMA:Trombotik mikroangiopati

ITP:İmmun trombositopeni

G6PDH:Glukoz fosfat dehidrogenaz eksikliği

GAVE:Gastrik antral vasküler ektazi

PLS: Passenger lenfosit sendromu

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fırat Bayraktar başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında zamanını, bilgisini özveriyle benimle paylaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. İnci Alacacıoğlu'na,

Bu konuyla ilgili çalışmam konusundaki yönlendirmeleri için Prof. Dr. Fatih Demirkan'a,

Kan merkezi sorumlusu Veli Günal'a

Değerli çalışma arkadaşlarıma, yan dal uzman hekimlerine, diğer bölümlerdeki asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan Dr. Ece Akyol'a,

Desteklerini her daim benden esirgemeyen canım annem ve babama;

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

Dr. Gökhan ÖZDEMİR

B) ÖZET

COOMBS POZİTİF OLGULARIN EPİDEMİYOLOJİK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

35340 - Inciraltı/İzmir

dr.gokhanozdemir@icloud.com

Giriş ve Amaç: Coombs testleri başlıca hematoloji alanında, transfüzyon tıbbında veya organ transplantasyon alanında kullanılır. Direkt Coombs pozitiflikleri her zaman hemolizi desteklemez. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Kan Bankası'nda çeşitli sebeplerle çalışılmış Direkt ve/veya İndirekt Coombs pozitifliklerinin geriye dönük taranarak, etiyolojilerinin aydınlatılması, hemolitik anemi ve diğer hastalıklarla olan birlikteliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015 -Aralık 2018 tarihleri arasında DEÜTF kan bankasında Coombs testi pozitifliği saptanan ve İç Hastalıklarında takip edilen 18 yaş ve üzeri 485 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik özellikleri ve etiyolojileri geriye dönük değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 244'ü kadın (%50,3), 241'i (%49,7) erkekti. Kadın/Erkek oranı 1/1 olarak bulundu. Ortalama yaş 60,85 (19-94), medyan yaş 64±16,99 idi. Medyan 48 aylık (± 28,24 ay) izlem süresi sonunda hastaların 278'i (%57,3) hayatta iken, 207'si (%42,7) kaybedilmişti. Tüm hastalar için medyan sağ kalım 30±16,74 ay (1-58) olarak tespit edildi. Coombs pozitif olguların sadece %8,4'üne otoimmün hemolitik aneminin eşlik ettiği görüldü. Diğer tanılar arasında en sık solid tümörler (%15,2) ve MDS(%10) yer alıyordu. Bunlar dışında çok sayıda immün veya nonimmün sebepler saptandı.

Sonuç: Coombs pozitifliği OİHA için yüksek öngörü değerli bir test olsa da başlıca solid tümörler, MDS, romatolojik hastalıklar gibi pek çok durumda da pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle sadece Coombs pozitifliğine bakılarak tedavi uygulanmamalıdır. Eşlik eden hemoliz varlığı da hastanın kliniği ve diğer laboratuvar verileri ile korele edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Direkt anti-globulin testi, Coombs testi, otoimmün hemolitik anemi

C) SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EPIDEMIOLOGICAL DATA OF THE COOMBS POSITIVE CASES

Introduction and aim: Coombs tests are mainly used in hematology, transfusion medicine, or organ transplantation. Direct coombs positivity does not always support hemolysis. It was aimed to categorize the direct and / or indirect Coombs positivity of patients which were studied for various reasons at the Dokuz Eylul University Hospital Blood Bank according to their etiology, and to clarify association with hemolytic anemia or other diseases.

Material and Method: This descriptive study concerns about of etiology of 485 patients whose Coombs tests were positive between January 2015- December 2018, who were followed-up in DEUTF Internal Medicine Department.

Results: Between 244 women (50.3%) and 241 (49.7%) men, the female / male ratio was found to be 1/1. The mean age was 60.85 (19-94) and the median age was 64 ± 16.99 . At the end of follow-up period of the median 48 months (± 28.24 months), 278 (57.3%) patients were alive, while 207 (42.7%) were deceased. Median survival for all patients was 30 ± 16.74 months (1-58). It was observed that among these patients, coombs positivity due to solid tumors (15.2%), MDS (10%) and autoimmune hemolytic anemia (8.4%) were dominant findings. Apart from these, many immune or nonimmune causes have been identified.

Conclusion: Although Coombs positivity is a high predictive test for AIHA, it should be kept in mind that it can be positive in many cases such as major solid tumors, MDS and rheumatological diseases. When evaluating this positivity, it is important to establish a correlation with the patient's clinic.

Key words: Direct anti-globulin test, autoimmune hemolytic anemia, Coombs test

D) GİRİŞ VE AMAÇ

Direkt antiglobulin (DAT) ve indirekt antiglobulin (İAT) olmak üzere 2 farklı uygulama biçimi bulunan Coombs testi, 70 yılı aşkın süredir tıp alanında kullanılmaktadır. İlk olarak 1908 yılında Moreschi tarafından tanımlanan bu yöntemler kliniğe 1945 yılında Robin Coombs tarafından uyarlanmıştır [1] AHG (Antiglobulin testi, Coombs testi) testi; sensitize eritrositlerin görünür aglütinasyonunu oluşturmak için kullanılır. Eritrositlerin yüzeyini kaplamış antikorlar DAT ile, serbest dolaşan antikorlar ise İAT ile gösterilirler.

Direkt antiglobulin testi (direkt coombs); eritrositlerin invivo sensitizasyonunu göstermek için kullanılır ve tek aşamalıdır. DAT; taze yıkanmış eritrositte IgG ve C3d moleküllerini, antiglobulinler yolu ile aglütinasyon oluşturarak göstermektedir [1]. DAT başlıca hemolitik transfüzyon reaksiyonları, yenidoğanın hemolitik anemisi ve ilaç ilişkili hemolizin tanımlanmasında kullanılır [2]. Yalnızca DAT pozitifliği tanısal değildir. Öyküde beraberinde ilaç kullanımı, hamilelik ve transfüzyon sorgulanmalıdır [3]. Çünkü yanlış pozitiflik ve negatiflik atlanabilir.

İndirekt antiglobulin testi (indirekt coombs); yabancı eritrositler ve hastaya ait duyarlılaşmış antikorlar arasındaki in-vitro reaksiyonları göstermek için kullanılır ve DAT'ın aksine iki aşamalıdır. Hastanın duyarlılaşmış antikorlarının yabancı eritrositlerle antijen-antikor kompleksi oluşturması sağlandıktan sonra DAT'a benzer şekilde antiglobulin eklenerek in vitro aglütinasyon oluşturulur. İAT pozitif bulunan tüm olgularda antikor tanımlanmalıdır. Antikor tarama testi pozitif olgularda pozitifliğe neden olan antikorun hangi eritrosit antijenine veya antijenlerine karşı geliştiği daha çok sayıda test hücresi kullanılarak tanımlanabilir. Kan grup antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar transfüzyon öncesi yapılan cross-match, reverse gruplama ve antikor tarama testleri ile gösterilebilir.

Coombs pozitiflikleri her zaman hemolize eşlik etmeyebilir. Çeşitli nedenlere bağlı pozitiflikler olabilir. Bu nedenle laboratuvar parametrelerinin iyi değerlendirilmesi, klinik ile korele edilmesi gereksiz tedavileri önleyecektir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Kan Bankası'nda başka nedenlerle çalışılmış İç Hastalıkları Kliniği'ne ait Direk ve/veya İndirekt Coombs pozitifliklerinin geriye dönük taranarak, etiyolojilerinin aydınlatılması, hemolitik anemi ve diğer hastalıklarla olan birlikteliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

E) GENEL BİLGİLER

Coombs testi klinik laboratuvarlarda kullanılan standart testlerden birisidir. Anemi ile gelen hastalarda hemoliz lehine bulgular varlığında Coombs testi yapılmalı, pozitiflik durumunda olası immun etiyolojiler araştırılmalıdır. Retikülositoz, hemoglobüri, azalmış haptoglobin, unkonjuge bilirubin yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, periferik yaymada sferosit görünümü eritrosit yıkımı ile ilişkilidir [3]. Bu bulguların varlığında, otoimmün hemolitik anemi için Coombs testi tanısaldır.

Anemi dışı hematolojik hastalıklarda, transfüzyon tıbbında veya organ transplantasyon alanında da Coombs testi kullanılır. Testin klinikteki kullanımı çeşitlidir.

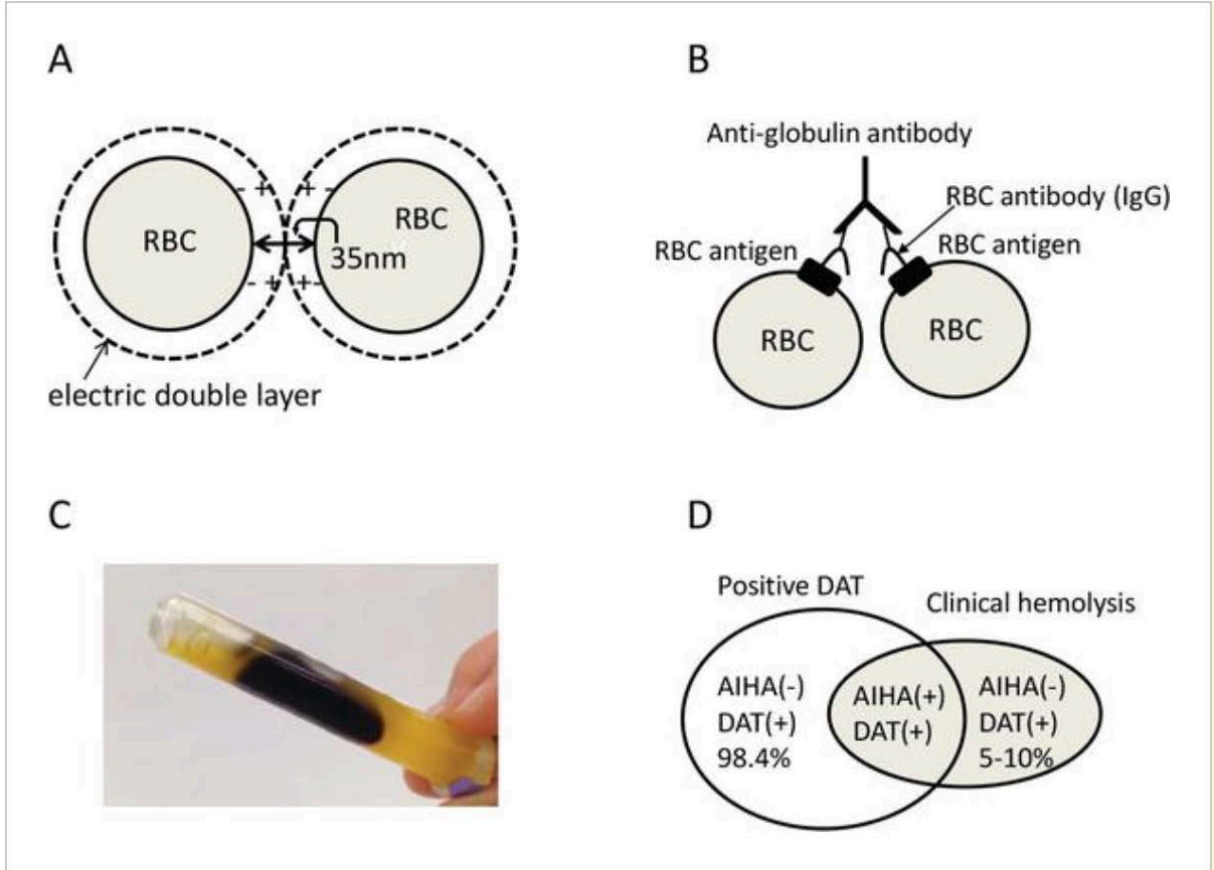
DİREK ve İNDİREK ANTİGLOBULİN (COOMBS) TESTLERİ

Anti-RBC antikorı

Anti-RBC antikorı, eritrositlerin yüzeyinde yerleşen kan grubu ile ilişkili proteine karşı oluşan antikorlardır. Anti-RBC antikorı, kişinin kendi eritrositine karşı oluşabileceği gibi diğer kişilerin eritrositlerine karşı oluşan allo-antikorlar olarak da izlenebilir. Bu antikorlar termal durumlardaki davranışlarına göre sınıflandırılırlar. RBC'ler ile 37°C de reaksiyona giren antikorlar sıcak antikorlar, 4°C'de reaksiyona girenler ise soğuk antikorlar olarak adlandırılırlar.

Reaksiyona katılım IgG, IgA ve IgM antikorlarının hafif zincirleri ile gerçekleşir. (Kappa ve Lambda). Genellikle, IgM antikorı RBC'ler ile reaksiyona girerek direk aglütinasyon yapma yeteneğine sahiptir (komplet antikor). Oysa IgG antikorı tek başına aglutine olamaz (inkomplet antikor) ve aglütinasyonun olması için kompleman proteinlerinin aktivasyonuna ihtiyaç duyar. IgG'nin komplemana bağlanma afinitesinin yüksek olması güçlü aglütinasyona ve kompleman aktivasyonu ile hemolize neden olur. IgG antikorunun komplemana bağlanma kapasitesi de IgG sub-gruplarında farklılık gösterir. En güçlü bağlanma kapasitesi IgG3 te olup ardından IgG1 gelir.

Figür 1, RBC'lerin ve anti-globulinin reaksiyonunu gösteren sistematik bir modeldir.



Figür 1: A. Eritrositler arası uzaklık 35 nm. Her eritrositin çevresinde elektrik yüklü çift katman vardır. B. Coombs testinin prensibinde, eritrositlere bağlı IgG-tip antikorlar köprü-bağları ile anti-globulin antikor (Coombs antikor) tarafından bağlanırlar. C. Soğuk aglutinin hastalığında makroskopik agregasyon (CAD). Agregasyon kısmı plazmada yüzüyor. D) Hemoliz ile DAT pozitifliği arasındaki ilişkiyi gösteren sistematik model. DAT pozitifliği olan olguların sadece düşük bir yüzdesinde hemoliz izlenir. Klinik otoimmün hemolitik anemi tanılı olguların da %5-10 unda DAT negatiftir.

Direkt Antiglobulin testi (DAT) ve İndirekt Antiglobulin testi

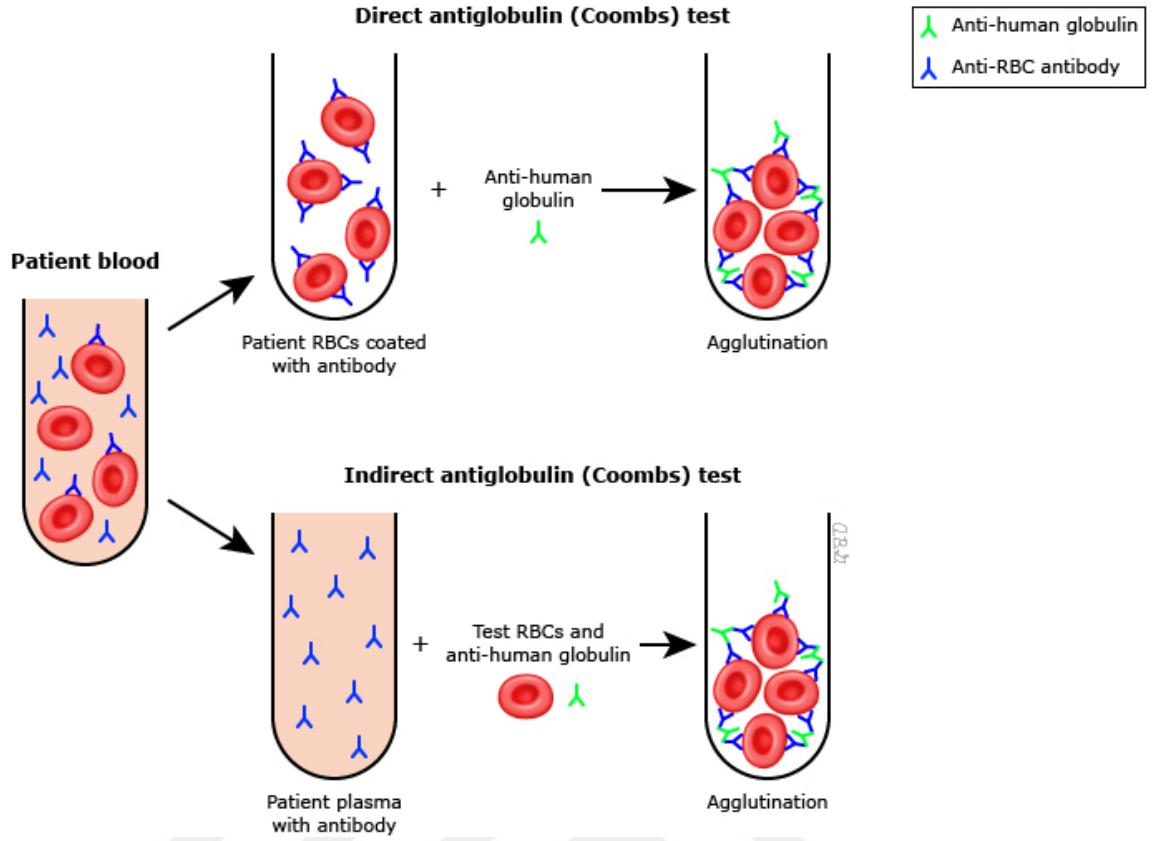
İmmün ve non-immün hemolitik anemilerin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için hemoliz bulguları gösteren her hastaya direkt antiglobulin testi yapılmalıdır.

Tüm eritrositlerde IgG ve kompleman bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. DAT; taze yıkanmış eritrositte IgG ve C3d moleküllerini, antiglobulinler yolu ile aglutinasyon oluşturarak göstermektedir. (Figür:2) Eritrositlerin yıkanmasının nedeni çevre plazma

içerisindeki kompleman ve globülinlerin uzaklaştırılmasıdır. Böylece testte uygulanacak antiglobülinlerin nötralize olması (yanlış negatiflik) engellenmektedir. Bir antikorun Fc parçasına bağlanan antiglobulin molekülünün Fab parçaları birbirine komşu ve antikorla kaplı iki eritrosit üzerinde köprü görevi üstlenerek aglütinasyona sebep olur. Aglütinasyon miktarı bağlanan proteinin miktarı ile orantılıdır.

Ayrıca C1 aktivasyonu için gerekli kalsiyumun şelasyonu ile in vitro fiksasyonu engellediği için EDTA'lı tüpler tercih edilmelidir [3].

Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde (bazı kan donörleri gibi) direkt antiglobulin testi pozitif bulunabilir (tablo1). Sağlıklı popülasyonda %0.007-0.1 pozitiflik, yatan hastalarda ise %0,3-8 pozitiflik hemolitik anemi olmaksızın bulunabilir. (4,5). Bu nedenle klinik bulguların değerlendirilmesi önemlidir. IgG ve kompleman artışına ikincil, anemiden bağımsız pozitiflikler de görülebilir (3,5) (Tablo 2). Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir. Hastada otoimmün hemolitik anemi olduğu halde DAT negatif bulunabilir. (tablo 3). Bu durumda IgG ve C3 dışı antikorlar için (IgA veya IgM gibi) mono-spesifik ayırıcılar kullanılarak testler yapılabilir [4].



Figür 2: DAT: Antiglobulin antikoru(yeşil), hastanın eritrositlerine bağlı anti RBC antikorlarına (mavi) bağlandığında aglütinasyon gerçekleşir.

İAT: Antiglobulin antikoru(yeşil), hasta serumuna test eritrositleri eklenmesi sonrası hastaya ait anti RBC antikorlarına bağlandığında aglütinasyon gerçekleşir.

İndirekt antiglobulin testi (indirekt Coombs); yabancı eritrositler ve hastaya ait duyarlılaşmış antikorlar arasındaki in-vitro reaksiyonları göstermek için kullanılır ve DAT'ın aksine iki aşamalıdır. Hastanın duyarlılaşmış antikorlarının yabancı eritrositlerle antijen-antikor kompleksi oluşturması sağlandıktan sonra DAT'a benzer şekilde antiglobulin eklenerek in vitro aglütinasyon oluşturulur. İAT pozitif bulunan tüm olgularda antikor tanımlanmalıdır (Figür:2).

Tablo 1: Hemolizin eşlik etmediği Coombs pozitiflikleri

Kompleman bağlanmasına neden olan pıhtılı kan
Yüksek serum immunglobulin düzeyi
İVİG, monoklonal antikor yapısında hedefe yönelik ilaçların kullanımı
Antifosfolipid sendromu
İnfeksiyonlar; HIV, Malarya
Yetersiz serolojik teknik

Tablo 2: IgG veya kompleman yüksekliğine bağlı Coombs pozitiflikleri

Orak hücreli anemi
B-talasemi
AIDS
Renal hastalıklar
Multiple myelom
Yüksek serum globulin veya BUN değerlerine sebep olan diğer durumlar

Tablo 3: Hemoliz olmasına rağmen Coombs negatifliği olan durumlar

Ciddi hemoliz,
IgA ve IgM antikorları tarafından oluşan hemoliz
Düşük afiniteli antikorlar
Yetersiz serolojik teknik

Klinikte DAT, otoimmün hemolitik anemilerin (OIHA), yenidoğan hemolitik hastalığının, ilaç-ilişkili immün hemolitik aneminin ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının araştırılmasında kullanılır. DAT ayrıca RBC'leri sensitize eden membranöz proteinin tanımlanmasında da kullanılır.

İAT metodu ise irregüler antikorların tanımlanması, transfüzyonlarda cross-match testi, yenidoğan hemolitik hastalığında anne serumunun muayenesi ve örneklerin elüsyonundaki RBC'lere bağlanan antikorların tanımlanması için kullanılır.

COOMBS POZİTİFLİĞİ OLAN HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER (OIHA)

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA) eritrosit antijenlerine karşı oluşan otoantikorlar yoluyla eritrositlerin yıkılması ve ortalama eritrosit ömrünün kısalması ile karakterize bir hastalık grubunu tanımlar. Sıcak ve soğuk tip olmak üzere ikiye ayrılır. Sıcak tip OIHA da IgG tipinde, soğuk tip OIHA da ise IgM tipte antikorlar oluşmaktadır. Birçok otoimmün hemolitik anemide sıcak tip antikor görülmekte olup, soğuk tip antikor daha az sıklıktadır.[5] Hemolitik anemilerde DAT pozitifliğini %83 olarak gösteren seriler mevcuttur[3] Genellikle IgG ve C3 tabiatında sıcak antikorlar nedeniyle oluştuğu için kullanılan ayıraç bu antikor ve komplemanı saptayacak polispesifik ayıraç olmalıdır. Testin sonucu “+, ++, +++, ++++” şeklinde verilir.[4]

a. Sıcak tip OİHA

Sıcak tip, %65-70 düzeylerindeki prevalansı ile immün hemolitik anemilerin en sık görülen şeklidir. Bu alt tipte; IgG kaplı eritrositler retiküloendotelial sistem içerisindeki makrofajlar tarafından yıkılırlar. Bu duruma bağlı splenomegali sık görülen bir bulgudur. Otoimmün antikorların oluşumunda; çocukluk çağı viral enfeksiyonlar, SLE, skleroderma, dermatomiyozit, ülseratif kolit, romatoid artrit, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), non-hodgkin lenfoma (NHL), allojenik kan transfüzyonu veya ilaçları etiyolojik faktör olarak gösteren yayınlar bulunmakta veya antikorlar idiyopatik olarak da saptanabilmektedir. Yaklaşım; altta yatan hastalığın tedavisi, glukokortikoidler, IVIG, rituksimab, immunsupresif ilaçlar (azatiopürin vb) ve destek tedavi olmalıdır.[6]. Relaps/refrakter olgularda splenektomi de gündeme gelmektedir.

b. Soğuk tip OİHA

Soğuk tip OİHA, eritrosit yüzeyindeki polisakkarit yapıda antijenler ile reaksiyona giren ve kompleman fiksasyonu ile intravasküler hemolize yol açan IgM antikorlarına bağlı ortaya çıkar. Agglutinasyon bir IgM antikorunun birden fazla eritrosit yüzeyine bağlanması ile gerçekleşir. Ancak IgA veya IgG ile de gelişebilir. Bu antikorlar genelde enfeksiyonlar ve maligniteler ile ilişkilidir [7]. Tedavi ise destek tedavisi, yatkınlık yaratan durumlardan sakınmak ve altta yatan hastalığın yönetiminden oluşmaktadır [6].

COOMBS POZİTİFLİĞİ İLE SEYREDEN DİĞER HEMATOLOJİK HASTALIKLAR

Lenfoproliferatif hastalıklar ile otoimmün hastalıklar arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Otoimmün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi lenfoid malignitelerin bir özelliği olarak karşımıza çıkabilir. Hodgkin ve non Hodgkin lenfomalarda otoimmün olaylar yaklaşık %2 oranında görülmektedir. [8]

Otoimmün hemolitik aneminin en sık nedeni KLL olmakla beraber KLL hastalarında hemolitik anemi görülme sıklığı yaklaşık %7 dir. [9] Başka yayınlarda KLL de otoimmün

hemolitik aneminin görülme sıklığı daha yüksek tanımlanmış olsa da yayınların ortak noktasını Coombs pozitifliği derecesinin prognozda belirleyici olabileceği savı oluşturmaktadır.

COOMBS POZİTİFLİĞİ İLE SEYREDEN MALİGN HASTALIKLAR

OIHA ve buna ikincil saptanan Coombs pozitifliği solid tümörlerde de karşımıza çıkabilir. Literatürde anlamlı sayıda vaka bulunmakta olup steroid tedavisine dirençli anemisi olan hastalarda bile tümör rezeksiyonu sonrası kür sağlandığı görülmüştür. [10][11]Özellikle Kaposi sarkom ve renal hücreli kanserlerde diğer solid tümörlere oranla bu durum daha belirgindir.[11] Ayrıca farklı tümörlerde farklı tipte OIHA görülebilir. Örneğin; GİS, meme, akciğer ve renal hücreli kanserlerde sıcak tipte, karsinoid tümörlerde soğuk tip antikorlar izlenmektedir.[12]

COOMBS POZİTİFLİĞİ İLE SEYREDEN ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

Otoimmün hemolitik anemi romatolojik hastalıkların tanı kriterleri içerisinde yer almaya başlamış bir bulgudur. SLE 2019 tanı kriterlerinde otoimmün hemoliz 4(dört) puanla temsil edilmektedir. AFAS gibi lupus ilişkili diğer patolojilerde de DAT pozitifliği görülmektedir.[13] Skleroderma, RA, dermatomyozit ve Ailesel Akdeniz Ateşi gibi romatolojik hastalıklarda Coombs pozitifliğine rastlanmaktadır.

COOMBS POZİTİFLİĞİ İLE SEYREDEN ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR

Brusella, klinik özelliklerinin yanı sıra aglütinasyon yöntemleri ile tanı konulan enfeksiyöz bir patojendir. Standart tüp aglütinasyon sonucu negatif gelen ancak klinik bulguları brusellayı destekleyen hastalarda aglutine olamamış antikorların varlığını saptamak için Coombs kullanılır.[14]

Mycoplasma pnömonisi, enfeksiyöz mononükleosis ve sifilizde Coombs pozitifliği görülebilir.

COOMBS POZİTİFLİĞİ İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

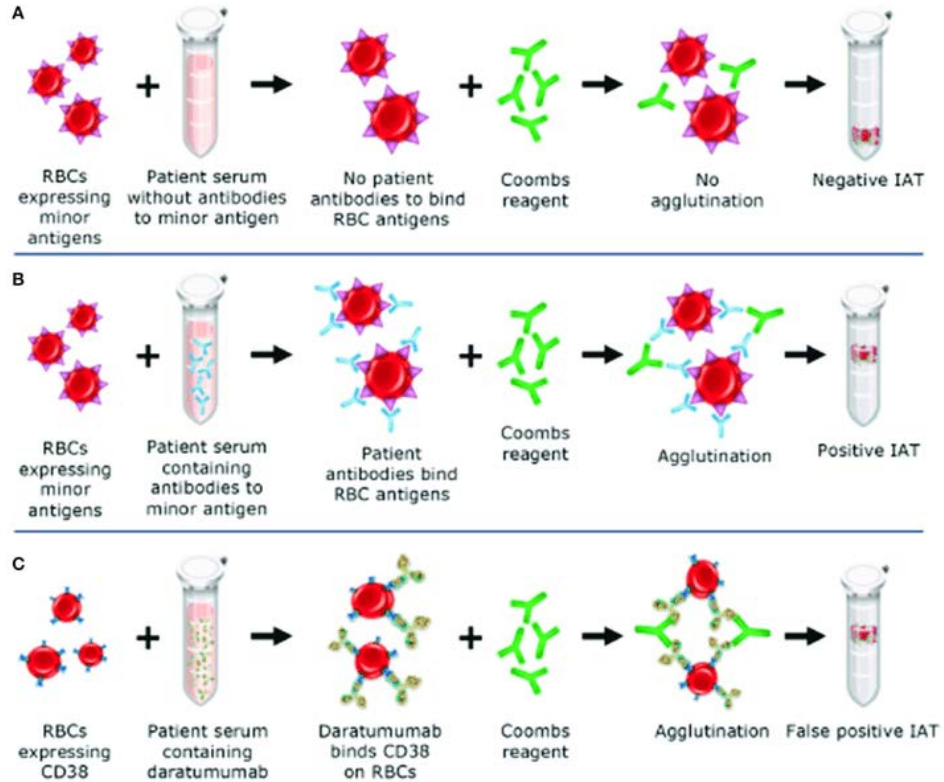
İlaçların Coombs testi pozitifliğine yol açması dört farklı mekanizma ile gerçekleşir:

- 1-İlaç adsorbsiyonu(penisilin tipi)
- 2-İmmün kompleks formasyon(izoniazid)
- 3-Otoantikor üretimi(alfa metildopa,daratumumab)
- 4-Nonspesifik protein adsorbsiyonu (sefalosporinler)[3]

Daratumumab:

Refrakter MM kullanılan Anti CD38 monoklonal antikorudur. CD38 transmembran glikoprotein olup,hücre adezyon ve sinyal iletiminde rol oynamaktadır. Özellikle enzimatik aktivitesiyle intrasellüler Ca mobilizasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Normalde prekürsör ve aktive T ve B hücrelerinde, myeloid hücrelerde, NK hücrelerde, eritrositlerde, trombositlerde ve plasma hücrelerinde düşük miktarda bulunmaktadır. Myelom hücrelerinde ekspresyonu arttığı için tedavide hedef moleküldür.[15]

MM hastalarında tranfüzyon öncesi testlerde daratumumuba bağlı yanlış pozitiflikler görülmektedir. (Figür-3) Bu durum hastanın tedavisinde gecikmelere ve sapmalara neden olabileceği için akılda tutulmalıdır.



Figür 3: Refrakter MM da kullanılan Anti CD38 monoklonal antikor daratumumaba bağlı yalancı İAT pozitifliği gösterilmiştir.

Tablo- 4 de Coombs pozitifliği yapan ilaçlar verilmiştir.

Asetaminofen	Dietilstilbesterol	Omeprazol
Alfa-interferon	Doksepin	Penisillin G
Aminopirin	Eritromisin	Fenasetin
p-aminosalisilik asid	Fenfluramin	Podofilotoksin
Amfoterisin B	5-florourasil	Probenesid
Ampisilin	Hidralazin	Prokainamid
Karbenisilin	Hidrokloratiazid	Kinidin
Karbimazol	İbuprofen	Kinin
Karboplatin	İnsulin	Ranitidin
Sefotaksim	İzoniazid	Rifampin
Sefotetan	Levodopa	Stibofen
Sefoksitin	Mefenamik asid	Streptomisin
Seftazidim	Melfalan	Sulfonilüre türevleri
Seftriakson	Mesantoin	Sulindak
Sefaloridin	Metadon	Suramin
Sefalotin	Metisilin	Teniposid
Klorambusil	Metotreksat	Tiazidler
Klorpropamid	Metildepo	Tiopental sodyum
Sisplatin	Nafsilin	Tioridazin
Diklofenak	Nalidiksik asid	Triamteren

COOMBS POZİTİFLİĞİ İLE SEYREDEN GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında anemi sık görülen bir bulgu olup, daha çok kronik kan kaybına bağlıdır. Hemolitik anemi nadir bir komplikasyondur. Coombs pozitifliği, sulfasalazinin yol açtığı oksidatif hasara bağlı olabileceği gibi otoimmün reaksiyona da bağlı olabilir. Ülseratif kolitte hemolitik anemi daha sık görülürken Crohn hastalığında daha nadirdir.[16]

COOMBS POZİTİFLİĞİ İLE SEYREDEN NEFROLOJİK HASTALIKLAR

Solid organ nakillerinde DAT pozitifliği %70'leri bulmaktadır.[17] Böbrek nakilli hastalarda; graft disfonksiyonu, yaş, konakçının komorbidleri, ACE inhibitörü kullanımı, infeksiyonlar, azatiyopürin gibi antiproliferatif ilaçlar immün hemolitik anemi etiyolojisinde düşünülmektedir. Verici lenfositlerinin alıcı eritrositlerine karşı oluşturduğu antikorların yol açtığı PLS de Coombs pozitifliğinin sebepleri arasında gösterilebilir. Ayrıca GVHD reaksiyonu minör ABO uyumsuzlukları nedeniyle hemolize sebep olmaktadır.[18][19][20][21]

F) GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015 -Aralık 2018 tarihleri arasında DEÜTF Hastanesi Kan Bankası'nda direkt ve/veya indirekt Coombs pozitifliği saptanmış ve İç Hastalıkları A.B.D nda takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi.

Çalışma için DEÜTF Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Verilerin kullanımı için Kan Bankası sorumlu hekiminden izin alındı.

Hastaların verileri geriye dönük Probel® sistemi üzerinden taranarak; yaş, cinsiyet, tanı anındaki hemogram ve biyokimya sonuçları, Coombs pozitifliklerinin dereceleri, indirekt Coombs tarama ve antikor tanımlamaları, seroloji, ANA, retikülosit, kan ürünü (eritrosit süspansiyonu) transfüzyon verileri, otoimmün hemolitik anemi gelişenlerde almış oldukları tedaviler ve sağ kalımları SPSS 23.0 programına kaydedildi.

Kan bankasında Coombs testleri (DAT ve İAT) aşağıda anlatıldığı şekilde çalışıldı.

Across jel ile monospesifik direkt coombs testi:

Kan bankasına gelen EDTA'lı kan örneği Across Liss ile dilüe edilip %1'lik kırmızı kan hücresi süspansiyonu hazırlanır.10 mikrolitre eritrosit süspansiyonu içine 1 ml Across LISS eklenerek 10 dakika 920 devirde santrifüj edilir. Santrifüj sonucu ile değerlendirilir.

Bu testin prensibi, kırmızı kan hücrelerindeki antijenlerin, reaktif, serum veya plazma örneklerinde var olan ilgili antikorlar ile bağlanması sonucu meydana gelen aglütinasyon reaksiyonlarının jel santrifüj ile gösterilmesine dayanmaktadır.

Across jel bütün mikrotüplerde tampon çözelti içerisinde filtre görevi yapan polimerize dextran mikro (jel) içerir. Dextranlar, spesifik antikorlar, anti-insan globülin veya bir tampon içeren bir reaktif ile karıştırılmıştır. Kartların santrifüjü sırasında, boyutlarına bağlı olarak, kırmızı kan hücresi aglütinasyonları jel yüzeyinde ve kolon boyunca toplanır. Aglütine olmayan kırmızı kan hücreleri alt kısmına çöker. Aşağıdaki tabloya göre derecelendirme yapılır.

Pozitif	4+	Aglütine hücreler kolonun üst kısmında ise.
	3+	Kolonun üst yarısında orta büyüklükte aglütinasyon görünüyorsa.
	2+	Kolon boyunca küçük veya orta büyüklükte aglütinasyon görünüyorsa.
	1+	Kolonda az miktarda ve küçük-boyutlu aglütinasyon görünüyorsa.
	+/-	Kolonun alt yarısında eser miktarda küçük boyutlu aglütinasyon görünüyorsa.
Negatif	-	Kırmızı kan hücrelerinin bandı kolonun tabanındaysa ve kolon boyunca aglütinasyon görünmüyorsa.
DP		Çift popülasyon (kolonun tabanında ve üst kısmında kırmızı kan hücrelerinden oluşmuş çift band)

Santrifüj edilen kartların hemen okunması tavsiye edilir [22][23].

Across jel ile İndirekt Coombs testi:

Kan bankasına gelen hasta numunesi serumu ile O kan grubu insan eritrositleri ile karıştırılarak yapılır.

Bu testin prensibi, kırmızı kan hücrelerindeki antijenlerin, serum veya plazma örneklerinde var olan ilgili reaktif antikorlar ile bağlanması sonucu meydana gelen aglütinasyon reaksiyonlarının jel santrifüj tekniği ile tespitine dayanır

Her bir vial %0,8'lik koruyucu içeren bir tampon çözelti içerisinde papainli veya papainsiz O kan grubu insan eritrositleri içerir. Kırmızı kan hücresi reaktifleri panelleri, çoğu kan grubu sistemlerinin en önemli antijenik determinantlarını gösterir. Bu kırmızı kan hücreleri antijenik konfigürasyon olarak farklıdır; sıkça ortaya çıkan ve klinik olarak önemli olan antikorların tespitine yardımcı olmak için seçilmişlerdir [1].

Sonuçların yorumlanması:

Kırmızı Kan Hücresi Reaktifi	Örnek Kırmızı Kan Hücreleri (otokontrol)	Yorum
0	0	Allo-ve otoantikorların yokluğu
+	0	Alloantikorların varlığı
0	+	Otoantikorların varlığı
+	+	Otoantikorların varlığı veya otoantikorlar + alloantikorlar

+ = pozitif
0 = negatif



G) İSTATİSTİK

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sağ kalım için Kaplan-Meier testi kullanıldı.



H) BULGULAR

Çalışmaya Coombs pozitifliği olan ve iç hastalıklarında takip edilen 485 hasta dahil edildi. Olguların sağ kalım verileri Şubat 2019 tarihinde güncellendi.

Olguların 244'ü kadın (%50,3), 241'i (49,7) erkekti. Kadın/Erkek oranı 1/1 olarak bulundu. Ortalama yaş 60,85 (19-94), medyan yaş 64±16,99 idi. Medyan 48 aylık (± 28,24 ay) izlem süresi sonunda hastaların 278'i (%57,3) hayatta iken, 207'si (%42,7) kaybedilmişti. Tüm hastalar için medyan sağkalım 30±16,74 ay (1-58) olarak tespit edildi. Tüm hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri beyaz küre sayısı (WBC), lenfosit sayısı, hemoglobin (Hb), trombosit sayısı (PLT), Ortalama eritrosit volümü (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri, alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, indirekt bilirubin değerleri tablo 5'da özetlendi.

Tablo 5: Coombs pozitifliği olan olguların tanı anındaki demografik verileri

	N=485	%	Ortalama	Ortalama (Min-Max)	Ortanca ± S.S
K/E	244/241 (1/1)	50,3/49,7			
Yaş			60,85	19-94	64 ± 16,99
WBC (10 ³ /µL)			13,74	0,2- 372,1	6,80 ± 31,90
Lenfosit (10 ³ /µL)			5,58	0,10- 286,6	1,40 ± 22,54
PLT (10 ³ /µL)			194,11	3 – 853	174,00 ± 148,51
Hemoglobin (g/dl)			9,02	2,8-15,4	8,80 ± 2,14
MCV (fL)			86,34	8,3-137	86,50 ± 13,00
RDW (%)			18,55	12,6-48,3	17,50 ± 4,33
AST (mg/dl)			40,88	4-862	24,00 ± 73,26
ALT (mg/dl)			35,4	3-1230	17 ± 78,05
LDH (U/L)			399	46-10573	245,50 ± 719,54
Total Bilirubin (mg/dl)			1,92	0,27-62,06	0,89 ± 4,45
İnd Bilirubin (mg/dl)			1,18	0,05-22,73	0,67 ± 1,99

Tüm hasta gruplarında medyan Hb:8,8 ± 2,14 g/dl, LDH 245,5 ± 719,54 U/L, İndirekt bil.0,67 ± 1,99 mg/dl idi. Hemoliz olmayan grubun laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde medyan Hg 8,9 ± 2,14 g/dl, LDH 246 ± 719 U/L, indirekt bil. 0,56 ± 1,99 mg/dl olup LDH yükseklikleri ve Hg düşüklüğü hemoliz ile ilişkilendirilmeyerek eşlik eden hastalıklarına bağlandı.OIHA grubunun laboratuvar verileri de tablo:6 verildi.

Tablo 6: Otoimmün hemolitik anemi tanısı olan olguların demografik verileri

	N=37	%	Ortalama	Ortalama (Min-Max)	Ortanca ± S.S
K/E	20/17	54.1/45.9			
Yaş			56	19-78	62± 15
WBC (10 ³ /µL)			9,71	3,6-27	8,4± 5,11
Lenfosit (10 ³ /µL)			2,43	0,40-6,7	2,25±1,29
PLT (10 ³ /µL)			312,4	22-706	295±152
Hemoglobin (g/dl)			10,73	5,7-14,8	11±2,53
MCV(FL)			89,48	65,9-120,8	89,2±12,69
RDW (%)			16,98	12,7-26,4	16,1±3,51
AST (mg/dl)			25,4	10-54	22±9,54
ALT(mg/dl)			34,91	9-330	22±52,82
LDH (U/L)			221,7	151-1361	275±269,83
Total Bilirubin (mg/dl)			1,98	0,42-7,39	1,471±1,58
İnd Bilirubin (mg/dl)			1,52	0,24-5,10	1,15±1,27

Hastalar etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde hem DAT + İAT pozitif grupta hem DAT pozitif İAT negatif grupta hematolojik hastalıkların başı çektiği görüldü.

Tablo 7: Coombs pozitifliklerinin ana başlıklar altında etiyolojik dağılımı

Etiyoloji	DAT(+) VE İAT(+) N	DAT(+) VE İAT (-) N	DAT(-) VE İAT (+) N	Toplam N
HEMATOLOJİK H.	63	136	44	243
SOLİD TÜMÖRLER	2	37	34	73
ROMATOLOJİK H.	8	36	7	51
NEFROLOJİK H.	1	2	1	4
GASTROENTEROLOJİK H.	2	12	9	23
ENFEKSİYONLAR	1	1	0	2
İLAÇ İLİŞKİLİ	0	1	0	1
DİĞER VE TANIMLANAMAMIS	4	50	34	88
Toplam	81	275	129	485

Tablo 8: Coombs pozitif olguların etiyolojiye göre dağılımı

Etiyoloji	DAT+ VE İAT+ N	DAT+ VE İAT - N	DAT - VE İAT + N	Toplam N
SOLİD TÜMÖRLER	2	37	34	73
MDS	13	24	12	49
OİHA+ EVANS	21	17	3	41
KLL	14	17	3	34
NONHODGKIN LENFOMA	4	19	1	24
PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİ	2	21	11	34
SLE	4	21	3	28

SİROZ	2	8	5	15
DİĞER ENFEKSİYONLAR	0	7	5	12
RA	3	6	1	10
AML	2	6	2	10
KAPAK REPLASMANI	1	4	4	9
HODGKİN LENFOMA	0	6	1	7
ALL	0	5	2	7
COLD AGGLUTİNİN H.	0	4	0	4
KMPH	1	8	3	12
KMML	1	2	1	4
ORGAN NAKLİ	0	4	0	4
OTOİMMÜN HEPATİT	0	4	0	4
KML	1	1	1	3
İNFLAMATUAR BAĞIRSAK H.	0	0	3	3
ORAK HUCRELİ ANEMİ H.	0	0	3	3
ALFA TALASEMİ	1	0	1	2
TALASEMİ TASIYICI	1	1	0	2
AFİBRİNOJENEMİ	1	0	1	2
DERMATOMYOZİT	0	1	1	2
OSLER-WEBER-RENDU	0	0	2	2
FMF	0	2	0	2
SPONDİLOARTROPATİ	0	1	1	2
DEV H. ARTERİT	0	2	0	2
CASTELMAN	0	1	0	1
WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİ	0	0	1	1

ITP	0	1	0	1
APLASTİK A.	1	0	0	1
TALASEMI MAJOR	0	0	1	1
SİSTEMİK MASTOSİTOZ	0	0	1	1
TMA	1	2	0	3
RH UYUSMAZLIĞI	0	1	0	1
HEREDİTER SFEROSİTOZ	0	1	0	1
AFAS	0	0	1	1
GRANÜLOMATOZ ANJİTİS	0	1	0	1
KR.GLOMERULONEFRİT	1	1	0	1
G6PDH	0	1	0	1
TBC	0	1	0	1
BEHCET H.	0	1	0	1
RETROPERİTONEAL FİBRÖSİS	0	1	0	1
IGA NEFROPATİSİ	0	0	1	1
GAVE	0	0	1	1
AL AMİLOİDOZ	1	0	0	1
FEOKROMASİTOMA	0	0	1	1
LEİSHMANİA	0	1	0	1
TAKAYASU A.	0	1	0	1
KİSTİK FİBRÖSİS	0	1	0	1
RETİNAL VEN TROMBOZ	0	1	0	1
İLAÇ (VEMURAFENİB)	0	1	0	1
TANIMLANAMAMIS	3	31	15	50
Total	81	275	129	485

Tedavi olarak;

Yukarıda belirtilen OİHA tanılı 32 hasta başlangıç tedavisi olarak steroid almış, 3 tanesi steroid +İVİG ile takip edilmiş ve 1 hasta ise steroid+ İVİG izleminde splenektomi ile tedavi edilmiştir. 1 olgu tanı konulmasından kısa süre sonra vefat etmiştir. Olguların 10 tanesinin yukarıda tanımlanan tedavilere de dirençli olduğu görülmüş; 5 olguya rituksimab verilmiş ,1 olguda splenektomi uygulanmış ve 4 olguya rituksimab tedavisi sonrası splenektomi yapılmıştır.

Tablo 9: Otoimmün hemolitik anemi olan olguların Coombs pozitiflik derecesi;

Coombs pozitiflik derecesi	OİHA(37)
+	5
++	14
+++	17
++++	1

Coombs pozitifliğinin malignite ilişkisi;

Coombs pozitif olgularda izlemde görülen hastalıklar geriye dönük değerlendirildi. 7 hastanın Coombs pozitifliği saptandıktan yaklaşık 1 yıl içinde malignite tanısı aldığı görüldü. Bu hastaların 2 tanesi primeri bilinmeyen kanser tanısı almışken, 1 hastanın glomus karotikum, 1 hastanın meme kanseri, 2 hastanın akciğer kanseri,1 hastanın mide kanseri olduğu görüldü.

D)TARTIŞMA

Direkt ve indirekt Coombs testleri hematoloji alanında, transfüzyon tıbbında veya organ transplantasyon alanında kullanılır. Otoimmün hemolitik anemilerinin değerlendirilmesinde Coombs testi, klinik bulguları destekleyicidir. Bizim çalışmamızda hastaların %7,6 sının etiyojisinde OIHA bulunmaktadır.

Coombs testinin tanısal katkısının yanı sıra, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlarla tanıyı güçleştirdiği durumların varlığı da göz önüne alınmalıdır. Örneğin MM olan birçok hasta normokrom normositer anemi ile karşımıza çıktığı için, tanı konulduğunda Coombs testi yapıp olası hemoliz açısından laboratuvar ve klinik korelasyonu yapılmalıdır. [24] Ancak MM tanılı hastalarda Ig seviyeleriyle orantılı yanlış pozitiflikler de görülebilmektedir.[25] Çalışmamızda 34 adet MM hastası bulunmakta olup literatürdeki bu bilgiyi desteklemektedir. Yanlış negatiflikler içinse; Bajpayee ve arkadaşlarının tanımladığı IgA pozitif hemolitik anemisi olan vakada olduğu gibi, hemolizi olup Coombs negatifliği görülen vakaların varlığı unutulmamalıdır.[26]

MDS de belirgin hemoliz olmaksızın allo- ve otoantikorların sebep olduğu Coombs pozitifliği görülmektedir. Novaretti ve arkadaşlarının 29 MDS hasta ile geriye dönük yaptığı çalışmada hastaların % 58.6'sında alloantikorlar, %34.4'ünde otoantikorlar görülmüştür.[27] Bizim çalışmamızda allo-otoantikor ayrımı yapılmamakla birlikte; hastalarımızın 49 unda (yaklaşık %10) MDS varlığı izlenmekte olup 34 (%70) hastada hemoliz parametreleri negatiftir.

Dünyada farklı etnik kökenlere sahip KLL hastalarında yapılan farklı çalışmalarda oranları değişmekle birlikte, KLL hastalarında Coombs pozitifliği görece sık bir bulgudur ve prognostik önemi tartışılmaktadır. S.A.Abbas ve arkadaşlarının çalışmasında % 23.3, A. Quinquenel ve ark. çalışmasında %14.8 Coombs pozitifliği izlenmiştir. Çalışmamızda ise bu oran % 7 olarak hesaplanmıştır.[28][29]

Diğer etiyojiler değerlendirildiğinde, solid tümörler çalışmamızda görülme sıklığında ilk sırada yer alırken; özellikle hematolojik malignitelerin de eklenmesi ile malign etiyojilerin hasta grubumuzun yarısını oluşturduğu görülmektedir. Literatürde, Coombs pozitifliğine sebep olan anemilerin paraneoplastik olarak ortaya çıkmasının yanı sıra, Coombs pozitifliği olan hastalarda kanser gelişimi riskinin Coombs negatif hastalara göre artmış olduğunu gösteren yayınlar mevcut olup, Coombs pozitif olan hastaların negatif olanlara oranla izlemde 2.4 kat kanser geliştirme riskine sahip olduğu hesaplanmıştır.[10] Bizim

çalışmamızda mevcut solid tümör tanılı 66 hastaya ek olarak 7 hastanın izlemde solid tümör tanısı aldığı görülmüştür. Sayının az olması ve çalışmamızda Coombs negatif hastaların dışlanması nedeni ile Coombs pozitifliklerinin maligniteler için uyarıcı bir sinyal olup olmadığına ilişkin yorum yapmak mümkün değildir. Coombs pozitifliği ile maligniteler arasındaki ilişkilerin gösterilmesi için olgu sayısı yüksek, ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Günümüzde malignitelerin tedavisinde hedefe yönelik güncel ajanların ve antikor tedavilerinin kullanımı gittikçe artmaktadır. Bu tedaviler yalancı Coombs pozitifliklerine yol açmakta, bu nedenle transfüzyonlarda veya hastanın klinik hemolizinin değerlendirilmesinde güçlükler yaratabilmektedir. Örneğin ipilimumab, nivolumab, daratumumab gibi güncel ilaçların Coombs pozitifliği yaptığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da vemurafenib kullanımı olan bir olgu saptanmıştır. Özellikle Coombs pozitifliği olan malignite hastalarda bu ilaçların kullanımının sorgulanması gerekmektedir.[30]

Coombs pozitifliğine sebep olan romatolojik hastalıklar içerisinde SLE ve RA öne çıkmaktadır. Skare ve ark. yaptığı çalışmada SLE hastalarının içerisinde DAT pozitifliği %12,8 olup hastaların yarısında hemoliz olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda SLE hastalarının oranı %5.7 olarak hesaplanmış olup 3 hastada hemoliz varlığı saptanmıştır.[31] Literatürde OİHA ile prezente olan RA olguları vardır.[32] Çalışmamızda 10 RA tanılı olgu mevcuttur.

Ayrıca Coombs pozitifliği saptanmış olgular içerisinde etiyolojinin tanımlanamadığı olguların bulunması da akılda tutulması gereken bir diğer durumdur.[33] Çalışmamızda da 50 olguda Coombs pozitifliğine sebep olan etiyoloji bulunamamıştır. Ancak bu hastaların kayıtları incelendiğinde; dış merkezden sadece Coombs testi için yönlendirilme veya primer başvurunun Hematoloji B.D olmaması nedeniyle klinik ve laboratuvar incelemelerinin bu bağlamda yapılmadığı dikkat çekmiştir. Bu çalışmamız için kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu çalışma ile öyküdeki eksikliklerin hastaların laboratuvar verilerinin değerlendirilmesinde güçlük yarattığı görülmüştür.

Sonuç olarak;

Coombs pozitifliği OİHA için yüksek öngörü değerli bir test olsa da başlıca solid tümörler, MDS, romatolojik hastalıklar gibi birçok durumda da pozitif çıkabileceği unutulmamalıdır. Coombs pozitifliği değerlendirilirken hastanın kliniği ile korelasyon kurulması, ilaç kullanımı, gebelik, transfüzyon gibi durumların hassasiyetle sorgulanması ve detaylı notlarla takibi mutlak gerekli olup bu şekilde sadece Coombs pozitifliğine yönelik hatalı tedavi yaklaşımının önüne geçilmiş olacaktır.



G) REFERANSLAR

- [1] J. D. Roback, B. J. Grossman, T. Harris, and C. D. Hillyer, “Technical manual. 17th,” *Bethesda Am. Assoc. Blood Banks*, pp. 875–876, 2011.
- [2] V. Parker and C. A. Tormey, “The direct antiglobulin test: Indications, interpretation, and pitfalls,” *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 141, no. 2, pp. 305–310, 2017, doi: 10.5858/arpa.2015-0444-RS.
- [3] R. M. Leger, “Test and Immune-Mediated T H E D I R E C T A N T I G L O B U L I N,” *AABB Tech. Man.*, 2011.
- [4] Türk hematoloji derneği, “Ulusal tedavi kilavuzu 2011,” 2011, [Online]. Available: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-ii-cocuklarda-demir-eksikligi-anemisi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>.
- [5] P. Valent and K. Lechner, “Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: A clinical review,” *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 120, no. 5–6, pp. 136–151, 2008, doi: 10.1007/s00508-008-0945-1.
- [6] J. Serradilla *et al.*, “P3.54,” *Transplantation*, vol. 103, no. 6, p. S135, 2019, doi: 10.1097/01.tp.0000576240.25942.31.
- [7] S. Berentsen, “How I manage patients with cold agglutinin disease,” *Br. J. Haematol.*, vol. 181, no. 3, pp. 320–330, 2018, doi: 10.1111/bjh.15109.
- [8] A. Timurağaoğlu, A. Duman, G. Öngüt, O. Saka, and I. Karadoğan, “The significance of autoantibodies in non-Hodgkin’s lymphoma,” *Leuk. Lymphoma*, vol. 40, no. 1–2, pp. 119–122, 2001, doi: 10.3109/10428190009054888.
- [9] F. Ricci *et al.*, “Should a positive direct antiglobulin test be considered a prognostic predictor in chronic lymphocytic leukemia?,” *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.*, vol. 13, no. 4, pp. 441–446, 2013, doi: 10.1016/j.clml.2013.02.024.
- [10] Y. Rottenberg, V. Yahalom, E. Shinar, M. Barchana, B. Adler, and O. Paltiel, “Blood donors with positive direct antiglobulin tests are at increased risk for cancer,” *Transfusion*, vol. 49, no. 5, pp. 838–842, May 2009, doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02054.x.
- [11] J. Puthenparambil, K. Lechner, and G. Kornek, “Autoimmune hemolytic anemia as a

- paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature,” *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 122, no. 7–8, pp. 229–236, 2010, doi: 10.1007/s00508-010-1319-z.
- [12] K. V. E. Anem and E. P. O. K. Kilavuzu, “T Ü R K H E M A T O L O J İ D E R N E Ğ İ - H E M A T O L O J İ D E D E S T E K T E D A V İ L E R İ ve İ N F E K S İ Y O N L A R K U R S U T Ü R K H E M A T O L O J İ D E R N E Ğ İ - H E M A T O L O J İ D E D E S T E K T E D A V İ L E R İ ve İ N F E K S İ Y O N L A R K U R S U,” pp. 77–81.
- [13] A. Fanouriakis *et al.*, “2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 78, no. 6, pp. 736–745, 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
- [14] F. M. Almajid, “Lymphocyte activation test for diagnosis of seronegative Brucellosis in humans,” *Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 54, no. 4, pp. 775–781, Oct. 2011, doi: 10.4103/0377-4929.91499.
- [15] R. Subramaniyan, R. Satheshkumar, and K. R. Pereira, “Role of daratumumab in transfusion medicine: a must know entity,” *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, vol. 39, no. 4, pp. 375–378, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.bjhh.2017.07.002.
- [16] K. Plikat, G. Rogler, and J. Scho, “Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in Crohn ’ s disease,” pp. 661–666.
- [17] R. Achkar, A. K. Chiba, J. P. Zampieri-Filho, J. O. M. Pestana, and J. O. Bordin, “Hemolytic anemia after kidney transplantation: a prospective analysis,” *Transfusion*, vol. 51, no. 11, pp. 2495–2499, Nov. 2011, doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03192.x.
- [18] Y. Vanrenterghem, “Anaemia after renal transplantation,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 19, no. suppl_5, pp. v54–v58, Aug. 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh1057.
- [19] L. D. Petz, “Immune hemolysis associated with transplantation,” *Semin. Hematol.*, vol. 42, no. 3, pp. 145–155, Jul. 2005, doi: 10.1053/j.seminhematol.2005.05.017.
- [20] K. Y. Ahmed, G. Nunn, D. M. Brazier, G. W. G. Bird, and R. R. Crockett, “Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor’s lymphocytes after renal transplantation,” *Transplantation*, vol. 43, no. 1, pp. 163–164, 1987, doi: 10.1097/00007890-198701000-00035.
- [21] “Red cell antibodies arising from solid organ transplants - Ramsey - 1991 - Transfusion

- Wiley Online Library.” <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1537-2995.1991.31191096190.x> (accessed Feb. 16, 2020).
- [22] “Mollison’s Blood Transfusion in Clinical Medicine | Wiley Online Books.” <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470986868> (accessed Feb. 17, 2020).
- [23] P. Phillips *et al.*, “An explanation and the clinical significance of the failure of microcolumn tests to detect weak ABO and other antibodies,” *Transfus. Med.*, vol. 7, no. 1, pp. 47–53, Mar. 1997, doi: 10.1046/j.1365-3148.1997.d01-79.x.
- [24] R. Kashyap, A. Singh, and P. Kumar, “Prevalence of autoimmune hemolytic anemia in multiple myeloma: A prospective study,” *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.*, vol. 12, no. 2, pp. e319–e322, Jun. 2016, doi: 10.1111/ajco.12230.
- [25] B. I. Dalal, S. Y. Collins, K. Burnie, and R. M. Barr, “Positive Direct Antiglobulin Tests in Myeloma Patients: Occurrence, Characterization, and Significance,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 96, no. 4, pp. 496–499, Oct. 1991, doi: 10.1093/ajcp/96.4.496.
- [26] A. Bajpayee, A. Dubey, A. Verma, and R. K. Chaudhary, “A report of a rare case of autoimmune haemolytic anaemia in a patient with Hodgkin’s disease in whom routine serology was negative,” *Blood Transfus.*, vol. 12, no. SUPPL.1, 2014, doi: 10.2450/2013.0292-12.
- [27] M. C. Z. Novaretti, C. R. Sopenete, E. R. P. Velloso, M. F. C. Rosa, P. E. Dorlhiac-Llacer, and D. A. F. Chamone, “Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome,” *Acta Haematol.*, vol. 105, no. 1, pp. 1–6, 2001, doi: 10.1159/000046525.
- [28] S. A. Abbas, R. Zeeshan, S. Sultan, and S. M. Irfan, “Direct coombs test positivity in B-chronic lymphoid leukemia: A marker of advanced clinical disease,” *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 16, no. 14, pp. 6007–6010, 2015, doi: 10.7314/APJCP.2015.16.14.6007.
- [29] A. Quinquenel *et al.*, “Old DAT and new data: Positive direct antiglobulin test identifies a subgroup with poor outcome among chronic lymphocytic leukemia stage A patients,” *Am. J. Hematol.*, vol. 90, no. 1, pp. E5–E8, Jan. 2015, doi: 10.1002/ajh.23861.
- [30] R. K. Leaf *et al.*, “Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia

associated with immune checkpoint inhibitors,” *Am. J. Hematol.*, vol. 94, no. 5, pp. 563–574, May 2019, doi: 10.1002/ajh.25448.

- [31] T. Skare, L. Picelli, T. A. G. dos Santos, and R. Nisihara, “Direct antiglobulin (Coombs) test in systemic lupus erythematosus patients,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 36, no. 9, pp. 2141–2144, Sep. 2017, doi: 10.1007/s10067-017-3778-3.
- [32] E. García Cruz, J. Guerrero González, J. G. Rosado, and A. Mendoza Noguez, “Medicina Interna de México Volumen 27, núm. 2, marzo-abril,” 2011.
- [33] A. V. Hoffbrand, D. R. Higgs, D. M. (David M. Keeling, and A. B. Mehta, *Postgraduate haematology*. .

