



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

STEROİDE DİRENÇLİ VE NÜKS OTOİMMÜN
HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SEVCAN KAN KOCA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**STEROİDE DİRENÇLİ VE NÜKS OTOİMMÜN
HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevcan KAN KOCA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Memiş Hilmi ATAY

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Bizleri İç Hastalıkları A.B.D çatısı altında biraraya getiren sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Tez hazırlama ve asistanlık sürecim boyunca bana tecrübe ve bilgisiyle yol gösteren, tezimin her aşamasında anlayışla yanımda olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Hilmi ATAY'a,

Kendisiyle çalışma fırsatına eriştikten sonra ufkumun genişlediğini düşündüğüm, sadece kendi alanımıza değil tabloya geniş açıdan bakmamızı sağlayan, adaletine, hastalara yaklaşımına, bilgisine hayran olduğum ve daha kendisinden öğrenilecek çok şey olduğuna inandığım sayın hocam Prof. Dr. Melda DİLEK'e,

Asistanlığımın ilk gününden beri desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Mehmet TURGUT'a,

Başta İç hastalıkları A.B.D. öğretim üyeleri olmak üzere eğitim sürecimde emeği geçen bütün hocalarıma,

Yürüdüğüm meşakkatli yolları keyifli hale getiren, zorunlu hizmet günlerinden beri birlikte saygı ve sevgiyle çalıştığım kıymetli eşkıdemlilerim Dr. Semih CON ve Dr. Utku AKSU'ya,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren çok sevgili arkadaşlarım Dr. Pelin KARAATA AYDIN ve Dr. Buket DEMİR'e,

Tez hazırlama sürecinde desteğini esirgemeyen, benden önce geçtiği yollardaki tecrübelerini sakınmadan aktaran kıdemlim Ayşe Ferhunde YANMAZ'a,

Öğrencilik yıllarımdan beri yanımda olan, attığım her adımda beni cesaretlendiren, zorlu eğitim sürecinde hayatımı kolaylaştıran canım eşim Ali KOCA'ya,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, beni koşulsuz seven, başarımın görünmez mimarları olan canım annem, babam ve kardeşlerime destekleri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevcan KAN KOCA

BEYAN

“Steroide dirençli ve nüks otoimmün hemolitik anemi hastalarının 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Sevcan KAN KOCA

SAMSUN, 2022

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda steroide dirençli otoimmün hemolitik anemi tanılı hastaların demografik özelliklerinin, etiyolojilerinin, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, tedavi seçeneklerinin, tedaviye yanıt oranlarının, klinik seyirlerinin, sağkalımlarının ve prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Merkezimizde Ocak 2005-Aralık 2021 tarihleri arasında otoimmün hemolitik anemi tanısı alan steroide dirençli hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya tanı konulduğunda 18 yaş ve üzerinde olan; direkt antiglobulin testi pozitif olan tanısı kesinleşmiş hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 37 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %32,4'ü sekonder otoimmün hemolitik anemi tanılıydı. Sekonder otoimmün hemolitik anemi tanılı hastaların %41,67'sinde lenfoma, %58,33'ünde otoimmün hastalıklar saptanmıştı. Tüm hastalara birinci basamak tedavide steroid uygulanmıştı. Steroide yanıt veren hastalar ile tedavi süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. İkinci basamak tedavide en sık ritüksimab, ikinci sıkkıkta splenektomi uygulandı. Hastaların ikinci basamak tedaviye yanıt oranları splenektomide %85,7; ritüksimabda %66,7 idi. Üçüncü basamak tedavide en sık splenektomi tercih edildi. Altı hastanın dördüncü basamak ve üzerinde tedavi ihtiyacı olmuştu. Bu hastaların yarısı verilen tedavilere yanıt vermemişti. Son durumda 37 hastanın 12'si yanıtsızdı. Hastaların %72,97'si sağdı. Kardiyovasküler hastalığı olanların olmayanlara göre ölüm riski 55 kat daha fazla bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Günümüzde otoimmün hemolitik anemi patofizyolojisinin anlaşılammış olması ve kanıta dayalı standart tedavilerin eksikliği nedeniyle hastalığın yönetimi zorlu olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda klinik uygulamada mevcut olan tedavilere rağmen; yanıt alınamayan hastaların olduğunu ve yeni tedavilere ihtiyaç olduğunu gözlemledik. Bu nedenle; daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, çok merkezli, prospektif, yeni nesil ilaçların kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER, Otoimmün hemolitik anemi, nüks, etioloji, tedavi

ABSTRACT

Aim: At our research demographic qualities, etiologies, clinical and laboratory findings, treatment options, ratios of response to treatment, clinical courses, surveys and prognostic factors of patients diagnosed with steroid-resistant autoimmune hemolytic anemia have been aimed to evaluate.

Material and Method: Patients diagnosed with steroid-resistant autoimmune hemolytic anemia, steroid-resistant, in January 2005-December 2022 at our center have been studied retrospectively. To our research, patients older than 18 when diagnosed and whose diagnose was certain with a positive direct antiglobulin test have been included.

Results: Thirty seven patients were included in the study. 32.4% of the patients included in the study were diagnosed with secondary autoimmune hemolytic anemia. Lymphoma was detected in %41,67 and other autoimmune diseases were detected in %58,33 of the patients diagnosed with secondary autoimmune hemolytic anemia. Steroid treatment was applied to all patients as the first-line treatment. There was a significant relationship between the patients who are responsive to steroid and their duration of treatments. As second-line treatment, most frequently rituximab then splenectomy as second most frequent were applied. Ratio of response to second-line treatment was %85,7 at splenectomy, %66,7 at rituximab. Splenectomy was preferred most frequent as third-line treatment. Six patients were needed fourth-line and above the lines treatments. Half of those patients weren't responsive to given treatments. At final situation, 12 of 37 patients were unresponsive. %72,97 of the patients were alive. Those with cardiovascular disease were 55 times more likely to die than those without.

Discussion and Conclusion: Management of autoimmune hemolytic anemia remains challenging due to the understanding of pathophysiology of the disease and the lack of evidence-based standard therapies. Despite the treatments available in clinical practice in our study; We observed that there are unresponsive patients and new treatments are needed. For this reason, there is a need for studies of multicenter, prospective, using new generation drugs that more patients are included.

KEY WORDS, Autoimmune hemolytic anemia, recurrence, etiology, treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Otoimmün Hemolitik Anemi.....	3
2.1.1. Etiyoloji ve patogenez	4
2.1.2. Prevalans.....	6
2.1.3. Klinik ve laboratuvar bulguları.....	6
2.1.4. Tanı.....	8
2.1.5. Sınıflandırılması	11
2.2. Tedavi	18
2.2.1. Primer sıcak OİHA tedavisi.....	18
2.2.2. Sekonder tip OİHA tedavisi.....	25
2.2.3. Soğuk tip OİHA tedavisi	25
2.2.4. Diğer OİHA tiplerinin tedavisi	26
2.2.5. Destekleyici tedaviler	27
2.3. Prognoz.....	29
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Hasta Seçimi	30
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	30
3.3. Dışlama Kriterleri	30
3.4. Çalışma Protokolü	31
3.5. İstatiksel Yöntem.....	33
3.6. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	60
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	68
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	69

8. KAYNAKLAR	70
9.1. Etik Kurul Onayı.....	82
9.2. İntihal Raporu	83

KISALTMALAR

ANA	Antinükleer antikor
AZA	Azatiyoprin
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA	Soğuk aglütinin
CAD	Soğuk aglütinin hastalığı
CAS	Soğuk aglütinin sendromu
DAT	Direkt antiglobulin testi
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DVT	Derin Ven Trombozu
ES	Eritrosit süspansiyonu
FcRn	Neonatal Fc reseptör
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
Ig	İmmunglobulin
IgM-RD	IgM ilişkili bozukluk
IL-2	İnterlökin-2
İV	İntravenöz
İVİG	İntravenöz immünoglobulin
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
KLL	Kronik lenfosittik lösemi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
LPL	Lenfoplazmositik lenfoma
MAK	Membran atak kompleksi
MCV	Ortalama eritrosit hacmi

MMF	Mikofenolat mofetil
MP	Metilprednizolon
MZL	Marjinal zone lenfoma
NHL	Non-hodgkin lenfoma
NSAİİ	Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
OİHA	Otoimmün hemolitik anemi
PCH	Paroksizmal soğuk hemoglobinüri
PD-1	Programlı ölüm-1 reseptörleri
PI3K	Fosfatifil 3-kinaz
PLT	Trombosit
PPV	Pnömonok polisakkarit aşısı
R-CHOP	Ritüksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristine, prednizolon
RA	Romatoid artrit
RB	Ritüksimab, bendamustin
RBC	Kırmızı kan hücreleri
RES	Retikuloendotelyal sistem
Rh	Rhesus
RTX	Ritüksimab
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Syk	Dalak tirozin kinazı
TPMT	Tiyopurin metiltransferaz
WM	Waldenström makroglobulinemisi

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablolar Dizini

Tablo 1. OİHA'ların sınıflandırılması	12
Tablo 2. OİHA'da hedef tedaviler	24
Tablo 3. Konulan tanıya göre direkt coombs IgG sonuçları	34
Tablo 4. Tanı anındaki laboratuvar bulguları	35
Tablo 5. Konulan tanı ile ANA sonucu arasındaki ilişki	36
Tablo 6. Steroid sonrası laboratuvar sonuçlarının tanı anındaki laboratuvar sonuçları ile karşılaştırılması.....	37
Tablo 7. Başlangıç steroidde yanıtızsızlık nedeniyle verilen ikinci basamak tedaviler.....	38
Tablo 8. Başlangıç steroidde yanıtızsızlık nedeniyle verilen ikinci basamak tedavinin sonuçları	38
Tablo 9. Başlangıç steroidde yanıtızsızlık nedeniyle uygulanan ikinci basamak tedavi sonuçları ve üçüncü basamak tedavileri.....	39
Tablo 10. Başlangıç steroidde yanıtızsız hastalık nedeniyle verilen üçüncü basamak tedavilerin sonuçları	39
Tablo 11. Birinci nüks tedavisi ve bu tedavilerin sonuçları.....	41
Tablo 12. Birinci nüksde verilen tedaviler sonucunda ikinci nüks gerçekleşme durumu	42
Tablo 13. İkinci nüksde verilen tedaviler ve yanıtlarının değerlendirilmesi ...	43
Tablo 14. İkinci nüks tedavi yanıtı ve çoklu nüks gerçekleşme durumunun değerlendirilmesi.....	43
Tablo 15. Çoklu nüksde uygulanan tedavilerin ve bu tedavilerin yanıtlarının değerlendirilmesi.....	44
Tablo 16. Hastaların başlangıçtaki laboratuvar değerleriyle son durumdaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 17. RTX tedavisi alan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi	47
Tablo 18. Tanı anındaki laboratuvar değerlerinin RTX tedavisi sonrasındaki laboratuvar değerleriyle karşılaştırılması.....	48

Tablo 19. Tedavinin herhangi bir aşamasında splenektomi yapılan hastaların son durumdaki yanıtlarının değerlendirilmesi	49
Tablo 20. Tanı anındaki laboratuvar değerleri ile splenektomi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 21. Splenektomi patolojisiyle konulan tanı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	51
Tablo 22. Tanıya göre dalak boyutunun değerlendirilmesi	52
Tablo 23. Tanıya göre karaciğer boyutunun değerlendirilmesi	52
Tablo 24. Kemik iliği biyopsi sonucu ile konulan tanı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	54
Tablo 25. Konulan tanı, özgeçmişindeki hastalıklar, yaş ile sağkalım süresi arasındaki ilişki	58
Tablo 26. Konulan tanı, hastanın aldığı tedaviler ile sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	59
Tablo 27. Tanı anındaki laboratuvar verileri ile sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	59
Tablo 28. Tanı anında dalak ve karaciğer boyutu ile sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	59

Şekiller Dizini

Şekil 1. Hastaların son durumdaki yanıt oranları	44
Şekil 2. Splenektomi patoloji sonuçları	50
Şekil 3. Kemik iliği biyopsi sonuçlarının oranları.....	53
Şekil 4. Splenektomi yapılan hastalarda enfektif komplikasyonların oranı	55
Şekil 5. Splenektomi sonrası trombotik komplikasyon gelişme oranı	55
Şekil 6. Splenektomi dışında uygulanan tedavilerin komplikasyonlarının oranları	56
Şekil 7. Hastaların sağkalım oranları.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), genellikle eritrosit yüzey antijenlerine karşı otoantikorların aracılık ettiği otoimmün mekanizmalar yoluyla kırmızı kan hücrelerinin (RBC) artan yıkımı olarak tanımlanır (1). Dekompanse kazanılmış bir hemoliz tablosudur (2).

OİHA 150 yıldan fazladır iyi bilinen bir antite olmasına rağmen tanısız, prognostik ve terapötik ikilemler sunan, tahmini insidansı yılda 100.000 kişide 1 ila 3 vaka olan nadir görülen bir hastalıktır (3).

Primer ve sekonder sebeplere bağlı olarak gelişebilir. Sekonder OİHA; maligniteler, ilaçlar, otoimmün hastalıklar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişirken primer OİHA'da hemolizi indükleyebilen altta yatan bir neden bulunmamaktadır. OİHA sıcak ve soğuk aracılı olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Bu ayrım RBC'lere karşı gelişen antikorların tespit edilebildiği en uygun sıcaklığa dayanır. Sıcak tip OİHA'ların %50'si sekonder nedenlere bağlı gelişir (4). Soğuk tip OİHA'da ise primer soğuk aglütininin hastalığı (CAD) daha sık görülmektedir (5). Sekonder OİHA vakalarının yaklaşık yarısı kronik lenfositik lösemi (KLL) ve lenfomaya bağlı gelişmiştir. Geriye kalan sekonder OİHA vakalarının çoğu otoimmün bozukluklara özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE)'a bağlı gelişmiştir (6).

OİHA teşhisi genellikle kolaydır. Şu laboratuvar bulguları temeline dayanır: Düşük serum haptoglobin seviyeleri, normositik ve makrositik anemi, yükselmiş laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi, retikülositoz, artan indirekt bilirubin düzeyi, kompleman ve immünglobulinlere (Ig) karşı geniş spektrumlu antikor pozitif direk antiglobulin testi (DAT). Ancak tipik laboratuvar bulguları özellikle sekonder OİHA'larda her zaman mevcut olmayabilir. Sekonder OİHA vakaları primerlere göre daha zordur. Çünkü sadece OİHA teşhis ve tedavisi değil altta yatan hastalığın teşhis ve tedavisini gerektirir (7).

OİHA'larda alt tiplere göre tedavide farklılıklar mevcuttur. Primer sıcak tip OİHA'larda kortikosteroidler tercih edilen ilk tedavidir ve terapinin temelidir (8-11). %80 hasta tedaviye iyi yanıt verir. Ancak hastaların sadece %30 ila %40'ı 1 yıldan

sonra kalıcı remisyona sahiptir (11, 12). Birinci basamak tedaviye ritüksimab (RTX) eklenmesi iki prostektif randomize çalışmada incelenmiştir. Birgens ve ark.'nın (12) 2013 yılında yapmış oldukları bir çalışmada sıcak tip OİHA'da RTX ve prednizolonun birlikte kullanımının yanıt oranı ve yanıt süresini arttırdığı gözlemlenmiştir. Michel ve ark.'nın (13) 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada prednizolon ile kombine RTX kullanımının sıcak tip OİHA'da etkili olabileceği gözlemlenmiştir. Birinci Uluslararası Konsensüs Grubu ciddi hastalığı olanlarda primer tedaviye RTX'in eklenmesinin düşünülmesini önermiştir. 3 hafta içinde tedaviye yanıt alınamazsa ikinci basamak tedaviye geçilir (1). Günümüzde ikinci basamak tedavide önerilen ilk ilaç primer tedaviye eklenmemişse RTX'dir (9, 10, 14, 15). RTX'e cevabı olmayan ya da RTX sonrası relaps gelişen hastalarda günümüzde splenektomi önerilmektedir (9, 10, 14). Üçüncü basamak ve sonraki tedavi seçenekleri: Azatiyoprin (AZA), siklofosfamid, siklosporin, mikofenalat mofetil (MMF), danazol, bortezomibdir (1, 9, 10). Son çare olarak da yüksek doz siklofosfamid, alemtuzumab, otolog ya da allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) kullanılmıştır (8, 10, 16). Primer soğuk tip OİHA steroidlere ve splenektomiye dirençlidir (7). Primer soğuk tip OİHA'larda steroidler tercih edilmemelidir. Maalesef bu etkisiz tedavi birçok ülkede kullanılmaktadır (17, 18). Soğuk tip OİHA'da en fazla kullanılan birinci basamak tedavi RTX'dir (15, 17, 19). Sekonder sıcak tip OİHA'nın ilk basamak tedavisi primer ile aynıdır ancak hasta tedaviye dirençliyse altta yatan hastalığın tedavisi verilmelidir (10, 20).

OİHA teşhisi, prognozu ve yönetimi mevcut uygulamada problem olmaya devam etmektedir. Bu hastalık sürecinin patofizyolojisinin tamamen anlaşılmaş olması ve kanıta dayalı standart tedavilerin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tedavide farklı uygulamalar söz konusu olup bu konu güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada steroide dirençli OİHA tanılı hastaların demografik özelliklerinin, etiyolojilerinin, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, tedavi seçeneklerinin, tedaviye yanıt oranlarının, klinik seyirlerinin, sağ kalımlarının ve prognoza etki eden faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otoimmün Hemolitik Anemi

OİHA, eritrositlerin yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin meydana getirdiği edinilmiş bir otoimmün bozukluktur. Otoantikör tipine ve konsantrasyonuna bağlı olarak eritrosit yıkımı dalak, karaciğer ve kemik iliğinde ekstrasvasküler RBC fagositozuyla veya eritrositin intravasküler kompleman aracılı lizisi ile meydana gelebilir (21).

İdiyopatik olabilir (%50) veya lenfoproliferatif hastalıklar (%20), otoimmün hastalıklar (%20), enfeksiyonlar, ilaçlar ve diğer malignitelere sekonder gelişebilir (22).

Otoantikörün termal aralığına göre sıcak, soğuk veya karışık tip olarak sınıflandırılabilir (22). En yaygın olanı 37 °C'de RBC'lere bağlanan IgG sıcak tip otoantikörlerinin aracılık ettiği hemolitik anemilerdir. Bu hemolitik anemiler sıcak tip OİHA olarak adlandırılır. RBC yıkımı, doku makrofajın Fc reseptörlerine bağlanan antikörün aracılık ettiği eritrosit fagositozuyla ekstrasvasküler olarak gerçekleşir. Sıcak antikör aracılı OİHA, OİHA'ların %65 ila %70'ini oluşturur. IgG antikör alt tipine (IgG1, IgG3) ve konsantrasyonuna bağlı olarak, antikörler komplemanı RBC'ye sabitleyebilir, bu da hem intravasküler hemoliz hem de C3b reseptörlerinin aracılık ettiği ek ekstrasvasküler fagositoz ile sonuçlanır (21).

Soğuk aglütininin (CA) hemolizi, düşük sıcaklıklarda RBC'leri aglütine edebilen IgM otoantikörlerinin gelişimi ile ilişkilidir (4, 23, 24). Daha yüksek termal bağlanmaya sahip CA antikörleri olan hastalarda; IgM otoantikörleri, RBC'nin kompleman aracılı intravasküler lizisini hızla indükler. OİHA'ların yaklaşık %20 ila %25'i CA antikörlerinden kaynaklanır. IgM antikörleri, Waldenstrom makroglobulinemisi (WM) gibi plazmasitoid lenfositik lenfomaları olan bazı hastalarda gözlemlendiği gibi poliklonal veya monoklonal olabilir. OİHA'lı hastaların %8'inde hem sıcak IgG hem de soğuk IgM antikörleri bulunur ve bunlar karışık tip OİHA olarak adlandırılır (25).

OİHA eşlik eden fizyolojik kompensasyonla birlikte yavaş yavaş gelişebilir veya derin, yaşamı tehdit eden anemiyle fulminan bir başlangıç gösterebilir (22). Klinik özellikler; altta yatan ve eşlik eden hastalıkların varlığı/yokluğu, esas olarak otoantikörün özelliklerine bağlı olan hemoliz hızı ve türü ile belirlenir (26).

2.1.1. Etiyoloji ve patogenez

2.1.1.1. Otoantikör rolü

OİHA'da otoantikör oluşumunun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır ancak muhtemelen immün disregölasyon ve anormal otoantijen yanıtı dahil olmak üzere çoklu karmaşık süreçlerin etkileşimini içermektedir (4, 27). Sıcak aglutininler için en yaygın hedef, RBC yüzeyindeki Rhesus (Rh) polipeptitleridir (28). Klonal lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkilerine rağmen bu sıcak otoantikörler genellikle poliklonaldır (4, 24). OİHA'da otoantikör üretimi için altta yatan uyarıcı, endojen RBC ve çevresel antijenlerin çapraz reaktivitesine sekonder moleküler taklit içerebilir (4, 27, 28). Alternatif olarak, otoantijenlerin çevresel faktörler etkisiyle anormal işlenmesi kendi kendine toleransı zayıflatabilir (4, 29).

B ve T hücrelerinin immün fonksiyon bozukluğu da muhtemelen OİHA'da otoimmüniteye katkıda bulunur. Çünkü insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) neden olduğu immün yetmezlik ve KLL gibi lenfoproliferatif neoplazmalar sıklıkla sıcak OİHA ve DAT pozitifliği ile ilişkilidir (4, 30, 31).

Sıcak tip OİHA'da RBC yıkımının mekanizması, IgG molekülünün Fc bölümünün dalaktaki doku makrofajları tarafından tanınmasını içerir (4, 24). Ekstravasküler hemoliz derecesi; antikör titresine, IgG alt sınıfına ve dalak tarafından da tanınabilen ve temizlenebilen bağlı tamamlayıcının varlığına bağlıdır (4, 32).

IgG aracılı hastalıkta, patolojik antikörün alt sınıfı önemlidir. IgG1 ve IgG3 alt sınıfları, yüksek kompleman bağlama yeteneği ile ilişkilidir (4, 33). İntravasküler hemoliz, kompleman kaskadının son ürünü olan membran atak kompleksinin (MAK) sitotoksik etkileri aracılığıyla gerçekleşir. Komplemanla ilgili intravasküler hemoliz güçlü olabilir ve sıklıkla fulminan sıcak OİHA vakalarında bulunur. Aslında, IgM ile

ilişkili sıcak OİHA'da ölüm oranları, muhtemelen kompleman aktivasyonunun derecesine bağlı olarak yüksektir (4, 26).

2.1.1.2. Komplemanın rolü

Yalnızca IgM'in aracılık ettiği soğuk OİHA'dan farklı olarak, sıcak OİHA'da en yaygın olarak dahil edilen otoantikör IgG'dir. IgG komplemanı evrensel olarak sabitlemediğinden, yalnızca doğrudan bağlı kompleman ile değişken bir şekilde ilişkilidir. Bununla birlikte; birçok IgG aracılı sıcak OİHA vakaları ve neredeyse tüm IgM aracılı CA vakaları, C3 için pozitif bir DAT gösterir. Bu da intravasküler hemolize neden olabilir ve devam eden ekstravasküler fagositozu güçlendirebilir (4, 32, 34). IgG aracılı hastalıkta, patolojik antikörün alt sınıfı önemlidir; IgG1 ve IgG3 alt sınıfları, kompleman bağlama yeteneğinin artmasıyla ilişkilidir (4, 33). İnvasküler hemoliz, kompleman kaskadının son ürünü olan MAK'ın sitotoksik etkileri aracılığıyla gerçekleşir. MAK C5b-C9'dan oluşur. Komplemanla ilgili intravasküler hemoliz güçlü olabilir ve sıklıkla fulminan sıcak OİHA vakalarında bulunur. Aslında, IgM ile ilişkili sıcak OİHA'da ölüm oranları, muhtemelen kompleman aktivasyonunun derecesine bağlı olarak yüksektir (4, 26). Bununla birlikte; RBC'ye bağlı kompleman düzenleyici proteinler, birçok sıcak OİHA vakasında intravasküler hemoliz derecesini azaltabilir. Çünkü C3 DAT pozitifliği genellikle intravasküler RBC lizis kanıtı olmadan saptanır (4, 35).

Soğuk OİHA'da hemoliz komplemana bağlıdır (1, 36, 37). Antijene bağlı IgM-CA, kompleman proteini C1'i bağlamaya ve böylece klasik kompleman yolunu başlatmaya IgG'den daha yatkındır (5, 38-40). C1 esteraz; C4 ve C2'yi aktive ederek, C3b oluşumuna yol açan C3 konvertazı üretir. 37 °C'lik bir sıcaklıkta vücudun merkezi kısımlarına geri döndüğünde, IgM-CA hücre yüzeyinden ayrılarak aglütine eritrositlerin birbirinden ayrılmasını sağlarken, C3b bağlı kalır. C3b kaplı RBC'lerin bir kısmı, esas olarak karaciğerde olmak üzere retikulo-endotelial sistem (RES) hücreleri tarafından sekestre edilir. Hayatta kalan eritrositlerin yüzeyinde, C3b bölünür ve hücre yüzeyinde çok sayıda C3d molekülü bırakır. Kompleman aktivasyonu C3b oluşum aşamasının ötesine geçerek C5 aktivasyonu, MAK oluşumu ve intravasküler hemoliz ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte CD55 ve CD59 gibi yüzeye bağlı düzenleyici proteinler nedeniyle kompleman aktivasyonu, terminal

kompleman yolunun klinik olarak anlamlı aktivasyonunu meydana getirmek için genellikle yeterli değildir. Bu nedenle; stabil hastalıkta ana hemoliz mekanizması, C3b kaplı eritrositlerin RES tarafından ekstravasküler yıkımıdır (5, 38, 39, 41, 42).

2.1.2. Prevalans

OİHA tahmini insidansı yetişkinlerde yılda 100.000 kişide 1-3 vaka olmakla birlikte bunların yaklaşık %11'inde mortal seyretmektedir (3, 22, 43). OİHA hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyebilir (44). Sıcak tip OİHA'lar daha sık görülür. Yetişkinlerdeki tüm vakaların %70-80'ini, çocuklardaki vakaların %90'ını oluşturur (44, 45). Çocuklarda genellikle 5 yaşından önce görülür (46). OİHA yetişkinler arasında; idiyopatik olarak ortaya çıkmaktaysa 4. ve 5. dekatta, sekonder nedenlerle ortaya çıkmaktaysa 65 yaş ve üzerinde insidansı artmaktadır. Bu yüksek insidans; lenfoproliferatif hastalıklar ve özellikle KLL geliştirme riskinin artmasıyla, genel olarak yaşlılığa bağlı artan immün disregülasyon ile ilişkili olabilir (4, 33, 47). CAD'lı hastaların ortanca yaşı 76, semptomların başladığı ortanca yaş 67'dir (5). Sıcak tip OİHA'ların %50'si sekonder nedenlere bağlı gelişir (4). Çocuklarda hastalık erkek cinsiyette daha sık görülmekteyken (47, 48), erişkinlerde ise kadın:erkek oranı yaklaşık 2:1'dir (47, 49).

2.1.3. Klinik ve laboratuvar bulguları

2.1.3.1. Klinik bulgular

OİHA hemolizin klinik özelliklerinin yanı sıra eritrositlere yönelik antikorlar ve/veya tamamlayıcı fraksiyonlar için serolojik pozitifliğin varlığını gerektiren klinikopatolojik bir tanıdır. Sıcak OİHA'da hastalığın klinik spektrumu geniştir, bazı hastalar hafif, asemptomatik anemi; diğerleri yaşamı tehdit eden hemolitik kriz ile başvurur. Yaygın özellikler arasında yorgunluk, halsizlik, solukluk ve eforla nefes darlığı gibi aneminin derecesi ile ilgili semptomlar; sarılık, hemoglobüri veya splenomegali gibi hemoliz ile ilgili semptomlar bulunur (4).

2.1.3.2. Laboratuvar bulguları

Sıcak OİHA'nın serolojik tanısı, hemolitik aneminin ve RBC'ye bağlı kompleman olan veya olmayan patolojik anti-RBC Ig'lerin doğrulanmasını gerektirir. Sıcak OİHA ile ilişkili hemoliz klasik olarak ekstravaskülerdir. Genellikle dalakta meydana gelir. Ancak intravasküler hemoliz de yaygındır ve fulminan sıcak OİHA vakalarının çoğundan sorumlu olabilir (4, 24).

Hemolizin neredeyse evrensel laboratuvar özellikleri arasında düşük Hb, yüksek retikülosit sayısı, yüksek LDH, düşük haptoglobulin, yüksek indirek billüribin vardır. Vakaların çoğunda görülebilir (4, 50). Anemi retikülositoz derecesi nedeniyle sıklıkla makrositik olabilir (4, 7). Primer ve sekonder OİHA tanılı 69 vakadan oluşan bir çalışmada başvuru anında ortalama hematokrit (Hct) %25, retikülosit yüzdesi %14 ila %18 arasında saptanmıştır (4, 51). Periferik yayma sıklıkla dalakta Ig kaplı eritrositlerin fagositozunun neden olduğu azaltılmış yüzey/hacim oranının bir belirtisi olduğu düşünülen mikrosferositleri gösterir (4, 52). Howell-jolly cisimcikleri splenektomi sonrasında da görülebilir (4).

OİHA tanısı için birincil laboratuvar yöntemi DAT'tır. DAT hastanın kanının yıkanmış ve süspanse edilmiş bir örneğine polispesifik bir antiglobulin reaktifi eklenerek gerçekleştirilir (4, 35). Santrifüjden sonra hücrelerin aglütinasyonu, antiglobulinin antikör kaplı RBC'lerin çapraz bağlanmasıyla sonuçlandığını doğrular (24, 35). Benzer bir yöntem C3d kaplı RBC'lerin tespiti için kullanılır. RBC elüatındaki bağlanmamış antikörleri saptamak için dolaylı bir antiglobulin testi de kullanılabilir. Dolaylı yöntemde, serum ve/veya RBC elüatı donör RBC'leri ile inkübe edilir. Antiglobulin eklendikten sonra aglütinasyon, hastanın serumunda dolaşan RBC'ye özgü Ig'lerin donör RBC'lerine bağlandığını düşündürür (4, 35). Bu yöntem, otoantikörleri alloantikörlerden ayırt etmek için kullanılabilir. Çünkü otoantikörler panaglutinin olma eğilimindedir (yani, tüm panel RBC'leri ile reaksiyona girerler), alloantikörler ise RBC antijenine özgüdür (4, 24). Sıcak OİHA'da en yaygın DAT bulgusu pozitif IgG'dir. IgG pozitifliğine C3 pozitifliği eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Nadiren IgA veya IgM pozitifliği görülebilir. Direkt ve indirekt coombs bulguları, panaglutinasyon yapan bir IgG'yi ortaya çıkaracaktır (4, 24, 53).

Pozitif DAT bulguları OİHA'yı düşündürse de, klinik hemoliz yokluğunda OİHA'nın serolojik belirteçlerinin varlığı birçok nedenle ortaya çıkabilir. Sağlıklı kan donörlerinin yaklaşık %0,1'i ve hastanede yatan asemptomatik hastaların %8'ine kadarı pozitif DAT'a sahip olabilir (4, 24, 54, 55). Pozitif DAT ayrıca gecikmiş transfüzyon reaksiyonları ortamında ve intravenöz immünoglobulin (İVİG) uygulamasından sonra sıklıkla ortaya çıkar (4, 56, 57). Aksine yanlış negatif bir DAT nadirdir. Ancak OİHA'lı hastaların küçük bir kısmında (%3), muhtemelen düşük titreli Ig'lere, düşük afiniteli otoantikörlere, sıcak IgA veya IgM antikörlarına bağılı olarak negatif DAT görölebilir (4, 58). Bu vakalarda, periferik yayma mikrosferositleri gösteriyorsa, klinik sunum tipik sıcak OİHA ise veya hasta ampirik immünosupresif tedaviye yanıt veriyorsa, sıcak OİHA'dan şüphelenilmelidir. Ek testler, DAT-negatif OİHA'daki sorumlu otoantiköru tespit edebilir; örneğın, IgA'ya özğü antiglobulin, IgA aracılı hastalığı teşhis etmek için kullanılabilir ve düşük titreli veya düşük afiniteli hastalığı saptamak için microcolumn DAT teknikleri veya akış sitometrisi gibi yüksek hassasiyetli testler kullanılabilir (4, 8).

İVİG uygulaması hemoliz yokluğunda Coombs pozitifliğine yol açabilse de, ciddi intravasküler hemoliz dahil klinik olarak anlamlı reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonların, majör ve minör kan grubu antikörlarının pasif transfer ortamında meydana geldiğı düşünölr. Öyle ki, 0 olmayan kan gruplarına sahip olanlar hemolitik reaksiyonlara daha duyarlıdır (4, 33). Her İVİG farklı Ig'ler içerdüğinden dolayı klinik hemoliz gelişme riskini tahmin etmek kolay değıldir. Önerilen yaklaşımlar arasında İVİG infüzyonundan önce çapraz eşleştirme veya DAT; infüzyondan sonra hemoliz serolojileri dahil laboratuvar parametrelerinin izlenmesi yer alır. Böylece hemoliz belirtileri varsa daha fazla tedavi verilmez (4, 33).

2.1.4. Tanı

Genellikle ilk prezentasyon anemi ileidir. Nadiren sarılık etiyolojisi araştırılırken saptanabilir. Genellikle orta derece splenomegali mevcuttur. Derin anemisi olan hastalarda solukluk, taşıkardi, hiperpne, anjina, kalp yetmezliğı, hepatosplenomegali görölebilir (24, 45).

Bir hasta anemi ile başvurduğunda aşamalı bir yaklaşım izlenmelidir. İlk basit araştırmalar aneminin nedeni olan hemoliz açısından doktoru uyaracaktır. Bunlara normositik/makrositik anemi; yükselmiş retikülosit sayısı; yükselmiş LDH; yükselmiş indirekt billirubin; azalmış haptoglobin; polikromazi, sferositler veya aglütinasyon gibi daha spesifik özellikler içeren kan yayması dahildir. Tipik patern sunulmasına rağmen, bu testlerin hiçbirisi hemolize tam olarak duyarlı veya spesifik değildir. Örneğın; karaciğer hastalığı LDH'ı artırabilir ve haptoglobini azaltabilir. Hafif hemoliz ile bilirubin normal olabilir ve sferositler her zaman görülmeyebilir. Retikülositopeni, bir lenfoproliferatif hastalık tarafından kemik iliğı infiltrasyonuna veya parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı olarak OİHA'da ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, kemik iliğinde eritroid hiperplazisine rağmen retikülositopeni, hastaların önemli bir azınlığında başvuru anında gözlenebilir. Bu, geç evre eritroid öncülerine immün saldırıdan kaynaklanabilir veya kemik iliğı yanıtındaki bir gecikmeyi yansıtabilir. Ancak bazen kalıcı olabilir ve daha şiddetli bir klinik gidiş öngörebilir (2).

Hemoliz tanısı konulduktan sonra hemolizin immün olup olmadığını belirlemek amacıyla DAT bakılmalıdır. DAT oldukça hassas (%95 hassasiyet), nispeten spesifiktir (%80 spesifite) ve OİHA tanısı için kolay bir yöntemdir. Standard DAT, IgG ve/veya tamamlayıcının (genellikle C3d) RBC zarına bağlı olduğunu gösterir (2). Pozitif bir polispesifik DAT'ı, RBC bağlı Ig sınıfını (veya sınıflarını) veya tamamlayıcı proteini tanımlayacak bir monospesifik (genişletilmiş) DAT takip etmelidir. Kompleman bileşenleri, çoğunlukla C3d, kompleman aktivasyonu nedeniyle sıcak OİHA vakalarının neredeyse yarısında tespit edilir. Sıcak reaktif IgM söz konusuysa; DAT, IgM için pozitif veya negatif olabilir. Çünkü IgM, laboratuvarında tespit edilmeden önce hücreden ayrılmış olabilir. IgM güçlü bir tamamlayıcı aktivatördür ve eritrositleri C3 ile kaplar. Bu nedenle, C3d için pozitif ve IgG için negatif olan bir monospesifik DAT, IgM tutulumunu gösterir (1, 44).

Kullanılan DAT tekniğine bağlı olarak, OİHA'lı hastaların %3 ila %10'unda DAT negatiftir (1, 10, 59). Negatif DAT'lı OİHA, zor bir dışlama teşhisi olmaya devam etmektedir. Yanlış negatif sonuç; otoantikolar düşük bir seviyede mevcutsa (RBC başına sabitlenmiş 150'den az otoantikör), otoantikörün afinitesi çok düşükse,

otoantikör IgA veya IgM izotipindeyse ve DAT yalnızca bir anti-IgG ve bir anti-C3 Ig kullanılarak yapıldıysa saptanabilir. Bu sorunun üstesinden, polispesifik test negatif olduğunda bile monospesifik bir DAT uygulanarak gelinebilir. İmmün olmayan hemoliz nedenleri (doğuştan, toksik veya mekanik nedenlerin yanı sıra ilaçlar ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüri) ekarte edilmelidir (1, 9, 10, 25).

İmmün aracılı hemolitik anemide DAT-negatif OİHA tanısı, alternatif hemoliz nedenlerinin dikkatli bir şekilde dışlanması ardından ve mümkün olduğunca hassas bir teknikte teyit edildikten sonra konulabilir ve steroide yanıt vermesiyle tanı desteklenir (2).

CAD ve soğuk aglütinin sendromunda (CAS), DAT tanım gereği C3d için pozitif ve genellikle Ig'ler için negatiftir, ancak vakaların %20'ye kadarında IgG için zayıf pozitifdir (1, 18, 60). Bu sonuç tanı koymak için yeterli değildir. CA titresi değerlendirilmelidir; en az 64 (antikörün aktivitesini ve seyreltmenin [1:64] tersini temsil eden bir tam sayı) ve genellikle çok daha yüksek olacaktır (1, 18, 36, 61).

Akut hemolitik anemili çocuklarda paroksizmal soğuk hemoglobinüriden (PSH) şüphelenilmeli ve Donath-Landsteiner testi ile doğrulanmalı veya ekarte edilmelidir (1, 10, 62). Pozitif bir testte, antikörün RBC'ye bağlanması düşük bir sıcaklıkta meydana gelir, ardından ısıtma sırasında kompleman aracılı hemoliz gerçekleşir. Bu hastalıkta CA'lar bulunmaz ve DAT sıklıkla C3 için pozitif ve IgG için negatiftir (1).

Sıcak OİHA teşhisi konduğunda, sekonder OİHA'nın nedenleri için bir değerlendirme yapılmalıdır (1, 10, 20). Buna tıbbi öykünün dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, kapsamlı bir klinik muayene, otoimmün hastalıkların serolojik belirteçlerinin değerlendirilmesi ve ilgili viral serolojik testler dahildir. Tüm vücut bilgisayarlı tomografisi (BT) ve periferik kanda akım sitometrisi çalışılması düşünülmelidir (1, 10). Tüm OİHA türleri için serum protein elektroforezi ve Ig sınıflarının miktar tayini yapılmalıdır (1, 18, 61, 63). CAD'da lenfoproliferatif kemik iliği bozukluğu; biyopsi ve akış sitometrisi ile tanımlanmalıdır. Ancak vakaların az bir kısmında tespit edilmeyecek veya sonuçların yorumlanması zor olacaktır (1, 18, 64). Bu konuda uzmanlaşmış patoloji laboratuvarları tarafından değerlendirmeye ihtiyaç duyulacaktır (1, 18). Sıcak OİHA'lı hastalarda; en azından tedavinin başarısız

olması durumunda, çok çeşitli endikasyonlar için kemik iliği incelemeleri yapılmalıdır (1, 10).

CA'lar bazen farklı endikasyonlar için alınan kan örneklerinde tesadüfen tespit edilir (1). Bu vakalarda sıklıkla hemoliz veya klinik semptomlar olmaksızın poliklonal, düşük titreli, düşük termal amplitüdü CA vardır ve CAD veya CAS yoktur. Aynı şekilde, tesadüfi DAT sonuçları pozitif olan ve hemoliz belirtisi olmayan kişilerde OİHA yoktur (1).

2.1.5. Sınıflandırılması

OİHA anti-RBC antikorları tarafından dolaşımdaki RBC'lerin yok edilmesi olarak tanımlanır (4, 35). Bu otoantikorların in vivo ve in vitro davranışı, OİHA'nın 3 formda sınıflandırılmasına izin verir. 37 °C 'de kanın aglütinasyonuna neden olan sıcak tip, optimal olarak 0 C ile 4°C arasında kanın aglütinasyonuna neden olan soğuk tip ve her ikisinin özelliklerini gösteren karışık tip hastalık olarak değerlendirilir (4, 53). Tablo 1'de OİHA'ların sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 1. OİHA'ların sınıflandırılması

Sıcak Otoimmün Hemolitik Anemi
İdiyopatik veya Primer Sekonder <ul style="list-style-type: none">✓ Otoimmün hastalıklar (İTP , SLE, RA)✓ Lenfoproliferatif hastalıklar✓ Enfeksiyonlar (EBV)✓ Ovaryan kistler✓ Solid maligniteler✓ İlaçlar
Soğuk Otoimmün Hemolitik Anemi
Soğuk Aglutinin Hastalığı (çoğu monoklonal B lenfoproliferasyon kanıtı gösterir) Sekonder Soğuk Aglutinin Sendromu <ul style="list-style-type: none">✓ Enfeksiyonlar (örn: Enfeksiyöz mononükleoz veya mikoplazma pnömonia (akut geçici))✓ Kronik olarak belirgin B hücreli lenfoproliferatif bozukluk (kronik) Paroksizmal Soğuk Hemoglobüni <ul style="list-style-type: none">•İdiyopatik veya primer•Aşağıdakilerle ilişkili Sekonder<ul style="list-style-type: none">✓ Donath-Lendsteiner hemolitik anemisi (genellikle çocuklarda akut viral sendromla ilişkilidir (akut geçici))✓ Erişkinlerde konjenital veya tersiyer sifilize ilişkili (kronik, çok nadir)
Karışık Tip Otoimmün Hemolitik Anemi
İdiyopatik veya primer Aşağıdakilerle ilişkili sekonder: <ul style="list-style-type: none">✓ Romatizmal bozukluklar (özellikle SLE)
EBV: Ebstein-Barr Virüs İTP: İmmün Trombositopenik Purpura RA: Romatoid Artrit SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.5.1. Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi

Periferik yaymada mikrosferositlerin karakteristik morfolojik bulguları ile hemolitik anemi gelişen hastada sıklıkla sıcak OİHA'dan şüphelenilir. Hastalık hem idiyopatik hem de sekonder nedenlerle ortaya çıkar ve altta yatan potansiyel etiyolojilerin araştırılmasını gerektirir. Teşhis, DAT ile bir anti-RBC otoantikörünün tanımlanması ve ayrıca hastalığın patogenezinde katkıda bulunan kompleman fraksiyonlarının

varlığı veya yokluğu ile doğrulama gerektirir (4, 27, 53). Sıcak OİHA çoğunlukla RBC'ye bağlı IgG ve/veya C3 için pozitif bir DAT ile ilişkilidir (4, 24, 53).

2.1.5.1.1. Sekonder nedenler

Sıcak OİHA'nın sekonder nedenleri çeşitlidir. Maligniteleri, otoimmün hastalıkları, enfeksiyonları, immünsupresif hastaları ve ilaçları içerir. Sekonder OİHA nedenlerinden en yaygın olanı lenfoproliferatif hastalıklardır. Bunlar KLL, Hodgkin lenfoma ve myelomlardır. Birçok paraneoplastik sendrom gibi sekonder OİHA klinik olarak belirgin bir malignite gelişiminden önce ortaya çıkabilir (4, 65). Sıcak OİHA ile en sık ilişkili hematolojik malignite KLL'dir ve KLL vakalarının yaklaşık %4 ila %10'u hemolitik hastalık ile komplike olur (4, 66, 67). Fludarabin gibi pürin analogları ile tedavi; KLL hastalarında şiddetli hemolitik reaksiyonları şiddetlendirebilir veya tetikleyebilir (4, 68). Klinik olarak anlamlı hemoliz yokluğunda DAT pozitifliği, bilinen malign hastalık ortamında hastaların %35'e kadarında da ortaya çıkabilir (4, 67).

Otoimmün hastalık, özellikle SLE, bazı serilerde hastaların üçte birine kadar ortaya çıkan, sıcak OİHA ile yaygın ilişkilidir (4, 69). Sıcak OİHA, SLE tanı kriterlerine dahil edilmiştir (4, 70). HIV ve yaygın değişken immün yetmezlik gibi immün disregülasyon durumları, enfeksiyona karşı yanıtın azalmasına rağmen, sıcak OİHA dahil olmak üzere hematolojik otoimmünitede paradoksal bir artışa neden olabilir (4, 30, 71).

İlaçların neden olduğu hemolitik anemiye genellikle immünolojik mekanizmalar aracılık eder (1, 20, 72). 150'den fazla ilaç, nadir görülen bu durumun nedenleri olarak suçlanmıştır (1, 10, 20). Vakalar iki alt tipte sınıflandırılabilir (1, 20, 73). İlaça bağımlı alt tipte, bir ilacın hücre yüzeyi yapısına bağlanmasıyla oluşturulan bir neoantijene yanıt olarak otoantikörler üretilir. İlaça bağlı sıcak OİHA'da otoimmün yıkım mekanizması, otoantikörlerin yalnızca ilaç varlığında RBC'lere bağlanması (haptan mekanizması) veya tek başına ilaç varlığında komplemanın RBC yüzeyinde birikmesi ve aktivasyonunu (üçlü kompleks mekanizma) içerir (4, 47, 74). Bu komplemanı indükleyen ilaç reaksiyonları sıklıkla fulminan intravasküler hemolize neden olur. İlaça bağlı vakalarda ilacın kesilmesi genellikle hemolizi hafifletir.

İlaçtan bağımsız alt tipte, tetikleyici ilaç, ilacın yokluğunda bile devam eden bir otoimmün yanıtı indükleyebilir. Tarihsel olarak; metildopa ve yüksek dozlarda penisilin ilaca bağlı hemolitik aneminin en sık nedenleriydi. Bugün çoğu vakaya seftriakson, diğer sefalosporinler, piperasilin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) neden olmaktadır (1, 20, 72). Fludarabin, klorambusil ve hatta bendamustin, özellikle monoterapi olarak KLL'yi tedavi etmek için kullanıldıklarında otoimmün hemoliz riskini artırabilir (1, 20, 75). Beklenmedik bir şekilde, kanseri tedavi etmek için kullanılan kontrol noktası inhibitörleri, özellikle programlı ölüm-1 reseptörlerinin (PD-1) inhibitörleri de OİHA'yı indükleyebilir (1, 76).

Alıcı eritrositlerine yönelik sıcak OİHA, allojenik KİT ve solid organ transplantasyonuna sekonder ortaya çıkabilir (4, 7). Bu durumun, donör dokusunda hazırlanmış B lenfositleri tarafından oluşturulan alıcı hücrelerin RBC'sine yönelik otoantikör üretimine sekonder olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Klinik olarak şiddetli hemoliz, genellikle majör ABO uyumsuzluğu durumunda transplantasyondan sonraki ilk 2 hafta içinde meydana gelir, ancak minör antijen uyumsuzluğunda da gözlenebilir (4, 77).

2.1.5.2. Soğuk tip otoimmün hemolitik anemi

OİHA'ların %25'ini soğuk OİHA'lar oluşturur (5, 78, 79). Soğuk reaktif antikörler, 0 ila 4 °C sıcaklıkta antijene bağlanır, ancak daha yüksek sıcaklıklarda da reaksiyona girebilir (1, 61, 80). Eritrositleri aglutine edebilen soğuk otoantikörler, CA olarak adlandırılır. Termal genlik, aglutinasyonun tespit edilebildiği en yüksek sıcaklıktır ve termal genliği 28 ila 30°C'den yüksek olan soğuk aglutininler patojendir (1, 61, 81). CA titresi, belirli bir sıcaklıkta aglutinasyonun görülebildiği en yüksek plazma veya serum seyreltmesinin tersidir (1, 10, 36).

CA çoğunlukla Ii kan grubu sistemine yöneliktir (5, 36, 82). CA'nın yaklaşık %90'ı anti-I'ya özgüdür, kalanların çoğu ise anti-İ'ye özgüllük gösterir (5, 24). I ve İ antijenleri karbonhidrat makromolekülleridir ve bu antijenlerin eritrosit yüzeyindeki yoğunlukları ters orantılıdır. Yenidoğan RBC'leri neredeyse sadece İ antijenini ifade ederken, I antijeni 18 aylık ve daha büyük bireylerde baskındır (5, 83). Bu nedenle, anti-I özgüllüğü olan CA, genellikle çocuklarda ve yetişkinlerde, İ antijenine özgü

olanlardan daha patojeniktir (5, 83, 84). Bazen CA, Pr olarak adlandırılan eritrosit yüzey proteini antijenine karşı özgüllük gösterir ve bu tür CA oldukça patojenik olabilir (5, 84, 85). Birkaç başka özellik rapor edilmiştir, ancak bunlar muhtemelen çok nadirdir (5).

IgG veya IgA CA'ları ara sıra bulunsa da, çoğu CA IgM sınıfındandır (5, 86). OİHA'nın patogenezi ve yönetimi otoantikoron özelliklerine bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterir ve bu nedenle, alt tipin doğru ve kesin teşhisinin kritik terapötik sonuçları vardır. Özellikle primer CAD'da son 1-2 dekatta klinik özellikler, hümmoral ve hüccresel immünoloji ve kemik iliği patolojisi bilgisinde önemli ilerleme kaydedilmiştir (5, 36, 86-89). Primer CAD tedavisi 10 yıl öncesine kadar büyük ölçüde başarısızdı, ancak şimdi etkili tedavi seçenekleri mevcut hale geldi (5, 90).

CAD terimi bazen geniş anlamda CAS ile eşanlamli olarak kullanılır ve her türlü soğuk antikor OİHA'yı içerir (5, 24, 91-93). Biz ve diğçerleri, CAD terimini primer kronik CAD ile eş anlamli olan dar anlamda kullanmayı tercih ediyoruz (5, 78, 90, 94). Bu özel, iyi tanımlanmış ve iyi karakterize edilmiş klinikopatolojik antite, sendrom değıil hastalık olarak adlandırılmalıdır (5).

2.1.5.2.1. Primer soğuk aglütininin hastalığı

CAD, otoantikoron bir CA olduğı ve altta yatan bir klinik bozukluğın bulunmadığı bir OİHA'dır (1, 10, 18, 95, 96). Primer CAD, tüm OİHA vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturur (5, 49, 78, 79). Daha yeni çalışmalar, önceden primer veya idiyopatik CAD tanısı almış olan etkilenen hastaların, tanınması zor olabilen klonal lenfoproliferatif kemik iliği hastalığına sahip olduğunu göstermiştir (1, 18, 60, 64, 97, 98). Histopatolojik tablo sıklıkla, lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) veya marjinal bölge lenfoma (MZL) gibi düşük dereceli non-hodgkin lenfomanın (NHL) çeşitli türleri olarak yorumlanmıştır. Ancak şimdilerde CA ile ilişkili lenfoproliferatif kemik iliği bozukluğunun altta yatan durum olduğı düşünülmektedir (1, 18, 64, 98). LPL/WM veya MZL kriterlerini karşılamayan hastaların çoğunda primer CAD, IgM ile ilişkili bir bozukluk (IgM-RD) olarak sınıflandırılabilir. IgM-RD, monoklonal IgM proteinlerinin spesifik özellikleri ile karakterize edilen ancak lenfoma içermeyen bir klinik durum olarak tanımlanır (5, 99). Bununla birlikte klinik bağlamda kesin

veya yalnızca saptanabilir klonal lenfoproliferasyona sahip CAD; ayrı varlıklar değil, bir süreklilik olarak kabul edilmelidir. Sıcak antikorlu OİHA'nın aksine, primer CAD ile diğer otoimmün hastalıklar arasında ilişkili görünmemektedir (5, 36, 86). Neredeyse tüm LPL vakalarında (WM'de görülen kemik iliği bozukluğu) bulunan MYD88 L265P mutasyonu, genellikle CAD'da bulunmaz (1, 64, 98).

Etkilenen hastalarda CA'lar monoklonaldır, genellikle IgM sınıfındandır ve kemik iliğindeki klonal lenfositler tarafından üretilir (1, 18). Dolaşımın akral kısımlarında kanın soğutulması, CA'nın eritrosit yüzeyinde antijenine bağlanmasını sağlar, aglütinasyona ve kılcak damarlardan geçişin bozulmasına neden olur. Bu nedenle, CAD olan hastaların yaklaşık yarısında akrosiyanoz veya Raynaud fenomeni gibi soğuk kaynaklı dolaşım semptomları vardır. Gangren görülen bir komplikasyondur (1, 18).

CAD'da hemoliz komplemana bağlıdır (1, 36, 37). Klasik yolun aktivasyonu, eritrositlerin bölünmüş ürün C3b ile kaplanmasıyla sonuçlanır. 37 °C'lik bir sıcaklıkta vücudun merkezi kısımlarına geri döndüğünde, IgM-CA hücre yüzeyinden ayrılarak aglütine eritrositlerin birbirinden ayrılmasını sağlarken, C3b bağlı kalır. C3b-opsonize hücreler, mononükleer fagositik sistem tarafından özellikle karaciğerde (ekstravasküler hemoliz) fagositoya eğilimlidir (1, 5, 37, 100). C3b ayrıca terminal kompleman kaskadını başlatan C5 konvertazı oluşturmak üzere reaksiyona girebilir (1, 61, 100). Terminal kompleman aktivasyonu, en azından bazı hastalarda ve durumlarda, MAK'ın oluşumuna ve intravasküler hemolize yol açar (1, 5, 60, 96).

Bu mekanizmalar; CA aracılı hemolizli hastalarda DAT'ın neden C3d için güçlü bir şekilde pozitif olduğunu ve çoğunlukla IgM, IgG için negatif olduğunu açıklar. Bununla birlikte primer CAD'lı hastaların %20'sine kadarında DAT, IgG için de zayıf pozitifdir. Bu durum, karışık tip OİHA'nın yanlış teşhisine yol açmamalıdır (5, 86, 101).

Hemolitik aneminin şiddetindeki karakteristik mevsimsel değişiklikler iyi belgelenmiştir. Hastaların en az üçte ikisinde hemolitik anemi alevlenmesi; ateşli enfeksiyonlar veya majör travma tarafından da tetiklenir (5, 86, 102). Bu paradoksal

alevlenmenin açıklaması, kararlı durum CAD sırasında çoğu hastanın düşük C3 ve özellikle C4 seviyeleri ile komplemandan yoksun olmasıdır. Akut faz reaksiyonları sırasında, C3 ve C4 yenilenir ve kompleman kaynaklı hemoliz artar (5, 36, 103).

2.1.5.2.1. Sekonder soğuk aglütinin sendromu

CAD ile sekonder CAS arasındaki ayırım giderek daha fazla kabul görmektedir (1, 20, 80, 95, 96). Sekonder CAS; sıklıkla diğer hastalıklara, spesifik enfeksiyonlara (*Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonu, Epstein Barr virüsü enfeksiyonu, sitomegalovirüs enfeksiyonu, coronavirüs enfeksiyonu ve diğerleri) veya kanserlere (tipik olarak agresif B hücreli lenfoma) sekonder olan CA aracılı OİHA bozukluklarının nadir görülen heterojen bir grubudur (1, 10, 80, 104).

Primer CAD'ın klonal lenfoproliferatif bir hastalık olduğu gösterildikten sonra literatürde 'primer' ve 'sekonder' terimleriyle ilgili bazı karışıklıklar olmuştur. Çoğu zaman ilerleyici olmayan ve klinik olarak malign olmayan klonal B-hücre bozukluğuna sahip olarak tanınan kronik CAD'lı hastalar, kuşkusuz geleneksel olarak primer veya idiyopatik CAD tanısı konan aynı çoğunluğu temsil eder (5, 86, 88, 105). Bu hastalarda hastalık hala primer CAD olarak adlandırılmalıdır. Sekonder kronik CAS terimi, soğuk antikor aracılı hemolitik aneminin LPL ve MZL'den farklı, açık ve iyi tanımlanmış bir malign hastalığı komplike hale getirdiği hastalar için ayrılmalıdır (5, 40, 86). Deneyimlere göre, gerçek sekonder CAS, primer CAD'dan çok daha nadirdir. CAS ile sonuçlanan kötü huylu bir hastalık için en iyi dokümantasyonun NHL'da sağlandığı görülmektedir (5, 106).

2.1.5.2.2. Paroksizmal soğuk hemoglobinüri

PCH'da otoantikor, Donath–Landsteiner antikoruna adı verilen bifazik bir IgG hemolizindir (1, 62, 100). Merkezi vücut sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda antijenine bağlanır, ancak klasik kompleman yolunun aktivasyonu, ilk adımların ötesinde, merkezi dolaşımda 37 °C'ye ısıtıldıktan sonra gerçekleşir. Terminal kompleman kaskadı aktive edilir ve hemoliz ağırlıklı olarak intravaskülerdir. Bugün, bu hastalık neredeyse sadece çocuklarda nadir, geçici, postviral bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır (1, 10, 62, 100).

2.1.5.3. Karışık tip otoimmün hemolitik anemi

Karışık tip OİHA, yüksek titre CA'larla birleştirilmiş sıcak IgG otoantikörlerinin varlığı ile tanımlanır (1, 107, 108). OİHA'nın karışık formu genellikle daha düşük Hb seviyeleri ve sıcak OİHA'dan daha kötü bir prognoz ile karakterize edilir ve sıklıkla iki veya daha fazla tedavi hattına ihtiyaç duyulur (1, 107).

2.2. Tedavi

2.2.1. Primer sıcak OİHA tedavisi

Günde 60 ila 100 mg veya 1 mg/kg dozda prednizolon, primer sıcak OİHA için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (1, 8-11). Tedavinin amacı, genellikle tedavinin ilk 3 haftasında elde edilen temel Hb düzeylerini 9 ila 10 g/dL'ye çıkarmaktır (4). 2-3 hafta sonra yanıt veren hastalarda semptomatik nüksü önlemek için genellikle birkaç ay içinde yavaşça doz azaltımına başlanmalıdır; yanıt gözlenmezse prednizolon kesilmelidir (1, 4). Steroide yanıt oranları yüksek olmasına rağmen, çoğu yetişkin remisyon sağlamak için uzun süreli steroid tedavisine ihtiyaç duyar ve %20'ye kadar 15 mg/gün'den fazla doz gerektirir (4). Klinik olarak anlamlı anemi nüksetmeden 3 ila 6 ay sonra günde 7.5 ila 10 mg'a düşürülebilirse, daha hızlı ilaç kesilmesi düşünülebilir. Hastaların yaklaşık %80'i bu rejime yanıt verir. Ancak, sadece hastaların %30 ila %40'ında 1 yıl sonra kalıcı bir remisyon görülür (1, 11-13). Sıcak OİHA'da steroid etkinliğinin mekanizması sadece antikör üretimindeki azalmadan kaynaklanmaz, aynı zamanda doku makrofaj fagositozu üzerindeki baskılayıcı etkileri ve otoantikör RBC afinitesi üzerindeki doğrudan etkisi ile de ilgili olabilir (4, 53).

Birinci basamak tedaviye RTX'in eklenmesi iki prospektif randomize çalışmada incelenmiştir. Birgens ve ark.'nın (12) 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada sıcak tip OİHA'da RTX ve prednizolon birlikte kullanımının yanıt oranı ve yanıt süresini arttırdığı gözlemlenmiştir. Michel ve ark.'nın (13) 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada prednizolon ile kombine RTX kullanımının sıcak tip OİHA'da etkili olabileceği gözlemlenmiştir. RTX OİHA'da özel olarak lisanslı olmamasına rağmen Birinci Uluslararası Konsensus Grubu ciddi hastalığı olanlarda (Örn. Hb<8 gr/dL),

atipik OİHA'larda (IgA aracılı, karışık tip, DAT negatif vakalar), Evans sendromunda başlangıç tedavisi olarak RTX'in eklenmesinin düşünülmesini önermiştir (1, 10).

Birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan hastalarda yeniden inceleme gerekir. Odaklanması gereken nokta göz ardı edilmiş olabilen sekonder sebeplerdir. Steroidlere yanıt vermeyen, uzun süreli yüksek dozlar gerektiren veya kabul edilemez yan etkileri olan hastalar için ikinci basamak tedavi gereklidir. Günümüzde ikinci basamak tedavide önerilen ilaç ilk basamak tedaviye eklenmediyse RTX'dir (1, 10, 14, 15, 20). Bunlara 3-6 haftada yanıt oranı %70-80 olarak rapor edilmiştir. Fakat %30 hastada 3 yıl içerisinde relaps gelişmiştir (1, 13, 15). Önerilen doz 375 mg/m²/hafta 4 siklus şeklinde veya 2 hafta aralıklı 2 siklus şeklinde sabit 100mg uygulanmasıdır (1, 13, 15). 4 hafta boyunca haftalık olarak uygulanan 100 mg'lık sabit düşük doz eşit derecede etkili görünmektedir, ancak karşılaştırmalı klinik deneyler henüz rapor edilmemiştir (1, 109).

Şu anda RTX tedavisine yanıt vermeyen veya RTX tedavisi sonrası nüks olan hastalara splenektomi önerilmektedir (1, 9, 10, 14). Hastaların yaklaşık %70'inde yanıt ve %40'ında tam remisyon görülmektedir, ancak uzun süreli remisyon oranı bilinmemektedir. Splenektominin dezavantajları, ciddi enfeksiyon riski ve artmış tromboz riskidir (1, 9, 10, 110, 111). Ciddi enfeksiyon riski özellikle ilk bir yıl yüksektir (10). Bu yüksek risk antibiyotik profilaksisi ve aşılarla azaltılabilir (10). Hastalar ayrıca enfeksiyonun hızlı tedavisi ve hayvan, kene veya sivrisinek ısırıklarından kaçınma konusunda da eğitilmelidir (10). Aşılar splenektomiden 2 hafta önce tamamlanmalı ve bu nedenle 6 hafta önce başlatılmalıdır (10). Splenektomi öncesi aşılar programı için güncel ulusal kılavuzlara başvurulmalıdır. Güncel Birleşik Krallık kılavuzları yetişkinlerin haemophilus influenzae tip b; neisseria meningitidis tip b, c; pnömokok polisakkarit aşısı (PPV); ardından 1 ay sonra neisseria meningitidis ACWY ve ikinci neisseria meningitidis tip b dozunu almasını önermektedir (10). Enfeksiyöz komplikasyon riski aşılarla azaltılabilir de, splenektomi OİHA'lı hastaların dörtte birine kadarında trombotik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (4, 107). Hastalarda uzun süreli postoperatif

proflaksi düşünölmelidir (10). Splenektomiden sonra devam eden kompanse intravasköler veya ekstrasvasköler hemoliz nadir değildir (4, 35).

Üçüncü basamak veya sonraki tedavi için diğer seçenekler AZA, siklofosfamid, siklosporin, MMF ve bortezomib, danazol'dur (1, 9, 10). Bu tedavilerle remisyon görölmüş ancak raporlanan yanıt oranları küçük retrospektif verilere ve birleştirilmiş vaka raporlarına dayanmaktadır (1, 9, 50). Bu tarz analizlere şüphayle yaklaşılması gerekir. Seçimde veya yayında taraflı yaklaşım, düzgün tanımlanmamış veya heterojen yanıt kriterleri nedeniyle şüphayle yorumlanmalıdır. Başlangıçta steroidlere yanıt veren hastalarda; uzun süreli, düşük doz prednizolon (günde ≤ 10 mg) uygun bir yaklaşım olabilir (1, 10).

AZA: Günlük dozu 2-2.5 mg/kg'dır. Bildirilen yanıt oranları tüm OİHA'lar içinde %71, sıcak tip OİHA'lar içinde %60 ve %56 olmuştur. Tiyopurin metiltransferaz (TPMT) eksikliği miyelotoksisite riskini artırır ve tedaviye başlamadan önce dışlanmalıdır. Test mevcut değilse, tedaviye günde 50 mg ile başlanmalı ve daha sonra nötropeni yokluğunda kademeli olarak 150 mg'a yükseltilmelidir (10).

Siklofosfamid: Günlük oral dozu 50-100 mg veya 1-2 mg/kg'dır (10). Barcelini ve ark.'nın (107) 2014 yılında retrospektif yaptığı bir çalışmada, 40 hastaya ikinci basamak tedavide siklofosfamid uygulandığı %72'lik bir yanıt oranı olduğu bildirilmiştir. Ancak steroid bağımsızlığına ulaşılıp ulaşılmadığı belirtilmemiştir (107). Roumier ve ark.'nın (50) 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, 4/7 hasta yanıt vermiş ancak hiçbir hastada steroid bağımsız sürekli yanıt elde edilememiştir. Thabet ve ark.'nın (112) 2014 yılında steroide dirençli 17 hastada yaptığı prospektif bir çalışmada 4 ay boyunca intravenöz (İV) ayda 1 g siklofosfamid uygulanan tüm hastalardan yanıt alınmıştır. Yanıt alınan hastalara daha önce oral siklofosfamid uygulanıp yanıt alınamayan hastalarda dahildir (112). Moyo ve ark.'nın (113) 2002 yılında yapmış oldukları prospektif bir çalışmada şiddetli refrakter OİHA'sı olan 9 hastaya 4 gün süreyle İV 50 mg/kg siklofosfamid uygulanmış ve hastalarda kalıcı remisyon gözlemlenmiştir. Prospektif yapılan iki çalışmada da İV siklofosfamid ile başarı bildirilmiştir. Önemli yan etkiler miyelosupresyon, enfeksiyonlar, ürotoksisite, sekonder malignite ve infertilitedir (10, 112).

Siklosporin: Tipik başlangıç oral dozu günde iki kez 2.5 mg/kg'dır ve bildirilen yanıt oranı tüm OİHA'lar içerisinde %58 olarak saptanmıştır (10).

MMF: Tipik doz günde iki kez 500 mg'dır, günde iki kez 1 g'a kadar titre edilir. Küçük vaka serilerinde bildirilen yanıt oranları %100 (tüm OİHA'lar içerisinde), %25 (sıcak tip OİHA'da), %67 (karışık tip ve soğuk tip OİHA'da) olmuştur (10).

Bortezomib: Proteazom inhibitörüdür. Antikor üreten hücelere doğrudan toksisite dahil, pleiotropik immünomodülatör etkiler gösterir (114). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda bortezomibe yanıt gösterilmiştir (114, 115). Ratnasingam ve ark.'larının (114) 2016 yılında dirençli OİHA'lı hastalarda yaptığı bir çalışmada sıcak OİHA'lı dört yetişkinden üçü, 1. kürde 1, 4, 8 ve 11. günlerde (sonraki kürlerde ise haftalık olarak) 1.3 mg/m² bortezomib 1-3 kür (21 günlük periyodlarla) uygulanmasına yanıt verdiği bildirilmiştir. Çalışmanın sınırlaması; tüm hastaların daha önce RTX almış olması ve aynı zamanda immünosupresyon almış olmasıdır. Fadlallah ve ark.'nın (115) 2019 yılında küçük bir seride yapmış olduğu çalışmada; çoklu tedaviye dirençli sıcak tip OİHA'lı hastalara kombinasyon halinde bortezomib, deksametazon uygulanması umut verici etkinlik göstermiştir. Yaygın yan etkiler arasında nöropati, nötropeni, trombositopeni, diyare, yorgunluk ve döküntü bulunmaktadır (10).

Düşük doz prednizolon: Daha önce steroid tedavisine yanıt verdiği bilinen hastalarda alternatif immünomodülatör tedavi başlarken aynı zamanda düşük doz prednizolon verilmesi nispeten hızlı etkisinden dolayı kurtarıcı olacaktır. Ancak genel amaç, uzun vadeli toksisiteler nedeniyle steroidi kesmektir. Prednizolon ≤ 10 mg günlük dozları, steroid koruyucu immünosupresyonla birlikte veya bunlar olmadan, OİHA'yı etkili bir şekilde kontrol edebilir ve dirençli vakalarda uygun uzun süreli tedavi olabilir (10).

Danazol: Zayıflatılmış oral androjen danazol (örn. 200 mg günde 3 kez) steroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir, ancak refrakter vakalarda daha az yararlı gibi görünmektedir ve yakın zamanda yayınlanmış bir seri yoktur (10, 49, 116-118). Bu dozda kadınlarda androjenik etkiler olması, erkeklerde bilinen prostat adenomu veya karsinomu kullanımını sınırlamaktadır. Uzun vadede, karaciğer toksisitesi de bir problem olabilir (10).

Acil durumlar için, yüksek doz İV prednizolon, İVİG, kompleman C1 inhibisyonu, plazma değişimi, splenektomi ve parsiyel splenik embolizasyon denenmiş ve bazı tekli vakalarda, retrospektif serilerde başarı yakalanmıştır (1, 9, 10, 119, 120). Yüksek doz siklofosfamid, alemtuzumab, ofatumumab ve hatta otolog veya allojenik KİT son çare olarak kullanılmıştır (1, 8, 10, 16, 121). Bu tedavilerin kullanımını destekleyen kanıtlar sınırlıdır ve ciddi yan etkiler açısından önemli bir risk taşırlar. Kullanımları, son derece uzmanlaşmış merkezlerde ve yalnızca refrakter hastalığın kanıtlanmış olduğu seçilmiş hastalarla sınırlandırılmalıdır (1, 10).

OİHA'da birkaç hedef tedavi şu anda klinik kullanımda veya geliştirilme aşamasındadır. OİHA'daki immün aracılı patojenik mekanizmalar farklıdır ve hastalığın çeşitli evrelerinde çeşitli derecelerde farklı etki gösterebilir. Bu nedenle gelecekteki zorluk; mevcut veya geliştirilmekte olan çeşitli ilaçların seçimi ve uygulama zamanlaması olacaktır (122).

Tedavide klinik zorluklar; RTX sonrası nüks etmiş olup splenektomiye uygun olmayan veya splenektomiye reddeden sıcak tip OİHA'lı hastalar, soğuk tip OİHA hastalarda RTX monoterapisi sonrası nüks etmiş olup RTX-kombine kemoterapi için uygun olmayan hastalardır. Bu ortamda, tedavi seçimi ideal olarak hastalıkla ilgili risk faktörleri ve/veya ilişkili koşullar ve ayrıca hastanın genel komorbiditeleri tarafından yönlendirilecektir. Monoklonal antikorlar arasında ofatumumab (anti-CD20), alemtuzumab (anti-CD52) ve daratumumab (anti-CD38), başta sekonder OİHA'lar olmak üzere vaka raporlarında umut verici sonuçlar göstermiştir. Benzer şekilde; oral olarak uygulanan B-hücresi reseptör inhibitörleri ibrutinib ve venetoklaks sekonder OİHA'larda etkili görünmektedir. Diğer bir B-hücresi reseptörü hedef tedavisi, hem sıcak tip OİHA hem de soğuk tip OİHA'da çok umut verici sonuçlarla araştırılmakta olan fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) inhibitörü parsaclisib'dir. Subkutan düşük doz interlökin-2 (IL-2) ve sirolimus (serin treonin kinaz mTOR inhibitörü) hücrel bağışıklığa ve sitokinlere yöneliktir. Dalak tirozin kinazını (Syk) inhibe ederek IgG tarafından yönlendirilen ekstravasküler hemolizi hedeflemek (örneğin fostamatnib) de sıcak tip OİHA'da çekici bir yaklaşımdır. Son olarak, neonatal fragman reseptörünün (FcRn) inhibisyonu yeni ve ilginç bir yaklaşımdır: Bu ilaçlar, patojenik otoantikolar dahil olmak üzere dolaşımdaki

IgG'nin katabolizmadan korunmasını önler ve böylece IgG immün kompleksleri tarafından başlatılan doğuştan gelen ve adaptif tepkileri düzenler (122).

Bu yeni ilaçlarla birkaç denemenin devam ettiğini veya planlandığını belirtmekte fayda var. Anlamlı son noktalara ulaşmak için, önceki tedavilerin sayısını ve ilgili komplikasyonları, ilişkili koşulları, intrensek OİHA risk faktörlerini ve immünolojik düzensizliğin tipi ve derecesini dikkate alarak hastaları uygun şekilde seçmek esas olacaktır. Tablo 2’de OİHA’da hedef tedaviler gösterilmiştir (122).

Tablo 2. OİHA 'da hedef tedaviler

Tedavi	Mekanizma	Tanı	Veriliş Yolu	Etki
B Hüresine Yönelik Monoklonal Antikorlar				
Daratumumab	Anti-CD38	Sekonder OİHA	IV	Vaka raporları
Alemtuzumab	Anti-CD52	Sekonder OİHA	SC	Vaka raporları
R-Fludarabine	Anti-CD20+	Soğuk OİHA	IV	%76
	Purin Analog			
R-CTX-Dex	Anti-CD20+ alkilatör	Sıcak OİHA	IV	%97
R-Bendamustine	Anti-CD20+ alkilatör	Soğuk OİHA	IV	%71
Ofatumumab	Anti-CD20	Sekonder OİHA	IV	Vaka raporları
RTX	Anti-CD20	Sıcak OİHA	IV	%70-80 /
		Soğuk OİHA		%50-60
RTX	Anti-CD20	Sıcak OİHA	SC	%100
		Soğuk OİHA		
B Hüresi Reseptör İnhibitörleri				
Venetoklaks	Bcl2	Sekonder OİHA	Oral	Vaka raporları
Parsaclisib	PI3KI	Primer OİHA	Oral	Mevcut değil
		Soğuk OİHA		
İbrutinib	BITKI	Sekonder OİHA	Oral	Vaka raporları
IgG Aracılı Fagositoz İnhibitörleri				
Fostamatini	Syki	Sıcak OİHA	Oral	%44
SYNT001	FcRn MoAb	Sıcak OİHA	IV	Mevcut değil
M281	FcRn MoAb	Sıcak OİHA	IV	Mevcut değil
Kompleman İnhibitörleri				
Ecilizumab	C5i	Soğuk OİHA	IV	Vaka raporları
		Mikst OİHA		
Sutimlimab	Anti-C1s MoAb	Soğuk OİHA	IV	%50
APL-2	C3 / C3bi	Soğuk OİHA	SC	%50 / %40
		Sıcak OİHA		
T hüresine yönelik Tedaviler				
Soluble IL-2	T-reg stimulation	Sıcak OİHA	SC	Mevcut değil
Sirolimus	mTORi	Evans	Oral	%80
		Sendromu		
		Sekonder OİHA		
MMF	Purin sentaz İnhibitör	Soğuk OİHA	Oral	%81-100
		Sıcak OİHA		
		Sekonder OİHA		
		EvansSendromu		
Proteazom İnhibitörleri				
Bortezomib	Proteazom inhibitör	Soğuk OİHA	Oral	%31,6
Bortezomib	Proteazom inhibitör	Soğuk OİHA	IV	Vaka raporları
		Sekonder OİHA		

Bcl2: B hücreli lenfoma 2 adlı apoptoz düzenleyici gen, BTKI: Bruton tirozin kinaz inhibitörü, C: Kompleman, FcRn: Neonatal Fc reseptör, IL-2: İnterlökin-2, İV: İntravenöz, MMF: Mikofenalat mofetil, MoAb: Monoklonal antikor, mTORi: Rapamisin inhibitörünün memeli hedefi, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, PI3KI: Fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz delta tip inhibitör, RTX: Ritüksimab, R-bendamustine: Ritüksimab+Bendamustine, R-CTX-Dex: Ritüksimab+ Siklofosamid + deksametazon, R-Fludarabine: Ritüksimab+Fludarabine, SC: Subkutan, Syki: Dalak tirozin kinaz inhibitörü, T-reg: Düzenleyici T lenfosit

2.2.2. Sekonder tip OİHA tedavisi

Bazı istisnalar dışında ilk basamak tedavi primer ile aynıdır (1, 10). Eğer altta yatan hastalığın spesifik tedavisi varsa veya OİHA ilk basamak tedaviye dirençliyse altta yatan hastalığın tedavisi verilmelidir (1, 10, 20).

2.2.3. Soğuk tip OİHA tedavisi

Soğuk OİHA tedavisinde steroidler kullanılmamalıdır. Çünkü yanıt oranları düşüktür ve yanıt veren hastalar, remisyonu sürdürmek için genellikle kabul edilemez derecede yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar (1, 9, 18, 61). Ne yazık ki bu inefektif tedavi çok fazla ülkede hala yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 17, 18). Hafif anemi veya kompanse hemolizi olan hastalar; dolaşım semptomları, yorgunluk yoksa veya tolere edilebilirse tedavi olmaksızın izlenmelidir (1, 9, 10, 61, 80). Non-farmakolojik tedavi bu grupta önerilen tedavidir. Hemolizi sınırlayan termal koruma ve iskemik semptomlardan kaçınma önerilir (1, 9, 17). Patojenik B hücresi klonuna yönelik tedaviler arasında, RTX monoterapisi (1 hafta aralıklarla 375 mg/m² 4 kür) CAD için en sık kullanılan birinci basamak tedavi haline gelmiştir (1, 15, 18, 19). Prospektif ve retrospektif çalışmalar, çok azı tamamlanmış olmakla birlikte %45-60 yanıt oranı raporlanmıştır (1, 18, 19, 123, 124). Schöllkopf ve ark.'nın (123) 2006 yılında 20 hastayla yaptığı çalışmada genel yanıt oranının %45 olduğu ve RTX'in etkili olduğu gösterilmiştir. Jia ve ark.'nın (124) 2020 yılında yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada en az 1 ay RTX verilen hastalarda %81 yanıt oranı gözlenmiştir. Berentsen ve ark.'nın (19) 2004 yılında yaptığı bir çalışmada RTX'in etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. Yanıtı olan hastaların çoğunluğu 12 ila 15 ay içerisinde relaps göstermiştir. Ama tekrarlayan RTX ile tedavide remisyonu sağlama ihtimalinin mevcut olduğu gözlenmiştir (1, 18, 19). CAD'da sabit 100mg düşük doz RTX tedavisinin etkinliği yoktur (1, 109). Tedaviye Fludarabin eklenmesi genel olarak çok daha yüksek verim ve tam yanıt oranları sağlamıştır. Ama daha akut ve geç başlangıçlı toksik etkileri mevcuttur (1, 18, 125).

RTX, bendamustin (RB) tedavisi prospektif bir çalışmada denenmiştir. Genel yanıt ve tam yanıt oranları sırasıyla %71 ve %40 olarak sonuçlanmış, göreceyle uzun süreli takipte yanıt oranları %78 ve %53'e çıktığı bildirilmiştir (1, 18, 126). Yanıt

kadar geçen medyan süre 1,9 ay (aralığın üst sınırı 12 ay) en iyi yanıt verilen süre 30 aya kadar çıkmıştır. Yanıtların zamanla derinleşmesi ve çok geç yanıtların ortaya çıkması muhtemelen uzun ömürlü plazma hücreleriyle ilgilidir (1, 18, 64, 127, 128). Tahmini medyan yanıt süresi 88 aydan fazla olduğu saptanmıştır. Hastaların %33'ünde geçici grade 3 veya 4 nötrojeni (nötrofil sayısı: $<0.5 \times 10^9/L$) gözlenmiş, ancak nötrojeni olsun veya olmasın sadece %11'inde enfeksiyon saptanmıştır (1, 126). Geç gelişen kanser sıklığında artış gözlemlenmemiştir (1, 18).

Rossi ve ark.'nın (129) 2018 yılında yapmış olduğu küçük prospektif bir çalışmada monoterapi tek siklus bortezomib uygulanmasıyla, katılımcıların %32'sinde yanıtlar gözlenmiştir (1, 129). Teorik olarak, bu oran tedavi süresinin uzatılması veya bortezomib bazlı kombinasyon tedavisinin kullanılmasıyla artırılabilir (1).

Jalink ve ark.'nın (130) 2021 yılında yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada bruton tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib ile tedavi sonucunda 10 çalışma katılımcısının tümünde yanıt gözlenmiştir. Bu bulgunun geniş veya prospektif bir çalışmada doğrulanması gerekecektir.

Kompleman inhibisyonu umut verici yeni bir terapötik yaklaşımdır ancak kompleman aracılı olmayan dolaşım semptomlarını hafifletmesi beklenemez (1, 37, 61, 96, 100). Röth ve ark.'nın (131) 2021 yılında kompleman protein C1'lere karşı monoklonal antikor olan sutimlimab ile yapılan bir tedavi çalışmasında, hastalarda hemolizde hızlı bir yanıt alınmış ve ilaç güvenli bulunmuştur. Sutimlimab yakın gelecekte muhtemelen daha ulaşılabilir olacaktır. C3'ü inhibe eden pegile bir peptit olan pegcetacoplan ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Diğer B hücre kaynaklı terapilerin aksine bunlar kısa aralıklarla verilir (1, 61, 100). Bu yaklaşım B hücre kaynaklı terapilerin başarısız olduğu veya kontrendike olduğu hastalarda terapötik seçenek sağlayacaktır. Ciddi anemisi olan ve akut krizleri olan hastalarda yanıt oluşturmalarının daha kısa süreceği düşünülmektedir (1).

2.2.4. Diğer OİHA tiplerinin tedavisi

Sekonder CAS'da yerleşik tek tedavi; mümkün olduğunda altta yatan hastalığın tedavisidir. Enfeksiyonla ilişkili CAS enfeksiyon ortadan kaldırılınca düzelse de

birkaç hafta sonra anemi derin olabilir ve tedavi büyük ölçüde etkisizdir (1, 80). Tek vakalarda kompleman inhibisyonuna bir yanıt tarif edilmiştir (1, 36, 96), ancak sistematik bir çalışma bildirilmemiştir.

Çocukluk çağı PCH'sı kendiliğinden geçer, ancak anemi şiddetli olabilir ve bazen yaşamı tehdit edebilir (1, 10, 62). Hastalığın postviral formuna sahip bir çocukta kompleman C5 inhibitörü eculizumabın tek bir dozundan sonra yakın zamanda ani iyileşme bildirilmiştir (1, 62). Karışık tip OİHA genellikle şiddetli bir başlangıç ve tekrarlayan veya refrakter bir seyir ile karakterizedir. Steroidler yüksek dozlarda verilmeli ve RTX erken düşünülmelidir. CA semptomları belirgin ise tedavilerin CAD'a yönelik olması tavsiye edilir. Splenektomi önerilmemektedir (1, 10, 107).

İlaça bağlı hemolitik anemisi olan hastalarda şüphelenilen ilaç kesilir (1, 20, 72, 73). İlaçtan bağımsız alt tipte, neden olan ilaç durdurulduktan sonra iyileşme haftalarca gecikebilir. Steroid eklemenin faydası kanıtlanmamıştır ancak bu yaklaşım sıklıkla uygulanmaktadır (1, 20, 72).

2.2.5. Destekleyici tedaviler

2.2.5.1. Transfüzyon

OİHA tanılı hastalarda ilk belirlenmesi gereken transfüzyon ihtiyacıdır (4). Sıcak OİHA'lı hastalarda transfüzyon özel önlemler gerektirir (1, 9, 10, 132). Sıcak OİHA'daki otoantikörler genellikle donör RBC'lerinde panaglutinasyona neden olduğundan, gerçek çapraz eşleştirme genellikle mümkün değildir. Bununla birlikte, acil durumlarda transfüzyon genellikle ABO ve Rh-D uyumlu kan ile güvenli bir şekilde uygulanabilir (4, 7). Genellikle IgM aracılı sıcak OİHA gibi güçlü kompleman aracılı intravasküler hemoliz vakalarında ortaya çıkan fulminan hemolitik kriz, önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir (4, 26). Hastalığın erken evresinde retikülositopeni yaygındır ve eritrosit iyileşmesini köreltebilir. Bu nedenle özellikle şiddetli anemi, hipoksi veya hemodinamik bozulma durumunda transfüzyon ertelenmemelidir (4, 133). Akut transfüzyon reaksiyonunun oluşmamasını sağlamak için ilk yavaş infüzyon önerilir. Transfüze edilen kanın çoğu

panreaktif otoantikolar nedeniyle hemolize olabilsede, oksijen taşıma kapasitesindeki geçici artış önemli olabilir (4, 7, 35).

Sıcak OİHA'lı bir hastada transfüzyona yaklaşım şunları içerir (4, 7):

- ✓ En iyi eşleşen veya en az uyumsuz kan transfüzyonu yapılmalıdır.
 - Sıcak otoantikoların panaglutinasyon özellikleri nedeniyle tam çapraz eşleştirme çoğu zaman mümkün değildir.
 - ABO ve Rh-D uyumlu üniteler, önceden gebelik ve transfüzyonu olmayan kadınlar veya transfüzyon öyküsü olmayan erkekler gibi mevcut alloantikolara sahip olma olasılığı düşük olanların tercih edilmelidir.
 - Acil olmayan veya yüksek alloimmünizasyon riskinden şüphelenilen durumlarda ek Rh alt grupları (C, c, E, e, Kell, Kidd, S, s) için genişletilmiş fenotip eşleşmesi yapılmalıdır.
- ✓ Akut transfüzyon reaksiyonlarını izlemek için kan infüzyonunu test edilmelidir.
 - 20 ila 30 mL kanın ilk infüzyonu
 - 20 ila 30 dakika gözlemleyin.
 - Reaksiyon yoksa planlı transfüzyona devam edilmelidir.

CAD olan hastalarda alınacak önlemler farklıdır. 37 °C'de çapraz eşleştirme ile uyumlu eritrositler bulmak genellikle mümkündür ancak transfüzyon sırasında in vivo soğutma, hastanın ve donör eritrositlerinin aglutinasyonuna ve hemolizine neden olabilir. Hasta ve infüzyon için seçilen ekstremitelere sıcak tutulmalıdır ve çoğu yazar infüzyon sırasında kan ısıtıcısı kullanılmasını önermektedir (1, 9, 10, 17).

2.2.5.2. Tromboza karşı profilaksi

OİHA'lı hastalarda profilaktik antikoagülasyonun rolü belirlenmemiştir. Akut alevlenmeleri olan hastalarda, belirgin hemolizi olan hastanede yatan hastalarda ve splenektomi geçirmiş veya ek risk faktörleri olan hastalarda profilaktik dozlarda düşük moleküler ağırlıklı heparin veya doğrudan oral antikoagülan uygulanmasını önerilir (1, 8-10, 17).

2.2.5.3. Diğer destekleyici tedaviler

Eritropoetin ve analoglarının kullanılması hem sıcak hem soğuk OİHA'da Hb düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir ve destekleyici bir strateji olarak kullanılabilir (1, 134, 135). Plazma değişimi (kompleman takviyesinden kaçınmak için plazma yerine albümin kullanımı ile) hem sıcak hem de soğuk OİHA vakalarında başarılı olmuştur, ancak sistematik çalışmalar rapor edilmemiştir (1, 9, 136). Kritik durumlarda plazma değişimi düşünülebilir, ancak etkisi kısa sürelidir ve eş zamanlı olarak spesifik tedavi başlatılmalıdır.

2.3. Prognoz

OİHA mortalite oranı tahmini %11 civarında olan nadir görülen bir hastalıktır. Bebeklik ve çocukluk döneminde çok daha nadir görülür. Çocuklarda ölüm oranı daha düşüktür (%4), ancak hemolitik anemi immün trombositopeni ile ilişkiliyse (Evans sendromu) %10'a yükselir(22).

Prognoz, altta yatan hastalıkların ve komorbiditelerin varlığı/yokluğu ve esas olarak otoantikorun özelliklerine bağlı olan hemoliz hızı ve türü, tedavi yan etkilerine bağlı olarak değişir. Özellikle IgM sıcak antikor aracılı OİHA, diğer OİHA türlerine sahip hastalardan daha şiddetli hemoliz ve daha fazla mortaliteye (%22'ye kadar) sahiptir. Uzun süre yüksek miktarda steroid kullanımı, splenektomi nedeniyle oluşan yan etkiler önemli morbiditeye sebep olabilir. Çocuklarda ve yetişkinlerde splenektomi sonrası benzer enfeksiyon oranları bildirilmesine rağmen, çocuklarda daha mortal seyretmektedir (22, 137).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümünde Ocak 2005-Aralık 2021 tarihleri arasında otoimmün hemolitik anemi tanısı alan steroid dirençli hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hasta verilerine Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi elektronik kayıt sistemi ve hasta dosyaları aracılığı ile ulaşım sağlanmıştır. 120 OİHA tanılı hasta taranmış ve bu hastalardan steroid dirençli olan 37 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların laboratuvar sonuçları, patoloji raporları, anamnez ve epikrizleri, tıbbi görüntülemeleri, ilaç raporları ve reçeteleri değerlendirilmiştir.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- Tanı konulduğunda 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- Tanısını merkezimizde almış olup, tedavisi tarafımızca düzenlenmiş vakalar
- DAT pozitifliği mevcut olup OİHA tanısı kesinleşmiş hastalar
- Başlangıçta steroid dirençli olup ikinci basamak tedavi ihtiyacı olan hastalar
- Başlangıçta steroid yanıt vermiş ancak nüks gelişen ve nüksde steroid yanıt vermeyip ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyan hastalar

3.3. Dışlama Kriterleri

- Tanı konulduğunda 18 yaşından küçük olma
- Verilerine ulaşılamayan hastalar
- Takibi düzensiz olan hastalar
- Dış merkezde tanı almış olup tedavisi dış merkezde başlanılmış sonraki takiplerinde tarafımıza başvurmuş olan hastalar
- Bilinen sekonder nedene bağlı steroid dirençli OİHA gelişen hastalar

3.4. Çalışma Protokolü

120 OİHA tanılı hasta incelenmiş olup 37 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

- Hastaların cinsiyeti, tanı aldığındaki yaşı, şu anki yaşı kaydedilmiştir.
- Hastaların komorbiditeleri kaydedilmiştir.
- Hastaların DAT sonuçları (IgG, kompleman) ayrı ayrı değerlendirilip pozitifliği kaydedilmiştir.
- Hastaların tanı anındaki Hb, ortalma eritrosit hacmi (MCV), lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit (PLT) sayısı, indirekt bilirubin, total bilirubin, LDH, haptoglobulin, mutlak retikülosit sayısı, retikülosit yüzdesi, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği kaydedilmiştir. Haptoglobulin sonuçları düşük ve normal olarak sınıflandırılmıştır.
- Hastaların tedavi öncesi HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgG, Anti-HCV sonuçları değerlendirilmiş olup reaktivasyon riski yüksek ve orta olan hastalara profilaktik amaçlı antiretroviral tedavi başlanmıştır.
- İncelemeler sonucunda sekonder neden saptanıp saptanamadığı, sekonder neden mevcut ise OİHA saptanmasından sekonder tanının konulmasına kadar geçen süre kaydedilmiştir.
- Terminoloji:
 - Tam yanıt: Hb değeri ≥ 12 g/dl ve tüm hemoliz belirteçlerinin negatifleşmesi olarak tanımlanmıştır.
 - Kısmi yanıt: Hb değeri ≥ 10 g/dl veya başlangıca göre Hb değerinde transfüzyon ihtiyacı olmadan ≥ 2 g/dl artış olarak tanımlanmıştır.
 - Nüks hastalık: Tam yanıt veya kısmi yanıtta sonra Hb değerinin < 10 g/dl veya Hb değerinde ≥ 2 g/dl azalma olması olarak tanımlanmıştır.
 - Refrakter hastalık: Sıcak OİHA'da splenektomi ve/veya en az bir immünosupresan içeren; en az 3 basamak tedaviye yanıt vermeme durumu olarak tanımlanmıştır.
 - Yanıtlı hasta: Tedavi sonrasında kısmi yanıt veya tam yanıt gelişen hasta olarak tanımlanmıştır.
 - Yanıtsız hasta: Tedaviye en azından kısmi yanıt vermeyen hasta olarak tanımlanmıştır.

- Nüksetme zamanı: Yanıt elde edildikten sonra nükse kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.
- Steroide direnç: En az 1 mg/kg prednizolonla 3 hafta içinde yanıt alınamaması olarak tanımlanmıştır.
- Tüm hastalar ilk basamak tedavide steroid almış olup steroid alma süreleri ve başlangıç steroid tedavisine verilen yanıt kaydedilmiştir.
- Steroide dirençli hastalara ikinci basamak tedavi verilmiştir. Hastaların tanıdan ikinci basamak tedavi verilmesine kadar geçen süre ve tedaviye verdikleri cevap kaydedilmiştir. İkinci basamak tedaviye yanıtı olmayanlara üçüncü basamak tedavi verilmişse; ikinci basamak tedaviden üçüncü basamak tedaviye kadar geçen süre ve tedaviye yanıt kaydedilmiştir.
- Nüks gelişen hastaların birinci, ikinci, çoklu nüksleri ayrı ayrı incelenmiş olup bu nükslerde verilen tedaviler, bu tedavilere yanıt, nüksetme zamanı, nüksler arasında geçen süre kaydedilmiştir.
- Hastalara splenektomi uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa zamanı, komplikasyon gelişme durumu, gelişen komplikasyon, operasyondan komplikasyona kadar geçen süre kaydedilmiştir.
- Splenektomi sonrası hastalara genel cerrahi bölümü tarafından antiagregan ve/veya antikoagülan uygulanıp uygulanmadığı; hastaların ameliyat sonrası takip notlarına ulaşamadığından değerlendirilememiştir.
- Tüm hastalar elektif splenektomiden 2 hafta önce, acil splenektomiden en az 2 hafta sonra haemophilus influenzae, neisseria meningitidis, streptococcus pneumoniae enfeksiyonlarına karşı aşılanmıştır.
- Hastaların splenektomi dışındaki tedaviler neticesinde meydana gelen komplikasyonları, verilen tedaviden komplikasyona kadar geçen süre kaydedilmiştir.
- Hastaların batin görüntülemeleri (BT, ultrason) incelenerek; sonuçlar LPH ile uyumlu değil, LPH açısından şüpheli bulgular olarak kaydedilmiştir.
- Hastaların splenektomi materyalleri ve kemik iliği biyopsileri hastanemiz patoloji bölümünde, uzman hematopatologlar tarafından incelenmiş olup sonuçlar kaydedilmiştir. Dış merkezde değerlendirilmiş olan patoloji sonuçları çalışmaya alınmamıştır.

- Hastaların tanıdan son başvuruya kadar olan takip süresi kaydedilmiştir.
- Takip süresince eritrosit transfüzyon ihtiyacı nedeniyle yapılan replasmanlar kaydedilmiştir.

3.5. İstatiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS 20.0 programında analiz edildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson, Yates ve Fisher Ki-Kare testleri ile test edildi. Normal dağılış göstermeyen iki bağımsız gruplar Mann-Whitney U testi ile, ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmaları ise Kruskal-Wallis testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren iki eşli grup ortalamaları ise iki eşli grup t testi ile karşılaştırıldı. İki grup ortanca sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilip, Log-rank testi ile test edildi. Hastaların sağkalım sürelerine etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesinde ise Cox regresyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Akademik ve Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışma öncesinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15/12/2021 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/837 sayı ve OMÜ KAEK 2021/610 karar no'lu yazısı ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 37 hastanın 26'sı (%70,3) kadın, 11'i (%29,7) erkekti. Steroide dirençli OİHA ile tetkik edilen hastaların 25'i (%67,6) primer OİHA, 12'si (%32,4) sekonder OİHA tanısı aldı. Primer OİHA tanısı alan hastaların 17'si (%68) kadın, 8'i (%32) erkekti. Sekonder OİHA tanısı alan hastaların 9'u (%75) kadın, 3'ü (%25) erkekti. Cinsiyetle OİHA tipi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,959).

Hastaların ortalama yaşı 66,73±15,87 yıl (36-96) idi. Primer OİHA tanılı hastaların ortalama yaşı 68,44±16,189 yıld. Sekonder OİHA tanılı hastaların ortalama yaşı 63,17±15,231 yıld. Tanıya göre yaş dağılımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,351).

Hastaların 3'ünün (%8,11) direkt coombs IgG değeri negatifken, 34'ünün (%91,89) direkt coombs IgG değeri pozitif saptandı. Primer OİHA tanılı 25 hastanın tamamında (%100) direkt coombs IgG pozitif, sekonder OİHA tanılı 12 hastanın 9'unda (%75) direkt coombs IgG pozitif saptandı (Tablo 3). Tanı ile direkt coombs IgG sonucu arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptandı (p=0,028).

Tablo 3. Konulan tanıya göre direkt coombs IgG sonuçları

Konulan tanı	Primer OİHA	Sayı	Direkt coombs IgG		Toplam
			Negatif	Pozitif	
		Sayı	0	25	25
		%	0%	100%	100,0%
	Sekonder OİHA	Sayı	3	9	12
		%	25,0%	75,0%	100,0%
Toplam		Sayı	3	34	37
		%	8,1%	91,9%	100,0%

Hastaların 20'sinde (%54,05) direkt coombs kompleman pozitif, 17'sinde (%45,95) direkt coombs kompleman negatif saptandı. Primer OİHA tanılı 25 hastanın 11'inde (%44) direkt coombs kompleman pozitif, 14'ünde (%56) direkt coombs kompleman negatif saptandı. Sekonder OİHA tanılı 12 hastanın 9'unda (%75) direkt coombs kompleman pozitifken 3'ünde (%25) negatif saptandı. Direkt coombs IgG pozitif olan hastaların 17'sinde (%50) direkt coombs kompleman da pozitif saptandı.

Konulan tanı ile direkt coombs kompleman sonucu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,094$).

Hastaların tanı anındaki Hb, Hct, MCV, WBC, nötrofil, PLT, indirekt bilirubin, total bilirubin, LDH, mutlak retikülosit sayısı, retikülosit yüzdesi değerlerine ait; en düşük ve en yüksek değerler, aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca değerleri Tablo 4’de belirtilmiştir. 37 hastanın tümünde (%100) tanı anında haptoglobulin düşük saptandı.

Tablo 4. Tanı anındaki laboratuvar bulguları

	N	Min	Max	A.O.	Ort.	S.S.
Tanı anındaki Hb (g/dL)	37	3,6	9,9	6,63	6,1	1,575
Tanı anındaki Hct (%)	37	10,3	29,4	19,8	19,9	4,784
Tanı anındaki MCV (fL)	37	84	125	99,25	19,4	11,530
Tanı anındaki WBC (bin/uL)	37	1,47	19,6	6,78	6,1	4,255
Tanı anındaki Nötrofil (bin/uL)	37	0,7	16,3	4,52	3,8	3,225
Tanı anındaki PLT (bin/uL)	37	44	619	215,59	180	108,628
Tanı anındaki İ.Bil (mg/dL)	37	0,1	6,2	2,01	1,5	1,535
Tanı anındaki T.Bil (mg/dL)	37	0,3	6,6	2,6	2,4	1,602
Tanı anındaki LDH (U/L)	37	138	13360	1070,92	589	2118,074
Tanı anındaki mutlak retikülosit sayısı (bin/uL)	37	4	647	266,18	236	140,661
Tanı anındaki retikülosit yüzdesi (%)	37	0,13	36,2	13,55	13,0	8,223

N: Verilerine erişilebilen hasta sayısı

Min: En düşük değer

Max: En yüksek değer

A.O.: Aritmetik ortalama

Ort.:Ortanca değer

S.S.: Standart sapma

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama korpüsküler hacim, WBC: Beyaz kan hücreleri, PLT:

Platelet, İ.Bil: İndirekt bilirubin, T.Bil: Total bilirubin, LDH: Laktat dehidrogenaz

Tanı anında 37 hastanın 30’unun ANA değerine bakılmıştı. 9’unda negatif (%30), 21’inde pozitif (%70) saptanmıştı. Primer OİHA tanılı hastaların 12’sinde (%60), sekonder OİHA tanılı hastaların 9’unda (%90) pozitif saptanmıştı (Tablo 5). Konulan tanı ile ANA sonucu arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmadı ($p=0,204$). ANA pozitif olan 21 hastanın 14’ü (%667) son durumda yanıtı, 7’si (%33,3) yanıtızsıdı. ANA negatif olan 9 hastanın 8’i (%88,9) son durumda yanıtı, 1’i (%11,1) son durumda yanıtızsıdı. ANA sonucu ile hastaların son durumdaki tedaviye yanıtı

arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,374$). ANA pozitif olan 21 hastanın 13'ü (%61,9) nüksetmiş, ANA negatif olan 9 hastanın 5'i (%55,6) nüksetmişti. ANA sonucu ile nüks arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,745$). ANA pozitif olan 21 hastanın 14'ünde (%66,7) , ANA negatif olan 9 hastanın 4'ünde (%44,4) başlangıç steroid tedavisine dirençli hastalık vardı. ANA sonucu ile başlangıç steroid tedavisine dirençli hastalık arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,255$).

Tablo 5. Konulan tanı ile ANA sonucu arasındaki ilişki

Konulan tanı	Primer OİHA	Sayı	Tanı anındaki ANA		Toplam
			Negatif	Pozitif	
		8	12	20	
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	Sekonder OİHA	1	9	10	
		%	10,0%	90,0%	100,0%
Toplam		9	21	30	
		%	30,0%	70,0%	100,0%

Sekonder OİHA saptanan 12 hastanın 5'inde (%41,67) lenfoma, 7'sinde (%58,33) otoimmün hastalıklar saptandı. Lenfoma saptanan hastaların 2'si MZL, 1'i NHL, 1'i diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), 1'i B hücreli indolent lenfomaydı. Otoimmün hastalıklar olarak sınıflanan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) SLE, 1'inde (%14,2) sarkoidoz, 1'inde (%14,2) romatoid artrit (RA), 1'inde (%14,2) Sjögren hastalığı saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar altta yatan sekonder neden açısından tetkik edilmişti. OİHA tanısından sekonder nedenin tespitine kadar geçen sürenin ortanca değeri lenfomada 2 ay (1-48) iken, otoimmün hastalıklarda 30 ay (2-76) olarak saptandı. Sekonder nedenlere göre sekonder tanı konulmasına kadar geçen ortalama süre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,106$).

Steroide yanıt vermeyen hastaların ortanca tedavi süresi 4 hafta (3 - 28), steroide yanıtli hastaların ortanca tedavi süresi 12 hafta (4 - 48) idi. Steroide yanıt veren hastaların tedavi sürelerinin daha uzun olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,0005$).

Tanı anındaki laboratuvar sonuçları ile steroid sonrası laboratuvar sonuçları Tablo 6'da gösterildi. Steroid sonrası Hb ve Hct değerlerinde yükselme; indirekt bilirubin, LDH, mutlak retikülosit sayısı ve retikülosit yüzdesinde ise azalma mevcuttu. 37 hastanın tümünde (%100) tanı anında düşük olan haptoglobulin, steroid sonrası 13 hastada (%35.1) normal aralığa yükseldiği saptandı.

Tablo 6. Steroid sonrası laboratuvar sonuçlarının tanı anındaki laboratuvar sonuçları ile karşılaştırılması

Parametre	n ^a	Tanı anında	Steroid sonrası	p
		Parametre düzeyi ^b	Parametre düzeyi ^b	
Hb (g/dL)	37	6,63±1,575	9,42±2,355	0,000*
Hct (%)	37	19,84±4,78	27,36±7,502	0,000*
MCV (fL)	37	99,25±11,530	97,27±11,362	0,349
PLT (bin/uL)	37	215,59±108,628	224,08±109,274	0,536
İndirekt bilirubin (mg/dL)	37	2,01±1,5358	0,91±0,8728	0,000*
LDH (U/L)	37	589 (138-13360)	350(187-2176)	0,002*
Mutlak retikülosit sayısı (bin/uL)	37	266,18±140,661	179,01±149,641	0,000*
Retikülosit yüzdesi (%)	37	13,55±8,223	7,75±7,330	0,000*
a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir. *: %1 önem düzeyinde anlamlıdır. Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama korpüsküler hacim, PLT: Platelet, LDH: Laktat dehidrogenaz				

Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'ü (%37,84) başlangıç steroid tedavisine yanıtliydi. 23'ü (%62,16) başlangıç steroid tedavisine yanıtızsıdı. Başlangıç steroid tedavisine dirençli hastalığı olan 23 hastadan 9'una (%39,1) splenektomi, 11'ine (%47,8) RTX ve 3'üne (%13) diğere tedaviler (1 hastaya danazol; 1 hastaya İVİG, plazmaferez; 1 hastaya primer hastalığın tedavisi amacıyla RTX, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristine, prednizolon (R-CHOP) kemoterapi protokolü) uygulanmıştı (Tablo 7). Splenektomi uygulanan 9 hastadan 7'sinden (%77,8) yanıt alınmış 2'sinden (%22,2) yanıt alınamamıştı. RTX alan 11 hastanın 6'sından (%54,5) yanıt alınmış, 4'ünden (36,4) yanıt alınamamıştı, 1'i (%9,1) RTX sonrası kardiyak arrest olmuştu. Danazol verilen 1 hastadan yanıt alınamamıştı. İVİG, plazmaferez uygulanan 1 hastadan yanıt alınmıştı. Primer hastalığın tedavisi amacıyla R-CHOP uygulanan 1 hastadan yanıt alınmıştı (Tablo 8). Bu hastalarda tanıdan ikinci basamak tedaviye kadar ortalama 6,00±5,81 hafta (3-28) geçmişti.

Tablo 7. Başlangıç steroide yanıtızsızlık nedeniyle verilen ikinci basamak tedaviler

		Başlangıç steroide yanıtızsız olanlarda uygulanan ikinci basamak tedavi				Toplam	
		tedavi yok	Splenektomi	RTX	Diğer tedaviler		
Başlangıç steroide yanıtızsızlık	yok	Sayı	14	0	0	0	14
		%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	var	Sayı	0	9	11	3	23
		%	0,0%	39,1%	47,8%	13,0%	100,0%
Toplam		Sayı	14	9	11	3	37
		%	37,8%	24,3%	29,7%	8,1%	100,0%

RTX: Ritüksimab

Tablo 8. Başlangıç steroide yanıtızsızlık nedeniyle verilen ikinci basamak tedavinin sonuçları

		Başlangıç steroide yanıtızsızlık nedeniyle verilen ikinci basamak tedavi sonuçları			Toplam	
		Yanıtlı	Yanıtızsız	Değerlendirilemedi		
2. basamak tedavi	Splenektomi	Sayı	7	2	0	9
		%	77,8%	22,2%	0,0%	100,0%
	RTX	Sayı	6	4	1	11
		%	54,5%	36,4%	9,1%	100%
	Diğer	Sayı	2	1	0	3
		%	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
Toplam		Sayı	15	7	1	23
		%	65,2%	30,4%	4,4%	100,0%

Başlangıç steroide yanıtızsız hastalığı olan 23 hastanın 15'i (%65,2) ikinci basamak tedaviye yanıt vermişti. İkinci basamak tedaviye yanıt alınamayan 8 hastadan 1'i üçüncü basamak tedavi almamıştı. Bir hasta ikinci basamak tedavide verilen RTX'den 1 gün sonra exitus olması nedeniyle tedavi yanıtı değerlendirilemedi olarak kayıt altına alındı. İkinci basamak tedaviye yanıt alınamayan 8 hastadan 6'sına üçüncü basamak tedavi (2'sine siklosporin, 1'ine AZA, 3'üne splenektomi) uygulanmıştı (Tablo 9). Üçüncü basamak tedavi verilen 6 hastanın 4'ünden (%66,7)

yanıt alınmışken, 2'sinden (%33,3) yanıt alınmamıştı (Tablo 10). Üçüncü basamak tedavide yanıt alınamayan bu hastalardan biri ikinci basamak tedavi amacıyla ritüksimab uygulanıp yanıt alınamayan üçüncü basamak tedavi olarak siklosporin alan hasta, diğeri ikinci basamak tedavi amacıyla ritüksimab uygulanıp yanıt alınamayan üçüncü basamak tedavi amacıyla splenektomi uygulanan hastaydı.

Tablo 9. Başlangıç steroide yanıtızsızlık nedeniyle uygulanan ikinci basamak tedavi sonuçları ve üçüncü basamak tedavileri

		Başlangıç steroide yanıtızsızlık nedeniyle üçüncü basamak tedavi				
			Tedavi yok	İmmünesupresif tedavi	Splenektomi	Toplam
2. basamak tedavinin sonuçları	Başlangıç steroide yanıtızsızlık yok	Sayı	14	0	0	14
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	yanıtlı	Sayı	15	0	0	15
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	yanıtızsız	Sayı	1	3	3	7
		%	14,3%	42,85%	42,85%	100,0%
	Değerlendirilemedi	Sayı	1	0	0	1
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Toplam		Sayı	31	3	3	37
		%	83,8%	8,1%	8,1%	100,0%

Tablo 10. Başlangıç steroide yanıtızsızlık nedeniyle verilen üçüncü basamak tedavilerin sonuçları

		Sayı	%
3.basamak tedavinin sonuçları	Tedavi yok	Sayı	31
			83,8
	Yanıtlı	Sayı	4
			10,8
	Yanıtsız	Sayı	2
			5,4
Toplam		Sayı	37
			100,0

Otuz yedi hastanın 15'inde (%40,54) birinci nüks yokken, 22'sinde (%59,46) birinci nüks gelişmişti. Birinci nüks gelişen hastaların 14'ü başlangıçta steroide yanıt veren hastalardır. Birinci nüks gelişen hastaların 11'i (%50) primer OİHA, 11'i (%50) sekonder OİHA tanılıydı. Konulan tanı ile nüksetme durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,143). Tanıdan ilk nükse kadar sürenin ortanca değeri 11 ay (2-120) idi.

Birinci nüks görülen 22 hastanın tamamına nüks geliştiğinde metilprednizolon (MP) verilmişti. Dört hastaya (%18,1) yalnızca MP verilmiş, 3'ünden (%75) yanıt alınmış, 1'inden (%25) yanıt alınamamıştı. Yanıt alınamayan hastaya daha önce splenektomi uygulanmıştı. Sadece steroide yanıt veren 3 hasta daha önce de steroide yanıt vermiş olup ikinci basamak tedavi almamıştı. Hastalardan 4'üne (%18,1) RTX uygulanmış ve hepsinden (%100) yanıt alınmıştı. Dört hastaya (%18,1) RTX, immünsupresif tedavi kombinasyonu (1 hastaya siklosporin; 1 hastaya AZA; 1 hastaya siklosporin, AZA; 1 hastaya AZA, MMF, hidroksiklorokin) verilmişti. 1'inden (%25) yanıt alınamamış, 3'ünden (%75) yanıt alınmıştı. Yanıt alınamayan hasta RTX, siklosporin kombinasyonu uygulanan hastaydı. Bir hastaya (%4,54) sadece siklosporin verilmiş yanıt alınamamıştı. Dört hastaya (%18,1) splenektomi uygulanmış tümünden (%100) yanıt alınmıştı. Beş hastaya (%22,7) diğer tedaviler (1'ine NHL nedeniyle R-CHOP protokolü, siklosporin; 1'ine MZL lenfoma nedeniyle RB kemoterapi protokolü; 1'ine Sjögren hastalığı nedeniyle hidroksiklorokin, AZA; 1'ine SLE nedeniyle hidroksiklorokin, AZA, metotreksat; 1'ine İVİG) verilmiş olup 3'ünden (%60) yanıt alınırken 2'sinden (%40) yanıt alınamamıştı. Yanıt alınamayan hastalar NHL nedenli primer hastalığın tedavisi, siklosporin uygulanan ve SLE nedenli hidroksiklorokin, AZA, metotreksat uygulanan hastalardı (Tablo 11).

Tablo 11. Birinci nüks tedavisi ve bu tedavilerin sonuçları

		1. nüks tedavi yanıtı			Toplam	
		Nüks yok	yanıtsız	yanıtlı		
1. nüks tedavisi	tedavi yok	Sayı	15	0	0	15
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	RTX	Sayı	0	0	4	4
		%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	siklosporin	Sayı	0	1	0	1
		%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	Diğer	Sayı	0	2	3	5
		%	0,0%	40,0%	60,0%	100,0%
	RTX+immüsupresif tedavi	Sayı	0	1	3	4
		%	0,0%	25,0%	75,0%	100,0%
	splenektomi	Sayı	0	0	4	4
		%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	yalnızca MP	Sayı	0	1	3	4
		%	0,0%	25,0%	75,0%	100,0%
Toplam		Sayı	15	5	17	37
		%	40,54%	13,51%	45,9%	100,0%

RTX: Ritüksimab, MP: Metilprednizolon

Birinci nüks gelişen 22 hastadan 6'sında (%27,2) ikinci nüks gelişmişti. Çalışmaya alınan tüm hastalar arasında ikinci kez nüks edenlerin oranı %16,2'dir. Bu 6 hasta birinci nüksde verilen tedavilere yanıt veren hastalar arasındadır. Birinci nüksde yalnızca MP alan 4 hastanın 3'ünde (%75) yanıt alınmış ancak bu hastaların tümünde ikinci nüks gelişmişti. Birinci nüksde RTX verilen 4 hastanın tümü (%100) RTX'e yanıt vermiş olup ikinci kez nüks etmemişti. Birinci nüksde diğer tedavileri alan 5 hastadan (1 hastaya NHL nedeniyle R-CHOP protokolü, siklosporin; 1 hastaya MZL lenfoma nedeniyle RB protokolü; 1 hastaya Sjögren hastalığı nedeniyle hidrosiklorokin, AZA; 1 hastaya SLE nedeniyle hidrosiklorokin, AZA, metotreksat; 1 hastaya İVİG) 3'ünden (%60) yanıt alınmış olup bu 3 hastada ikinci nüks görülmemişti. Birinci nüksde RTX, immüsupresif tedavi (1 hastaya siklosporin; 1 hastaya AZA; 1 hastaya siklosporin, AZA; 1 hastaya AZA, MMF) alan 4 hastanın 3'ünden (%75) yanıt alınmış ancak bunların 2'sinde (%50) ikinci nüks gelişmişti. Birinci nüksde splenektomi yapılan 4 hastanın tümünden yanıt alınmış ancak 1'inde (%25) ikinci nüks gelişmişti (tablo 12).

Tablo 12. Birinci nüksde verilen tedaviler sonucunda ikinci nüks gerçekleşme durumu

		2. nüks		Toplam	
		Yok	Var		
1. nüks tedavisi	1. nüks yok, tedavi yok	Sayı	15	0	15
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	RTX	Sayı	4	0	4
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	Siklosporin	Sayı	1	0	1
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	Diğer	Sayı	5	0	5
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	RTX+immüsupresif tedavi	Sayı	2	2	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Splenektomi	Sayı	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Yalnızca MP	Sayı	1	3	4
		%	25,0%	75,0%	100,0%
Toplam	Sayı	31	6	37	
	%	83,8%	16,2%	100,0%	

RTX: Ritüksimab, MP: Metilprednizolon

İkinci nüks gelişen tüm hastalara MP uygulanmış olup bu 6 hastadan 1'i (%16.6) sadece MP tedavisine yanıt vermişti. Yanıt veren bu hastaya daha önce başlangıç steroide dirençli hastalığı olması nedeniyle splenektomi uygulanmış; birinci nüks nedeniyle RTX, AZA uygulanmıştı. İkinci nüks tedavisi amacıyla RTX 6 hastadan 2'sine (%33,33) uygulanmış olup tümünden (%100) yanıt alınmıştı. Altı hastanın 1'ine (%16,6) RTX, siklosporin uygulanmış olup bu hastadan (%100) yanıt alınmıştı. Altı hastanın 2'sine (%33,33) splenektomi yapılmış olup tümünden (%100) yanıt alınmıştı (Tablo 13).

Tablo 13. İkinci nöksde verilen tedaviler ve yanıtlarının değerlendirilmesi

			2. nöks yok	Yanıtlı	Toplam
2. nöks tedavisi	tedavi yok	Sayı	31	0	31
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	sadece MP	Sayı	0	1	1
		%	0,0%	100,0%	100,0%
	RTX	Sayı	0	2	2
		%	0,0%	100,0%	100,0%
	RTX+immüsupresif tedavi	Sayı	0	1	1
		%	0,0%	100,0%	100,0%
	splenektomi	Sayı	0	2	2
		%	0,0%	100,0%	100,0%
	Toplam	Sayı	31	6	37
		%	83,8%	16,2%	100,0%

RTX: Ritüksimab, MP: metilprednizolon

İkinci kez nöks eden 6 hastanın 3'ünde (%50) çoklu nöks gelişmiştir. Bu 3 hastanın 2'si ikinci nöksde RTX verilip yanıt alınan, 1'i sadece MP verilip yanıt alınan hastalardır. İkinci nöksde RTX, immüsupresif tedavi uygulanan 1 hastada; splenektomi uygulanan 2 hastada çoklu nöks gelişmediği görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. İkinci nöks tedavi yanıtı ve çoklu nöks gerçekleşme durumunun değerlendirilmesi

			Çoklu nöks		Toplam
			yok	var	
2. nöks tedavi yanıtı	2. nöks yok	Sayı	31	0	31
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	Yanıtlı	Sayı	3	3	6
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Toplam	Sayı	34	3	37	
	%	91,9%	8,1%	100,0%	

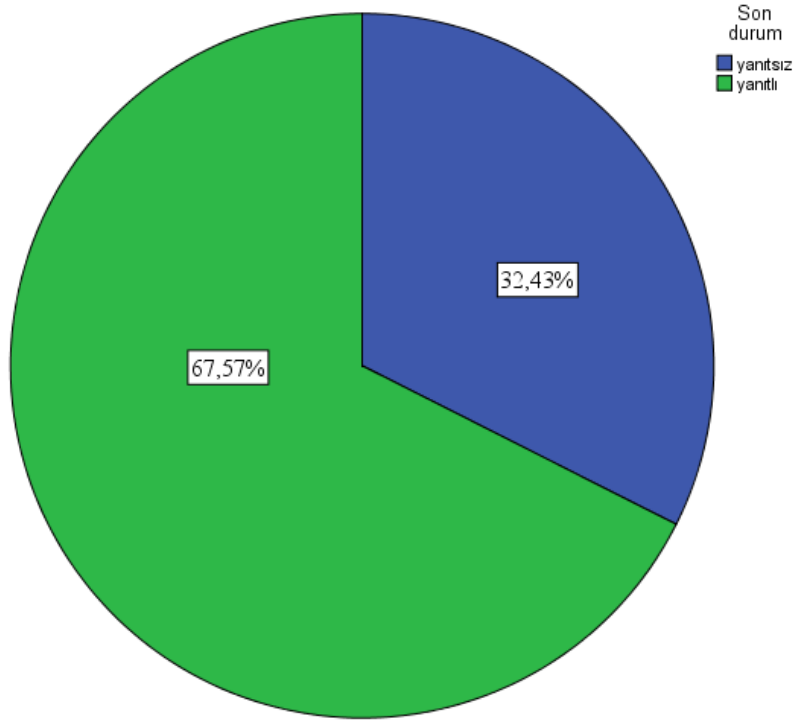
Çoklu nöks gelişen 3 hastanın 2'sine RTX, diğer tedaviler (1'ine siklosporin; 1'ine siklosporin, İVİG) verilmiş olup hastalardan yanıt alınamamıştı. Çoklu nöks gelişen hastaların 1'ine splenektomi, RTX, diğer tedaviler (siklosporin, danazol) uygulanmış olup hastadan yanıt alınmıştı (Tablo 15).

Tablo 15. Çoklu nüksde uygulanan tedavilerin ve bu tedavilerin yanıtlarının değerlendirilmesi

			Çoklu nüks tedavi yanıtı			Toplam
			Çoklu nüks yok	Yanıtsız	Yanıtli	
Çoklu nüks tedavisi	tedavi yok	Sayı	34	0	0	34
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	RTX+diğer tedaviler	Sayı	0	2	0	2
		%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	Splenektomi+RTX + diğer tedavi	Sayı	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Toplam	Sayı	34	2	1	37	
	%	91,8%	5,4%	2,7%	100,0%	

RTX: Ritüksimab

Son durumda 37 hastanın 12'sinin (%32,43) yanıtsız, 25'inin (%67,57) yanıtli olduğu saptandı.



Şekil 1. Hastaların son durumdaki yanıt oranları

Son durumda Hb, Hct, PLT değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı artış saptanmışken MCV, indirekt bilirubin, mutlak retikülosit sayısı ve retikülosit yüzdesinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptandı (Tablo 16). Otuz yedi hastanın tümünde (%100) tanı anında düşük olan haptoglobulin, son durumda hastaların 23'ünde (%62,2) normal aralıkta saptandı.

Tablo 16. Hastaların başlangıçtaki laboratuvar değerleriyle son durumdaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	n ^a	Tanı anında	Son durumda	p
		Parametre düzeyi ^b	Parametre düzeyi ^b	
Hb (g/dL)	37	6,63±1,575	10,64±2,84	0,000**
Hct (%)	37	19,84±4,78	31,82±8,56	0,000**
MCV (fL)	37	99,25±11,530	93,53±11,75	0,041*
PLT (bin/uL)	37	215,59±108,628	291,68±150,14	0,002**
İndirekt bilirubin (mg/dL)	37	2,01±1,5358	0,7±0,72	0,000**
LDH (U/L)	37	589 (138-13360)	251 (144-1137)	0,054
Mutlak retikülosit sayısı (bin/uL)	37	266,18±140,661	147,56±123,81	0,000**
Retikülosit yüzdesi (%)	37	13,55±8,223	4,64±5,08	0,000*

a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı
b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir
*: %5 önem düzeyinde anlamlıdır.
**: %1 önem düzeyinde anlamlıdır.
Hb: Hemogloblin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama korpusküler hacim, PLT: Platelet, LDH: Laktat dehidrogenaz

Başlangıç steroid tedavisine yanıt veren 14 hastanın 12'si (%85,7) son durumda yanıtlyken 2'si (%14,3) son durumda yanıtlyzıdı. Steroid tedavisine yanıt vermeyen 23 hastanın 13'ü (%56,5) son durumda yanıtlyken, 10'u (%43,5) son durumda yanıtlyzıdı. Başlangıç steroid tedavisine yanıt verip vermeme durumu ile son durum arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkili saptanmadı (p=0,084). Başlangıç steroide yanıt veren hastaların ortalama sağkalım süresi 121,9±17,7 ay, yanıt vermeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 86,5±22,9 aydı. Başlangıç steroide yanıt durumlarına göre hastaların ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,104).

Çalışmamızda tüm hastalar ikinci basamak tedavi almıştı. İkinci basamak tedavi alan hastaların 23'ü (%62,2) birinci basamak tedaviye yanıt vermezken, 14'ü (%37,8) birinci basamak tedaviye yanıt verip nüksetmesi, tekrar uygulanan steroidlere yanıt vermemesi nedeniyle ikinci basamak tedavi almıştı. İkinci basamak tedavide 14 hastaya (%37,8) splenektomi; 15 hastaya (%40,54) sadece RTX; 2 hastaya (%5,4) RTX, immünespresif tedavi (1'ine siklosporin; 1'ine AZA, MMF, hidroksiklorokin); 1 hastaya (%2,7) danazol; 2 hastaya (%2,7) İVİG (1'i plazmaferez ile birlikte); 1 hastaya (%2,7) primer hastalığın tedavisi amacıyla R-CHOP; 2'sine (%5,4) AZA (1'i SLE tanımlı olup hidroksiklorokin, metotreksat ile birlikte; 1'i Sjögren hastalığı tanımlı olup hidroksiklorokin ile birlikte) tedavisi uygulanmıştı. Hastaların ikinci basamak tedaviye genel yanıt oranı %72,9 idi. Hastaların ikinci basamak tedaviye yanıt oranları splenektomide %85,7; RTX'de %66,7; Danazolde %0,0; İVİG'de %100; Primer hastalığın tedavisi amacıyla verilen R-CHOP kemoterapi protokolünde %100; AZA, immünespresif tedavilerin kombinasyonunda %50; RTX, immünespresif tedavilerin kombinasyonunda %50 olduğu saptandı.

Tüm hastaların üçüncü basamak tedavileri değerlendirildiğinde bunlardan 5'ine (%35,7) splenektomi; 3'üne (%21,4) siklosporin; 1'ine (%7,1) yalnızca RTX; 2'sine (%14,3) RTX, immünespresif tedavi; 2'sine (%14,3) primer hastalığın tedavisi (1'ine MZL nedeniyle RB, 1'ine NHL nedeniyle R-CHOP) uygulanmıştı. Bu hastalardan 6'sı başlangıç steroidlere yanıt vermezken ikinci basamak tedavide yanıt vermeyen hastalar, 6'sı başlangıç steroid tedaviye yanıt vermeyip ikinci basamak tedaviye yanıt veren ancak sonrasında nüks eden hastalar, 2'si başlangıç steroidlere yanıt verip ikinci kez nüksetme nedeniyle üçüncü basamak tedavi almıştır. Hastaların üçüncü basamak tedaviye genel yanıt oranı %71,4 idi. Hastaların üçüncü basamak tedaviye yanıt oranları splenektomide %80; siklosporinde %33,3; RTX'de %100; AZA'da %100, RTX, immünespresif tedavide %100; primer hastalığın tedavisinde %50 olduğu saptandı.

Tüm hastalar içinde 6 hastanın dördüncü basamak ve üzerinde tedavi ihtiyacı olmuştu. Bu hastaların hepsine daha önceki basamaklarda hem splenektomi hem RTX uygulanmış ve daha önce yanıt elde edilmişti. Son seçenek tedaviler olarak bu hastalardan 1'ine yalnızca RTX; 4'üne RTX, siklosporin; 1'ine siklosporin

verilmişti. Bunlardan yalnızca RTX uygulanandan yanıt alınmış; RTX, siklosporin uygulananlardan %25 yanıt alınmıştı. Yanıt alınamayan 3 hastadan 1'ine danazol eklenmiş ve yanıt alınmıştı; 1'ine İVİG eklenmiş ancak yanıt alınamamıştı. Siklosporin uygulanan hastadan yanıt alınamamıştı.

Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın 20'si (%54.05) herhangi bir basamakta RTX tedavisi almış, 17'si (%45,95) RTX tedavisi almamıştı. RTX alan hastaların 10'u refrakter hastalık nedeniyle, 5'i birinci nüks nedeniyle, 5'i iki ayrı periyotta (1'i refrakter hastalık ardından birinci nüks nedeniyle, 4'ü tekrarlayan nüksler nedeniyle) RTX almıştı. RTX alan 20 hastanın 14'ünden (%70) yanıt alınmış, 5'inden (%25) yanıt alınamamış, 1'i (%5) kardiyak arrest nedenli exitus olmuştu (Tablo 17). RTX'e yanıt alınan hastalarda tanıdan RTX verilmesine kadar geçen sürenin ortanca değeri 7 ay (1-120), yanıt alınamayan hastalarda ortanca değeri 2 ay (1-7) idi. RTX tedavisine başlanmasına kadar geçen süre ile yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,175).

Tablo 17. RTX tedavisi alan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

			RTX'e yanıt			Toplam	
			Tedavi yok	Değerlendirilemedi	yanıt yok		yanıt var
RTX tedavisi	yok	Sayı	17	0	0	0	17
		%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	var	Sayı	0	1	5	14	20
		%	0,0%	5,0%	25,0%	70,0%	100,0%
Toplam	Sayı	17	1	5	14	37	
	%	45,9%	2,7%	13,5%	37,8%	100,0%	

RTX: Ritüksimab

Tanı anındaki laboratuvar sonuçları ile RTX sonrası laboratuvar sonuçları Tablo 18'de gösterildi. Hastaların 1'inde RTX tedavisinden bir gün sonra exitus gelişmesi nedeniyle RTX sonrası laboratuvar verileri değerlendirilmeye alınmadı. RTX sonrası Hb ve Hct değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı yükselme; MCV, indirekt bilirubin, LDH, mutlak retikülosit sayısı ve retikülosit yüzdesi değerlerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptandı. Otuz yedi hastanın tümünde (%100) tanı anında düşük olan

haptoglobulin, RTX sonrası 19 hastanın 14'ünde (%73,7) normal aralığa yükselmişti.

Tablo 18. Tanı anındaki laboratuvar değerlerinin RTX tedavisi sonrasındaki laboratuvar değerleriyle karşılaştırılması

Parametre	n ^a	Tanı anında	RTX sonrası	p
		Parametre düzeyi ^b	Parametre düzeyi ^b	
Hb (g/dL)	37	6,63±1,575	11,12±2,010	0,000*
Hct (%)	37	19,84±4,78	33,74±5,897	0,000*
MCV (fL)	37	99,25±11,530	90,87±6,876	0,000*
PLT (bin/uL)	37	215,59±108,628	273,21±136,539	0,085
İndirekt bilirubin (mg/dL)	37	2,01±1,5358	1,10±0,573	0,027
LDH (U/L)	37	589 (138-13360)	295 (163-1140)	0,002
Mutlak retikülosit sayısı (bin/uL)	37	266,18±140,661	186,67±188,868	0,001
Retikülosit yüzdesi (%)	37	13,55±8,223	5,44±6,186	0,000*

a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı
b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir
*: %5 önem düzeyinde anlamlıdır.
RTX: Ritüksimab
Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama korpüsküler hacim, PLT: Platelet, LDH: Laktat dehidrogenaz

RTX tedavisi alan 20 hastanın 14'ü (%70) sağ, 6'sı (%30) exitus olmuştu. RTX almayan 17 hastanın 4'ü exitus, 13'ü (%76,5) sağdı. RTX almayan hastaların ortalama sağkalım süresi 97±14,81 ay, RTX alanların 94,2±15,82 aydı. RTX tedavisine göre ortanca sağkalım süresinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,736).

Hastaların 19'una (%51,35) splenektomi uygulanmıştı. Splenektomi sonrası hastaların 16'sından (%84,2) yanıt alınmış, 3'ünden (%15,8) yanıt alınamamıştı. Yanıt veren 16 hastanın 7'sinde (%43,75) nüks görülmüştü. Splenektomi uygulanmayan hastaların 5'i (%27,8) son durumda tedaviye yanıtız, 13'ü (%72,2) yanıtılıydı. Splenektomi uygulanan 19 hastanın son durumda 7'si (%36,8) yanıtız, 12'si (%63,2) yanıtılıydı (Tablo 19). Son durum ile splenektomi uygulanması arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,812). Tanıdan splenektomiye kadar geçen ortanca süre 11,5 hafta (3-528) idi.

Tablo 19. Tedavinin herhangi bir aşamasında splenektomi yapılan hastaların son durumdaki yanıtlarının değerlendirilmesi

			yanıtsız	yanıtlı	Toplam
Splenektomi	yok	Sayı	5	13	18
		%	27,8%	72,2%	100,0%
	var	Sayı	7	12	19
		%	36,8%	63,2%	100,0%
Toplam		Sayı	12	25	37
		%	32,4%	67,6%	100,0%

Tanı anındaki laboratuvar sonuçları ile splenektomi sonrası laboratuvar sonuçları Tablo 20’de gösterildi. Splenektomi sonrası Hb, Hct ve PLT değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı yükselme; indirekt bilirubin, LDH, mutlak retikülosit sayısı ve retikülosit yüzdesinde ise istatistiksel açıdan anlamlı azalma mevcuttu. Otuz yedi hastanın tümünde (%100) tanı anında düşük olan haptoglobulin, OİHA nedeniyle splenektomi yapılan 19 hastanın 16’sında (%84,2) normal aralıkta saptandı.

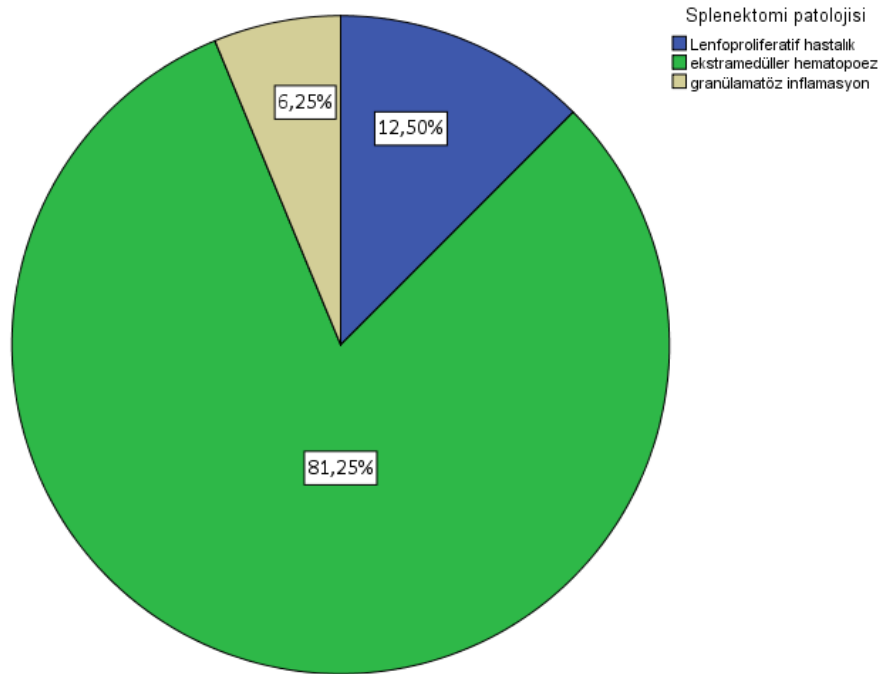
Tablo 20. Tanı anındaki laboratuvar değerleri ile splenektomi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	n ^a	Tanı anında	Splenektomi sonrası	p
		Parametre düzeyi ^b	Parametre düzeyi ^b	
Hb (g/dL)	37	6,63±1,575	12,07±1,959	0,000*
Hct (%)	37	19,84±4,78	36,07±7,684	0,000*
MCV (fL)	37	99,25±11,530	93,51±8,614	0,218
PLT (bin/uL)	37	215,59±108,628	516,94±227,421	0,000*
İndirekt bilirubin (mg/dL)	37	2,01±1,5358	0,333±0,1910	0,000*
LDH (U/L)	37	589 (138-13360)	345 (177-796)	0,000*
Mutlak retikülosit sayısı (bin/uL)	37	266,18±140,661	68,54±58,387	0,000*
Retikülosit yüzdesi (%)	37	13,55±8,223	2,05±2,319	0,000*

a: Verilerine ulaşılabilen hasta sayısı
b: Normal dağılıma uygun verilerde ortalama±SS, uygun olmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum değerler) verilmiştir
*: %1 önem düzeyinde anlamlıdır.
Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama korpüsküler hacim, PLT: Platelet, LDH: Laktat dehidrogenaz

Splenektomi yapılan 19 hastanın 6'sı (%31,6) exitus, 13'ü (%68,4) sağdı. Splenektomi yapılmayan hastaların 4'ü exitus, 14'ü (%77,8) sağdı. Splenektomi yapılmayan hastaların ortalama takip süresi $58,2 \pm 10,7$ ay, splenektomi yapılan hastaların ortalama takip süresi $109,7 \pm 18,6$ ay olarak saptandı. Splenektomiye göre ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,685$).

Splenektomi patoloji sonuçları 16 hastanın verileri üzerinden değerlendirildi. Üç hastanın patoloji sonucuna ulaşılamadı. Splenektomi uygulanan hastalardan 2'sinde (%12,5) lenfoproliferatif hastalık, 13'ünde (%81,25) ekstramedüller hematopoez, 1'inde (%6,25) granülamatöz inflamasyon saptanmıştı (Şekil 2). Splenektomi patolojisi lenfoproliferatif hastalık olan 2 hastanın 2'si (%100) de lenfoma (1'i MZL, 1'i B hücreli indolent lenfoma) tanısı almıştı. Splenektomi patoloji sonucu ekstramedüller hematopoez olan 13 hastanın 3'ü (%23,1) sekonder OİHA tanısı almış olup bunların 1'i otoimmün nedenlere bağlı (RA), 2'si ise lenfomaya (1'i NHL, 1'i DBBHL) bağlı gelişmişti. Splenektomi patoloji sonucu granülamatöz inflamasyon olan hasta sarkoidoza bağlı OİHA tanısı almıştı (Tablo 21).



Şekil 2. Splenektomi patoloji sonuçları

Tablo 21. Splenektomi patolojisiyle konulan tanı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Konulan tanı		Toplam	
		Primer OİHA	Sekonder OİHA		
Splenektomi patolojisi	splenektomi	Sayı	13	5	18
	yapılmamış	%	72,2%	27,8%	100,0%
	Lenfoproliferatif hastalık	Sayı	0	2	2
	ekstramedüller hematopoez	%	0,0%	100,0%	100,0%
	granülamatöz inflamasyon	Sayı	10	3	13
		%	76,9%	23,1%	100,0%
		Sayı	0	1	1
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Toplam		Sayı	23	11	34
		%	67,6%	32,4%	100,0%

Görüntüleme yapılan 34 hastanın ortalama dalak boyutu $146,5 \pm 26,7$ mm (95-205) idi. Primer OİHA tanılı olup görüntülemesine ulaşılabilen 22 hastanın ortalama dalak boyutu $143,5 \pm 22,6$ mm (106-188) idi. Sekonder OİHA tanılı 12 hastanın ortalama dalak boyutu $151,83 \pm 32,12$ mm (95-205) idi. Tanıya göre dalak boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,327$). Son durumda yanıtı olan hastaların ortalama dalak boyutu 143 ± 22 mm, yanıtı olmayan hastaların ortalama dalak boyutu 146 ± 26 mm idi. Dalak boyutu ile son durum arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,630$). Primer OİHA tanılı 22 hastanın 14'ünün (%63,6) splenomegalisi, sekonder OİHA tanılı 12 hastanın 8'inin (%66,7) splenomegalisi vardı (Tablo 22). Primer OİHA tanılı olup görüntülemesine ulaşılabilen 22 hastanın 17'sinin (%77,3) hepatomegalisi, sekonder OİHA tanılı 12 hastanın 8'inin (%66,7) hepatomegalisi vardı (Tablo 23). Tanı ile karaciğer boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,736$). Hepatomegalisi olan 25 hastanın 18'i (%72) yanıtı, 7'si (%28) yanıtıydı. Hepatomegalisi olmayan 9 hastanın 5'i (%55,6) yanıtı, 4'ü (%44,4) yanıtıydı. Karaciğer boyutu ile son durum arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,736$).

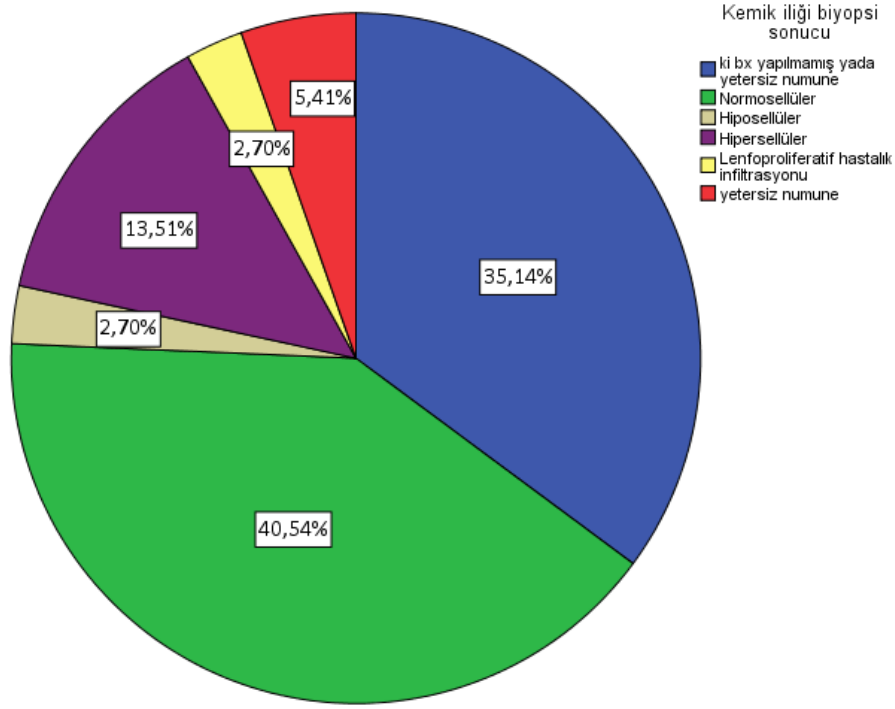
Tablo 22. Taniya göre dalak boyutunun değerlendirilmesi

Konulan tanı			Dalakboyutu		Toplam
			<130	≥130	
Primer OİHA	Sayı		8	14	22
		%	36,4%	63,6%	100,0%
	Sayı		4	8	12
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Toplam	Sayı	12	22	34	
	%	35,3%	64,7%	100,0%	

Tablo 23. Taniya göre karaciğer boyutunun değerlendirilmesi

Konulan tanı			Karaciğer boyutu		Toplam
			<160	≥160	
Primer OİHA	Sayı		5	17	22
		%	22,7%	77,3%	100,0%
	Sayı		4	8	12
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Toplam	Sayı	9	25	34	
	%	26,5%	73,5%	100,0%	

Çalışmaya alınan hastaların kemik iliği biyopsi sonuçları incelendi. 13'üne (%35,14) kemik iliği biyopsisi yapılmamıştı. 15'inde (%40,54) normosellüler kemik iliği, 1'inde (%2,7) hiposellüler kemik iliği, 5'inde (%13,51) hipersellüler kemik iliği, 1'inde (%2,7) LPH infiltrasyonu, 2'sinde (%5,41) yetersiz numune olarak sonuçlandırıldığı saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Kemik iliği biyopsi sonuçlarının oranları

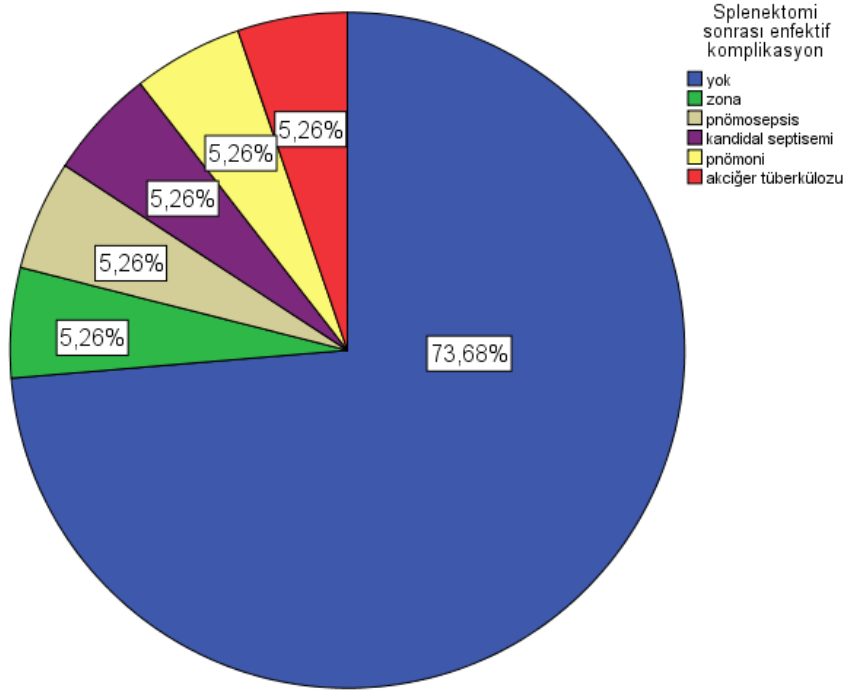
Kemik iliği biyopsisi yapılmayan 13 hastanın 10'ununda (%76,9) primer OİHA, 3'ünde (%23,1) otoimmün nedene sekonder OİHA saptanmıştı. Kemik iliği biyopsi sonucu normosellüler olan 15 hastanın 12'sinde (%80) primer OİHA, 3'ünde (%20) sekonder OİHA (2'sinde lenfoma, 1'inde otoimmün neden) saptanmıştı. Kemik iliği biyopsi sonucu hiposellüler olan 1 hastada primer OİHA saptanmıştı. Kemik iliği biyopsi sonucu lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu olan bir hastada lenfomaya (MZL) sekonder OİHA saptanmıştı. Kemik iliği biyopsi sonucu yetersiz numune olan 2 hastadan 1'inde (%50) otoimmün nedene sekonder OİHA, 1'inde lenfomaya (NHL) sekonder OİHA saptanmıştı (Tablo 24).

Tablo 24. Kemik iliği biyopsi sonucu ile konulan tanı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

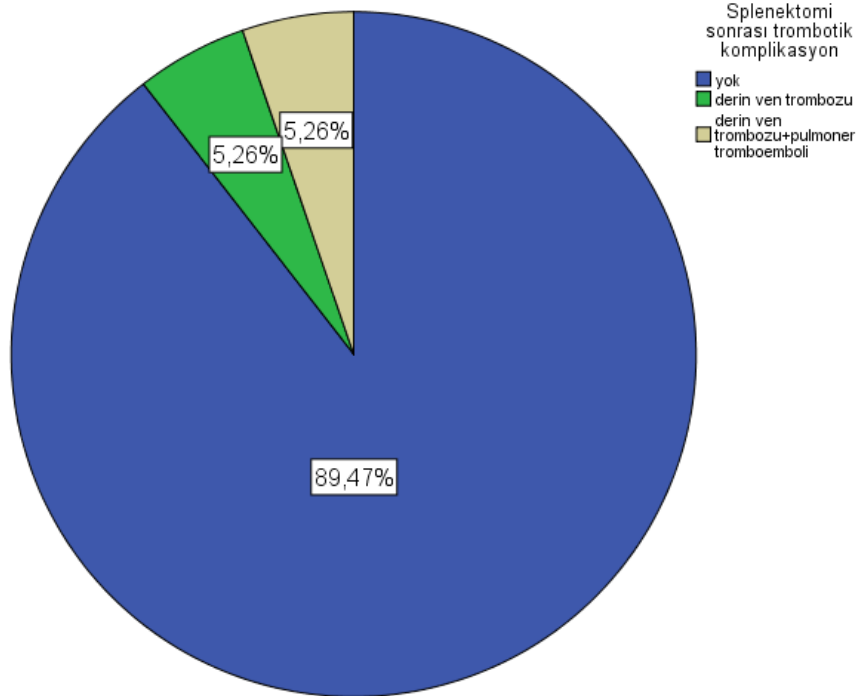
		Konulan tanı		Toplam	
		Primer OİHA	Sekonder OİHA		
Kemik iliği biyopsi sonucu	Biyopsi yapılmamış	Sayı	10	3	13
		%	76,9%	23,1%	100,0%
	Normosellüler	Sayı	12	3	15
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	Hiposellüler	Sayı	1	0	1
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	Hipersellüler	Sayı	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	Lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu	Sayı	0	1	1
		%	0,0%	100,0%	100,0%
yetersiz numune	Sayı	0	2	2	
	%	0,0%	100,0%	100,0%	
Toplam	Sayı	25	12	37	
	%	67,6%	32,4%	100,0%	

Hastalara takip süresince ortalama 16 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) replase edilmişti. Ortanca değeri 9 ünite (1-49) idi. Yapılan ES replasmanının ortanca değeri primer OİHA tanılı hastalarda 15 ünite (1-49), sekonder OİHA tanılı hastalarda 20 ünite (1-48) idi. Tanıya göre ES ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,700$).

Splenektomi yapılan 19 hastanın 5'inde (%26,3) enfektif komplikasyon gelişmişti. Enfektif komplikasyon gelişme süresine bakıldığında ortanca değer 3 hafta (3-16) idi. Splenektomi yapılan hastaların 1'inde (%5,26) zona, 1'inde (%5,26) pnömoni 1'inde pnömozeptis, 1'inde (%5,26) akciğer tüberkülozu, 1'inde (%5,26) kandidal septisemi gelişmişti (Şekil 4). Splenektomi yapılan 19 hastanın 2'sinde (%10,5) trombotik komplikasyon gelişmişti. Trombotik komplikasyon gelişmesine kadar geçen süreye bakıldığında ortanca değer 3 hafta (3-3) idi. Splenektomi yapılan hastalardan 1'inde (%5,26) derin ven trombozu (DVT) gelişmişken bunlardan 1'inde (%5,26) hem DVT hem pulmoner tromboemboli gelişmişti (Şekil 5).

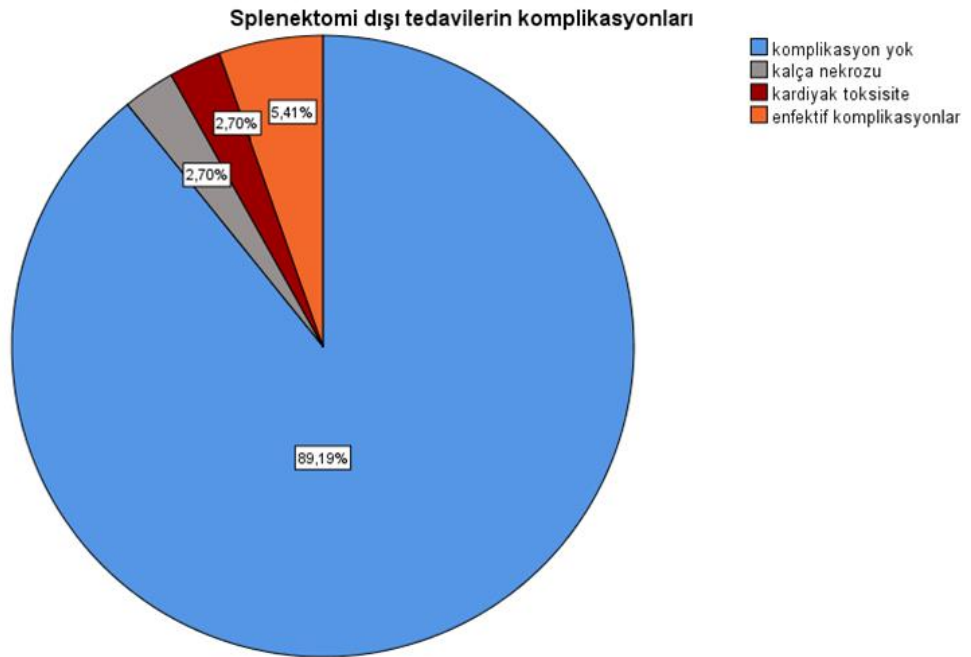


Şekil 4. Splenektomi yapılan hastalarda enfektif komplikasyonların oranı



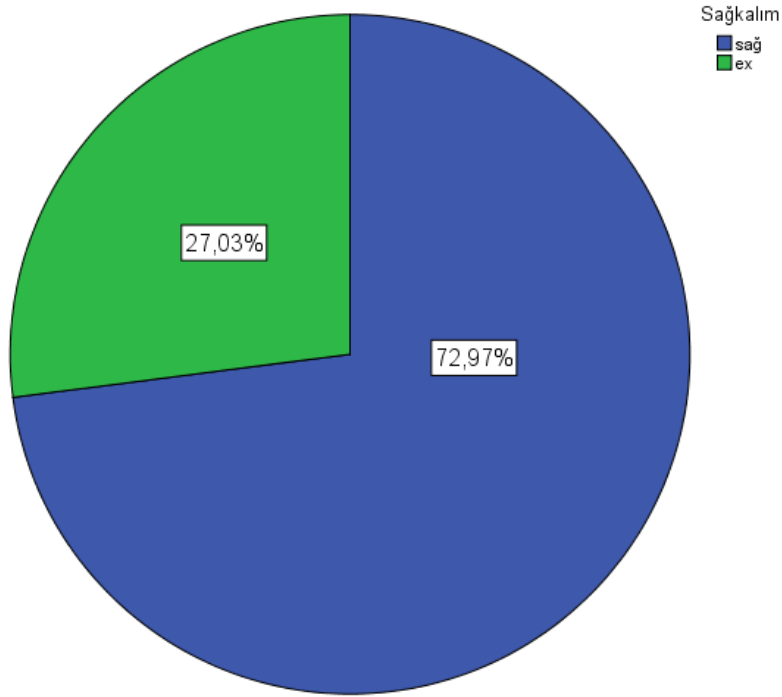
Şekil 5. Splenektomi sonrası trombotik komplikasyon gelişme oranı

Tüm hastalara splenektomi dışında tedavi (MP, RTX, AZA, İVİG, plazmaferez, siklosporin, primer hastalığı tedavisi (RB, R-CHOP, hidroksiklorokin, metotreksat), MMF, danazol) uygulanmış olup bu tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar incelendi. Hastaların 33'ünde (%89,19) komplikasyon gelişmemişken, 4'ünde (%10,81) komplikasyon gelişmişti. Bu hastaların 1'inde (%2,7) 4 ay MP kullanımı sonrası avasküler kalça nekrozu gelişmişti. Hastaların 1'i (%2,7) RTX tedavisinden bir gün sonra ani kardiyak arreste bağlı exitus olmuştu. Hastaların 2'sinde (%5,4) enfektif komplikasyonlar gelişmişti (Şekil 6). Bu hastalardan 1'ine NHL tanısı konulmuş olup primer hastalığın tedavisi amacıyla verilen R-CHOP kemoterapi protokolü sonrasında çoklu nötropenik ateş ile yatışı olmuştu. Yatışlarının 1'inde pnömosepsis, 1'inde sinüzit, 1'inde yalnızca pnömoni, 1'inde akut kolesistit saptanmıştı. Enfektif komplikasyon gelişen diğer hastada RTX tedavisinden sonra oral kandidiyazis, pnömosepsis saptanmıştı. Bu hasta RTX dozunu tekrarlayan nöksler nedeniyle iki ayrı periyodda almıştı. İki ayrı periyodda RTX alan 5 hastadan 4'ünde (%80) ise komplikasyon gelişmemişti. Komplikasyon gelişen 1'i (%20) aynı zamanda splenektomili olup enfektif komplikasyon gelişiminden 8 yıl önce opere edilmişti. Splenektomi dışı tedaviden komplikasyon gelişmesine kadar geçen süre ortalama 39 gün, ortanca değeri 22 gün (1-112) idi.



Şekil 6. Splenektomi dışında uygulanan tedavilerin komplikasyonlarının oranları

Hastaların 10'u exitus (27,03), 27'si (%72,97) sağdı (Şekil 7). Primer OİHA tanılı 25 hastanın 19'u (%76), sekonder OİHA tanılı 12 hastanın 8'i (%66,7) sağdı. Genel popülasyonun ortalama sağkalım süresi 40 ay (1-170) idi. Primer OİHA tanılı hastaların ortalama sağkalım süresi $110,2 \pm 19,79$ ay; sekonder OİHA tanılı hastaların $74 \pm 8,85$ aydı. Tanıya göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,967$).



Şekil 7. Hastaların sağkalım oranları

Sağkalım süresine etki eden faktörler üzerine cox regresyon analizi yapıldı. Hastalara konulan tanı, özgeçmişindeki hastalıklar, yaş, dalak boyutu, karaciğer boyutu, tanı anındaki laboratuvar değerleri, hastaya verilen tedaviler incelendi. Analiz sonuçları Tablo 25, 26, 27 ve 28'de gösterilmiştir. Sağkalım süresine önemli etki edenin sadece kardiyovasküler hastalıklar faktörü olduğu saptandı. Kardiyovasküler hastalığı olanların olmayanlara göre ölüm riski 55 kat daha fazla bulundu. Diğer prognostik faktörler önemsiz bulundu.

Tablo 25. Konulan tanı, özgeçmişindeki hastalıklar, yaş ile sağkalım süresi arasındaki ilişki

	B	SH	Wald	p	Exp(B)
Konulan tanı	-,78	1,03	,57	,45	,46
Özgeçmişindeki hastalıklar	-2,20	1,95	1,28	,26	,11
Kardiyovasküler hastalıklar	4,02	1,72	5,47	,02*	55,45
Hematolojik hastalıklar	-14,43	516,33	,00	,98	<0,01
Akciğer hastalıkları	-,86	1,30	,44	,51	,43
Endokrinolojik hastalıklar	1,55	1,31	1,41	,24	4,71
Malign hastalıklar	-14,86	2409,97	<0,01	1,00	<0,01
Hepatik hastalıklar	-14,03	2409,97	<0,01	1,00	<0,01
Nörolojik hastalıklar	3,01	1,58	3,61	,06	20,28
İmmünolojik hastalıklar	-14,80	856,95	<0,01	,99	<0,01
Romatolojik hastalıklar	-14,68	1419,57	<0,01	,99	<0,01
İskelet sistemi hastalıkları	-10,02	1722,74	<0,01	1,00	<0,01
Yaş	,83	1,10	,57	,45	2,29

Tablo 26. Konulan tanı, hastanın aldığı tedaviler ile sağkalım süresi arasındaki ilişki

	B	SH	Wald	p	Exp(B)
Konulan tanı	-,346	,720	,231	,631	,707
RTX tedavisi	-,037	,841	,002	,965	,964
Splenektomi	-,769	,835	,849	,357	,463
İmmünesupresif tedavi	-,621	,766	,658	,417	,537
Diğer tedaviler	-13,870	513,044	,001	,978	<0,01

Tablo 27. Tanı anındaki laboratuvar verileri ile sağkalım süresi arasındaki ilişki

	B	SH	Wald	p	Exp(B)
Tanı anındaki Hb	-12,941	33,922	,146	,703	,000
Tanı anındaki Hct	,257	3,103	,007	,934	1,293
Tanı anındaki MCV	1,009	2,631	,147	,701	2,742
Tanı anındaki WBC	-5,832	26,573	,048	,826	,003
Tanı anındaki Nötrofil	12,881	39,748	,105	,746	392666,072

Tablo 28. Tanı anında dalak ve karaciğer boyutu ile sağkalım süresi arasındaki ilişki

	B	SH	Wald	P	Exp(B)
Dalak boyutu	,600	,711	,712	,399	1,823
Karaciğer boyutu	-,610	,726	,706	,401	,543

5. TARTIŞMA

OİHA tanısız, prognostik ve terapötik ikilemler sunan nadir görülen bir hastalıktır (3). OİHA patofizyolojisinin tamamen anlaşılammış olması ve kanıta dayalı standart tedavilerin eksikliği nedeniyle OİHA yönetimi mevcut uygulamada problem olmaya devam etmektedir. Sıcak tip OİHA'larda steroidler tercih edilen ilk tedavidir ve terapinin temelidir (8-11). Ancak steroidlere dirençli OİHA tedavisinde farklı uygulamalar söz konusu olup bu konu güncelliğini korumaktadır. Konuyla ilgili yapılmış çalışmalar kısıtlıdır ve genellikle az sayıda vaka serileri ile yapılmıştır. Bu çalışmada steroidlere dirençli OİHA tanılı hastaların klinik uygulamada mevcut olan tedavilere rağmen; hala yanıt alınamayan hastaların var olduğunu ve yeni tedavilere ihtiyaç olduğunu gördük.

Penalver ve ark'nın (138) yapmış olduğu çalışmaya 36 hasta dahil edilmiş olup bunların 21'i (%58,3) kadın, 15'i (%41,7) erkekti. Genty ve ark'nın (49) yapmış olduğu bir çalışmada 83 hastanın 56'sı (%67,5) kadın, 27'si (%32,5) erkekti. Çalışmamızda OİHA kadın cinsiyette daha sık saptanmış olup sonuçlar diğer çalışmalarla benzerdir.

Thabet ve ark'nın (112) çalışmasında ortalama yaş $34,5 \pm 10,2$ yıldır. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $66,7 \pm 15,9$ yıldır. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı daha yüksek saptandı. İki çalışmada da primer hasta popülasyonu daha fazla olup çalışmalar farklı coğrafyalarda yapılmıştır. Otoimmüniteyi tetikleyen çevresel, genetik faktörler söz konusu olup tanı anındaki yaş buna bağlı olarak farklılık gösteriyor olabilir.

Sudulagunta ve ark'nın (139) yaptığı çalışmada primer OİHA tanılı 29 hastanın tamamında (%100) DAT IgG alt tipi pozitif saptanmıştır. Bunlardan 15'inde (%51,72) yalnızca DAT IgG, 14'ünde (%48,27) DAT IgG+C3d alt tipi pozitif. Sekonder OİHA tanılı 46 hastaların 1'inde (%2,17) yalnızca DAT C3d, 15'inde (%32,60) yalnızca DAT IgG, 30'unda (%65,21) DAT IgG+C3d alt tipi pozitif. Sekonder OİHA tanılı hastaların 2'sinde (%4,34) DAT IgA alt tipi pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda primer OİHA tanılı 25 hastanın tamamında (%100) DAT IgG alt tipi pozitif. Bu hastalardan 14'ünde (%56) yalnızca DAT IgG alt tipi,

11'inde (%44) DAT IgG+C3d alt tipi pozitif. Sekonder OİHA tanılı 12 hastanın 3'ünde (%25) yalnızca DAT C3d, 3'ünde (%25) yalnız DAT IgG, 6'sında (%50) DAT IgG+C3d alt tipi pozitif. Primer OİHA ile DAT IgG alt tipi arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptandı. Sudulagunta ve ark'nın (139) yaptığı çalışmanın sonuçları bulgumuzu desteklemektedir.

Roumier ve ark'nın (50) yaptığı çalışmada başlangıçta Hb değerlerinin ortalamaları $6,4\pm 1,7$ g/dL idi. Çalışmamızda hastaların başlangıçta Hb değerlerinin ortalaması $6,63\pm 1,57$ g/dL olup literatürle yaklaşık olarak benzerdir. Roumier ve ark'nın (50) yaptığı çalışmada primer OİHA tanılı hastaların %96'sında, sekonder OİHA tanılı hastaların %91'inde haptoglobulin düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda başlangıç haptoglobulin değeri düşük olmayan hastamız yoktu. Bunun nedeni Roumier ve ark.'nın (50) tüm sıcak OİHA tanılı hastaları çalışmaya alması bizim ise sadece steroide dirençli sıcak OİHA tanılı hastaları almamızdan kaynaklı olabilir.

Sudulagunta ve ark'nın (139) yaptığı çalışmada 46 sekonder OİHA tanılı hastanın 9'unda (%19,94) SLE, 8'inde (%17,39) RA, 18'inde (%39,13) B hücreli lenfoma, 3'ünde (%6,52) kronik lenfositik lösemi, 2'sinde (%4,34) renal hücreli karsinom, 2'sinde (%4,34) yaygın değişken immün yetmezlik, 4'ünde (%8,68) ilaç kullanımına sekonder gelişmişti. Çalışmamızda sekonder OİHA tanılı 12 hastanın 5'inde (%41,6) lenfomaya, 4'ünde (%33,3) SLE, 1'inde (%8,33) sarkoidoz, 1'inde (%8,33) Sjögren hastalığı, 1'inde (%8,33) RA'ya sekonder gelişmişti. Çalışmamızda sekonder OİHA tanılı hastalarda altta yatan en sık neden lenfoma, ikinci sıklıkta SLE olarak saptandı. Sudulagunta S.R. ve ark'nın (139) çalışmasında da en sık neden lenfoma, ikinci sıklıkta neden SLE saptanmıştır. En sık görülen sekonder neden açısından sonuçlar benzerdir.

Roumier ve ark.'nın (50) yapmış olduğu bir çalışmada 53 hastanın 46'sında (%86,7) steroide yanıt alınmıştı. Yanıt alınan hastalarda steroid en az 12 ay olmak üzere ortalama 15 ± 3 ay verilmişti. Çalışmamızda steroide yanıt vermeyen hastaların ortanca tedavi süresi 4 hafta (3 - 28) idi. Steroide yanıtli hastaların tedavi süresinin ortalaması $17,14\pm 12,49$ hafta, ortanca tedavi süresi 12 hafta (4 - 48) idi. Steroide yanıt veren hastaların tedavi süreleri daha uzundu. Roumier ve ark'nın (50) yaptığı çalışma bulgumuzu desteklemektedir. Ancak onların çalışmasında verilen ortalama

steroid süreleri bizden daha fazlaydı. Roumier ve ark'nın (50) yaptığı çalışmada hastaların 11'inde (%20) yeni başlangıçlı diyabet, 5'inde (%9,43) önceden var olan diyabetin kötüleşmesi, 5'inde (%9,43) kemik kırığının eşlik ettiği osteoporoz, 2'sinde (%3,77) femur başı osteonekrozu, 1'inde (%1,88) hepatit B reaktivasyonu görülmüştü. Bunlar steroidin komplikasyonu olarak değerlendirilmişti. Bizim çalışmamızda hastaların 1'inde (%2,7) 4 ay steroid kullanımı sonucu femur başı osteonektozu gelişmişti. Çalışmamızda steroide bağlı komplikasyon oranı daha düşük olduğu görüldü. Steroid kullanım süresinin uzamasının yanıt alınma oranını ve bununla birlikte komplikasyonları da arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Rattarittomrong ve ark'nın (140) yaptığı çalışmada sıcak tip OİHA tanılı hastaların %49,5'u nüksetmişti. Nüks eden hastalara ikinci basamak tedaviye geçilmeden önce steroid verilmişti. Bunların %64'ü yalnızca steroid tedavisine yanıt vermiş ve ikinci basamak tedavi gereksinimi olmamıştı. Çalışmaya alınan hastaların %33'ünde ikinci basamak tedavi gereksinimi olmuştu. İkinci basamak tedavi alanların 19'u (%57,5) steroid bağımlılığı, 10'u nüks (%30,3), 4'ü steroide direnç (%12,1) nedeniyle almıştı. İkinci basamak tedavi olarak AZA (%21,2); siklofosamid (%51,5); AZA ve siklofosamid (%3); AZA ve IVIG (%3); siklosporin (%6,1); danazol (%6,1); splenektomi (%6,1); MMF (%3) verilmişti. Hastaların %93'ü ikinci basamak tedaviden yanıt almıştı. Çalışmamızda tüm hastalar ikinci basamak tedavi almıştı. Hastalarımızın hepsinde birinci basamak tedavi olarak MP tercih edilmişti. İkinci basamak tedavi alan hastaların 23'ü (%62,2) birinci basamak tedaviye yanıtız olması nedeniyle, 14'ü (%37,8) birinci basamak tedaviye yanıt verip nüksetmesi, tekrar uygulanan MP'ye yanıt vermemesi nedeniyle ikinci basamak tedavi almıştı. Hastaların ikinci basamak tedaviye genel yanıt oranı %72,9 idi. Hastaların ikinci basamak tedaviye yanıt oranları splenektomide %85,7; RTX'de %66,7; Danazolde %0,0; İVİG'de %100; primer hastalığın tedavisi amacıyla verilen R-CHOP kemoterapi protokolünde %100; AZA, immünesupresif tedavilerin kombinasyonunda %50; RTX, immünesupresif tedavilerin kombinasyonunda %50 olduğu saptandı. Çalışmamızda nüks eden hastalarda öncelikle MP denenmiş ardından yanıt yoksa ikinci basamak tedaviye geçilmiş olup tedavi algoritması açısından literatürle benzerdir. Bizim çalışmamızda ikinci basamak tedaviye yanıt oranının daha düşük olduğu görüldü. Rattarittomrong ve ark'nın (140) yaptığı çalışmada en sık

siklofosfamid, ikinci sıktıkta AZA kullanılmışken bizim çalışmamızda en sık RTX, ikinci sıklıkta splenektomi kullanılmıştı. Çalışmamızda ikinci basamak tedavide Splenektomiye yanıt RTX'e göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak splenektominin girişimsel bir işlem olması, komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle son yıllarda merkezimizde splenektominin yerini ikinci basamak tedavide RTX almıştır. Rattarittomrong ve ark.'nın (140) çalışmasında hastaların yarısından fazlasında ikinci basamak tedavi steroid direnci olması nedeniyle verilmiş olup immunsupresif tedaviyle bu kadar yüksek yanıt alınması buna bağlı olabilir. Merkezimizde immünsüpresif tedaviler tek başına tercih edilmemiş olup kombinasyon halinde ve az sayıda kullanılmıştır. Bu nedenle değerlendirme yapılamamaktadır.

Barcellini ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmada RTX, hastaların %61'inde ikinci basamak tedavi olarak; %4'ünde splenektomi sonrası üçüncü basamak tedavi olarak ve %45'inde immünsüpresif tedaviden sonra uygulanmıştır. İkinci basamak tedaviye kıyasla daha iyi yanıtlar alınmıştır (%88'e karşı %79). Bizim çalışmamızda ikinci basamak tedavide splenektomi uygulanan 3 hastaya üçüncü basamak tedavide RTX uygulanmış ve tamamından (%100) yanıt alınmıştır. Bu hastaların 2'sine RTX, immunsupresif tedaviyle kombine halde verildi. Splenektomi sonrasında RTX'e yanıt oranının daha yüksek olması literatürle benzerdir ancak 2 hastada immunsupresif tedaviyle kombine halde verilmiş olması da etkinliği arttırmış olabilir.

Barcellini ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmada 4 vakaya son seçenek tedaviler uygulanmıştır. İki hastaya yüksek doz siklofosfamid, vinkristin, RTX ve steroid uygulanmış; bu hastalardan 1'i iyileşmiş, 1'ine sonrasında splenektomi ve ardından otolog KİT uygulanmıştır. Hastaların 1'ine steroid, İVİG, siklofosfamid, RTX, plazma değişiminden sonra bortezomib sonrasında eculizumab uygulanmış ve hastadan yanıt alınmıştır. Çalışmamızda dördüncü basamak ve üzerinde tedavi ihtiyacı olan hastaların hepsine daha önceki basamaklarda hem splenektomi hem RTX uygulanmış ve daha önce yanıt elde edilmiştir. Son seçenek tedaviler olarak 4 hastaya RTX, siklosporin kombinasyonu uygulanmıştır. 1 hastaya yalnızca RTX, 1 hastaya yalnızca siklosporin uygulanmıştır. Bunlardan yalnızca RTX uygulananların tamamından; RTX, siklosporin uygulananların %25'inden yanıt alınmıştır. Yanıt

alınamayan 3 hastadan 1'ine danazol eklenmiş ve yanıt alınmıştı; 1'ine İVİG eklenmiş ancak yanıt alınamamıştı. Siklosporin uygulanan hastadan yanıt alınamamıştı. Son seçenek tedavi uygulanan hastalara genellikle kombinasyon tedavileri uygulandığı için ilaçların tek başına tedaviye olan katkılarını belirlemek zordur.

Barcelini ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmada hastaların 32'sine (%10,3) ikinci basamak tedavi olarak, 1'ine (%0,3) üçüncü basamak tedavi olarak splenektomi uygulanmıştı. İkinci basamak tedavi olarak uygulanan hastaların 24'ünden (%75) yanıt alınmış ancak bunların 8'inde (%33,3) nüks görülmüştü. Üçüncü basamak tedavi olarak uygulanan hastaya splenektominin ardından allojenik KİT yapılmıştı. Splenektomiye kadar geçen ortalama süre 100 hafta (44-760) imiş. Bizim çalışmamızdaki hastaların 19'una (%51,3) splenektomi uygulanmıştı. Bu hastaların 14'üne (%73,7) ikinci basamak tedavi, 5'ine (%26,3) üçüncü basamak tedavi olarak uygulanmıştı. Hastalardan 16'sından (%84,2) yanıt alınmıştı. Yanıt veren 16 hastanın 7'sinde (%43,75) nüks görülmüştü. Splenektomi uygulanmasına kadar geçen ortalama süre 11,5 hafta (3-528) idi. Bizim çalışmamızda splenektomi daha fazla tercih edilmiş olup yanıt ve nüks oranı daha yüksek bulunmuştur. Yanıt oranının yüksek olmasının nedeni bizim çalışmamızda sadece sıcak tip OİHA tanılı hastalara splenektomi uygulanmış olması, tanıdan splenektomiye kadar geçen sürenin daha kısa olması olabilir.

Yılmaz ve ark.'nın (141) yapmış olduğu bir çalışmada splenektomi operasyonu sonrasında 30 hastanın 6'sında (%20) atelettaziden pnömoniye kadar değişen problemlerin eşlik ettiği operasyon sonrası ateş görülmüş, 2'sinde (%6,6) kanama, 1'inde (%3,3) subfrenik abse, 1'inde (%3,3) sepsis gelişmişti. 20'sinde (%66,6) komplikasyon gelişmemişken; komplikasyon gelişen hastaların 2'si operasyon sonrası erken dönemde exitus olmuştu. Birinin ölüm nedeni pnömosepsis ve emboli ile birlikte multiorgan yetmezliği, diğerinin ölüm nedeni acil durumda yapılmış olan splenektomi sonrası intraabdominal kanamaymış. Bizim çalışmamızda komplikasyon oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Vakalar elektif planlanmış olup kanama komplikasyonu hiç görülmemiştir. Enfektif komplikasyon oranı literatürle benzer olup, trombotik komplikasyon oranı bizim çalışmamızda daha fazla görülmüştür.

Bussone ve ark.'nın (142) yaptığı çalışmada sıcak tip OİHA tanılı 27 hastanın tümüne (%100) RTX uygulanmıştı. Hastaların 25'inden (%93) yanıt alınmıştı. Tanıdan RTX uygulanmasına kadar geçen süre ortanca süre 15 ay (0,5-189) imiş. Çalışmamızda 20 hastaya RTX uygulanmıştı ve hastaların 14'ünden (%70) yanıt alınmıştı. Tanıdan RTX uygulanmasına kadar geçen ortanca süre 7 ay (1-120) idi. Çalışmamızda yanıt oranı daha düşük bulunmuştur. Bussone ve ark.'nın (142) çalışmasında hastaların yarısı eş zamanlı steroid almakta olup bizim hastalarımızda eş zamanlı steroid kullanımı yoktur. Bussone ve ark.'nın (142) çalışmasında yanıt oranının daha yüksek olması eş zamanlı uygulanan steroidle ilgili olabilir.

Bussone ve ark.'nın (142) çalışmasında RTX %81,4 güvenli bulunmuştu. 5 hastada (%18,5) komplikasyon gelişmişti. Bu hastaların 2'sinde (%7,4) infüzyon esnasında geçici ürtiker meydana gelmişti. KLL tanısı olan 1 hastada (%3,7) RTX sonrası nötropeni ve iki ciddi enfeksiyon gelişmişti. Aynı hastada başka bir kür RTX sonrasında akut nefrit atağı gelişmişti. Bir hastada (%3,7) RTX'den 2 ay sonra pnömoni meydana gelmişti. Bu hastanın bilinen diyabet, meme kanseri, Castlemann hastalığı mevcutmuş. Ve bu hastada RTX öncesi yüksek doz steroid kullanımı mevcutmuş. 6 ay sonra uzuv enfeksiyonuna sekonder sepsisten exitus olmuş. Bir hasta (%3,7) RTX'den 2,5 ay sonra muhtemelen miyokard enfarktüsüne bağlı exitus olduğu düşünülmüş. Bizim çalışmamızda RTX verilen hastaların 18'inde (%90) güvenli bulundu. 2 hastada (%10) komplikasyon gelişti. Bu hastaların 1'inde (%5) RTX'den bir gün sonra muhtemelen kardiyotoksositeye bağlı ani kardiyak arrest gelişmişti. Bu hastanın bilinen kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon tanıları mevcuttu. Hastaların 1'inde (%5) RTX'den 23 gün sonra oral kandidiyazis ve pnömozezis gelişti. Bu hasta RTX tedavisini tekrarlayan nöksler nedeniyle iki ayrı periyotta almıştı. Aynı zamanda bu hasta splenektomiliydi. 8 yıl önce opere edilmişti. Bizim çalışmamızda komplikasyon gelişme oranının daha az olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada da kardiyak yan etkilere bağlı exitus görülmüş olup RTX verilmesi planlanan hastaların tedavi öncesi kardiyak açıdan titizlikle incelenmeleri gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda RTX'i tekrarlayan dozda alan 5 hastanın 4'ünde (%80) komplikasyon gelişmemişken 1'inde (%20) gelişmiştir. Tekrarlayan RTX kürlerinin komplikasyonu artırıp artırmadığına yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Roumier ve ark'nın (50) yaptığı çalışmada 60 hastanın 29'una kemik iliği analizi yapılmıştı. Biyopsi sonuçlarında çoğunlukla eritroid hiperplazi görülmüştü. Biyopsi sonuçlarında iyi karakterize edilmiş lenfoma ile uyumlu 3 hasta, ≥ 3 atipik lenfoid adacağı olan 4 hasta, WM'si özellikleri olan 1 hasta dahil olmak üzere 13/19 hastada lenfoid hiperplaziden bahsedilmişti. Altmış hastanın 37'sinde (%61,66) sekonder OİHA tespit edilmişti. Bunlardan 14'ü (%37,8) B hücreli lenfoma, 6'sı (%16,2) sınıflandırılmamış lenfoproliferatif bozukluk tanısı almıştı. Bizim çalışmamızda kemik iliği biyopsi sonucu normosellüler olan 15 hastanın 12'sinde (%80) primer OİHA, 3'ünde (%20) sekonder OİHA (2'sinde lenfoma, 1'inde otoimmün neden) saptanmıştı. Kemik iliği biyopsi sonucu hiposellüler olan 1 hastada primer OİHA saptanmıştı. Kemik iliği biyopsi sonucu lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu olan bir hastada lenfomaya (MZL) sekonder OİHA saptanmıştı. Kemik iliği biyopsi sonucu yetersiz numune olan 2 hastadan 1'inde (%50) otoimmün nedene sekonder OİHA, 1'inde lenfomaya (NHL) sekonder OİHA saptanmıştı. Yapılmış olan bu çalışmalar sekonder neden tespitinde kemik iliği analizinin etkili olduğunu göstermektedir.

Prabhu ve ark'nın (143) primer OİHA tanılı hastalarda yaptığı çalışmada 33 hastanın 14'ünde (%42,4) splenomegali saptanmıştı. Bu hastaların yarısında sıcak OİHA yarısında soğuk OİHA mevcutmuş. Sıcak OİHA tanılı 16 hastanın 7'sinde (%44) splenomegali varmış. Bizim çalışmamızda görüntüleme sonuçlarına erişilebilen 34 hastanın 22'sinde (%64,7) splenomegali mevcuttu. Primer OİHA tanılı hastaların %63,6, sekonder OİHA tanılı hastaların %66,7'sinde splenomegali vardı. Çalışmamızda splenomegali oranı daha fazla bulundu.

Nakasone ve ark.'nın (144) yapmış olduğu çalışmada hastaların cinsiyetleri, tanı yaşı, konulan tanı, sekonder neden varsa sebep olan hastalık, uygulanan tedaviler, ölüm nedenleri incelenerek cox regresyon analizi yapılmıştı. Diyabetes mellitus varlığı sağ kalım için tek anlamlı risk faktörü olarak belirlenmişti. Bizim çalışmamızda konulan tanı, özgeçmişindeki hastalıklar, yaş, dalak boyutu, karaciğer boyutu, tanı anındaki laboratuvar değerleri, hastaya verilen tedaviler incelenerek cox regresyon analizi yapıldı. Sağkalım süresine önemli etki edenin sadece kardiyovasküler hastalıklar faktörü olduğu saptandı. Kardiyovasküler hastalığı

olanların olmayanlara göre ölüm riski 55 kat daha fazla bulundu. Diğer prognostik faktörler önemsiz bulundu.

Sudulagunta ve ark.'nın (139) yaptığı çalışmada 75 sıcak OİHA tanılı hastanın %90,7'si sağ, %9,3'ü ölmüştü. Bu hastalarda primer OİHA tanılı olanların %89,66'sı sağ, sekonder OİHA tanılı hastaların %91,3'ü sağdı. Bizim çalışmamızda hastaların %72,97'si sağ, %27,03'ü ölmüştü. Primer OİHA tanılı hastaların %76'sı sağ, sekonder OİHA tanılı hastaların %67,7'si sağdı. Primer OİHA tanılı hastaların ortalama sağkalım süresi $110,2 \pm 19,79$ ay, sekonder OİHA tanılı hastaların $74 \pm 8,85$ ay olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda hastaların sağ kalım oranı daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni bizim çalışmamıza yalnızca steroid dirençli OİHA tanılı hastaların dahil edilmesi olabilir.

Başlangıç steroid tedavisine yanıt veren hastaların %85,7'si son durumda yanıtlı, steroid tedavisine yanıt vermeyen hastaların %56,5'u son durumda yanıtlıydı. Başlangıç steroid tedavisine yanıtlı olan hastaların son durumda yanıt oranının daha yüksek olduğu görüldü. Başlangıçta steroid yanıt veren hastaların ortalama sağkalım süresi $121,9 \pm 17,7$ ay; yanıt vermeyen hastaların ortalama sağkalım süresi $86,5 \pm 22,9$ aydı. Steroide yanıt veren hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu görüldü. Bu konuda daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanmamış olup literatürle kıyaslanamamıştır. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Merkezimizde son yıllarda tercih edilen ikinci basamak tedavi seçeneği RTX'dir. RTX'in güvenilirliği splenektomiden daha yüksek, splenektominin ise etkinliği RTX'den daha yüksek bulunmuştur. Splenektomi merkezimizde güvenli ve etkili kabul edilse de, ilişkili enfeksiyon veya trombotik komplikasyon gelişme riskleri nedeniyle ikinci basamak tedavide öncelikli tercih edilmemektedir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın az sayıda hasta ile yapılmış olması, tedavide farklı uygulamalar olmasından dolayı bazı alt gruplarda istatistiksel analiz yeterli yapılamamıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle ulaşılamayan veriler ve veri kayıpları mevcuttur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hastaların çoğu kadındı (%70,3).
2. Primer OİHA çalışma popülasyonumuzda daha sıklıkla (%67,6).
3. Hastaların ortalama yaşı $66,73 \pm 15,87$ yıl (36-96) idi.
4. Primer OİHA tanılı hastalarda DAT IgG pozitifliği fazlaydı.
5. Çalışmamızda sekonder OİHA tanılı hastalarda altta yatan en sık neden lenfoma, ikinci sırada SLE olarak saptandı.
6. Çalışmamızda steroidlere yanıt vermeyen hastaların ortalama tedavi süresi 4 hafta (3 - 28) idi. Steroidlere yanıt veren hastaların ortalama tedavi süresi 12 hafta (4 - 48) idi. Steroidlere yanıt veren hastaların tedavi sürelerinin daha uzun olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.
7. Çalışmamızda birinci basamak tedavi olarak tüm hastalara steroid uygulanmıştı. Yanıt veren ancak sonrasında nüks eden hastalara tekrar steroid uygulandı. Yanıt alınamayanlardan ikinci basamak tedaviye geçildi. Yaklaşımımız dünya literatürü ile uyumlu görünmektedir.
8. İkinci basamak tedavide en çok RTX (%45,94), ikinci sıra splenektomi (%37,8) tedavisi tercih edilmiştir.
9. Herhangi bir basamakta uygulanan splenektominin yanıt oranı RTX'den yüksek; ancak güvenilirliği RTX'den düşük bulundu.
10. Sekonder neden tespitinde kemik iliği analizi etkili bulundu.
11. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalığın OİHA'da ölüm riskini 55 kat arttırdığı bulundu. Ölüm riski üzerinde yaş, dalak boyutu, karaciğer boyutu, tanı anındaki laboratuvar değerleri, hastaya verilen tedaviler etkili bulunmadı.
12. Çalışmamızda sağ kalım oranımız literatüre göre daha düşük bulundu. Sekonder OİHA tanılı hastaların sağkalımı primer OİHA'lılara göre daha düşük bulundu. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; OİHA'nın nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle daha fazla sayıda hastaya ulaşmak ve böylece daha iyi klinik kılavuzlar geliştirmek için çok merkezli randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1407-19.
2. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):382-9.
3. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017;129(22):2971-9.
4. Naik R. Warm autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):445-53.
5. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev*. 2012;26(3):107-15.
6. Gomard-Menesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus*. 2006;15(4):223-31.
7. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116(11):1831-8.
8. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137(10):1283-94.
9. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;176(3):395-411.
10. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.
11. Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1976;13(4):323-34.
12. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163(3):393-9.
13. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-

- immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol.* 2017;92(1):23-7.
14. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med.* 2019;381(7):647-54.
 15. Murakhovskaya I. Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med.* 2020;9(12).
 16. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017;1(27):2742-55.
 17. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood.* 2021;137(10):1295-303.
 18. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood.* 2020;136(4):480-8.
 19. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood.* 2004;103(8):2925-8.
 20. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;177(2):208-20.
 21. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):351-9.
 22. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014;99(10):1547-54.
 23. Quist E, Koepsell S. Autoimmune Hemolytic Anemia and Red Blood Cell Autoantibodies. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(11):1455-8.
 24. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69(4):258-71.
 25. Shulman IA, Branch DR, Nelson JM, Thompson JC, Saxena S, Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. *Jama.* 1985;253(12):1746-8.

26. Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion*. 2009;49(2):235-42.
27. 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.
28. Barker RN, Hall AM, Standen GR, Jones J, Elson CJ. Identification of T-cell epitopes on the Rhesus polypeptides in autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 1997;90(7):2701-15.
29. Liu GY, Fairchild PJ, Smith RM, Prowle JR, Kioussis D, Wraith DC. Low avidity recognition of self-antigen by T cells permits escape from central tolerance. *Immunity*. 1995;3(4):407-15.
30. De Angelis V, Biasinutto C, Pradella P, Vaccher E, Spina M, Tirelli U. Clinical significance of positive direct antiglobulin test in patients with HIV infection. *Infection*. 1994;22(2):92-5.
31. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1055-62.
32. Ehlenberger AG, Nussenzweig V. The role of membrane receptors for C3b and C3d in phagocytosis. *J Exp Med*. 1977;145(2):357-71.
33. Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion*. 2008;48(8):1598-601.
34. Lay WH, Nussenzweig V. Receptors for complement of leukocytes. *J Exp Med*. 1968;128(5):991-1009.
35. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev*. 2008;22(1):17-31.
36. Ulvestad E, Berentsen S, Bø K, Shammass FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol*. 1999;63(4):259-66.
37. Shi J, Rose EL, Singh A, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood*. 2014;123(26):4015-22.

38. 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.
39. Zilow G, Kirschfink M, Roelcke D. Red cell destruction in cold agglutinin disease. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994;21(6):410-5.
40. Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology.* 2007;12(5):361-70.
41. Lewis SM, Szur L, Dacie JV. The pattern of erythrocyte destruction in haemolytic anaemia, as studied with radioactive chromium. *Br J Haematol.* 1960;6:122-39.
42. Kirschfink M, Knoblauch K, Roelcke D. Activation of complement by cold agglutinins. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994;21(6):405-9.
43. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2015;125(21):3223-9.
44. Meulenbroek EM, de Haas M, Brouwer C, Folman C, Zeerleder SS, Wouters D. Complement deposition in autoimmune hemolytic anemia is a footprint for difficult-to-detect IgM autoantibodies. *Haematologica.* 2015;100(11):1407-14.
45. Packman CH. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother.* 2015;42(5):317-24.
46. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. *Presse Med.* 2014;43(4 Pt 2):e97-e104.
47. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(6):607-18.
48. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica.* 2011;96(5):655-63.
49. 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.
50. 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(9):E150-5.

51. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood*. 1987;69(3):820-6.
52. Cartron JP, Agre P. Rh blood group antigens: protein and gene structure. *Semin Hematol*. 1993;30(3):193-208.
53. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 2005;42(3):131-6.
54. Lau P, Haesler WE, Wurzel HA. Positive direct antiglobulin reaction in a patient population. *Am J Clin Pathol*. 1976;65(3):368-75.
55. Judd WJ, Barnes BA, Steiner EA, Oberman HA, Averill DB, Butch SH. The evaluation of a positive direct antiglobulin test (autocontrol) in pretransfusion testing revisited. *Transfusion*. 1986;26(3):220-4.
56. Liumbruno GM, Tognaccini A, Bonini R, et al. The role of the direct antiglobulin test in pre-transfusion investigations and the approach to selecting blood for transfusion in autoimmune haemolytic anaemia: results of a regional survey. *Blood Transfus*. 2008;6(3):156-62.
57. Clark JA, Tanley PC, Wallace CH. Evaluation of patients with positive direct antiglobulin tests and nonreactive eluates discovered during pretransfusion testing. *Immunohematology*. 1992;8(1):9-12.
58. 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(5):655-6.
59. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(6):585-97.
60. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122(7):1114-21.
61. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020;11:590.
62. Lau-Braunhut SA, Stone H, Collins G, Berentsen S, Braun BS, Zinter MS. Paroxysmal cold hemoglobinuria successfully treated with complement inhibition. *Blood Adv*. 2019;3(22):3575-8.

63. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1932-46.
64. 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.
65. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2025-30.
66. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*. 2000;95(9):2786-92.
67. Ricci F, Tedeschi A, Vismara E, et al. Should a positive direct antiglobulin test be considered a prognostic predictor in chronic lymphocytic leukemia? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(4):441-6.
68. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995;91(2):341-4.
69. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008;17(8):739-43.
70. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
71. Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(3):177-84.
72. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Haematol*. 2011;154(5):644-53.
73. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):635-42.

74. Worlledge SM. Immune drug-induced haemolytic anemias. *Semin Hematol.* 1969;6(2):181-200.
75. Chan M, Silverstein WK, Nikonova A, Pavenski K, Hicks LK. Bendamustine-induced immune hemolytic anemia: a case report and systematic review of the literature. *Blood Adv.* 2020;4(8):1756-9.
76. Khan U, Ali F, Khurram MS, Zaka A, Hadid T. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer.* 2017;5:15.
77. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR, Jr., Cohn CS. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol.* 2012;87(7):707-9.
78. Dacie JV. Autoimmune haemolytic anaemias. *Br Med J.* 1970;2(5706):381-6.
79. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6281):2023-7.
80. Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(3):455-71.
81. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood.* 1980;56(3):409-16.
82. Issitt PD. I blood group system and its relationship to disease. *J Med Lab Technol.* 1968;25(1):1-6.
83. Marsh WL. Anti-i: a cold antibody defining the Ii relationship in human red cells. *Br J Haematol.* 1961;7:200-9.
84. Roelcke D. Cold agglutination. *Transfus Med Rev.* 1989;3(2):140-66.
85. Brain MC, Ruether B, Valentine K, Brown C, ter Keurs H. Life-threatening hemolytic anemia due to an autoanti-Pr cold agglutinin: evidence that glycophorin A antibodies may induce lipid bilayer exposure and cation permeability independent of agglutination. *Transfusion.* 2010;50(2):292-301.
86. 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.
87. Pascual V, Victor K, Spellerberg M, Hamblin TJ, Stevenson FK, Capra JD. VH restriction among human cold agglutinins. The VH4-21 gene segment is required to encode anti-I and anti-i specificities. *J Immunol.* 1992;149(7):2337-44.

88. Berentsen S, Bø K, Shammas FV, Myking AO, Ulvestad E. Chronic cold agglutinin disease of the "idiopathic" type is a premalignant or low-grade malignant lymphoproliferative disease. *Apmis*. 1997;105(5):354-62.
89. Berentsen S, Ulvestad E, Tjønnfjord GE. B-lymphocytes as targets for therapy in chronic cold agglutinin disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7(3):219-27.
90. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2011;153(3):309-17.
91. King JW, May JS. Cold agglutinin disease in a patient with Legionnaires' disease. *Arch Intern Med*. 1980;140(11):1537-9.
92. Níainle F, Hamnvik OP, Gulmann C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with isolated bone marrow involvement presenting with secondary cold agglutinin disease. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(5):444-5.
93. Eskazan AE, Akmurad H, Ongoren S, Ozer O, Ferhanoglu B. Primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma presenting with cold agglutinin disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2011;5(2):262-6.
94. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol*. 2007;138(4):422-9.
95. Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv*. 2019;3(12):1897-906.
96. Röth A, Bommer M, Hüttmann A, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv*. 2018;2(19):2543-9.
97. Arthold C, Skrabs C, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Cold antibody autoimmune hemolytic anemia and lymphoproliferative disorders: a retrospective study of 20 patients including clinical, hematological, and molecular findings. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(11-12):376-82.
98. Małecka A, Trøen G, Tierens A, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2018;183(5):838-42.

99. Cesana C, Barbarano L, Miqueleiz S, et al. Clinical characteristics and outcome of immunoglobulin M-related disorders. *Clin Lymphoma*. 2005;5(4):261-4.
100. Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719873321.
101. Chandesris MO, Schleinitz N, Ferrera V, et al. [Cold agglutinins, clinical presentation and significance; retrospective analysis of 58 patients]. *Rev Med Interne*. 2004;25(12):856-65.
102. Ulvestad E. Paradoxical haemolysis in a patient with cold agglutinin disease. *Eur J Haematol*. 1998;60(2):93-100.
103. Ulvestad E, Berentsen S, Mollnes TE. Acute phase haemolysis in chronic cold agglutinin disease. *Scand J Immunol*. 2001;54(1-2):239-42.
104. Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune hemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020;190(4):e183-e4.
105. Schuboth H. The cold hemagglutinin disease. *Semin Hematol*. 1966;3(1):27-47.
106. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
107. 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.
108. Mayer B, Yürek S, Kiesewetter H, Salama A. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion*. 2008;48(10):2229-34.
109. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, Cavallaro F, Di Bona E, Barcellini W. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood*. 2019;133(9):996-8.
110. Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, Kallies KJ, Bottner WA. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. *Am J Surg*. 2012;204(6):1014-9; discussion 9-20.


111. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1413-6.
112. Thabet AF, Faisal M. Pulse cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia: a new perspective. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(4):313-8.
113. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002;100(2):704-6.
114. Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. *Blood Adv.* 2016;1(1):31-5.
115. Fadlallah J, Michel M, Crickx E, et al. Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2019;187(1):124-8.
116. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 1993;83(2):343-5.
117. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Ayub J, Pall LM. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 1985;102(3):298-301.
118. Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol.* 1990;84(3):122-9.
119. Wouters D, Stephan F, Strengers P, et al. C1-esterase inhibitor concentrate rescues erythrocytes from complement-mediated destruction in autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2013;121(7):1242-4.
120. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol.* 1993;44(4):237-42.
121. 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(4):511-3.

122. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol.* 2020;11:946.
123. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(2):253-60.
124. Jia MN, Qiu Y, Wu YY, et al. Rituximab-containing therapy for cold agglutinin disease: a retrospective study of 16 patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):12694.
125. 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.
126. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood.* 2017;130(4):537-41.
127. El-Ayoubi A, Wang JQ, Hein N, Talaulikar D. Role of plasma cells in Waldenström macroglobulinaemia. *Pathology.* 2017;49(4):337-45.
128. Castillo JJ, Gustine JN, Keezer A, et al. Deepening of response after completing rituximab-containing therapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2020;95(4):372-8.
129. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood.* 2018;132(5):547-50.
130. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood.* 2021;138(20):2002-5.
131. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1323-34.
132. Chen C, Wang L, Han B, Qin L, Ying B. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e18739.
133. Conley CL, Lippman SM, Ness P. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia. A medical emergency. *Jama.* 1980;244(15):1688-90.

134. Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. *Haematologica*. 2021;106(2):622-5.
135. Salama A, Hartnack D, Lindemann HW, Lange HJ, Rummel M, Loew A. The effect of erythropoiesis-stimulating agents in patients with therapy-refractory autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother*. 2014;41(6):462-8.
136. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83-177.
137. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001;43(3):182-6.
138. Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin JL, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2010;89(11):1073-80.
139. Sudulagunta SR, Kumbhat M, Sodalagunta MB, et al. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: Clinical Profile and Management. *J Hematol*. 2017;6(1):12-20.
140. Rattarittamrong E, Eiamprapai P, Tantiworawit A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*. 2016;21(6):368-74.
141. Yılmaz KB, Doğan L, Akıncı M, Yüksel M, Atalay C, Özaaslan C. Hematolojik Kanserlerde Splenektomi Uygulanan Hastaların Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Acta Oncol Tur*. 2011;44(1):1-6.
142. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*. 2009;84(3):153-7.
143. 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.
144. Nakasone H, Kako S, Endo H, et al. Diabetes mellitus is associated with high early-mortality and poor prognosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Hematology*. 2009;14(6):361-5.

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı




T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/837 30.12.2021


Sayın Doç.Dr.Memiş Hilmi ATAY

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Otoimmün hemolitik anemi tanılı steroide dirençli olan hastaların değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2021/610 Karar nolu nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.12.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.



Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



Ondokuz mayis Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel:(0362)3121919/2782 -4576007 Omutaek@gmail.com
Eski Diş Hekimliği Fakültesi 2.Kat Atakum/SAMSUN

9.2. İntihal Raporu

ORJİNALLIK RAPORU

%5

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%1

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

%1

2

acikbilim.yok.gov.tr
İnternet Kaynağı

<%1

3

openaccess.maltepe.edu.tr
İnternet Kaynağı

<%1

4

acikerisim.pau.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı

<%1

5

dergipark.org.tr
İnternet Kaynağı

<%1

6

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

<%1

7

acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı

<%1

8

nek.istanbul.edu.tr:4444
İnternet Kaynağı

<%1

9

kutuphane.kku.edu.tr
İnternet Kaynağı

<%1

10	iupress.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<% 1
13	uu245-211.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	Submitted to Batman University Öğrenci Ödevi	<% 1
15	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Sağlık Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
17	openaccess.city.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.akademikbakis.org İnternet Kaynağı	<% 1
19	6e9ed515-8cbf-4760-8640- 9a7779db5794.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
20	BALEVİ, Ali, EREN, Abdulkadir, ÜSTÜNER, Pelin and ÖZDEMİR, Mustafa. "Plak Morfeada	<% 1

Düşük Frekanslı Ultrasonografi", Türk
Dermatoloji Derneği, 2017.

Yayın

21	toad.halileksi.net İnternet Kaynağı	<% 1
22	docksci.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	hastaneciyiz.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
24	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<% 1
25	www.symptoma.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1