

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**Otoimmün Hemolitik Anemilerin Steroid Ve Steroid Dışı**  
**Tedavilere Yanıtının Değerlendirilmesi**

**Dr. Tural Pashayev**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2018**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**Otoimmün Hemolitik Anemilerin Steroid Ve Steroid Dışı**  
**Tedavilere Yanıtının Değerlendirilmesi**

**Dr. Tural Pashayev**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof.Dr. Salih Aksu**

**ANKARA**

**2018**

## TEŞEKKÜR

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan sevgili annem, babam ve kardeşime en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazımı süreci boyunca hep yanımda olan eşim Nigar Afandiyeva'ya minnettarlığımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren tez danışmanlarım Prof. Dr. Salih Aksu'ya ve saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan başta Hematoloji Bilim Dalındaki bütün değerli öğretim üyelerimize teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm Hematoloji bilim Dalı hemşireleri, teknisyenleri ve diğer yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Dr. Tural Pashayev

## ÖZET

**Pashayev T. Otoimmün Hemolitik Anemilerin Steroid Ve Steroid Dışı Tedavilere Yanıtının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi. Ankara, 2018.**

**Giriş ve Amaç:** Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır. OİHA soğuk ve sıcak tiplere ayrılır. Etiyolojisine göre idiyopatik ve sekonder olarak sınıflandırılır. Tedavisinde steroidler ilk tercih ilaçlardır. Yanıtsız ve ya sonradan nüks gelişen vakalarda alternatif ajanlar ve ya splenektomi kullanılıyor.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışma olarak 2010 - 2017 yılları arasında tüm nedenlere bağlı direkt Coombs testi pozitif olan Otoimmün hemolitik anemili hastalar dahil edildi. Araştırmaya dahil edilme kriterleri 18 ve üzeri yaş, otoimmün hemolitik anemi tanısı kesinleşen (direkt Coombs testi + olan ), steroid tedavisi alan, steroide yanıtsız olup sekonder ilaç kullanan, ve tedavi amaçlı splenektomi olan hastalar olarak değerlendirildi. Steroide ve diğer tedavilere tam yanıt (CR) tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde Hb > 12 gr/dl, hemoliz markerlerinin normalleşmesi, kısmi yanıt ise Hb 10-12 gr/dl, hemoliz markerlerinin normalleşmesi olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Araştırma popülasyonu sıcak tip OİHA olan 68 hasta (%95,8) ve soğuk tip OİHA olan 3 hasta (%4,2) olmak üzere 71 hastadan oluştu. Hastaların %42,3' ü erkek olup ortalama yaş 52,7±17,1 yılı. Hastaların %35,2'sinde (n:25) steroid tedavisine yanıt gözlenmedi. Steroide yanıt vermeyen hastalarda yanıt verenlere kıyasla sekonder etiyoloji oranı daha yüksek saptandı (%68 karşı %19,6; p<0,001). Primer OİHA'da steroid tedavisine yanıt oranı %82,2 olup, sekonder OİHA'da %34,6 olarak saptanmıştır (p<0,001). Tüm popülasyonda relaps oranı %18,3 (n:13) olarak saptandı. Steroid tedavisine yanıt vermeyen relapsa giren hastaların tamamında splenektomi sonrası yanıt gözlendi. Steroid tedavisine yanıt olup relapsa giren hastaların ise %88,9'unda splenektomi sonrası yanıt gözlendi. Steroid tedaviye yanıt vermeyen hastaların %41,7'si Rituximab, %25'i MMF, %16,7'si siklosporin, %8,3'ü siklofosamid ve %8,3'ü İVİG tedavisi aldı. Sonuç olarak; OİHA'da steroid tedavisinde etiyoloji dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Yanıt oranının artmasında

immünosupresan tedavide etiyoloji ve OİHA tipi ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte splenektomi yapılan olgular daha stabil seyreder. Prospektif ve büyük örneklemlerle çalışmalarla tedavi yanıtını öngörebilecek belirteçlerin saptanması önem arz edebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün Hemolitik Anemiler, Steroid, Splenektomi

## ABSTRACT

**Pashayev T. Evaluation of the response of Autoimmune Hemolytic Anemia to steroid and non-steroidal therapies, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine Department. Ankara 2018**

**Intraduction and Purpose:** Autoimmun hemolytic anemia , as a result of patient produce antibodies against its own erythrocytes and anemia is a disease characterized by the breakdown of erythrocytes. OİHA is divided into cold and hot types. It is classified as idiopathic and secondary according to its etiology. Steroids are the first-choice drugs to treat. Alternating agents or splenectomy are used in cases with unresponsive or recurrence.

**Patients and Methods:** This study is a retrospective cohort study included patients with autoimmune hemolytic anemia with positive Coombs test positive for all causes between 2010 and 2017. Criteria for inclusion in the study were those aged 18 and over, who were diagnosed with OİHA ( with direct Coombs test + ), received steroid therapy, were not responding to steroids, were on secondary medications and were treated with splenectomy. Complete response to steroid and other treatments (CR) was defined as normalization of Hb>12 g/dl , hemolysis markers , and partial response Hb 10-12 g/dl , normalitazion of hemolysis markers within 3 months treatment.

**Results:** The study population consisted of 68 patients (95.8%) with hot type OİHA and 3 patients (4.2%) with cold type OİHA. 42.3% of the patients were male and the mean age was  $52.7 \pm 17.1$  years. 35.2% (n: 25) of the patients did not respond to steroid treatment. Secondary etiology rate was higher in patients who did not respond to steroid compared to responders (68% versus 19.6%;  $p < 0.001$ ). The rate of response to steroid treatment in the primary OİHA is 82.2% and it is 34.6% in secondary OİHA ( $p < 0.001$ ). The relapse rate in the whole population was 18.3% (n: 13). All patients who had relapse not responding to steroid treatment showed a response after splenectomy. Responding to steroid treatment, 88.9% of patients with relapse responded after splenectomy. 41.7% of patients who did not respond to steroid treatment received Rituximab, 25% MMF, 16.7% cyclosporine, 8.3%

cyclophosphamide and 8.3% IVIG. As a result; It should be evaluated by considering the etiology in steroid treatment in OIHA. Immunosuppressive therapy may be associated with etiology and type of OIHA in the response rate. However, cases with splenectomy are more stable. It may be important to determine the predictors that can predict the treatment response with prospective and large sample studies.

**Keywords:** Autoimmune hemolytic anemia , steroid, splenectomy



# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Otoimmün Hemolitik Anemi.....	2
2.1.1. Tanı .....	3
2.1.2. Prevelans.....	3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez .....	3
2.1.3.1. Sıcak Etkili Antikorlar .....	5
2.1.3.2. Soğuk Etkili Antikorlar.....	6
2.1.4. Klinik Ve Laboratuvar Bulguları.....	6
2.1.5. Sınıflandırılması.....	8
2.1.5.1. Sıcak-Tipi Otoimmün Hemolitik Anemiler .....	8
2.1.5.1.1. İdiyopatik Sıcak OİHA .....	10
2.1.5.1.2. Evans Sendromu .....	11
2.1.5.1.3. Otoimmün Hastalıklarla İlişkili Sıcak OİHA .....	11
2.1.5.1.4. Lenfoproliferatif Hastalıklar .....	12
2.1.5.1.5. İlaç ilişkili sıcak OİHA .....	12
2.1.5.1.6. Karsinom İlişkili Sıcak OİHA .....	12
2.1.5.1.7. Viral Enfeksiyonlar.....	13

2.1.5.2. Soğuk-Tip Otoimmün Hemolitik Anemi .....	13
2.1.5.2.1. İdiyopatik Soğuk Hemaglutinin Hastalığı.....	14
2.1.5.2.2. Enfeksiyonlar .....	15
2.1.6. Ayrıcı Tanı.....	16
2.2. Tedavi.....	16
2.2.1. Sıcak-Tipi Otoimmün Hemolitik Anemiler.....	16
2.2.2. Soğuk-tip otoimmün hemolitik anemi .....	19
2.3. Prognoz.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1. Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü .....	21
3.2. İstatiksel Analiz.....	21
3.3. Etik Kurul.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA .....	31
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	38
7. SONUÇ.....	39
KAYNAKLAR .....	40
EKLER.....	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

DAT	Direkt Antiglobulin Testi
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Epstein-Barr Virüsü
HT	Hipertansiyon
IAT	İndirekt Antiglobulin Testi
IFN-a	İnterferon-A
ITP	İmmün Trombositopeni
İVİG	İntravenöz İmmünglobülin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LPD	Lenfoproliferatif Hastalık
NHL	Nonhodgkin Lenfoma
OİHA	Otoimmün Hemolitik Anemi
SAH	Soğuk Aglütinin Hastalığı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
SVO	Serebrovasküler Olay

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sıcak otoimmün hemolitik anemi. ....	10
Şekil 2.2. Soğuk hemaglutininin hastalığı.....	15
Şekil 4.1. Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ikincil tedavi verilen ajanların dağılım .....	26
Şekil 4.2. OİHA tipine göre tedaviye yanıt dağılımı .....	29
Şekil 4.3. OİHA etiyojisine göre tedaviye yanıt dağılımı.....	30

## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. İmmün hemolitik aneminin sınıflandırılması .....	8
Tablo 2.2. Soğuk aglütinin sendromlarında soğuk antikorların serolojik karakteristikleri .....	13
Tablo 4.1. Temel demografik bulgular .....	23
Tablo 4.2. Tanı öncesi klinik öykü ve tedavi .....	24
Tablo 4.3. Tanı anı laboratuvar bulguları.....	25
Tablo 4.4. İmmünoşpresan tedavi sonrası laboratuvar bulguları .....	28

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), eritrositin yüzeyindeki antikorun kompleman veya kompleks olmadan algılayan pozitif bir Coombs testi veya direkt antiglobulin testi (DAT) ile karakterizedir. Çoğu vakada, patojenler, oto-reaktif B lenfositlerin, T-lenfosit kontrolünün azaltılmış olduğu bir immün sisteminin bozukluğunu içerir<sup>1</sup>.

OİHA primer ve sekonder nedenlere bağlı olabilir. Sekonder OİHA genellikle hematolojik malignansiler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, ilaçlara bağlı olarak görülür. Sıcak ve soğuk olmakla 2 alt tipi mevcut. Yaygın olarak sıcak tip görülür ve %50'si idiopatiktir. Soğuk tip OİHA daha fazla sekonder nedenlere bağlı gelişir. Sıcak tip daha fazla eritrosit yüzeyindeki İgG tipi antikorlara bağlı, soğuk tip ise kompleman aracılıklı ve İgM tipinde görülür<sup>1</sup>.

Tedavide ilk olarak steroidler kullanılır. Steroidlere yanıt genellikle çok iyidir. Steroid tedavisi sonrası 3 haftalık ve 3 aylık yanıt değerlendirmeye bakılır. Eğer primer ve ya sekonder yanıtızsızlık var ise diğer immunsupresif ajanlar, Rituximab veya Plazmaferez seçenek olarak düşünülebilir<sup>2</sup>. Splenektomi diğer tedavilere yanıt alınmayan vakalarda yapılabilir. Rituximab öncesine göre splenektomi sıklığında azalma mevcut olmakla birlikte, ilaçlara refrakter hastalarda yapılabilir<sup>3,4</sup>.

Bu çalışmada otoimmün hemolitik anemilerin tedavisindeki yanıt oranları, ilkin tedaviye primer ve sekonder yanıtızsızlık ve bu zaman kullanılan ajanlara olan yanıt oranlarına bakılması ve literatüre katkı dışında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji BD verisi oluşturulması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Otoimmün Hemolitik Anemi

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır<sup>5</sup>.

Hemolitik aneminin otoimmün olabilmesi için o hastanın kanında direkt aglutinasyon ya da direkt antiglobulin testleri ile gösterilen ve hastanın eritrositlerine yapışabilen bir antikorun saptanması gereklidir. Böyle bir antikor ile reaksiyona giren eritrositlerin ömürleri kısalmış ve aktif hemoliz meydana gelir. Normalde organizma kendi antijenlerine karşı antikor yapmaz. Bazı patolojik durumlarda bu durum değişebilir ve organizmada kendi eritrositlerine karşı antikorlar meydana gelir. Bu antikorların bir kısmı yalnız 37 °C'nin altındaki düşük sıcaklıkta ancak eritrositlere yapışabilirler. Bunlar soğuk antikorlar (cold antibody) diye adlandırılır. Soğuk aglutininler IgM yapısındadırlar, 25-32 °C'de reaksiyon verirler. Diğer grupta ise sıcakta reaksiyon veren antikorlar bulunup bunlar eritrosit antijenlerine karşı oluşan antikorlardır (warm antibody). Bu antikorlar açık bir neden bulunmadan oluşabildikleri gibi (idiyopatik, primer), kronik lenfositik lösemi, malign lenfoma, kanserler gibi hastalıkların seyri sırasında meydana gelebilirler<sup>6</sup>.

Otoimmün hemolitik anemi hastalarında hemoliz genellikle dalakta olur. Dalak pulpasında muhtemelen otoaglutininler ve eritrosit birikimi bulunur. Antikorla örtülmüş eritrositler dalağın RES'de önce tutulur, retikuloendotelial hücre yüzeyleri ile eritrosit membranı arasındaki etkileşme eritrositin yapısının değişmesine sebep olur. Bunlar da dalakta birikir ve hemolize uğrarlar. Otoimmün hemolitik anemiler için tek neden yoktur. Hastalarda genetik olarak antikor yapımına eğilim, virüs, ilaçların etkisi ile eritrosit antijenleri oluşması ve sonucunda antikor yapımı, eksternal antijenlere karşı otoantikor yapımı sonucu hemoliz gerçekleşebilir<sup>5,6</sup>.

### **2.1.1. Tanı**

Hastalar genellikle anemi, nadiren de ikter etyolojisi araştırılırken saptanır. Semptomlar genellikle sinsidir, şiddetli olgularda akut görülebilir. OİHA altta yatan hastalığı gölgeleyebilir. Fizik muayene normal olabilir. Şiddetli anemide orta derecede splenomegali, ateş, solukluk, sarılık, hepatomegali, hiperpne, taşikardi, angina ve kalp yetersizliği oluşabilir. Hastaların öyküsünde oto-antikör yapabilen diğer hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar vb, ilaç kullanımı, yakınmaların soğukta ortaya çıkması, daha önceki kan transfüzyonları ve doğum hikayesi sorgulanır<sup>5-7</sup>.

### **2.1.2. Prevelans**

Otoimmün hemolitik anemi eritrositlere karşı gelişen antikorlar nedeniyle oluşan, hemolizle karakterize ender görülen hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da her 100000 kişide 1-3 vakalık insidans bildirilmektedir. Türkiyede insidansı net bilinmemektedir. Yaşla insidansı artmaktadır. Toplam vakaların % 70'i 40 yaş ve üstü popülasyonda görülmektedir. 60-70 yaş aralığında insidans zirve yapmakta olup kadınlarda erkeklerden 1,5 kat daha fazla görülür. Ciddi prognoz ve mortaliteye sahip olup mortalite hızı yıllık ortalama % 11 civarındadır<sup>4</sup>.

### **2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez**

Sıcak antikorlara bağlı oluşan OİHA'lere çeşitli faktörler neden olabilir. Olguların çoğu idiyopatik olarak ortaya çıkar. Bunun dışında, özellikle çocukluk çağında viral enfeksiyonlar, erişkinde sistemik lupus eritematozis gibi bağ dokusu hastalıkları, immün yetmezlik ile seyreden hastalıklar, immün sistemin malign hastalıkları (Hodgkin-dışı lenfoma, kronik lenfositik lösemi vb), daha önce yapılan allojeneik kan transfüzyonu ya da kök hücre transplantasyonu etiyojide suçlanmaktadır. Çok sayıda ilacın OİHA'ye neden olduğuyla ilgili yayınlar bulunmaktadır<sup>5,6</sup>.



OİHA'lerde hemoliz eritrositlerin üzerindeki immünoprotein tipine bağlı olmak kaydıyla immünolojik mekanizmalarla gerçekleşir. Bir hedef haline gelen eritrositler immün sistemde yıkımı gerçekleştirme kapasitesine sahip fagositik ya da diğer sitotoksik hücrelere bir immünoprotein aracılığı ile yapışarak reaksiyon başlamasına yolaçar. IgG molekülü eritrosit yüzeyindeki antijene ve sitotoksik hücre üzerindeki Fc reseptörüne bağlanabilir. Monositler, granülositler ve sitotoksik lenfositler gibi hücrelerde üç tip reseptör (FcRI, FcRII ve FcRIII) bulunur. Bu reseptörler IgG molekülünün Fc bölgesine reseptörün özelliğine ve IgG molekülünün alt tipine göre değişen afinitelerle bağlanır<sup>7,8</sup>.

Kompleman antikor ile birleştğinde kompleman sisteminin üçüncü ve dördüncü ögeleri eritrosit membranı üzerindeki değişik bölgelere kovalent bağlanma gösterir ve aynı zamanda sitotoksik hücreler üzerindeki dört kompleman reseptöründen bir veya daha fazla bağlanır. Özellikle IgG-FcR bağlanmasının başlattığı immün sistemdeki bu etkileşim fagositoz ile sonuçlanabilmektedir. Fagositozun başlaması için fagositik hücre membranı üzerinde yeteri kadar reaksiyon gelişmiş olması gerekir. İmmunolojik etkileşim sonrası ortaya çıkan fagositoz hedef hücreyi yani eritrositi tamamen yutabildiği gibi bazen eritrositin kısmi yıkımı/ sindirimi gerçekleşebilir ki bu durum eritrosit yüzey-hacim oranının azalmasına dolayısıyla sferosit oluşumuna neden olur<sup>7,8</sup>.

Eritrositlerin kompleman ile doğrudan yıkımı için eritrositin yüzeyine yeteri kadar komplemanın yerleşmesi gerekir. IgM tipi antikorlar kompleman aktivasyonu sürecini başlatmada tek bir antikor yeterli olduğundan daha etkilidir. Öte yandan bu süreci başlatmak için iki IgG molekülüne ihtiyaç vardır. Bu nedenle IgG antikorlarına bağlı gelişen OİHA'lerde eritrositlerin kompleman tarafından direkt yıkımı nadir görülür.<sup>9</sup>

En sık görülen OİHA tipi vücut ısısında antijenlerle reaksiyona girebilmesinden dolayı "sıcak antikor" olarak tanımlanan IgG antikorlarının neden olduğu hemolitik anemidir. Tüm OİHA'lerin %80'i bu tiptir. Sıcak antikorlar her zaman poliklonaldır. Otoantikorların oluşumunda T-hücrelerinde fonksiyon değişikliğinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı hastalarda otoantikor oluşumu ve şiddetlenmesi mikrobik bir enfeksiyona yanıt olarak ortaya çıkar. Bunun yanında

transfüzyona ya da transplantasyona bir reaksiyon olarak otoantikör oluşumu görülebilir<sup>10</sup>. Eritrosit otoantijenlerine karşı gelişen antikörler genellikle görülen tek immün disfonksiyon olup OİHA ‘idiopatik’ olarak sınıflandırılır. Ancak immün sistemin diğer bozukluklarıyla birlikte de OİHA gelişebilir. Bunlar arasında özellikle çocuklarda çeşitli kalıtsal immün sistem bozukluklarında görülen otoantikörler (örneğin otoimmün lenfoproliferatif sendrom), HIV enfeksiyonu veya enfeksiyöz mononükleozis gibi immün sistemin viral ajan ile uyarılması ve immün sistem malignansileri sonucu gelişen OİHA’ler sayılabilir<sup>11</sup>.

Kronik lenfositik lösemide (KLL) ve Nonhodgkin Lenfoma (NHL) hastalarda OİHA sıklığı sırasıyla %11 ve %3 olarak bildirilmiştir. KLL’de OİHA’dan klonal hücreler sorumlu değildir; lösemnin neden olduğu immün disregülasyon OİHA’ye neden olmaktadır. Önemli bir oranda ise fludarabin, kladribin ve pentostatin gibi pürin analogları ile tedavi edilmiş KLL hastasında OİHA görülmüştür<sup>11</sup>.

### **2.1.3.1. Sıcak Etkili Antikörler**

Sıcak-etkili antikörler çoğunlukla in vitro 37°C’de aktifir; Bunlar poliklonal ve IgG antikörlerinin çoğunlukta olduğu gruptur. Çoğu durumda, sıcak-tip OİHA’da hastanın serumunda tespit edilen antikör, rutin bir grup panelinde tüm hücrelerle pan-reaksiyona girer. Antikörün özgülüğü belirlendiğinde, Rh kan grubu kompleksinde çoğunlukla bulunur ve %10-15’i anti-e, anti-d veya anti-i için spesifite gösterir. Yüksek frekanslı antijenlere karşı diğer nadir spesifik antikörler arasında anti-Wr, anti-U ve anti-En sayılabilir. DAT tarafından eritrosit yüzeyi üzerinde tespit edilen en sık görülen kalıplar şunlardır: Sadece IgG, IgG ve kompleman. Antikörler 37°C’de indirekt antiglobulin testi (IAT) ile hastaların yaklaşık %50-60’ın da tespit edilebilirken; Ajan, eritrosit hücre zarı papain veya başka bir proteolitik enzim ile modifiye edildiğinde vakaların %90’ından fazlasında tespit edilir. Hem ılık hem de soğuk tipte antikörlerin bulunduğu ‘karışık tip’ OHA alt tipi, hem litik olma eğilimindedir hem de intravasküler bileşen ile daha şiddetli hemoliz yapabilme eğilimindedir. Bu grup sıklıkla sistemik lupus eritematosus (SLE) veya lenfoproliferatif hastalık (LPD) ile ilişkilidir.

### 2.1.3.2. Soğuk Etkili Antikorlar

Soğuk etkili antikorlar çoğunlukla IgM olup, soğukta (4 °C) en aktif antijene bağlanır. Soğuk antikorlar in vitro olarak hem aglütinini hem de lizisleri etkilemektedir; İki işlevin farklı termal aralıkları olabilir. Antikorum klinik önemi, soğuk antikor titresi ile ilgili değildir, ancak tamamen kendi aktivitesinin termal aralığına ve antikorum 37 °C’de veya bu 37 °C’de depolanan hücrelere nasıl bağladığına bağlıdır, 4 °C’de I (oto) antijene karşı aktif IgM antikorları normal bir bulgu olabilir ve geniş bir termal aktivite aralığına sahip olmakla birlikte, 32 °C’nin üzerinde bir klinik rahatsızlık vermezler. İdiyopatik soğuk hemaglütininin hastalığı ve mukozal sıvılarda LPD ile ilişkili soğuk antikorlar monoklonal (IgM κ) iken, viral enfeksiyonlarla bağlantılı soğuk antikorlar poliklonaldır. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili enfeksiyon ve bazı LPD vakalarında anti-i özgüllüğü bulunabilmesine rağmen, IgM antikorları esas olarak I antijeni için özgüllüğe sahiptir. Soğuk aglütinin sendromunda genellikle anti-i özgüllüğü görülür. Bununla birlikte bazen anti-I, nadiren anti-Pr, anti-P, anti-M veya anti-N için özgüllüğü vardır ve hatta anti-A veya anti-B’yi soğuk reaksiyona sokarlar. Soğuk OİHA, paroksizmal soğuk hemoglobinüri alt tipindeki antikorlar IgG olup antijene 20 °C’nin altında bağlanırlar. Sıcaklık tamamlayıcının mevcudiyetinde 37 °C’ye yükseltildiğinde, lizis oluşur. Bu iki fazlı reaksiyon Donath-Landsteiner reaksiyonunun temelini oluşturur.

### 2.1.4. Klinik Ve Laboratuvar Bulguları

Klinik olarak aşağıdaki bulguların varlığında OİHA’dan şüphelenilir<sup>12</sup>:

- Anemiye ait bulgular (solukluk, sarılık, takipne, taşikardi v.b.)
- Splenomegali: idiyopatik veya sekonder şeklinde olabilir. Özellikle yaşlı bir hastada masif splenomegali ve lenfadenopati varsa lenfoproliferatif hastalıklar düşünülür.

- Soğukla karşılaşınca oluşan akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikularis.

OİHA tanısı için iki kriter olmalıdır. Bunlar hemolizin klinik veya laboratuvar kanıtı ve otoantikörlerin serolojik kanıtıdır.

**Rutin laboratuvar tetkikler:** Hemolizin değerlendirilmesindeki ana testler tam kan sayımı, periferik yayma, bilirubin, laktat dehidrogenaz (özellikle izoenzim I), haptoglobilin, hemoglobinüri veya hemosiderinüridir. Hemolizin genel işaretleri hemoglobin ve hemotokritin azalması, serum LDH ve indirek bilirubinde artma ve de yeterli hematopoetik rezervle birlikte polikromazi ve retikülositozudur. Haptoglobilin tipik olarak azalmıştır. Akut faz reaktanı olduğu için ardaşık olarak düzeyine bakılmalıdır. İntravasküler hemolizde hemoglobinemi, hemoglobinüri, hemosiderinüri, methemalbünemide artış ve haptoglobilin de azalma mevcuttur. OİHA de hemoliz intravasküler ya da ekstravasküler olabilir. İntravasküler hemoliz tipik olarak agresif ve hızlıdır. Ekstravasküler hemoliz ise daha ılımlıdır<sup>13</sup>.

**Serolojik araştırmalar:** Bu amaçla DAT testi yapılır.

Direkt antiglobulin testi (DAT, direkt coombs testi): hasta eritrositlerinin üzerine reaktan bir serum eklenir. Reaktan içinde insan IgG'sine, kompleman komponentlerine veya her ikisine karşı geliştirilmiş antikörler vardır. Bu serum ile muamele edilen hasta eritrositlerinde çökme (aglutinasyon) olup olmadığı gözlenir. Eritrositlerin yüzeyinde IgG veya kompleman olması durumunda eklenen antikörler eritrositlerin aglutine olmasına yol açar. Bu durum pozitif DAT testi olarak değerlendirilir. Soğuk aglutinin hastalığında hasta eritrositleri üzerinde sadece kompleman bulunur; IgG bulunmaz<sup>14</sup>.

Antikörler vücut ısısında (ılık antikörler) veya daha düşük ısılarda (soğuk antikörler) aktif olabilirler. Bu durumda ılık antikörlerle oluşan hemolizler klinikte her zaman değişik derecede sorunlara neden olurken soğuk antikörlerle oluşanlar ancak düşük ısılarda sorun yaratırlar. Antikörlerin antijenlerine afinitesi farklı olabilir. Bu durumda antikör varlığı her zaman hemoliz olacağını işaret etmez (her

Coombs pozitifliği hemoliz oluşturmaz). Aynı şekilde hemolizin şiddeti de hastadan hastaya farklı olabilir<sup>5-6</sup>.

### 2.1.5. Sınıflandırılması

Otoimmün hemolitik anemi hastanın kendi eritrositlerine karşı patolojik antikor üretimi ve antikor aracılıklı eritrosit tüketimini içerir. Sınıflandırılmasında en kolay yol otoantikorların karakteristik sıcaklık aktivitesine göre sınıflandırmaktır (Tablo 2.1). Soğukta aktifleşen otoantikorların tipik olarak vücut ısısında aktiviteleri azdır. Otoantikorların eritrositlere karşı afinitesi sıcaklık 0 °C'ye doğru düşükçe artmaktadır. Aksine sıcakta aktifleşen otoantikorlar 37 °C'de artmış bir afiniteye sahiptir. Soğukta aktifleşen otoantikorlar genellikle IgM tipinde ve kompleman bağlar. Eritrositlerin intravasküler alanda hızlı bir şekilde yıkımına yol açmakta veya eritrositlerin karaciğer aracılıklı klerensi olmaktadır. Aksine sıcakta aktifleşen otoantikorlar IgG tipindedir. Primer olarak eritrositlerin dalakta yıkımına yol açmaktadır<sup>13</sup>.

Tablo 2.1. İmmün hemolitik aneminin sınıflandırılması

Antijen tipi	Antikor	Hastalık	İlişkili durumlar
Otoimmün	Sıcak antikor	Primer	İdiyopatik
		Sekonder	Otoimmün hastalıklar (ITP, SLE, Romatoid artrit)
			Lenfoproliferatif hastalıklar
	Enfeksiyonlar (EBV)		
	Soğuk antikor	Soğuk hemaglutininin hastalığı (-CHAD)	Overyan kistler
		Soğuk antikor sendromu	Over kanseri ve diğer bazı kanserler
Donald-Landsteiner antikor		İlaçlar	
		Paroksizmal soğuk hemoglobini (PSH)	Enfeksiyonlar (M. Pnömoni), lenfoproliferatif hastalıklar.
			Post viral, sifiliz.

#### 2.1.5.1. Sıcak-Tipi Otoimmün Hemolitik Anemiler

Sıcak tip AIHA, tüm yaş gruplarını etkiler ve OHA vakalarının % 70'ini oluşturur. Hemoliz, reaktif poliklonal B hücreleri tarafından üretilen yüksek afiniteli IgG antikorlarından kaynaklanır. Olguların % 50-70'inde altta yatan veya

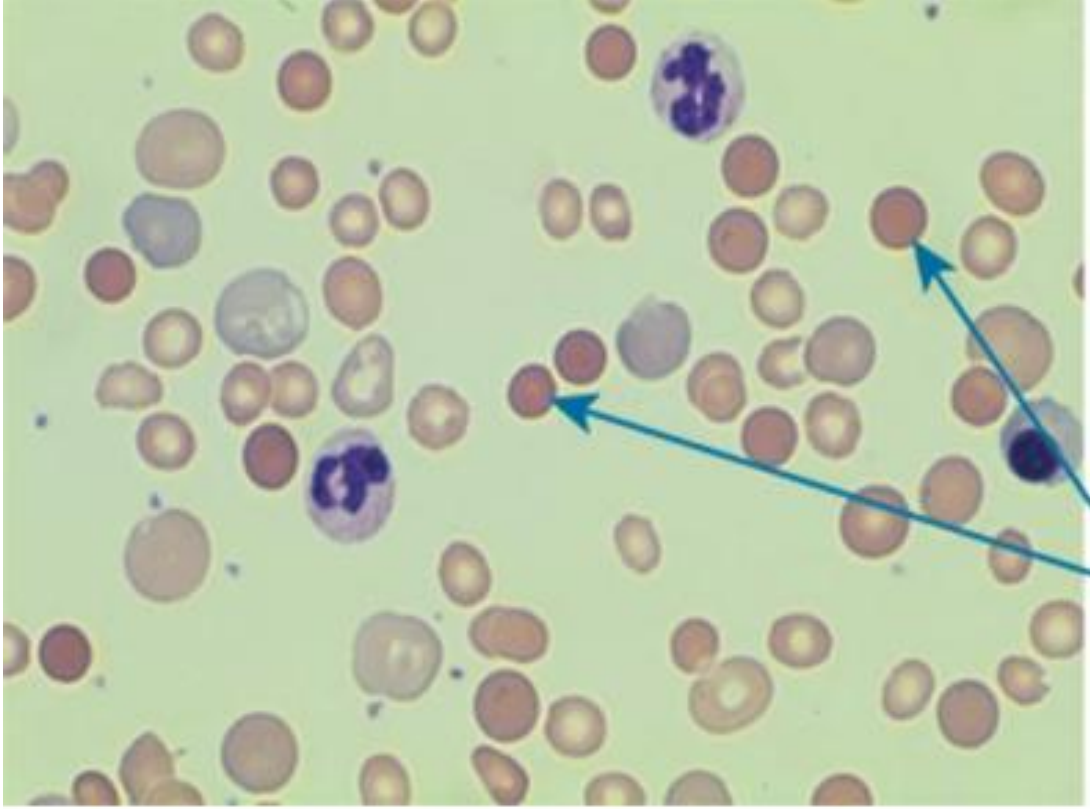
bunlarla ilişkili bir bozukluk belirlenebilir. Hem idiyopatik hem de sekonder OHA kadın hastalarda daha fazla görülür<sup>16</sup>.

Prezantasyon değişkendir ve anemi gelişme hızına, kemik iliğinin kompanse etme kapasitesine ve ilişkili herhangi bir hastalığın etkisine bağlıdır. Genellikle anemi belirtileri kademeli bir şekilde fark edilir ya da başkaları tarafından solgunluk ve hafif solukluk şeklinde görülür. Bazen başlangıç akutur. Hızla gelişen anemiyle ve yaşlı hastalarda kalp yetmezliği şeklinde başlayabilir<sup>16</sup>.

Nadiren ciddi hızlı bir hemoliz olabilir, bu da hayatı tehdit eden anemiye neden olabilir. Ekstravasküler hemoliz sonucunda, konjuge olmayan serum bilirubin ve üriner ürobilinojenin ılımlı bir artışı oluşur. İntravasküler hemoliz meydana geldiğinde, hastalar hemoglobinüri ve hemosiderinüri nedeniyle çok koyu idrar ile başvururlar. Daha belirgin sarılık (bilirubin>90 µmol/L), safra taşı taşları veya safra çamuru nedeniyle karaciğer hastalığının veya safra yolu tıkanıklığının eşlik ettiği tablolar görülebilir. Hafif splenomegali sıktır, nadiren kosta kenarının 2-3 cm altındadır<sup>17</sup>.

Belirgin splenomegali altta yatan bir LPD olasılığını düşündürebilir. Belirgin retikülositozlu anemi mevcut olup periferik kan yayması, polikromazi, sferositler (Şekil 2.1), dolaşımdaki çekirdekli eritrositler ve bazı durumlarda eritrositaglütinasyonu ile karakterizedir. Nadiren, pozitif bir DAT ile ilişkili retikülositopeni olabilir. Eritrosit lizisinden dolayı laktat dehidrogenaz (LDH) 'da bir artış vardır, ancak diğer karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer veya safra yolları hastalıkları ile ilişkili patoloji olmadığı sürece normaldir<sup>17</sup>.

DAT, yalnızca IgG ile (çoğunlukla IgG1 ve IgG3 alt sınıfı) veya IgG ve kompleman (daha çok SLE'de görülen son model) ile pozitifdir. Serideki otoantikör Rh sisteminde spesifiklik gösterebilir (Ör. Otoanti-e). Ancak çoğu durumda tüm eritrositlerle pan-reaktifdir. Otoantikör 37°C'de tepki verir. Çok nadir durumlarda, eritrosit yüzeyi üzerinde kalan antikör miktarının, konvansiyonel DAT ile tespit edilmesi yeterlidir<sup>18</sup>.



Şekil 2.1. Sıcak otoimmün hemolitik anemi. Periferik yayma sferositozis (oklar), polikromositoz ve çekirdekli bir eritrosit göstermektedir (x40).

#### 2.1.5.1.1. İdiyopatik Sıcak OİHA

Altta yatan bir sebebi olmayan veya başka bir hastalık ile ilişkilendirilememiş idiyopatik sıcak OİHA, DAT-pozitif hemolitik anemi hastalarının yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır. Her yaşta meydana gelebilmekle beraber pik insidans bebeklik, erken çocuklukta olurken, ikinci bir yükselme üçüncü dekatta ve beşinci dekattan sonra oluşmaktadır. Bebeklikte başlangıç tipik olarak enfeksiyon ile tetiklenerek akut olarak başlar ve hafifir. Ancak anemi, derin ve kontrolü güç olabilir. Çocukluk döneminde erkeklerde daha fazla görülürken yetişkinlik döneminde ise kadınlarda daha sık görülür<sup>16-18</sup>.

Etkilenmiş annede IgG antikorları plasentadan geçerek yenidoğanda hemoliz meydana getirebilir. İlaçlara ya da kimyasal madde maruziyetine bağlı hemolizi dışlamak için tüm vakalarda detaylı bir ilaç kullanım öyküsü alınmalıdır. Kadınlarda OİHA, başlangıçta negatif seroloji nedeni ile dışlanmaması gereken

SLE'nin klinik ve immünolojik kanıtlarından önce ortaya çıkabilmektedir. Klinik prezentasyon, ılımlı asemptomatik anemiden akut, fulminan ve hayati-tehdit eden hemolitik sürece kadar değişiklik gösterebilir. Sistemik semptomlar solukluk, sarılık ve hafif splenomegaliyi (normal boyutun 1.5-5 katı) içerir. Belirgin splenomegali olması ikinci bir sebebi düşündürmelidir<sup>16-18</sup>.

#### **2.1.5.1.2. Evans Sendromu**

Evans sendromu altta yatan başka bir hastalık olmaksızın OİHA ve immün trombositopeninin (ITP) bir kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır. Trombositopeninin başlangıcı hemolize eşlik edebilir veya ayrı olarak gelişebilir. Platelet ve kırmızı hücre antikorları farklıdır ve çapraz reaksiyon oluşturmazlar. Tanı önemlidir çünkü bu vakalarda altta yatan immün yetmezlik durumları, çocuklarda otoimmün LPD ve yetişkinlerde SLE ya da T hücreli lenfomalar daha yüksek insidanslarla görülmektedir. Tipik olarak bu hastalık relaps ve remisyonlarla giden kronik bir süreç ile ilerler. Tedavi sıcak OİHA ve ITP gibidir ama Evans sendromlu hastalar steroidler ile başlangıç tedavisine daha dirençli olmaktadır. İkinci seçenek tedaviler tek ajan olarak vinkristin, danazol, siklosporin ve mikofenolat mofetil veya kombinasyon rejimlerinden oluşmaktadır. Splenektomiye cevap komplike olmayan ITP vakalarıyla kıyaslandığında daha zayıfır. Monoklonal anti-CD20 antikorunu olan rituksimab ile steroide dirençli vakalarda hem çocuklarda hem de yetişkinlerde anlamlı remisyonlar sağlamıştır. Tekrar eden ve ciddi vakalarda tek tedavi umudu kök hücre naklidir fakat kök hücre nakli ne yazık ki ciddi bir nakil-ilişkili morbidite ve mortalite riski taşımaktadır<sup>16-18</sup>.

#### **2.1.5.1.3. Otoimmün Hastalıklarla İlişkili Sıcak OİHA**

Bu durum nadir görülmemektedir ve özellikle SLE'li genç kadınlarda ve romatoid artrit, Sjögren sendromu ve ülseratif kolit gibi otoimmün ya da otoimmün olduğu düşünülen hastalığı olanlarda sık görülmektedir. Sıcak OİHA aynı zamanda agamaglobulinemi ilişkili otoimmün hastalıklar spektrumunun bir parçasıdır. Antikorlar genellikle IgG'dir ve hem IgG hem de C3d eritrosit yüzeyinde bulunmaktadır. DAT pozitifliği nadir olarak immün komplekslerin eritrosit



yüzeyinde toplanması sebebiyle olabilmektedir. Dalak bu şekilde kaplanmış hücreleri temizlemede önemlidir ve mümkünse splenektomiden kaçınılmalıdır<sup>16-18</sup>.

#### **2.1.5.1.4. Lenfoproliferatif Hastalıklar**

B-hücreli KLL, düşük-grade B-hücreli NHL ve Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıkların sıcak OİHA vakaları ile ilişkisi iyi tanımlanmıştır. OİHA; lenfoma tanısından aylar-yıllar önce, LPH başlangıcıyla eşzamanlı ya da sonrasında oluşabilir. Antikor cevabının malign klonun direkt üretiminden ziyade immün regülasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Antikorlar poliklonaldır ve belirgin tip ve spesifite paterni saptanmamıştır. Muhtemelen immün sistem üzerindeki kuvvetli etkileri nedeniyle LPH tedavisinde kullanılan fudarabin ve alemtuzumab gibi ajanların kullanımını takiben, refrakter otoimmün sitopeniler de iyi tanımlanmıştır<sup>16-18</sup>.

#### **2.1.5.1.5. İlaç ilişkili sıcak OİHA**

Oto-antijenlere karşı gelişen antikorlar nedeniyle oluşan ilaç-ilişkili OİHA; literatürde mefanamik asit, levodopa ve prokainamid gibi ajanlarla yıllar boyunca bildirilmiştir. İlaç maruziyeti nedeniyle oluşan OİHA'nın mekanizması tam olarak bilinmemektedir; ancak ritrosit membranında ya da immün yanıtta değişimin sebep olduğu düşünülmektedir. KLL'nin fudarabin ve diğer pürin analogları ile tedavisi, çok ciddi ya da hayatı-tehdit eden OİHA'ya ve daha az sıklıkta diğer otoimmün sitopenilere neden olabilmektedir. Fludarabin ile ilişkili mekanizmanın oto-regülatuvar T hücrelerinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>16-18</sup>.

#### **2.1.5.1.6. Karsinom İlişkili Sıcak OİHA**

Karsinom ilişkili OİHA birçok maligniteyle bildirilmiştir ama yetişkinlerde nadirdir; tümör ile hemolizin başlangıcı arasında kesin bir ilişki olup olmadığı net değildir. Kist sıvısının aglütinin içerdiği over kistleri ve over karsinomlu hastalar ile ilgili raporlar bulunmaktadır<sup>16-18</sup>.

### 2.1.5.1.7. Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar, çocuklarda sıcak OİHA'yı tetikleyebilir ama bu durum yetişkinlerde nadirdir; hemoliz genelde hızlı gelişir ama kendini sınırlayıcıdır. Eritrosit membranında virüs nedeniyle değişiklikler olması nedeniyle değişen antijenlere karşı gelişen “oto”-antikorlar veya antiviral antikorların membran antijenleriyle çapraz reaksiyon oluşturması üzerine hipotezler mevcuttur. Üçüncü bir ihtimal ise virüs ile spesifik antikorlar arasında immün kompleksler oluşması ve bu komplekslerin kırmızı hücre yüzeyinde sekonder olarak toplanarak immün yıkıma sebebiyet vermesidir<sup>16-18</sup>.

### 2.1.5.2. Soğuk-Tip Otoimmün Hemolitik Anemi

Soğuk hemaglutinin sendromlarının kliniği hastalığın patogeneziyle ilgili olarak değişmektedir. Serolojik testler sebebi belirlemede ve tedavi seçiminde faydalıdır. Bu sendromlarda bulunan antikorlarının serolojik özellikleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir<sup>19</sup>.

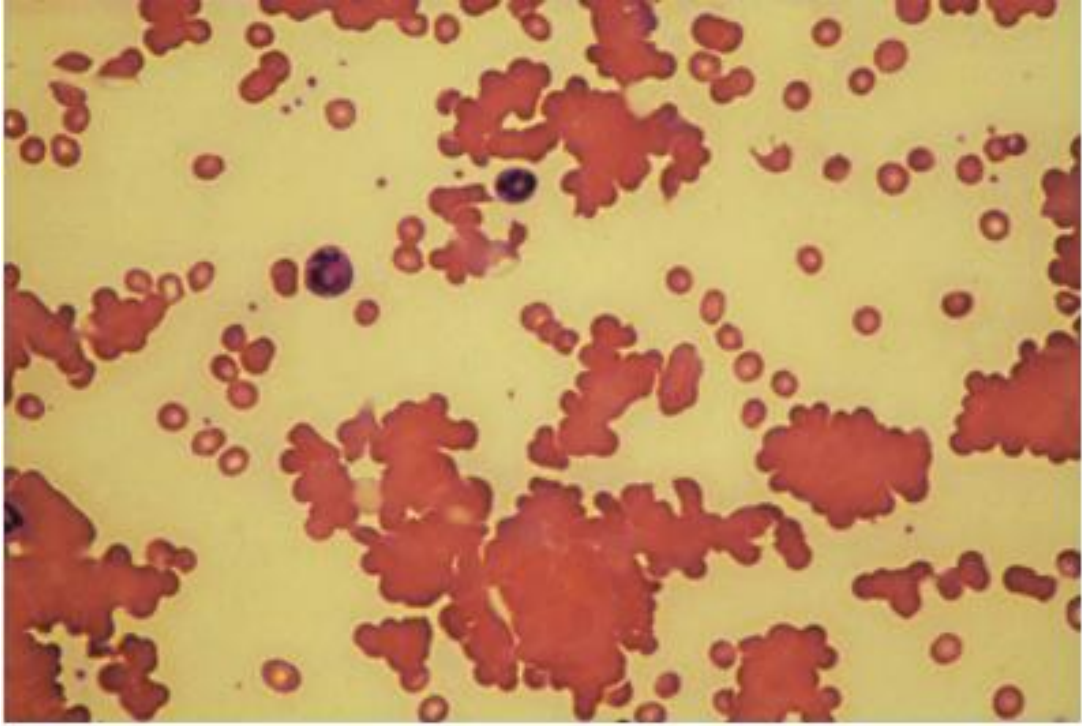
Tablo 2.2. Soğuk aglutinin sendromlarında soğuk antikorların serolojik karakteristikleri

Hastalık		Antikor karakteristikleri	
		Klonite ve alt-tip	Spesifite
Primer	İdiyopatik (SHAH)	Anti-I	Monoklonal IgM k
		Nadiren Anti-P	Monoklonal
Sekonder	Lenfoproliferatif hastalık	Anti-I	Monoklonal Ig-Mk/I(IgG)
		Nadiren Anti-I	Monoklonal
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Anti-I	Poliklonal
	Enfeksiyöz Mononükleoz	Anti-I	Poliklonal
Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi	Donath-Landsteiner (bifazik)	Anti-i	
		Anti-P	Poliklonal IgG
SHAH, idiyopatik soğuk hemaglutinin hastalığı			

### 2.1.5.2.1. İdiyopatik Soğuk Hemaglütinin Hastalığı

İdiyopatik soğuk hemaglütinin hastalığı rölatif olarak nadir görülen bir hastalıktır, OİHA hastalarının sadece %15'inde görülür. Genellikle yaşlılarda görülür ve tipik olarak kronik bir süreç izler. İdiyopatik soğuk hemaglütinin hastalığı genellikle benignidir ama klinik özellikleri çok kısıtlayıcı ve stres yaratıcı olabilir. Ekstremitelerde üzerinde maksimal olmak üzere morumsu renk değişiklikleri (akrosiyanoz) soğuk havalarda oluşabilmektedir. Akrosiyanoz eritrositlerin aglütinasyonuna sekonder, periferik dolaşım stazı nedeniyle olur. Cilt ısındığında renk normale döner ya da geçici eritem gelişir; bu durum akrosiyanozu Reynaud sendromundan ayırmak için önemlidir. Hemoliz anemi ile sonuçlanır ve hasta hafif ikterik olabilir. Bazı durumlarda antikorların eritrosit yüzeyinde kompleman aktive etme yeteneğine bağlı olarak, klinik tabloda hemoliz baskın olabilir<sup>20</sup>. Soğuk aglütininler; ağır zincir değişken bölgesinin IGHV4-24 gen segmenti tarafından kodlandığı monoklonal IgM k'dır ama serum elektroforezinde protein konsantrasyonu çok düşük olduğu için monoklonal bant görülmeyebilir. Geleneksel olarak altta yatan hastalığın olmadığı bir hastalık olarak tanımlanır. Akım-sitometri ve immünohistokimya gibi sensitif testleri kullanarak yapılan güncel çalışmalarda, idiyopatik soğuk hemaglütinin hastalığı olan hastalarının % 90'ının kemik iliğinde monoklonal CD-20 pozitif, k pozitif B-lenfosit popülasyonunun olduğunu gösterilmiştir. Ek olarak lenfoplazmasitik lenfomalar sıklıkla SHAH ile ilişkilidir; dolayısıyla bazı otoriteler SHAH'ı, antikorların eritrosit membranına olan spesifitesine bağlı klinik semptom veren pre-malign bir B-hücre bozukluğu olarak görmektedir<sup>17</sup>. Laboratuvarında eritrositlerin spontan aglütinasyonu, hem makroskopik olarak hem de periferik yaymada, eğer oda sıcaklığında yapıldıysa, sıklıkla görülmektedir (Şekil 2.2). Otomatize kan sayım cihazları aglütinatları algılar ve eğer test 37 °C'da yapılmadıysa sonucu yanlış olarak yüksek korpüsküler volüm ve düşük Hb değerleri olarak saptar. DAT, eritrosit yüzeyinde sadece C3d ile pozitifir; IgM soğuk aglütininler, in vitro şartlarda hücre yüzeyinden ayrıldıkları için saptanamazlar. Her ne kadar anti-Pr, anti-P veya daha nadir spesifiteler tanımlansa da bunlar genellikle anti-I'lardır. B-hücre lenfoproliferatif hastalıkları, idiyopatik soğuk hemaglütinin hastalığına eşlik edebilir ya da daha önce başlayabilir. Bu vakalarda antikorlar monoklonaldır ve malign klonun ürünleridir.

Serolojik spesifite ya anti-I ya da anti-i'dir. Hemoliz genellikle aglütinasyon semptomlarına göre daha ciddi seyreder. Prognoz genellikle altta yatan lenfoproliferatif hastalığa bağlıdır<sup>18</sup>.



Şekil 2.2 Soğuk hemaglutininin hastalığı. Periferik yaymada yaygın hemaglutinasyon görülmektedir (x20)

#### 2.1.5.2.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, özellikle de M. Pneumonia veya enfeksiyöz mononükleoz enfeksiyonlarını, takiben soğuk aglütininler nedeniyle hemoliz gelişebilmektedir. Listeria ve Toxoplazma enfeksiyonlarını takiben gelişen nadir vakalar da bildirilmiştir. Antikorlar çoğu zaman poliklonal IgM tipindedir ama bazen IgG soğuk antikorları da saptanabilmektedir. Antikorlar, enfeksiyöz organizmalar ve çapraz-reaksiyon gelişen eritrosit antijenlerine cevap olarak gelişir; hemoliz genelde enfeksiyondan 2-3 hafta sonra başlar, hafif ve kendini-sınırlayıcıdır. Akut ve potansiyel olarak hayatı-tehdit eden intravasküler hemoliz ataklarının, M. Pneumonia enfeksiyonu ile beraberliği bildirilmiştir. Kan ısıtıcılar ile acil kan transfüzyonu gerekli olabilir<sup>21</sup>.

### 2.1.6. Ayrıcı Tanı

İdyopatik OİHA'yi sekonder nedenlerden ayırmak için yapılacak testler<sup>5-9</sup>:

1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için: ANA, Anti DNA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, C3, C4, CH50
2. Kalıtsal immun yetersizliklerden ayırmak için: Kantitatif IgA, G, M, C3, C4, CH50, lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi
3. Lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için: Lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, Gerekirse kemik iliği aspirasyonu incelenmesi
4. Enfeksiyonlardan ayırmak için: Mikrobiyolojik seroloji tetkikleri

## 2.2. Tedavi

### 2.2.1. Sıcak-Tipi Otoimmün Hemolitik Anemiler

Tedavi kanıta dayalı değildir; literatürde bildirilmiş sadece bir randomize kontrollü çalışma, bir kaç prospektif Faz II çalışma ve küçük vaka serileri mevcuttur. Eğer klinik gereklilik mevcutsa ve hemoglobin düşmeye devam ediyor ya da kalp yetmezliği geliyorsa, DAT pozitifliğinde tatmin edici cross-match sonucunun elde edilmesi mümkün olmamasına rağmen kan transfüzyonu yapılmalıdır<sup>22</sup>. Mümkün olan en uyumlu kan grubu kullanılmalı ve transfüzyon yavaşça yapılmalıdır. Bazı yazarlar antikorların etkileştiği antijenleri içermeyen kan kullanımını önermektedir ama diğerleri ise spesifitenin nadiren kesin olması ve alloantikör cevabı gelişme riski üzerinde durmaktadırlar. OİHA'da intravenöz immünglobülin (İVİG) özellikle eritrosit yüzeyindeki ana komponent IgG olduğu zaman kullanılmaktadır. Doz İTP'de olduğu gibi 5 gün boyunca günde 0.4 mg/kg ya da 2 gün boyunca 1 g/ kg'dır. OİHA, İVİG'e İTP'ye göre daha az yanıt verir. Yan etkiler; baş ağrısı, ateş-üşüme reaksiyonları ve az da olsa viral transmiyon riskini içerir. Kronik hemolizi olan tüm hastalara folik asit desteği verilmelidir<sup>23</sup>.

Kortikosteroidler sıcak OİHA'da etkilidir; prednizolon 10-14 gün boyunca günde 1 kez 1-2 mg/kg dozunda verilir. Cevap veren hastalarda steroid dozu hemoglobin ve LDH'ı içeren laboratuvar testleri kullanılarak yavaşça azaltılmalıdır. Relapsa sebebiyet verebilmesi nedeniyle steroidlerin çok hızlı kesilmemesi önemlidir. Hastaların % 70-80'inin başlangıçta Hb seviyeleri yükselir ama sadece %30'u uzun süreli tedaviye duyarlıdır. Tedaviye cevap oranları steroidler; B hücreler ve immatür plazma hücreleri üzerindeki CD-20 antijenine bağlanan bir kimerik mürin-insan monoklonal antikoru olan Rituksimab ile kombine kullanıldığında artmaktadır. Bir randomize kontrollü çalışmada, 1 yıllık tedavi yanıtının % 40 olduğu sadece-steroid grubu ile kıyaslandığında; tedavi yanıtının % 70 olduğu kombinasyon (Ritüksimab+Steroid) grubunda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir<sup>3,6,25</sup>.

Üç aylık kortikosteroid tedavisinden sonra eğer yanıt yoksa splenektomi genelde değerlendirilir. Eritrosit yüzeyinde yaygın olarak IgG olan hastalar en iyi cevabı verirken, kompleman olan hastalar zayıf cevap verirler. Seçilmiş bir grup hastada; hastaların % 30'unda tam remisyona sağlanıp steroid ihtiyacı kalmazken, % 30'unda steroid ihtiyacı ciddi oranda azalmıştır. Geri kalanlar ise ya kısmi cevap göstermiş ya da hiç cevap göstermemiştir. Splenektomiye klinik cevabı öngörecektir herhangi bir yöntem mevcut değildir. Splenektomi sonrası ciddi sepsis riski artmaktadır; bu nedenle tüm hastalara prosedürden en az 2 hafta önce pnömokok, meningokok ve Haemophilus influenza B aşısı yapılmalı ve profilaktik penisilin tüm hastalarda sürekli olarak kullanılmalıdır<sup>16-18</sup>.

Sıcak OİHA'da monoklonal antikor tedavisi değişen başarı oranları ile uygulanmaktadır. Ritüksimabın idiyopatik ve sekonder sıcak OİHA ve aynı zamanda soğuk aglütinin hastalığında da etkili olduğu gösterilmiştir. Genellikle KLL tedavisinde olduğu gibi hafada 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. standart doz tedavi şemasında olduğu gibi kullanılır; ancak güncel çalışmalar daha düşük dozların (100 mg/m<sup>2</sup>) da aynı derecede etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>16-18</sup>.

Steroide-dirençli olan ve çoklu tedavi modaliteleri kullanmış hastalarda da tedaviye yanıt gösterilmiştir ve aynı zamanda rituksimab tedavisinden sonra relaps gelişen bazı hastaların da tekrar tedaviye yanıt verebildiği gösterilmiştir. Tüm yaş

grubundan tüm hastalarda 3 yıla kadar tedavi yanıt oranları % 45-90 olarak bildirilmiştir. Rituksimab tedavisinin OİHA için alternatif bir tedavi olarak ortaya çıkması, splenektominin daha dirençli/refrakter vakalar için bir seçenek olarak düşünülmesine ve splenektominin ertelenmesine neden olmaya başlamıştır. Kısa-dönem yan etkileri minimaldir ve genelde infüzyonla ilgilidir. Uzun-dönem yan etkiler ise CD-20 ekspres eden B hücre prekürsörlerinin hızlı yıkımı ve tedavi sonrası 1 yıla kadar çok düşük veya tespit-edilemeyecek seviyelerde kalan matür-B hücreler ile ilişkilidir<sup>26</sup>. Ciddi B-hücre yıkımı, hastalarda hipogammaglobunemi ve uzamış immünsüpresyona neden olarak; hepatit B, sitomegalovirüs ve JC virüsün kontrolsüz bir şekilde reaktivasyonu nedeniyle gelişen, çok nadir ve genellikle fatal seyreden bir durum olan multifokal lökoensefalopati gibi ciddi enfeksiyonlara karşı risk artışına sebep olmaktadır. Anti-CD52 antikoru alemtuzumabın (Campath 1H) sonuçları beklentileri karşılamamıştır ama geliştirilmiş Fc efektör fonksiyonu olan bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan ofatumumab gibi yeni ajanlar ümit vaat etmektedirler<sup>26-29</sup>.

Sitotoksik ilaçlarla tedavi; steroide-dirençli, steroidin kesilmesi sonrası relapsların olduğu ve splenektomiye yanıtız hastalara uygulanmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizması relatif olarak non-selektifir ve bu nedenle bu ilaçlar kemik iliği süpresyonu, renal toksisite ve potansiyel uzun-dönem malignite riskine sahiptirler<sup>30</sup>. Sitotoksik ilaçların OİHA tedavisindeki değerini kanıtlayan kontrollü çalışma olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Ama her ajan için başarılı olan az sayıda vaka bildirisi mevcuttur. Bu ilaçlara yanıt genelde 4-6 hafa öncesinde görülmez ve tedavinin etkisiz olduğunu söyleyebilmek için tedaviye en az 3 ay devam edilmelidir. Azotiopürin tek başına genellikle inefektifir ama 1.5-2.0 mg/kg gün dozu steroid ihtiyacını ciddi miktarda azaltıcı etkiye sahip olabilmektedir<sup>30,31</sup>. Danazol steroidler ile kombine olarak hem ilk-basamak tedavi hem de refrakter vakalarda değişen başarı oranları ile kullanılmıştır. Diğer etkili ajanlar; 1.5-2.0 mg/kg gün dozunda siklofosfamid ve 100-200 mg/L plazma seviyesini sağlamak için 5 mg/kg gün dozu ile total doz ikiye bölünerek tedaviye başlanan siklosporindir. Bir immünsüpresif ajan olan mikofenolat mofetil ve güçlü antitümör etkiye sahip bir sitotoksik ajan olan vinkristinin ciddi refrakter OİHA vakalarında değişen başarılar ile kullanımıyla ilgili az sayıda vaka bildirisi yapılmıştır<sup>32</sup>.

### 2.2.2. Soğuk-tip otoimmün hemolitik anemi

Soğuk hemaglutininin sendromlarının tedavisi zordur. Destek tedavisi Bütün hastalar soğuga maruziyetten kaçınmalıdır; kış aylarında elektrikli ısıtıcı içeren eldiven ve çorap kullanımı teşvik edilmelidir. Hastalar sıcak bir ortamda yatırılmalıdır, tercihen 37 °C ve cerrahi prosedürler sırasında özel battaniyeler gibi bazı teknikler kullanılarak hasta sıcak tutulmalıdır. Kronik hemolizi olan hastalara folik asit desteği verilmelidir. Kan transfüzyonu soğuk aglutininler varlığında cross-match yapmanın zor olmasına rağmen yapılmalıdır. Kan in-line kan ısıtıcı ile verilmelidir. Plazma değişimi (terapötik aferez), ciddi semptomları kontrol etmede geçici olarak soğuk aglutininin titresini düşürmesi nedeniyle kullanılabilir ama altta yatan hastalık üzerinde etkisi yoktur<sup>33</sup>.

Sıcak-tip OİHA'den farklı olarak, kortikosteroidler soğuk hemaglutinin hastalığında çok nadir kullanılır ve sadece antikorların düşük titrede mevcut olduğu ve yüksek termal aralığa sahip olduğu zamanlar gibi istisna durumlarda kullanılmalıdır. Klorambusil gibi alkilleyici ajanlar; KLL gibi altta yatan B-hücreli neoplazma olduğu zaman, antikor üretimini azaltmak etkili olabilmektedir. Hem her 4 haftada bir 14 gün boyunca 10 mg/gün gibi intermittan rejimler hem de 2-4 mg/gün gibi sürekli rejimler etkili olabilmektedir. Uzun-sürelili tedaviler, kemik iliği süpresyonu ve sekonder hematolojik malignite gelişme riski taşımaktadır<sup>34</sup>.

Kladribin gibi pürin analogları ve interferon-a (IFN-a) soğuk hemaglutinin hastalığında denenmiş ve önemli bir başarı sağlanamamıştır. OİHA ve ITP'de başarı ile kullanılan ve bir anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimabın da aynı zamanda, idiopatik soğuk hemaglutinin hastalığı ve LPD ile ilişkili soğuk aglutinin sendromlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Faz II çalışmalarda sadece 11 ay gibi kısa süreli olsa da %50'ye kadar yanıt oranları bildirilmiştir. Rituksimab ve fudarabin kombinasyonu ile hastaların %75'inde ve ortalama 66 ay üzerinde remisyon süresi ile daha uzun-sürelili cevap görülmektedir. Ancak grade 3-4 nötropeniyi de içeren ciddi yan etkiler nedeniyle bu rejimler yaşlı hastalar için uygun değildir. Splenektomi, eritrositlerin C3b ile kaplı olması ve yıkımın çoğunun karaciğerde gerçekleşmesi nedeniyle etkili değildir<sup>34,35</sup>.



### 2.3. Prognoz

Prognoz yaş, eşlik eden hastalıklar ve hemolizin ciddiyeti gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. İdiyopatik OİHA için yetişkinlerde 5 yılda %10, 7 yılda %40 gibi tahmini mortalite değerleri bildirilmiştir ve dolayısıyla OİHA ciddi ve hayatı-tehdit eden bir hastalık olabilmektedir. Artmış mortalite tipik olarak tanıdan sonra ilk 2 yıl içerisinde, genellikle altta yatan klinik hastalıklara ya da tedavi yan etkilerine bağlı olarak gelişmektedir. Çoğu çocuk yaştaki OİHA hastası tamamen iyileşir ve mortalite muhtemel % 5 oranı ile çok daha düşüktür. Özellikle uzamış yüksek-doz steroid kullanımına bağlı tedavi ile ilişkili yan etkiler ciddi morbiditeye neden olabilmektedir<sup>3,6</sup>.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü**

Çalışma gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışma olarak 1 Haziran 2018 – 1 Ekim 2018 tarihleri arasında planlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji bölümünde 2010 - 2017 yılları arasında tüm nedenlere bağlı direkt Coombs testi pozitif olan Otoimmün hemolitik anemili hastalar dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri 18 ve üzeri yaş, otoimmün hemolitik anemi tanısı kesinleşen ( direkt Coombs testi + olan ), steroid tedavisi alan, steroide yanıtız olup sekonder ilaç kullanan, ve tedavi amaçlı splenektomi olan hastalar olarak değerlendirildi. Dışlama kriterleri olarak; 18 yaş altındaki hasta popülasyonu, düzenli takibi olmayan ve verilerine kayıtlardan ulaşılamayan hastalar, tanı öncesi herhangi bir nedene bağlı splenektomi olan hastalar ve tanı öncesi steroid ve Rituximab tedavisi alan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların verileri hastane elektronik kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak toplandı. Hastaların tanı aldıkları anda tam kan sayımları, biyokimya değerleri, hemoliz markerleri tedavi yanıt değerlendirmesi amacıyla hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak tarandı ve kayıt edildi.

Bu çalışmanın primer sonlanım noktası steroide yanıt oranı, sekonder sonlanım noktası steroide dirençli vakalarda kullanılan ajanlar ve splenektomiye yanıt olarak belirlendi. Steroide ve diğer tedavilere tam yanıt tedavi başlandıktan sonraki 3 ay içinde Hb > 12 gr/dl, hemoliz markerlerinin normalleşmesi, kısmi yanıt ise Hb 10-12 gr/dl, hemoliz markerlerinin normalleşmesi olarak tanımlandı.

#### **3.2. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve MedCalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal

dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı.

İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.3. Etik Kurul**

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2018/04/10 tarihli toplantısında GO 18/369 nolu proje no olarak onaylanmıştır (Ek 1).

## 4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu sıcak tip OİHA olan 68 hasta (%95,8) ve soğuk tip OİHA olan 3 hasta (%4,2) olmak üzere 71 hastadan oluştu. Hastaların %42,3' ü erkek olup ortalama yaş  $52,7 \pm 17,1$  yıldır (Tablo 4.1).

Hastaların %35,2'sinde (n:25) steroid tedavisine yanıt gözlenmedi. Steroide yanıt vermeyen hastalarda yanıt verenlere kıyasla sekonder etiyoloji oranı daha yüksek saptandı (%68 karşı %19,6;  $p < 0,001$ ). Steroide yanıt ile komorbidite ve tanı anında gebelik varlığı anlamlı ilişki göstermedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Temel demografik bulgular

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=71	Steroide yanıt		p	
		Yok n=25	Var n=46		
Cinsiyet, n(%)					
Erkek	30(42,3)	10(40,0)	20(43,5)	0,807	
Kadın	41(57,7)	15(60,0)	26(56,5)		
Yaş (yıl)	$52,7 \pm 17,1$	$50,8 \pm 18$	$53,7 \pm 16,8$	0,503	
OİHA tipi, n(%)					
Sıcak tip	68(95,8)	23(92,0)	45(97,8)	0,282	
Soguk tip	3(4,2)	2(8,0)	1(2,2)		
OİHA etiyolojisi, n(%)					
Primer	45(63,4)	8(32,0)	37(80,4)	<0,001*	
Sekonder	26(36,6)	17(68,0)	9(19,6)		
Lenfoma	12(46,2)	9(52,9)	3(33,3)	0,995	
Kronik lenfositik lösemi	8(30,8)	5(29,4)	3(33,3)		
Mikoplazma	1(3,8)	1(5,9)	-		
Hepatit B	2(7,7)	1(5,9)	1(11,1)		
Hepatit C	-	-	-		
Epstein-Barr virus	2(7,7)	1(5,9)	1(11,1)		
Diğer nedenler	1(3,8)	-	1(11,1)		
Komorbidite, n(%)					
Tip2 DM	13(18,3)	4(16,0)	9(19,6)		0,960
HT	16(22,5)	5(20,0)	11(23,9)		0,775
KOAH	4(5,6)	1(4,0)	3(6,5)	0,994	
Sle	5(7,0)	2(8,0)	3(6,5)	0,991	
KAH	11(15,5)	5(20,0)	6(13,0)	0,667	
SVO	2(2,8)	-	2(4,3)	0,759	
Solid tümör	3(4,2)	1(4,0)	2(4,3)	0,999	
Komorbidite sayısı	2(1-3)	2(1-3)	2(1-3)	0,873	
Tanı anında gebelik, n(%)					
Var	3(4,2)	-	3(6,5)	0,492	
Yok	68(95,8)	25(100,0)	43(93,5)		

Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortalama (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO:Serebrovasküler olay

Primer OİHA'da steroid tedavisine yanıt oranı %82,2 olup, sekonder OİHA'da %34,6 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Tanı anında gebeliği olanların hastalarda steroide yanıt saptanmış olup relaps gözlenmemiştir.

Hastaların tanı öncesi klinik öykü ve aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 4.2'de gösterildi. Buna göre; son 2 ayda Eritrosit süspansiyon alan hasta oranı %11,3, major kanama öyküsü olan hasta oranı %1,2 ve viral enfeksiyon öyküsü olan hasta oranı %21,4 idi. Hastaların %56,3'ü hepatite karşı aşı idi, %36,6'sında ise kronik inaktivite mevcuttu. Hastaların %26,8'i hemoliz yapan ilaç kullanım öyküsüne sahipti. Tanı öncesi splenektomi öyküsü olan hasta saptanmadı. Hastaların %12,9'u tanı öncesi İVİG tedavisi aldığı saptandı.

Tablo 4.2. Tanı öncesi klinik öykü ve tedavi

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=71	Steroide yanıt		p
		Yok n=25	Var n=46	
Son 2 ayda				
Eritrosit süspansiyon alma, n(%)	8(11,3)	1(4,0)	7(15,2)	0,301
Major kanama öyküsü, n(%)	3(4,2)	1(4,0)	2(4,3)	0,999
Viral enfeksiyon, n(%)	15(21,4)	8(32,0)	7(15,6)	0,134
Hepatit geçirme öyküsü, n(%)				
Akut	4(5,6)	2(8,0)	2(4,3)	
Kronik inaktif	26(36,6)	8(32,0)	18(39,1)	0,776
Aşılı	40(56,3)	15(60,0)	25(54,3)	
Kronik HCV	1(1,4)	-	1(2,2)	
Hemoliz yapan ilaç kullanımı öyküsü, n(%)				
Var	19(26,8)	9(36,0)	10(21,7)	0,263
Yok	52(73,2)	16(64,0)	36(78,3)	
Tanı öncesi splenektomi öyküsü, n(%)				
Var	-	-	-	-
Yok	71(100,0)	25(100,0)	46(100,0)	
Tanı öncesi İVİG tedavisi, n(%)				
Var	9(12,9)	2(8,3)	7(15,2)	0,659
Yok	61(87,1)	22(91,7)	39(84,8)	

Kategorik değişkenler sayısı(%) olarak gösterildi.

Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda yanıt alınan hastalara kıyasla tanı anı laboratuvar bulguları Tablo 4.3'de gösterildi. Buna göre; ortalama hemoglobinin düzeyi, ortalama HCT, ortanca Fosfor, ortalama ALT, ortalama indirekt bilirubin, ortalama LDH, ortanca haptoglobulin, ortalama İgM ve ortalama aPTT düzeyleri

steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda yüksek saptandı, ortalama retikulosit değeri ve ortanca CRP düzeyi düşük saptandı.

Tablo 4.3. Tanı anı laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=71	Steroide yanıt		p
		Yok n=25	Var n=46	
Tanı anı				
Hemoglobin	7,1±0,8	7,7±0,7	6,9±0,8	<0,001*
MCV	95,9±6,5	96,1±4,8	95,8±7,3	0,823
Hematokrit	21,7±2,8	22,9±2	21±2,9	0,004*
Retikulosit	20,2±4,2	18,1±3	21,6±4,4	0,001*
Trombosit	176(35-540)	145(43-430)	221,5(35-540)	0,126
RDW	17,6±2,3	17,3±1,5	17,8±2,6	0,374
Kreatinin	0,8(0,5-2,6)	0,8(0,5-2,4)	0,8(0,5-2,6)	0,736
Potasyum	4,6±0,5	4,8±0,5	4,6±0,6	0,207
Fosfor	5(2,7-51)	5,2(3,9-51)	5(2,7-6,3)	0,016*
ALT	57,6±20,7	74,3±14,4	48,5±17,8	<0,001*
İndirekt bilirubin	5,7±1,3	6,5±1	5,3±1,3	<0,001*
LDH	637,8±158	704,5±124,7	601,6±163,5	0,008*
PY'de şistosit görünüm, n(%)				
Var	8(11,3)	4(16,0)	4(8,7)	
Yok	63(88,7)	21(84,0)	42(91,3)	0,591
Haptoglobulin	100(5-110)	110(5-110)	5(5-110)	<0,001*
C3, n(%)				
Normal	59(86,8)	22(88,0)	37(86,0)	
Düşük	9(13,2)	3(12,0)	6(14,0)	0,993
C4, n(%)				
Normal	62(91,2)	21(84,0)	41(95,3)	
Düşük	6(8,8)	4(16,0)	2(4,7)	0,251
İgG	1568,6±162,1	1571,4±177,5	1566,6±153,3	0,921
İgM	450,5±90,7	485,6±70	383,8±90,8	0,002*
CRP	1,8(0,5-5,7)	1,1(0,5-4,3)	2(0,5-5,7)	0,030*
ESR	34(2-77)	31(15-76)	35(2-77)	0,295
İNR	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,3	0,864
aPTT	30,4±4,1	31,8±4,7	29,5±3,5	0,049*
Splenomegali, n(%)				
Var	27(38,6)	13(54,2)	14(30,4)	
Yok	43(61,4)	11(45,8)	32(69,6)	0,071
Hemoglobinuri, n(%)				
Var	58(84,1)	23(92,0)	35(79,5)	
Yok	11(15,9)	2(8,0)	9(20,5)	0,305
Sarılık, n(%)				
Var	60(88,2)	23(95,8)	37(84,1)	
Yok	8(11,8)	1(4,2)	7(15,9)	0,244
ANA değeri, n(%)				
Pozitif	12(18,2)	4(16,7)	8(19,0)	
Negatif	54(81,8)	20(83,3)	34(81,0)	0,980
Folik asit	4,5±1	4,5±0,7	4,5±1,1	0,986
B12 vitamin	283,9±80,3	308,7±87,1	270,1±73,6	0,053
Ferritin	147(53-580)	150(101-580)	145(53-356)	0,257
Transferrin saturasyonu	21,8±2,9	21,5±2,5	22±3,1	0,532

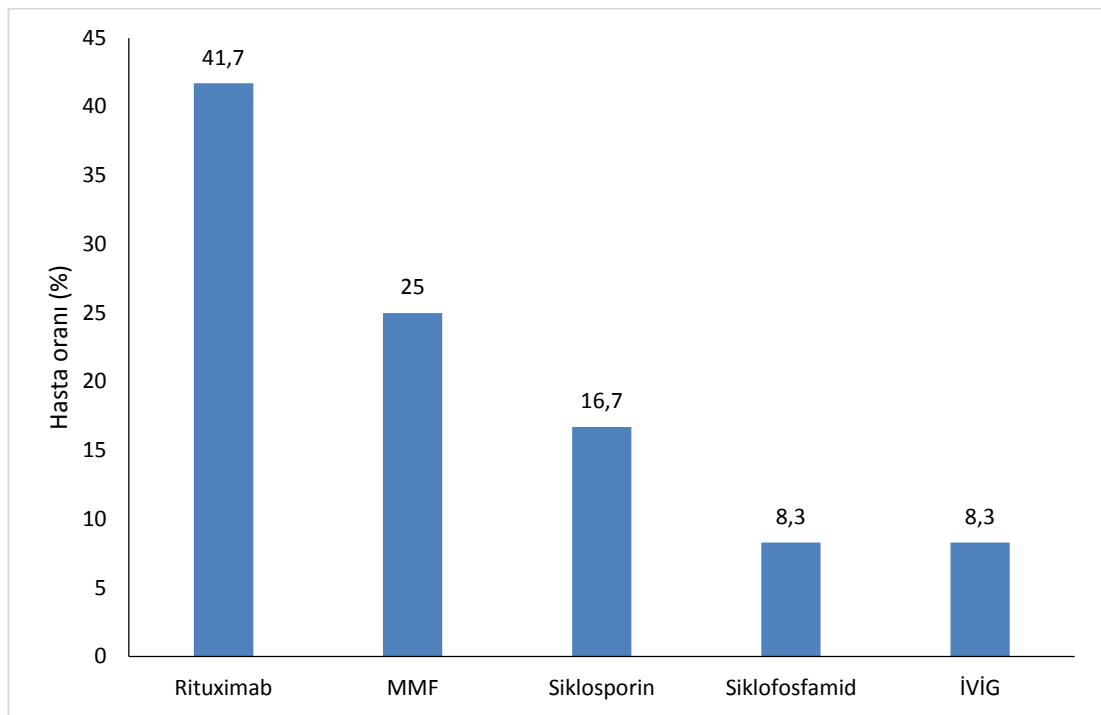
Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ortalama hg düzeyi tanı anına kıyasla hafif yükseldiği saptandı, ortalama MCV düzeylerinde hafif azalma saptandı, diğer laboratuvar ve klinik bulgularda tanı anına kıyasla anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4.3).

Steroid tedavisi sonrası yanıt gözlenen hastalarda laboratuvar ve klinik bulgularda anlamlı olarak daha fazla iyileşme olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ikincil tedavi verilen ajanların dağılımı Şekil 4.1’de gösterildi.



Şekil 4.1. Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ikincil tedavi verilen ajanların dağılım

Tablo 4.3. Steroid tedavisi sonrası laboratuvar bulgularındaki değişim

Değişkenler	Steroid Tedavisine Yanıt Yok		P	Steroid Tedavisine Yanıt Var		p	Δp Yanıt yok vs Yanıt var
	Tanı Anı	Streoid Tedavi Sonrası		Tanı Anı	Streoid Tedavi Sonrası		
Hemoglobin	7,7±0,7	8,7±1,2	0,003*	6,9±0,8	11,9±0,8	<0,001*	<0,001*
MCV	96,1±4,8	94,2±6,5	<0,001*	95,8±7,3	86,3±5,8	<0,001*	<0,001*
Trombosit	145(43-430)	178 (38-541)	0,757	221,5(35-540)	308,5(64-550)	<0,001*	<0,001*
ALT	74,3±14,4	73±10,6	0,331	48,5±17,8	28,8±6,9	<0,001*	<0,001*
İndirekt bilirubin	6,5±1,0	6,6±1,0	0,555	5,3±1,3	1,7±0,5	<0,001*	<0,001*
LDH	704,5±124,7	686,1±125,8	0,550	601,6±163,5	294,7±61,8	<0,001*	<0,001*
Haptoglobulin	110(5-110)	110(5-110)	0,992	5(5-110)	103(87-157)	<0,001*	<0,001*
Splenomegali, n(%)							
Var	13(54,2)	19(76,0)	0,063	14(30,4)	6(13,3)	0,021*	<0,001*
Yok	11(45,8)	6(24,0)		32(69,6)	39(86,7)		
Hemoglobinuri, n(%)							
Var	23(92,0)	24(96,0)	0,995	35(79,5)	-	<0,001*	<0,001*
Yok	2(8,0)	1(4,0)		9(20,5)	44(100,0)		
Sarılık, n(%)							
Var	23(95,8)	24(96,0)	0,998	37(84,1)	-	<0,001*	<0,001*
Yok	1(4,2)	1(4,0)		7(15,9)	43(100,0)		

Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.



Steroide yanıt alınamayan hastalarda 3 haftalık 3.ajan sonrası laboratuvar bulgularında anlamlı iyileşme olduğu saptandı.

Tablo 4.4. İmmünoşpresan tedavi sonrası laboratuvar bulguları

Değişkenler	Steroide Yanıt Vermeyen Hastalar		p
	Streoid Tedavi Sonrası	İmmünoşpresan Tedavi Sonrası	
Hemoglobin	8,7±1,2	11,7±1,6	<0,001*
MCV	94,2±6,5	85,2±5,4	<0,001*
Trombosit	178 (38-541)	247 (69-490)	0,021*
ALT	73±10,6	45,4±19,4	<0,001*
indirekt bilirubin	6,6±1,0	2,9±0,8	<0,001*
LDH	686,1±125,8	417,2±187,5	<0,001*
Haptoglobulin	110(5-110)	110 (100-110)	0,162
Splenomegali, n(%)			
Var	19(76,0)	3(12,5)	<0,001*
Yok	6(24,0)	21(87,5)	
Hemoglobinuri, n(%)			
Var	24(96,0)	5(20,8)	<0,001*
Yok	1(4,0)	19(79,2)	
Sarılık, n(%)			
Var	24(96,0)	4(16,7)	<0,001*
Yok	1(4,0)	20(83,3)	

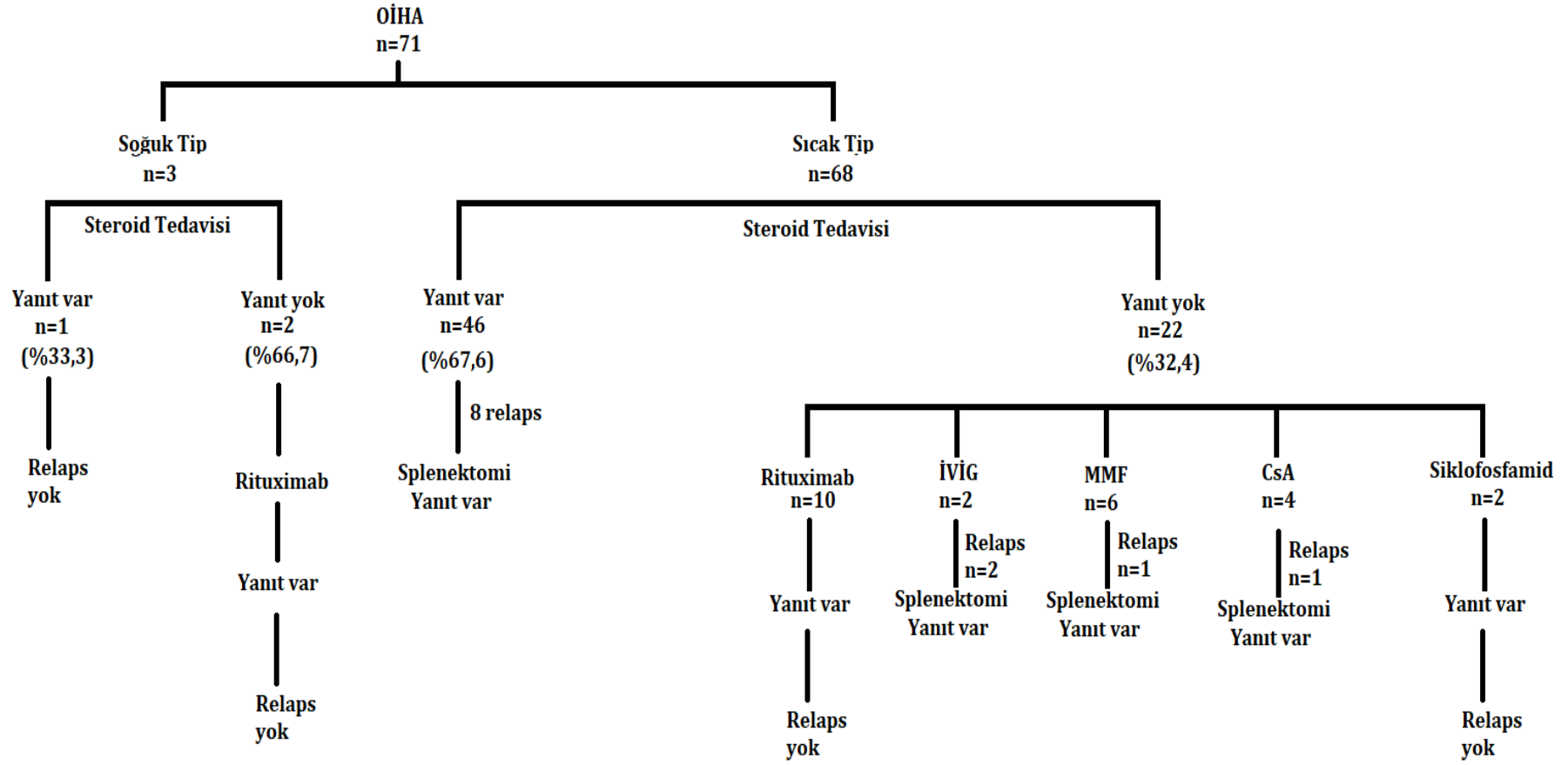
Sayısal değişkenler normallik dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

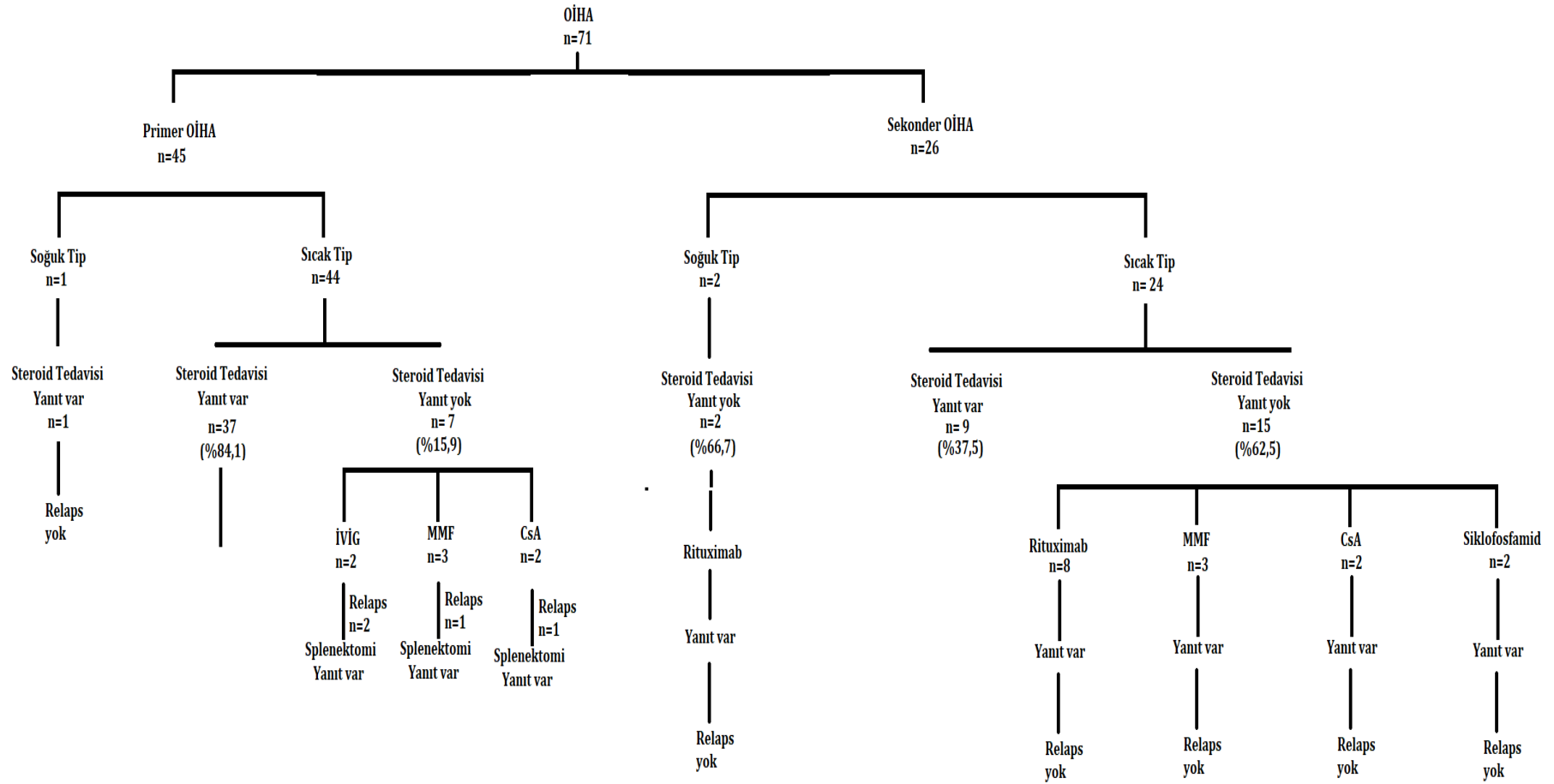
Tüm popülasyonda relaps oranı %18,3 (n:13) olarak saptandı. Steroid tedavisine yanıt vermeyen relapsa giren hastaların tamamında splenektomi sonrası yanıt gözlemlendi. Steroid tedavisine yanıt olup relapsa giren hastaların ise %88,9'unda splenektomi sonrası yanıt gözlemlendi.

Steroid tedaviye yanıt vermeyen hastaların %41,7'si Rituximab, %25'i MMF, %16,7'si siklosporin, %8,3'ü siklofosamid ve %8,3'ü İVİG tedavisi aldı. Steroide yanıt vermeyen ve splenektomi yapılan 1 hasta relapsa girdiği ve öldüğü saptandı, diğer bir yandan steroidde yanıt veren ve splenektomi yapılan 8 hastanın 6'sında ölüm saptandı.

OİHA tipine göre tedaviye yanıt dağılımı Şekil 4.2'de gösterildi. OİHA etiyojisine göre tedaviye yanıt dağılımı Şekil 4.3'de gösterildi.



Şekil 4.2. OİHA tipine göre tedaviye yanıt dağılımı



Şekil 4.3. OİHA etiyojisine göre tedaviye yanıt dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada OİHA tedavisindeki steroid ve steroid dışı tedavilere yanıtları incelendi. Araştırmamızın büyük çoğunluğu sıcak tip OİHA hastalarından oluşmuştur. Sıcak antikoru olan OİHA' de 37 °C'de eritrosit yüzeylerine IgG tipinde otoantikolar bağlanarak çoğunlukla dalakta ve damar dışında hemolize neden olur. Bu alt tipin güncel kılavuzlardaki ilk basamak tedavisi steroidlerdir. Eskiden ikinci basamak tedavi olan splenektomi yerine günümüzde rituksimab önerilmektedir<sup>36,37</sup>. Ağır seyirli ve çok hızlı hemoliz gelişen sıcak antikoru OİHA'lı hastalarda tedavi şeması oldukça önemlidir. Araştırma sonuçlarımıza göre steroid tedavisine yanıt vermeyen hastaların oranı % 35,2 idi. Steroid tedavisine yanıt vermeyen relapsa giren hastaların tamamında splenektomi sonrası yanıt gözlendi. Steroid tedavisine yanıt olup relapsa giren hastaların ise % 88,9'unda splenektomi sonrası yanıt gözlendi. Steroid tedaviye yanıt vermeyen hastaların % 41,7'si Rituximab, % 25'i MMF, % 16,7'si siklosporin, % 8,3'ü siklofosamid ve % 8,3'ü İVİG tedavisi aldı. Steroide yanıt vermeyen ve relapsa giren 1 hastanın öldüğü saptandı, diğer bir yandan steroide yanıt veren ve splenektomi yapılan 8 hastanın 6'sında ölüm saptandı.

OİHA'da serolojik tipten bağımsız olarak yanıt gözlenebilir<sup>38</sup>. Prabhu ve ark.<sup>38</sup> 15 hasta sıcak tip OİHA ve 12 hasta soğuk tip Primer OİHA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada, sıcak tip OİHA grubunda steroid tedavi sonrası hastaların % 53,3'ünde tam remisyon (% 50 relaps), % 33,3'ünde kısmi remisyon (% 40 relaps) saptamışlar ve geriye kalan hastalarda yanıt olmadığını bildirmişlerdir. Relaps gelişen hastalara ikincil tedavi olarak azatioprin, siklosporin ve rituximab verilmiş, 2 hasta hariç diğer hastaların tamamında tam ve kısmi remisyon sağlandığı gözlenmiştir. Soğuk tip OİHA grubunda ise steroid tedavi sonrası hastaların % 75'inde tam remisyon (% 66,7 relaps), % 16,7'sinde kısmi remisyon (% 100 relaps) saptamışlar ve geriye kalan hastalarda yanıt olmadığı bildirilmiştir. Relaps gelişen hastalara ikincil tedavi olarak azatioprin, siklosporin ve rituximab verilmiş, 1 hasta hariç diğer hastaların tamamında tam ve kısmi remisyon sağlandığı gözlenmiştir<sup>38</sup>. Araştırmamızda sıcak ve soğuk tip OİHA dağılımları açısından tedaviye yanıtla anlamlı bir ilişki olmadığı literatürle uyumlu bulunmuştur. Fakat Prabhu ve ark.

ilginç olarak güncel klavuzdan farklı olarak soğuk tip OİHA'da steroidlere yanıt oranlarını oldukça yüksek bulmuşlardır ki bizim araştırmamızda 3 hastanın 2'sinde yanıt olmadığı belirlenmiştir. Prabhu ve ark. çalışmasındaki soğuk tip OİHA'da ki bu yüksek yanıt oranlarının temelinde soğuk tip OİHA grubuna karışık tip OİHA dahil etmelerinden kaynaklı olabilir<sup>38</sup>. Ayrıca bizim çalışmamızda sıcak tip primer OİHA hastalarında İVİG grubunda tedaviye yanıt gözlenmemiş ve gelişen relaps sonucunda splenektomi yapılan hastalarda yanıt gelişmiştir, MMF grubunda ise relaps gelişen 1 hastada splenektomi sonucunda yanıt gözlenmiştir, CsA grubunda da benzer şekilde relaps gelişen 1 hastada splenektomi sonucunda yanıt gözlenmiştir. Araştırmamızdaki bu sonuçlara Prabhu ve ark. çalışmasındaki sonuçlardan farklıdır. Bunun temelinde Prabhu ve ark. çalışmasındaki sıcak tip OİHA hasta sayısının düşük olması olabilir.

Çalışmamızda sıcak tip primer OİHA'da steroid tedavisine yanıt oranı %84,1 iken, sıcak tip sekonder OİHA'da % 37,5 olarak saptanmıştır. Rattarittamrong ve ark.<sup>39</sup> sıcak tip OİHA hastalarında yaptıkları çalışmada primer etiyoloji oranını daha yüksek bulmuşlar ve primer OİHA'da steroidlere yanıt oranı % 96,8 iken sekonder OİHA'da % 94,6 olarak belirtmişlerdir. Yazarlar relaps oranını % 32,7 belirtmişler ve bu hastalara çoğunlukla Siklofosfamid ve Azatioprin tedavi verilmiş ve ikincil tedavi sonunda hastaların % 93,9'unda yanıt gözlenmiştir. İlk 1 yılda relaps oranı % 18, 1-3 yıl arasında % 24 ve 3 yıldan uzun surede %58 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte malignite nedenli sekonder OİHA grubunda mortalite oranı diğer gruplara kıyasla oldukça yüksek saptanmıştır<sup>39</sup>. Araştırmamızda siklofosfamid tedavisi sonrasında gözlenen başarı oranı Rattarittamrong ve ark. çalışmasıyla uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızda farklı olarak rituximab tedavisi alan tüm hastalarda olumlu yanıt gözlenmiş ve relaps gelişmemiştir. İVİG, MMF ve CsA ajanlarıyla tedavi edilen bazı hastalarda relaps gözlenmesine karşın splenektomi sonrası olumlu yanıt alınmıştır.

GIMEMA çalışmasında ilkin tedavi olarak steroid verilen hastalarda sıcak tip OİHA grubunda % 50 tam remisyon ve % 32 kısmi remisyon, soğuk tip OİHA grubunda % 27 tam remisyon ve %42 kısmi remisyon saptanmıştır<sup>40</sup>. Bu sonuçlar araştırmamızla yakınlık göstermektedir. GIMEMA çalışmasında sıcak tip OİHA

hastaların 30'unda immünoşupresan tedavi başlanmış ve % 57'sinde tam remisyona ve % 30'unda kısmi remisyona gözlenmiştir. Soğuk tip OİHA hastalarının 18'inde immünoşupresan tedavi başlanmış ve % 28'sinde tam remisyona ve % 39'unda kısmi remisyona gözlenmiştir. Standart doz Rituximab verilen 11 sıcak tip OİHA hastalarında tam remisyona oranı % 45 ve kısmi remisyona oranı % 19 olarak saptanmış, düşük doz Rituximab verilen 5 sıcak tip OİHA hastasında ise tam remisyona oranı % 80 olup kısmi remisyona saptanmamıştır. Standart doz Rituximab verilen 20 soğuk tip OİHA hastalarında tam remisyona oranı % 45 ve kısmi remisyona oranı % 35 olarak saptanmış, düşük doz Rituximab verilen 8 soğuk tip OİHA hastasında ise tam remisyona oranı % 37,5 ve kısmi remisyona oranı % 37,5 olarak saptanmıştır. Splenektomi uygulanan 16 sıcak tip OİHA hastasında tam remisyona oranı % 75 olarak saptanmış, kısmi remisyona ise gözlenmemiştir. Splenektomi uygulanan 3 soğuk tip OİHA hastasında ise tam remisyona oranı % 33 olarak saptanmış ve bu grupta da kısmi remisyona gözlenmemiştir<sup>40</sup>.

Soğuk antikorlu OİHA'da (soğuk aglütinin hastalığı); Ig M tipindeki otoantikorlar düşük ısıda (3-4 °C), kompleman (C3b) opsonizasyonu ile birlikte eritrosit yüzeyine tutunarak eritrositlerin aglütinasyonuna ve hemolizine neden olmaktadır<sup>41-44</sup>. Sıcak antikorlu tipten farklı olarak hemoliz çoğunlukla damar içinde ve karaciğerde meydana gelmektedir. Soğuk aglütinin hastalığının (SAH) güncel tedavisinde, birincil ve koruyucu tedaviyi; hastanın soğuk ortamlardan uzak durmasını sağlamak, ısıtmak, altta yatan hastalığı ve enfeksiyonları hızlı tedavi etmek oluşturmaktadır. Tıbbi tedavide; sıcak antikorlu OİHA'dan farklı olarak birinci basamak tedavide steroid, ikinci basamak tedavide ise splenektomi önerilmemektedir. Bunların sebebi; steroid tedavisine yüksek oranda gözlenen cevapsızlık ile hemolizin dalaktan ziyade damar içinde ve karaciğerde meydana gelmesidir. Güncel tedavi kılavuzlarında SAH'da birinci basamak tedavide tek başına ya da steroid dışı immün baskılayıcı ilaçlarla (fludarabin/siklofosfamid/azatioprin gibi) birlikte rituksimab önerilmektedir<sup>42-45</sup>. Araştırmamızda steroid tedavisine yanıt göstermeyen soğuk tip OİHA hastalarında rituksimab tedavisi verilmiş olup yanıt gözlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda rituksimab tedavisi sonrası kısa dönemde relaps saptanmamıştır.

Primer OİHA'nın %50 nedeni aydınlatılamamaktadır. Dikkatli izlem sonrasında primer OİHA'nın altında lenfoproliferatif hastalık geliştiği görülmektedir. Otoimmün hemolitik anemilerin tablosunun sekonder olduğu durumlarda tedavi altta yatan hastalığa göre planlanmaktadır. Bazen altta yatan hastalığa hastalığa yönelik spesifik tedavi ile semptomatik tedavi yeterli olmakta bazen de hemolitik durum spontan olarak düzelebilmektedir. Alonso ve ark. priör ve sekonder OİHA hastalarında yaptıkları çalışmada primer OİHA grubunun steroid tedavisine daha erken yanıt verdiği saptanmış ve sağkalım açısından sekonder OİHA'nın riskli olduğu gösterilmiştir<sup>46</sup>. Araştırmamızda sekonder OİHA etyolojisinin büyük çoğunluğu lenfoproliferatif hastalıklardan oluştuğu saptanmıştır. Bununla birlikte steroid tedavisine yanıt vermeyen hastaların büyük çoğunluğunda sekonder OİHA etiyolojisi sahip olduğu gözlenmiştir fakat sekonder OİHA'nın alt tipleri açısından steroid tedavisine yanıtta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fakat ölen 8 hastanın 5'i sekonder OİHA olması bu grubun daha riskli olduğunu düşündürmektedir. Araştırmamız retrospektif olduğu için OİHA etiyolojisine göre sağkalım değerlendirmesi yapılamamıştır.

OİHA'de sıcak antikorların etiyolojisi net değildir, her yaşta görülebilir, özellikle 40 yaştan sonra artar, en yüksek sıklık yedinci dekattır. Belki de bunun nedeni, lenfoproliferatif malignitelerin yaşla beraber artmasıdır. Otoantikorlar eritrosit membran proteinine karşı oluşmaktadır. Sıcak antikorların oluşmasındaki muhtemel mekanizma immünoregülasyondaki defekt sonrası kendi antijeni tanımamasından kaynaklanmaktadır<sup>47</sup>. Araştırmamızda ortalama yaş 52,7 yıl olması ve sekonder OİHA'nın çoğunlukla lenfoproliferatif hastalıklardan oluşması bu hipotezi desteklemektedir.

Hastalar genellikle anemi, nadiren de ikter etiyolojisi araştırılırken saptanır. Semptomlar genellikle sinsidir, şiddetli olgularda akut görülebilir. OİHA altta yatan hastalığı gölgeleyebilir. Fizik muayene normal olabilir. Şiddetli anemide orta derecede splenomegali, ateş, solukluk, sarılık, hepatomegali, hiperpne, taşikardi, angina ve kalp yetersizliği oluşabilir<sup>48</sup>. Araştırmamızda hastaların komorbidite bulguları değerlendirildiğinde, çoğunlukla kardiyovasküler risk oluşturan hastalıklar

olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastaların büyük çoğunluğunda tanı anında sarılık ve hemoglobinüri saptanmıştır.

Gebelikle ilişkili otoimmün hemolitik anemi nadir görülen bir tablodur. Hamile kadınlarda otoantikör görülme oranı 1/50.000 olarak bildirilmiştir, bu oran aynı yaş gurubundaki kontrol olgularında 0.2/50.000'dir<sup>49</sup>. Klinik tablo değişken olabilmektedir, bazı hastalarda sadece hamilelik esnasında hemolitik anemi gelişirken diğerlerinde ise mevcut olan hemolitik aneminin gebelikle birlikte alevlenmesi söz konusudur. Literatürde bildirilen olguların büyük kısmını gebelik dönemine sınırlı relaps gösteren hemolitik anemi olguları oluşturmaktadır. Gebelik esnasında ilerleyen aylarla birlikte hemolitik aneminin şiddetinde artma görülür, bu da şiddetli maternal hemolize bağlı sekonder fetal morbiditeyi ve intrauterin mortaliteyi artırır<sup>50</sup>. Yapılan çalışmalarda bu tip edinsel hemolitik anemili olguların bir kısmında DAT ile tespit edilemeyen düşük konsantrasyonlarda eritrosit bağlayan IgG varlığı gösterilmiştir, diğer bazı olgularda ise duyarlı yöntemlerle bile herhangi bir otoantikör varlığı saptanamamıştır<sup>51</sup>. Bu nedenle bu tür hastalarda doğum öncesi 8. aya kadar en az 2 hafta ara ile son ayda haftada bir hemogram kontrolü gereklidir. Semptomatik anemili hastalarda steroid tedavisine başlanmalıdır. Steroid tedavisi ile kontrol sağlanamayan olgularda splenektomi endikedir. Hamilelik esnasında otoimmün hemolitik aneminin alevlenmesi çok sık görüldüğünden dolayı fertilitenin devamının istendiği olgularda doğum sonrası elektif splenektomi yapılmalıdır. Bununla birlikte sonraki gebeliklerde splenektomi ile hemolitik aneminin gelişiminin önlenmesine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca doğum sonrası dönemde 6 ay geçmesine rağmen hemoliz devam eden olgularda da splenektomi endikasyonu vardır. Araştırmamızda literatürle uyumlu olarak tanı anında gebeliği olanların oranı oldukça düşük saptanmıştır. Bu hastalar steroide yanıt saptanmış ve splenektomi yapılmamıştır. İlerleyen dönemlerde de relaps gözlenmemiştir.

OİHA'da viral ve bakteriyel ajanlar genellikle sadece stimulan sorumludur; buna bağlı olarak OİHA, viral enfeksiyonu takiben çocuklarda yetişkinlerden çok daha fazla görülür. Bu nedenle hastalarımızda virak serolojik tetkikler (İgG ve İgM) bakıldı. Araştırmamızda son 2 ayda viral enfeksiyon geçiren hastaların oranı % 21,4 idi ve tedaviye yanıtla ilişki göstermedi.



İlaç ilişkili OİHA'nın yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 1-4 olarak bildirilmektedir<sup>52-56</sup>. Günümüze kadar 130'dan fazla ilacın OİHA ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup nadir görülmekle birlikte ciddi oranda morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir (Bu durum ilaç öyküsü olan hastaların tedavi yanıtını da etkileyebilir. Her ne kadar araştırmamızda hemoliz yapan ilaç kullanım öyküsü olanların oranı düşük saptansa da (% 26,8), bu hastaların nerdeyse yarısında steroid tedavisine yanıt gözlenmemesi daha büyük örneklerde incelenmesi gerektiğinin ön bulgusu olabilir.

OİHA'de hemotokrit değişkendir, hemotokrit % 10'un altına düşebilir. Tanı, artmış retikülosit sayısı ve (+) direkt Coomb's testi ile konur. Periferik yaymada polikromazi, retikülositozis, orta dereceli şiddetli olgularda sferositoz, şiddetli olgularda çekirdekli, fragmente eritrositler, monositlerce fagositöz edilmiş eritrositler görülebilmektedir. Nadiren retikülositlere karşı gelişen antikor sonucu retikülositopeni görülebilir. Platelet tipik olarak normaldir, nadiren immünotrombositopeni ile beraber seyreder (Evans sendromu). Direkt hiperbilirubinemi orta derece yükselmiştir, ancak bilirubinin normal olması tanıyı dışlamaz. Hiperakut hemolizde hemoglobinüri saptanır<sup>57-59</sup>. Araştırmamızda hastaların tamamı direkt Coomb's testi (+) ile doğrulanmış olup hemoglobin değeri 9'un altında idi, bununla birlikte normal değerlere kıyasla düşük HCT değerleri, yüksek retikülosit, İndirekt bilirubin ve Haptoglobulin değerleri, normal trombosit değerleri saptanmış olmakla birlikte tüm popülasyonun % 84,1'inde Hemoglobinüri saptanmıştır. Araştırmamızda laboratuvar sonuçları literatürle uyumlu bulunmuştur. Nathiani ve ark. izole OİHA 2 hastada oral prednizolon alan hastaların % 81'inde remisyon sağlanmış, 4 hastada relaps görülmüştür. İkinci dönemde hastaların ortalama 14 günde steroid cevap vermiştir. Cevap ile yaş, cinsiyet, sarılık, tedavi öncesi Hg düşüklüğü, retikülosit sayımı, total lökosit sayısı, trombosit sayısı, OİHA subtipleri ve hepatosplenomegali parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır<sup>60</sup>. Araştırmamızda steroid tedavisine yanıt veren hastaların laboratuvar bulgularında anlamlı olarak düzelme olduğu saptanmıştır. Steroid tedavisine yanıt göstermeyen hastalarda ise uyumlu olarak laboratuvar bulgularında klinik iyileşme olmadığı saptanmıştır. Fakat steroid tedavisine yanıt göstermeyen hastalarda immünosupresan tedavi sonrası laboratuvar bulgularında anlamlı iyileşmelerin olduğu gözlenmiştir.

Nathiani ve ark. laboratuvar bulguları ile yanıt arasında anlamlı ilişki olmadığını belirtmesine karşın araştırmamızda tedavi seyrine göre gözlenen anlamlı ilişki hastalık prognozu için iyi bir gösterge olarak durmaktadır.

Sonuç olarak; OİHA'da steroid tedavisinde etiyoloji dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Yanıt oranının artmasında immünosupresan tedavide etiyoloji ve OİHA tipi ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte splenektomi yapılan olgular daha stabil seyrederek. Prospektif ve büyük örneklemlilerle çalışmalarla tedavi yanıtını öngörebilecek belirteçlerin saptanması önem arz edebilir.

## **6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

- Hasta sayısının az olması,
- İzlem süresinin olmamasıdır.

## 7. SONUÇ

- Araştırma popülasyonu sıcak tip OİHA olan 68 hasta (%95,8) ve soğuk tip OİHA olan 3 hasta (%4,2) olmak üzere 71 hastadan oluştu.
- Hastaların %35,2'sinde (n:25) steroid tedavisine yanıt gözlenmedi. Steroide yanıt vermeyen hastalarda yanıt verenlere kıyasla sekonder etiyoloji oranı daha yüksek saptandı (%68 karşı %19,6;  $p<0,001$ ).
- Tüm popülasyonda relaps oranı %18,3 (n:13) olarak saptandı.
- Steroid tedavisine yanıt vermeyen relapsa giren hastaların tamamında splenektomi sonrası yanıt gözlendi.
- Steroid tedavisine yanıt olup relapsa giren hastaların ise %88,9'unda splenektomi sonrası yanıt gözlendi.
- Steroid tedaviye yanıt vermeyen hastaların %41,7'si Rituximab, %25'i MMF, %16,7'si siklosporin, %8,3'ü siklosofamid ve %8,3'ü İVİG tedavisi aldı.
- Steroide yanıt vermeyen ve splenektomi yapılan 1 hasta relapsa girdiği ve öldüğü saptandı, diğer bir yandan steroidde yanıt veren ve splenektomi yapılan 8 hastanın 6'sında ölüm saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Go RS, Winters JL and Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017 Jun 1;129(22):2971-2979
2. Sève P, Philippe P, Dufour JF, Broussolle C, et al. Autoimmune hemolytic anemia: classification and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol*. 2008
3. Salama A. Treatment Options for Primary Autoimmune Hemolytic Anemia: A Short Comprehensive Review. *Transfus Med Hemother*. 2015 Sep;42(5):294-301.
4. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2015 May 21
5. Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*. 2015 Oct;20(9):553-4
6. Zanella A and Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *haematologica* | 2014; 99(10):1547-1554
7. Liebman HA and Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):351-359
8. Dacie JV (1992) *Te Autoİmmüne Haemolytic Anaemias: TeHaemolytic Anaemias*, 3rd edn, Vol. 3. Churchill Livingstone, Edinburgh.
9. Petz LD, Garraty G (2004) *Acquired Immune Haemolytic Anemias*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA.
10. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995; 91:341.
11. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998; 25:80.
12. *PAMUKÇUOĞLU M, Sucak GT. Otoimmün Hemolitik Anemide Tanı ve Tedavi. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2016;9(1):52-61
13. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Twelfth ed. Wollters Kluwer / Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009, pp. 956-973.

14. Kern WF: PDQ Hematoloji(Çev.B. Ferhanoglu). İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, 2005, s 124-125.
15. Sokol R, Hewitt S, Stamps BK: Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J Clin Res Educ*, 282:2023-2027, 1981
16. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbach H et al. (2013) A phase III randomised trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and Rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology* 132: 125–37.
17. Jefries LC (1994) Transfusion therapy in autoimmune haemolytic anaemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 8:1087–104.
18. Garvey B (2008) Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *British Journal of Haematology* 141: 149–69
19. Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfus Sci.* 2014 Jan;8(1):5-12.
20. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood.* 2013 Aug 15. 122 (7):1114-21.
21. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med.* 2011 Apr;69(4):177-84.
22. Zupanska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia.* 1981 December;14(4):425-33.
23. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002 July 15;100(2):704-6.
24. Schreiber AD, Parsons J, McDermott P, Cooper RA. Effect of corticosteroids on the human monocyte IgG and complement receptors. *J Clin Invest.* 1975 November;56(5):1189-97.
25. Kalfa AT. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):690-697.
26. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 2008 April;141(2):149-69.

27. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viillard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*. 2009 March;84(3):153-7. 36.
28. Dierickx D, Verhoef G, Van HA, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. 2009 November;266(5):484-91. 37.
29. Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005 September;90(9):1273-4
30. Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A. Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol*. 2006 June;81(6):423-5. 23.
31. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 1996;93(2):341-4.
32. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol*. 2002 June;117(3):712-5.
33. Gertz M (2007) Management of cold haemolytic syndrome. *British Journal of Haematology* 138: 125–37.
34. Berentsen S, Klaus B, Geir ET (2007) Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Haematology* 12: 361–70. Berentsen S (2013) Therapy for chronic cold agglutinin disease: perspective for further improvements. *Blood Transfusion* 11: 167–8.
35. Wolach B, Heddle N, Barr RD et al. (1981) Transient Donath-Landsteiner haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology* 48: 425–34.
36. Barcellini W. Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 681-91.

37. Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *Br J Haematol* 2017; 177: 751-8.
38. Prabhu R, Bhaskaran R, Shenoy V, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India. *Blood Res* 2016;51:88-94.
39. Rattarittamrong E, Eiamprapai P, Tantiworawit A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*. 2016 Jul;21(6):368-74.
40. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014; 124(19):2930-2936
41. Özdemir ZC, Bör Ö, Dinleyici EÇ, Kırıl E. Plasmapheresis in a child with cold antibody autoimmune hemolytic anemia: Case report. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 169-72.
42. Barcellini W. Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 681-91.
43. Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *Br J Haematol* 2017; 177: 751-8.
44. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidencebased approach from the writing committee of the American Society for apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149-62.
45. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016: 226-31.
46. Alonso HC, Manuel AAV, Amir CGC, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: experience from a single referral center in Mexico City. *Blood Res* 2017;52:44-9
47. Chaplin H, Avioli LV: Autoimmune hemolytic anemia. *Arch Intern Med* 137:346, 1977. Woriledge SM: The interpretation of a positive direct antiglobulin test. *Br J Haematol* 39:157, 1978



48. Solheim BG, Albechtsen D, Egeland T, et al: Auto-antibodies against erythrocytes in transplant patients produced by donor lymphocytes. *Transplant Proc* 6:4520, 1987
49. Sokol RJ, Hewith S, Stamps B. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune hemolysis and pregnancy. *Vox Sang* 1982; 43: 169-76.
50. Chaplin HR, Cohen R, Bloomberg G, Kaplin JH, Moore JA, Dorner I. Pregnancy and idiopathic autoimmune haemolytic anemia; a prospective study during 6 months gestation and 3 months gestation and 3 months postpartum. *Br J Haematol* 1973; 24: 219-29
51. Starksen NF, Bell WR, Kickler TS. Unexplained hemolytic anemia associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 617-22
52. Mayer B, Bartolmas T, Yurek S, Salama A. Variability of Findings in Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia: Experience over 20 Years in a Single Centre. *Transfus Med Hemother.* 2015;42(5):333-9
53. Yurek S, Riess H, Kreher S, Dorken B, Salama A. Fatal immune haemolysis due to antibodies to individual metabolites of 5-fluorouracil. *Transfus Med.* 2010;20(4):265-8.
54. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev.* 2010;24(4-5):143-50.
55. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM. Oxaliplatin-induced haemolytic anaemia. *Lancet.* 1999;354(9185):1179-80).
56. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):73-9).
57. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, et al: Primary thrombocytopenic purpura and acquire hemolytic anemia: Evidence for common etiology. *Arc Intern Med* 87:48, 1951.
58. Pegels JG, Helmerhorst FM, van Leeuwen EF, et al: The Evans syndrome: Characterization of the responsible auto antibodies. *Br J Haematol* 51:445, 1982.
59. Leedy JP, Peterson P, Yeav MA, Bakemeler RF: Patterns of serologic specificity of human yG erythrocyte autoantibodies. *J Immunol* 105:667, 1970
60. Oliveira MC, Clinicalcourse of autoimmune hemolytic anemia: an observational study. *Rio J*:2006 82(1). 58-62



## ETİK KURUL ONAYI

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-a **83** **1**  
Konu :

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 15 MAYIS 2018 SALI  
**Toplantı No** : 2018/13  
**Proje No** : GO 18/369 (Değerlendirme Tarihi: 10.04.2018)  
**Karar No** : GO 18/369-10

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Salih AKSU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Tural PASHAYEV'in uzmanlık tezi olan, GO 18/369 kayıt numaralı, **"Otoimmün Hemolitik Anemilerin Steroid ve Steroid Dışı Tedavilere Yanıtının Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmamızın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevil F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARILAN	(Üye)	12. Doç. Dr. Çan Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Necdet S. SARI	(Üye)	13. Doç. Dr. İl Hüseyin TURNAGÖLÜ	(Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BİRAKÇIOĞLU	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL	(Üye)	15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	(Üye)	17. Av. Meltem ONURLU	(Üye)
9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)		

İZİNLİ

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
06106 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 395 1082 • Faks: 0 (312) 310 0590 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için: