



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ HEMATOLOJİ
BÖLÜMÜNDE**

**OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANISIYLA İZLENEN HASTALARIN
İNCELENMESİ**

Dr. Ayşe Belevi

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

HEMATOLOJİ BÖLÜMÜNDE

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANISIYLA İZLENEN HASTALARIN
İNCELENMESİ

Dr. Ayşe Belevi

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Abdullah Hacıhanefioğlu

KOÜ GOKAEK-2018/12.09.2018/262

2019

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında bana her zaman yardımcı olan ve değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan ayrıca tecrübe ve bilgi birikimiyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Abdullah HACİHANEFİOĞLU'na en samimi ve içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilimi Anabilim Dalı'nda görev yapan hocam Prof. Dr. Canan BAYDEMİR'e tezin istatistiksel kısmındaki yardımları, güleryüzlülüğü ve samimiyeti için teşekkür ediyorum.

Asistanlık süreci boyunca Kocaeli Üniversitesi çatısı altında bana ve arkadaşlarıma özverili ve şefkatli tavırları sebebiyle üniversitemiz öğretim üyelerine, yandal uzmanlık asistanlığı yapan abi ve ablalarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her türlü zahmet ve sıkıntılarında bana yardım eden, uzun eğitim hayatımda her zaman yanımda olan, tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi ve sevgilerimi gönderiyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
Tablolar Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.ANEMİ.....	2
2.1.1. Aneminin Tanımı.....	2
2.1.2 Aneminin Belirti ve Bulguları.....	2
2.1.3. Eritrosit Parametreleri.....	3
2.1.4.Anemilerin Sınıflandırılması.....	6
2.1.4.1.Kinetik Yaklaşım.....	6
2.1.4.1.1Eritrosit Yapımında Azalma.....	6
2.1.4.1.2.Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler).....	7
2.1.4.1.3.Kan Kaybı.....	8
2.1.4.2.Morfolojik Yaklaşım.....	8
2.2.HEMOLİTİK ANEMİLER.....	10
2.3.OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ.....	12
2.3.1.Otoimmün Hemolitik Anemi Laboratuar Bulguları.....	12
2.3.1.1.Hem Katabolizması.....	13
2.3.1.2.Eritropoez Artışı.....	15
2.3.1.3.Kandaki Morfolojik Bulgular.....	16
2.3.1.4.Kemik İliği.....	16
2.3.1.5.Ayırıcı Tanıda Kullanılan Diğer Laboratuar Testleri.....	17
2.3.2.Otoimmün Hemolitik Anemi Sınıflandırılması.....	19
2.4.SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ.....	20
2.4.1.Klinik bulgular.....	24
2.4.2.Laboratuar Özellikleri.....	24
2.4.3.Tanı.....	25
2.4.4.Tedavi.....	26
2.4.4.1.İlk yönetim.....	27

2.4.4.2.Yetersiz yanıt veren veya tekrarlayan hastalık için ikinci basamak ajanlar .	28
2.4.4.3.Dirençli hastalık için üçüncü basamak ajanlar	31
2.5.SOĞUK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ	32
2.5.1.Soğuk Aglütinin Hastalığı	32
2.5.1.1.Klinik bulgular.....	33
2.5.1.2.Laboratuar özellikleri	34
2.5.1.3.Tanı.....	34
2.5.1.4.Tedavi	35
2.5.2.Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri.....	37
2.5.2.1.Klinik Bulgular	38
2.5.2.2.Laboratuar Özellikleri.....	38
2.5.2.3.Tanı.....	39
2.5.2.4.Tedavi	39
2.6.KARIŞIK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ	40
2.7.İLACA BAĞLI İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ.....	40
2.8.EVANS SENDROMU.....	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4.BULGULAR	43
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ.....	53
7.ÖZET	56
8.İNGİLİZCE ÖZET	57
KAYNAKÇA	59

Tablolar Dizini

Tablo 1.Eritrosit parametreleri	6
Tablo 2.Anemilerin morfolojik sınıflandırılması	9
Tablo 3.Hemolitik Anemilerin Sınıflandırılması.....	11
Tablo 4.Hemoliz bulguları.....	13
Tablo 5.Eritropoez Artışının Laboratuar Bulguları	15
Tablo 6.Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler	49

Şekiller Dizini

Şekil 1.Direk Coombs Testi.....	18
Şekil 2.İndirek Coombs Testi	18
Şekil 3.Sıcak tip OİHA periferik kan yayması	24
Şekil 4.Soğuk aglütinin hastalığı periferik kan yayması	34

KISALTMALAR

CAD:Cold agglutinin disease

CVID:Common variable immunodeficiency

E:Erkek

ES:Evans Sendromu

fL: Femtolitre

Hb: Hemoglobin

HIV: Human Immunodeficiency Virus

Ig: İmmünglobülin

IVIG: İntravenöz immünglobülin

İv: İntravenöz

K:Kadın

KLL: Kronik lenfositik lösemi

LDH: Laktat dehidrogenaz

MCV:Mean Corpuscular Volume

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

M. pneumoniae: Mycoplasma pneumoniae

OİHA: Otoimmün hemolitik anemi

Ör : Örnek

PCH: Paroxysmal cold hemoglobinuria

PNH: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

RBC: Red Blood Cell

RDW: Red Cell Distribution Width

RES: Retikuloendotelyal sistem

RSV:Respiratuar sinsitiyal virüs

Vb: Ve benzeri



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hemolitik anemi(OİHA) otolog eritrositlerdeki antijenlere karşı antikor gelişmesi ile karakterize edinilmiş heterojen otoimmün bir hastalıktır.Tahmini insidansı yılda 100.000 kişide 1 ile 3 vaka olan nispeten nadir bir hastalıktır(1).

Hastalığın altında yatan patolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Otoimmün hemolitik anemi tanısı genellikle basittir ve şu laboratuvar bulguları takip esasına göre konur: normositik veya makrositik anemi, retikülositoz, düşük serum haptoglobin düzeyleri, yükselmiş laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi, artmış indirek bilirubin düzeyi, immünoglobülin ve komplemana karşı gelişmiş geniş spektrumlu antikorlu bir pozitif direkt antiglobulin testi.

Tedavi kararları dikkatli tanı değerlendirmesine dayanmalıdır. Tanı anında sekonder nedenler ekarte edilmelidir. Primer sıcak antikorlu otoimmün hemolitik anemi, steroidlere iyi yanıt verir, ancak çoğu hasta steroid bağımlı kalır ve çoğu ikinci basamak tedavi gerektirir. Günümüzde splenektomi en etkili ve en iyi değerlendirilen ikinci basamak tedavi olarak kabul edilebilir, ancak hala uzun süreli etkinlik ve yan etkilere ilişkin sınırlı veriler bulunmaktadır. Monoklonal anti-CD20 antikorunu rituksimab, belgelenmiş kısa dönem etkinliğine sahip ikinci bir tedavi yöntemidir ancak uzun süreli etkinlik ve yan etkiler konusunda sınırlı bilgi bulunmaktadır. Primer soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi rituksimab'a iyi yanıt verir ancak steroidlere ve splenektomiye dirençlidir. İkincil otoimmün hemolitik anemilerin en yaygın nedenleri maligniteler,immün hastalıklar veya ilaçlardır. Primer otoimmün hemolitik anemilere benzer bir şekilde, immünsüpresanlar veya altta yatan hastalığın tedavisi ile tedavi edilebilirler(2).

OİHA'nin özellikleri, seyri ve tedaviye cevapları ile ilgili yapılan çalışmaların sayıları oldukça sınırlıdır. Bu nedenden dolayı poliklinik takibimizde olan Otoimmün hemolitik anemili hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, hastaların klinik seyirlerinin, tedavi seçeneklerinin, tedaviye cevaplarının ve sağ kalımlarının, prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

2.1.1. Aneminin Tanımı

Anemi total vücut eritrosit kitlesindeki belirgin azalmadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: hemoglobinin (Hb) , 15 yaşın üstünde erkekte 13g/dl'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dl' nin, gebelerde ise 11 g/ dl'nin altı olarak tanımlanır(3). Hemoglobin konsantrasyonu, tam kandaki başlıca oksijen taşıyan molekül olan hemoglobinin konsantrasyonudur. Değerler 100 mL tam kan (g / dL) başına veya kan litresi başına (g / L) hemoglobin gramı olarak ifade edilebilir.

2.1.2 Aneminin Belirti ve Bulguları

Hemoglobinin temel fonksiyonu doku oksijenizasyonunun sağlanmasıdır. Anemisi olan hastalarda oksijen taşıma kapasitesi azaldığından dokulara giden oksijen miktarı azalır ve dokularda hipoksi oluşur. Hipoksi birçok dokunun fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bu nedenle aneminin yol açtığı semptom ve bulgular birçok sistemi ilgilendirir. Ancak bu semptom ve bulgular aktivite halindeki iskelet kasları, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi oksijen gereksinimi fazla olan dokularda daha belirgin olarak kendisini gösterir.

Anemili bir hastadaki semptom ve bulgular; bizzat aneminin kendisine ve ayrıca anemiye neden olan hastalığa bağlıdır. Anemili bir hastada semptom ve bulguların ortaya çıkacağı hemoglobin düzeyi de aneminin oluş hızına ve hastanın yaşı ile kardiyovasküler sisteminin durumuna bağlıdır. Büyük kan kayıpları ve akut hemolizleri takiben kısa bir süre içinde gelişen anemilerde semptom ve bulgular daha ağırdır. Yavaş yavaş gelişen anemilerde ise organizma düşük Hb düzeylerine uyum sağlayabildiği için semptom ve bulgular ağır olmayabilir.

Halsizlik, çabuk yorulma ve adelerde güçsüzlük hissi anemili hastalarda en sık görülen ve en erken ortaya çıkan semptomlardır (4). Hastalarda çarpıntı, dispne, özellikle yaşlılarda angina pectoris görülebilir. Anemili hastalarda taşikardi, sistolik ejeksiyon üfürümleri ve diastolik üfürümler saptanabilir. EKG' de T dalgasında negatifleşme ST segmentinde depresyon saptanabilir(4). Dispeptik şikayetler artar. Renal dolaşım azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonları azalır. Albüminüri ve ödem görülebilir. Baş dönmesi, baş ağrısı (migren tarzında), kulak çınlaması, ellerde pareteziler ve periferik nörit görülür.

Kadınlarda menstruasyon bozuklukları sıktır. Daha çok amenore görülür. Bazen menoraji de oluşabilir. Anemik erkeklerde ise libido kaybı görülebilir.

Anemili hastalarda saptanan en belirgin ve karakteristik fiziki bulgu solukluktur. Solukluk deride, avuç içlerinde, tırnak yataklarında, konjunktivalarda, dudaklarda ve ağız mukozasında saptanır.

2.1.3. Eritrosit Parametreleri

Eritrosit Sayımı: Manuel sayımda hata payı yüksek olduğundan otomatize yöntemlerle saymak gerekir. Belirgin lökositoz varlığında sayımda hata olabilir(5).

Hemoglobin ve Hematokrit: Hemoglobin (Hb); oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin şeklinde olan tüm hemoglobinin stabil Hb derivesi olan syanmethemoglobin haline çevrilmesi ve fotometrede 540 nm'de absorbansın okunması ile tayin edilir. Hb tayin hatası dilüsyondan veya renk yoğunluğu ölçümünden kaynaklanabileceği gibi yüksek konsantrasyonda paraprotein ve lipid varlığı, periferde normoblastların varlığı Hb değerinin yüksek okunmasına neden olur(5). Hematokrit ise, kan örneğinde eritrositlerin kapladığı toplam hacmin örnek hacminin bütününe oranıdır.

Mean Corpuscular Volume (MCV): Eritrositlerin ortalama hacmini(OEH) ifade eder. Anemi sınıflandırılmasında öneme sahiptir. Erişkinler için normal değer 80-100 femtolitredir (fl). $MCV < 80$ fl ise mikrositik, $MCV > 100$ fl ise makrositik, $MCV = 80-100$ olan anemiler ise normositik olarak sınıflandırılır. Soğuk aglutinin hastalığında hatalı yanlış yüksek değerlere rastlanabileceği (6) gibi belirgin hiperglisemililerde (kan şekeri > 600 mg/dl) eritrositlerin şişmesi nedeniyle yanlış yüksek değerler görülebilir. Bunun yanısıra eritrosit aglütinasyonu, hücre şeklinin bozulması, lökositoz varlığı ve ani osmotik şişme gibi nedenler yanlış sonuçlara sebep olabilmektedir(7).

$MCV = \frac{\text{Hematokrit (\%)} \times 10}{\text{RBC (milyon/mm}^3\text{)}}$

RBC (milyon/mm³)

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH): Eritrositlerde bulunan ortalama hemoglobin miktarını (OEHB) ifade eder. Mikrositik eritrositlerdeki hemoglobin içeriği düşük olduğundan MCV ile orantılı bir ölçüm gösterir.

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{RBC}(10^{12}/\text{L})}$$

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC): Eritrositlerin içerdiği hemoglobin miktarının yüzde şeklinde göstergesidir. Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonunu (OEHK) ifade eder. Bir eritrosit büyüklüğü ne olursa olsun içindeki hemoglobin miktarı %30-36 arasındadır. MCHC bu özelliğinden faydalanılarak kan sayımı cihazlarında kontrol parametresi olarak kullanılır. Herediter sferositozda MCHC yükselir.

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb (g/dl)} \times 100}{\text{Hematokrit (\%)}}$$

Red Cell Distribution Width (RDW): Eritrosit boyutunun dağılım genişliğinin göstergesidir. Bu değer eritrosit dağılım eğrisinin genişliğinin MCV' e bölünmesi ile elde edilen orandır. Temelde anizositozun matematiksel olarak ifade edilmiş şeklidir. RDW artışı bir hücre topluluğunu düşündürür. Bu bir oran olduğundan eğrinin genişliği ya da MCV'deki değişiklikler sonucu etkiler. Mikrositoz durumunda bu değer yükselirken, makrositoz durumunda ise bu değer düşecektir.

Retikülosit Sayısı: Retikülosit olgunlaşmayı tamamlamamış eritrositlerin en son aşaması olup sitoplazmasında RNA artıkları bulundurur. Retikülosit sayısı kemik iliğindeki eritropoez aktivitesinin bir göstergesidir. Anemiye yanıt olarak böbrek ve kemik iliği işlevleri normal olan hastalarda retikülosit sayısı birkaç kat artış gösterir. Eritropoetin salınımının artması çok sayıda olgunlaşmamış kemik iliği retikülositinin dolaşıma salınmasına yol açar. Çoğu laboratuarda retikülosit yüzdesi otomatik olarak hesaplanmaktadır. Bu değerden aşağıdaki formüller kullanılarak mutlak retikülosit sayısı hesaplanır(7).

$$\text{Retikülosit Yüzdesi} = \frac{\text{Total Retikülosit sayısı}}{\text{Total Eritrosit sayısı}} \times 100$$

$$\text{Total Eritrosit sayısı}$$

$$\text{Mutlak Retikülosit Yüzdesi} = \text{Retikülosit yüzdesi} \times \frac{\text{Hastanın Hematokriti (\%)}}{100}$$

Mutlak Retikülosit Sayısı = Retikülosit yüzdesi X Eritrosit sayısı

Ağır anemisi olan bir hastada kemik iliği retikülositleri yüksek eritropoetin düzeylerine bağlı olarak dolaşıma geçerse, gerçek bir kemik iliği üretim indeksi elde edebilmek için ikinci bir düzeltme yapılması gerekir. Özellikle yaymada polikromazi saptanan hastalarda bu düzeltme mutlaka yapılmalıdır.

Retikülosit Yapım İndeksi = Mutlak retikülosit sayısı veya yüzdesi

2

Düzeltilmiş retikülosit sayısının başlıca uygulama alanı anemi ve hipoksiye işlevsel olarak normal yanıt veren bir kemik iliğine sahip olan hastalar ile kemik iliği yanıtı yetersiz olan hastaların ayırt edilmesidir. Retikülosit indeksinin bir anemiye yanıt olarak normalin 3 katından fazla değerlere çıkması durumunda, hastanın yeterli eritropoetin yanıtı verebilen bir böbrek işlevine ve başlıca minerallerin yeterince temin edilebildiği normal bir eritroid kemik iliğine sahip olduğu varsayılabilir. Bu durumda akut kan kaybı ve hemoliz yapan durumlar akla gelmelidir. Anemi varlığında retikülosit yüzdesi düşük saptanması durumunda eritrosit yapımında defekt ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı durumlar akla gelmelidir.

Tablo 1.Eritrosit parametreleri

Eritrosit Parametreleri	Erkek	Kadın
Hemoglobin(g/dl)	13.0-17.5	12.0-15.5
Hematokrit(%)	46.0 ± 4.0	40.0 ± 4.0
Eritrosit sayısı(milyon/microL)	5.2 ± 0.7	4.6 ± 0.5
Retikülositler(%)	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5
Mean Corpuscular Volume (MCV)(femtolitere)	80-100	80-100
Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) (pikogram)	27-34	27-34
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) (g/dl)	32-36	32-36
Eritrosit dağılım genişliği (RDW)(%)	11-14.5	11-14.5

2.1.4.Anemilerin Sınıflandırılması

Anemi nedenlerinin sınıflandırılmasında kullanılan iki genel yaklaşım vardır:Hemoglobin konsantrasyonundaki düşüşten sorumlu mekanizmaları ele alan kinetik yaklaşım,RBC boyutundaki değişiklikler (MCV) ve retikülosit yanıtı ile anemileri kategorize eden morfolojikyaklaşım(8).

2.1.4.1.Kinetik Yaklaşım

2.1.4.1.1Eritrosit Yapımında Azalma

I. Hemoglobin sentez bozukluğu (mikrositik anemi yapar)

a) Demir eksikliği anemisi

b) Talasemiler

c) Sideroblastik anemiler

d) Kursun zehirlenmesi

II. DNA sentez bozukluğu (megaloblastik anemi ile sonuçlanır)

a) Vitamin B12 eksikliği

b) Folat eksikliği

III. Pluripotent kök hücrede bozuklukları

a) Aplastik anemi

b) Lösemi

c) Myelodisplastik sendromlar

IV. Eritroid kök hücre bozuklukları

a) Saf kırmızı seri aplazisi

b) Kronik böbrek yetmezliği

c) Endokrin hastalıklarda görülen anemiler

d) Konjenital diseritropez

V. Eritropoetik regülasyon bozukluğu

a) Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler

VI. Bilinmeyen veya çoklu mekanizma nedenli

a) Kronik hastalık anemisi

b) Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler

2.1.4.1.2.Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler)

I.Eritrosit içi nedenlere bağlı hemolitik anemiler (Talasemi, herediter sferositoz, orak hücreli anemi vb.)

II.Eritrosit dışı nedenli hemolitik anemiler (ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler)

III.Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, hipersplenizm vb.

2.1.4.1.3.Kan Kaybı

I. Aşıkâr ya da gizli kan kayıpları demir eksikliğinin en sık sebeblerindendir.

a) Hematemez-melena

b) Menometroraji

c) Travma sonrası

d) Hemoptizi

e) Hematüri vb.

II. Aşırı sıklıkta kan bağışları

III. Perioperatif kan kayıpları

IV.Gebelik ve laktasyonda demir ihtiyacı artması.

2.1.4.2.Morfolojik Yaklaşım

Anemiler morfolojik olarak MCV değerlerine göre mikrositik, normositik ve makrositik olarak değerlendirilirler. MCV'nin normal değeri 80-100 fl arasında olup, MCV<80 fl ise mikrositik, MCV>100 fl ise makrositik olarak sınıflandırılır. MCV= 80-100 olan anemiler ise normositik olarak sınıflandırılır.

Tablo 2. Anemilerin morfolojik sınıflandırılması

Mikrositik anemiler (MCV < 80 fl)	Normositik anemiler (MCV: 80-100 fl)	Makrositik anemiler (MCV > 100 fl)
Demir eksikliği anemisi	Akut kanama anemisi	Nonmegaloblastik anemiler
Kronik hastalık anemisi	Hemolitik anemiler	Hemolitik anemiler
Talasemiler	Aplastik anemi	Akut kanama
Sideroblastik anemiler	Saf kırmızı dizi aplazisi	Hemolitik anemiler
(konjenital, kurşun, ilaçlar vb.)	Endokrin hastalıklar	MDS
Çinko zehirlenmesi (nadir)	Böbrek yetmezliği	Karaciğer hastalığı
Bakır eksikliği	Karaciğer hastalığı	Hipotiroidi
	Kronik hastalık anemisi	Alkolizm
	Protein malnutrisyonu	Akut Lösemiler
	ki infiltrasyonu (lenfoma, MM vb.)	Skorbüt
		Aplastik anemi
		Megaloblastik anemiler
		Vitamin B12 eksikliği
		Folik asit eksikliği

2.2.HEMOLİTİK ANEMİLER

Normal koşullarda eritrositler çevre kanda ortalama 120 gün dolaşırlar ve kan akım türbülansı, endotelial harabiyet ve yaş ile bağlantılı katabolik değişimler gibi fizyolojik etkilere maruz kalırlar. Normal koşullarda harabiyete uğrayan bu hücreler dolaşımdan retikuloendotelial sistem “RES” tarafından uzaklaştırılırlar. Hemolitik anemiler çevresel kanda dolaşan eritrositlerin normalden daha kısa sürede ortadan kalkmaları sonucu oluşurlar. Hemolitik anemilerde eritrosit yıkımı ya normal koşullarda olduğu gibi RES tarafından gerçekleşir ki buna “ekstravasküler hemoliz” denir; ya da travma,eksternal toksinlerin etkileri gibi sebeplerle dolaşımda yıkıma uğrarlar ki buna “intravasküler hemoliz” denir.

Hemolitik anemilerin akut veya kronik,kalıtsal veya edinsel,hafif veya yaşamı tehdit eden durumları içeren birçok nedeni vardır.

Tablo 3.Hemolitik Anemilerin Sınıflandırılması

Doğumsal Hemolitik Hastalıklar	Edinilmiş Hemolitik Anemiler
<p>A.Eritrosit membran defektleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Herediter sferositoz 2. Herediter eliptositoz 3. Abetalipoproteinemi 4. Herediter stomatositoz 5. Lesitin-kolesterol aciltransferaz eksikliği 6. Rh hastalığı 7. McLoad fenotip <p>B. Eritrosit glikolitik enzimlerinin eksikliği</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Piruvat kinaz eksikliği 2. Fosfoglikoz izomeraz eksikliği 3. Fosfofrüktokinaz eksikliği 4. Triosefosfat izomeraz eksikliği 5. Hegzokinaz eksikliği 6. Fosfogliserat kinaz eksikliği 7. Aldolaz eksikliği 8. Difosfogliserat mutaz eksikliği <p>C. Eritrosit nükleotid metabolizma bozuklukları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pirimidin 5'-nükleotidaz eksikliği 2. Adenozin deaminaz artışı 3. ATP eksikliği 4. Adenilat kinaz eksikliği <p>D. Pentoz fosfat yolu ve glutatyon metabolizması enzim eksiklikleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Glikoz 6-Fosfat Dehidrojenaz 2. Glutamil-sistein sentetaz 3. Glutatyon sentetaz 4. Glutatyon redüktaz <p>E. Globin yapısı ve sentezindeki defektler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durağan olmayan hemoglobin hastalığı 2. Orak hücreli anemi 3. Diğer hemoglobinopatiler (CC, DD, EE gibi) 4. Talasemi majör 5. Hemoglobin H hastalığı 6. Çift heterozigot hastalıklar (Hb SC hast., orak-talasemi) 	<p>A. İmmunohemolitik anemiler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Uyumsuz kan transfüzyonu 2. Yenidoğanın hemolitik hastalığı 3. Otoimmün hemolitik anemi <ol style="list-style-type: none"> a.Sıcak tip b.Soğuk tip c.İlaca bağlı <p>B. Travmatik veya mikroanjiopatik hemolitik anemiler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prostetik kapaklar ve diğer kardiyak hastalıklar 2. Hemolitik üremik sendrom 3. TTP 4. DIC 5. Greft rejeksiyonu, immun kompleksler vb. <p>C. İnfeksiyöz ajanlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Protozoa: malarya, toksoplazmoz, leishmania, tripanozom 2. Bakteri: Bartonella, klostridya, kolera, tifoid ateş <p>D. Kimyasal maddeler, ilaçlar ve aşılar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oksidan ilaçlar ve kimyasal maddeler 2. Non-oksidan ilaçlar ve kimyasal maddeler 3. Hemodiyaliz ve üremi ile ilgili 4. Aşılar <p>E. Fizik ajanlar (ısı)</p> <p>F. Hipofosfatemi</p> <p>G. PNH</p> <p>H. Karaciğer hastalığı (spur cell anemi)</p> <p>I. Yenidoğanın E vitamini eksikliği</p>

2.3.OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Otoimmün hemolitik anemiler hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucu antikorla kaplanan eritrositlerin çoğunlukla retiküloendotelyal sistemde bazen de kompleman sisteminin yardımıyla damar içinde henüz yaşam sürelerini doldurmadan parçalanıp ortadan kaldırılmaları sonucu gelişen anemilerdir. OİHA'lerde klinik bulgu ve belirtiler özgün olmayıp tüm anemili hastalarda görülen klinik bulgulara rastlanır. OİHA'li bir hastada anemiye bağlı belirtilerin ortaya çıkması hastalığın şiddetine, hastanın aktivitesine, eşlik eden hastalık bulunmasına ve aneminin gelişme hızına göre değişir. Eforla veya istirahat halinde dispne, halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı, kulaklarda uğultu gibi belirtiler sıkça görülür. Daha şiddetli anemilerde OİHA yaşamı tehdit edebilir. Hastalarda letarji, konfüzyon ve ileri düzeyde dispne gelişebilir. Gereken müdahale yapılmadığında pulmoner ödem, myokard infarktüsüne ya da kardiyak aritmilere bağlı ölümler kaçınılmazdır. Fizik muayenede solukluk ve sarılık ön plandadır. Dalak genellikle orta derecede büyümüştür. Derin anemi durumunda ya da altta yatan kalp hastalığı varlığında kalp yetmezliği belirtileri izlenebilir.

2.3.1.Otoimmün Hemolitik Anemi Laboratuvar Bulguları

Hemolizin bulgularını hemoglobinin yıkımına ait bulgular ve kemik iliğinin gelişen anemiyi düzeltmeye yönelik uğraşına ait bulgular şeklinde iki bölümde özetleyebiliriz. Başlıca hemoglobinin yıkımına ait bulgular serumda indirek bilirubin yüksekliği, ürobilinojenüri, dışkıda sterkobilinojen artışı, LDH artışı, haptoglobinin azalmasıdır. İnvasküler hemoliz durumlarında ise bu bulgulara ek olarak hemoglobininemi, hemoglobininüri, hemosiderininüri, methemalbuminemi de görülebilmektedir. Retikülositoz, çevre kanında polikromazi, bazen eritroblast görülmesi ve kemik iliğinde eritroid dizinin artması nedeniyle myeloid/eritroid dizi oranının (normalde 3-4/1) eritroid dizi lehine değiştiğinin gösterilmesi hemolize karşı kemik iliğinin cevabının göstergeleridir.

Tablo 4.Hemoliz bulguları(9)

Laboratuvar bulguları	Ekstravasküler hemoliz	İntravasküler hemoliz
Retikülosit	artmış	artmış
Bilirubin	artmış	artmış
Haptoglobin	azalmış/hiç yok	hiç yok
LDH	artmış	Artmış
Hemoglobinemi	-	+
Methemalbuminemi	-	+
Ferritin	normal /artmış	Azalmış
Hemosiderinüri	-	+
Hemoglobinüri	-	+
Böbrek demiri	Normal	Artmış
Kemik iliği demiri	normal /artmış	Azalmış

2.3.1.1.Hem Katabolizması

Hemoglobin eritrositin temel yapısını oluşturan metaloproteindir.Hemoglobin molekülü 4 hem ve 1 globulin içerir.Hem'in oksidatif katabolizması sırasında oluşan konjuge olmamış (indirekt) bilirubin, plazma yoluyla taşındığı karaciğerde konjuge (direkt) bilirubine dönüşür. Hemolizli hastalarda indirekt bilirubinin artışı karaciğerin konjuge etme kapasitesinin üstündeki hem katabolizmasını göstermesi bakımından değerli bir bulgudur. Bilirubin seviyesi genellikle 2-5 mg/dL arasındadır.Hepatik veya biliyer disfonksiyon olmadıkça direkt bilirubin artmamıştır.İndirek bilirubin, karaciğerde glukuronid ilekonjuge edilerek safra yoluyla sindirim kanalına verilir. Burada feçes ürobilinojenine dönüşür ve daha sonra sterkobiline dönüşerek dışkıya renk verir. Kanda ürobilinojen ve dışkıda sterkobilinojen artışı olur.

Laktat Dehidrogenaz(LDH)

Hemolitik anemilerde LDH2 izoenzimi hemoliz sırasında plazmaya eritrosit enzimlerinin salınması nedeniyle artmıştır.

Haptoglobin

Hemolitik anemilerde serbest Hb plazmada artar, haptoglobin molekülü Hb'ninglobinini bağlar, Hb-haptoglobin kompleksi mononukleer sistem tarafından plazmadan

temizlenir. Böylece hemolizin şiddetine göre miktarı azalır veya tayin edilemeyecek kadar düşer. Haptoglobin karaciğerde yapılır, karaciğer yetmezliğinde yapım azlığından dolayı serum düzeyi düşüktür. Ayrıca bir akut faz reaktanı olduğu için inflamasyon, infeksiyon ve malignitelere artar. Haptoglobin düzeyi değerlendirilirken bu iki noktaya dikkat edilmelidir.

Hemoglobinemi

İntravasküler hemolizde serbest hemoglobin çoğalır. Plazmada bulunan haptoglobin tarafından serbest hemoglobin bağlanır. Haptoglobin-hemoglobin kompleksleri retikuloendotelial sistem tarafından tutularak dolaşımdan temizlenir. Haptoglobinin hemoglobini bağlama kapasitesi aşılacak olursa hemoglobin ve methemoglobin plazmada serbestçe dolaşır.

Hemoglobinüri

Haptoglobinler tamamen doyduktan sonra açıkta kalan serbest hemoglobin alfa-beta dimerleri şeklinde böbrek glomerüllerinden süzülür ve proksimal tubuluslarda yeniden emilir. Tubulusların absorpsiyon kapasitesi aşılacak olursa, idrarla hemoglobin çıkmaya başlar. Hemoglobin konsantrasyonuna bağlı olarak idrar rengi hafif pembeden koyu kırmızıya, hatta siyaha boyanabilir. İdrar sedimentinin mikroskopik muayenesi ile hemoglobinürinin hematüriden ayrılması gereklidir.

İdrarda Demir Ekskresyonu

Tubuluslar tarafından emilen hemoglobin burada katabolize olur ve oradaki depo demirini oluşturur, hem demirinden ferritin ve hemosiderin oluşur. Oluşan hemosiderin deskuame epitel hücreleri ile atılır. Hemosiderinüri, idrar sedimentinde prusya mavisi reaksiyonu ile aranır. Epitel hücrelerinin içinde ve dışında hemosiderin granüllerinin saptanması böbreklerden süzölmüş serbest hemoglobinin anlamlı miktarda olduğunun göstergesidir. Kronik intravasküler hemolizle ilgili çoğu durumda, hemoglobinüri intermittan olup akut atak bitmiş de olsa demir ekskresyonu devam edebilir. Hemakromatozis ve nefrotik sendrom gibi non-hemolitik durumlarda da idrar demir ekskresyonunun arttığı unutulmamalıdır.

Methemalbümin ve Hemopeksin

Dolaşımdaki serbest hemoglobin kolaylıkla oksitlenerek methemoglobine dönüşür. Methemoglobinin bir kısım hemi serum albümini ile birleşerek methemalbümin kompleksini oluşturur. Bir kısmı da karaciğerde yapılan ve bir beta-globulin olan hemopeksine bağlanır. Haptoglobine benzer şekilde özellikle intravasküler hemoliz durumlarında, hemolizin şiddetine göre serum hemopeksin düzeyi azalmış bulunur.

2.3.1.2.Eritropoez Artışı

Eritropoez artışına bağlı laboratuvar bulguları genellikle kronik anemili hastalarda bulunmaktadır. Akut hemolitik epizotta görülebilmeleri için, ataktan sonra ortalama 5-10 gün geçmelidir. Hemorajiden sonra ya da demir, folik asit, B12 vitamini tedavisi alan anemik hastalarda da görülebilir.

Tablo 5.Eritropoez Artışının Laboratuvar Bulguları

Kan
Retikülositoz (polikromazi, bazofilik noktanma)
Makrositoz
Eritroblastositoz
Lökositoz ve trombositoz
Kemik iliği
Eritroid hiperplazi
Ferrokinetik
Plazma demir turn-over'inin artışı
Eritrosit demir turn-over'inin artışı
Biyokimyasal
Eritrosit kreatin artışı
Eritrosit enzimlerinin aktivite artışı: üroporfirin 1-sentetaz, hegzokinaz, glutamat oksalat transaminaz

Retikülositoz

Tüm hemolitik anemilerde retikülositoz, vakayı ilk değerlendirmede dikkati çeken en önemli laboratuvar bulgusudur ve kemik iliğinin hemolize verdiği cevabı gösterir.

Retikülosit sayısındaki artış miktarı, hemolizin ağırlığı ile orantılı olarak artar.

Eritrosit Yaşının Kimyasal Markerleri

Retikülosit sayısı yerine kullanılabilir, yapan kişiden ve kullanılan tekniklerden etkilenmeyecek, sensitivitesi iyi testler aranmıştır. Bu amaçla kullanılan eritrosit kreatini retikülosit sayısı ile koreledir, ama lineer bir korelasyon yoktur. Eritrosit yaşının daha sensitif bir indikatörüdür. Eritrosit yaşının markeri olarak kullanılan diğer enzimler hegzokinaz, glutamat oksalat transaminaz, uroporfirin-1-sentetazdır. Pratik hayatta bu testler kullanılmamaktadır. Retikülositozu bulunan vakalarda, eritrositlere ait morfolojik bir bulgu olan polikromazi, Wright boyaları ile hazırlanmış çevre kanı yaymalarında mavimsi-pembe görünümlü eritrositler olarak dikkati çeker.

2.3.1.3. Kandaki Morfolojik Bulgular

Makrositoz normal eritrositlerden daha büyük olgunlaşmamış retikülositlerin kana geçmesidir ve hemoglobin sentezinin eritropoetin tarafından uyarılmasına bağlı olarak hemolitik hastalıkların çoğunda görülebilir. Aşırı hemoliz durumlarında çevre kanında çekirdekli eritrositler (eritroblastlar) görülebilir. Genellikle tüm çekirdekli hücrelerin <1%'idir. Seyrek olarak aşırı hemoliz durumlarında, özellikle akut hemolitik anemili hastalarda nötrofil sayısında artma görülebilir. Trombositoz seyrek olarak görülebilir, çok belirgin değildir. Anizotrombi ve büyük trombositler de vardır. Lökopeni ve trombositopeni hemolitik anemilerde beklenen bir bulgu değildir. Öncelikle paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, SLE'ye eşlik eden bir hemolitik anemi, Fisher Evans Sendromu düşünülmelidir.

2.3.1.4. Kemik İliği

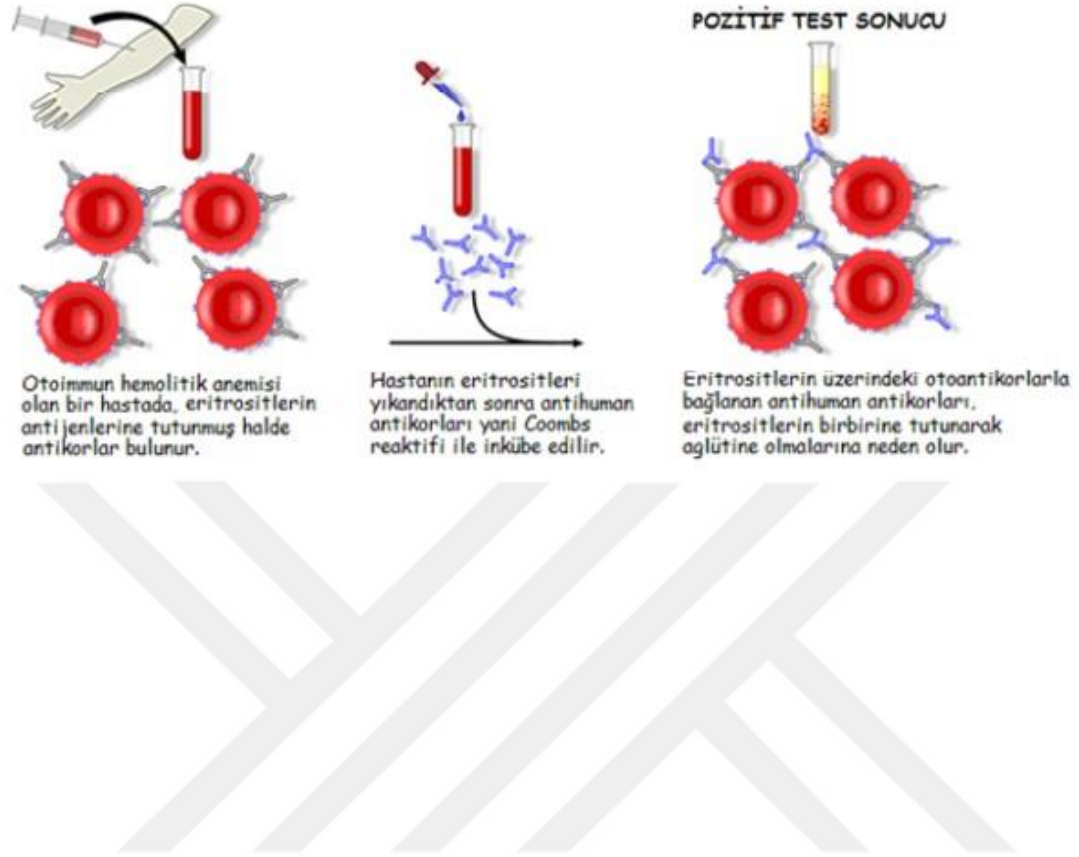
Hemolitik anemilerde kemik iliğinde eritroid hiperplazi vardır. Myeloid hücrenin eritroid hücreye oranı, eritroid dizi lehine değişebilir. Hemolizi kompanse etmek için kemik iliğinde normoblastik eritroid hiperplazi meydana gelir. Artan eritrosit yapımı nedeniyle folik asit ihtiyacı da artar. Bazen bu nedenle kemik iliğinde folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik eritropoez gözlenebilir.

2.3.1.5. Ayırıcı Tanıda Kullanılan Diğer Laboratuvar Testleri

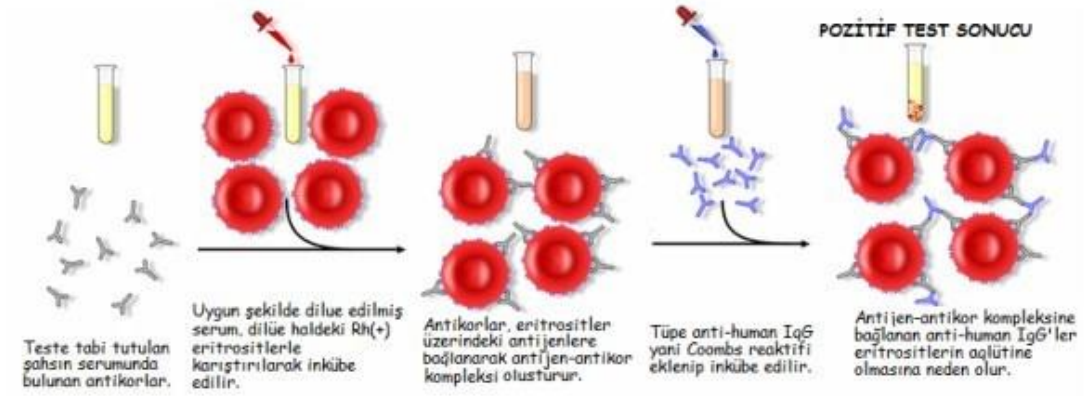
İyi hazırlanmış bir çevresel kan yaymasında, dikkatli bir göz hemolitik aneminin etyolojisine yönelik önemli ipuçları yakalayabilir. Sıcak tip antikor varsa periferik kan yaymasında polikromazi, sferositoz, retikülositoz ve çekirdekli eritrositler görülebilir. Soğuk otoantikor varsa periferik yaymada aglütinasyon yapmış eritrositler görülür.

Otoimmün hemolitik anemilerin tanısı ve diğer hemolitik anemilerden ayırt edilebilmesi için Coombs testi (antiglobulin test) kullanılır. Coombs testi özellikle IgG tipi inkomplet antikorları ortaya koyabilmek amacıyla geliştirilmiş bir testtir. Bu testle hem eritrositlerle kaplı antikorlar hem de serumda serbest dolaşan antikorlar kolayca tespit edilebilmektedir. Testin temelini insan IgG' sine veya komplemanına karşı tavşanlarda geliştirilmiş anti-IgG veya anti-kompleman antikorlarını içeren Coombs serumu oluşturur. Bu test ile normalde aglütine olmayan IgG tipi veya komplemana yönelik antikorlarla kaplı eritrositlerin Coombs serumu eklenmesiyle aglütine olup olmadığı araştırılır. Direk Coombs testi eritrosit membranına bağlı antikorları, indirek Coombs testi ise serumda bulunan antikorları gösterir. İnsan immunglobulinleri ve kompleman komponentlerine karşı antikorlar (anti-IgG ve anti-C3) içeren serumla hastanın yıkanmış eritrositlerinin aglütine olma yeteneğinin ölçülmesine Direk Coombs testi denir. İndirek Coombs testinde hasta serumu ABO uyumlu, Rh pozitifliği gösteren normal eritrositlerle ortalama olarak bir saat 37° derecede inkübe edilir. Yıkanan eritrositlere Coombs serumu ilave edilerek aglütinasyonun varlığı aranır.

Şekil 1.Direk Coombs Testi(10)



Şekil 2.İndirek Coombs Testi(10)



Ayrıca klinik şüphe halinde hemoglobin elektroforezi, oraklaşma testi, ozmotik frajilite testi, asit hemoliz testi, sükröz lizis testi, akım sitometrisiyle PNH klonu araştırılması ve enzim eksikliği düşünülüyorsa enzim düzeyleri istenmesi diğer hemolitik anemileri ekarte etmek için kullanılabilir.

2.3.2.Otoimmün Hemolitik Anemi Sınıflandırılması

Serolojik özelliklerine göre

A. Sıcak antikor tipi

B. Soğuk antikor tipi

Soğuk aglütininin hastalığı

Paroksizmal soğuk hemoglobinüri

C. Karma tip

Altta yatan/ilişkili bir hastalık olup olmasına göre

A. Primer/idiyopatik

B. Sekonder

Lenfoproliferatif hastalık ile ilişkili

Romatolojik hastalık ile ilişkili

Enfeksiyon ile ilişkili

Lenfoid olmayan neoplazi ile ilişkili

Kronik inflamatuvar hastalık ile ilişkili

İlaç ile ilişkili

2.4.SICAK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Olguların yaklaşık%70-80'inden sorumludur. Rh antijenlerine karşı gelişen Ig G türü antikolarla karakterizedir. IgG antikoları eritrosit yüzeyindeki protein yapısındaki antijenlerle vücut ısısında etkileşir. Nadiren doğrudan RBC'leri aglütine etmelerine rağmen bu nedenle "sıcak antikolar" olarak tanımlanırlar. Ig G tabiatındaki otoantikolarla kaplı eritrositler komplemanı çok nadiren aktifleyebildikleri için direkt olarak aglütinasyona ve hemolize yol açmazlar.IgG1 ve IgG3 kompleman aktivasyonu yapabilir.IgG2 ve IgG4 kompleman aktivasyonu yapmaz. Genellikle IgM antikoları, yalnızca vücudun çekirdek sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda RBC yüzeyindeki polisakkarit antijenleriyle reaksiyona girer. Bu nedenle "soğuk aglütininer" olarak adlandırılırlar. Nadiren, IgM antikoları bu reaksiyon özelliklerine sahiptir ve kolayca kırmızı hücreleri aglütine eder. IgA izotipinin antikoları çok daha az yaygındır ve çoğunlukla bilinmeyen öneme sahiptir. Yukarıdaki reaksiyon özelliklerinden herhangi biriyle OİHA üretebilirler(11)(12).

Direk Coombs testidoğru ve spesifik olarak yapıldığında, sıcak aglütininin OİHA'li hastaların yüzde 99'undan fazlası normal popülasyonun yüzde 1'inden daha azına kıyasla pozitif bir sonuç sergileyecektir(13).RBC üzerinde IgG veya C3 olduğunu bilmek önemlidir. IgG varsa, o zaman RBC yıkımı neredeyse kesinlikle bu antikor nedeniyledir. Ayrıca C3 RBC üzerinde biriktirilirse, IgG antikoru komplemanı sabitleyebilir ve kompleman hücrelerin yıkımında ilave bir rol oynayabilir. C3 yoksa IgG antikoru komplemanı sabitleyemez veya antijenler iki IgG molekülünün komplemanı aktive edebilmesi için çok uzaktır. Bu ortamlarda kompleman hücrelerin yok edilmesinde rol oynamaz.C3'ün varlığı ancak IgG'nin bulunmaması, iki mekanizmadan biriyle açıklanabilir: ilk olarak antikor IgG değildir, bu IgM soğuk aglütinineri ve nadir IgA antikoları için geçerlidir. İkincisi antikor IgG'dir ancak RBC yüzeyine o kadar zayıf bağlanır ki, test için hazırlanan hücreler yıkanırken çıkarılır. Afinitede bu azalma sıcaklıkla ilişkili olabilir. Örnek olarak paroksizmal soğuk hemoglobinürideki Donath-Landsteiner antikoru ve soğuk aglütininin hastalığının antikoru, her ikisi de düşük sıcaklıkta RBC yüzeyine daha iyi sabitlenme gösterir. Diğer durumlarda antikor (teşvik edici antijeni ile veya onsuza) test için kırmızı hücrelerin hazırlanması sırasında yıkanarak atılması şartıyla kötü bir şekilde sabitlenebilir.Bu durum genellikle antijen bir ilaç olduğunda gerçekleşir.

Normal kan donörlerinde pozitif Coombs testinin görülme sıklığı 1: 1000 ile 1: 36.000 arasındadır ve yaşlı donörlerde gençlere göre daha yüksektir. Kardiyolipin antikorları, AIDS, ilaçlar ve yüksek serum immünoglobulin (IgG) seviyeleri de dahil olmak üzere birçok risk faktörü pozitif test ile ilişkilendirilmiştir (14)(15). Pozitif bir Coombs testi, aylarca yıllarca malignitenin, özellikle lenfoproliferatif bir bozukluğun klinik tespitini öngörebilir. 586 Coombs pozitif kan donörü ile 2344 yaş ve cinsiyete eşlik eden Coombs negatif donör kontrollerinin takip edilen çalışmasında, Coombs pozitif donörlerde tüm kanserlerin (RR 2.14;% 95 CI 1.13-4.10) ve hematolojik kanserlerin (RR 8.3;% 95 CI 1.5-43) anlamlı bir şekilde artmış olduğu kaydedilmiştir(16).

Sıcak antikorlar, monoklonal birikim veya lenfositlerin proliferasyonu ile karakterize hastalıklarda ortaya çıktıklarında bile her zaman poliklonaldır. Alt tiplerin dağılımı hastadan hastaya değişir ve ister istemez plazmada IgG'deki alt tiplerin dağılımını yansıtmaz (17). Alt izotipler yıkım oranını belirleyen özelliklerden biridir; IgG3 ve IgG1 antikorları, belki de daha fazla kompleman bağlayıcı özelliğinden dolayı daha yıkıcıdır (18). Retrospektive bir çalışma, sıcak OİHA'lı erişkinlerde monoklonal gamopati prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (yüzde 30,5) (19). Bu ilişkinin nedenleri bilinmemektedir.

OİHA'deki antikorların sadece RBC yüzeyindeki protein yapılarına tepki verdiği görülmüştür(20)(21). Bu antikorlar muhtemelen otoantijenlerden gelen antijenik stimülasyon nedeniyle devam eder. Protein antijenleri, hemen hemen her zaman T hücre bellek sistemine işlenir. Böylece birincil immünizasyondan sonraki antikor üretimi (anamnestik antikor yanıtında olduğu gibi) IgG antikorlarıyla sonuçlanan ikinciye immunoglobulin düzenlenmesi yapılan hücrelerden türetilir. Antijenin sürekli olarak mevcut olmadığı durumlarda (örneğin, ilaca bağlı immün hemolitik aneminin bazı formları) antikor üretimi aniden durur ancak antijen (ilaç) tekrar uygulandığında kolayca yeniden başlatılır.

Otoantikor üretiminin neden başlaması gerektiği açık değildir (22). Otoantijenlere karşı IgM antikorları normalde düşük ve patolojik olmayan seviyelerde olmasına rağmen plazmada bulunur. Normalde bu otoantikorları üreten B hücresi klonlarının OİHA'de yüksek ve patojenetik titrede IgG antikorları üretmek için değiştirildiği veya bastırıldığı öne sürülmüştür. Alternatif olarak, otolog IgM ile IgG otoreaktivitesinin kontrolünün

bozuk olması, otoimmün hemoliz için altta yatan bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür (23). T hücre fonksiyonunun değişimi, otoantikorların oluşumunda rol oynayabilir, çünkü apoptoz indüksiyonunu normalde otoreaktif T hücrelerinin klonlarının silinmesi düzenliyor gibi görünmektedir(24)(25). Azalmış Th 1 ve artmış Th2 benzeri yanıtlar en azından kısmen Th1 / Th2 dengesizliğinin yeniden ayarlanmasına atfedilen Rituksimabın etkinliğine bağlı olarak OİHA ile ilişkilendirilmiştir(26)(27).

Doğal olarak oluşan regülatör T hücreleri OİHA'ı hastalarda sayıca azalır ve IL-10 ve IL-12'yi in vitro salgılama yetenekleri değişmiş gözükmetedir(28). Th17 hücrelerinin sayısı ve aktivitesinin (IL-17'nin salgılanması olarak ölçülür) OİHA'de hastalık aktivitesi ile paralel olduğu görülmüştür(29).

Bazı hastalarda, otoantikor üretimi bir mikrobik enfeksiyona (heteroimmün cevap) immün bir reaksiyonla başlatılır veya daha da şiddetlenir. Bunun en fazla viral enfeksiyonu olan çocuklarda ortaya çıkması olasıdır ve ilk enfeksiyondan bir ile üç hafta sonra başlayıp bir ile üç ay boyunca devam eden otoantikor üretimi ile sonuçlanır (30)(31). Kan transfüzyonuna veya transplantasyonuna bir reaksiyon da bu süreci başlatabilir (alloimmun yanıt)(32)(33).

Eritrosit otoantijenlerine karşı antikor üretimi en sık immün fonksiyon bozukluğunun kanıtıdır; bu sendrom "idiyopatik OİHA" olarak adlandırılır. Bununla birlikte OİHA bağışıklık sistemindeki diğer anormallikler ile karakterize edilen bir dizi hastalık durumunda ortaya çıkabilir.

Hemolitik anemi, KLL seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak ters bir prognostik gösterge değildir. Antikor, KLL'deki klonal hücrelerin ürünü değildir ancak muhtemelen bu hücrelerin bağışıklık sistemini anormal etkilemesinin bir sonucu olarak üretilir.

OİHA'deki antikorların reaksiyona girdiği self-antijenler genellikle hemen hemen bütün bireylerin RBC'lerinde bulunur; bu uyumlu bir donör (RBC'leri otoantikor ile reaksiyona giren antijene sahip olmayan) bulmayı zorlaştırır. İki ana antijenik bölge en sık Rh kompleksinin antijenleri ve glikoprin antijenleridir. Normal kırmızı hücre zarı üzerinde yaklaşık 40.000 adet Rh kompleksi vardır. Kompleks zarın lateral bir düzleminde hareket edemez çünkü zar yüzeyinin altındaki hücre iskeletine bağlıdır. Yukarıda bahsedildiği gibi

tamamlayıcı aktivasyonunu başlatmak için iki IgG molekülü biriktirilmelidir. Bununla birlikte bitişik Rh kompleksleri, birinci kompleman bileşeninin tek bir molekülü tarafından gelinemeyen bir mesafede demirlenir. Sonuç olarak bu kompleksler üzerindeki epitoplara karşı oluşan antikorlar nadiren komplemanları sabitler. OİHA'li hastanın antikorları kırmızı hücre zarının major glikoproteinleri üzerindeki antijenler için spesifik olabilir; bu durumun Rh kompleksine karşı oluşan antikorlar ile eşit sıklıkta meydana geldiği görülmektedir. Glikoforinler olarak adlandırılan glikoproteinler ilişkili iki sınıfa aittir (34): ilk olarak Glikoforin A ve B; M, N, S ve s antijenlerini taşıyan yüksek oranda glikozile edilmiş proteinlerdir. Çok sayıda bulunurlar (hücre başına yaklaşık 800.000 kopya) ve kısmen de hücre iskeletine eklenirler. Komşu epitoplara yapıştırılmış yeterli sayıdaki antikorların, C1q'nin sabitlenmesini sağlamak için yeterince yakın olmalarından dolayı bu antikorlar çoğu zara kompleman fiksasyonu yapar. İkinci olarak Glikoforin C ve D aynı genden elde edilen farklı bir glikoprotein setidir. Bu proteinler üzerindeki epitoplarla reaksiyona giren otoantikorlar nadir görülür(35).

Eritrositler membranlarındaki sialik asit uzantıları nedeni ile negatif yük taşırlar. Zeta potansiyeli olarak adlandırılan bu yük sayesinde eritrositler birbirlerini iterler. Ig G yapısındaki antikorlar tek başlarına zeta potansiyelini yenemediği için yüksek konsantrasyonlarda dahi eritrositleri direk olarak aglütine edemezler. Antikorlar eritrositlere bağlandıktan sonra ekstrasvasküler olarak dalak sinüzoidlerinde makrofajların Fc reseptörleri tarafından tutularak parçalanırlar. Bir kısım eritrosit bundan kurtularak membran bütünlüğünü tekrar sağlayabilir. Sferosit ve mikrosferosit olarak adlandırılan ve tekrar dolaşıma çıkan bu eritrositler tanı için çok değerlidir(36).

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, romatoid artrit, skleroderma, dermatomiyozit, ülseratif kolit (37) ve otoimmün orijinli olduğu düşünülen diğer hastalıklar, immün yetmezlik ile seyreden hastalıklar (CVID), immün sistemin malign hastalıkları (Hodgkin-dışı lenfoma, kronik lenfositik lösemi vb), daha önce yapılan allojeneik kan transfüzyonu ya da kök hücre transplantasyonu etiolojide suçlanmaktadır. Çok sayıda ilacın OİHA'ye neden olduğuyla ilgili yayınlar bulunmaktadır.

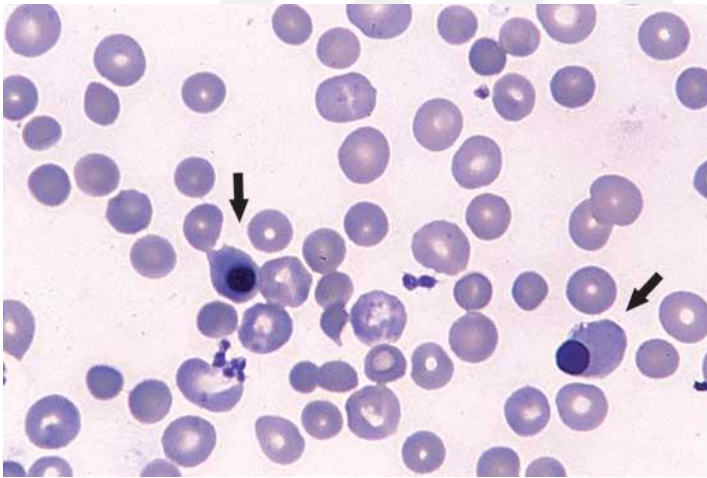
2.4.1.Klinik bulgular

Sıcak antikorla gelişen OİHA'de klinik değişkendir. Anemi hafif ya da ağır olabilir. Halsizlik,yorgunluk,ateş vardır. Ciddi hemolitik anemi varsa ödem, koyu renk idrar (hemoglobinüri), dalak ve karaciğerde büyüme görülebilir.

2.4.2.Laboratuvar Özellikleri

Sıcak tip OİHA hastalarında hemoglobin düzeyleri genellikle 7-10 g/dl civarındadır. Retikülosit sayısı, serum laktat dehidrogenaz ve indirekt bilirubin düzeyleri artmış, serum haptoglobulin düzeyi belirgin olarak azalmıştır. Periferik kan yaymasında genellikle sferositoz ve polikromatofilik eritrositler izlenir. Eritrosit indekslerinde sferositoz nedeniyle ortalama eritrosit içi hemoglobin konsantrasyonunda(MCHC) ve retikülositoz nedeniyle ortalama eritrosit hacminde(MCV) artış gözlenebilir.

Şekil 3.Sıcak tip OİHA periferik kan yayması(38)



Periferik kan yaymasında eritrositlerde polikromazi, sferositoz ve çekirdekli eritrositler görülmektedir.

Aneminin neden olduğu eritropoetin üretimindeki artış, retikülosit yüzdesini yüzde 4 ile 5'in üzerine çıkarır. Mutlak retikülosit sayısı veya retikülosit üretim indeksi, retikülosit tepkisini ölçmek için tercih edilen yöntemlerdir. Akut hemolizi olan bazı hastalarda (bir seride yüzde 20 ila 37) beklenen retikülositoz derecesi yoktur (39) ve birkaçı aslında retikülositopeniye sahip olabilir (40). Bu en sık hemolitik strese karşı ilik yanıtında bir gecikmeden kaynaklanmaktadır. Alternatif olarak antikor geç ortokromik normoblastlarda

görünen Rh reseptörlerine karşı da yönlendirilebilir ve kemik iliği makrofajları tarafından tanınması ve uzaklaştırılmasıyla sonuçlanır böylece retikülositlerin oluşumu önlenir. Diğer hastalarda doğrudan veya dolaylı kemik iliği supresyonu olabilir (örn. Parvovirus B19 veya diğer enfeksiyonlar). İnvasküler hemolizin belirtileri (yüksek plazma hemoglobin, hemoglobinüri ve hemosiderinüri) sıcak OİHA'nin tipik bir örneği değildir ancak ciddi vakalarda mevcut olabilir.

Sıcak antikorlara bağlı gelişen OİHA'nin tanısında eritrositlerin yüzeyinde antikor ve/veya kompleman komponentlerinin direkt antiglobulin testi ile gösterilmesi gerekir. Sıcak tip OİHA'li hastaların yüzde 97 ile 99'u, normal popülasyonun yüzde 1'inden daha azına kıyasla anti-IgG, anti-C3 veya her ikisi ile pozitif bir sonuç sergiler (41). DAT pozitifliğinin gücü genellikle hemolizin ciddiyeti ile koreledir ancak çalışmalar DAT pozitifliği olan hastanede yatan hastaların yüzde 7 ile 8'inde hemoliz olmadığını göstermektedir ve negatif DAT'lı hastalarda anlamlı hemoliz görülebilmektedir (42). IgA veya IgM izotip antikorları, ılık OİHA'nin nadir nedenleridir ve sırasıyla spesifik anti-IgA veya anti-IgM antiserumları ile tespit edilebilir.

2.4.3. Tanı

Sıcak aglütinin tanısında, ani başlangıçlı anemi görülen ve hemoliz için laboratuvar kanıtları (LDH yüksekliği, artan indirekt bilirubin, azalmış haptoglobin) olan hastadan şüphelenilir. Bu tür hastalar için şu testler yapılmalıdır:

- Kırmızı kan hücresi indeksleri (örn: MCV, MCH, MCHC), retikülosit yüzdesi, mutlak retikülosit sayısı ve periferik kan yaymasının incelenmesi ile tam kan sayımı
- İndirek bilirubin, LDH ve haptoglobin dahil olmak üzere hemoliz testleri
- Kırmızı hücre yüzeyinde hem IgG hem de C3 testi dahil olmak üzere Direct Coombs testi (ayrıca direk antiglobulin testi [DAT] olarak da bilinir)
- Kırmızı kan hücrelerinde tanımlanan antijenler için antikor spesifikliğin test edilmesi.

Sıcak aglütinin OİHA'nin teşhisi aşağıdakilerin tümü mevcut olduğunda yapılır:

- Hemolitik anemi (anemi, yüksek LDH, düşük haptoglobin, yüksek indirek bilirubin)

- Periferik kan yaymasında sferosit varlığı
- IgG veya C3d (soğuk aglütininin hastalığını dışladıktan sonra) veya her ikisi için pozitif direkt antiglobulin (Coombs) testi.

Çoğu durumda, retikülositlerde mutlak bir artış olsa da bu tür retikülositoz herhangi bir anemi nedenine spesifik olmayan bir eritropoetik cevaptır ve bazı hastalarda başlangıçta görülmeyebilir.

2.4.4.Tedavi

Yetişkinlerde hastalık genellikle kroniktir, aylar ve yıllar boyunca değişkenlik gösterebilir. Hastaya tanı anında bu hastalığın kronik doğası hakkında bilgi verilmelidir.

Sıcak aglütininin OİHA'nin tedavisinde iki yaklaşım kullanılır; otoantikör üretiminde azalma ve otoantikörün kırmızı hücrelerin tahrip edilmesindeki etkinliğinin azaltılması(43).

Otoantikör üretiminde azalma:Sıcak aglütininin OİHA'de antikör üretiminin azaltılması iki şekilde mümkündür: glukokortikoidler ve sitotoksik ilaçlar. Çoğu klinisyen glukokortikoidlerle ilk tedaviyi tercih eder. Glukokortikoidlerin nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir.Bazıları, aynı anda steroid reseptörü ve steroid reseptöründeki antijen varlığının spesifik olarak programlanmış T hücrelerinin apoptozisini indüklediğini öne sürmüşlerdir. B hücresi lenfositlerini hedef alan bir antikör olan Rituximab'ın çok sayıda otoimmün hastalıkta antikör üretimini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir(44). Ek olarak dalak vücuttaki toplam lenfoid dokunun yaklaşık yüzde 25'ini temsil ettiğinden çıkarılması ayrıca antikör kaynağının çıkarılmasına yardımcı olur.

Otoantikör etkinliğinde azalma:OİHA'deki antikör öncelikle bağışıklık sisteminin efektör hücreleri (fagositler) üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanarak kırmızı hücreleri yok eder; bu en verimli şekilde dalakta Billroth kordonları boyunca yavaş dolaşım sırasında, bu hücrelerle kanın yakın temasından kaynaklanır. Bağlanma, fagositoz veya membran rüptürü ile sonuçlanır. Kompleman fiksasyonu olduğunda, dalak dışındaki bölgelerdeki fagositik hücreler hedef kırmızı hücrelere verimli bir şekilde bağlanabilir. Hemolitik süreç splenektomi yoluyla primer imha bölgesini çıkararak veya splenik makrofajlar ile intravenöz immün globülini kullanan antikör kaplı RBC'ler arasındaki etkileşimi azaltarak tersine çevrilebilir.

2.4.4.1. İlk yönetim

Hastanın stabilizasyonu: OİHA'nin klinik sendromu, ciddi anemi olduğunda hayatı tehdit edici olabilir. Hemogloblin yeterli oksijenlenmeyi sağlayabilecek seviyenin altına düşerse hastada uyuşukluk, konfüzyon, taşikardi ve dispne olabilir. Bu durum özellikle altta yatan kalp hastalığı olanlarda tıbbi acil durum oluşturur. Düzeltmezse pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü veya kardiyak aritmiden ölüm kaçınılmazdır. Kan transfüzyonu hayat kurtarıcı olabilir. Antikor taramasıyla hastanın otoantikorunun hangi eritrosit antijenine karşı olduğu saptanabilirse, bu antijenin bulunmadığı bir eritrosit süspansiyonunun verilmesi idealdir. Bu durum mümkün değilse, uygunluk testleriyle en uygun olduğu saptanan eritrosit süspansiyonu verilir (ABO ve Rh (D) uyumu yanısıra diğer Rh antijenleri ve Kell antijen uygunluğu özellikle önerilir). Genellikle hastaya çapraz karşılaştırma testleriyle kan bulunamaz. Bu durumda hasta ile aynı kan grubundan (ABO, Rh ve Kell antijenleri uyumlu) eritrosit süspansiyonunun yavaşça verilmesi, eğer hastanın kan grubu bilinmiyor veya tayin edilemiyorsa O Rh (-) eritrosit süspansiyonunun yavaşça ve hastanın yakın takibi ile verilmesi önerilir

Birinci basamak ajanlar olarak glukokortikoidler: Kan transfüzyonu ihtiyacının yanı sıra çoğu uzman tek başına glukokortikoidlerin ilk tercih edilen tedavi seçeneği olduğunu düşünür. Bu daha çok deneyime dayanır. Glukokortikoidler, sıcak OİHA için başlangıç tedavisi olarak en sık kullanılan ajanlardır çünkü hastaların % 50 ile 90'ında ilk klinik yanıtlara yol açarlar (45). Ancak ilaç kesildikten sonra hastaların sadece yaklaşık üçte biri uzun süreli remisyonda kalır. Diğer yüzde 50 ila 60 arasında koruma dozları ve yaklaşık yüzde 20 ile 30 arasında ikinci basamak tedaviler gerekir (46). Sıcak OİHA'lı erişkinlerin yüzde 20'sinden azının sadece steroidlerle tedavi edildiği tahmin edilmektedir (47). Önerilen başlangıç dozları oldukça yüksektir (prednizon günde 1 ile 1.5 mg / kg veya yetişkinlerde eşdeğeri). Başarılı olduğunda, artan bir hemoglobin konsantrasyonuyla ortaya çıkan antikor üretimini azaltma üzerindeki etki genellikle bir ile üç hafta içinde görülür. Remisyon sağlandıktan sonra steroid dozu azaltılmalıdır. Hemoglobin düzeyi 10 g/dl ulaştığında doz yavaş olarak azaltılır. Genellikle önerilen dozun 4-6 haftada 0,5 mg/kg/gün dozuna düşülmesidir. Bu doza ulaşıldıktan sonra günlük dozun 3-4 ay gibi bir sürede azaltılarak kesilmesi önerilir. Tedavi hastaya göre 3- 12 ay ya da daha uzun sürebilir. Hastanın tedaviye cevabını takip etmek için aralıklı olarak tam kan sayımı, retikülosit ve Coombs testi yapılır. Direkt antiglobulin testi negatifleşmeden tedavi kesilmez. Steroid

tedavisi kesildikten sonra otoimmün hemolitik anemi nüks edebilir. Bu nedenle hastalar tedavi kesildikten sonraki birkaç yıl izlenirler. Tedaviye 4-6 haftada yanıt alınamayan hastalarda veya kortikosteroid tedavisinin azaltıldığı dönemde remisyonunda kalmayan hastalarda diğer tedavi seçenekleri düşünülür.

Kronik hemoliz folat eksikliğine neden olabileceğinden, hemoliz devam ettiği sürece düşük dozda folik asit kullanımı önerilmiştir.

İkincil nedenlerin araştırılması: İlk tedavi olası herhangi bir rahatsız edici ilacın (örneğin, penisilin, fludarabin) bırakılmasını ve katkıda bulunan bir bozukluğun araştırılmasını da içermelidir (örneğin, sistemik lupus eritematoz, kronik lenfositik lösemi, otoimmün lenfoproliferatif sendrom).

İdiyopatik OİHA'yi sekonder nedenlerden ayırmak için yapılacak testler:

1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için: ANA, Anti DNA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, C3, C4, CH50
2. Kalıtsal immün 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

OİHA sekonder altta yatan bir hastalığa bağlı ise bu durum tedavi edilmelidir.

2.4.4.2. Yetersiz yanıt veren veya tekrarlayan hastalık için ikinci basamak ajanlar

Glukokortikoidlerle ilk tedaviye cevap vermeyen hastalar, kesilmelerini takiben tekrarlayanlar, yan etkileri nedeniyle tolere edemeyenler ve yanıtı korumak için yüksek dozlarda uzun süreli 15-20 mg/gün ya da 0,5 mg/kg/gün doz üzerinde prednisolon kullanan hastalar için mevcut çok sayıda seçenek vardır (örneğin; splenektomi, rituksimab, sitotoksik maddeler, danazol, immünosüpresif maddeler). Bununla birlikte, bu konuda klinisyeni yönlendirmek için ikinci basamak ajanları karşılaştıran prospektif, randomize

çalışmalar yoktur. Bu tip hastalar için klasik olarak tercih edilen ikinci basamak tedavi splenektomi olsa da, son on yılda ikinci basamakta tedavi rituximab kullanımı lehine olmuştur(48).Randomize çalışmaların olmaması nedeniyle, rituksimab'a karşı splenektomi seçimi özellikle zordur ve sonuçta hastanın yaşı, performans durumu, ameliyat için uygunluk ve tedavi modalitesinin potansiyel riskleri ve yararları dikkate alınarak klinisyen yerine hasta tarafından karar verilebilir. Sıcak tip OİHA'de kullanılan ajanların seçiminde ana faktör güvenlik olmalıdır. Çünkü şu anda mevcut yöntemlerin iyileştirici potansiyeli düşüktür ve bu tedavi hasta için daha tehlikeli olabilir.

Splenektomi: glukokortikoidlerin kullanımından sonra sıcak OİHA için en etkili ikinci basamak tedavi olarak önerilmiştir ancak etkinliği rastgele prospektif çalışmalarda mevcut diğer ikinci basamak ajanlarla karşılaştırılmamıştır. Splenektomi, glukokortikoidlerle ilk tedaviye tatmin edici bir yanıt vermeyen, glukokortikoidlere cevap verdikten sonra nükseden veya kabul edilebilir bir hemogloblin seviyesini korumak için 15 mg / gün prednizon eşdeğeri gerektiren hastalarda düşünülmelidir (49) . Aynı zamanda rituximab veya immünoşüpresif veya sitotoksik ajanlar gibi diğer ikinci basamak tedavilere tatmin edici bir şekilde cevap vermemiş veya nüks etmemiş olanlar için bir seçenektir.

Splenektomi, OİHA'li hastalarda hemolizin azaltılmasında glukokortikoidler kadar etkilidir ve muhtemelen tek küratif rejimdir (50).

Splenektomi otoimmün lenfoproliferatif sendromla ilişkili sıcak OİHA'İ hastalarda, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde artmış postsplenektomi sepsisi riskinin artması nedeniyle terapötik yararın bildirilmediği için önerilmemektedir.

Splenektominin komplikasyonları postsplenektomi sepsisini ve ayrıca postoperatif trombozu (örneğin, intraabdominal ven trombozu, derin ven trombozu, pulmoner emboli) içerir.

Splenektomi öncesi hastalar pnömokok, meningokok ve H.İnfluenza'ya karşı aşılanır. Aşının splenektomiden 3 hafta önce yapılması önerilir. Bu aşuların tekrarı her 5 senede bir yapılır. Splenektomi sonrası penisilin profilaksisi önerilir.

Rituximab: Monoklonal anti-CD20 antikoru rituximab, B hücresi yüzey proteini CD20'ye karşı yönlendirilen kimerik bir monoklonal antikordur. B hücrelerini apoptoz, antikora bağlı sitotoksisite ve kompleman aracılı lizis yoluyla ortadan kaldırdığı düşünülmektedir

(51).Uzun süreli antikor üretiminden sorumlu olan plazma hücreleri, CD20'yi eksprese etmez ve rituksimabın kullanımı sonrasında elimine edilmez. Bu hem OİHA hem de immün trombositopenide splenektomi ile görülen yanıt oranlarına göre rituksimabın kullanılmasının ardından uzun vadeli yanıtların daha düşük oranında olmasını açıklayabilir.Rituksimab 375 mg/m²/hafta iv infüzyon hastanın cevabına göre 4 hafta uygulanır.

Diğer immünoşpresif veya sitotoksik ilaçlarla tedavi

Öncelikle azatiyoprin ve siklofosfamid ayrıca antikor üretimini azaltır ve ılık aglütinin OİHA hastalarında hemoglobin konsantrasyonunu yükseltir.Steroid tedavisine cevap vermeyen ya da yan etkileri nedeniyle tolere edemeyen hastalarda, remisyon halini devam ettirebilmek için uzun süreli 15-20 mg/gün ya da 0,5 mg/kg/gün doz üzerinde prednisolon kullanan hastalarda immünoşpresif tedavi önerilir.İmmünoşpresif ilaçların etkileri genellikle 1 ay içinde ortaya çıkar. Dört-altı aylık süre içinde tedaviye cevap alınamaması halinde tedaviye devam edilmesi önerilmez. İmmünoşpresif ilaçlarla yapılan tedavideki en büyük yanlış hastalara uzun süreli aynı dozda ilaç verilmesidir. Bu nedenle lökosit sayısı 3000 /mm³ e düşene kadar immünoşpresif ilaç doz ayarlamasının yapılması önerilmektedir.

Siklofosfamid : Her üç ile dört haftada bir intravenöz olarak 500 ile 700 mg veya 100 mg/gün ağızdan verilir.Her ne kadar siklofosfamid azatiyoprinden daha etkili olsa da saç dökülmesi, gonadal toksisite, kemik iliği baskılanması, hematüri ile mesane tahrişi ve miyelodisplastik sendrom veya lösemi gelişimi gibi sayısız yan etkisi vardır. Tedavinin sabahları tek doz ve hidrasyonla birlikte verilmesi mesane irritasyon riskini azaltır.

Azatiyoprin:Daha az yan etkisi vardır ancak siklofosfamide göre biraz daha az etkili olabilir. Genellikle oral olarak 100 mg ile 150 mg / gün verilir

Danazol : Prednizon ile tedavi edildikten sonra dirençli olan ya da tekrarlayan ılık aglütinin OİHA hastalarında danazol ile sınırlı bir deneyim vardır.50-800 mg/gün dozunda ağızdan verilebilir.

Siklosporin: 5-10 mg/kg/gün dozunda ikiye bölünerek oral olarak başlanır. Siklosporin kan düzeyine göre doz ayarlanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.

Mikofenolat mofetil (MMF): Yetişkinde oral 500-1000 mg/gün dozunda ikiye bölünerek başlanır ve yetişkinlerde 1000-2000 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir

Vinkristin: 1 mg/m² dozunda iv haftada bir verilebilir.

İntravenöz immüoglobulin tedavisi (IVIG): 0,5-1 g/kg/gün dozunda 5 gün verilir. Steroid tedavisine yanıtız veya steroid tedavisinin uygulanmadığı hastalarda hemoglobini kısa sürede yükseltmek için denenebilir. Hastanın otoimmün hemolitik anemisi yanı sıra immün trombositopenisi de varsa intravenöz immüoglobulin verilebilir.

2.4.4.3. Dirençli hastalık için üçüncü basamak ajanlar

Sıcak OİHA'li kayda değer sayıda hasta, glukokortikoid ile splenektomi veya rituksimabın takip ettiği ardışık tedaviye yanıt vermede başarısız olabilir. İlave tedavi seçimi, ileriye dönük herhangi bir çalışma tarafından desteklenmez ve klinisyenin önceki tecrübesinin yanı sıra hastanın değerleri ve tercihlerinden etkilenebilir. Seçenekler aşağıdakileri içerir (52)(53)(54):

- Splenektomiye cevap vermeyenler rituksimab ile tedaviye cevap verebilir ve bunun tersi de geçerlidir.
- Hastalar, splenektomi veya rituximab tedavisi sonrası düşük dozlarda glukokortikoidlere cevap verebilir.
- Rituksimab ile ilk tedaviden sonra uzun remisyon süreleri olanlar için, bu ajanla tekrar tedavi etmek makul bir seçenektir.
- Splenektomiyi takiben splenik fonksiyonun geri dönüşümünü kanıtlarla tekrarlayanlar (örneğin, daha önce belirtilen Howell-Jolly cisimlerinin kaybı) aksesuar dalağın çıkarılmasına cevap verebilir.
- Risk / fayda oranları belirsiz ve küratif potansiyelleri düşük olmasına rağmen immünosüpresif veya sitotoksik ajanların (örn: azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin, mikofenolat mofetil) başarıyla kullanıldığı rapor edilmiştir.

- Allojenik hematopoetik hücre naklinin başarısı hakkında sınırlı anekdot bilgi vardır. Sıcak OİHA'de terapötik plazma değişiminin kullanılması Kategori III müdahale(yani, aferez tedavisinin optimum rolünün kurulmadığı bozukluklar) olarak kabul edilir.

2.5.SOĞUK TIP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

2.5.1.Soğuk Aglutinin Hastalığı

Soğuk aglutinin hastalığı karakteristik olarak eritrosit membranındaki ABO kan grubu ile ilgili olan polisakkarit yapıdaki I ve i antijenlerine yönelik oluşan IgM tipi antikorlar nadiren IgA veya IgG ile gelişir. I antijeni erişkinlerde, i antijeni ise fetüs eritrositlerinde bulunur. Büyük I ve küçük i antijenleri her yerde bulunur (tüm hücre zarlarında bulunur) ve yapısal olarak ilişkilidir. Küçük i, fetal RBC'lerdeki baskın yapıdır. En az iki laktozamin içeren düz zincirli bir polimerden oluşur. Doğumdan sonra galaktoza ilave laktozamin disakaritler ekleyebilen bir enzim aktif hale gelir, bu da büyük I antijenini oluşturan dallanmış bir zincir yapısına neden olur. Büyük I nüfusun büyük çoğunluğunda RBC'lerde bulunur (yaklaşık yüzde 99).Küçük i RBC'lerde popülasyonun yüzde 1'inden daha azında az miktarda bulunur.Bu bireylere ayrıca "büyük I olumsuz" denir.

IgM antikorları antijen bağlanma sahalarını, RBC'ler arasındaki mesafeyi köprülemek için yeterince uzağa yerleştiren pentamerik yapıdadır. Birden fazla RBC'nin aynı IgM molekülü ile bağlanması, bu antikorlar tarafından aglutinasyonun temelidir. Az miktarda antikor hatta RBC başına 25 kadar az sayıda bile, belirgin aglutinasyona neden olabilir. Soğuk aglutininler, normal çekirdek vücut sıcaklığından daha soğuk sıcaklıklarda RBC'lerle reaksiyona girer. Aktif oldukları sıcaklık aralığı, termal aralık veya termal genlik olarak adlandırılır. Tipik termal genlik 3 ile 4 ° C (buzdolabı sıcaklığı) aralığındadır ancak birçok antikor vücudun daha soğuk, akril bölgelerinde olduğu gibi daha yüksek sıcaklıklarda aktiftir.

Soğuk aglutininler, monoklonal (tek bir lenfosit klonundan türetilmiş; tek biçimli bir epitop özelliğine sahip) ve poliklonal (çoklu bağımsız lenfositlerden türetilmiş; çoklu epitop özelliklerine sahip olabilir) olabilir. Monoklonal soğuk aglutininler daha yaygındır; bunlar tipik olarak lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkilidirve poliklonal soğuk aglutininlerden daha patojeniktirler. Lenfoid malignite ile ilişkili sekonder soğuk aglutinin sendromu vakalarının çoğu monoklonaldır ve viral enfeksiyonla ilişkili sekonder

vakaların çoğu poliklonaldır(55). Terapi için, monoklonal soğuk aglütininer genellikle kendilerini üreten B hücresi klonunu yok etmek için sistemik ajanlar gerektirir. Enfeksiyonlarla ilişkili poliklonal soğuk aglütininer çoğu vakada kendiliğinden düzelir. Primer CAD vakalarının çoğunun düşük dereceli bir lenfoproliferatif hastalıktan kaynaklandığı ve bu nedenle monoklonal olduğu düşünülmektedir.

Soğuk aglütinin hastalığında hemoliz birincil olarak ekstravaskülerdir ve kompleman aracılıdır. IgM soğuk aglütinin, sıcaklığın antikorun termal aralığında olacak kadar düşük olduğu vücut bölgelerinde, RBC'lerin yüzeyindeki konjuge antijenine (I ve i antijenlerine) bağlanır. Bağlı IgM, C1, C4 ve C2 gibi klasik kompleman yolunun bileşenlerini alır. C1-esteraz, C4 ve C2'yi aktive eder, C3ü C3a ve C3b'ye ayıran C3 dönüştürücü ürününün üretilmesine neden olur. C3b kaplı RBC'ler, çoğunlukla karaciğerdeki Kupffer hücreleri olan retikuloendotelial sistemdeki makrofajlar ile fagosite edilir(ekstravasküler hemoliz). Dolaşımda kalan fagosite olmayan RBC'lerde ısıdıktan sonra IgM ayrışır, ancak C3b C3d'ye bölünerek bağlı kalır ve direkt antiglobülin (Coombs) testi ile tespit edilebilir. Kompleman için pozitif bir Coombs testi, CAD'ı öneren ilk bulgulardan biridir.

Soğuk aglütininer enfeksiyona veya paraneoplastik ya da immün sisteme ait tek bir klonun neoplastik büyümesine ikincil ortaya çıkar. Vaka raporları soğuk aglütinineri özellikle M. Pnömoni, Epstein-Barr virüsü olmak üzere HIV, kızamıkçık virüsü, İnfluenza virüsleri ve Varicella-Zoster virüsü (su çiçeği) gibi diğer viral enfeksiyonların yerleşiminde tanımlamıştır. Genellikle primer enfeksiyonun başlamasından yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar, enfeksiyon çözülmeye başladığında küçülür ve iki ile üç ay içinde geçer. Lenfoid malignitelerden genellikle KLL, lenfoma, Waldenstrom Makroglobulinemisi ile beraber görülür. Sistemik skleroz (skleroderma) ve romatoid artrit gibi otoimmün bozuklukları olan kişilerde de tanımlanmıştır.

2.5.1.1. Klinik bulgular

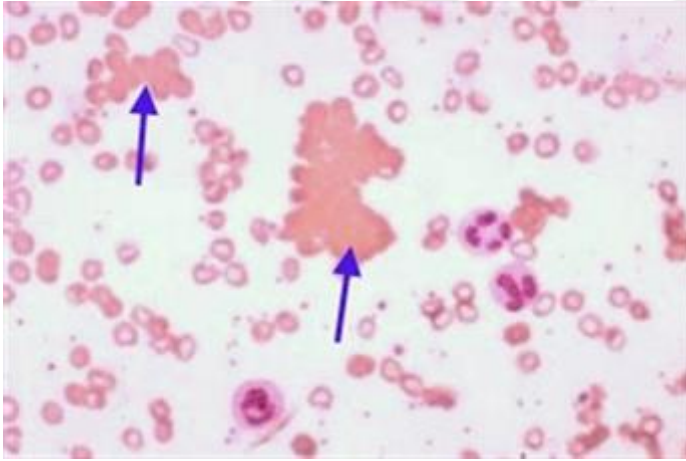
Klinikte tipik anemi bulgularına ilave olarak soğuk kaynaklı semptomlar görülür. Akrosiyanoz (parmak uçları, ayak parmakları, burun ve kulaklar gibi akral bölgelerde cildin koyu mordan griye renk değişikliği), Livido reticularis (cilt üzerinde kırmızı-mavi renkte beyazlatılabilir, yamalı, retiküle edilmiş vasküler patern), Raynaud fenomeni (parmakların derisinde keskin bir şekilde renk değişimleri), ciddi vakalarda kutanöz ülserasyon veya hatta nekroz, soğuk yiyeceklerin veya sıvıların yutulması üzerine ağrı veya rahatsızlık

soğuk kaynaklı semptomlardır. Bu semptomlar soğukta yüzeylerine bağlanan IgM ile RBC aglütinasyonu ile ilişkilidir. Isınma ile kaybolurlar. Sarılık ve splenomegali klinik tabloya eşlik edebilir.

2.5.1.2.Laboratuvar özellikleri

Anemi hemoliz hafif ise veya retikülositozu telafi etmek için yeterliyse mevcut olmayabilir. Ortalama korpüsküler hacim (MCV) retikülositoz derecesine bağlı olarak düşük, normal veya yüksek olabilir. Devam eden (kronik) hemoliz varsa retikülosit sayısı artar. Hemoliz yeni ortaya çıktıysa ve periferik kanda retikülositlerin ortaya çıkması için yeterli zaman olmadıysa veya telafi edici eritropoez ile etkileşime giren altta yatan bir kemik iliği bozukluğu varsa, retikülosit sayısı normal olabilir. Hemoliz mevcut olduğunda, LDH ve bilirubin artar, haptoglobulin azalır veya yoktur. Periferik yaymada sferosit sık görülmez, eritrosit aglütinasyonu belirgin olabilir.

Şekil 4. Soğuk aglütinin hastalığı periferik kan yayması



Periferik kan yaymasında eritrosit aglütinasyonu

2.5.1.3.Tanı

Şüpheli herhangi bir hemolitik anemide tipik tanısal yaklaşım, tam kan sayımı, RBC indekslerinin ve periferik kan yaymasının gözden geçirilmesiyle başlar. Bunu haptoglobulin, LDH, indirek bilirubin ve DAT istenmesi takip eder. Tüm hastalarda Soğuk aglütinin titresi ölçülmelidir.

Klinik şüphe halinde sekonder nedenler için Enfeksiyöz Mononükleoz testi, Mikoplazma testi, SLE için seroloji testleri, Lenfoproliferatif hastalıklar için serum protein elektroferesi, idrarda hafif zincir, lenf nodu ve kemik iliği biyopsisi istenebilir.

Genel olarak kabul edilen tanı kriterleri:

- Hemoliz kanıtı (yüksek retikülosit sayısı, yüksek LDH, yüksek indirek bilirubin, düşük haptoglobin)
- C3d için pozitif direkt antiglobulin (Coombs) testi
- 4 ° C'de ≥ 64 soğuk aglütininin titresini

2.5.1.4. Tedavi

Soğuk aglütininli bireylerin hepsinde klinik belirtiler yoktur. Klinik bulguları olanlar için tedavi soğuk kaynaklı semptomları en aza indirmeye, kabul edilebilir bir hemoglobin seviyesini sürdürmeye ve altta yatan hastalıkları tedavi etmeye yöneliktir (55)

Soğuktan kaçınma

Soğuktan kaçınma, soğuk odalar veya ortamlardan, soğuk yiyecek, su ve sıvılardan kaçınmak için sürekli dikkat gerektirir. Oda sıcaklığını yeterli seviyede tutmak için alan ısıtıcıları gerekebilir. Sıcak giysiler akril bölgeleri korumalıdır. Buna ılık ayakkabılar, çoraplar, eldivenler, eşarplar, burnu ve kulakları koruyan manşetler dahildir. İntravenöz solüsyonlar ve kan ürünleri infüzyondan önce uygun bir sıcaklığa ısıtılmalıdır.

Anemi tedavisi

Plazmaferez: Plazmaferezin soğuk aglütininlerin çıkarılmasında oldukça etkili olduğu düşünülmektedir çünkü bunlar neredeyse her zaman tamamen intravasküler olarak dağıtılan IgM antikorlarıdır. Plazmaferez IgM'yi kaldırabilirken, IgM üretimini azaltmak için hiçbir şey yapmaz ve bu nedenle sadece diğer tedaviler etkili olana kadar geçici bir önlem olarak görülmelidir. Aferez, antikor üretiminin kaynağını ele almadığından, altta yatan nedene yönelik tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlatılması esastır.

Kriyofiltrasyon aferezi (CFA), soğuk aglütininlerin diğer plazma proteinlerini çıkarmadan çıkarılmasını sağlayan bir plazmaferez şeklidir ve bu nedenle donör plazma veya albümin gibi bir değiştirme sıvısı gerektirmez (56).

CAD'de IVIG kullanımını konusunda daha az deneyim vardır ve etkinlik iyi karakterize edilmemiştir. Vaka raporlarına göre; Mycoplasma pneumonia ile görülen soğuk hemoliz, antikorun kendiliğinden temizlenmesi beklenen durumlar, preop hazırlık için, IgM paraproteinemisi, oftalmoplejili kronik ataksik nöropati sendromunu tedavi etmek için kullanılabilir(57)(58).

Transfüzyon: Verilecek kan ile ilgili tüm testler 37°C'de yapılır. Uygunluk testleriyle saptanan en uygun kan verilir. Kan verilirken, kanı 37°C'de tutabilecek bir ısıtıcı kullanılması önerilir.

Antikor üretimini azaltma tedavisi

Enfeksiyon nedeniyle soğuk aglütinin görülen hastaların çoğunda, enfeksiyonun çözülmesinden sonra iki ile dört hafta içinde kendiliğinden çözülecek olan bir poliklonal soğuk aglütinin olması muhtemeldir. Bu durumlarda antibiyotikler veya antiviral tedaviler kullanılmalıdır. Altta yatan bir otoimmün hastalık tanımlanırsa, tedavide altta yatan hastalığa yönelilmelidir. Diğer tüm bireylerin, antikor üreten B hücrelerinin veya plazma hücrelerinin klonuna yönelik spesifik bir tedavi gerektiren monoklonal bir soğuk aglütininin olması muhtemeldir.

Lenfoid malignitesi olanlar için hemolizli soğuk aglütinin varlığı tedavi endikasyondur.

Kronik soğuk OİHA olan ve altta yatan bir malignitesi olmayan hastalar için tedavi, kemik iliğinde lenfoproliferatif bozukluğu hedef almak için kullanılan rituksimab veya bortezomib içeren rejimleri içerir. Rituximab tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir. Rituximab plus bendamustinle en etkili tedavi olabilir ancak toksisite daha fazla olabilir. Denenen diğer sitotoksik veya immünosüpresif tedaviler arasında siklofosfamid, klorambucil veya interferon alfa bulunur(59)(60)(61). Bunlar eğer rituximab veya bortezomib antikor üretimini azaltmadıysa kullanılabilir. Siklofosfamid 100-150 mg/gün dozunda verilir. Klorambucil 2-4 mg/gün dozunda verilir. Rituksimab 375 mg/m²/hafta iv infüzyon 4 hafta uygulanabilir. Bortezomib, lenfoid (B hücreli) malignitelere kullanılan bir proteazom inhibitörüdür. Bortezomib, rituksimab içeren rejimler etkisiz veya kontrendike olan hastalar için de önerilmiştir(55).

Glukokortikoidler ve splenektomi, soğuk OİHA'de etkili bir tedavi değildir.

Glukokortikoidler fagositozu azaltabilir, ancak antikor üretimini engellemezler.

Splenektominin etkisiz olması muhtemeldir, çünkü dalak değil karaciğer RBC fagositozunun ana bölgesidir.

Anti-kompleman tedavileri

CAD'de ekstravasküler hemolizden sorumlu klasik kompleman yolu bileşenlerini hedef alan tedaviler araştırılmaktadır. Kompleman bileşeni C1 çekici bir hedeftir çünkü enzimatik aktiviteye sahiptir ve bir dizi başka klasik yol bileşeninin yukarısındadır.

Sutimlimab C1s'i hedefleyen ve C3b aracılı ekstravasküler hemolizi azaltma potansiyeline sahip insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Etkinliği, primer CAD ve devam etmekte olan hemolitik anemili 10 hastadan oluşan küçük bir seride, dört hafta boyunca haftada bir kez 60 mg / kg kullanılarak gösterilmiştir (62). C1q'nin peptid inhibitörü, CAD'de hemolizin azaltılması için bir başka adaydır. Komplemana yönelik tedavilerin, aglütinasyona IgM molekülleri aracılık ettiği için RBC aglütinasyonuna bağlı soğuk kaynaklı semptomları iyileştirmesi beklenmez (55).

2.5.2. Paroksizmal Soğuk Hemoglobinüri

PCH'deki antikor, Donath-Landsteiner antikorları olarak adlandırılan soğuk reaksiyona giren bir IgG'dir. Her zaman poliklonaldır. Soğuk reaksiyona giren IgM'den farklı olarak RBC'yi aglütinasyona neden olmaz ancak soğuk reaksiyona giren IgM'ye benzer şekilde kolayca kompleman fiksasyonu yapabilir. Bu antikorların etkileşime girebileceği maksimum sıcaklık IgM soğuk aglütinlerinde olduğu gibi hastadan hastaya büyük ölçüde değişir. PCH'deki antikorun etkileşime girdiği antijen, genellikle kırmızı hücrenin yüzeyindeki seramid kısmına yapılandırılmış bir polisakarit olan P antijenidir. Bu antikor hemen hemen bütün deneklerde hemolize neden olur çünkü sadece nadir bireylerde P antijeni bulunmayan kırmızı hücreler bulunur.

Bifazik kabul edilen bu antikorların en önemli özellikleri soğukta eritrositlere bağlanıp komplemanın C1 komponentini fikse etmeleri ve sıcak ortamlarda eritrositlerden ayrılarak tekrar dolaşıma geçmeleridir. Bu şekilde dolaşım sistemiyle tekrar soğuk bölgelere gelen antikor aynı işlemi tekrar başlatabilmektedir. Eritrosit üzerine bağlanmış ve aktifleşen C1 komponenti sıcak bölgelere gelindiğinde diğer kompleman komponentlerini daha kolay aktifleyebilir. Bu nedenle Coombs serumuyla yapılan inceleme soğukta yapılmadıkça anti-Ig G antikorlarının tespiti mümkün olmaz ve sadece anti-C3 antikorları gösterebilir.

PCH'deki hemoliz mekanizması, soğuk aglütinin hastalığındakine benzerdir. Kan periferi dolaştığında soğur, antikor ve komplemanın ilk iki bileşeni RBC yüzeyine sabitlenir. Kompleman kaskadı, yalnızca RBC daha sonra 37 ° C'ye ısıtıldığında tamamlanır. Açıkça anlaşılamayan nedenlerden dolayı, belki de antijenin RBC membran yüzeyinde yer almasından dolayı bu antikorlar kompleman ile doğrudan lizis sağlamada oldukça etkilidir; bu da intravasküler hemoliz, hemoglobinüri ve hemosiderinüri ile sonuçlanır.

Enfeksiyon sonrası veya otoimmün hadiseler PCH'nin en yaygın nedenleridir. Nadiren konjenital veya geç sifilize bağlı kronik olgular saptanabilir. Enfeksiyon nedenleri arasında su çiçeği, kızamık, kabakulak, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, adenovirüs, solunum sinsitiyal virüsü (RSV), influenza A, Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu, Klebsiella, Escherichia coli, Hemophilus influenzae ve visseral leishmaniasis vardır.

Daha çok çocukluk çağında görülür. Erişkinde nadiren ortaya çıkar.

2.5.2.1. Klinik Bulgular

PCH'nin tipik başlangıcı; koyu renkli idrarın (hemoglobinüri) gelişidir, soğuğa maruz kaldıktan birkaç dakika ile birkaç saat sonra başlar, intravasküler hemolizin bir belirtisidir. Hemolizin başlangıcı hızlıdır ancak soğuğa maruz kalma sona erdiğinde devam etmez. Sırt veya bacak ağrıları, karın krampları, üşüme ve ateş gibi semptomlar mevcut olabilir. Oluşabilecek diğer semptomlar arasında arteriyoller daralma nedeniyle Raynaud fenomeni ve ürtiker bulunur.

2.5.2.2. Laboratuvar Özellikleri

PCH'li tüm hastalar hemoglobinüri göstermez ancak büyük çoğunluğu sıklıkla klinik sarılık, retikülositoz, hemosiderinüri, artmış indirek bilirubin ve laktat dehidrogenaz konsantrasyonları, düşük haptoglobin seviyesi ve serum kompleman seviyelerinde depresyon ile birlikte intravasküler hemoliz kanıtını gösterir. Anemi derecesi değişkendir; antikorun titresine, termal genliğine, soğuk ortam sıcaklıklarına maruz kalma ve hasta yaşına bağlıdır. Çocukluk çağında akut PCH'de anemi şiddetli olabilir. Yetişkinlerin çoğu, mevsimsel olarak soğuk havaların başlamasıyla kötüleşen orta derecede anemiye sahiptir.

2.5.2.3.Tanı

PCH tanısı aşağıdakilerin hepsinin mevcut olmasını gerektirir:

- Genellikle soğuga maruz kaldıktan sonra yeniden ısınmada meydana gelen intravasküler hemoliz varlığı
- RBC ile düşük sıcaklıkta reaksiyona giren, ancak 37 ° C sıcaklıkta reaksiyona girmeyen ve yeniden ısınmada hemoliz yapan IgG antikorunun in vitro gösterimi
- Hemolitik atak sırasında kompleman için pozitif, IgG için negatif olan bir Coombs testi.

2.5.2.4.Tedavi

Çocuklarda akut bir PCH atağı tedavisi, sendrom genellikle birkaç haftada düzeldiği için destekleyicidir. Anemi aniden şiddetli hale gelebildiğinden ve bazen de yaşamı tehdit edebildiğinden, hasta ılık tutulmalı, çok sıcak bir ortamla sınırlı tutulmalı ve sık kan sayımı ile dikkatlice gözlemlenmelidir. Hayatı tehdit eden anemi meydana gelirse, tam uyumlu kan (yani P antijeni bulunmayan kan) bulunmamasına rağmen, paketlenmiş kırmızı hücrelerin kan ısıtma cihazından transfüzyonu gerekir. Sıcak otoimmün hemolitik aneminin tedavisinde kullanılan dozlardaki glukokortikoidler (günde 1 mg / kg dozunda prednizon), bu ayardaki etkinliklerinin kanıtları anekdot olmasına rağmen genellikle ek tedavi olarak verilmiştir. Semptomlar şiddetli veya yaşamı tehdit edici ise bunların kullanımını en uygun olabilir.

PCH'ye bağlı kronik hemolitik aneminin tedavisi, soğuk aglütinin hastalığının tedavisi ile ılık tip otoimmün hemolitik aneminin tedavisinin unsurlarını birleştirir. Yani soğuktan kaçınma ve immünsupresif tedavi uygulanır. PCH'deki antikor bir IgG olduğundan glukokortikoidler, antikor üretimi ve kompleman reseptör aracılı fagositozun azaltılmasında faydalı olabilir ancak bu ayardaki etkinliklerinin kanıtı nadirdir (63). Prednizon rejimi, IgG'nin aracılık ettiği sıcak aglütinin hastalığında kullanılanla aynıdır (günde 1 mg / kg ağızdan). Semptomatik anemili olanlar için kan transfüzyonu gerekebilir ancak gerçekten uyumlu donörler (P antijeni negatif) nadirdir. Hayat kurtarıcı değil ise hiçbir durumda transfüzyon yapılmamalıdır. Prednizonun makul dozlarda remisyona ulaşmaması durumunda, siklofosfamid (yetişkinler için 100 mg / gün) veya azatiyoprin (yetişkinler için 100 mg / gün) denenebilir. Dalak PCH'de intravasküler hemolizin patogenezinde rol oynamaz. Tedavide splenektominin yeri yoktur.

2.6.KARIŞIK TİP OİHA'LER NADİREN BİRLİKTE GÖRÜLEBİLİR. KLİNİK BULGULARIN VE TEDAVİ YAKLAŞIMININ SICAK TİPE BENZEDİĞİ BU TABLODA DİREKT COOMBS TESTİ İLE HEM ANTI-İGG HEM DE ANTI-C3 ANTİKORLARI TESPİT EDİLEBİLMEKTEDİR. HASTALAR GENELLİKLE STEROİD VE DİĞER İMMÜNSUPRESİFLERE CEVAP VERDİĞİ GİBİ SPLENEKTOMİDEN DE YARAR GÖREBİLİRLER.

Sıcak ve soğuk tip OİHA'ler nadiren birlikte görülebilir. Klinik bulguların ve tedavi yaklaşımının sıcak tipe benzediği bu tabloda direkt coombs testi ile hem anti-IgG hem de anti-C3 antikorları tespit edilebilmektedir. Hastalar genellikle steroid ve diğer immünsupresiflere cevap verdiği gibi splenektomiden de yarar görebilirler.

2.7.İLAÇ BAĞLI İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Hemoliz üç farklı mekanizma ile gerçekleşir.

1.İlaç adsorbsiyon mekanizması: Penisilin gibi eritrosit zarına bağlanan ilaçlarla ortaya çıkar. İlaç yüksek dozda kullanıldığında antikor oluşur ve antikor eritrosit zarına bağlı ilaç ile birlikte eritrosit hasarına yol açar. Eritrosit zarında yeterli ilaç varsa Ig G DAT pozitifdir. İlaç yoksa DAT negatifdir. Genellikle ilacın kesilmesi ile birkaç gün içinde düzelir.

2.Neoantijen mekanizması (immun kompleks mekanizması): İmmün sistem ilaç-zar etkileşimini yabancı antijen olarak algıladığında ortaya çıkar. Rifampisin, kinin, kinidin, hidroklotiazid, diklofenak ve seftriakson, sefotaksim, seftazidim gibi 3. kuşak sefalosporinler buna örnektir. Birinci mekanizmadan farkı çok küçük dozda ilaçla da ortaya çıkması ve hemolizin çok şiddetli olabilmesidir. Kompleman da aktive olduğundan C3 DAT pozitifdir.

3.Otoantikor mekanizması: Antikor ilaca karşı oluşur ancak eritrosit zarı ile çapraz reaksiyon verir. DAT pozitifdir. Serolojik olarak otoimmün sıcak antikor hastalığından ayrılamaz. Sadece ilaç kesilmesi ile hemoliz sona ererse ilaç etkisinden şüphelenilir. Örnek:metildopa, fludarabin, kladribin, prokainamid.

2.8.EVANS SENDROMU

İki veya daha fazla hematolojik immün sitopeni, en sık OİHA ve immün trombositopeninin ortaya çıktığı Evans sendromu(ES) , OİHA'nin özel bir varyantı olarak kabul edilir (64).

Hemolize neden olan antikorlar, trombosit yıkımına neden olanlardan farklıdır. RBC yıkımına neden olanlar Rh kan grubunun bir baz protein kısmına karşı yönlendirilirken, trombositleri tahrip edenler sıklıkla trombosit GPIIb / IIIa'ya yöneliktir.

Genellikle çocuklarda tarif edilmesine rağmen, yetişkinlerde de ES olabilir. Hastaların yaklaşık olarak yarısında başka hiçbir immün bozukluk bulunmazancak yarısında sistemik lupus eritematozus, yaygın değişken immün yetersizlik(65), otoimmün lenfoproliferatif hastalık (66)(67) veya başka bir immün bozukluk(68) görülebilir. ES'nin tedavi edilmesi daha zordur ve tek başına OİHA'den daha yüksek mortaliteye sahiptir bu yüzden ES'nin tanınması ve bu altta yatan çeşitli immün bozuklukların test edilmesi önemlidir(67).

ES tedavisinin sistematik veya randomize çalışmalar yapılmamıştır; mevcut literatür neredeyse tamamen anekdot vaka raporlarından ve geriye dönük serilerden oluşmaktadır. Tedavi seçenekleri olarak glukokortikoid, IVIG ve splenektomiye ek olarak, rituximab, siklofosamid, mikofenolat mofetil, siklosporin , vinkristin, danazol, azatiyoprin ve hematopoetik hücre naklinin her vakada olmasa da bazı hastalarda başarılı olduğu bildirilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Poliklinik arşivinden ocak 2002 ve eylül 2018 tarihleri arasında otoimmünhemolitik anemi tanısı alan hastalar

belirlendi. Belirlenen bu hastalardan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'nde tanı ve tedavi alanlar dahil edildi. Başka bir hastanede tanı alıp tedavi görüp sonrasında tarafımızca takip edilen hastalar ile pediatrik dönemde(18 yaş altı) tanı almış olup erişkin dönemde erişkin hematoloji poliklinik takibine giren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ait veriler hastaların dosyası üzerinden ve hastane bilgi kayıt sisteminden geriye dönük olarak toplandı.

Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.Bu hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar özellikleri(hemoglobin, hematokrit, MCV, trombosit, bilirubin, LDH, haptoglobulin, mutlak retikülosit sayısı, direk antiglobulin testi), altta yatan sekonder nedenler, aldığı tedaviler, nüks gelişme durumu, nüks sonrası tedaviler,sağkalımları ve prognoza etki eden faktörler(öncesinde enfeksiyon geçirme,tanı anındaki laboratuvar değerleri,yaş ve cinsiyet) kayıt edildi.Tedaviye cevabı değerlendirmede hemoglobin değerinin artışı, DAT(Direk Antiglobulin Testi) negatifleşmesi,hastanın klinik olarak halsizlik,yorgunluk,nefes darlığı şikayetinin olmaması tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi.

İstatiksel değerlendirmeler,Biyostatistik Anabilim Dalı'nın olanakları kullanılarak yapıldı.Değerlendirmeler için veriler önce Microsoft Excel programına girildi. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama \pm standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi.Gruplar/materyaller arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student's t testi ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı.Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kıkare testi ve Yates' kıkare testi kullanıldı. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.Yaşam analizi için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bölümü'nde ocak 2002 ve eylül 2018 tarihleri arasında takip edilen otoimmünhemolitik anemi ve Evans sendromlu 50 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelenerek analizi yapıldı.

Olguların 34 ü(%68) kadın cinsiyette, 16'sı(%32)erkek cinsiyette idi.

Bu çalışmadaki en genç hasta 21 yaşında, en yaşlı hasta 81 yaşında olup;tüm hastaların yaş ortalaması $56,78 \pm 17,6$ idi.Ortanca yaş 59 olarak bulundu.

Hastaların dokuz tanesinde(%18) otoimmün hemolitik anemi tanısı almadan yakın zaman önce geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcut idi. Üç(%6) hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, bir(%2) hastada sinüzit, bir(%2) hastada diş apsesi, bir(%2) hastada pnömoni, bir(%2) hastada kolesistit, bir(%2) hastada idrar yolu enfeksiyonu, bir(%2) hastada skrotal enfeksiyon öyküsü vardı.

Bir (%2) hastada otoimmün hemolitik anemi ortaya çıkmadan önce vajinal doğum öyküsü, bir(%2) hastada hastalıktan hemen önce koroner anjiyografi öyküsü mevcut idi. İki(%4) hasta Beta Talasemi nedeni ile takip edilirken otoimmün hemolitik anemi tanısı almış idi. Vajinal doğum, koroner anjiyografi, B talasemi sekonder OİHA nedenleri arasında yer almadığı için primer OİHA olarak kabul edildi.

Yirmiyedisinde(%54) altta yatan hastalık mevcut idi. Onbir(%22) hastada hematolojik malignite bulundu. Bunlardan yedisi(%14) KLL, ikikişi(%4) Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, birkişi(%2) Waldenstrom Makroglobulinemisi, birkişi(%2) Marjinal Zon Lenfoması idi. Yirmiyedi kişiden altısı(%12) Evans sendromu idi. Birkişi(%2) Evans sendromu ile takip edilirken lökositoklastik vaskülit ve bir kişi(%2) de Evans sendromu ile takip edilirken akciğer kanseri tanısı almıştı. Beş(%10) hastaya onkolojik malignite eşlik ediyordu. İki(%4) meme kanseri, biri(%2) mide kanseri, biri(%2) prostat kanseri, birkişi(%2) ise Evans sendromu ile takip edilirken akciğer kanseritanısı almıştı. Birkişi(%2) Ülseratif Kolit tanısı ile Gastroenteroloji tarafından takip ediliyorken takiplerinde Otoimmün Hemeolitik Anemi tanısı almıştı. Bir kişi(%2) de karaciğer nakli sonrası immunsupresif tedavi alıyorken takipleri sırasında Otoimmün Hemolitik Anemi tanısı almış idi.

Olgularımızın yirmiüçünde (%46) altta yatan herhangi bir neden bulunamadı.

Olgularımızın tanı anındaki hemoglobin değerleri incelendiğinde minimum 4,2g/dl, maksimum 12,9 gr/dl, ortalama $8,12 \pm 1,92$ g/dl ortanca 7,84 gr/dl olarak bulundu.

Olgularımızın hematokrit değerleri minimum % 9,1, maksimum %35,3, ortalama % 21,9 $\pm 6,17$, ortanca %22,2 bulundu.

Olgularımızın MCV değerleri en düşük 63,3 fL, en yüksek 122fL, ortalama $99,8 \pm 10,94$ fL, ortanca 101fL bulundu.

Tanı anındaki total bilirubin düzeyleri minimum 0,3mg/dL, maksimum 9,2 mg/dL, ortalama $3,34 \pm 1,9$ mg/dL, ortanca 3,25mg/dL bulundu. İndirek bilirubin düzeyleri minimum 0,1mg/dL, maksimum 8,2mg/dL, ortalama $2,59 \pm 1,8$ mg/dL, ortanca 2,31mg/dL idi.

Olguların tanı anındaki LDH düzeyleri en düşük 106 IU/L, en yüksek 2227 IU/L, ortalama $495,38 \pm 341,17$ IU/L, ortanca 459 IU/L bulundu.

Tanı anındaki en düşük trombosit değeri $4900/\text{mm}^3$ en yüksek $1.246.000/\text{mm}^3$ ortalama trombosit değeri $254.500/\text{mm}^3$ ($143.250-316.750$), ortanca değer $254.500/\text{mm}^3$ idi.

Olguların minimum haptoglobulin değeri 0,1, maksimum değeri 139 ortalama haptoglobulin değeri 8(1-8), ortanca değer 8 idi.

En düşük retikülosit sayısı $28.000/\text{mm}^3$, en yüksek $825.000/\text{mm}^3$ ortalama retikülosit sayısı $250.000/\text{mm}^3$ ($131.000 - 366.500$), ortanca değer $250.000/\text{mm}^3$ idi.

Direk antiglobulin testi (DAT) kırkiki(%84) hastada pozitif, altı(%12) hastada negatif idi. İki(%4) hastada çalışılmamış idi.

Hastaların sekizi(%16) soğuk tip otoimmün hemolitik anemi, kırkikisi(%84) sıcak tip otoimmün hemolitik anemi idi.

Soğuk tip OİHA tanısı ile takip edilen sekiz hastadan üçü(%37,5) kadın, beş(%62,5) tanesi erkekti. En erken görüldüğü yaş 41, en geç görüldüğü yaş 78 idi. Soğuk tip otoimmün hemolitik anemi tanısı alan bir hastada Waldenstrom Makroglobulinemisi, bir hastada Marjinal Zon Lenfoması saptandı. Bu iki hastada da soğuk tip OİHA tanısı

öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Sekiz hastadan bir(%12,5) hastada ise tanı öncesi geçirilmiş koroner anjiyografi öyküsü vardı. Anjio ile ilgili kaynak bulunmadığı için bu hasta primer soğuk tip OİHA kabul edildi. Altı(%75) hastada altta yatan sekonder neden bulunamadı. 8 olgudan 1(%12,5) tanesi hiç medikal tedavi verilmeden soğuktan kaçınarak poliklinik takiplerine devam ediyordu. Malignitenin eşlik ettiği 2(%25) hasta da kemoterapi ile remisyona girmişti. Diğer soğuk aglütinin hastalığı tanısı alan 5 hastaya(%62,5) medikal tedavi verilmişti. Beş hastadan 2 hastada(%25) önce vinkristin ile tedaviye başlanıp cevap alınamayınca rituximaba geçilmişti, 2 hastaya(%25) sadece rituximab, 1 hastaya(koroner anjiyografi sonrası görülen) (%12,5) sadece vinkristin verilmişti. Tedavi alan 5(%62,5) hastadan 3'ü(%37,5) ilaçsız olarak takiplerine devam ediyordu, 2(%25) hasta ise ex olmuştu. Ex olan iki hasta bayan cinsiyette olup, primer soğuk tip OİHA ile takip ediliyordu, tanı yaşları 70 ve 72 idi. Ex olan iki hastadan birine sadece rituximab verilmiş, diğerine ise vinkristin ile başlanıp cevap alınamayınca rituximaba geçilmişti. Hayatta kalan 6 hastada(%75) poliklinik kontrolleri boyunca nüks saptanmamıştı.

Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi tanısı alan 42 hastadan 11 tanesi(%26) erkek, 31 tanesi(%74) kadın cinsiyette idi. En düşük yaş 21, en yüksek yaş 81 idi. 42 hastadan 25 tanesinde(%60) sekonder olarak sıcak tip otoimmün hemolitik anemi saptandı. Onyedii hastada(%40) altta yatan neden bulunamadı. Sekonder olarak saptanan hastaların 6 tanesinde(%14) Evans sendromu(%21), 9 tanesinde(%21) hematolojik malignite, 5 tanesinde(%12) onkolojik malignite, 1 hastada(%2) karaciğer nakli, 1 hastada(%2) Ülseratif Kolit, 7 hastada(%17) enfeksiyon öyküsü bulunuyordu. Evans sendromu nedeni ile takip edilen bir hastanın öncesinde geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardı ve sonrasında takiplerinde akciğer malignitesi saptanmıştı, bir hasta ise Evans sendromu nedeni ile takip ediliyorken lökositoklastik vaskülit tanısı almıştı. Hematolojik malignite saptanan 9 hastadan 7 tanesi(%17) KLL, 2 tanesi(%5) ise Diffüz Büyük B hücreli Lenfomaydı. KLL si bulunan 7 hastadan 1 tanesinde akut kolesistit öyküsü sonrası tanı konmuştu, Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma tanısı alan 2 hastadan 1 tanesinde OİHA başlamadan önce akut sinüzit öyküsü bulunuyordu. Onkolojik malignite eşlik eden beş hastadan ikisi(%5) meme kanseri, biri(%2) mide kanseri, biri(%2) prostat kanseri, biri(%2) akciğer kanseri idi. Akciğer kanseri tanısı alan hastanın öncesinde geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve Evans sendromu tanısı bulunuyordu. 26 hastadan 7 tanesinde(%17) geçirilmiş enfeksiyon

öyküsü mevcut idi. Bir(%2) hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, bir(%2) hastada sinüzit, bir(%2) hastada diş absesi, bir(%2) hastada pnömoni, bir(%2) hastada kolesistit, bir(%2) hastada idrar yolu enfeksiyonu, bir(%2) hastada skrotal enfeksiyon öyküsü vardı. İdrar yolu enfeksiyonu öyküsü bulunan 1 hasta(%2) Evans sendromu ve aynı zamanda akciğer kanseri tanısı almıştı, kolesistit öyküsü sonrası OİHA tanısı alan 1 hastada(%2) KLL tanısı mevcut idi, sinüzit sonrası tanı alan 1 hastada(%2) Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma saptanmıştı, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası tanı alan bir hastaya(%2) B talaesemi eşlik ediyordu. Bir hastada(%2) sıcak tip otoimmün hemolitik anemi ortaya çıkmadan önce vajinal doğum öyküsü mevcut idi. İki hasta(%5) Beta Talasemi nedeni ile takip edilirken sıcak tip otoimmün hemolitik anemi tanısı almış idi. Beta talasemili iki hastadan 1 tanesinde(%2) tanı öncesi geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcut idi.

Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi tanısı ile takip edilen 42 hastanın hepsine(%100) medikal tedavi verilmişti.42 hastadan 9 tanesinde(%21) 1 kere nüks görülmüştü. En erken 6 ay, en geç 78 ay içinde nüks saptandı. 2 hastada(%5) 2.nüks görüldü. Takipleri sırasında exitus olan 8(%19) hastadan 5 tanesi(%62,5) 65 yaş üstü kadın cinsiyette, 1' i (%12,5) 65 yaş altı kadın, 1' i (%12,5) 65 yaş üstü erkek, 1' i(%12,5) 65 yaş altı erkek idi. Ex olan 2 hasta(%25) primer sıcak tip OİHA olup 78 ve 79 yaşlarında tanı almıştı. Sekonder sıcak tip OİHA nedeni ile ex olan 6 hastadan(%75) 2 hasta(%25) diffüz büyük B hücreli lenfoma, 2 hasta(%25) KLL, 1 hasta(%12,5) meme kanseri, 1 hasta(%12,5) karaciğer nakline sekonder sıcak tip OİHA idi.

KLL'ye sekonder sıcak tip OİHA saptanan 7 hastadan(%17) 6 tanesi(%86) KLL tedavisi ile remisyona girerken sadece 1 tanesinde(%14) nüks görülmüş idi. Diffüz büyük b hücreli lenfomaya sekonder görülen sıcak tip otoimmün hemolitik anemi tanısı alan 2 hastadan(%5) 1 tanesinde hastalık öncesi sinüzit öyküsü mevcuttu, 2 hasta(%100) da malignite tedavisi ile remisyona girdi. Evans sendromuna sekonder görülen 6 hastadan(%14) 3 tanesi(%50) prednol ile remisyona girmiş ve nüks görülmemişti. 1 tanesi(%17) prednol, vinkristin ve rituximab kullanılarak remisyona sokulmuş ve sonrasında nüks görülmemişti. 6 hastadan 2 tanesi(%33) prednol ile remisyona girdikten 11 ay sonra nüks etmişti ve nüks sonrası prednol ve splenektomi uygulanmıştı. Onkolojik maligniteye sekonder saptanan 5 hastadan(%12) meme kanseri tanısı alan 2 tanesi(%5) prednol ile remisyona girmiş ve nüks görülmemişti, mide kanseri tanısı alan 1 tanesi(%2)

prednol, vinkristin, rituximab ile remisyona girmiş ve nüks görülmemiştir, prostat kanseri tanısı alan 1 hasta(%2) prednol, vinkristin, rituximab ile remisyona girmiş ve nüks görülmemiştir, Evans sendromu ile takip edilirken akciğer kanseri tanısı alan 1 hasta(%2) prednol ile remisyona girmiş ve nüks görülmemiştir. Ülseratif kolit nedeni ile takip edilirken sıcak tip OİHA tanısı alan 1 hasta(%2) prednol,vinkristin ve rituximab ile remisyona girmiş ve sonrasında nüks görülmemiştir. Karaciğer nakli sonrası tanı alan 1 hasta(%2) prednol ile remisyona girdikten 9 ay sonra nüks görülmüştü, nüks sonrası prednol ile tedavi altında exitus olmuştu.

Sadece enfeksiyona sekonder görülen 3(%7) sıcak tip OİHA hastası vardı. 1 tanesi(%2) skrotal enfeksiyon sonrası gelişmiş olup prednol ile remisyona girmişti. 1 tanesi(%2) pnömoni sonrası saptanmış olup prednol ile remisyona girmiş ancak 9 ay sonra nüks etmişti, 78 yaşındaki hasta nüks sonrası prednol ile tedavi altında ex olmuştu. 1 hasta(%2) ise diş absesi sonrası tanı almış,prednol ile remisyona girmiş,2 yıl sonra 2.kez nüks nedeni ile bize gelmişti. İkinci nüks sonrası prednol,vinkristin,splenektomi ile remisyona girmiş sonrasında nüks görülmemiştir. 2 yıl içinde bir kere daha nüks geçirmiş ancak başka bir tıbbi merkezde tedavi almıştı. O dönemde aldığı tedaviler bilinmiyordu.

1 hasta(%2) vajinal doğumdan 3 hafta sonra sıcak tip OİHA tanısı almış,prednol ile remisyona girmiş,31 ay sonra 2.gebelikte nüks etmiş prednol ve IVIG ile remisyona girmiş,sonrasında splenektomi yapılmıştı. Splenektomi sonrasında nüks görülmedi.

B talaseminin eşlik ettiği 2(%5) sıcak tip OİHA tanısı alan hastadan 1 tanesinde hastalık öncesi üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı, prednol, splenektomi ile remisyona girmiş, sonrasında nüks görülmemiştir. 1tanesi ise prednol,siklofosfamid,vinkristin,IVIG, splenektomi ile remisyona girmiş, 78 ay sonra nüks etmiş, nüks sonrası prednol,rituksimab,hidroksiüre ile remisyona girmiş ve sonrasında nüks görülmemiştir.

Sıcak tip OİHA tanısı alan 1 hastada(%2) aksesuar dalak saptandı. Tanı anında prednol tedavisi ile remisyona giren hasta 6ay sonra yeniden nüks etmiş,prednol,rituximab,splenektomi tedavileri ile remisyona girmeyen hastanın yapılan görüntülemesinde aksesuar dalak saptanmıştı. Splenektomi ile remisyona girmeyen hastada aksesuar dalak embolizasyonu ile şifa sağlanmıştı.

Primer sıcak tip OİHA tanısı alan,hastalık gidişatını kötüleştirecek ek hastalığı olduğu düşünülmeyen(b talasemi eşlik etmeyen, enfeksiyon ve maligniteye sekonder olduğu düşünülmeyen, aksesuar dalağı olmayan, gebeliği bulunmayan hastalar) 14 hastadan(%33) 7(%50) tanesi sadece prednol tedavisi ile remisyona girmiş ve nüks görülmemiştir. 2 hasta(%14) prednol,vinkristin,rituximab ile remisyona girmişti.1 hasta(%7) prednol ve vinkristin ile remisyona girmişti. 1 hasta(%7) prednol ve splenektomi ile remisyona girmişti. 1 hastada(%7) prednol,rituximab ve splenektomi ile şifa sağlanmıştı. 79 yaşında tanı alan 1 hastada(%7) prednol,danazol denenmiş remisyon sağlanamamış siklofosfamid tedavisi altında iken exitus olmuştu. 1 hasta(%7) prednol ile remisyona girdikten 7 ay sonra nüks etmiş,nüks sonrası prednol ile remisyona girmiş ancak 17 ay sonra 2.kere nüks etmişti. İkinci nüks sonrası prednol ve splenektomi ile remisyon sağlanmıştı.

Otoimmün hemolitik anemi nedeni ile izlenen hastalarda nüks eden hastalara etki eden faktörleri araştırdığımızda cinsiyet, tanı anındaki yaş, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, haptoglobulin düzeyi, retikülosit sayısı, MCV değeri, total bilirubin ve indirek bilirubin düzeyi, LDH değeri,Direk antiglobulin testi pozitifliği,OİHA subtipi(sıcak-soğuk), enfeksiyon öyküsü, malignite durumu parametreleri ile arasında ilişki bulunamadı.

Otoimmün hemolitik anemi nedeni ile izlenen hastalarda ex olan hastalarda ex olma durumuna etki eden faktörleri araştırdığımızda cinsiyet, tanı anındaki hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, haptoglobulin düzeyi, retikülosit sayısı, MCV değeri, total bilirubin ve indirek bilirubin düzeyi, LDH değeri,Direk antiglobulin testi pozitifliği,OİHA subtipi(sıcak-soğuk), enfeksiyon öyküsü, malignite durumu parametreleri ile arasında ilişki bulunamadı.Tanı anındaki yaşın 65 yaş üstü olması ile ex olma durumu arasında ilişki bulundu (**p=0,009**).

Genel sağ kalıma etki eden faktörleri karşılaştırdığımızda tanı anındaki yaş, retikülosit sayısı, total bilirubin düzeyi ve tedavide splenektomi geçirme durumunun genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet, tanı anındaki hb,hematokrit,trombosit,MCV,haptoglobulin,indirek bilirubin, LDH düzeylerinin, enfeksiyon ve malignite öyküsünün genel sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Tüm hastalarda genel sağkalım oranı %80 olarak bulunmuştur.

<65 yaşta sağ kalım %93 iken ≥ 65 yaşta % 60 tespit edilmiştir. ≥ 65 yaşta genel sağ kalımda azalmaya sebep olmuştur (**p=0,003**).

Tanı anındaki retikülosit sayısı <80 binde %50, ≥ 80 binde ise %93 sağ kalım tespit edilmiştir. Tanı anındaki retikülositopeninin genel sağ kalımda azalmaya neden olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,003**).

Tanı anındaki total bilirubin düzeyi $\leq 1,2$ olan hastalarda genel sağ kalım %50 iken $>1,2$ olanlarda %92 bulunmuştur. Tanı anındaki total bilirubin düzeyinin $\leq 1,2$ olması genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur (**p=0,032**).

Tedavide splenektomi kullanılan hastalarda genel sağ kalım %100 iken splenektomi kullanılmayanlarda sağ kalım %75 bulunmuştur. Splenektominin genel sağ kalımda olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,044**).

Tablo 6.Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler

		Sağkalım %	P
Cinsiyet	K/E	77/88	0,556
Yaş	<65/ ≥ 65	93/60	0,003
Hb	<7 / ≥ 7	75/82	0,633
Hematokrit	≤ 21 / > 21	70/87	0,177
Trombosit	≤ 100 bin/ > 100 bin	75/80	0,586
MCV	≤ 100 / > 100	73/86	0,387
Haptoglobulin	<30/ ≥ 30	75/83	0,530
Retikülosit	<80bin/ ≥ 80 bin	50/92	0,003
Total bilirubin	$\leq 1,2$ / $> 1,2$	50/84	0,032
İndirek bilirubin	$\leq 0,9$ / $> 0,9$	67/83	0,311
LDH	≤ 250 / > 250	75/82	0,549
Malignite	Var/ Yok	69/85	0,086
Enfeksiyon	Var/ Yok	78/81	0,790
Splenektomi	Var/ Yok	100/75	0,044

5.TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda 50 hastadan 23 tanesi(%46) primer OİHA olup 6 hasta(%26) primersoğuk aglütinin hastalığı ve 17hasta(%74) primer sıcak tip OİHA idi. Soğuk aglütinin hastalığı sıcak tip OİHA ye göre daha az idi.Barcellini ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı retrospektif bir çalışmada 308 primer otoimmün hemolitik anemili hastadan % 60'ı sıcak tip OİHA,% 27 soğuk hemaglutinin hastalığı,% 8 karışık ve% 5 atipik OİHA idi(69).

Bizim çalışmamızda 8 soğuk aglütinin hastasından 6 tanesi primer idi. 3 hasta(%50) kadın, 3 hasta (%50) erkek idi. Yaşları 41 ile 78 arasında değişiyordu.Norveç'ten yapılan retrospektif bir çalışmada primer soğuk aglütinin hastalığı bulunan 86 birey tanımlandı; bu çalışmada kadın / erkek oranı neredeyse 2: 1 idi. Yaşları 30 ile 92 arasında değişiyordu(70). 2013 yılında soğuk aglütinin hastalığı ile yapılan 89 hastalı başka bir retrospektif çalışmada tanı yaşı 43 ile 91 arasında değişiyordu ve 69 hastada(% 78) altta yatan hematolojik hastalık tespit edildi(71). Bizim çalışmamızda ise 8 hastadan 2sinde(%25) hematolojik malignite eşlik ediyordu.1 hastaWaldenstrom makroglobulinemisi, 1 hasta ise Marjinal Zon lenfoması idi. Bu farklılığın bizim hasta sayımızdaki azlıktan olabileceği düşünülürdü.

Çalışmamızda sıcak tip OİHA tanısı olan 42 hasta mevcut idi. Bu hastalardan 25'i(%60)sekonder,17'si(%40)primer OİHA idi. 11'i(%26)erkek cinsiyette,31'i(%74) kadın cinsiyette idi. Minimum 21, maksimum 81 yaşında tanı almışlardı. Roumier ve arkadaşlarının 2001'den 2012'ye kadar sıcak tip OİHA tanısı alan hastaları incelediği tek merkezli bir kohort çalışmasında % 50 si kadın altmış hasta dahil edildi,tanı anındaki ortalama yaş 54 ± 23 idi. 21 hasta (% 35) primer sıcak tip OİHA olarak kabul edildi ve 39 hastada (% 65) başlıca lenfoproliferatif bozukluklar ve sistemik lupus dahil olmak üzere altta yatan bir bozuklukla ilişkiliydi.Çalışmada iki hasta hariç tüm hastalar tedavi aldı ve toplam başlangıç yanıt oranı% 87 olan kortikosteroid kullandılar.Bununla birlikte hastaların% 63'ü kortikosteroid bağımlıydı ve% 56'sı çoğunlukla rituximab (n = 19) dahil olmak üzere en az bir ikinci basamak tedavisi gerektiriyordu. Analiz sırasında ortalama 46 ay takipten sonra 28 hasta (% 47) remisyonda ve tedavisi bitmişti,5 (% 8) kişi ise ölmüştü. Altta yatan bir lenfoproliferatif hastalığın varlığı, kortikosteroidlere verilen yanıtın azalması ve ikinci basamak tedaviye olan gereksinimin artmasıyla ilişkiliydi(46).Bizim

çalışmamızda ise bütün hastalar 1. basamak tedavi steroid olmak üzere hepsi tedavi aldı ve 42 hastadan 17 hasta(%40) 2.basamak tedaviye ihtiyaç duydu.2.basamak tedavi alan hastalardan 2 tanesinde(%12) 1 kere nüks görüldü. 2.basamak tedavi almayan 25 hastadan(%60) 7tanesi(%28) nüks etti,7 hastadan 2si(%8) ise 2.kere nüks etti. 42 hastadan 8 kişi(%19) takipleri sırasında ex oldu. Bu hastalardan 2si(%5) tedavi altında ex olurken, diğerleri(%14) ilaçsız remisyonda takip edilirken ex oldu. Tedavi altında ex olan hastaların yaşları 68 ve 79 idi. Çalışmamızda tanı anındaki yaşın 65 yaş üstü olmasının mortaliteyi arttırdığına(**p=0,009**)ve genel sağ kalımda azalmaya (**p=0,003**) sebep olduğuna dair istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.Sadece primer sıcak antikorlu OİHA nedeni ile takip edilen 17 hastadan 10 tanesi(%59) 2.basamak tedaviye ihtiyaç duymazken,17 tanesinde(%41) 2.basamak tedaviye gereksinim duyuldu. Sadece prednol kullanılarak 1.basamak tedavi ile remisyona giren 10 hastadan 3'ü(%30) 1 kere nüks etti, 3 hastadan 1 tanesi(%10) 2.kez nüks etti. 10 hastadan ex olan bulunmuyordu. 2.basamak tedavi alan 7 hastadan ise sadece 1 tanesinde(%14) nüks görüldü,1 hasta(%14) ise tedavi altında ex oldu (79 yaşında tanı alan kadın hasta).

Barcellini ve arkadaşlarının sekiz İtalyan hematoloji merkezinden retrospektif olarak analiz ettiği primer otoimmün hemolitik anemili 378 hastadan oluşan çalışmada hemoglobin düzeyinin başlangıçtaki refrakterlik riski ile ilişkili tek laboratuvar parametresi olduğu bulundu. Anemi şiddeti, hastaların yarısından fazlasında, tipik olarak CAD ve karışık formlarda mevcut olan retikülositopeni / yetersiz retikülositoz ile ilişkiliydi(72). Bizim çalışmamızda ise tanı anındaki hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, haptoglobulin düzeyi, retikülosit sayısı, MCV değeri, total bilirubin ve indirek bilirubin düzeyi, LDH değeri, Direk antiglobulin testi pozitifliğinin nüks etme ve ex olma durumuna etki etmediği ancak tanı anındaki retikülositopeninin ve total bilirubin düzeyinin $\leq 1,2$ olmasının genel sağ kalımda azalmaya neden olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(**p=0,003**).

Bir hastamız(%2) vajinal doğumdan 3 hafta sonra sıcak tip OİHA tanısı almış, prednol ile remisyona girmiş, 31 ay sonra 2.gebelikte hastalığı nüks etmiş prednol ve IVIG ile remisyona girmiş, sonrasında splenektomi yapılmıştı. Splenektomi sonrasında nüks görülmemişti.2 doğumda da bebek hastalıktan etkilenmemiş, bebekte OİHA kliniği ortaya çıkmamıştı. Sokol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eritrosit otoantikörleri olan 20

gebe hastanın klinik ve serolojik kayıtları eleştirel olarak incelendi ve analiz edildi. Rapor edilen en geniş seri olan bu seri, eritrosit oto-duyarlılaşma ile gebelik arasındaki ilişkiyi doğruladı ve bunun ortalama 50.000 gebelikte 1 olduğunu belirtti. Klinik tablo, şiddetli hemolitik anemiden genel durumu iyi hastaların rutin testlerinde keşfedilen serolojik anormalliklere kadar değişiyordu; 7 olguda bariz hemoliz vardı. Tedavi sadece hemolizin şiddetli olduğu 3 hastada gerekli oldu. Plasentadan geçen maternal otoantikolar nedeniyle 3 bebek hemolitik hastalıktan hafif etkilendi, ancak tedaviye gerek yoktu. Bebeğe yönelik riskler, diğer aktif otoimmün koşullar (örneğin, sistemik lupus eritematozus) mevcut olduğunda artmıştır. Erken tanı ve uygun tedavi ile anne ve çocuk için klinik seyir iyidir(73).Bizim çalışmamızdaki bu vaka OİHA'nin gebelikte şiddetlendiği veya aktiflendiğini destekliyordu.

Tanı anında prednol tedavisi ile remisyona giren sıcak tip OİHA tanılı bir hasta(%2) 6ay sonra yeniden nüks etmiş, prednol, rituximab ve splenektomi tedavisi ile remisyona girmeyen hastanın yapılan görüntülemesinde aksesuar dalak saptanmıştı. Splenektomi ile remisyona girmeyen hastada aksesuar dalak embolizasyonu ile şifa sağlanmıştı. Logan ve arkadaşlarının yayınladığı bir vakada laparoskopik splenektomiden 2 ay sonra tekrarlayan hemoliz ile başvuran ılık antikorlu otoimmün hemolitik anemi öyküsü bulunan 47 yaşında erkek hastanın tekrarlayan hemolitik anemisi, kortikosteroid ve intravenöz immün globulin ile tedaviye dirençli idi. Yapılan görüntülemelerinde birden fazla farklı aksesuar splenül tespit edildi. Hastanın splenülleri laparoskopik olarak çıkarıldı ve hemoglobün düzeyinde ve transfüzyon bağımlılığında düzelme görüldü, ancak hemolizin biyokimyasal kanıtlarını göstermeye devam etti. Rituksimab ile tedaviye başladıktan sonra, hemolizin tüm belirteçleri kayboldu(74). Bizim vakamız da splenektomiye dirençli OİHA varlığında aksesuar dalak varlığından şüphelenilmesi gerektiğini destekliyordu.

6.SONUÇ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve tedavisi yapılan Otoimmün Hemolitik Anemi tanısı alan olgular geriye dönük olarak incelendiği için dosya eksikleri nedeniyle eksik bilgiler olsa da geniş bir alanda hematoloji açısından hizmet verdiği düşünüldüğünde Türkiye'deki otoimmün hemolitik anemili hasta özellikleri ve prognozu için önemli bir kaynak olacaktır. Çalışmamızda hasta sayısı az görülmekle birlikte nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile sonuçlar önemlidir. Nadir görülen hastalıklarda uzun yılları içeren tek merkez ve çok merkez verilerinin toplanması hastalık seyrini anlamak, uygulanan tedavilerin sonuçlarını değerlendirmek açısından önemlidir.

Bizim çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

1. OİHA insidansı kadınlarda daha fazla bulunmuştur(Hastaların %68'i kadın cinsiyette, %32'si erkek cinsiyette idi.).
2. Sekonder OİHA primer OİHA'den daha sık görülmektedir(%54 hastada sekonder %46 hastada primer OİHA saptandı.).
3. Sıcak tip OİHA soğuk tip OİHA'den daha sık görülmektedir(Hastaların %16'sı soğuk tip otoimmün hemolitik anemi, %84'ü sıcak tip OİHA idi.).
4. Sıcak tip OİHA'li hastalarda 1.basamakta prednol kullanılsa da 2.basamak tedaviye ihtiyaç duyma oranı yüksektir(Bizim çalışmamızda %40 2.basamak tedaviye ihtiyaç duyuldu.).
5. Gebelik sıcak tip OİHA'yi şiddetlendiren veya aktive eden bir durum olabilir.
6. Splenektomiye dirençli sıcak tip OİHA hastalarında aksesuar dalak araştırılmalıdır.
7. Otoimmün hemolitik anemi nedeni ile izlenen hastalarda nüks eden hastalara etki eden faktörleri araştırdığımızda cinsiyet, tanı anındaki yaş, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, haptoglobulin düzeyi, retikülosit sayısı, MCV değeri, total bilirubin ve indirek bilirubin düzeyi, LDH değeri, Direk antiglobulin testi pozitifliği, OİHA subtipi(sıcak-soğuk), enfeksiyon öyküsü, malignite durumu parametreleri ile arasında ilişki bulunamadı.
8. Otoimmün hemolitik anemi nedeni ile izlenen hastalarda ex olma durumuna etki eden faktörleri araştırdığımızda cinsiyet, tanı anındaki hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, haptoglobulin düzeyi, retikülosit sayısı, MCV

değeri, total bilirubin ve indirek bilirubin düzeyi, LDH değeri, Direk antiglobulin testi pozitifliği, OİHA subtipi (sıcak-soğuk), enfeksiyon öyküsü, malignite durumu parametreleri ile arasında ilişki bulunamadı. Tanı anındaki yaşın 65 yaş üstü olması ile ex olma durumu arasında ilişki bulundu.

9. Cinsiyet, tanı anındaki hb, hematokrit, trombosit, MCV, haptoglobulin, indirek bilirubin, LDH düzeylerinin, enfeksiyon ve malignite öyküsünün genel saę kalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Tüm hastalarda genel sağkalım oranı %80 olarak bulunmuştur. Tanı anında ≥ 65 yař, retikülositopeni, total bilirubin düzeyi dūřüklüęü genel saę kalımda azalmaya neden olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
10. Tedavide splenektomi kullanımının genel sağkalıma olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



7.ÖZET

Amaç: Otoimmün hemolitik anemiler eritrosit yüzey membranına bağlanan otoantikolarlar sonucu eritrositlerin erken parçalanması ile karakterizedir. Bu hastalıkla ilgili tıbbi literatürde genellikle az sayıda hasta serisi vardır. Bu çalışmada otoimmün hemolitik anemi ile izlenen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, klinik seyirlerinin, tedaviye cevaplarının, sağ kalımlarının ve prognozlarına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 50 Otoimmün Hemolitik Anemili hastaların bilgileri dosya üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Gerekli hasta bilgileri hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi için IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı.

Bulgular: 50 hastanın bulunduğu çalışmada 34 ü(%68) kadın cinsiyette, 16'sı(%32)erkek cinsiyette idi. Bu çalışmadaki en genç hasta 21 yaşında, en yaşlı hasta 81 yaşında olup; tüm hastaların yaş ortalaması $56,78 \pm 17,6$ idi. 23 hasta(%46) izole otoimmün hemolitik anemiye sahipken 27 hastada (%54) altta yatan hastalık mevcut idi. Sıcak tip otoimmün hemolitik anemili 42 hasta(%84), soğuk aglütinin hastalığı bulunan 8 hasta(%16) vardı. Soğuk tip hastalığa sahip 8 hastadan üçü(%37,5) kadın, beş(%62,5) tanesi erkekti. 8 soğuk aglütinin hastasından 6'sı primer, 2'si sekonder OİHA idi. Çalışmamızda sıcak tip OİHA tanısı olan 42 hasta mevcut idi. Bu hastalardan 25'i(%60)sekonder, 17'si(%40) primer OİHA idi. 11'i(%26)erkek cinsiyette, 31'i(%74) kadın cinsiyette idi. Otoimmün hemolitik anemi nedeni ile izlenen hastaların öncesinde enfeksiyon geçirme , tanı anındaki yaş, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, haptoglobulin düzeyi, retikülosit sayısı, MCV değeri, total bilirubin ve indirek bilirubin düzeyi, LDH değeri, cinsiyet, malignite öyküsü ile nüx oranları arasında anlamlı fark bulunamadı. Tüm hastalarda genel sağkalım oranı %80 olarak bulundu. Tüm hastalar için yapılan analizde hastalık başlangıcında 65 yaş üzeri yaş, total bilirubin düzeyi düşüklüğü ve retikülosit sayısı düşüklüğü sağ kalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu.

Sonuç: Otoimmün hemolitik anemi nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen mortalite ve morbiditesi fazladır. Çalışmamızda hasta sayısı az görülmekle birlikte nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile sonuçlar önemlidir. Nadir görülen hastalıklarda uzun yılları

içeren tek merkez ve çok merkez verilerinin toplanması hastalık seyrini anlamak, uygulanan tedavilerin sonuçlarını değerlendirmek açısından önemlidir.

8.İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

Objectives: Autoimmune hemolytic anemia is characterized by a premature breakdown of erythrocytes as a result of erythrocyte autoantibodies connected to the surface membrane of erythrocytes. There is a little series of patients in the medical literature about this disease. This study intends to evaluate patients diagnosed with autoimmune hemolytic anemia demographic, clinical and laboratory characteristics, clinical course, treatment responses, factors that affect prognosis and mortality.

Materials and Methods: Data collected from 50 patients followed up Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology were retrospectively evaluated. Patients' information were collected via hospital automation systems. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 was used in data analysis.

Results: There were 50 patients in our study. 16 (32%) patients were male and 34 (68%) patients were female gender. Their ages are ranged between 21 and 81 years with a mean age of 56,78. 23 patients (46%) were isolated autoimmune hemolytic anemia and 27 patients (54%) had underlying causes. There were 42 patients (84%) had warm autoimmune hemolytic anemia and 8 patients (16%) had cold agglutinin disease. Three patients (37.5%) were female and five (62.5%) patients were male of the 8 patients with cold type disease. 6 patients (75%) were isolated cold agglutinin disease. In our study, 42 patients with the diagnosis of warm autoimmune hemolytic anemia were present. Of these patients, 25 (60%) were secondary and 17 (40%) were primary AIHA. 11 patients (26%) were male and 31 patients (74%) were female. Prior infection, initial hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume (MVC), total and indirect bilirubin, thrombocyt, haptoglobin, reticulocyte and serum lactic dehydrogenase (LDH) levels, malignancy history, gender were not a significant difference between the rates of recurrences in the patients who had autoimmune hemolytic anemia. Overall survival rates

were 80%. All the patients were analysed ≥ 65 age, decreased reticulocyte count and decreased total bilirubin at the onset of the disease were found affective factors on survival.

Conclusion: Although autoimmune hemolytic anemia is a rare disease ,its mortality and morbidity is high. Our study is in a small number of patients but its rare disease results is important. Long years of a single center and multicenter data collection is important to evaluate the results of the treatments applied rare diseases.



KAYNAKÇA

1. Bottiger LE, Westerholm B. Acquired haemolytic anaemia. *Acta Med Scand* 1973;193:223–6.
2. Klaus Lechner and Ulrich Jäger. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010 116:1831-1838.
3. Ünal S., Balcı Y., Toprak S., Türk Hematoloji Derneği Yetişkinde demir eksikliği tanı ve tedavi kılavuzu 3.bölüm 2011 sayfa:23.
4. Nuran A. Erişkinde Anemilere Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 9-16.
5. Burhan F. Anemide Çevresel Kanın İncelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s. 17-22.
6. Weiss GB, Bessman JD. Spurious automated red cell values in warm autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 1984; 17:433. .
7. Robert S. Hillman, Kennet A. Ault, Michel Leporrier, Henry M R. Anemiye Klinik Yaklaşım In: Özcan M, Ören H, Arat M, Demir M, Soysal T, Özkalemkaş F, Sönmez M. Klinik Uygulamada Hematoloji, 5.baskı, 2012, s. 14-19 .
8. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1274.
9. Bethesda. Handbook of Clinical Hematology. Rodgers PG, Young SN, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005 .
10. www.doktorix.com.
11. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, et al. IgA red cell autoantibodies and autoimmune hemolysis. *Transfusion* 1997; 37:175.
12. Pereira A, Mazzara R, Escoda L, et al. Anti-Sa cold agglutinin of IgA class requiring plasma-exchange therapy as early manifestation of multiple myeloma. *Ann Hematol* 1993; 66:315.
13. Chaplin H Jr. Clinical usefulness of specific antiglobulin reagents in autoimmune hemolytic anemias. *Prog Hematol* 1973; 8:25.
14. Kay NE, Anderson K. Direct antiglobulin "Coombs" test. Incidence of positive findings in normal population: retrospective study. *N Y State J Med* 1978; 78:1244.

15. Huh YO, Liu FJ, Rogge K, et al. Positive direct antiglobulin test and high serum immunoglobulin G values. *Am J Clin Pathol* 1988; 90:197.
16. Rottenberg Y, Yahalom V, Shinar E, et al. Blood donors with positive direct antiglobulin tests are at increased risk for cancer. *Transfusion* 2009; 49:838.
17. Dubarry M, Charron C, Habibi B, et al. Quantitation of immunoglobulin classes and subclasses of autoantibodies bound to red cells in patients with and without hemolysis. *Transfusion* 1993; 33:466.
18. Engelfriet CP, Borne AE, Beckers D, Van Loghem JJ. Autoimmune haemolytic anaemia: serological and immunochemical characteristics of the autoantibodies; mechanisms of cell destruction. *Ser Haematol* 1974; 7:328.
19. Ravindran A, Sankaran J, Jacob EK, et al. High prevalence of monoclonal gammopathy among patients with warm autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2017; 92:E164.
20. Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, et al. Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest* 1993; 91:1672.
21. Leddy JP, Wilkinson SL, Kissel GE, et al. Erythrocyte membrane proteins reactive with IgG (warm-reacting) anti-red blood cell autoantibodies: II. Antibodies coprecipitating band 3 and glycophorin A. *Blood* 1994; 84:650.
22. Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev* 2010; 24:195.
23. Stahl D, Lacroix-Desmazes S, Heudes D, et al. Altered control of self-reactive IgG by autologous IgM in patients with warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2000; 95:328.
24. Barcellini W, Clerici G, Montesano R, et al. In vitro quantification of anti-red blood cell antibody production in idiopathic autoimmune haemolytic anaemia: effect of mitogen and cytokine stimulation. *Br J Haematol* 2000; 111:452.
25. Ward FJ, Hall AM, Cairns LS, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2008; 111:680.
26. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood* 2012; 119:3691.
27. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2015; 125:3223.

28. Ahmad E, Elgohary T, Ibrahim H. Naturally occurring regulatory T cells and interleukins 10 and 12 in the pathogenesis of idiopathic warm autoimmune hemolytic anemia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21:297.
29. Xu L, Zhang T, Liu Z, et al. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol* 2012; 40:994.
30. Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatr* 1976; 88:780.
31. Zupańska B, Lawkowicz W, Górska B, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol* 1976; 34:511.
32. Sokol RJ, Stamps R, Booker DJ, et al. Posttransplant immune-mediated hemolysis. *Transfusion* 2002; 42:198.
33. Sigler E, Shvidel L, Yahalom V, et al. Clinical significance of serologic markers related to red blood cell autoantibodies production after red blood cell transfusion-severe autoimmune hemolytic anemia occurring after transfusion and alloimmunization: . successful treatment with rituximab. *Transfusion* 2009; 49:1370.
34. Cartron JP, Rahuel C. Human erythrocyte glycoporphins: protein and gene structure analyses. *Transfus Med Rev* 1992; 6:63.
35. Götttsche B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune hemolytic anemia associated with an IgA autoanti-Gerbich. *Vox Sang* 1990; 58:211.
36. İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S. İç Hastalıkları Özet Kitabı Güneş Tıp Kitabevleri 2017;655.
37. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, et al. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1872.
38. <http://hematolojiatlasi.com>.
39. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood* 1987; 69:820.
40. Conley CL, Lippman SM, Ness P. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. *JAMA* 1980; 244:1688.
41. Sachs UJ, Röder L, Santoso S, Bein G. Does a negative direct antiglobulin test exclude warm autoimmune haemolytic anaemia? A prospective study of 504 cases. *Br J Haematol* 2006; 132:655.

42. Meulenbroek EM, Wouters D, Zeerleder SS. Lyse or not to lyse: Clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Rev* 2015; 29:369.
43. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005; 42:131.
44. Pescovitz MD, Torgerson TR, Ochs HD, et al. Effect of rituximab on human in vivo antibody immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1295.
45. Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1976; 13:323.
46. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol* 2014; 89:E150.
47. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116:1831.
48. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* 2015; 14:304.
49. Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev* 2010; 24:195.
50. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol* 1975; 4:167.
51. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:140.
52. Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Martínez M, Gómez-de-León A, et al. Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013; 61:385.
53. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99:1547.
54. Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Martínez M, Gómez-de-León A, et al. Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013; 61:385.
55. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018; 181:320.

56. Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital. *Ther Apher Dial* 2004; 8:398.
57. Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; :19.
58. Krenn M, Keir G, Wiesmann UC. CANOMAD responding to weekly treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). *BMJ Case Rep* 2014; 2014.
59. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122:1114.
60. Budmiger H, Rhyner K, Siegenthaler-Zuber G, Bollinger A. [Idiopathic cold agglutinin disease. Clinical aspects, therapy and course in 6 patients]. *Schweiz Med Wochenschr* 1988; 118:52.
61. Fest T, de Wazières B, Lamy B, et al. Successful response to alpha-interferon 2b in a refractory IgM autoagglutinin-mediated hemolytic anemia. *Ann Hematol* 1994; 69:147.
62. Jäger U, D'Sa S, Schörghofer C, et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood* 2019; 133:893.
63. Ries CA, Garratty G, Petz LD, Fudenberg HH. Paroxysmal cold hemoglobinuria: report of a case with an exceptionally high thermal range Donath-Landsteiner antibody. *Blood* 1971; 38:491.
64. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009; 114:3167.
65. Savaşan S, Warriar I, Buck S, et al. Increased lymphocyte Fas expression and high incidence of common variable immunodeficiency disorder in childhood Evans' syndrome. *Clin Immunol* 2007; 125:224.
66. Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood* 2005; 105:2443.
67. Seif AE, Manno CS, Sheen C, et al. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood* 2010; 115:2142.
68. Stepensky P, Rensing-Ehl A, Gather R, et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood* 2015; 125:753.

69. 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; 124:2930.
70. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91:460.
71. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122:1114.
72. W. Barcellini, B. Fattizzo, A. Zaninoni, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol.* 2018 Sep;93(9):E243-E24.
73. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis and pregnancy. *Vox Sang* 1982; 43:169. .
74. Logan A, Berube C, Gotlib J. Accessory splenules in autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:156.
75. Myint H, Coplestone JA, Orchard J, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995; 91:341.