

# Kan Şekeriyle Uyumsuz Düşük HbA1c Ölçümü: Evans Sendromu

## *Low HbA1c Measurement Inconsistent with Blood Sugar: Evans Syndrome*

Berrak Güven<sup>1</sup> 

Ferhan Adıbelli<sup>1</sup> 

Taner Bayraktaroğlu<sup>2</sup> 

Birsen Sahip Yesiralioglu<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup> Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Zonguldak, Türkiye

<sup>3</sup> Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji, Zonguldak, Türkiye

Received / Başvuru Tarihi: 01.01.2024

Accepted / Kabul Tarihi: 27.05.2025

### ÖZET

**Amaç:** Otoimmün hemolitik anemi ile karakterize nadir bir durum olan Evans sendromlu bir hastada Hemoglobin A1c (HbA1c) testindeki etkileşimi göstermeyi amaçladık.

**Olgu:** Biyokimyasal inceleme için laboratuvarımıza başvuran bir hastanın HPLC ile analiz edilen HbA1c değeri tespit sınırının (%3) altında ölçüldü. HbA1c sonucu hastanın önceki kan şekerleri ile uyuşmadığından, interferans düşünülerek farklı bir metotla analiz tekrarlandı. İmmüntürbidimetrik metotla ölçülen HbA1c düzeyi de tespit sınırının (%4) altında bulundu. Hastanın dosya incelemesi derinleştirildiğinde otoimmün hemolitik anemi ile karakterize Evans sendromuna sahip olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Otoimmün hemolitik anemisi olan hastalarda metottan bağımsız olarak HbA1c analizlerinde yanlış düşük sonuçlar görülebileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** HbA1c, HPLC, Evans sendromu

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to demonstrate the interference in Hemoglobin A1c (HbA1c) testing in a patient diagnosed with Evans syndrome, a rare condition characterized by autoimmune hemolytic anemia.

**Yazışma adresi:** Berrak Güven

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Zonguldak, Türkiye  
e-posta: berrak\_guven@hotmail.com

**Etik onay:** Olgu sunumu için etik kurul onayı gerekmemiştir.

**Case:** A patient who presented to our laboratory for biochemical evaluation was found to have an HbA1c level below the detection limit (<3%) when measured by high-performance liquid chromatography (HPLC). Since the HbA1c result was inconsistent with the patient's previous blood glucose levels, an alternative method was employed to rule out potential analytical interference. The HbA1c level measured by the immunoturbidimetric method was also below the detection limit (<4%). A detailed review of the patient's clinical file revealed a diagnosis of Evans syndrome, characterized by autoimmune hemolytic anemia.

**Result:** It should be noted that in patients with autoimmune hemolytic anemia, falsely low HbA1c results may occur regardless of the analytical method used.

**Keywords:** HbA1c, HPLC, Evans syndrome

## GİRİŞ

Hemoglobin A1c (HbA1c), glukozun hemoglobin A'nın beta zincirine bağlanmasıyla oluşan bir glikasyon ürünüdür (1). Hastaların son 2-3 aydaki ortalama kan şekeri seviyelerini belirlemek için yaygın olarak kullanılır. Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre, HbA1c'nin % 6.5 üzerinde olması Diabetes Mellitus (DM) tanısı için kabul edilen bir kriterdir (2). Kan glikoz düzeyleri yalnızca sınırlı bilgi sağlarken, HbA1c ölçümleri uzun vadeli glisemik kontrolün bir göstergesi olarak tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve komplikasyon riskinin öngörülmesinde daha fazla avantaj sunmaktadır (3,4).

Hemoglobin A1c analiz yöntemleri moleküler yüke dayalı yöntemler ve yapıya dayalı yöntemler olmak üzere 2 kategoriye ayrılır. Moleküler yüke dayalı yöntemler, katyon değişimli-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve elektroforez analizini içerir. İmmün ölçüm, boronat afinite kromatografisi ve kütle spektrometrisi analizleri ise HbA1c'nin yapısına dayalı yöntemlerdir. HbA1c'nin değerlendirilmesinde HPLC yöntemi referans yöntem olarak kabul edilmektedir (5).

Bu olgu sunumunda, nadir bir hematolojik sendrom olan Evans Sendromunun HbA1c sonuçları üzerindeki etkisi tartışılmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Onsekiz yaşında kadın hasta, DM ön tanısı ile Endokrinoloji polikliniğinden istenen HbA1c testi için laboratuvarımıza yönlendirildi.

Analiz için K<sub>2</sub>-EDTA'lı tüpe (Vacuette, greiner bio one, Avusturya) alınan venöz tam kan örneği kullanıldı. HPLC yöntemi kullanan Lifotronic H9 (Lifotronik Tech. Co. Lmt., Shenzhen, China) cihazı ile yapılan analizde HbA1c değeri <%3 olarak ölçüldü (Şekil 1-Kromatogram). Cihazın ölçüm aralığı %3 - %18 olup, hasta sonucu bu sınırların altındaydı. Açlık kan şekeri 125 mg/dL olan hastada, bu sonuç klinik olarak anlamlı bulunmadı. Metot kaynaklı bir interferans olabileceği düşünülerek, analiz Roche Cobas 6000 cihazı ile immünötürbidimetrik yöntemle tekrarlandı. İmmünötürbidimetrik metot için ölçüm aralığı %4 -%14 idi. Bu yöntemle de HbA1c değeri ölçüm aralığının (<%4) altında hesaplandı.

Hastanın düşük HbA1c'nin nedenini bulmak için epikriz incelendiğinde, nadir bir otoimmün hemolitik anemi olan *Evans sendromu* tanısına sahip olduğu görüldü. Hastanın aynı gün incelenen tüm testlerinin sonuçları tablo 1'de sunuldu. Hematolojik bulgularına göre hastanın makrositik normokrom anemisi ve trombositopenisi bulunmaktaydı. Hastanın tanı kodları geriye dönük olarak incelendiğinde, son dört yıldır *İdiyopatik trombositopenik purpura* (ITP) tanısıyla Çocuk Hematoloji tarafından takip edildiği, son 6 aydır sabah ve akşam 2 kez 16 mg prednol tedavisi gördüğü ve hastanın planlanan splenomegali ameliyatı öncesi kullanması gereken steroid şemsiyesi prosedüründe doz ayarlaması için Endokrinoloji bölümüne gönderildiği anlaşıldı.

Bu hastanın HbA1c sonucu laboratuvar tarafından <% 3 olarak raporlandı.

Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.



Şekil 1. Hastanın HPLC HbA1c kromatogramı  
Figure 1. HPLC HbA1c chromatogram of the patient

Tablo 1. Hastanın aynı gün istenen biyokimyasal ve hematolojik test sonuçları-

Table 1. The patient's biochemical and hematological test results requested on the same day

	Sonuç	Normal Değer
Lökosit	9,39 $10^3 /\mu\text{L}$	4,01-9,75 $10^3 /\mu\text{L}$
Nötrofil	7.78 $10^3 /\mu\text{L}$	1.92-6.44 $10^3 /\mu\text{L}$
Platelet	<b>86 <math>10^3 /\mu\text{L}</math></b>	151 - 387 $10^3 /\mu\text{L}$
Eritrosit	<b>2,95 <math>10^6 /\mu\text{L}</math></b>	3,83 - 5,3 $10^6 /\mu\text{L}$
Hemoglobin	<b>9,3 g/dL</b>	12 - 15,4 g/dL
MCV	<b>103,1 fL</b>	75 - 98,3 fL
MCH	31,5 pg	23,2 - 33,2 pg
MCHC	<b>30,6 g/dL</b>	31,3 - 34,8 g/dL
Üre	25 mg/dl	17-43 mg/dl
Kreatinin	0,6 mg/dl	0,5 - 1 mg/dl
ALT	10 U/L	0 - 35 U/L
AST	22 U/L	0-35 U/L
Sodyum	139 mmol/L	136-146 mmol/L
Potasyum	4 mmol/L	3,5-5,1 mmol/L
Kalsiyum	8,7 mg/dl	8,8-10,6 mg/dl

MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu

## TARTIŞMA

Otoimmün hemolitik anemiler düşük insidanslı olan bir hastalık grubudur (6,7). Otoantikörler nedeniyle ekstrasvasküler (dalak ve karaciğer) veya nadir olarak intravasküler bölgede eritrositlerin artmış yıkımı ile karakterizedir. Bu antikörler primer veya

enfeksiyon, solid tümörler, lenfoproliferatik hastalıklar, transplantasyon ve çeşitli ilaç kullanımı gibi durumlar nedeniyle sekonder olabilir (8). Evans sendromu, otoantikörlerin eritrositlerin yanısıra, trombosit ve lökositlere saldırdığı, iki veya daha fazla sitopeni ile birlikte görülen nadir bir otoimmün durumdur. Bu sendromda genellikle otoimmün

hemolitik anemi ve immün trombositopeni (ITP) görülürken, immün nötropeni de eşlik edebilir ama tanı için gerekli değildir. Genellikle bu sendrom ITP veya otoimmün hemolitik anemili tüm hastaların %5'inden azında teşhis edilir (9).

Otoimmün hemolitik anemilerde glukokortikoid grubu ilaçlar, özellikle prednisolon türevi tedavide ilk seçenektir (10). Glukokortikoidler enzim indüksiyonu ile glukoneojenez artırırken, insülin direnci oluşmasına neden olur. Böylece steroid kaynaklı hiperglisemi ve/veya diyabet gelişimine katkıda bulunur [11]. Bu vakada da prednisolon kullanıldığı süre boyunca hastanın açlık kan şekeri testinin 100-126 mg/dl arasında değiştiği görülmektedir.

HbA1c, glisemik kontrolün değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir biyokimyasal belirteçtir. HbA1c testinin ölçüm doğruluğu yalnızca kullanılan analitik yöntemlere değil, aynı zamanda bireyin hematolojik ve metabolik durumuna bağlıdır. HbA1c düzeylerini etkileyen analitik olmayan faktörler 4 ana başlıkta sınıflandırılabilir: Eritropoezi etkileyen durumlar (B12 vitamini ve folik asit eksikliği), hemoglobinopatiler ve hemoglobin varyantları, glikasyon sürecine etki eden metabolik ve çevresel faktörler, ve eritrosit yıkımını hızlandıran hemolitik durumlar ve bazı ilaçlar (12,13). Hemolitik anemiler genellikle normokrom normositer anemi oluştururlar. Bu hastada oluşan anemi ise makrositer karakterdedir. Ancak otoimmün hemolitik anemilerde ortalama corpusküler volüm (MCV) periferik kanda olgun eritrositlerden daha büyük olan retikülositlerin ve genç eritrositlerin oranının arttığını yansıttığı düşünüldükçe yüksek düzeyde seyredebilir.

## KAYNAKLAR

1. Higgins PJ, Bunn HF. Kinetic analysis of the nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem.* 1981;256:5204-8.
2. American Diabetes Association; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care* 1 January 2021; 44 (Supplement-1): S15-S33.

Eritrosit yıkımı nedeniyle hızlı eritropoetik sürece sahip olan Evans sendromlu hastalarda bu beklenmeyen bir durum değildir (14). Hastanın MCV artışına neden olacak B12 vitamini veya folik asit kan düzeylerinin klinisyen tarafından değerlendirilmediği, ancak hastanın zaten bu vitamin takviyelerini kullandığı hasta dosyasından görüldü.

HbA1c analizinin yorumlanmasında laboratuvar uzmanlarının hastanın klinik durumu hakkında bilgi sahibi olmaları hayati önem taşır. Evans sendromu gibi eritrosit yıkımının arttığı durumlarda glikasyon süresi kısaltıldığı için HbA1c değeri, kullanılan yöntemden bağımsız olarak düşük saptanabilir. Bu durum özellikle steroid tedavisi alan otoimmün hemolitik anemi hastalarında glisemik kontrolün izlenmesi açısından kritik olabilir. Bu gibi olgularda HbA1c'nin güvenilirliği sınırlı olduğundan, plazma glukozu veya serum fruktozamin düzeyleri gibi alternatif parametrelerin kullanılması konusunda klinisyene öneride bulunulabilir.

## Yazarların Katkıları

Fikir/kavram: Berrak Güven, Tasarım: Berrak Güven, Denetleme/ danışmanlık: Taner Bayraktaroğlu, Birsen Sahip Yesirlioğlu, Veri toplama ve/veya işleme: Ferhan Adıbelli, Berrak Güven, Analiz ve/veya yorum: Berrak Güven, Kaynak taraması: Berrak Güven.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

## Finansal Destek

Hiçbir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

6. Maquet J, Lafaurie M, Walter O, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, et al. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol* 2021;96:291–3.
7. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing incidence and prevalence of acquired hemolytic anemias in Denmark, 1980–2016. *Clin Epidemiol* 2020;12:497.
8. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(6):585-597
9. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andrès E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114(15):3167-72
10. Jain AB, Lai V. Medication-Induced Hyperglycemia and Diabetes Mellitus: A Review of Current Literature and Practical Management Strategies. *Diabetes Ther*. 2024;15(9):2001-2025.
11. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(9):540–57.
12. Gallagher EJ, Bloomgarden ZT, Le Roith D. Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. *Journal of Diabetes*. 2009;1:9–17
13. Bakhtiari S, Timbrell NE, D’Almeida SM. Abnormally Low HbA<sub>1c</sub> Caused by Hemolytic Anemia, a Case Report and Literature Review. *Br J Biomed Sci*. 2025;81:13898.
14. Yang S, Li X, Hui Z. Evans syndrome suggests disease progression in lung adenocarcinoma *Respir Med Case Rep*. 2024;50:102055.