

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu hastada idyopatik olan bu durum, bazı otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir.

- Hastalığın tedavisi; hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, hastanın altta yatan diğer hastalıkları, tedaviye bağlı yan etkilerin varlığı ve şiddeti, vücudun hastalığı kompanse etme yeteneğine göre ayarlanmalıdır.

Tanı

Hikaye

- Oto-antikor yapabilen diğer hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar, v.b.),
- İlaç kullanımı,
- Yakınmaların soğukta ortaya çıkması,
- Daha önceki kan transfüzyonları ve doğum hikayesi sorgulanır.

Bulgular

Klinik olarak aşağıdaki bulguların varlığında OİHA'dan şüphelenilir:

- Anemiye ait bulgular (solukluk, ikter, takipne, taşikardi v.b.)
- Splenomegali: idyopatik veya sekonder şeklinde olabilir. Özellikle yaşlı bir hastada masif splenomegali ve lenfadenopati varsa lenfoproliferatif hastalıklar düşünülür.
- Soğukla karşılaşınca oluşan akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikülaris.

Laboratuvar

Genel Kurallar

- Antikorlar vücut ısısında (ılık antikorlar) veya daha düşük ısılarda (soğuk antikorlar) aktif olabilirler. Bu durumda ılık antikorlarla oluşan hemolizler klinikte her zaman değişik derecede sorunlara neden olurken soğuk antikorlarla oluşanlar ancak düşük ısılarda sorun yaratırlar.
- Antikorların antijenlerine afinitesi farklı olabilir. Bu durumda antikor varlığı her zaman hemoliz olacağını işaret etmez (her Coombs pozitifliği hemoliz oluşturmaz). Aynı şekilde hemolizin şiddeti de hastadan hastaya farklı olabilir.

Tablo 1. Otoimmün hemolitik tanısında kullanılan laboratuvar testleri

Tetkik	Uygulanması	Özel durumlar
Tam kan sayımı	*Hemoglobin veya hematokrit düzeyi yaşa ve cinse göre düşük bulunur. *Anemi genellikle normokrom ve normositerdir. *Sferositoz nedeniyle MCHC, retikülositoz nedeniyle MCV artabilir.	*Lökosit ve trombosit sayısı genellikle normaldir. *Trombosit sayısı düşük ise immün trombositopenin de eşlik ettiği düşünülür (Evans sendromu).
Periferik kan yayması	*Ilık bir otoantikör varsa, polikromatofili ve sferositler; *Soğuk otoantikör varsa, aglütinasyon yapmış eritrositler	*Lenfoproliferatif hastalıklarda patolojik lenfoid hücreler görülebilir. *Altta yatan nedene uygun değişiklikler görülebilir.
Retikülosit	*Genellikle artar *Düzeltilmiş retikülosit sayısı >%5'dir *Retikülosit üretim indeksi artar *Mutlak retikülosit sayısı artar ($> 150 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	*Retikülositoz yapan diğer nedenler dışlanır (akut bir kanama sonrası, demir, folat veya B ₁₂ vitamini eksikliği tedavisi sonrası) *İntramedüller hemoliz de varsa hemolize rağmen retikülosit normal olabilir. Bu durumda diğer hemoliz kriterleri önem kazanır.
Kan biyokimyası	Serum indirekt bilirubin ve laktik dehidrogenaz düzeyi yükselir.	
Haptogloblin	Genellikle düşük bulunur.	*Akut faz reaktanı olduğu için, hastada inflamasyon varsa yüksek bulunabilir. *Otoimmün hemolitik anemi de olay daha çok ekstravasküler bölgede olduğu için normal de olabilir. *Kan transfüzyonu sonrası alındıysa, transfüzyon nedeniyle de düşük bulunabilir. Bu durumda testin değeri sınırlıdır.

Direkt antiglobulin testi = Direkt Coombs testi (DAT)	<p>*Tanısal tetkiktir.</p> <p>*Genellikle IgG ve C3 tabiatında ılık antikorlar nedeniyle oluştuğu için kullanılan ayıraç bu antikor ve komplemanı saptayacak polispesifik ayıraç olmalıdır.</p> <p>*Testin sonucu “+, ++, +++, +++++” şeklinde verilir.</p> <p>*İlaç hapten tipi otoimmün hemolitik anemi yapıyorsa test için kullanılacak eritrositler önce ilgili ilaçla inkübe edilir.</p>	<p>*Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde (bazı kan donörleri gibi) direkt antiglobulin testi pozitif bulunabilir. Bu nedenle klinik paralellik önemlidir.</p> <p>*Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir.</p> <p>*Nadiren hastada otoimmün hemolitik anemi olduğu halde DAT negatif bulunabilir.</p> <p>*Bu durumda IgG ve C3 dışı antikorlar için (IgA veya IgM gibi) monospesifik ayıraçlar kullanılarak testler yapılabilir.</p>
İndirekt Coombs testi	Direkt Coombs testi pozitif çıkan hastanın, serumunda ayrıca serbest otoantikor olup olmadığı indirekt Coombs testiyle aranır.	Tüm otoantikorlar eritrositlere bağlı ise test negatif bulunur.
Antikor tanımlaması	İndirekt Coombs pozitif olgularda antikorun hangi eritrosit antijenine karşı olduğunu saptamak için yapılır.	*Hastaların otoantikorları genellikle pan-reaktiftir. Bu nedenle tanımlanamayabilir. *İndirekt Coombs testi negatifse ileri tetkikler gerekebilir (elüsyon).
Soğuk aglütinasyon testi	Soğuk aglütinin hastalığından şüpheleniyorsa, testler soğuk ortamda (+4° ve +22° C) çalışılır.	
Elüsyon + Adsorbsiyon testi	Otoimmün hadiseye ayrıca alloantikorlar da eşlik ediyorsa (%32 oranda görülür), bu alloantikorları saptamak için yapılır.	Özelleşmiş laboratuvarlarda yapılır.

Hastada OİHA olduğu halde, DAT'ın negatif olduğu durumlar:

- *Eritrosit başına düşen immünglobulin G molekül sayısının düşüklüğü,
- *Otoantikorların Ig A veya M şeklinde olması,
- *Otoantikorların afinitelerinin düşük olması.

- **İdyopatik OİHA'yi sekonder nedenlerden ayırmak için yapılacak testler:**

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

Tedavi

I. İlk antikorlu OİHA tedavisi

a. Sekonder (altta yatan bir hastalığa bağlı) ise bu durum tedavi edilmelidir.

b. Kortikosteroid tedavisi:

-Tedavide ilk seçenektir.

-Prednizolon veya metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda bir veya ikiye bölünerek ağızdan veya parenteral başlanır.

-İstenen cevap elde edilemezse veya çok ağır anemi mevcutsa steroid dozu arttırılabilir.

* Hemoglobin düzeyi 10 g/dl ulaştığında doz yavaş olarak azaltılır. Genellikle önerilen dozun 4-6 haftada 0,5 mg/kg/gün dozuna düşülmesidir. Bu doza ulaşıldıktan sonra günlük dozun 3-4 ay gibi bir sürede azaltılarak kesilmesi önerilir.

* Tedavi, hastaya göre 3- 12 ay ya da daha uzun sürebilir.

* Hastanın tedaviye cevabını takip etmek için aralıklı olarak tam kan sayımı, retikülosit ve Coombs testi yapılır.

*Direkt antiglobulin testi negatifleşmeden tedavi kesilmez.

*Steroid tedavisi kesildikten sonra otoimmün hemolitik anemi nüks edebilir. Bu nedenle hastalar tedavi kesildikten sonraki birkaç yıl izlenirler.

* Tedaviye 4-6 haftada yanıt alınamayan hastalarda veya kortikosteroid tedavisinin azaltıldığı dönemde remisyonunda kalmayan hastalarda diğer tedavi seçenekleri düşünülür. Steroid tedavisi sonrasındaki tedaviler, hastanın ve doktorun ortak kararı ile seçilirler veya hastanın durumuna, doktorun tercihine göre şekillenebilir.

c. İmmünespresif tedavi

- Steroid tedavisine cevap vermeyen ya da (yan etkileri nedeniyle) tolere edemeyen hastalarda, remisyon halini devam ettirebilmek için uzun süreli 15-20 mg/gün ya da 0,5 mg/kg/gün doz üzerinde prednisolon kullanan hastalarda immünespresif tedavi önerilir.
- İmmünespresif ilaçların etkileri genellikle 1 ay içinde ortaya çıkar. Dört-altı aylık süre içinde tedaviye cevap alınamaması halinde tedaviye devam edilmesi önerilmez.
- İmmünespresif ilaçlarla yapılan tedavideki en büyük yanlış, hastalara uzun süreli aynı dozda ilaç verilmesidir. Bu nedenle lökosit sayısı 3000 /mm³ düşene kadar İmmünespresif ilaç doz ayarlamasının yapılması önerilmektedir
- Çocuk ve yetişkin hastalarda İmmünespresif tedavi ikinci seçenek olarak kullanılabilir.
- Siklosporin*: 5-10 mg/kg/gün po dozunda ikiye bölünerek başlanır. Siklosporin kan düzeyine göre doz ayarlanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.
- *Ritüksimab*: 375 mg/m²/hafta IV infüzyon, hastanın cevabına göre 4 hafta uygulanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.

d. Splenektomi

- Hastanın anemisi yüksek doz steroid tedavisine rağmen düzelmiyorsa, aneminin düzelmesine karşın kullanılan steroid dozuna bağılı ağır yan etkiler varsa, sık tekrarlayan ve yüksek doz steroid tedavisi gerekiyorsa splenektomi önerilebilir. Yetişkin hastalarda ikinci tedavi seçeneğı olarak kullanılabilir. Ancak, çocuk hastalarda, seçilmiş olgularda splenektomi yapılabilir.
- Splenektomi sonrası hastalığın tekrarlayabileceğı ve splenektomiye bağılı ağır enfeksiyonlar konusunda hasta uyarılır. Gerekli önlemler alınarak cerrahi uygulanır.
- Splenektomi öncesi, hastalar, pnömokok, meningekok ve H. İnfluenza'ya karşı aşılanır. Aşının splenektomiden 3 hafta önce yapılması önerilir. Bu aşuların tekrarı her 5 senede bir yapılır.
- Splenektomi sonrası penisilin profilaksisi önerilir.

e. Eritrosit Transfüzyonu

- Mümkün olduğunca transfüzyondan kaçınılmalı. Ancak, hastanın hemoglobini kritik düzeye düştüğünde, tıbbi tedaviye cevap beklenirken hayat kurtarıcı olarak verilebilir.
- Antikor taramasıyla hastanın otoantikörünün hangi eritrosit antijenine karşlı olduğü saptanabilirse, bu antijenin bulunmadığı bir eritrosit süspansiyonunun verilmesi idealdir. Bu durum mümkün değılse, uygunluk testleriyle en uygun olduğü saptanan

eritrosit süspansiyonu verilir. (ABO ve Rh (D) uyumu yanısıra diğeri Rh antijenleri ve Kell antijen uygunluğu özellikle önerilir)

-Genellikle hastaya çapraz karşılaştırma testleriyle kan bulunamaz. Bu durumda hasta ile aynı kan grubundan (ABO, Rh ve Kell antijenleri uyumlu) eritrosit süspansiyonunun yavaşça verilmesi, eğer hastanın kan grubu bilinmiyor veya tayin edilemiyorsa O Rh (-) eritrosit süspansiyonunun yavaşça ve hastanın yakın takibi ile verilmesi önerilir.

f. Diğeri immünespresif tedaviler: Yukarıdaki tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

-Danazol: 50-800 mg/gün dozunda ağızdan verilebilir.

-Siklofosamid: Çocuklarda 50-100 mg/gün ağızdan, yetişkinde 100 mg/gün ağızdan yada 500-700 mg IV, her 3-4 haftada bir olacak şekilde verilebilir. Saç dökülmesi, gonadal toksisite, kemik iliğı baskılanması, hematüri ve lösemi gelişme riski gibi ağır yan etkilerinin olduğu akılda tutulur. Tedavinin sabahları tek doz ve hidrasyonla birlikte verilmesi mesane irritasyon riskini azaltır.

- Azatiyoprin: Çocuklarda 25-200 mg/gün, yetişkinde 100-150 mg/gün veya 2 mg/kg/gün, dozunda ağızdan verilir.

-Mikofenolat mofetil (MMF): Çocuklarda 30-40 mg/kg/gün dozunda ikiye bölünerek ağızdan, yetişkinde 500-1000 mg/gün dozunda ikiye bölünerek başlanır ve yetişkinlerde 1000-2000 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.

-Vinkristin: 1 mg/m² dozunda İV haftada bir verilebilir.

g. İntravenöz immünoglobulin tedavisi: 0,5-1g/kg/gün dozunda 5 gün verilir.

- Hastanın otoimmün hemolitik anemisi yanı sıra immün trombositopenisi de varsa intravenöz immünoglobulin verilebilir.

- Steroid tedavisine yanıtızsız veya steroid tedavisinin uygulanmadığı hastalarda hemoglobini kısa sürede yükseltmek için denenebilir.

h. Plazmaferez

- Verilen tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

1. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

- Tedaviye cevap vermeyen hastalar bu tedavi için değerlendirilir.

II. Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi tedavisi

Tablo 2. Soğuk aglutinini olan otoimmün hemolitik anemili hastalarda tedavi

Tedavi	Uygulanması	Özel durumlar
Nedene yönelik tedavi	Alta yatan hastalığın tedavisi	Örnek; enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık
Hastanın sıcak ortamlarda tutulması ve/veya hastanın ısıtılması	Özellikle hafif bir hemoliz varsa tek başına yeterli olur.	
İmmüsupresif tedavi	Siklofosamid 100-150 mg/gün dozunda verilir. Klorambusil 2-4 mg/gün dozunda verilir. Rituksimab 375 mg/m ² /hafta IV infüzyon, 4 hafta uygulanabilir.	
Plazmaferez	İmmüsupresif tedaviye ek olarak yapılabilir.	Bu hastalarda, plazmaferez yapılırken, kanın ısısının düşürülmemesine dikkat edilir.
Transfüzyon desteği	Verilecek kan ile ilgili tüm testler 37°C'de yapılır. Uygunluk testleriyle saptanan en uygun kan verilir.	Kan verilirken, kanı 37°C'de tutabilecek bir ısıtıcı kullanılması önerilir.

III. İlaça bağlı otoimmün hemolitik anemi

*Her ilacın hemoliz yapma potansiyeli vardır. Tablo 4 de en bilinenler yazılmıştır.

*Bu duruma sebep olan ilacın bulunması ve kesilmesi tedavinin temelini oluşturur.

Tablo 4. Otoimmün hemolitik anemiye neden olan ilaçlar

Asetaminofen	Dietilstilbesterol	Omeprazol
Alfa-interferon	Doksepin	Penisillin G
Aminopirin	Eritromisin	Fenasetin
p-aminosalisilik asid	Fenfluramin	Podofilotoksin
Amfoterisin B	5-florourasil	Probenesid
Ampisilin	Hidralazin	Prokainamid
Karbenisilin	Hidroklorotiazid	Kinidin
Karbimazol	İbuprofen	Kinin
Karboplatin	İnsulin	Ranitidin

Sefotaksim	İzoniazid	Rifampin
Sefotetan	Levodopa	Stibofen
Sefoksitin	Mefenamik asid	Streptomisin
Seftazidim	Melfalan	Sulfonilüre türevleri
Seftriakson	Mesantoin	Sulindak
Sefaloridin	Metadon	Suramin
Sefalotin	Metisilin	Teniposid
Klorambusil	Metotreksat	Tiazidler
Klorpropamid	Metildepo	Tiopental sodyum
Sisplatin	Nafsilin	Tioridazin
Diklofenak	Nalidiksik asid	Triamteren

IV. Kronik hemolizi olan hastalar:

- a. Folik asit desteğine ihtiyaç duyulur.
- b. Aralıklı olarak demir eksikliği anemisi açısından da takip edilirler.

Kaynaklar

1. Reardon JE, Marques MB. Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2006;125(suppl1):S71-S77.
2. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-1838.
3. 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; as doi:10.3324/haematologica.2010.036053.
4. Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, 8th edition, The Mc Graw Hill, China, 2010;pp777-798.
5. Barros MMO, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfus Med Rev* 2010;24:195-210.
6. Garraty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010;24:143-150.

7. Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV SE, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 7th Ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009:pp613-658.