

APLASTİK ANEMİ

Dr. Özden VURAL (x)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xx)

Dr. Lütü GÖKMEN (xx)

Dr. Nihat OKÇU (xx)

ÖZET:

Aplastik anemi, kemik iliğinin herhangi bir nedenle baskılanması sonucunda meydana gelen, pansitopeni ile karakterize, buna bağlı semptom ve bulgularla kendini gösteren bir klinik tablodur.

Birçok fiziksel ve kimyasal ajanın aplastik anemi nedeni olduğunun bilinmesine rağmen vakaların önemli bir kısmında sebep bulunmamakta; aplastik anemiye neden olarak gösterilen ajanların hastalığı meydana getiriş mekanizmaları da günümüzde kesin olarak bilinmemektedir.

Aplastik anemi tedavisinde günümüze kadar birçok metod denenmiş, bu konuda yapılan çalışmalar araştırmacılar ve klinisyenleri kesin bir başarıya götürmemiştir. Son zamanlarda kemik iliği transplantasyonu konusunda geliştirilen yeni teknikler ve hastaların daha iyi şartlarda takibi, hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkilemiştir.

Bu yazımızda aplastik aneminin etiyopatogenezi, klinik ve laboratuvar bulgularıyla tedavisi son görüşlerin ışığı altında incelendi.

APLASTİK ANEMİ

Aplastik aneminin etiyopatogenezi, klinik ve laboratuvar bulgularını iyi kavrayabilmek için kemik iliğinin yapısını, işlevini ve normal hematopoezi kısaca gözden geçirmek gerekir.

KEMİK İLİĞİNİN YAPISI: Tüm kemik iliği yaklaşık olarak 3600 gr. ağırlığında olup, vücut ağırlığının % 4.5'ni teşkil eder.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimi Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof. Dr.)

(xx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri.

Kemik iliğini fonksiyonel olarak iki kısma ayırmak mümkündür: 1- Kırmızı-aktif kemik iliği

2- Sarı-inaktif kemik iliği

Embriyo ve yeni doğanda sadece kırmızı aktif kemik iliği kısmı bulunmaktadır. Yaş ilerledikçe kemik iliğinin bir kısmı sarı kemik iliği haline dönüşür. Normal bir erişkinde sarı kemik iliği kısmı ile kırmızı kemik iliği kısmı birbirine eşit hale gelir.

Kemik iliği yapısal olarak iki kısımda incelenir:

1-Stroma

2- Serbest hücreler

Stroma: Piritif ve Fagositik retikulum hücreleriyle argirofilik fibrillerden ibarettir. Stromada bulunan sinüzoidler kemik iliğinin dolaşımını sağlayan yapılardır. Çok sayıda büyük damarlardan oluşmuştur. Sinüzoidlerin duvarı yassı, sabit, makrofajlarla döşelidir. Fagositöz kabiliyeti olan bu hücrelerin sınırları belirsizdir ve stromadaki benzer hücrelerle direkt temas halindedirler. Bu hücrelerin arterlerle de bağlantıları mevcuttur.

Stromadaki yağ hücreleri kırmızı kemik iliği kısmında tek tek dağılmışlardır. Buna karşın sarı kemik iliği dokusunun çoğunluğunu bu hücreler meydana getirirler.

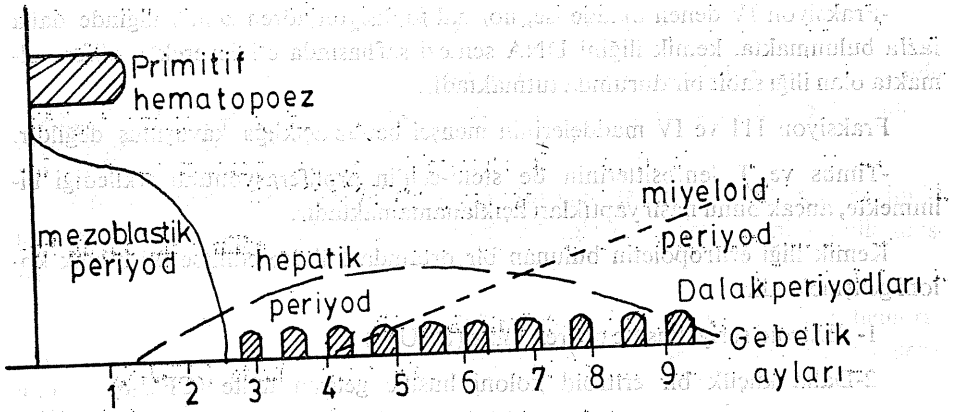
Serbest Hücreler: Değişik şekilde ve düzensiz olarak kemik iliği dokusu içinde dağılmışlardır. Matür ve immatür miyeloid elemanlar olarak ikiye ayrılır. Çoğu immatür miyeloid elemanlardır.

Matür miyeloid elemanlar; çekirdeksiz eritrositler ve granulositlerden (eozinofil, bazofil, nötrofil) ibarettir. İmmatür miyeloid elemanlar ise; hemositoblast (serbest stem-cel), eritroblast, miyeloblast ve megakaryositlerdir.

KAN YAPIMI :

Embriyoda kan Yapımı: Embriyoda kan yapımı belli bir düzen içinde sürdürülür. Kan yapımı vitellüs kesesinin duvarı, karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf düğümlerinde yapılır. Embriyodaki kan yapımı şematik olarak şekil-1'de gösterilmiştir.

Erişkinde kan yapımı: Erişkin normal bir insanda kan yapımı kemik iliği dışında başka bir yerde olmaz. Kemik iliği almarak total vücut ışınlaması yapıldıktan sonra, yeniden kemik iliği kendisine verilen bir kişide kemik iliği dışında başka organlarda kan yapımının olmadığı görülmüştür. Bu durum kemik iliği



hücrelerinin yaşarşmesi ve gelişmesi için tek bir mikro çevreye ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür. Bu görüşten hareketle pluri-potansiyel stem-cell'in varlığı ortaya atılmıştır.

Pluri potansiyel stem-cell'in mevcudiyeti ilk defa Till ve Mc Culloch adlı iki müellif tarafından ortaya koyulmuş olup, bu müelliflerin yaptığı çalışmalar şöyle özetlenebilir.

Total vücut ışınlamasına tabi tutulmuş farelere, bunlarla eşdeğerli, fakat vücut ışınlamasına tabi tutulmamış diğer farelerin kemik iliği transplante edilmiş ve kemik iliği verilen farelerde yapılan incelemeler sonucunda, bunların dalaklarında nodüler oluşumlar tesbit edilmiştir. Bu oluşumların histopatolojik incelemesinde, bunların eritroid, granulosit, megakaryositer seriye ait hücrelerle, indifferansiye hücrelerden ibaret olduğu görülmüştür. Bu nodüllere koloni oluşturan splenik ünite veya kısaca CFU-S adını vermişlerdir. Bu nodüllerden alınan hücreler total vücut ışınlamasına tabi tutulmuş üçüncü grup farelere verilmiş ve onların da dalaklarında aynı histopatolojik yapıya sahip nodüllerin oluştuğu gözlenmiştir.

Bu çalışmalar farklı tiplerde aynı hücreleri yapabilen bir ana hücrenin olduğunu göstermiş ve bu ana hücreye pluri potansiyel stem-cell adı verilmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla pluri potansiyel setemcell'in proliferasyonunu etkileyen bazı faktörler tesbit edilmiştir.

-Fraksiyon 111 veya kemik iliği rejenerasyon maddesi denen bir substratın aktif kemik iliğinde daha fazla bulunduğu ve stem-cell'in proliferasyonunda olumlu etki gösterdiği gözlenmiştir.

-Fraksiyon IV denen madde ise, normal fonksiyon gören kemik iliğinde daha fazla bulunmakta, kemik iliğini DNA sentezi safhasında etkileyerek proliferasyon ol-
makta olan iliği sabit bir durumda tutmaktadır.

Fraksiyon 111 ve IV maddelerinin menşei henüz açıklığa kavuşmuş değildir.

-Timus ve T lenfositlerinin de stem-cell'in proliferasyonunu etkilediği bi-
linmekte, ancak bunu nasıl yaptıkları açıklanamamaktadır.

Kemik iliği eritropoietin bulunan bir ortamda kültüre edilirse iki büyük ko-
loni gelişmektedir:

1- Eritroid seriyi husule getiren ünite (BFU-E)

2-Daha küçük bir eritroid koloni husule getiren ünite (CFU-e)

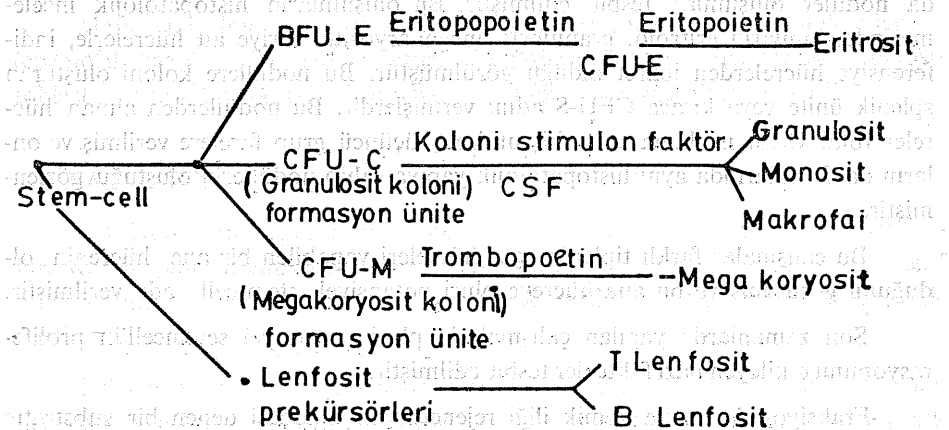
BFU-E daha primitif hücrelerden meydana gelmekte, bu hücrelerin dife-
rensiye olması ile CFU-e kolonisi oluşmaktadır.

Kemik iliğinde bulunan diğer bir koloni miyeloid kolonidir (CFU-c
Koloni formasyon ünite). Bu koloniden granulositler, monosit ve makrofajlar
gelişmektedir.

Eritroid koloninin gelişmesi lenfositlerin subgrupları tarafından etkilenirken,
miyeloid koloninin gelişmesi CSF(Koloni stimulan faktör) tarafından etkilenir.
Bu faktörlerin menşei bilinmemekte; birçok doku ve hücrenin bu faktörleri ihtiva
ettiği düşünülmektedir (Makrofaj, monosit, aktif lenfosit, endotel hücreleri v.s.).

Megakaryosit ve lenfositlerin proliferasyonunu düzenleyen mekanizma
henüz aydınlanmamıştır.

Pluri potansiyel stem-cell'den kan hücrelerinin gelişmesi şekil'2de gösteril-
miştir.



Şekil-2

APLASTİK ANEMİ TANIMI

Aplastik anemi, kemik iliğinin herhangi bir nedenle baskılanması sonucunda meydana gelen pansitopeni ile karakterize, buna bağlı semptom ve bulgularla kendini gösteren bir klinik tablodur.

Aplastik anemi ilk kez 1888 yılında Ehrlich tarafından dikkati çekilmiş, daha sonra 1904 yılında Chauffard adlı müellif aplastik anemi terimini kullanmıştır.

Çeşitli kaynaklarda aplastik anemi; progressif hipositemi, alökia hemorajika, panmiyelofitizis, hipoplastik anemi, toksik paralitik anemi gibi isimlerle anılmaktadır.

Uluslararası aplastik anemi çalışma grubu (IAASG) tarafından aplastik anemi klinik olarak ikiye ayrılmıştır:

1- Orta derecede aplastik anemi

2- Şiddetli aplastik anemi

Şiddetli aplastik anemi; normal selüleritenin %25'inden az bir kemik iliği veya %30'dan az hemopoietik hücrelerle birlikte selüleritenin %50'nin altında olması, buna ilaveten periferik kanda aşağıda sıralanan bulgulardan en az ikisinin birlikte olması durumudur.

Lökosit sayısı 500/mm³ altında olması

Trombosit sayısının 20.000/mm³ altında olması

Anemi ile birlikte retikülosit sayısını %1'in altında olması

Orta derecede aplastik anemi vakalarında ise yukarıda bahsedilen kriterlerin yeterince mevcut olmayışı (periferik kandaki) ile birlikte kemik iliği hipoplazisi veya aplazisinin bulunması söz konusudur.

APLASTİK ANEMİ PATOGENEZİ

Aplastik aneminin etiyopatogenezini kesin olarak açıklayan bir görüş henüz yoktur. Kemik iliği stroma veya mikrodestekleyici çevre ile kan elemanlarından meydana geldiğine göre defekt bu iki kısımdan birindedir diye düşünülebilir.

Aplastik aneminin gelişmesinde rolü olduğu düşünülen patogenetik mekanizmalar şöyle özetlenebilir:

1- Hemopoietik stem-cell'de defekt

2- Destekleyici çevredeki defekt

3- Hemopoezin anormal humoral kontrolü (İmmün; nonimmün)

4- Hemopoezin anormal selüler kontrolü (İmmün, nonimmün)

Hemopoietik stem-cell'de defekt: Bu görüşü destekleyenler bazı delliller ileri sürmektedirler. Bunlar:

- İkizlerde yapılan kemik iliği transplantasyonunun başarılı sonuç vermesi
- İdiyopatik aplastik anemilerde nükleer anomalilerin bulunması
- Fanconi sendromunda kromozomal anomalilerin mevcut oluşu
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride hem granulositer hem de eritroid seride defektin bulunmasıdır.

Destekleyici çevrede defekt: Mikroçevreyi oluşturan elemanlardan herhangi birinde defektin olabileceğini, bunun da aplastik anemiye yol açabileceğini ileri sürenler vardır. Bu fikirden hareket edenler şiddetli aplastik anemili vakalara yapılan otopsilerde normal kalan hemopoez odakları tesbit edilmesine rağmen, bu odakların geriye kalan kemik iliği kısımlarını işgal edemeyişini görüşlerine destek olarak kabul etmektedirler. Ancak aplastik anemili ve kontrol grubu vakalarında yapılan çalışmalarda kemik iliğinin destekleyici grupları arasında bir fark tesbit edilememiştir.

Hemopoezin anormal kontrolü: Hemopoezin anormal kontrolünün ister humoral olsun, ister selüler olsun aplastik anemiye yol açabileceği bildirilmektedir. Bu anormal kontrol lenfositler sistemi yoluyla oluyorsa selüler nedenledir. Periferik kanda nonselüler ürünler tesbit edilebiliyorsa bu humoral nedenle oluşmaktadır.

Bu fikri savunanlar pür kırmızı hücre aplazisini örnek olarak göstermektedirler. Eğer defekt stem-cell'de olsaydı sadece eritroid serisi etkilenmez, diğer seri elemanlarında etkilenirdi demektedirler. Ayrıca bazı hastalarda immüno-supressif bir ilaç olan siklofosfamide ve antilenfositler globuline cevap alınması bu görüşü desteklemektedir.

Yukarıda bahsedilen görüşlerin lehlerinde ve aleyhlerinde birçok fikir olmasına rağmen bu konuda kesinlik kazanmış bir görüş henüz mevcut değildir.

PANSİTOPENİ NEDENLERİ

1- Kemik İliği İnfiltrasyonu.

- Lösemi, multipl myelome, miyeloskleroz, metastatik karsinomları kemik iliğinin mermer hastalığı, osteopetroz

2- Delağı tutan Hastalıklar

- Konjestif splenomegali, lenfoma, infiltratif hastalıklar (Gaucher, Niemann Pick, Letterer Sive), enfeksiyonlar (kala azar, miler tb, sifiliz), primer splenik panhematopeni,

3- Vitamin B12 veya folik asit eksikliği

- Pernisiöz anemi, sprue

4- Sistemik Lupus Eritematozus

5- Paroksizmal Nokturnal Hemoglobiniüri

6- Aplastik anemi

7- Diğer Durumlar

-Şiddetli enfeksiyonlar, bazı mikobakteriyel enfeksiyonlar, brucellozis, sarkoidos, gebelik, bazı refrakter anemiler, nadiren sideroblastik anemi, ilaç sensitivitesi,

APLASTİK ANEMİNİN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

1- Edinsel Aplastik Anemi

-İdiopatik

-Fizik ve kimyasal ajanlar

.Yeterli doz ve sürede verildiklerinde kemik iliği depresyonu yapanlar

.Bazan hipoplazi ve aplazi yapanlar

-Diğer nedenler

.Viral, bazı mikobakteriyel enfeksiyonlar, gebelik, simmond hastalığı, tiroid sklerozu

2- Konstutisyonel Aplastik anemi

-Famlyal

Fankoni anemisi

-Amegakaryositer trombositopeni

-Diskeratozis kongenitale

-Schwahmand Diamond sendromu

-Kongenital metabolik bozukluklar

FİZİK VE KİMYASAL AJANLARA BAĞLI OLARAK GELİŞEN APLAZİ VEYA HIPOPLAZİ

a- Yeterli doz ve sürede verildiklerinde kemik iliği depresyonu yapanlar:

-Benzen ve deriveleri

-İyonize radyasyon (röntgen, radyoaktif izotoplar, atom bombası)

-Sulfon ve hidrojen mustard

-Antimetabolitler (antifolat bileşikler, pürin, pirimidin analogları,

-Antimikotik ajanlar

-Antibiyotikler (daunorobisin, adriyamisin)

Diğer toksik ajanlar (diklorovinil sitozin, östrojen).

b- Bazan aplazi ve hipoplazi yapan ajanlar

1-20 veya daha fazla vaka bildirilen ajanlar: kloramfenikol, organik arsenik, quinicrin, metil fenil hidantotin, fenil butazon, altın bileşikleri,

2- Bir veya birkaç vaka bildirilen ajanlar:

-Antibiyotikler (streptomisin, penisilin, metisilin, sulfonamidler)

-Antikonvulsan ajanlar (phenucemid, difenil hidantoin, phenuran, ethosu-ximid,)

-Antitiroid ajanlar (Karbimazol, tepazol, potasyum perklorat, propiltiourasil)

-Antidiyabetik ajanlar (Tolbutamid, klorpropamid, carbutamid)

-Antihistaminik ajanlar (Pyribenzamin)

Analjezikler(Asetil salisilat, indometazin, karbamezapin,)

İnsektisitler (DDT, paratyon,klordon, pentaklorofenol)

-Diğerleri (asetozolamid, saç boyası, metazolamid, dinitrofenol, tiyosiyanat,

Bizmut, civa, penisilamin, gümüş, CC14, simetidin)

IAASG'nun yapmış olduğu bir çalışmada 1844 vakanın etiyojisi araştırılmış ve şu sonuçlar bulunmuştur:

Etiyoloji	Sayı	%	Etiyoloji	Sayı	%
İdiyopatik	800	43	Fenil butazon	81	4
Kloramfenikol	1481	26	Çözücüler	20	1
Benzen	45	2	Altın	11	1
Sulfonamid.	38	2	Hepatit	14	1
İnsektisit	48	3	Diğerleri	311	17
Antikonvulsan	35	2	TOPLAM	1844	100

Son zamanlarda yazarların çoğunluğu doz ve süre ile ilgili olarak aplazi oluşturan ajanların meydana getirdiği kemik iliği supresyonunu aplastik anemi olarak kabul etmemekte, bu ajanlar kesildikten sonra kemik iliği depresyonunun düzeldiğini bildirmektedirler.

Yukarıda sayılan birçok ilacın aplastik anemi oluşturma insidansı kesin olarak bilinmemektedir. ABD'de askerler arasında yapılan bir çalışmada insidans 1/500.000 olarak tesbit edilmiştir. Malarya profilaksisi yapılan ve bu nedenle atabrin verilen vakaların taranmasında aplastik anemi insidansı 1/25.000 olarak bulunmuştur. Kloramfenikola bağlı aplastik anemi insidansı 1/20.000 ile 1/60.000 arasında değişmektedir.

Aplastik anemide anormal koloni gelişimi: Aplastik anemide çeşitli kolonal anomaliler gelişmekle birlikte, en fazla paroksizmal nokturnal hemoglobini ve akut lösemi gelişmektedir. Aplastik aneminin tam aplazi veya toparlanma devresinde vakaların % 17 kadarında PNH gelişmektedir. İki yıldan fazla yaşayan aplastik anemi vakalarının %5-10 kadarında akut lösemi görülmektedir. Bu durum aplastik anemideki stem-cell hücrelerinin kolonal bir bozukluk sonucunda daha ileri bozukluklara predispozan zemin hazırladığını göstermektedir.

SEMPATOMLAR VE BÜLGULAR

Major başlangıç semptomları anemi ve kanamalardır. Fakat ateş ve enfeksiyonlar da nadir değildir. Başlangıç sessiz veya gürültülü olabilir. Gürültülü olan vakalarda ateş, enfeksiyon ve anemiye bağlı belirtiler ön plandadır. Gidiş yavaş ise halsizlik, yorgunluk gibi semptomlar trombositopeninin aşikar olmasına kadar sürer. Bu safhada burun, diş eti, GIS kanamaları, adet düzensizlikleri gelişir. Purpura genellikle çok sık göze çarpan bir bulgu değildir. Semptomlar ajana maruz kalmadan ekseri haftalar ve aylar sonra başlar. Benzene bağlı vakalarda başlangıç ekseri enfeksiyon tablosu ile.

Splenomegali alışımlı bir bulgu değildir. Olduğu takdirde alösemik lösemi veya diğer durumlar araştırılmalıdır. Ancak benzene bağlı vakalarda ve önceden kan transfüzyonu yapılan vakalarda splenomegali olabilir.

Nörolojik sitem belirtileri, ekseri ilgili organlarda kanama olduğu zaman görülmekle birlikte, diğer anemilerde olduğu gibi parasteziler görülebilir.

LABORATUVAR BÜLGULARI.

Kırmızı hücrelerin korpüskülleri ekseri normal olmakla birlikte hafif makrositer olabilir. Bu vakalarda orta derecede anizostoz ve poikilostoz görülebilir. Eritrosit fragilitesi normaldir. Retikülosit sayısı düşüktür. Hemoglobin 7 gr'ın altında hematokrit %20'nin altında olabilir. Genellikle lökopeni ve trombopeni vardır. Periferik yaymada % 70-90 lenfosit hakimiyeti görülür. Sirküler kanda bazan immatür eritrosit ve granulositler görülebilir.

Kanama zamanı genellikle orta decede uzamış, pıhtı retraksiyonu bozuktur. Kuagülasyon, parametreleri genellikle normaldir.

Eritropoezin azalmasına bağlı plazma demiri, serbest eritrosit protoporfirini yükselmiştir. Sirküle eritrositlerde demir korperasyonu azalmıştır. Demir tutulması kemik iliğinde azalmış, karaciğer ve dalakta artmıştır. Bazı hastalarda dalakta kırmızı hücre sekestrasyonu tesbit edilmiştir.

Çocuklarda Hb F seviyesi yüksek olabilir Granulopoezde kantitatif ve kalitatif anormallikler vardır. Eritropoietin seviyesi yüksektir.

Kemik iliği sarımsı beyaz bir doku görünümündedir. Bazı vakalarda normoselüler veya hiperselüler olmasına rağmen genellikle hipoplaziktir.

Kemik iliği scanningi rezidüel hematopoietik aktivite hakkında fikir verir. Eğer technetium aktivitesi indiumdan fazla ise prognoz kötüdür. Ayrıca ferrokinetik çalışmalarla demir utilizasyonu % 11'in altında olan vakalarda prognoz kötü, %41'in üzerinde olanlarda prognoz iyidir.

AYIRICI TANI

Anemi, lökopeni, trombopeni tanıyı kolayca koydurur. Ayırıcı tanıda yukarıda gösterilen kemik iliğini infiltre eden tüm durumlar, kemik iliği supresyonu yapan ajanlar akla getirilmelidir. Özellikle akut lökoz, hipersplenizm, megaloblastik anemi, miyelofitizik anemi, sistemik lupus ayırıcı tanıda önemlidir.

T E D A V İ

1970' yıllarına kadar aplastik anemide takip edilen tedavi prensipleri şöyle di:

- 1- Sebeb olan ajanın tesbitine çalışmak ve ortadan kaldırmak
- 2-Kan hemoglobin seviyesini normal hudutlarda tutmak
- 3-Hemorajiler ve enfeksiyonun önlenmesi
- 4-Hematopoez ve kemik iliği rejenerasyonunu uyarmak
- 5-Dalağın fonksiyonlarını takip etmek

Bu tedavi şeması ile yine de prognoz kötü idi. Vakaların % 25'i 4 aydan kısa bir süre içinde ölüyor, 5 yıl içinde ise vakaların %70'i kaybediliyordu. Ancak vakaların %10'u komplet remisyona giriyordu. Bugün aplastik anemi tedavisinde şu yollar takip edilmektedir:

- 1-Toksik ajanı bulmaya çalışmak ve hastayı bu ajandan uzaklaştırmak
- 2-Aile üyelerinin AB0 gruplarını ve HLA tiplerini tesbit etmek
- 3-Semptomatik tedbirler
- 4-Kemik iliği transplantasyonunu düşünmek
- 5-Kemik ilgini uyarıcı diğer tedbirleri gözden geçirmek

-Androjen ve kortikosteroidler

-İmmünosupresyon

-Fitohemaglutinin

-Lithium

-Antitimetik globulin

-Levamisol

-Fötal karaciğer transplantasyonu v.s.

Bunları sırasıyla gözden geçirecek olursak:

1-Toksik ajanın tesbitine çalışmak ve hastayı bu ajanın tesirinden kurtarmak tedavide en başta gelir. Ancak ne yazık ki vakaların % 50'inde ajan tesbit edilemez. Kemik iliği hasarı toksik ajana her maruz kalışta artar. Eğer tesbit edilebilirse hastayı bu maddeden uzaklaştırmak gerekir. Eğer toksik ajan As, Au, diğer radyo-aktif izotoplarsa bunların mevcut antidotları uygulanmalıdır.

2-Aile üyelerinin kan grubu, doku ve lökosit antijenlerin tesbiti tedavi yönünden oldukça yardımcı olacak bir çalışmadır.

3-Semptomatik tedbirler: Hasta herşeyden önce imkanları yerinde olan bir merkezde yatırılmalı, kemik iliğinin fonksiyonlarını bastıran ve kanama eğilimi yapan tüm ilaçlar uzaklaştırılmalı, İ.M. eneksiyonlardan kaçınılmalı, gerekli ise ince uçlu iğnelere kullanılmalıdır. Ağız hijyenine dikkat edilmeli, dişler yumuşak fırça ile fırçalanmalıdır. Menstruasyon durdurulmalıdır. İnfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkiler. Trombopeni ve kanamaları ağırlaştırır. Bu nedenle hastaların izolasyonu sağlanır. Ziyaretçiler yasak edilir. Vücudun herhangi bir yerinde enfeksiyon kaynağı varsa antibiyogram sonucuna göre antibiyotik verilmelidir.

Diğer bir semptomatik tedbir kan transfüzyonlarıdır. Yeni tanı konmuş bir hasta 8-10 gün müşahade altında tutulur. Bu süre zarfında hastanın hematolojik değerleri antijenik özellikleri ve akrabaların doku antijenleri tesbit edilir. Bu çalışmalar bitmeden kan transfüzyonu ancak hayat kurtarıcı ise yapılmalıdır. Önceden kan transfüzyonu yapılan hastalarda yapılmayan hastalara göre kemik iliği transplantasyonundan deha az başarı sağlanmaktadır. Bu nedenle Kİ transplantasyonuna hazırlanacak hastalarda mümkün mertebe kan transfüzyonundan kaçınılmalıdır. Çok gerekli ise yıkanmış dondurulmuş eritrosit süspansiyonları verilmelidir.

Trombosit sayısının 20.000 altında düttüğü durumlarda hastayı ciddi hemorajilerden korumak amacıyla trombositten zengin plazma, trombosit konsantrasyonu verilebilir. Ancak sık yapılan trombosit transfüzyonundan sonra da trombositlere karşı izoimmün antikörler gelişebilir. Bunun için donör sayısı sınırlı olmalı, en iyisi HLA'sı uygun, akraba olmayan şahıslar donör olarak kullanılmalıdır. Haftada 4.5 ü/m2 hesabıyla yapılan trombosit infüzyonlarıyla ciddi kanamalar önlenabilir. Lökosit infüzyonlarına ciddi enseksiyonlarda baş vurulmakla birlikte, aşık bir fayda temin edilememiştir. Çünkü bu hücrelerin hayat süresi 6-7 saat gibi kısa bir süredir. Enfeksiyon mevcudiyetinde bu süre daha da azalır.

4-KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU:

Son yıllarda aplastik anemi tedavisinde en fazla ağırlığı kemik iliği transplantasyonu teşkil etmektedir. Şimdiye kadar değişik birçok hastalıkta Kİ transplan-

tasyonu denenmiş, değişik neticeler alınmıştır. Kİ transplantasyonu aplastik aneminin patogenezinin daha değişik görüşler kazandırmıştır. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ömür yapılmayan hastara nazaran aşikar uzunluk göstermiştir. Kİ transplantasyonundan alınacak başarı; hastaların iyi hazırlanmasına, alıcı ve verici arasındaki antijenik uygunluğa, post transplantasyon devresinde hastaların iyi takip edilmesine bağlıdır.

Kemik iliği transplantasyon indikasyonları: kemik iliği transplantasyonu şiddetli aplazi vakalarında düşünülmekle birlikte, singeneik (eş antijenik yapı) donör mevcutsa orta derecedeki vakalarda da indikedir. Kİ transplantasyonu yapılacak hastaların seçiminde bir takım değişik görüşler ileri sürülürse de bunlar şu şekilde özetlenebilir: 1-Hastaya tanı koyulduktan sonra kan değerlerinde-önemli bir gelişme yoksa

2- Şu üç bulgudan en az ikisinin birarada olması (periferde)

-Trombosit sayısının 20.000/mm³ altında

-Lökosit sayısının 5000/mm³ altında

-Retikülosit sayısının %1'in altında olması

Hastaların Kemik İliği Transplantasyonunu Hazırlanması:

Kemik iliği transplantasyonu için indikasyon konduktan sonra hastaların bu işleme hazırlanması gerekir. Bunlar şu şekilde özetlenebilir: a-Genel tedbirler: Herşeyden önce, hastalar steril ve imkanları yerinde olan merkezlerde hazırlanmalı, infeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlar varsa tedavi edilmelidir.

b-Alıcının immün sisteminin baskılanması: Transplantasyondan sonra çıkacak en büyük problem, atılım reaksiyonu olduğu için alıcının immün sisteminin baskılanması gerekir. Ancak singeneik yani tek yumurta ikizleri gibi antijenik yönden tam benzerlik bulunan alıcı ve verici söz konusu ise, alıcının imümün sisteminin baskılanmasına gerek yoktur. Alıcı ve verici arasında antijenik tam benzerliğin bulunmadığı, yani allogeneik kemik iliği transplantasyonu vakalarında alıcının immün sisteminin baskılanması gerekir. Bu amaçla en çok seçilen ilaç siklofosfamid'dir. 4 gün ardarda 50 mg/kg hesabıyla İ.V. verilir. Bundan 36 saat sonra hazırlanmış kemik iliği infüze edilir.

ABO uyumsuzluğu, A ve B antikorları alıcıda çok yüksek titrasyonda olmadığı müddetce Kİ transplantasyonu için kontrindikasyon değildir. İmmünosupresyon için total vücut ışınlanması da yapılabilir. Bu amaçla her seansda 4-26 rad verilmek üzere toplam 300-1000 rad verilir. Ayrıca bu iki metodu kombine olarak kullanan merkezler de vardır.

Kemik iliginin donörden toplanması: Donörden ilik spinal veya genel anestezi altında birçok yerden toplanır. İliğin volümü değil, ihtiva ettikleri hücre sayısı

önemlidir. Eğer mümkünse alıcının kg başına 5×10^8 hücre ihtiva edecek şekilde toplanmalıdır. Az kemik iliği hücresi alan hastalarda greft rejeksyonu daha sık görülmektedir. Toplanan Kİ antikoagülasyona tabi tutulur, kaba bir filtreden geçirilir, İ.V. olarak hızla verilir..

KEMİK İLİĞİ İNFÜZYONUNDAN SONRA YAPILACAK TEDAVİ:

Transfüzyon sonucu alınması gereken tedbirler 4 ana esasta toplanır.

1-Post infüzyon sonucu görülen pansitopeniyi önlemek: İmmüno supressif tedavi yaparken sitostatik tedavi esnasında hastanın mevcut olan minimal hematopoezi oldukça azaltır. Neticede lökositler ve trombositler sıfıra kadar düşebilir. Hematopoezin başladığını gösteren işaretler 3. hafta içinde başlar. Bu devrede geçici aplaziyi önlemek için trombosit infüzyonları yapılmalıdır. Trombosit konsantrasyonu $20 \times 10^9/l$ hesabıyla verilmelidir.

2-Greft versus host reaksiyonunu önlemek: Eğer meydana gelmişse tedavi etmek. Bu durum immün bir reaksiyon olup non HLA antijenleri ve lenfositlerin bir alt grubu tarafından başlatılır. Major hedef organlar deri, eklem ve karaciğerdir. Bu reaksiyon transplantasyon yapılmış hastaların % 25-60'ında meydana gelir. Önceden bu reaksiyonun meydana gelip gelmeyeceğini gösteren bir test olmamakla birlikte birtakım hususlar bu reaksiyonun oluşmasına predispoze bir zemin hazırlayabilir: Alıcının immün sensitivitesinin yüksek olması, verilen kemik iliğindeki hücre sayısının az olması, önceden hastaya kan transfüzyonu yapılmış olması v.s. Greft versus host reaksiyonu erken ve geç oluşabilir. Bu reaksiyondan korunmada en çok kullanılan ajan methtotrexate'dir.

Transplantasyonu takiben $10 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ hesabıyla 3-5 gün aralıklarla verilir. 100. günden sonra haftada bir defa verilir.

Bu na üç ay devam edilir. GVH reaksiyonu görüldüğü zaman prednisolon ve ksenojenik antihuman timosit globulini kullanılır. Kronik GVH reaksiyonunda ise prednisolon, siklofosamid, azatiopurin kombinasyonu %80 vakada başarılı sonuç verir.

3- İmmün uyumsuzluk esnasında şahsı enfeksiyonlardan korumak, meydana gelmişse tedavi etmek. Transplantasyondan sonra ciddi enfeksiyonlar 3-4 ay içinde sık görülür. En ciddi enfeksiyon interstisiyel pnömonitis olup % 50'si sitomegalik virus tarafından meydana getirilir. Diğer yarısı başka mikroorganizmalar ve funguslar tarafından meydana getirilir. Tedavi sellüler immün yetmezlik tedavisinde uygulanan prensiplerle aynıdır.

KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA KLİNİK SONUÇLAR

Vakalardan alınan klinik başarı sigenik ve allogeneik Kİ transplantasyonlarında oldukça farklıdır. Uluslararası aplastik anemi çalışma grubu tarafından

şimdiye kadar 11 hastaya singeneik Kİ trasplantasyonu yapılmış, bunların 8'inde başarılı netice alınmıştır.

Kİ transplantasyonu yapılan hastalardan bazı sonuçlar elde edilmiştir. Eğer aplazi stem-cell'deki defekte bağlı ise infüzyondan başarılı netice alınmaktadır. Diğer taraftan bazı vakalar siklofosfamid tedavisi yapıldıktan sonra ikinci bir Kİ transplantasyonuna iyi cevap vermiştir. Bunun sebebi gerek etiypateogeneizde ve gerekse greftin gelişmesinde olumsuz etki yapan immün etkinliğin ortadan kaldırılması olabilir. Allogeneik Kİ transplantasyonu şimdiye kadar çok sayıda hastaya yapılmasına rağmen singeneik vakalardaki kadar başarılı olmamıştır. Burada başarısızlığın en büyük nedeni atılım reaksiyonu olup değişik raporlarda bu reaksiyonun %25-60 arasında olduğu bildirilmektedir.

IAAGS ve batı Avrupa grubu tarafından bildirilen raporlara göre allogeneik Kİ transplantasyonu yapılan vakaların %41.2 ile %44'nün bir yıldan fazla yaşadığı bildirilmektedir.

APLASTİK ANEMİDE PROGNOZ

Birçok faktör hastaların prognozunu etkilemekle birlikte hiç birisi tek başına hastalığın gidişini belirlemez. Bu faktörler hızlı başlangıç, yaş, retikülositopeninin durumu, eritrosit ana korpusküler volümü, nötropeninin durumu, trombositopeni, kemik iliği selüleritesi, nonhemopoetik kemik iliği hücrelerinin yüzdesi, ferrokinetik ve Kİ scanningi çalışmalarının sonuçlarıdır. IAASG şiddetli prognozu kötü olan AA vakalarını belirlemede şu formülü ortaya koymuşlardır.

1-Periferik kan tablosunun durumu (nötrofillerin 500/mm³, tromboositlerin 20.000/mm³, retikülositlerin %1'in altında olması) 2-Kİ de hematopoetik hücrelerin %30'un altında olması vakaların prognozunun kötü olduğunu göstermektedir. Bu vakalar 4 ay içinde ölmektedir.

TEDAVİNİN DİĞER FORMLARI

Şimdiye kadar kemik iliğini uyarmak amacıyla birçok tedbirler alınmış, bunlardan değişik klinik sonuçlar elde edilmiştir. Önemli olanlarını kısaca özetlersek,

a-İmmünosupresyon: Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda yıllarca donör hücreler görülür. Ancak bazan donör orijinli hücreler periferden kaybolurken alıcı tip hücreler kemik iliğinde yeniden görülmeye başlar. Bunun nedeninin muhtemelen immünosupresyon olabileceği düşünülmüştür. Siklofosfamidle hazırlanmış kemik iliği transplantasyonu yapılan 160 vakadan 4'ü otolog K İ fonksiyonunu kazanmıştır. Bu müşahade ışığında HLA uygunluğu bulunmayan vakalar yalnız başına siklofosfamidle tedavi edilmişlerdir. Amerikan hamatoloji araştırma grubu böyle 50 vakaya yalnız başına siklofosfamid tedavisi yapmışlar, bunlardan üçünde cevap alınmıştır. Ancak bu cevabın gerçekten siklofosfamid tedavisini

bağlı olduğu, yoksa Kİ'nin spontan olarak geri dönmesinden ileri gelen bir iyileşme mi olduğu açıklığa kavuşmamıştır.

-Androjenler:17 alkilliyici ajanların bazı vakalarda faydalı sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Ancak çok muhtemel bu ajanların faydası daha az ağırsif ve kronik formdaki aplastik anemilere olabilir. Testesterona refrakte kalan birkaç vaka oksimetalona cevap vermiştir. Bazı serilerde ılımlı aplastik anemi vakalarının %50' gibi yüksek bir oranının oksimetalona cevap verdiği bildirilmektedir. Ancak bu vakalarda cevap uzun sürede alınmakta olup belki de spontan geri dönüşümle ilgilidir.

c-Adrenokortikosteroidler: Kortikosteroidler aplastik anemi tedavisinde bugüne kadar geniş şekilde kullanılmış, değişik neticeler alınmıştır. Değişik serilerde neticeler farklı olmakla birlikte genel olarak %12 vakada cevap alındığı bildirilmektedir. Androjenlerle kortikosteroid kombinasyonundan da farklı netice alınmamıştır. Son zamanlarda Bosley yüksek doz kortikosteriod tedavisi ile iyi netice alındığını bildirmiş olup, Türkiyede Özsoylu ve arkadaşları da bu görüşü desteklemektedirler. Bu tedavide takip edilen şema şöyledir:

İlk üç gün 30 mg/kg, 4 saate gidecek şekilde prednisolon İ.V. verilir. Daha sonraki 4 gün 20 mg/kg doza inilir, sonraki birer haftalık periyotlarda doz yarı yarıya azaltılarak 2 mg/kg düşülür. Sonra iki günde bir 2 mg/kg dozda ilaca idame olarak devam edilir. Tedaviye cevap olarak retikoülositler 2-14 günlerde, normoblastlar tedavinin 4-25. günleri arasında granulositler 14-28. günler arasında periferde görülmeye başlar. Trombositlerin görülmesi 40. güne kadar, hemoglobin yükselmesi 200. güne kadar uzayabilir.

d-Splenektomi: Aplastik aneminin tedavisinde iki durum için tavsiye edilir. 1- Dalagın hematopoez üzerine olan inhibitör etkisini ortadan kaldırmak için. 2- Eritrosit ve trombositlerin yıkım yerini ortadan kaldırmak amacıyla. Eğer çalışmalarla trombositlerin ve eritrositlerin ömrü kısalmış ise ve bu durumdan dalak sorumlu tutuluyorsa operasyon göz önüne alınabilir. Bunun dışında splenektomi yapılan vakalarda iyi netice alınmamıştır.

Splenektomiden fayda temin edilen vakalarda kemik iliğinin tam aplazik olmadığı ve kortikosteroid tedavisinin bu vakalarda iyi netice verdiği, bildirilmektedir. IAASG splenektomi yapılan 39 hastadan ikisinde cevap aldıklarını belirtmişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1-Camitta, B.M.: Aplastic anemia, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl Med. 1982 Mar, 18:306 (11): 645-52.
- 2-Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. Aplastic anemia, Lea and Febiger Philadelphia. 1981, 1724-80.

- 3-Bruce, M., Cametta, B.M., Rainer, S., and Donnal, E.: Aplastic anemia. The New Engl. J. Med. Mar 25, 1982.
- 4-Gluckman, L. ve ark.: Result of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anemia. Report of European group of bone marrow transplantation. Br J Hem. Aug, 51 (4): 541-50)1982.
- 5-Peter, A., Miches, M.: Aplastic anemia. Seminars in hematology. Oct, 1981.
- 6-Storb, R., ve ark.: Marrow transplantation with or without donor butty coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. Blood. 1982, Feb. 59(2): 236-46.
- 7-Gordon, M.Y.: Bone marrow fibroblastoid colonforming cells in aplastic anemia, Colony growth and stimulation of granulocyte macrophage colony forming cells. Br J Hem. 1981 Nov. 49 (3): 465-77.
- 8-Jacobs, P.: Bone marrow transplantation followed by normal pregnancy. Am J Hem, 1981 Sep. 11(2): 209-13.
- 9-Gluckman, L.: Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia a survey of the European groupe for bone marrow taransplantation. Br j Hem. Oct. 1981, 49 (2): 165-73.
- 10-Sanz, M.A. ve ark.: Bolous of methyl perednisolon for aplastic anemia. Ann. Int Med. 1982 Jan. 96 (11): 124.
- 11-Bodner, S. ve ark.: Prendnison responsive aplastic anemia associated with T lymphocyte proliferation. Am J Hem. 1981, 11 (3): 293-8.

SUMMARY :

APLASTIC ANEMIA

Aplastic anemia occurs because of bone marrow failure in any way. It is characterized by pancytopenia and related symptoms and signs.

Although aplastic anemia is caused by many physical and chemical agents, the cause has not been known. On the other hand it is not known the agents which cause that condition effect.

Many methods have been experienced in treatment aplastic anemia up until now, but researchers and cilinicient have failed in that subject. Recently, the prognosis has significantly been effected by the technics which were developed for bone marrow transplantation and by the management of the patient under more better condition.

In present paper, ethiopathogenesis, clinical features, and laboratory finding, and therapy of aplastic anemia were presented on the basis of current views.