



**T.C.**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ TANISI OLAN  
SPLENEKTOMİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MEHMET GÜNHAN TEKİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2019**



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ TANISI OLAN  
SPLENEKTOMİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Günhan TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Memiş Hilmi ATAY

SAMSUN-2019

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Mehmet Günhan TEKİN

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 25.05.1989 Altıeylül – BALIKESİR

**Öğrenim Durumu:** Yüksek lisans

Derece	Okul	Yıl
İlk/Orta	Balıkesir Hacıilbey İlkokulu	1995-2000
	Balıkesir Karesi İlköğretim Okulu	2000-2003
Lise	Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi	2003-2007
Lisans/Yüksek lisans	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2008-2014

### Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Tıp doktoru	Burhaniye Devlet Hastanesi-Acil Servis	2014-2015
Araştırma görevlisi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2015-Halen

## BEYAN

“Otoimmün hemolitik anemi tanısı olan splenektomili hastaların retrospektif olarak sonuçlarının değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Mehmet Günhan TEKİN

## ÖZET

**Amaç:** Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) kişinin kendi eritrositlerine karşı gelişen antikör aracılı hemoliz ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalıkla ilgili olarak literatürde genellikle az sayıda hasta serileri bulunmaktadır. Splenektomi sonrasında relapsta verilen tedavilerle ilgili çalışma sayısı azdır. Çalışmamızda OİHA'lı, splenektomili hastaların retrospektif olarak sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** Ocak 2000 ile Ekim 2017 tarihleri arasında takip edilen splenektomi yapılmış OİHA'lı 25 hastanın kayıtları retrospektif incelendi. Hastaların demografik verileri, OİHA tipi, sekonder OİHA nedenleri, tanı anındaki hemoglobin ve LDH değerleri, direkt coombs alt tipleri, kemik iliği biyopsisi ve splenektomi patolojileri, karaciğer ve dalak boyutları, splenektomi komplikasyonları, splenektomi öncesi verilen tedaviler, splenektomi sonrası son durum, hemoglobin değerleri ve relapsta verilen tedaviler incelendi.

**Bulgular:** Yirmi beş hastanın 12'si primer OİHA'lı (%48), 13'ü sekonder OİHA'lı (%52) idi. OİHA'lardan 5'i (%38,4'ü) kronik lösemiye, 6'sı (%46,1'i) lenfomaya, 1'i (%7,6'sı) otoimmün lenfoproliferatif sendroma, 1'i (%7,6'sı) sarkoidoza sekonderdi. Tüm hastalar splenektomi öncesinde metilprednizolon almıştır. Splenektomi sonrasında olguların 14'ü (%56) remisyundayken 11'inde (%44) relaps gelişmiştir. Relaps hastalarda steroid, siklosporin, rituksimab, IVIG, mikofenolat mofetil kullanıldı ve altta yatan hastalığın tedavisi verildi. Bir hasta plazmafereze alınmıştır. Relaps görülen 11 hastanın 8'inde 1 kez, 1'inde 4 kez, 1'inde 7 kez relaps görüldü. Bir hasta ilk relapstan itibaren tedaviye refrakter idi. Tüm tedaviler sonunda relaps görülen hastaların 6'sı (%54,54) remisyonda iken 4'ü (%36,36) relaps 1'i (%9,09) refrakter idi. Dört hastada eksitus gelişti. Splenektomi komplikasyonu olarak 4 hastada (%16) sepsis, 6 hastada (%24) trombotik olaylar gelişmiştir.

**Sonuç:** Refrakter OİHA'da tedavi konusunda veri azdır. Splenektomi sonrasında relaps vakalar mevcuttur. Gelecekte tedavi açısından yeni çalışmalar yapılmalıdır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER,** otoimmün hemolitik anemi, splenektomi, relaps veya refrakter otoimmün hemolitik anemi, tedavi

## ABSTRACT

**Aim:** Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare disease characterized by antibody mediated hemolysis against a person's own erythrocytes. In the literature, there are usually a few patient series regarding this disease. After splenectomy, the number of studies related to the treatments given in the case of relapse is low. The aim of this study is to evaluate the results of the splenectomized patients with AIHA retrospectively.

**Method:** The records of 25 splenectomized patients with AIHA, followed up between January 2000 and October 2017, were retrospectively analyzed. Demographic data of the patients, the type of AIHA, the causes of secondary AIHA, hemoglobin and LDH values at the time of the diagnosis, direkt Coombs subtypes, bone marrow biopsy and splenectomy pathologies, liver and spleen dimensions, splenectomy complications, treatments given before splenectomy, final status after splenectomy, hemoglobin levels and treatments given in the case of relapse were reviewed.

**Results:** Twelve of 25 patients were primary AIHA (48%) and 13 were secondary AIHA (52%). Five of secondary AIHA (38,4%) were secondary to chronic leukemia, 6 (46,1%) were secondary to lymphoma, 1 (7,6%) was secondary to autoimmune lymphoproliferative syndrome, 1 (7,6%) was secondary to sarcoidosis. All patients received methylprednisolone prior to splenectomy. After splenectomy, 14 (56%) of cases were in remission and 11 (44%) had relapses. In relapsed patients, steroid, cyclosporine, rituximab, IVIG, mycophenolate mofetil were used and treatment of underlying disease was given. One patient was taken to the plasmapheresis. In 11 relapsed patients; 8 had 1 time, 1 had 4 times, 1 had 7 times relapses. One patient was refractory to the treatment from the first relapse. At the end of all treatments, 6 patients (54,54%) were in remission and 4 (36,36%) were relapsed, 1 (9,09%) was refractory. 4 patient died. As a complication of splenectomy, 4 patients (16%) had sepsis and 6 (24%) had thrombotic events.

**Conclusion:** There is little data about treatment in refractory AIHA. There are relapsed cases after splenectomy. In the future, new studies should be done in terms of treatment.

**KEYWORDS,** autoimmune hemolytic anemia, splenectomy, relapsed or refractory autoimmune hemolytic anemia, treatment



## İÇİNDEKİLER

ÖZGEÇMİŞ.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Sıcak Tip Otoimmün Hemolitik Anemi .....	3
2. 1. 1. Klinik bulgular .....	5
2. 1. 2. Laboratuvar bulguları .....	5
2. 1. 3. Tedavi .....	7
2. 2. Soğuk Tip Otoimmün Hemolitik Anemi.....	12
2. 2. 1. Soğuk agglutinin hastalığı .....	12
3. MATERYAL-METOD .....	14
4. BULGULAR .....	16
5. TARTIŞMA .....	29
6. SONUÇLAR .....	34
7. KAYNAKLAR .....	36
8. EKLER.....	48



## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

- 3+7** : İdarubisin + sitarabin
- AML** : Akut myeloid lösemi
- BFU-E** : Burst-forming unit-erythroid
- C** : Kompleman
- CD** : Cluster of differentiation
- CFU-E** : Colony forming unit-erythroid
- FCR** : Fludarabin + siklofosamid + rituksimab
- G-CSF** : Granulocyte colony stimulating factor
- Hb** : Hemoglobin
- HSCT** : Hematopoietic stem cell transplantation
- Ig** : İmmunglobulin
- IL** : İnterlökin
- IVIG** : İntravenöz immunoglobulin
- İTP** : İmmun trombositopenik purpura
- KLL** : Kronik lenfositik lösemi
- LDH** : Laktat dehidrogenaz
- OİHA** : Otoimmün hemolitik anemi
- PPI** : Proton pompa inhibitörü
- RB** : Rituksimab + bendamustin
- SLE** : Sistemik lupus eritematosus
- VTE** : Venöz tromboemboli
- WHO** : World Health Organisation

## **TABLolar VE ŞEKİLLER**

### **TABLolar**

**Tablo 1.** Otoimmün hemolitik anemilerin sınıflandırılması

**Tablo 2.** Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

**Tablo 3.** Genel tablo

### **ŞEKİLLER**

**Şekil 1.** Çalışmaya alınan hastaların kadın-erkek oranları

**Şekil 2.** Hastaların yaş dağılımı.

**Şekil 3.** Çalışmaya dahil edilen vakalarda primer-sekonder OİHA dağılımı

**Şekil 4.** Çalışmaya alınan sekonder OİHA'ların etyolojik dağılımı

**Şekil 5.** Tanı anındaki hemoglobin değerleri

**Şekil 6.** Hastaların direkt coombs alt tipleri

**Şekil 7.** Olguların kemik iliği biyopsi ile değerlendirilmesi

**Şekil 8.** Splenektomi patolojileri

**Şekil 9.** Splenektomi komplikasyonları

**Şekil 10.** Splenektomi öncesi verilen tedaviler

**Şekil 11.** Splenektomi sonrası son durum

**Şekil 12.** Splenektomi ve tedavi sonrası hemoglobin değerleri

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eritrositler kanın önemli hücresel komponentleridir. Eritrositler 8 µm bikonkav disk şeklindedirler ve 120 gün yarı ömürleri mevcuttur (1). Eritropoez; multipotent hematopoetik kök hücreden matür eritrosite uzanan çok basamaklı, karmaşık bir süreçtir. Eritrosit diferansiyasyonunun ilk basamağı burst-forming unit-erythroid (BFU-E) oluşumudur. Bu BFU-E'ler daha sonra colony forming unit-erythroid (CFU-E)'ye farklılaşır. Bundan sonra terminal differansiyasyon gerçekleşir.

Eritroid matürasyonunun ikinci fazı nükleuslu prekürsörlerin proeritroblastlardan bazofilik, polikromatofilik ve ortokromatofilik eritroblastlara diferansiyasyonunu içerir. Bu fazda hemoglobinin kademeli olarak birikir, hücre boyutu kademeli olarak küçülür, nükleer kondansasyon enükleasyon ile sonuçlanır.

Eritrosit gelişiminin son fazı retikülositlerin eritrositlere matürasyonudur. Bu evrede eritrosit bikonkav şeklini kazanır ve retiküloendotelial sistemdeki makrofajlarca yok edilene kadar dolaşımında kalır (2).

Anemi; eritrositlerin (sonuç olarak oksijen taşıma kapasitelerinin) vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalmalarıdır. Bu ihtiyaçlar kişinin yaşı, cinsiyeti, deniz seviyesinden ne kadar yukarıda ikamet ettiğine, sigara içip içmediğine ve gebeliğin evrelerine göre değişir.

WHO'ya göre anemi diyebilmek için hemoglobinin deniz seviyesinde 15 yaş ve üstü gebe olmayan kadınlarda 12 g/dL'nin, gebe kadınlarda 11 g/dL'nin, 15 yaş ve üstü erkeklerde ise 13 g/dL'nin altında olmalıdır.

Deniz seviyesinden yüksek kesimlerde yaşamak ve sigara içmek hemoglobinin konsantrasyonlarında artışa neden olur. Bu şartlara uyanlarda standart anemi sınırı değerleri kullanılırsa anemi oranı yanlış düşük bulunabilir (3).

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) hastanın kendi eritrositlerine karşı gelişen antikor aracılı hemoliz ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (4,5).

Primer OİHA, sekonder OİHA'ya göre daha az sıklıkla görülür. Sekonder vakalar hem OİHA'nın hem de altta yatan hastalığın teşhis ve tedavisinin gerektiği için sıklıkla zorlu vakalardır (11).

Sekonder OİHA'nın en sık nedeni malignitelerdir. Lenfoma, kronik lenfositik lösemi (KLL) ve solid tümörler gibi maligniteler ile birlikte görülebilir. Ayrıca sistemik lupus eritematosus (SLE), sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara eşlik edebilir. Enfeksiyonlar ve ilaçlar da OİHA'ya neden olabilir (6-10,13,14).

Otoimmün hemolitik anemili hastalarda splenektomi sonrası relapsı değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2000 ile Ekim 2017 tarihleri arası takip edilen splenektomi yapılmış otoimmün hemolitik anemisi olan toplam 25 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelenerek, demografik, laboratuvar özelliklerinin, OİHA tipinin ve etyolojilerin, splenektomi komplikasyonlarının, splenektomi sonrası relaps durumunda verilen tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Sıcak Tip Otoimmün Hemolitik Anemi

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) kişinin kendi eritrositlerine karşı gelişen antikor aracılı hemoliz ile karakterize nadir görülen bir bozukluktur. İnsidansı yılda 100.000'de 1-3 civarında olup mortalite oranı yaklaşık %11'dir (4,5).

**Tablo 1.** Otoimmün hemolitik anemilerin sınıflandırılması (15)

1. **Sıcak tip otoantikor: Vücut sıcaklığında (37°C) maksimum aktif olan otoantikorlar**
  - A. **Primer veya idiyopatik sıcak tip otoantikorlu otoimmün hemolitik anemi**
  - B. **Sekonder sıcak tip otoantikorlu OİHA**
    - Lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili (Hodgkin lenfoma gibi)
    - Romatolojik hastalıklarla, özellikle sistemik lupus eritematosus (SLE) ile ilişkili
    - Bazı nonlenfoid neoplazmlarla ilişkili (ovaryan tümörler gibi)
    - Bazı kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili (Ülseratif kolit gibi)
    - Bazı ilaçların kullanımı (alfa metil dopa gibi)
2. **Soğuk tip otoantikor: Optimal olarak 37°C'nin altında aktif olan otoantikorlar**
  - A. **Soğuk agglutininler aracılı**
    - İdiyopatik (primer) kronik soğuk agglutinin hastalığı (genellikle klonal B-lenfosit proliferasyonu ile ilişkili)
    - Sekonder soğuk agglutinin hemolitik anemi
      - Postinfeksiyöz (mycoplasma pneumoniae, enfeksiyöz mononükleoz gibi)
      - Malign B hücre lenfoproliferatif hastalık ile ilişkili
  - B. **Soğuk hemolizinlerle ilişkili**
    - İdiyopatik (primer) paroksizmal soğuk hemoglobinüri (çok nadir)
    - Sekonder
      - Donath-Landsteiner hemolitik anemisi, çocuklarda genellikle bir akut viral sendrom ile ilişkili (rölatif olarak sık)
      - Yetişkinlerde konjenital veya tersiyer sifiliz (çok nadir)
3. **Mix soğuk ve sıcak tip otoantikorlarla ilişkili**
  - A. **Primer veya idiyopatik miks OİHA**
  - B. **Sekonder miks OİHA**
    - Romatolojik hastalıklarla, özellikle SLE ile ilişkili
4. **İlaç-immun hemolitik anemi**
  - A. **Hapten veya ilaç adsorbsiyon mekanizması**
  - B. **Üçlü (immun) kompleks mekanizması**
  - C. **Gerçek otoantikor mekanizması**

Sıcak antikorlarla gelişen otoimmün hemolitik anemi her yaşta görülebilmekte olup hastaların çoğunluğu 40 yaşından daha yaşlıdır, pik insidans yaklaşık yedinci dekad civarındadır. Bu yaş dağılımı yaşlıda lenfoproliferatif malignitelerin, dolayısıyla sekonder otoimmün hemolitik anemilerin görülme sıklığının yaş ile birlikte artmasını gösterebilir. Otoimmün hemolitik anemilerin çoğu sporadik olarak gelişir (16-18).

Yetişkin OİHA'lıların yaklaşık %90'ında primer patojenik etyoloji sıcak tip OİHA'dır (46). Primer OİHA'lı 308 hastayı içeren bir İtalyan çok merkezli çalışma; hastaların %60'ının sıcak tip OİHA'lı olduğunu göstermiştir (19).

Sıcak tip otoimmün hemolitik anemilerde eritrosit yıkımına aracılık eden otoantikorlar ağırlıklı olarak Ig G tipindedir ve 37 °C'de insan eritrositlerine nispeten yüksek affiniteyle bağlanır (19).

Sekonder otoimmün hemolitik anemili hastalarda hastalık; lenfoma, KLL, SLE, primer agammaglobulinemi (common variable immunodeficiency) veya hiper-IgM immün yetersizlik sendromu varlığında olduğu gibi immün sistem kaynaklı bir problemle ilişkili olabilir. OİHA özellikle düşük dereceli lenfoma veya fludarabin ya da kladribin ile tedavi edilmiş KLL'si olan hastalarda daha sık görülmektedir (20-22).

Sıcak tip OİHA; son zamanlarda birtakım immün sistem imbalanslarıyla ilişkilendirilmiştir. Bazı OİHA'lı hastalarda interlökin-12 (IL-12) ve interlökin-10 (IL-10) imbalanslarının değişmiş immün cevaba aracılık ettiğine inanılmaktadır. IL-10 ve IL-12 üretim paterni artmış tip 2 T-helper hücre (th2) yolağı aktivitesi ve Tip 1 T-helper (th1) yolağı inhibisyonu ile ilişkilidir. Th2 yolağı hakimiyeti; OİHA'ya aracılık eden otoantikor üretiminin artmasına neden olur (23-25).

Sıcak tip OİHA'da hastanın eritrositleri tipik olarak, kompleman proteinleri ile birlikte olabilir veya olmayabilir, Ig G otoantikorları ile kaplıdır. Antikor kaplı eritrositler, makrofajlar tarafından dalağın Billroth kordonlarında, daha azı, karaciğerde Kupffer hücrelerince tutulur (25-30,50-52). Bu süreç; sferositlerin üretimine ve antikor kaplı eritrositlerin fragmantasyonlarına ve lizislerine neden olur (31,32).

Makrofaj; IgG'nin, tercihen IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub> alt sınıflarının, Fc bölgesi için (33,34) ve C3(C3b ve C3bi) ve C4b'nin opsonik fragmanları için (35-37) yüzey reseptörlerine sahiptir. Eritrosit yüzeyinde birlikte bulduklarında IgG ve C3b/C3bi kooperatif şekilde opsonin olarak davranıp tutulum ve fagositozu artırır (26,27,36-40). Sıcak tip OİHA'da eritrosit sekestrasyonu primer olarak dalakta olsa da (27-29,50), fazla miktarda IgG bağlı eritrosit (30,50,51) veya eritrositlerin üzerinde eş zamanlı olarak C3b varlığı karaciğerde tutulumu yatkınlık sağlayabilir.

Splenik makrofajlar ile tutulmuş eritrositlerin etkileşimi; tüm hücrenin fagositozu ile sonuçlanabilir. Daha sık olarak, bir çeşit fagositoz sferosit formasyonuna neden olur (31,32,41). Sferik eritrositler, normal eritrositlere göre daha rijittirler ve daha az deforme olabilirler. Bu sferik eritrositler daha da parçalanır ve dalaktan sonraki geçişlerinde yok edilirler. Sferositoz; OİHA'nın tutarlı ve diagnostik olarak önemli bir göstergesidir (42).

### **2. 1. 1. Klinik bulgular**

Genellikle ilk prezentasyon sarılık ile birlikte aneminin diğer bulgularının olması şeklindedir. Bu hastalarda sıklıkla ılımlı-orta derecede splenomegali mevcuttur. Akut OİHA ile prezente olan hastalarda kısa sürede gelişen derin anemi ile birlikte hepatosplenomegali, hiperpne, taşikardi ve hatta kalp yetersizliği gibi aneminin diğer ciddi sonuçları görülebilir (43,44).

### **2. 1. 2. Laboratuvar bulguları**

Sıcak tip OİHA; ağırlıklı olarak IgG<sub>1</sub> veya IgG<sub>3</sub> alt sınıflarından veya kompleman fraksiyonlarıyla ilişkili sıcak otoantikörlerinden kaynaklanır (45). En sık karşılaşılan alt grup IgG<sub>1</sub>'dir (48,49). Nadiren Ig A veya Ig M tipi otoantikörler görülebilir.

Otoantikolar tarafından hedef haline gelen eritrositlerin membranı üzerindeki otoantijenler azalan sıklık sırasıyla: 1- Rhesus sisteminden peptidler, 2- band 3 protein, 3-glikoforin A (53).

Direkt antiglobulin test (DAT), Coombs testi olarak da bilinir, bir eritrosit örneğinde bağlı immunoglobulinleri veya kompleman protein fragmanlarını tespit etmek için kullanılan yaygın bir laboratuvar tanı aracıdır (54). Otoimmün hemolitik anemide Coombs testi pozitifliği önemli bir özelliktir. Fakat otoimmün hemolitik anemilerin küçük bir bölümünde Coombs testi negatiftir.

Primer OİHA'lı 308 vakayı kapsayan büyük bir retrospektif çalışma; tanı anındaki hemoglobin değerinin, ölüm riski ve çoklu tedavi ihtiyacını öngörmeye en önemli belirteç olduğunu göstermiştir (19).

Tipik olarak otoimmün hemolitik anemiler belirgin retikülositozdan dolayı makrositiktir. Ancak prezentasyonun başlangıcında normal veya hiperplastik kemik iliği olmasına rağmen geçici retikülositopeni gelişebilir. In vivo retikülosit hemolizine veya baskılanmış kemik iliği fonksiyonuna bağlı olarak retikülositopeni görülebilir (55). Periferik yaymada sıklıkla belirgin anizositoz, polikromazi ve sferositoz görülür. Tipik olarak sıcak tip OİHA'lı hastalarda hafif nötrofilik lökositoz görülebilir fakat bazen immün aracılı nötrofil ve/veya platelet destrüksiyonuna bağlı lökopeni, nötropeni veya trombositopeni de görülebilir (45).

LDH enziminin 5 izoenzimi mevcuttur. Özellikle LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri eritrositte sentezlenir. Hemolitik durumlarda LDH ( ağırlıklı olarak izoenzim 1 ve 2) sıklıkla yükselir ve ekstravasküler hemoliz ile intravasküler hemolizin ayırımında kullanışlı olabilir. Sıcak tip OİHA'da ve konjenital hemolitik anemilerde genellikle hafifçe yükselirken, paroksizmal nöktürnal hemoglobinüri, prostetik kapak hemolizi gibi durumlarda normalin üst sınırının 4-5 katına çıkabilir (19). Hemoliz durumunda haptoglobin düzeyi düşer.

Hemoliz boyunca hiperbilirubinemi genellikle 4 mg/dl'den fazla değildir ve daha yüksek değerler hemen hemen her zaman hepatik fonksiyonda eş zamanlı azalma anlamına gelir, bu da karaciğer fonksiyon testlerine bakılarak kolayca araştırılabilir. Fakat akut masif hemoliz (örneğin glukoz 6 fosfat dehidrojenaz



eksikliği veya transfüzyon reaksiyonu) ve Gilbert sendromu ile birliktelik durumunda ankonjuge bilirubin düzeyinin 4mg/dl'den daha yüksek olabilir (56,57).

## **2. 1. 3. Tedavi**

### **2. 1. 3. 1. İlk basamak tedavi**

#### **2. 1. 3. 1. 1. Kortikosteroid tedavi**

Kortikosteroidler; sıcak tip OİHA'da tedavinin temelidir ve ilk seçenек tedavi olmalıdır (4,58). Kortikosteroid rejimi olarak günlük 1-2 mg/kg prednizon (veya prednizolon) kullanılır (58). Derin anemisi olan vakalarda 250-1000 mg/gün intravenöz metilprednizolon 1-3 gün veya tekrarlayan deksametazon palsları denenebilir fakat hiçbir çalışmada bu tedavilerin üstünlüğü kanıtlanmamıştır (58,59). Başlangıç dozunda oral prednizona yaklaşık olarak 3-4 hafta devam edilir ve sonrasında en azından parsiyel yanıt başlangıcında (yani Hb>10 g/dL ve yakın zamanda transfüzyon yokluğunda bazalinden en az 2 g artış olması durumunda) doz yavaş yavaş azaltılarak 15-20 mg/gün'e inilir. Üçüncü hafta sonunda yanıt yoksa ikinci basamak tedaviler gözden geçirilebilir. Tedavinin toplam süresi konusunda görüş birliği bulunmamaktadır fakat tedavi erken kesilirse erken relaps gerçekten fazla görülmektedir. Bu yüzden kortikosteroid tedavisine tam yanıt ( yani hemoglobinin normal seviyeye yükselmesi ve aktif hemoliz olmaması) sağlandıktan en az 3 ay sonrasına kadar devam edilmelidir (4,60). Hemoglobin düzeyi stabil ise kortikosteroid tedavi bu süreç içinde azaltılarak kesilir. Steroid tedavisi boyunca tüm hastalar D vitamini, kalsiyum preparatları ve folik asit gibi destek tedavileri açısından değerlendirilmelidir (4).

#### **2. 1. 3. 1. 2. İntravenöz immunoglobulin (IVIG)**

IVIG tedavisinin etkinliği sıcak tip OİHA'da düşüktür (74). 0,5-1 g/kg/gün dozundan 5 günlük tedavi şeklinde verilir (75).

### 2. 1. 3. 2. İkinci basamak tedavi

15 mg/gün dozundan daha yüksek dozda steroid ihtiyacı olan ve/veya başlangıç steroid tedavisine dirençli olgular ikinci basamak tedavi için adaydırlar (4,43).

#### 2. 1. 3. 2. 1. Rituksimab

Ritüksimab; pre-B hücrelerde ve olgun B lenfositler üzerinde bulunan CD 20'ye karşı üretilmiş monoklonal antikordur. Ritüksimab'ın CD 20 pozitif hücrelere bağlanması, antikor bağımlı hücresel sitotoksosite, kompleman aktivasyonu ve apoptoz kombinasyonu ile hücre ölümüne yol açar (61,62). Ayrıca kısa süreli iyi etkinlik gösterir ve genellikle 4 hafta boyunca 4 dozda (1. gün, 8. gün, 15. gün, 22. gün) 375mg/m<sup>2</sup> dozda verilir. Gerçek cevap oranı bilinmemektedir. Yaklaşık %54-60'luk tam yanıt oranı ile hem sıcak tip hem de soğuk tip OİHA'da etkilidir (63). Toksikite genellikle hafiftir, ancak geç başlangıçlı nötropeni ve pneumocystis jiroveci pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyonlar nadiren bildirilmiştir (64,65).

#### 2. 1. 3. 2. 2. Splenektomi

Splenektomi; uzun zamandır primer sıcak tip OİHA'larda temel ve tercih edilen ikinci basamak tedavidir. Literatürdeki güncel bilgilere göre splenektomi sonrası sağlanan sürekli yanıt yaklaşık olarak %60-70'tir (66,67).

Laparoskopik splenektominin perioperatif riski düşüktür ve mortalite oranı %1'den düşüktür (66). En korkulan komplikasyonu öngörülemez şiddetli sepsis riskidir ve laparoskopi tromboembolik komplikasyonu, özellikle portal venöz sisteme, azaltmamaktadır (68,69).

#### 2. 1. 3. 2. 3. Danazol

Kortikosteroid bağımlı hastalarda 400-800 mg/gün dozda danazol kullanımı, kortikosteroid dozunda azalmayı sağlayabilir (72,73).

### 2. 1. 3. 3. Üçüncü basamak tedavi

#### 2. 1. 3. 3. 1. İmmünsüpresif ajanlar

Hem rituksimaba hem de splenektomiye dirençli vakalarda tedavi seçenekleri ve yanıt oranları azalmaktadır. İmmünsüpresif ajanlar bu gruptaki alternatiflerdir.

**Azatiopürin:** Azatiopürin 100-150 mg/gün verilebilir.

**Siklofosfamid:** Siklofosfamid 100 mg/gün bu hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak seçeneklerden bazılarıdır (4).

**Siklosporin:** Siklosporin, refrakter OİHA'lı birkaç hastada başarı ile kullanılmıştır. Normal günlük doz 3-5 mg/kg'dır (70).

**Mikofenolat mofetil:** 500 mg günde iki kez olarak başlanır ve iki hafta sonra 1000 mg günde iki kez olarak devam edilir (71).

#### 2. 1. 3. 4. Son seçenek tedaviler

##### 2. 1. 3. 4. 1. Yüksek doz siklofosfamid

4 günlük 50 mg/kg/gün yüksek doz siklofosfamidi takiben G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) uygulanması yüksek refrakter sıcak tip OİHA'lı hastalarda tam remisyonun sağlanmasında etkili bulunmuştur (76).

##### 2. 1. 1. 3. 4. 2. Alemtuzumab

Alemtuzumab; insan B ve T hücreleri, natural killer hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar üzerinde eksprese edilen CD52'ye karşı üretilmiş IgG<sub>1</sub> tipi monoklonal antikordur (77,78). Bu antikor, kompleman ve/veya antikora bağlı selüler sitotoksosite ile hedef hücreleri öldürür, fakat aynı zamanda kaspaz bağımlı ve bağımsız mekanizmalar yoluyla doğrudan apoptozisi indükleyebilecek gibi görünmektedir (79,80). Klinik olarak antikor hem B hem de T serilerinin normal lenfositlerini azaltır, bu da beraberinde immünsüpresyon ile birlikte derin ve bazen uzun süreli lenfopeni ile sonuçlanır (81).

### 2. 1. 3. 4. 3. Ofatumumab

CD 20 üzerinde rituksimab tarafından hedeflenenden farklı olan özel bir epitopu hedef alan bir monoklonal antikor olan ofatumumab, rituksimaba karşı dirençli bir KLL ilişkili sıcak tip OİHA hastasında başarılı bir şekilde kullanılmıştır (82).

### 2. 1. 3. 5. Diğer tedaviler

#### 2. 1. 3. 5. 1. Plazma değişimi

Şiddetli sıcak tip OİHA'lı hastalarda plazma değişimlerinin etkinliklerini destekleyen kanıt yoktur (83).

#### 2. 1. 3. 5. 2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT)

Oldukça sınırlı sayıda refrakter ve transfüzyona bağımlı hasta, allojenik kök hücre transplantasyonundan fayda görebilir. Transplantasyon ile mortalite ve morbidite oranları yüksek olduğundan kar-zarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir (84).

#### 2. 1. 3. 5. 3. Eritrosit transfüzyonu

Eritrosit transfüzyonları, anemi semptomları ve/veya altta yatan bazı kardiyovasküler durumları (koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi) olan hastalarda da endikedir. Genç hastalar 6 g/dL kadar düşük bir stabil hemoglobin düzeyini tolere edebilirken, komorbiditeleri olanlarda genellikle hemoglobin düzeyinin en az 8 g/dL veya daha yüksek tutulması önerilir. Transfüzyon endikasyonu olan OİHA'lı vakalarda uyumsuz crossmatch saptanınca transfüzyondan kaçınılmamalıdır. Kan bankası hastanın durumu hakkında bilgilendirilmelidir. Kan bankasının rolü, hastanın antikorlarına ve kan grubu genotipine göre daha az uyumsuz olan eritrosit süspansiyonlarını temin etmektir (85). Temin edilen eritrosit süspansiyonu yavaş infüzyon şeklinde verilmelidir.

## 2. 1. 3. 6. Destek tedavisi

### 2. 1. 3. 6. 1. Folik asit

Aktif sıcak tip OİHA'lı hastalarda artmış eritropoez sonucu ileri folik asit eksikliği gelişmesi ve bunun yanlılıkla tedavi başarısızlığı olarak algılanmasını önlemek için 5-10 mg/gün folik asit desteği verilmelidir (86).

### 2. 1. 3. 6. 2. Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi

VTE, OİHA'da özellikle aktif hemoliz varlığında önemli morbidite ve mortalite nedenidir (87). Akut hemoliz alevlenmesi olan interne edilen hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile trombotik profilaksi önerilir (1C). Ağır hemoliz alevlenmesi olan ayaktan takip edilen hastalar da trombotik profilaksi açısından değerlendirilebilir (2C) (88).

### 2. 1. 3. 6. 3. Proton pompa inhibitörleri (PPI)

Kortikosteroid alan, peptik ülser hastalığı için artmış risk altında olan hastalara (örneğin eş zamanlı trombositopeni, geçirilmiş peptik ülser hastalığı öyküsü, eş zamanlı nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ), antikoagulan veya antiplatelet ajan kullanımı ve 60 yaş ve üzeri olmak) proton pompa inhibitörü (PPI) verilmelidir (2C) (88).

### 2. 1. 3. 6. 4. Kalsiyum, D vitamini, bifosfonat

Osteoporotik (özellikle vertebral) kırık, uzun süreli glukokortikoid alan yetişkinlerin %30-50'sinde görülür (89). Kalsiyum ve D vitamini takviyeleri (tipik olarak 1200-1500 mg kalsiyum ve 800-1000 ünite D vitamini) kemik kaybını azaltır ve kortikosteroid kullanan tüm hastalar için önerilir (89,90).

İyi yapılan çalışmalarda bifosfonatlar ile kemik mineral yoğunluğu artmıştır. Postmenopozal kadınlar ile 50 yaş ve üzeri erkeklerde 3 ay veya daha uzun süreli 7,5mg/gün veya daha yüksek dozda prednizolon kullanılması ön görülüyorsa bu hastalar osteoporotik fraktür açısından yüksek risklidir ve bifosfonat gibi ek tedavi önerilmektedir (91-93).

### 2. 1. 3. 7. Altta yatan hastalığın tedavisi

Sekonder OİHA'da önemlidir.

## 2. 2. Soğuk Tip Otoimmün Hemolitik Anemi

### 2. 2. 1. Soğuk agglutinin hastalığı

Soğuk agglutinin hastalığı; tüm OİHA'lı vakaların yaklaşık %15'ini oluşturur ve otoantikör bağımlı lizisin primer olarak C3 proteinleri tarafından aracılık edildiği kompleman bağımlı OİHA'ya neden olur (94). Primer soğuk agglutinin hastalığının soğuk Ig M<sub>k</sub> monoklonal antikörünün neden olduğu progresif olmayan ve klinik olarak malign olmayan bir klonal B hücre bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Sekonder kronik soğuk agglutinin hastalığı tanısı; soğuk antikör aracılı hemolitik aneminin açık ve iyi tanımlanmış bir malign hastalık veya enfeksiyonu karmaşık hale getirdiği hastalara konmaktadır. İdiopatik soğuk agglutinin hastalığı; genellikle orta yaşlı veya yaşlı kişilerde görülür ve çoğunlukla kadınları etkiler (95-97).

Soğuk agglutininler eritrositleri 3-4°C'lik optimum bir sıcaklıkta agglutine edebilen, ancak termal amplitüde bağılı olarak daha yüksek sıcaklıklarda da reaksiyona girebilen otoantikörlerdir (97,98).

Vücutta santralde dolaşımdaki Ig M, eritrosit yüzeyine bağılı değildir. Fakat kan periferel dolaşıma geçtiğinde ve ısıyı düştüğünde Ig M geçici olarak eritrosit membranına bağlanır. Bağlandıktan sonra Ig M molekülü, C3b'yi hücre yüzeyine bağlayan kompleman kaskadını aktive eder. C3b kaplı hücreler vücut santraline döndüğünde Ig M ayrılır. C3b kaplı hücreler sonrasında ağırlıklı olarak karaciğerde (ayrıca az miktarda dalakta) bulunan reseptör spesifik makrofajlar tarafından yüzey membranını kaybeder, bu da ekstravasküler hemoliz ve belki bir miktar intravasküler hemolize neden olur. Hemolizin ciddiyeti serum Ig M konsantrasyonundan ziyade termal amplitüde bağılıdır (99-101).

Hemolize ek olarak livedo reticularis, Raynaud hastalığı, akrosiyanoz ve nadiren kutanöz nekroz gibi soğğun indüklediği dolaşım semptomları görülebilir (102-105). Splenomegali belirgin değildir (106-108).

#### 2. 2. 1. 1. Tedavi

##### 2. 2. 1. 1. 1. Altta yatan hastalığın tedavisi

##### 2. 2. 1. 1. 2. Non-farmakolojik önlemler

Non-farmakolojik önlemler; soğuk agglutinin hastalığına yaklaşımda köşe taşlarıdır. Soğğa maruziyetten kaçınılması, sıcak kıyafetler kullanımının artırılması ve mümkünse sıcak bölgelere taşınmak gibi öneriler mevcuttur (107-110).

Ağır anemi durumunda destekleyici transfüzyonlar kullanılabilir. Transfüze edilen eritrositlere soğuk agglutinilerin bağlanması en aza indirmek için bir hat içi kan ısıtıcı düşünülmelidir. Soğuk agglutinin antikorları cross match'i karmaşık hale getirir çünkü agglutinasyon kan grubunu ve alloantikörleri saptamada güçlüğe neden olur (111,112).

##### 2. 2. 1. 1. 3. İmmünsüpresif tedavi

Steroidler etkili değildir ve primer soğuk agglutinin hastalığında önerilmezler. Kompleman kaplı eritrositler temel olarak karaciğerden temizlendiği için Ig M yerine Ig G tipi immunoglobulini olanlar dışında splenektomi inefektif bir tedavi modalitesidir (113,114).

Rituksimab, soğuk agglutinin hastalığında ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (94,97).

Rituksimab ile fludarabin kombinasyonu semptomatik ve rituksimab monoterapisine refrakter hastalarda başka bir seçenektir (115).

Proteozom inhibitörü olan bortezomib, anti C5 antikoru olan eculizumab ve bendamustin diğer ümit verici ajanlardandır (114-117).

### 3. MATERYAL-METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2000 ile Ekim 2017 tarihleri arası takip edilen splenektomi yapılmış otoimmün hemolitik anemisi olan toplam 25 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelenerek analizi yapıldı. Çalışmanın yapılabilmesi için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 14.03.2019 tarihinde B.30.2.ODM.0.20.08/242 sayı ve 2019/247 karar no ile onay alındı.

Hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, otoimmün hemolitik anemi tanısı aldığı tarih, varsa tanı tarihleriyle birlikte ek diğer hastalıkları, tanı anındaki hemoglobin,wbc, plt, LDH, haptoglobin, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi ve absolü retikülosit değerleri ve direkt-indirekt combs testi sonuçları, tanı anında radyolojik görüntülemelerde (bilgisayarlı tomografi,ultrason,doppler ultrason gibi) karaciğer ve dalak boyutları, kemik iliği biyopsisi patolojileri, splenektomi tarihi ve splenektomi patolojileri, splenektomi komplikasyonları, splenektomi sonrası hemoglobin,wbc, plt, LDH, haptoglobin, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi ve absolü retikülosit değerleri ve direkt-indirekt combs testi sonuçları, splenektomi sonrası son durum, relaps ise relaps tarihi ve aldığı tedaviler dozları ile birlikte kayıt edildi.

**Tablo 2.** Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri.

<b>Dahil edilme kriterleri</b>
Çalışmaya dahil edildiğinde 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olma
Stereoide dirençli splenektomi yapılmış vakalar
Splenektomi öncesi direkt antiglobulin testinin pozitif olması
Splenektomi öncesi Hb değerinin erkeklerde 13 g/dL'nin, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olması
<b>Dışlama kriterleri</b>
Çalışmaya dahil edildiğinde 18 yaşından küçük olma
Splenektomi yapılmayan vakalar

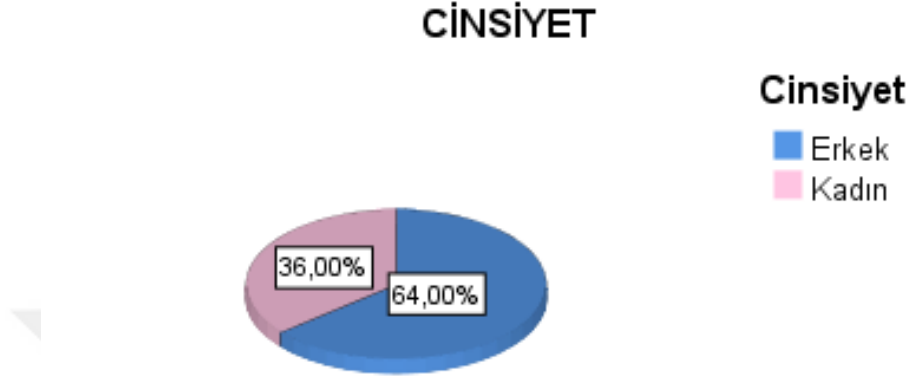


Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler Microsoft Excel programı ve SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır.



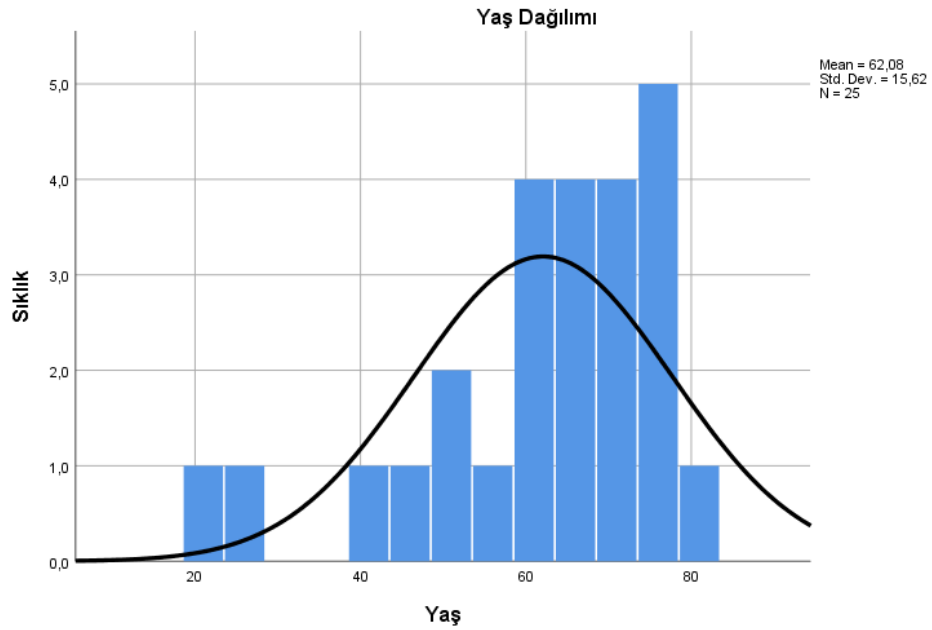
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 hastanın 9'u kadın (%36), 16'sı erkek (%64) idi (Şekil 1).



**Şekil 1.** Çalışmaya alınan hastaların kadın-erkek oranları.

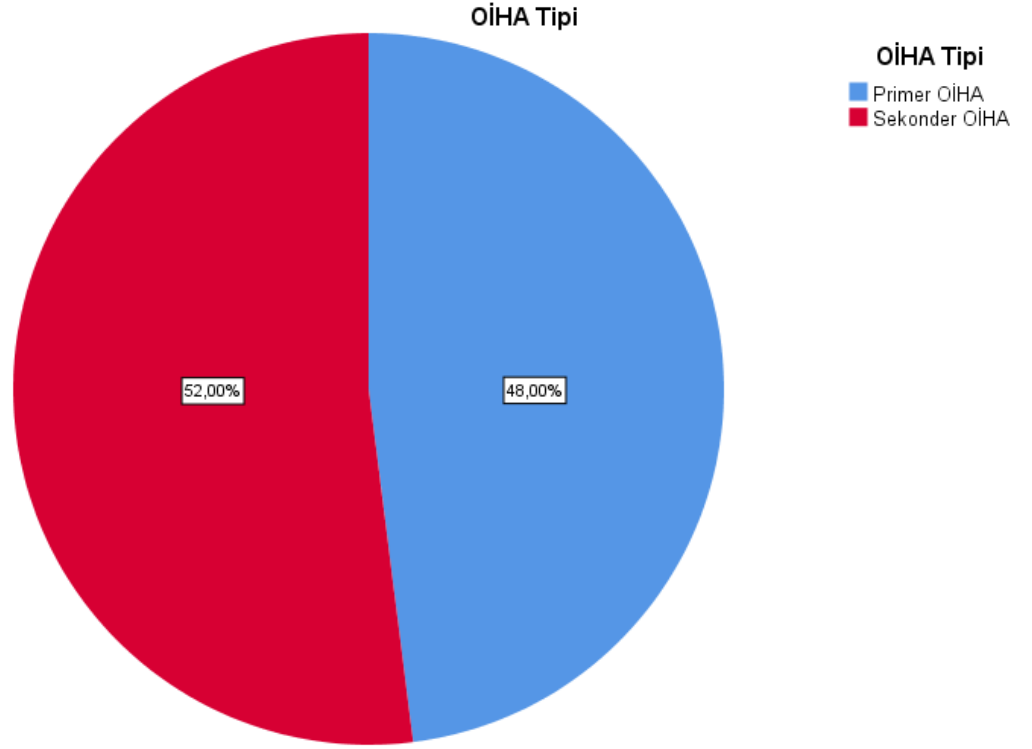
Hastaların ortanca yaşı 66 yıl, ortalama  $62,08 \pm 15,62$  yıl( 21-83 yıl) idi (Şekil 2).



**Şekil 2.** Hastaların yaş dağılımı.

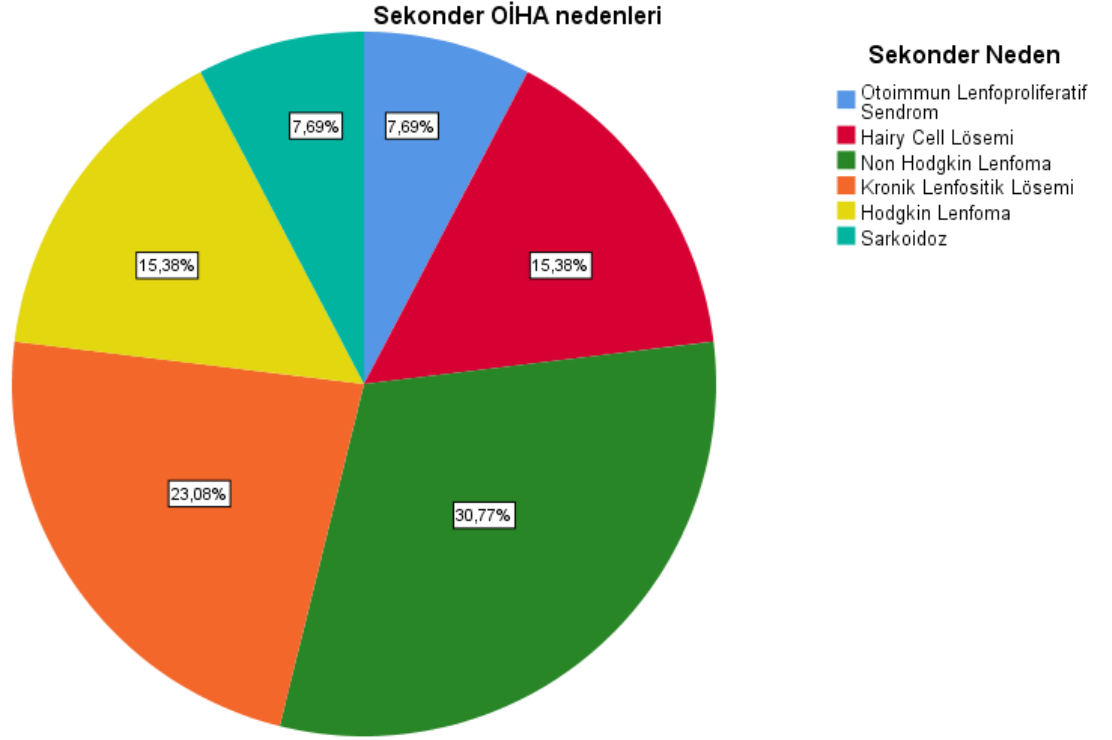
Hastaların takip süresi ortalama 47,80 ay, ortanca değeri 37,0 ay (2-228) idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 12'si primer OİHA (%48) tanılı iken, 13 hastada sekonder OİHA (%52) mevcut idi (Şekil 3).



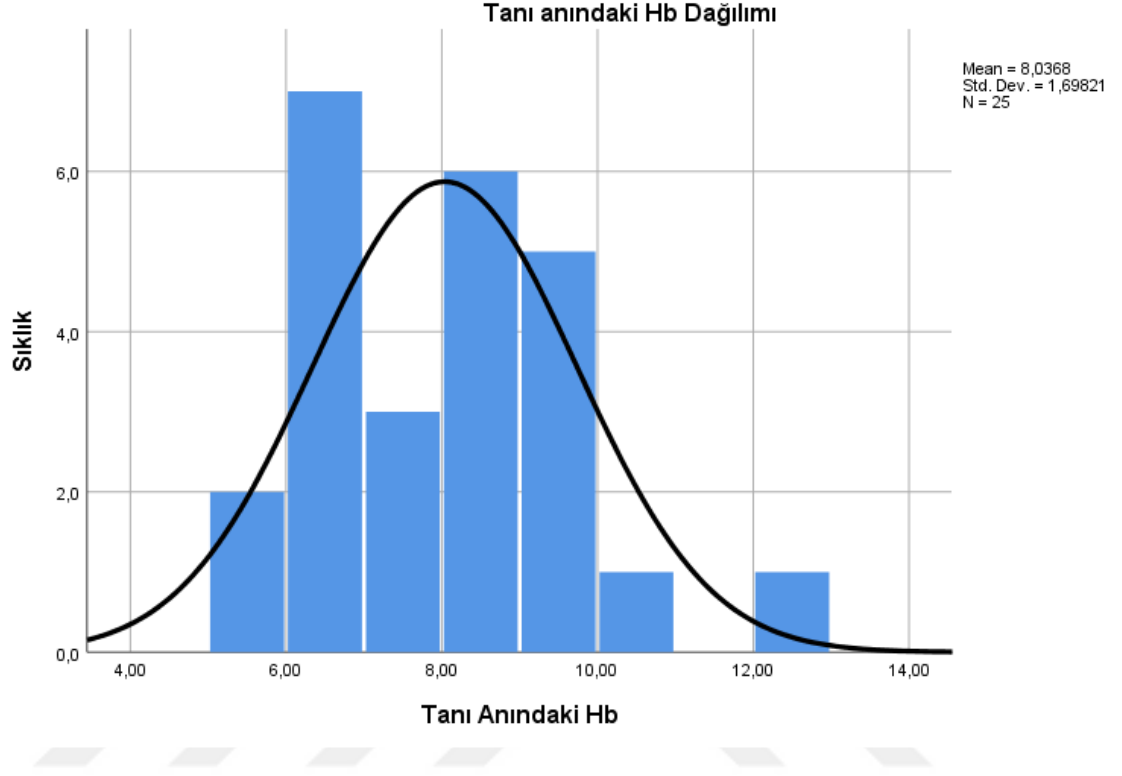
**Şekil 3.** Çalışmaya dahil edilen vakalarda primer-sekonder OİHA dağılımı.

Çalışmaya alınan sekonder OİHA'lerden 4'ü non-hodgkin lenfomaya, 3'ü kronik lenfositik lösemiye, 2'si hodgkin lenfomaya, 2'si hairy cell lösemiye, 1'i otoimmün lenfoproliferatif sendroma, 1'i sarkoidoza sekonder olarak gelişmiştir (Şekil 4). Primer OİHA tanılı hastalardan biri ilerleyen dönemde AML M1 tanısı almıştır.



**Şekil 4.** Çalışmaya alınan sekonder OİHA'ların etyolojik dağılımı.

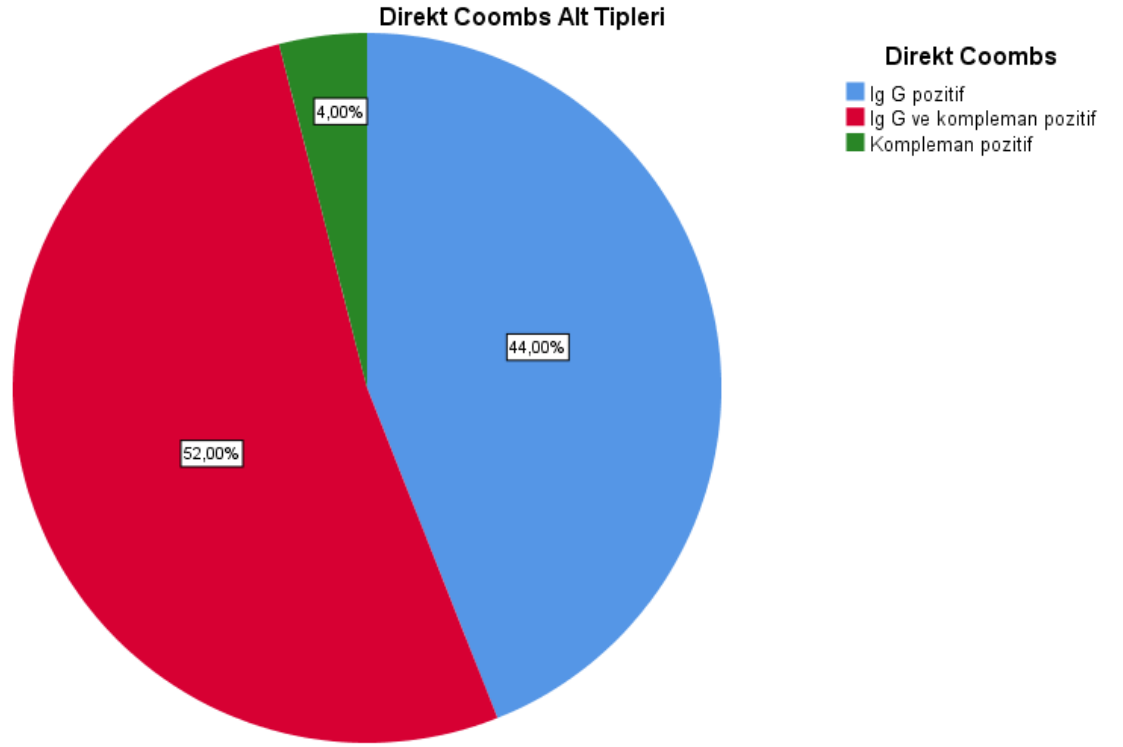
Çalışmaya alınan 25 hastanın tanı anında ortalama hemoglobin değeri (5,0-12,6 gr/dl)  $8,03 \pm 1,69$  g/dL idi (Şekil 5).



**Şekil 5.** Tanı anındaki hemoglobin değerleri.

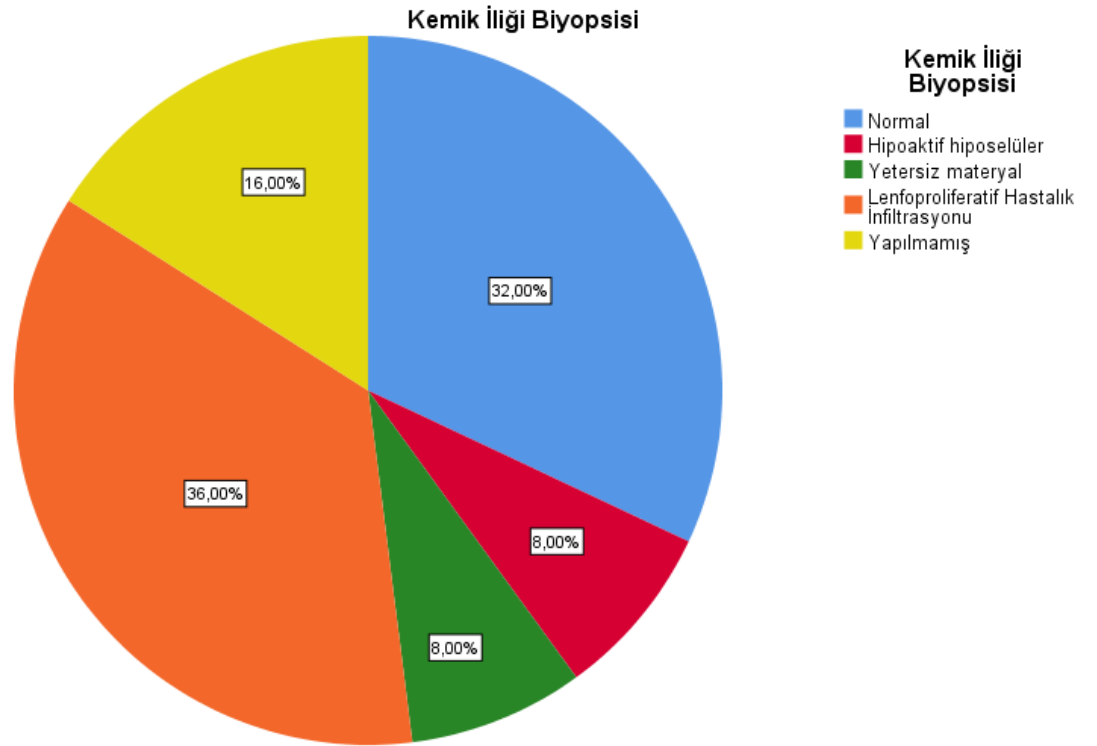
Olguların tanı anındaki LDH değerleri ortalama  $739,16 \pm 471,480$  U/L, minimum 190 U/L, maksimum 2088 U/L olarak saptandı.

Hastaların 11'inde (%44) direkt coombs IgG, 1'inde (%4) direkt Coombs kompleman, 13'ünde (%52) direkt coombs IgG ve kompleman pozitifliği mevcut idi (Şekil 6).



**Şekil 6.** Hastaların direkt coombs alt tipleri.

Olguların 4'üne (%16) kemik iliği biyopsisi yapılmamıştı. Hastaların 8'inin (%32) kemik iliği biyopsisinde patoloji saptanmadı, 9'unun (%36) kemik iliği biyopsi patolojisi lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu olarak yorumlandı (3'ünün patolojisi kronik lenfositik lösemi, 1'ininki hodgkin hastalığı), 2'sinin (%8) patolojisi hipoaktif hiposelüler kemik iliği olarak yorumlanmış olup 2'sinin (%8) kemik iliği biyopsisinde yeterli materyal alınamamış (Şekil 7).



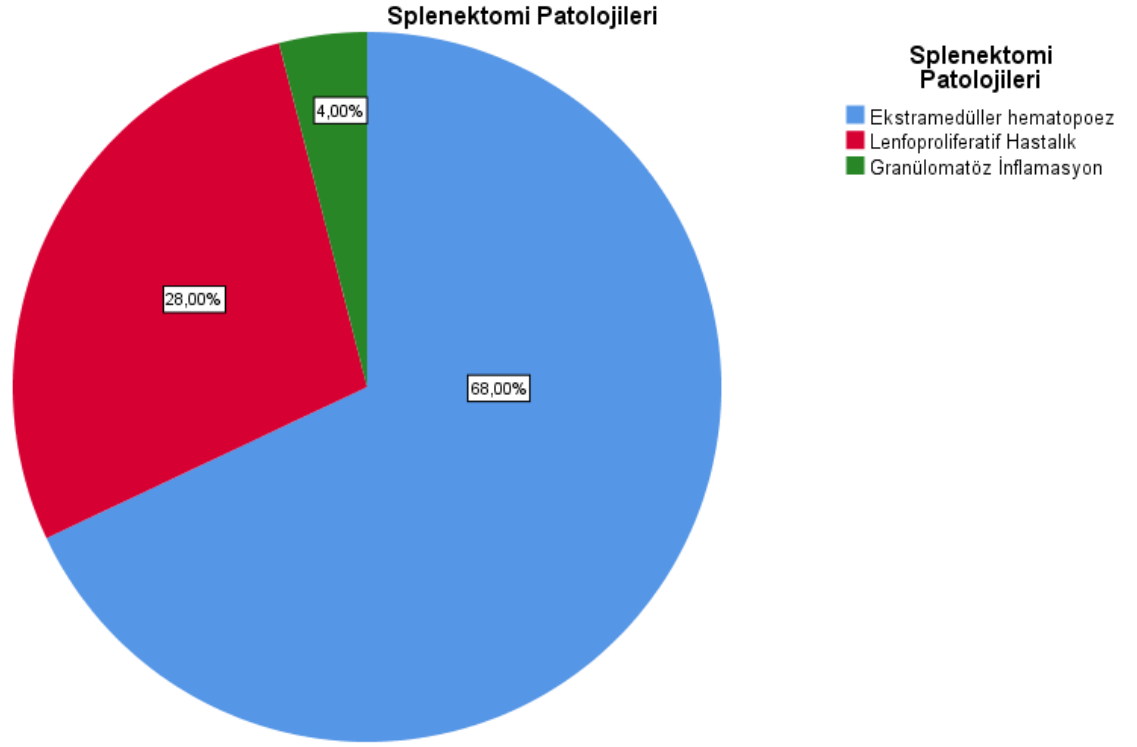
**Şekil 7.** Olguların kemik iliği biyopsi ile değerlendirilmesi.

Dalak boyutu  $\geq 13$  cm olanlar splenomegali, karaciğer boyutu  $\geq 16$  cm olanlar hepatomegali olarak kabul edildi.

Splenomegalisi olan hastalardan 9'u (%45) primer OİHA'lı, 11'i (%55) sekonder OİHA'lı idi. Primer OİHA'lının %75'inde, sekonder OİHA'lının %84,6'sında splenomegali mevcut idi.

Hepatomegalisi olan hastalardan 9'u (%50) primer OİHA'lı, 9'u (%50) sekonder OİHA'lı idi. Primer OİHA'lının %75'inde, sekonder OİHA'lının %69, 2'sinde hepatomegali mevcut idi.

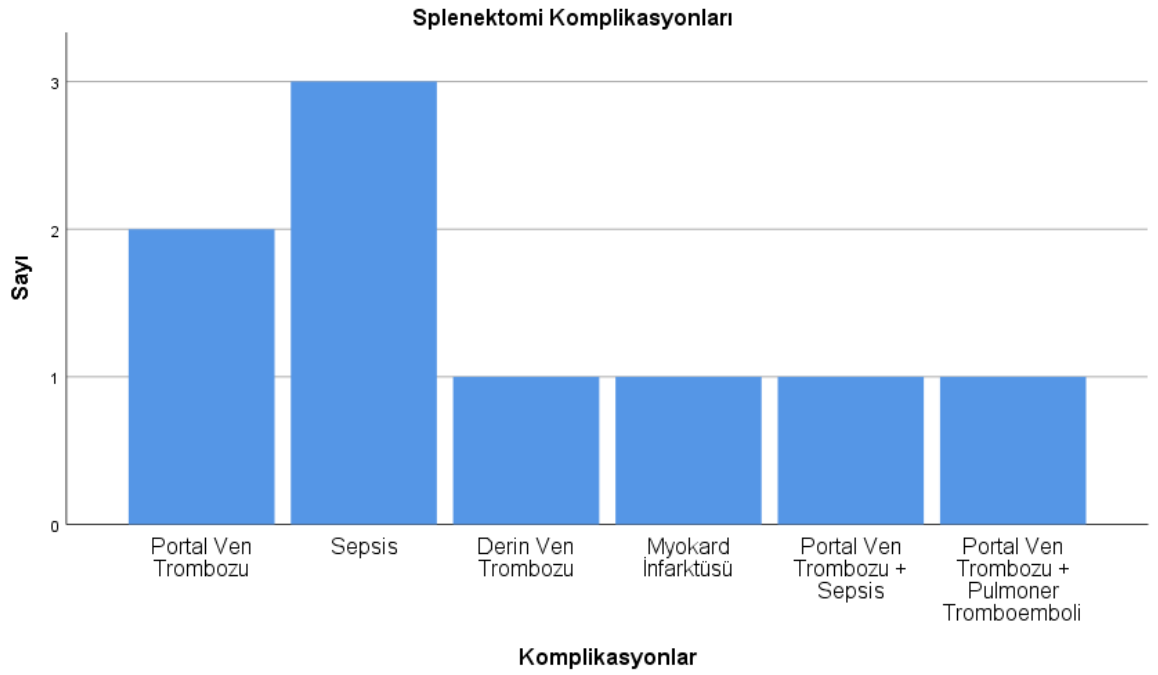
Çalışmaya dahil edilen hastalardan 17'sinin (%68) splenektomi patolojisi ekstramedüller hematopoez, 7'sinin (%28) lenfoproliferatif hastalık (2'sinin hairy cell lösemi, 2'sinin kronik lenfositik lösemi, 1'inin hodgkin lenfoma), 1'inin (%4) splenektomi patolojisi ise granüloamatöz inflamasyon olarak yorumlandı (Şekil 8).



**Şekil 8.** Splenektomi patolojileri.

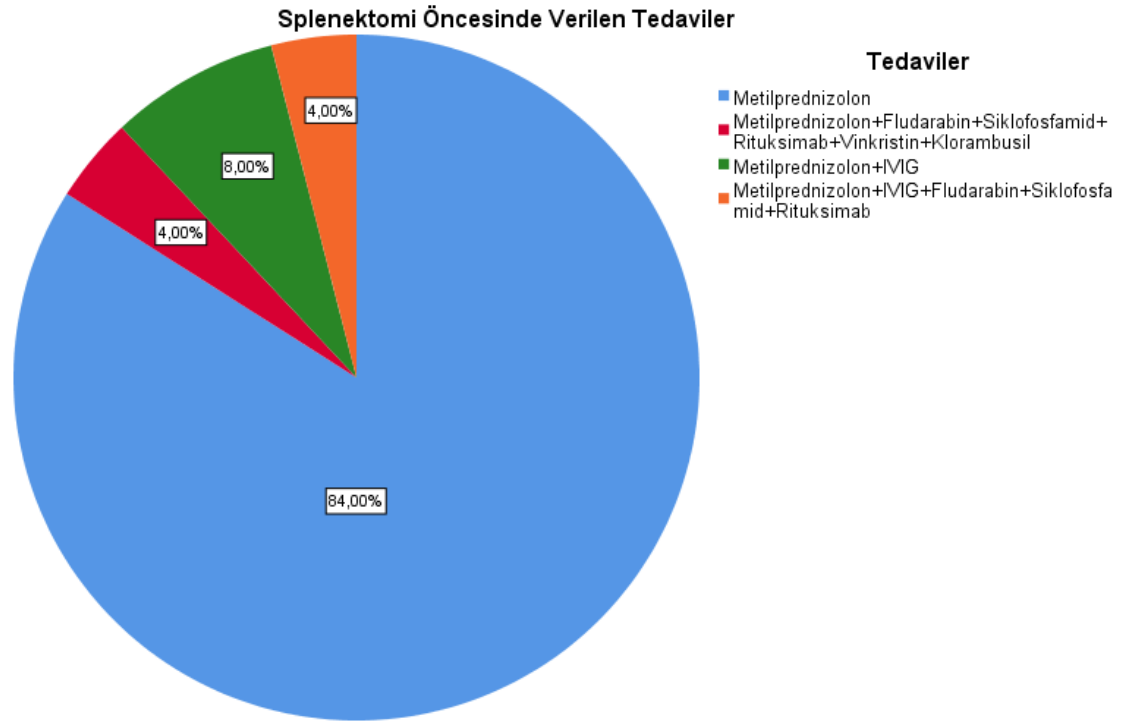


Hastaların 9'unda splenektomi komplikasyonu gelişmiş olup bunların 3'ünde izole sepsis, 2'sinde izole portal ven trombozu, 1'inde derin ven trombozu, 1'inde myokard enfarktüsü, 1'inde portal ven trombozu ve sepsis, 1'inde portal ven trombozu ve pulmoner tromboembolizm birlikte gelişmiştir (Şekil 9). Toplamda 4 hastada (tüm hastaların %16'sında, komplikasyon gelişen hastaların %44,44'ünde) sepsis, 6 hastada (tüm hastaların %24'ünde, komplikasyon gelişen hastaların %66,66'sında) trombotik olaylar gelişmiştir.



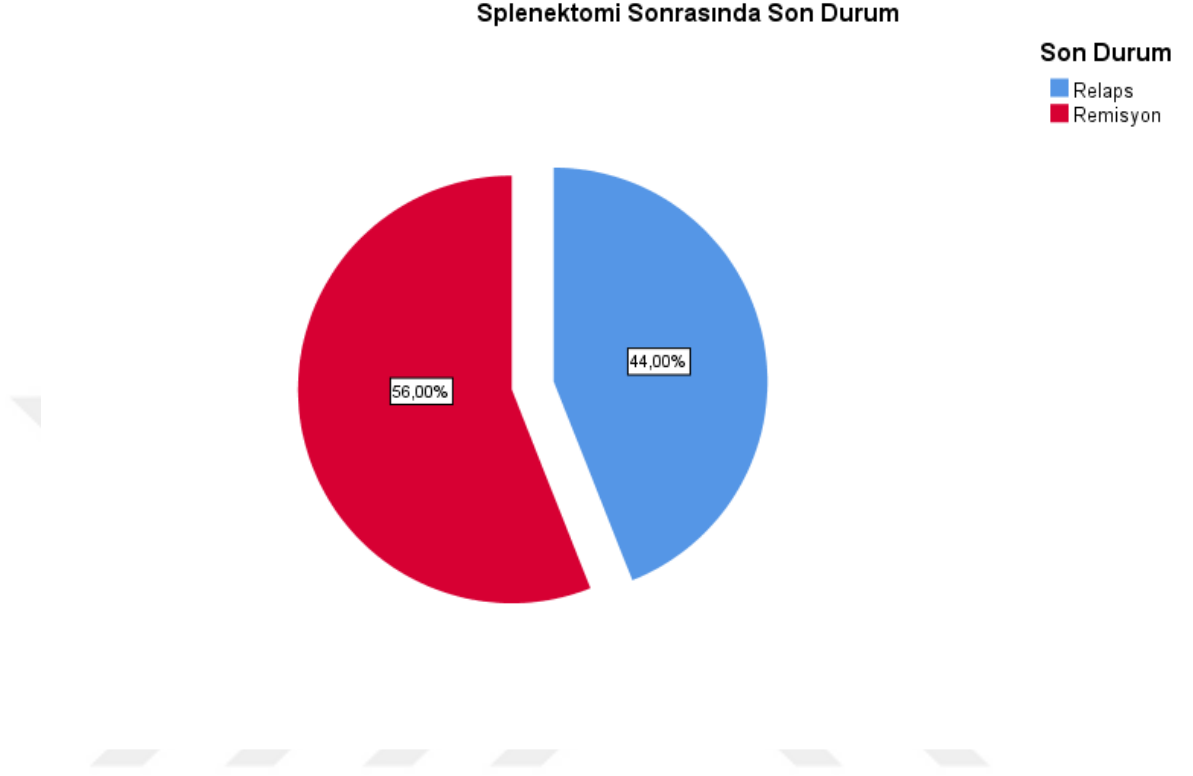
**Şekil 9.** Splenektomi komplikasyonları.

Yirmi beş olgunun tamamı splenektomi öncesinde metilprednizolon tedavisi almıştır. Olgulardan 21'i (%84) tek ajan metilprednizolon, 2'si (%8) metilprednizolon ve IVIG, 1'i (%4) altta yatan hastalığın da tedavisi amaçlı metilprednizolon, fludarabin, siklofosfamid, rituksimab, vinkristin ve klorambusil tedavisi almış iken 1'i (%4) de hem OİHA hem de altta yatan hastalığın tedavisi için metilprednizolon, IVIG, fludarabin, siklofosfamid ve rituksimab tedavisi almıştır (Şekil 10).



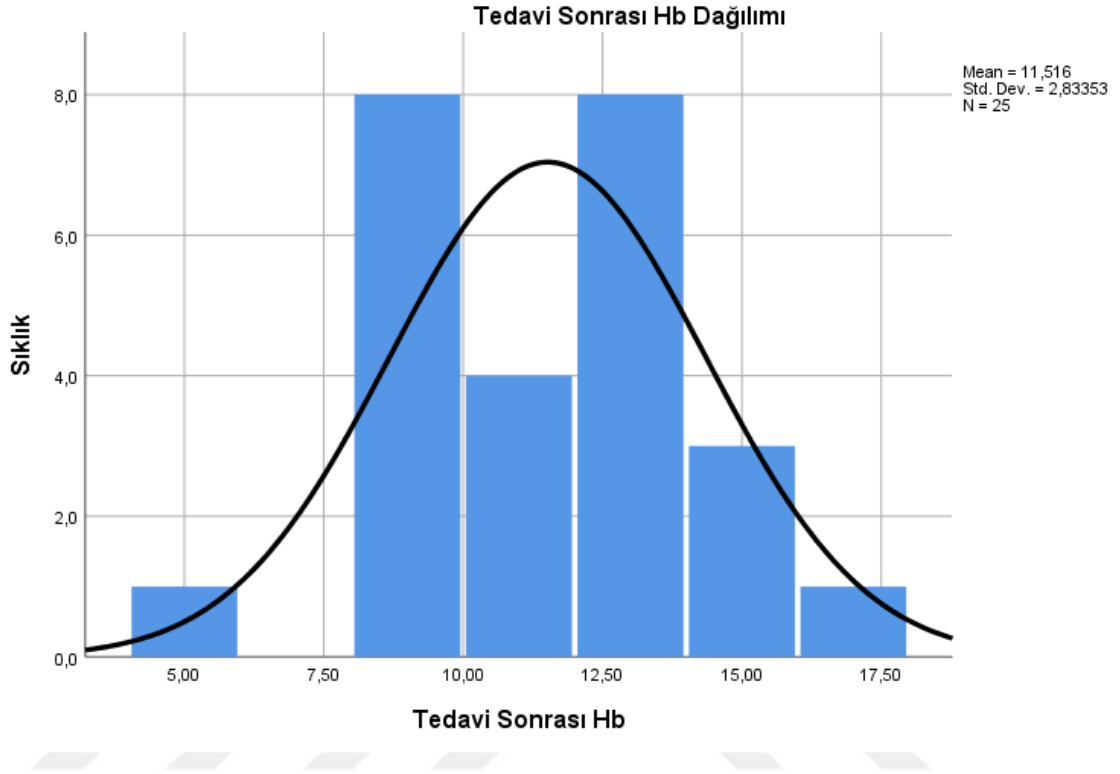
**Şekil 10.** Splenektomi öncesi verilen tedaviler.

Splenektomi sonrasında olguların 14'ü (%56) remisyonda iken 11'inde (%44) relaps gelişmiştir (Şekil 11).



**Şekil 11.** Splenektomi sonrası son durum.

Çalışma kapsamındaki hastaların splenektomi sonrasında ve tedavi sonrası ortalama hemoglobin değeri  $11,51 \pm 2,83$  (4,0 -17 ) g/dL, olarak ölçüldü (Şekil 12).



**Şekil 12.** Splenektomi ve tedavi sonrası hemoglobin değerleri.

Tam yanıt; hemoglobinin normal seviyeye yükselmesi ve aktif hemoliz olmaması olarak tanımlanmış iken parsiyel yanıt;  $Hb > 10$  g/dL ve yakın zamanda transfüzyon yokluğunda bazalinden en az 2 g artış olması durumu olarak tanımlanmıştır. Tam yanıt ve parsiyel yanıt kavramlarına uymayan vakalar ise yanıt yok olarak değerlendirilmiştir.

Splenektomi sonrası 11 hastada relaps izlenmiştir. Bu hastaların 2'si (%18,18'i) tedavi yanıtı görülemeden eksitus olmuşlardır. Hastalardan 4'üne (%36,36'sına) 1mg/kg metilprednizolon verildi. Bunlardan 1'inde (%25'inde) parsiyel yanıt, 1'inde (%25'inde) tam yanıt görülmüşken 2'sinde (%50'sinde) ise yanıt alınmadı. Bir hastada (%9,09) siklosporin+metilprednizolon tedavisi verildi ve yanıt alınmadı. Bir hastada (%9,09) haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab tedavisi verildi ve tam yanıt sağlandı. Üç hastada (%27,27) ise altta yatan hastalığa

yönelik tedavi verildi. Bu hastalardan 1'i (%33,3'ü) KLL'ye sekonder OİHA idi, FCR protokolü kemoterapi verildi ve parsiyel yanıt sağlandı. Diğer hastada (%33,3) splenik marjinal zon lenfomaya sekonder OİHA mevcut idi, RB protokolü kemoterapi verildi ve tam yanıt sağlandı. Bir hastada (%33,3) daha sonradan AML tanısı aldı ve önce 3+7, ardından yüksek doz sitarabin kemoterapi rejimi verildikten sonra parsiyel yanıt sağlandı.

İki hastada 2. kez relaps görülmüşken 1 hasta ise refrakter idi. Refrakter olan hastaya siklosporin verildi fakat siklosporine de refrakter olan hastada eksitus gerçekleşti. Relaps olan hastalardan birine prednizolon verildi ve parsiyel yanıt elde edildi. Diğer hastaya ise prednizolon+siklosporin verildi, tam yanıt sağlandı.

İki hastada 3. kez relaps izlenmiş olup 1 hastaya IVIG + metilprednizolon + mikofenolat mofetil verilmiş olup tam yanıt sağlanmış. Diğer hastaya haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab+metilprednizolon tedavisi verilmiş olup parsiyel yanıt alınmış.

İki hastada 4. kez relaps gerçekleşmiş olup 1 hastaya IVIG+prednizolon verilmiş ve plazmaferez uygulanmış olup parsiyel yanıt elde edilmiş. Diğer hastaya metilprednizolon verilmiş olup tam yanıt sağlanmış.

Bir hastanın 5. relapsında plazmaferez + metilprednizolon + siklosporin + haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab verilmiş ve parsiyel yanıt sağlanmış. Hastanın 6. relapsında metilprednizolon+haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab verilmiş ve tam yanıt sağlanmış. Aynı hastanın 7. relapsında metilprednizolon+haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab+IVIG verilmiş ve tam yanıt sağlanmış.

**Tablo 3. Genel Tablo.**

Hasta	Yaş	Cin si yet	OİHA	Direkt Co oms	Splenektomi öncesi aldığı tedavi	1. re laps	Tedavi	Yanıt	2. re laps	Tedavi	Ya nıt	Çoklu relaps- Tedavi- Yanıt	Son Du rum
1	72	E	P.O.	Ig G+C	MP	RL (MI) (ex)							RL (ex)
2	83	E	P.O.	Ig G+C	MP	RM							RM
3	67	K	P.O.	Ig G	MP	RM							RM
4	70	K	P.O.	Ig G+C	MP	RM							RM
5	70	E	P.O. (ES)	Ig G	MP	RL	MP	YY					RF
6	54	K	P.O.	Ig G+C	MP	RM							RM
7	64	E	P.O.	Ig G+C	MP	RM							RM
8	53	E	P.O.	Ig G	MP	RL	AYT	PY					RM
9	53	K	P.O.	Ig G+C	MP	RM							RM
10	60	E	P.O. (ES)	Ig G+C	MP+ IVIG	RM							RM
11	77	K	P.O.	Ig G	MP	RL (sps) (ex)							RL (ex)
12	59	E	P.O.	Ig G	MP	RL	Cs+ MP	(sps) (ex)					RL (ex)
13	24	E	S.O. (OİLPS)	Ig G+C	MP	RL	MP	PY	RL	MP	PY	3. RL-IVIG+MP+MMF-TY 4. RL-PF+IVIG+PR-PY 5. RL-PF+MP+Cs+4xRtx-PY 6. RL-MP+4xRtx-TY 7. RL-MP+4xRtx+IVIG-TY	RM
14	63	E	S.O. (HCL)	Ig G+C	MP	RM							RM
15	43	K	S.O. (NHL)	Ig G	MP	RL	MP	YY	RF	Cs	YY	RF (sps) (ex)	RF (Ex)
16	61	E	S.O. (HCL)	C	MP	RM							RM
17	66	E	S.O. (KLL)	Ig G	MP+ IVIG+ AYT	RL	AYT	PY					RM
18	47	E	S.O. (HL)	Ig G+C	MP	RM							RM
19	77	E	S.O. (indL)	Ig G	MP	RL	4xRtx	TY	RL	PR+ Cs	TY	3. RL-4xRtx+MP-PY 4. RL-MP-TY	RM
20	77	E	S.O. (KLL)	Ig G	MP+ AYT	RM							RM
21	73	K	S.O. (KLL)	Ig G	MP+ IVIG	RL	MP	TY					RM
22	21	E	S.O. (HL)	Ig G+C	MP	RM							RM
23	67	K	S.O. (SMZL)	Ig G+C	MP	RL	AYT	TY					RM
24	74	K	S.O. (Sark)	Ig G	MP	RM							RM
25	77	E	S.O. (indL)	Ig G+C	MP	RM							RM

E: Erkek, K: Kadın, P.O.: Primer otoimmün hemolitik anemi, S.O.: Sekonder otoimmün hemolitik anemi, ES: Evans sendromu, OİLPS: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, HCL: Hairy cell lösemi, NHL: Nonhodgkin lenfoma, KLL: Kronik lenfositik lösemi, HL: Hodgkin lenfoma, İndL: İndolent lenfoma, SMZL: Splenik marjinal zon lenfoma, Sark: Sarkoidoz, Ig G: İmmünglobulin G, C: Kompleman, MP: Metilprednizolon, IVIG: intravenöz immunoglobulin, AYT: Altta yatan hastalığın tedavisi, RL: Relaps, RM: Remisyon, MI: Miyokard infarktüsü, ex: Eksitus, sps: Sepsis, Cs: Siklosporin, 4xRtx: 4 kür rituksimab, YY: Yanıt yok, PY: Parsiyel yanıt, TY: Tam yanıt, RF: Refrakter, PR: Prednizolon, Y: Yıl, A: Ay, MMF: Mikofenolat mofetil, PF: Plazmaferez

## 5. TARTIŞMA

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) hastanın kendi eritrositlerine karşı gelişen antikor aracılı hemoliz ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (4,5). Bu hastalıkla ilgili olarak tıbbi literatürde genellikle az sayıda hasta serileri bulunmaktadır. Splenektomi yapılmış OİHA'lı küçük hasta serileri mevcuttur.

Thabet ve Faisal'ın yaptığı çalışmada 17 hastanın 10'u erkek, 7'si kadın idi (118). Peñalver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 hastanın 15'i erkek (%42), 21'i kadın (%58) idi (119). Moyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9 hastanın 5'i erkek, 4'ü kadın idi (120). Çalışmamızda otoimmün hemolitik anemisi olan toplam 25 hastayı inceledik. Hastaların 9'u kadın (%36), 16'sı erkek (%64) idi.

Thabet ve Faisal'ın Hindistan'da yaptığı çalışmaya 17 hasta dahil edilmişti ve ortalama yaşları  $34,52 \pm 10$  yıl, (20-52) idi (118). Peñalver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 36 hasta dahil edilmişti ve ortalama yaş 64 (20-86) idi (119). Moyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 9 hasta alınmıştı ve ortalama yaş 52 (7-64) yıl idi (120). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaş 66 yıl, ortalama  $62,08 \pm 15,62$  yıl idi (21-83). Çalışmamızda yaş ortalaması daha yüksek ve yaş dağılımı daha heterojendir.

Thabet ve Faisal'ın yaptığı çalışmada 17 hastanın 13'ü primer, 4'ü sekonder OİHA idi (118). Moyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9 hastanın 6'sı primer OİHA iken 3 hasta sekonder OİHA idi (120). Sudulagunta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 OİHA'lı hastanın 29'u (%38,66'sı) primer, 46'sı (%61,33'ü) sekonder OİHA idi (121). Roumier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 OİHA'lı hastanın 23'ü (%38'i) primer, 37'si (%62'si) sekonder OİHA'lı idi (122). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 12'si primer OİHA (%48) tanılı iken, 13 hastada sekonder OİHA (%52) mevcut idi. Çalışmamızda primer-sekonder OİHA'lı hastaların dağılımı daha orantılıdır.

Thabet ve Faisal'ın yaptığı çalışmada sekonder OİHA'lı hastaların tamamı SLE'ye sekonder idi (118). Moyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 sekonder OİHA'lı hasta mevcut idi ve 1'i kronik lenfositik lösemiye, 1'i Castleman hastalığına sekonder, 1'i ise allogeneik transplantasyonu takiben gelişen graft versus host

hastalığına bağlı idi (120). Sudulagunta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 46 sekonder OİHA'lı hastanın 18'i (%39,13'ü) b hücreli lenfomaya, 9'u (%19,56'sı) SLE'ye, 8'i (%17,39'u) romatoid artrit, 3'ü (%6,52'si) KLL'ye, 2'si (%4,34'ü) common variable immun yetersizliğe, 2'si (%4,34'ü) renal hücreli karsinoma, 4'ü (%8,68'i) ilaca sekonder idi (121). Çalışmamıza alınan 13 sekonder OİHA'lı hastanın 5'inde (%38,4'ü) kronik lösemi, 6'sında (%46,1'i) lenfoma, 1'inde (%7,69'u) otoimmün lenfoproliferatif sendrom, 1'inde (%7,69'u) sarkoidoz bulundu. Sekonder OİHA'lı hastalarımız arasında en sık altta yatan neden lenfomalardı.

Sudulagunta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 75 sıcak tip OİHA'lı hasta alınmış ve primer OİHA'lı hastalardan 15'inin (%51,72) direkt coombs testi Ig G alt tipinde iken 14'ünün (%48,27) Ig G + C3d alt tipinde imiş. Sekonder OİHA'lı hastaların 15'inin (%32,60) direkt coombs testi Ig G alt tipinde iken 30'unun (%65,21) Ig G + C3d alt tipinde imiş. 1'inin (%2,17) alt tipi C3d iken 2'sinin (%4,34) alt tipi Ig A imiş (121). Roumier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %57'sinde direkt coombs testinin Ig G + C3d alt tipi pozitif iken %40'ında izole Ig G alt tipi pozitif imiş. Sadece 1 hastada C3d alt tipi pozitif sonuçlanmış (122). Hastalarımızın 11'inde (%44) direkt coombs IgG, 1'inde (%4) direkt Coombs kompleman, 13'ünde (%52) direkt coombs IgG ve kompleman pozitifliği mevcut idi. Hastalar arasında soğuk agglutinin sendromu yoktu. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Roumier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 29 hastaya kemik iliği analizi yapılmış, Biyopsi esas olarak eritroid seride hiperplaziyi göstermiş. 3 veya daha fazla atipik lenfoid adacığı olan 4 hasta, iyi karakterize edilmiş lenfomalı 3 hasta ve Waldenstrom makroglobulinemisi özelliklerini taşıyan 1 hasta da dahil olmak üzere 19 hastanın 13'ünde lenfoid hiperplazi belirtilmiştir (122). Çalışmamıza alınan olguların 4'üne (%16) kemik iliği biyopsisi yapılmamıştı. Hastaların 8'inin (%32) kemik iliği biyopsisinde patoloji saptanmadı, 9'unun (%36) kemik iliği biyopsi patolojisi lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu olarak yorumlandı (3'ünün patolojisi kronik lenfositik lösemi, 1'ininki Hodgkin hastalığı), 2'sinin (%8) patolojisi hipoaktif hiposelüler kemik iliği olarak yorumlanmış olup 2'sinin (%8) kemik iliği biyopsisinde yeterli materyal alınamamış. Bulgularımız literatürle uyumludur.



Splenektomi öncesi yapılacak olan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile tanı elde edilebilir.

Prabhu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 33 primer OİHA'lı hastanın 14'ünde (%42) splenomegali saptanmış. Bu hastaların 7'sinde sıcak tip OİHA, 7'sinde soğuk agglutinin hastalığı mevcut imiş. Sıcak tip OİHA'luların %44'ünde splenomegali bulunmuş (125). Çalışmamızda splenomegalisi olan hastalardan 9'u (%45) primer OİHA'lı, 11'i (%55) sekonder OİHA'lı idi. Primer OİHA'luların %75'inde, sekonder OİHA'luların %84,6'sında splenomegali mevcut idi. Splenomegali; çalışmamızda literatüre göre fazla bulunmuştur.

Kojouri ve arkadaşlarının meta analizine göre splenektomi sonrası enfeksiyöz olay prevalansı yaklaşık %3,2 olarak bulunmuştur (123). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 hastada (%20) postop solunum problemleri ve ateş, 2'sinde (%6,6) kanama, 1'inde (%3,3) subfrenik abse ve 1'inde (%3,3) sepsis görülmüş. 20 hastada (%66,6) operasyona bağlı komplikasyon görülmemiş olup 2'sinde perioperatif ölüm görülmüştür. Ölüm sebepleri bir hastada pulmoner sepsis ve multiorgan yetersizliği ile birlikte emboli ve diğer hastada ise intraabdominal hemoraji imiş (124). Hastalarımızın 9'unda splenektomi komplikasyonu gelişmiş olup bunların 3'ünde izole sepsis, 2'sinde izole portal ven trombozu, 1'inde derin ven trombozu, 1'inde myokard enfarktüsü, 1'inde portal ven trombozu ve sepsis, 1'inde portal ven trombozu ve pulmoner tromboembolizm birlikte gelişmiştir. Toplamda 4 hastada (tüm hastaların %16'sında, komplikasyon gelişen hastaların %44,44'ünde) sepsis, 6 hastada (tüm hastaların %24'ünde, komplikasyon gelişen hastaların %66,66'sında) trombotik olaylar gelişmiştir. Yaptığımız çalışmada trombotik hadiseler literatüre göre daha fazla bulunmuştur.

Moyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9 hastanın 3'üne splenektomi yapılmıştı. İki hasta ise splenektomi reddetmişti. Hastaların hepsine splenektomi öncesi glukokortikoid tedavi verilmişti (120). Çalışmamıza alınan 25 olgunun tamamı splenektomi öncesinde metilprednizolon tedavisi almıştır. Olgulardan 21'ine (%84) tek ajan metilprednizolon, 2'sine (%8) metilprednizolon ve IVIG, 2'sine (%8) altta yatan hastalığın tedavisi verilmiştir. Literatürde OİHA'nın splenektomi öncesi tedavisinde steroid ilk sırada verilmektedir. Çalışmamız tedavi algoritmasına uygundur.

Barcellini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OİHA tanılı 32 hastaya splenektomi yapılmış. İki hasta splenektomiye refrakter imiş. Remisyona giren 24 hastadan 8'inde (%33'ünde) relaps izlenmiş (19). Roumier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9 OİHA tanılı hastaya splenektomi yapılmış. Bunlardan 6'sında tam yanıt, 3'ünde parsiyel yanıt sağlanmış. 3 hastada ise relaps görülmüş (122). Çalışmamızda splenektomi sonrasında olguların 14'ü (%56) remisyonda iken 11'inde (%44) relaps izlenmiştir. Literatüre göre splenektomi sonrası relaps oranımız fazla bulunmuştur.

Moyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9 hastadan 3'üne splenektomi yapılmıştı. Üçünde de splenektomi sonrası relaps mevcut idi. Splenektomi yapılan hastalardan birine oral siklofosfamid, siklosporin, sonrasında yüksek doz siklofosfamid verilmiş olup parsiyel yanıt sağlanmış. Diğer hastaya azatiopürin, hidroksiklorakin, askorbik asit, IVIG, sonrasında yüksek doz siklofosfamid verilmiş ve tam yanıt alınmış. Başka bir hastaya vinkristin, IVIG, danazol, plazmaferez, askorbik asit, sonrasında yüksek doz siklofosfamid verilmiş olup tam yanıt sağlanmış (120). Barcellini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 hastaya ikinci basamak tedavi olarak splenektomi yapılmış. Hastaların 8'inde relaps görülmüş. Sıcak tip OİHA'lı bir hastaya steroid+IVIG+siklofosfamid+rituksimab+plazma değişimi sonrası 5. ve 6. basamak tedavi olarak bortezomib ve eculizumab verilmiş olup olumlu yanıt alınmış (19). Çalışmamızda splenektomi sonrası 11 hastada relaps izlenmiştir. Bu hastaların 2'si (%18,18'i) tedavi yanıtı görülemeden enfeksiyona bağlı eksitus olmuşlardır. Hastalardan 4'üne (%36,36'sına) 1 mg/kg metilprednizolon verildi. Bunlardan 2'sinde (%50'sinde) yanıt alınmış iken 2'sinde (%50'sinde) ise yanıt alınmadı. Bir hastada (%9,09) siklosporin+metilprednizolon tedavisi verildi ve yanıt alınmadı. Bir hastada (%9,09) haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab tedavisi verildi ve tam yanıt sağlandı. 3 hastada (%27,27) ise altta yatan hastalığa yönelik tedavi verildi ve yanıt alındı.

İki hastada 2. kez relaps görülmüşken 1 hasta ise refrakter idi. Refrakter olan hastaya siklosporin verildi fakat siklosporine de refrakter olan hastada sepsis gelişmesi nedeniyle eksitus gerçekleşti. Relaps olan hastalardan birine prednizolon verildi ve parsiyel yanıt elde edildi. Diğer hastaya ise prednizolon+siklosporin verildi, tam yanıt sağlandı.

İki hastada 3. kez relaps izlenmiş olup 1 hastaya IVIG + metilprednizolon + mikofenolat mofetil verilmiş olup tam yanıt sağlanmış. Diğer hastaya haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab+metilprednizolon tedavisi verilmiş olup parsiyel yanıt alınmış.

İki hastada 4. kez relaps gerçekleşmiş olup 1 hastaya IVIG+Prednizolon verilmiş ve plazmaferez uygulanmış olup parsiyel yanıt elde edilmiş. Diğer hastaya metilprednizolon verilmiş olup tam yanıt sağlanmış.

Bir hastanın 5. relapsında plazmaferez + metilprednizolon + siklosporin + haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab verilmiş ve parsiyel yanıt sağlanmış. Hastanın 6. relapsında metilprednizolon+haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab verilmiş ve tam yanıt sağlanmış. Aynı hastanın 7. relapsında metilprednizolon+haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozundan 4 kür rituksimab+IVIG verilmiş ve tam yanıt sağlanmış.

Sağlık uygulama tebliğine göre rituksimab bir dönem endikasyon dışı onay gerektirdiğinden ve bir kısım hastaya onay gelmediğinden, ayrıca bazı hastaların rituksimab kullanmak istememesi nedeniyle rituksimab az sayıda hastada kullanıldı. Rituksimab; son yıllarda İTP, soğuk agglutinin hastalığı, OİHA gibi benign hematolojik hastalıklarda sık kullanılmaktadır ve tedavi cevapları çalışmalarda yüksek olarak bulunmuştur. 100 mg ve 375 mg/m<sup>2</sup> doz düzeyleri hakkında çalışmalar yapılmaktadır. Cevap oranının yüksek olması sebebiyle splenektomi oranları bu tip hastalarda azalmıştır.

## 6. SONUÇLAR

1. OİHA tanılı, splenektomili olan hasta grubumuzda erkeklerin oranı (%64) daha fazla bulunmuştur.
2. Çalışmamızda hastaların dağılımı primer (%48) -sekonder (%52) OİHA şeklinde idi.
3. Sekonder OİHA vakalarımızda etyoloji olarak %38,4'ünde kronik lösemi, %46,1'inde lenfoma, %7,69'u otoimmün lenfoproliferatif sendrom, %7,69'unda sarkoidoz bulundu. Sekonder OİHA'lı hastalarımız arasında en sık altta yatan neden lenfomalardı.
4. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak direkt Coombs testi; hastaların 11'inde (%44) Ig G, 1'inde (%4) kompleman, 13'ünde (%52) Ig G ve kompleman alt tipi pozitifliği mevcut idi.
5. Kemik iliği biyopsisi sonucuna göre hastaların 6'sı (%24'ü) lenfoma, 3'ü (%12'si) ise kronik lösemi tanısı almıştır.
6. Çalışmamızda splenomegalisi olan hastalardan 11'i (%55) sekonder OİHA'lı, 9'u (%45) primer OİHA'lı idi. Sekonder OİHA'luların %84,6'sında, primer OİHA'luların %75'inde splenomegali mevcut idi.
7. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 17'sinin (%68) splenektomi patolojisi ekstramedüller hematopoez, 7'sinin (%28) lenfoproliferatif hastalık (2'sinin hairy cell lösemi, 2'sinin kronik lenfositik lösemi, 1'inin hodgkin lenfoma), 1'inin (%4) splenektomi patolojisi ise granülatöz inflamasyon olarak yorumlandı.
8. Toplamda 4 hastada (tüm hastaların %16'sında, komplikasyon gelişen hastaların %44,44'ünde) sepsis, 6 hastada (tüm hastaların %24'ünde, komplikasyon gelişen hastaların %66,66'sında) trombotik olaylar gelişmiştir. Yaptığımız çalışmada trombotik hadiseler literatüre göre daha fazla bulunmuştur.
9. Çalışmamızda tüm hastalara splenektomi öncesi steroid tedavisi verilmiştir. Olgulardan 21'ine (%84) tek ajan metilprednizolon, 2'sine (%8) metilprednizolon ve IVIG, 2'sine (%8) altta yatan hastalığın tedavisi verilmiştir.

10. Çalışmamızda splenektomi sonrasında olguların 14'ü (%56) remisyonda iken 11'inde (%44) relaps izlenmiştir.
11. Splenektomi sonrası relapsta verilebilecek tedavi açısından literatürde kısıtlı veri mevcut olup hastalarımızda verdiğimiz tedaviye çoğunlukla olumlu yanıt alınmıştır.

OİHA'nın tedavisinde yeni nesil hedefe yönelik ilaç çalışmaları yapılmaktadır. Refrakter OİHA tedavisinde bir syk inhibitörü olan fostamatinib'in faz 2 çalışması (NCT02612558), OİHA'da splenektomi öncesi rituksimab kullanımının faz 3 çalışması (NCT01181154) devam etmektedir (126).

Splenektomiye rağmen relaps/refrakter vakalar mevcuttur ve eksitus görülmüştür. Literatüre bakıldığında dirençli OİHA'da çalışma sayısı oldukça azdır. OİHA nadir görülen bir hastalık olduğundan tedavi önerileri vaka bazındadır ve uzman görüşüne göre uygulanmaktadır. Bu nedenle OİHA'da gelecekte yeni nesil ajanlara ve çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1-Pasini E.M, Kirkegaard M, Mortensen P, Lutz H.U, Thomas A.W, Mann M. In-depth analysis of the membrane and cytosolic proteosome of red blood cells. *Blood* 2006;108:791-801.
- 2- Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular Medicine* 2018;24(1):11.
- 3- World Health Organization. Vitamin and mineral nutrition information system. Haemoglobin Concentrations For The Diagnosis Of Anemia And Assessment Of Severity 2011;1-6.
- 4- Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-8.
- 5- Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014;99:1547-54.
- 6-Hauswirth AW, Skrabs C, Schutzinger C, et al. Autoimmune hemolytic anemias, Evan's syndromes and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1139-49.
- 7-Eskazan AE, Dal MS, Kaya S, Dal T, Ayyildiz O, Soysal T. Two cases of autoimmune hemolytic anemia secondary to brucellosis: a review of hemolytic disorders in patients with brucellosis. *InternMed* 2014;53(11):1153-8.
- 8-Shah MB, Nanjapp V, Devaraj HS, Sindhu KS. Autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's lymphoma. *J Assoc Physicians India* 2013;61(7):492-4.
- 9-Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology* 2014;30(2):66-79.
- 10-Vehapoğlu A, Gökner N, Tuna R, Çakır FB. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a child successfully managed with intravenous immunoglobulin. *Turk J Pediatr* 2016;58(2):216-9.
- 11- Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007;29(1):1-9.

- 12- Hyuk Park S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: Classic approach and recent advances. *Blood Research* 2016;51(2):69-71.
- 13- Gomard-Menesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus* 2006;15(4):223-231.
- 14- Atta M, Brannigan ET, Bain BJ. Cold autoimmune hemolytic anemia secondary to a typical pneumonia. *Am J Hematol* 2017;92(1):109.
- 15- Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Williams Hematology. Ed. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. 9th edition. New York, McGraw-Hill Education, 2016;824.
- 16- Pirofsky B. Hereditary aspects of autoimmune hemolytic anemia; A retrospective analysis. *Vox Sanguinis* 1968;14(5):334-47.
- 17- Dobbs CE. Familial auto-immune hemolytic anemia. *Archives of Internal Medicine* 1965;116(2):273-6.
- 18- Cordova MS, Baez-Villasenor J, Mendez JJ, Campos E. Acquired hemolytic anemia with positive antiglobulin (Coombs' test) in mother and daughter. *Archives of Internal Medicine* 1966;117:692.
- 19- Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: A GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014;124(19):2930-6.
- 20- Weiss R, Freiman J, Kweder S, et al. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1885.
- 21- Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010;24:143.
- 22- Chasty RC, Myint H, Oscier DG, et al. Autoimmune haemolysis in patients with B-CLL treated with chlorodeoxyadenosine (CDA). *Leuk Lymphoma* 1998;29(3-4):391-8.
- 23- Ward FJ, Hall AH, Cairns LS, Leggat AS, Urbaniak AJ, Vickers MA, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2008;111(2):680-7.

- 24- Toriani-Terenzi C, Fagiolo E. IL-10 and the cytokine network in the pathogenesis of human autoimmune hemolytic anemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:29-44.
- 25- 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 Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21(4):297-304.
- 26-Schreiber AD, Frank MM. Role of antibody and complement in the immune clearance and destruction of erythrocytes:I. In vivo effects of IgG and IgM complement-fixing sites. *J Clin Invest* 1972;51(3):575-82.
- 27-Atkinson JP, Schreiber AD, Frank MM. Effects of corticosteroids and splenectomy on the immune clearance and destruction of erythrocytes. *J Clin Invest* 1973;52(6):1509-17.
- 28-Atkinson JP, Frank MM. Complement independent clearance of IgG sensitized erythrocytes:Inhibition by cortizone. *Blood* 1974;44(5):629-37.
- 29-Jandl J, Richardson-Jones A, Castle WB. The destruction of red cells by antibodies in man.: I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanisms. *J Clin Invest* 1957;36:1428.
- 30-Jandl J, Kaplan ME. The destruction of red cells by antibodies in man: III. Quantitative factors influencing the pattern of hemolysis in vivo. *J Clin Invest* 1960;39:1145-56.
- 31-Abramson N, LoBuglio AF, Jandl JH, Cotran RS. The interaction between human monocytes and red cells: Binding characteristics. *J Exp Med* 1970;132(6):1191-1206.
- 32-LoBuglio AF, Cotran RS, Jandl JH. Red cells coated with immunoglobulin G: Binding and sphering by mononuclear cells in man. *Science* 1967;158:1582.
- 33-Anderson CL, Looney RJ. Human leukocyte IgG Fc receptors. *Immunol Today* 1986;7:264.
- 34-Ravetch JV, Kinet J-P. Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 1991;9:457-92.
- 35-Gigli J, Nelson RA. Complement-dependent immune phagocytosis:I. Requirements of C1,C4,C2,C3. *Exp Cells Res* 1968;51:45.
- 36-Lay WF, Nussenzweig V. Receptors for complement on leukocytes. *J Exp Med* 1968;128:991.



- 37-Ross GD. Opsonization and membrane complement receptors. In: Immunobiology of the Complement System. Ed. Ross GD. Orlando, FL, Academic Press, 1986; 87.
- 38-Fischer JT, Petz LD, Garratty G, Cooper NR. Correlations between quantitative assay of red cell bound C3, serologic reactions, and hemolytic anemia. *Blood* 1974;44:359-73.
- 39-Schreiber AD, Parsons J, McDermott P, Cooper RA. Effect of corticosteroids on the human monocyte IgG and complement receptors. *J Clin Invest* 1975;56(5):1189-97.
- 40-Ehlenberger AG, Nussenzweig V. The role of membrane receptors for C3b and C3d in phagocytosis. *J Exp Med* 1977;145(2):357-71.
- 41-Rosse WF, De Boisfleury A, Bessis M. The interaction of phagocytic cells and red cells modified by immune reactions: Comparison of antibody and complement coated red cells. *Blood Cells* 1975;1:345.
- 42-Dameshek W, Schwartz SO. Acute hemolytic anemia (acquired hemolytic icterus, acute type). *Medicine (Baltimore)* 1940;19:231.
- 43-Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69(4):258-71.
- 44-Packman CH, Leddy JP. Acquired hemolytic anemia due to warm -reacting autoantibodies . In: Hematology. Ed. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. New York, McGraw-Hill, 1990; 666-75.
- 45-Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: Recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev* 2010;24(3):195-210.
- 46-Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: Retrospective analysis of 83 cases. *Rev Med Interne* 2002;23(11):901-9.
- 47- Feizi T. Cold agglutinins, the direct Coomb's test and serum immunoglobulins in Mycoplasma pneumoniae infection. *Ann N Y Acad Sci* 1967;143(1):801.

- 48-Engelfriet CP, Borne AE, Beckers D, van Loghem JJ. Autoimmune haemolytic anemia: Serological and immunochemical characteristics of the autoantibodies:Mechanisms of cell destruction. *Ser Haematol* 1974;7:328.
- 49-Sokol RJ, Hewitt S, Brooker DJ, Bailey A. Erythrocyte autoantibodies, subclasses of IgG and autoimmune haemolysis. *Autoimmun Rev* 1990;6(1-2):99-104.
- 50- Mollison PL.Measurement of survival and destruction of red cells in haemolytic syndromes. *Br Med Bull* 1959;15:59.
- 51- Mollison PL, Crome P, Hughes-Jones NC, Rochna E. Rate of removal from the circulation of red blood cells sensitized with different amounts of antibody. *Br J Haematol* 1965;11(4):461-70.
- 52- Mollison PL, Hughes-Jones NC. Clearance of Rh-positive red cells by low concentration of Rh antibody. *Immunology* 1967;12:63.
- 53-Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, Passador ST, Rosenfeld SI. Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warmreacting) antired cell autoantibodies. *J Clin Invest* 1993;91:1672-80.
- 54-Zantek ND, Koepsell SA, Tharp Jr DR, Cohn CS. The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol Jul* 2012;87(7):707-9.
- 55-Conley CL, Lippman SM, Ness PM, Petz LD, Branch DR, Gallagher MT. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia and erythroid marrow. *N Engl J Med* 1982;306(5):281-6.
- 56-Berlin NI, Berk PD. Quantitative aspects of bilirubin metabolism for hematologists. *Blood* 1981;57(6):983-99.
- 57-Berk PD, Bloomer JR, Howe RB, Berlin NI. Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome). A new definition based on kinetic studies with unconjugated radiobilirubin. *The American Journal of Medicine* 1970;49(3):296-305.
- 58-Crowther M, Chan YLT, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood* 2011;118:4036-40.

- 59-Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anemia of warm type. *Br J Haematol* 1997;98:860-4.
- 60-Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1976;13:323.
- 61-Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83(2):435-45.
- 62-Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998;91(5):1644-52.
- 63-Barcellini W, Zanella A. Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. *Eur J Intern Med* 2011;22(3):220-9.
- 64-Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009;84:153-7.
- 65-Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;141:149-69.
- 66-Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, Kallies KJ, Bottner WA. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. *Am J Surg* 2012;204:1014-9.
- 67-Akpeck G, Mc Aneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. *Am J Hematol* 1999;61:98-102.
- 68-Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, et al. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy. *Ann Surg* 2005;241:208-16.

- 69-Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, Morelli L, Marciano E, Mosca F. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 2004;18:1140-3.
- 70-Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996;93:341-4.
- 71-Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol* 2002;117:712-5.
- 72-Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol* 1993;83:343-5.
- 73-Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol* 1990;84:122-9.
- 74-Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Brussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anemia; results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44:237-42.
- 75-Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clinical & Laboratory Haematology* 1988;10(4):391-5.
- 76-Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002;100:704-6.
- 77-Hale G, Xia MQ, Tighe HP, Dyer MJ, Waldmann H. The CAMPATH-1 antigen (CD52). *Tissue Antigens* 1990;35(3):118-27.
- 78-Treumann A, Lively MR, Schneider P, Ferguson MA. Primary structure of CD52. *The Journal of Biological Chemistry* 1995;270(11):6088-99.

79-Mone AP, Cheney C, Banks AL, et al. Alemtuzumab induces caspase-independent cell death in human chronic lymphocytic leukemia cells through a lipid raft-dependent mechanism. *Leukemia* 2006;20(2):272-9.

80-Stanglmaier M, Reis S, Hallek M. Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassic, caspase-independent apoptotic pathway in B-lymphoid lines and in chronic lymphocytic leukemia cells. *Annals of Hematology* 2004;83(10):634-45.

81-Willis F, Marsh CW, Bevan DH, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *British Journal of Haematology* 2001;114(4):891-8.

82-Nader K, Patel M, Ferber A. Ofatumumab in rituximab-refractory autoimmune hemolytic anemia associated with chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:511-3.

83-Ruivard M, Tournhillac O, Montel S, Fouilloux AC, Quainon F, Lénat A, et al. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe autoimmune haemolytic anemia: a retrospective case control study. *J Clin Apher* 2006;21:202-6.

84-Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2(1):690-7.

85-El Kenz H, Efira A, Le PQ, Thiry C, Valsamis J, Azerad MA, et al. Transfusion support of autoimmune haemolytic anemia how could the blood group genotyping help?. *Transl Res* 2014;163:36-42.

86-Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: Advances in pathophysiology and treatment. *Presse Med* 2014;43:97-104.

87-Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anemia a high risk disorder for thromboembolism?. *Hematology* 2003;8:53-6.

88-Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia. *British Journal of Haematology* 2017;176:395-411.

- 89-Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid –induced osteoporosis. *Calcified Tissue International* 2012;91:225-43.
- 90-Wenstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *New England Journal of Medicine* 2011;365:62-70.
- 91-Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care and Research (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
- 92-Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, Fink HA, Minisola S, Adler RA. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011;26:1989-96.
- 93-Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International* 2012;23:2257-76.
- 94-Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013;122(7):1114-21.
- 95-Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008;22(1):1-15.
- 96-Dacie J. The auto-immune haemolytic anemias: introduction. In: *The Haemolytic Anemias*. Ed. Dacie J. Vol.3. London, Churchill Livingstone,1992;1-5.
- 97-Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev* 2012;26(3):107-115.
- 98-Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014;99(3):497-504.
- 99-Jaffe CJ, Atkinson JP, Frank MM. The role of complement in the clearance of cold agglutinin-sensitized erythrocytes in man. *J Clin Invest* 1976;58(4):942-9.

- 100-Zilow G, Kirschfink M, Roelcke D. Red cell destruction in cold agglutinin disease. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21(6):410-5.
- 101-Kirschfink M, Knoblauch K, Roelcke D. Activation of complement by cold agglutinins. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21(6):405-9.
- 102-Karunaratne S, Weerasinghe S, Govindapala D, Fernando H, Jayaratne B. Cold autoimmune haemolytic anemia secondary to Epstein Barr virus infection presenting with peripheral gangrene; case report. *Thromb J* 2012;10(1):4.
- 103-Läuchli S, Widmer L, Lautenschlager S. Cold agglutinin disease-the importance of cutaneous signs. *Dermatology* 2001;202(4):356-8.
- 104-Mitchell AB, Pergrum GD, Gill AM. Cold agglutinin disease with Raynaud's phenomenon. *Proc R Soc Med* 1974;67(2):113-5.
- 105-Oh SH, Kim DS, Ryu DJ, Lee KH. Extensive cutaneous necrosis associated with low titres of cold agglutinins. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(7):e229-30.
- 106-Christenson WN, Dacie JV, Croucher BE, Charlwood PA. Electrophoretic studies on sera containing high-titre cold haemagglutinins: identification of the antibody as the cause of an abnormal gamma 1 peak. *Br J Haematol* 1957;3(3):262-75.
- 107-Dacie JV. The haemolytic anemias. In: *The Auto-Immune Haemolytic Anemias*. 3rd ed. Vol 3. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992;502-20.
- 108-Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. *Semin Hematol* 1991;28(1):66-77.
- 109-Schuboth H. The cold hemagglutinin disease. *Semin Hematol* 1966;3(1):27-47.
- 110-Bartholomew JR, Bell WR, Shirey RS. Cold agglutinin hemolytic anemia: management with an environmental suit. *Ann Intern Med* 1987;106(2):243-4.
- 111-Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2011;153(3):309-17.

- 112-Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;19-23.
- 113-Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91(4):460-6.
- 114-Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2(1):226-31.
- 115-Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116(17):3180-4.
- 116-Carson KR, Beckwith LG, Mehta J. Successful treatment of Ig M mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib. *Blood* 2010;115(4):915.
- 117-Gupta N, Wang ES. Long-term response of refractory primary cold agglutinin disease to eculizumab therapy. *Ann Hematol* 2014;93(2):343-4.
- 118-Thabet A, Faisal M. Pulse Cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia:A new perspective. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;30(4):313-8.
- 119-Peñalver F, Larrán A, Martín J, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol* 2010;89:1073-80.
- 120-Moyo V, Smith D, Brodsky I, et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002;100(2):704-6.
- 121-Sudulagunta SR, Kumbhat M, Sodalagunta MB, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: Clinical profile and management. *J Hematol* 2017;6(1):12-20.
- 122-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. *American Journal of Hematology* 2014;89(9):E150-5.



123-Kojouri K, Vesely SK, Terrell Dr, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systemic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623-34.

124-Yılmaz KB, Doğan L, Akıncı M, et al. Hematolojik Kanserlerde Splenektomi Uygulanan Hastaların Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Acta Oncol Tur* 2011;44(1):1-6.

125-Prabhu R, Bhaskaran R, Shenoy V, G R, Sidharthan N. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India. *Blood Res* 2016;51(2):88-94.

126-Go RS, Winters JL, Kay Ne. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2017;129(22):2971-9.

## 8. EKLER

### Otoimmün hemolitik anemi tanısı olan

#### ORJİNALLIK RAPORU

%5

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%4

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Öğrenci Ödevi

%1

2

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080  
İnternet Kaynağı

%1

3

thd.org.tr  
İnternet Kaynağı

<%1

4

www.thd.org.tr  
İnternet Kaynağı

<%1

5

"Management of Anemia", Springer Nature,  
2018  
Yayın

<%1

6

es.scribd.com  
İnternet Kaynağı

<%1

7

www.researchgate.net  
İnternet Kaynağı

<%1

8

rtaonline.com.br  
İnternet Kaynağı

<%1

Dr.M. Gürhan TEKİN  
OMÜ Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD.  
Dip. Vesika No: 173718

Dr. M. Gürhan TEKİN  
OMÜ Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD.  
Dip. Vesika No: 173718

9	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
10	aihaclinicaltrial.com İnternet Kaynağı	<%1
11	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
12	www.turkpediatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<%1
13	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	perweb.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	"Textbook of Clinical Pediatrics", Springer Nature, 2012 Yayın	<%1

Atıfları çıkart      Kapat      Eşleşmeleri çıkar      < 5 words  
Bibliyografyayı Çıkart      üzerinde

**Dr.M.Günhan TEKİN**  
OMÜ Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD.  
Dip. Tes. No: 173718

**Dr. M. Günhan TEKİN**  
OMÜ Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD.  
Dip. Tes. No: 173718