

İç Hastalıkları

Aplastik Anemi

ÖZDEN VURAL *

MEHMET GÜNDOĞDU **

NIHAT OKÇU***

LÜTFİ GÖKMEN ****

Aplastik aneminin etiopatogenezini, 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 2600 gr ağırlığında olup, vücut ağırlığının % 4.5'ünü teşkil eder.

Kemik iliğini fonksiyonel olarak iki kısma ayırmak mümkündür:

- 1— Kırmızı aktif kemik iliği
- 2— San inaktif kemik iliği

Embriyo ve yeni doğanda sadece kırmızı aktif kemik iliği kısmı bulunmaktadır. Yaş ilerledikçe kemik iliğinin bir kısmı san kemik iliği (K_i) haline dönüşür.

Kemik iliği yapısal olarak iki kısımda incelenir:

1— Stroma: Primitif ve fagositik retikulum hücreleriyle argiroglik fibrillerden ibarettir. Stromada bulunan sinüzoidler kemik iliğinin dolaşımını sağlar. Stromadaki yağ hücreleri kırmızı kemik iliğinde az, san kemik iliğinde ise fazladır.

2- Serbest Hücreler: Kemik iliği dokusu içinde düzensiz şekilde dağılmışlardır. Matür (çekirdeksiz eritrositler, granulositler) ve immatür (hemositoblast, eritroblast, miyeloblast, megakaryositler) miyeloid elemanlardan ibarettir.

KAN YAPIMI

Embriyodaki kan yapımı karaciğer, dalak, lenf düğümü, vitellus kesesi, kemik iliğinde yapılır (Şekil-1).

Erişkinde kan yapımı kemik iliği dışında başka bir yerde olmaz. Yapılan çalışmalarda kemik iliği hücrelerinin gelişimi ve yerieşmesi için tek bir mikroçevreye ihtiyaç olduğu gösterilmiş ve buna pluri potansiyel stem-cell adı verilmiştir. Pluri potansiyel stem-cell'in varlığı ilk defa Mc Culloch ve Tül tarafından ortaya atılmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla Pluri potansiyel stem-cell'in proliferasyonun etkileyen bazı faktörler tesbit edilmiştir.

- Fraksiyon 3 veya kemik iliği rejenerasyon maddesi
- Fraksiyon 4 (Rejenerasyonu sabit tutar)
- Tüm ve T lenfositleri

Pluri potansiyel stem-cell'den kan hücrelerinin gelişimi Şekil: 2'de özetlenmiştir.

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 Enrich tarafından tanımlanmış, daha sonra 1904 yılında Chauffard, aplastik anemi terimini kullanmıştır. Çeşitli kaynaklarda aplastik anemi (AA); progressif hipositemi, alöki hemorajika panmiyelofitizis, hipoplastik anemi, toksik paralitik anemi gibi isimlerle anılmaktadır.

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

1. Hafif seyirli AA
2. Ağır seyirli AA

Ağır seyirli AA; normal selüleritenin % 25'inden az bir kemik iliği, veya % 30'dan az hemopoietik hü-

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

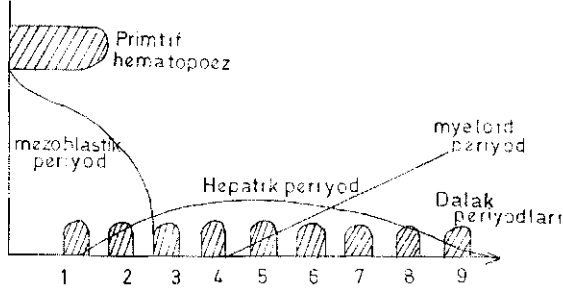
*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

**** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

relerle birlikte selüleriteniri % 50'nin altında olması, buna ilaveten aşağıda sıralanan bulgulardan en az ikisinin birarada oluşu durumudur.

Periferik kanda lökosit sayısının mm³'de 500'ün, trombosit sayısının mm³'de 20.000'in, anemi ile birlikte retikiilosit sayısının % 1'in altında olması.

Hafif seyirli AA vakalarında ise bu kriterlerin yeterince mevcut olmayışı ile birlikte, kemik iliği hipoplazisi veya aplazisinin birarada bulunması durumunu ifade eder.



Şekil — 1 : Embriyoda hematopoiezın şematik olarak gösterilmesi.

APLASTİK ANEMİ PATOGENEZİ

AA etiyopatogenezini kesin olarak açıklayan bir görüş henüz yoktur. Kemik iliği stroma ve mikrodestekleyici çevre ile kan elemanlarından ibaret olduğuna göre defekt bu iki kısımdan birindedir diye düşünülebilir.

AA'nın gelişmesinde rolü olduğu düşünülen patogenetik mekanizmalar şöyle özetlenebilir.

1- Hemopoietik stem-cell'de defekt:

Bu görüşü savunanlar bazı deliller ileri sürmektedirler. Bunlar; ikizlerde yapılan kemik iliği transplantasyonunun başarılı sonuç vermesi, idiopatik AA'ler-

de nükleer anomalilerin bulunması, fanconi sendromunda kromozal anomalilerin mevcudiyeti, paroksizmal nokturnal hemoglobinüride hem granulositler hem de eritrositlerde defekt bulunmasıdır.

2— Destekleyici çevredeki defekt:

Mikroçevreyi oluşturan elemanlardan herhangi birinde defektin olabileceğini, bunun da AA'ya yol açabileceğini ileri sürenler vardır. Bu fikri savunanlar şiddetli AA'li 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 yapılan çalışmalarda Kİ'nin destekleyici elemanları arasında farklılık tesbit edilememiştir.

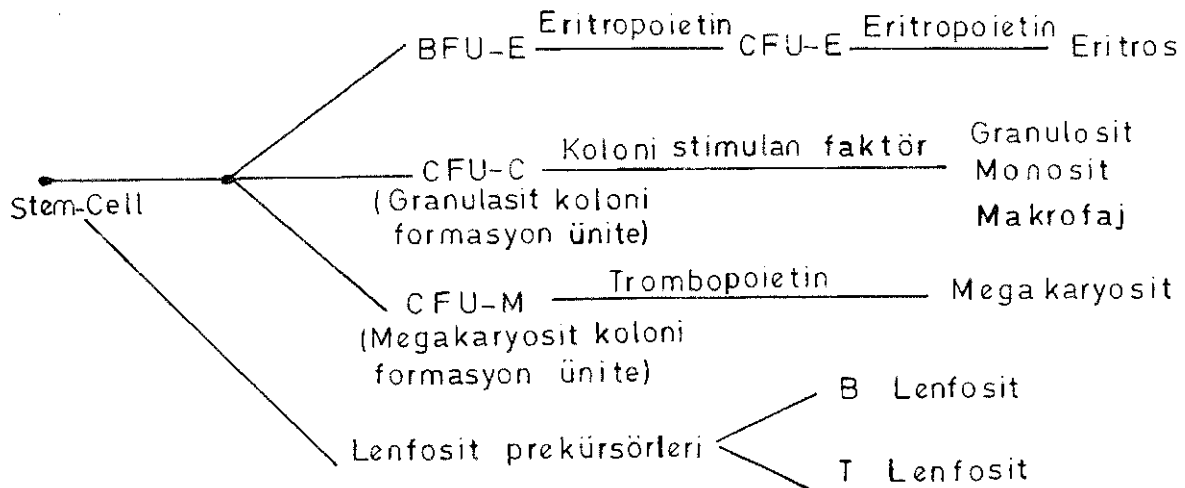
3— Hematopoiezın anormal humoral kontrolü (İmmün, nonimmün)

4— Hematopoiezın anormal selüler kontrolü (İmmün, nonimmün)

Hematopoiezın anormal kontrolünün ister humoral olsun, ister selüler olsun AA'ya yol açabileceği bildirilmektedir. Bu anormal kontrol lenfositler sistemi yoluyla oluyorsa selüler nedenlerdir, perifer 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 seri etkilenmez, diğer seri elemanları da etkilenirdi demektirler.

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



Şekil - 2 : Pluri potansiyel stem-cell'den kan hücrelerinin gelişimi.

APLASTİK ANEMİNİN
ETİYOLOGENEZE GÖRE
SINIFLANDIRILMASI

- 1— Edinsel Aplastik Anemi
— İdyopatik
— Fizik ve kimyasal ajanlar

Yeterli doz ve sürede verildiklerinde Kİ depresyonu yapanlar (Benzen, iyonize radyasyon, antimetabolitler v.s.).

Bazen hipoplazi ve aplazi yapan ajanlar (kloramfenikol, arsenik, fenil butazon, streptomisin, difenil hidantoin, karbimazol, tolbutamit, pribenzamin, indometazin, DDT, CCl₄, civa v.s.).

Diğer nedenler (viral, bazı mikrobakteriyel enf. gebelik, tiriod sklerozu v.s.).

- 2— Konstitusyonel AA
— Familyal
— Fancomi anemisi
— Amegakaryositer trombositopeni
— Diskeratozis kongenitale
— Sonahmand Diamond sendromu
— Kongenital metabolik bozukluklar.

UAAÇG'nun yapmış olduğu bir çalışmada 1844 vakanın etiolojisi araştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir:

Etiyoloji	Sayı	%
İdiopatik	800	43
Kloramfenikol	481	26
Benzen	45	2
Sulfonamid	38	2
İnsektisit	48	3
Antikonvu kanlar	35	2
Fenil butazon	81	4
Çözücüler	20	1
Altın	11	1
Hepatit	14	1
Diğerleri	311	17
TOPLAM	1844	100

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

Yukarıda sayılan birçok ilacın AA 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 AA insidansı 1/25.000 olarak bulunmuştur. Kloramfenikola bağlı AA insidansı 1/20.000 ile 1/60.000 arasında değişmektedir.

AA'de anormal koloni gelişimi: AA'de çeşitli kolonal anomaliler gelişmekle birlikte en fazla PNH ve akut lösemi gelişmektedir. AA'nın tam aplazi veya toparlanma devresinde % 10—20 vakada PNH gelişmektedir. Diğer yandan iki yıldan fazla yaşayan AA vakalarının % 5—10 kadarında akut lösemi görülmektedir. Bu durum AA'daki stem-celi hücrelerinin kolonal bir bozukluk sonucunda daha ileri bozukluklara predispoze zemin hazırladığını göstermektedir.

SEMPTOMLAR VE BULGULAR

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, GİS kanamaları ve 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 olur.

Splenomogali alışılmış bir bulgu değildir, olduğu takdirde alösemik lösemi veya diğer durumlar araştırılmalıdır. Ancak benzene bağlı vakalarda ve önceden kan transfüzyonu yapılan vakalarda splenomegali olabilir.

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

LABORATUVAR BULGULARI

Kırmızı kürelerin korpüskülleri norma olmakla birlikte, hafif makrositer olabilir. Bu vakalarda orta derecede anizostoz ve poikilostoz görülebilir. Eritrosit fragilitesi normaldir. Retikülosit sayısı düşmüştür. Hemogloblin 7 gr'ın altında, hematokrit % 20'nin altında olabilir. Genellikle lökopeni ve trombopeni vardır. Periferik yaymada % 70-90 lenfosit hakimiyeti görülür. Sirküler kanda bazen immatür eritrosit ve granulositler görülebilir.

Kanama zamanı genellikle orta derecede uzamış, pıhtı retraksiyonu bozuktur. Koagülasyon parametreleri genellikle normaldir.

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

Çocuklarda hemogloblin F seviyesi yüksek olabilir. Granulopoiezde kantitatif ve kalitatif anormallikler vardır. Eritropoietin seviyesi yüksektir.

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

Kemik iliği soanngi rezidüel hemopoietik aktivite hakkında bilgi verir. Eğer tektinyum aktivitesi indium aktivitesinden yüksek ise prognoz kötüdür, ayrıca ferrokinetik çalışmalarla demir utilizasyonu % 11'in altında ise prognoz kötü % 41'in üzerinde olan vakalarda ise prognoz iyidir.

AYIRICI TANI

Anemi, lökopeni, trombopeni tanıyı kolayca koydurur. Ayırıcı tanıda kemik iliğini infiltre eden tüm durumlar, kemik iliği supresyonu yapan ajanlar akla getirilmelidir, özellikle akut lösemi, PNH, hipersplenizm, megaloblastik anemi, myelofitizik anemi, sistemik lupus eritematozis ayırıcı tanıda önemlidir.

TEDAVİ

1970 yıllarına kadar AA tedavisinde çeşitli metodlar uygulanmasına rağmen prognoz yine de kötü idi. Vakaların % 25'i dört aydan kısa bir süre içinde ölüyor, 5 yıl içinde ise vakaların % 70'i kaybediliyordu. Ancak vakaların % 10'u komplet remisyona girmektedir. Bugün gerek kemik iliği transplantasyonu ve gerekse hastaların daha iyi şartlarda takibi nedeniyle prognoz önceye nazaran daha iyidir. Son yıllarda AA tedavisinde takip edilen tedavi şeması şöyledir:

Toksik ajanın tesbitine çalışmak ve hastayı bu ajanın etkisinden kurtarmak tedavide en başta gelir. Fakat vakaların % 50 kadarında toksik ajan tesbit edilemez. Kemik iliği hasarı toksik ajana her maruz kalışta daha da artar. Eğer toksik ajan arsenik, altın ve diğer radyoaktif izotoplar ise bunların mevcut antidotları uygulanmalıdır.

Aile üyelerinin ABO gruplarını ve HLA tiplerini tesbit etmek tedaviden ziyade Kİ transplantasyonu için ön hazırlıktır.

1— Semptomatik tedbirler:

Hasta herşeyden önce imkanları yerinde olan bir merkeze yatırılmalı, Kİ fonksiyonlarını bastıran ve kanama eğilimi yapan bütün ilaçlar uzaklaştırılmalı, İ.M. enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Enfeksiyonlar zamanında tedavi edilmeli ve hasta enfeksiyonlardan korunmalıdır.

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 akrabalann doku antijenleri tesbit edilir. Bu çalışmalar bitmeden kan transfüzyonu ancak hayat kurtarıcı ise yapılmalıdır. Çünkü önceden kan transfüzyonu yapılan hastalarda yapılmayan hastalara göre kemik iliği transplantasyonundan daha az basan sağlanmaktadır. Çok gerekli ise dondurulmuş eritrosit süspansiyonları verilmelidir.

Trombosit sayısının 20.000 altına düştüğü durumlarda hastayı ciddi hemorajilerden korumak amacıyla ile trombosit zengin plazma, trombosit konsantrasyonu verilebilir. Ancak sık yapılan trombosit transfüzyonlarından sonra da trombositlere karşı izoimmün antikorlar gelişebilir. Bu nedenle donör sayısı sınırlı olmalı, en güzeli HLA'sı uygun, akraba olmayan şahıslar donör olarak kullanılmalıdır. Haftada 4.5 Ü/m³ hesabı ile yapılan trombosit infüzyonlarıyla ciddi kanamalar önlenir.

Lökosit infüzyonlarına ciddi enfeksiyonlarda başvurulmakla birlikte, aşıkara bir fayda temin edilememiştir. Çünkü bu hücrelerin hayat süresi 6-7 saat gibi kısadır.

2— Kemik iliği transplantasyonu:

Kİ transplantasyonu AA'nin tedavisinde son yıllarda en fazla ağırlığı teşkil etmektedir. Şimdiye kadar değişik birçok hastalıkta Kİ transplantasyonu denenmiş farklı neticeler alınmıştır. Kİ transplantasyonu AA'nin patogenezi daha değişik görüşler kazandırmıştır. Kİ transplantasyonu yapılan hastalarda ömür yapılmayan hastalara nazaran aşıkara uzunluk göstermiştir. Kİ transplantasyonundan alınacak başarı: Hastaların iyi hazırlanmasına, alıcı ve verici arasındaki antijenik uygunluğa, post transplantasyon devresinde hastaların iyi takip edilmesine bağlıdır.

Kİ transplantasyonu indikasyonları: Kİ transplantasyonu ağır aplazi vakalarında düşünülmeyle birlikte singeneik (Eş antijenik yapılı) donör mevcutsa orta derecedeki vakalarda da indikedir. Kİ transplantasyonu yapılacak hastaların seçiminde değişik görüşler mevcutsa da ortak olan görüşler şöyle özetlenebilir:

1— Hastaya tanı kondöktan sonra kan değerlerinde önemli bir gelişme yoksa

2— Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin birarada olması

— Lökosit sayısının mm³'de 500'ün altında olması

— Trombosit sayısının mm³'de 20.000 altında

— Retikülosit sayısının % 1'in altında olması

Hastaların Kİ transplantasyonuna hazırlanması: Kİ transplantasyonu için indikasyon kondöktan sonra hastaların bu işleme hazırlanması gerekir, Bunlar:

a- Genel tedbirler: Hastalar steril ve imkanları yerinde olan merkezlerde hazırlanmalı, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlar varsa transplantasyondan önce tedavi edilmelidir. ABO uygunsuzluğu yüksek titrede değilse transplantasyon için kortrindikasyon değildir.

b - Alıcının immün sisteminin baskılanması: Transplantasyondan sonra çıkacak en büyük problem atılım reaksiyonu olduğu için alıcının immün sistemi baskılanmalıdır. Ancak singeneik yani tek yumurta ikizleri gibi antijenik yönden tam benzerlik bulunan alıcı ve verici söz konusu ise alıcının immün sistemi-

nin baskılanmasına gerek yoktur. Alıcı ve verici arasında antijenik tam benzerliğin bulunmadığı yani allogeneik Kİ transplantasyonu vakalarında alıcının immün sisteminin baskılanması gerekir. Bu amaçla en çok seçilen ilaç siklofosfamitdir. Dört gün ardarda 50 mg/kg günlük dozda İ.V. verilir. Bundan 36 saat sonra hazırlanmış olan Kİ alıcıya İV olarak verilir. İmmüno-supresyon için total vücut ışınlanması da yapılabilir. Bu amaçla her seansta 4-26 rad verilmek üzere toplam 300-1000 rad verilir. Bu iki metodu kombine olarak kullanan merkezler de vardır.

Kemik iliğinin donörden toplanması: Kİ donörden spinal veya genel anestezi altında birçok yerden toplanır. Burada iliğin volümü değil ihtiva ettiği hücre sayısı önemlidir. Alıcının kg'ı başına 5 x 10 hücre ihtiva edecek şekilde ilik toplanmalıdır. Az kemik iliği hücresi alan hastalarda atılım reaksiyonu daha sık görülmektedir. Toplanan Kİ heparin antikaagulyasyonuna tabi tutulur, kaba bir filtreden geçirildikten sonra İV olarak alıcının damarına infüze edilir.

Kİ infüzyonundan sonra hastaların takibi: Transfüzyon sonucu alınması gereken tedbirler dört ana esasta toplanır.

a - Post infüzyon sonucu görülen pansitopeniyi önlemek: İmmüno-supressif tedavi yaparken sitostatik tedavi esnasında hastanın mevcut olan minimal hematopoiezi oldukça azalır. Hematopoiezin başladığını gösteren işaretler 3. hafta içinde başlar. Bu devrede geçici aplaziyi önlemek için trombosit infüzyonları yapılmalıdır.

b - Greft versus host reaksiyonunu önlemek, eğer meydana gelmişse tedavi etmek: Bu durum immün bir reaksiyon olup non HLA antijenleri ve lenfositler tarafından başlatılır. Bu reaksiyon transplantasyon yapılmış hastaların % 25-60'ında meydana gelir, önceden bu reaksiyonun meydana gelip gelmeyeceğini gösteren bir test olmamakla birlikte birtakım özellikler bu reaksiyonun oluşmasına predispozan bir zemin hazırlayabilir. Şöyle ki; alıcının immün sensitivitesinin yüksek olması, verilen kemik iliğindeki hücre sayısının az olması önceden hastaya kan transfüzyonunun yapılmış olması hastalarda daha fazla bu reaksiyonun görüleceğini gösterir. Greft Versus Host reaksiyonu erken veya geç olabilir. Bu reaksiyondan korunmada en çok kullanılan ajan methotrexate'dir. Transplantasyonu takiben 10 mg/m²/gün hesabıyla 3-5 gün aralıklarla verilir. 100. günden sonra haftada bir kez verilir. Buna üç ay devam edilir. Atılım reaksiyonu görüldüğü zaman prednisolon ve xenojenik anti human timosit glibulini kullanılır. Geç oluşan reaksiyonlarda ise prednisolon, siklofosfamid, azathioprin kombinasyonu % 80 vakada başarılı sonuç vermektedir.

c - İmmün uyumsuzluk esnasında şahsı enfeksiyonlardan korumak, meydana gelmişse tedavi etmek: Transplantasyondan sonra ciddi enfeksiyonlar 3-4 ay

inde daha sıktır. Enfeksiyonların tedavisinde seküler immün yetmezlik tedavisi prensipleri aynen uygulanır.

Kemik İliği Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Klinik Sonuçlar:

Vakalardan alınan klinik başarı singeneik ve allogeneik Kİ transplantasyonlarında oldukça farklıdır. UAAÇG tarafından şimdiye kadar 11 hastaya singeneik Kİ transplantasyonu yapılmış ve bunların 8'inde başarılı sonuçlar alınmıştır. Kİ transplantasyonu yapılan hastalardan bazı sonuçlar çıkarılmıştır; eğer aplazi stem-cell'deki defekte bağlı ise Kİ infüzyonundan başarılı sonuç alınmaktadır. Diğer yandan bazı vakalar siklofosfamid tedavisi yapıldıktan sonra ikinci bir Kİ transplantasyonuna iyi cevap vermişlerdir. Bunun sebebi gerek etiyopatogeneizde ve gerekse greftin gelişmesinde olumsuz etki yapan immün etkinliğin ortadan kaldırılması olabilir. Allogeneik Kİ transplantasyonu şimdiye kadar çok sayıda hastaya yapılmasına rağmen singeneik yakalardaki kadar başarılı olmamıştır. Burada başarısızlığın en büyük nedeni atılım reaksiyonu olup değişik raporlarda bu reaksiyonun % 25-60 arasında meydana geldiği bildirilmektedir.

UAAÇG tarafından ve batı Avrupa grubu tarafından yapılan çalışmalarda allogeneik Kİ transplantasyonu uygulanan vakaların % 41,2 — % 44'ünün bir yıldan fazla yaşadığı bildirilmektedir.

3— Tedavinin diğer formları:

Şimdiye kadar Kİ uyarmak amacı ile birçok tedbirler alınmış, bunlardan değişik sonuçlar elde edilmiştir, önemli olanlarını kısaca özetlersek;

— İmmüno-supresyon: Kİ transplantasyonu yapılan hastalarda yıllarca donör hücreleri görülür. Ancak bazen donör orijinli hücreler periferden kaybolurken alıcı tipi hücreler Kİ'de yeniden görülmeye başlar. Bunun nedeni muhtemelen immüno-supresyona bağlıdır. Siklofosfamitle hazırlanmış Kİ transplantasyonu yapılan 160 vakadan 4'ü böyle otolog Kİ fonksiyonunu kazanmıştır. Bu müşahade ışığında HLA uygunluğu bulunmayan vakalar yalnız başına siklofosfamidle tedavi edilmişlerdir. Amerikan hematoloji araştırma grubu böyle 50 vakaya yalnız başına siklofosfamid tedavisi yapmış, bunlardan üçünde cevap almıştır. Ancak bu cevabın gerçekten siklofosfamid tedavisine mi bağlı olduğu yoksa Kİ'nin spontan olarak geri dönmesine bağlı iyileşme mi olduğu tartışmalıdır.

- Androjenler: 17 alkilleyici ajanların bazı vakalarda faydalı sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Ancak çok muhtemel bu ajanların faydası daha az agresif ve kronik formdaki AA'lara olabilir. Testesterona refrakter kalan birkaç vaka oksimetolona cevap vermiştir. Bazı serilerde hafif seyidi vakaların % 50 gibi yüksek bir oranda oksimetolona cevap verdiği bildirilmektedir. Ancak bu vaka-

larda cevap uzun süre alınmakta olup belki de spontan geri dönüşümlü ilgili olabilir.

- Adrenokortikosteroidler: Kortikosteroidler AA tedavisinde bugüne kadar geniş şekilde kullanılmakla birlikte değişik serilerde farklı neticeler alındığı bildirilmektedir. Genel olarak kortikosteroidlere % 12 vakada cevap alınmaktadır. Androjenler kortikosteroid kombinasyonundan da farklı netice alınmamıştır. Son yıllarda Bosley ve arkadaşları yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile çok iyi neticeler alındığını bildirmektedirler, ülkemizde de Özsoylu ve arkadaşları da bu görüşü desteklemektedirler. Bu tedavide takip edilen şema şöyledir:

İlk üç gün 30 mg/kg Prednisolon 4 saatte gidecek şekilde İV verilir. Daha sonraki 4 gün doz 20 mg/kg'a indirilir. Sonraki birer haftalık periyodlarla doz yarıya azaltılarak 2 mg/kg/gün doza kadar inilir, sonra iki günde bir bu dozda idame olarak devam edilir. Tedaviye cevap olarak retikülositler tedavinin 2-14. günlerinde, normoblastlar 4-25. günler arasında granulositler 14-28. günler arasında periferde görülmeğe başlar. Trombositlerin görülmesi 40. güne kadar, hemoglobin yükselmesi 200. güne kadar uzayabilir. Bu tedavide hastaların önceden kan transfüzyonu ve diğer destekleyici tedavileri almamış olması gerekir.

— Splenektomi: AA'nın tedavisinde iki durum için tavsiye edilir; birincisi dalağın hemato-poiez üzerine olan indüktör etkisini ortadan kaldırmak, ikincisi eritrosit ve trombositlerin yıkım yerini ortadan kaldırmak. Eğer çalışmalarla trombositlerin ve eritrositlerin ömrü kısalmış ise ve bu durumdan da dalak sorumlu tutuluyorsa operasyon gözönüne alınabilir. Bunun dışında splenektomi yapılan vakalarda iyi netice alınmamıştır. Splenektomiden fayda temin edilen vakalarda Kİ'nin tam aplazik olmadığı ve kortikosteroid tedavisinin bu hastalarda iyi netice verdiği bildirilmektedir. UAAÇG splenektomi yapılan 39 hastadan ikisine cevap alındığını bildirmektedir.

Aplastik Anemide Prognoz:

Birçok faktör hastaların prognozunu etkilemekle birlikte hiçbirisini tek basma hastalığın gidişini belirlemez. Bu faktörler: hızlı başlangıç, ilerlemiş yaş, retikülositopeninin durumu, eritrosit ana korpüsküler volümü, nötropheninin durumu, trombositopeni, Kİ seRileritesi, non hamopoietik Kİ hücrelerinin yüzdesi, ferrokinetik ve Kİ scanningi çalışmalarının sonuçlarıdır.

UAAÇG'nun yaptığı bir çalışmada şiddetli AA vakalarının prognozunun kötü olduğu ve bu vakaların 4 ay içinde öldüğü belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Camitta, B.M.et al.: Aplastic anemia; Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl J Med.1982 Mar, 18: 306(11) : 645-52
2. Wmtrobe,M.M.et al : Clinical Hematology, Aplastic anemia. Lea febriger Philadelphia: 1981, 1724
3. Bruce,M., Cametta, M.D., Rainer Stab, M.D., and E. Donnait M.D.: Aplastic anemia. The New EngIJ. MedMar 25, 1982
4. Davidoff.E.: Aplastic anemia and chloramphenicol AmJ.Oph.Ang.94 (2): 268-9.1982
5. Gluckman, L.et al : Resultof immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anemia. Report of Eurpean group of bone marrow transplantation. Br.J. Haematol. Ang. 51 (541-50), 1982.
6. Peter,A.Miches,et al: Aplastic anemia. Seminars in hematology. Oct, 1981.
7. Storb, R., et al : Marrow transplantation with or without butty coat calls for 65 transtussed aplastic anemia patients. Blood, 1982 Feb. 59 (2) : 236-46
8. Gale,RP.,et al : Aplastic anemia; biology and treatment AnnIntMed. 1981, Oct; 95(4): 477-94
9. Gordon, M.Y. et al : Bone marrow tibroblastoid colonytorming cells in aplastic anemia; Colony growth and stimulation of granulocyte macrophage colony forming-celles. BrJ,Hem.1981 Nov.49 (3): 465-77
10. Jacobs, P.et al: Bone marrow transplantation followed by normal pregnancy. Am.J.Hem. 1981 sep. 11 (2): 209-13
11. Gluckman, E.,et al: Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia; a survey of the European groupe tor bone marrow Transplantation. Br.J.Hem. 1981 (Oct 49/2): 165-73.
12. Sanz,M.A.et al : Bolous of metnyl Prednisolon for aplastic anemia Ann In Med 1982, Jan; 96 (11):124.
13. Bodner,S.,et al : Prednison responsive aplastic anemia associated with Tlymhocyte proloferation. Am.J. Hem. 1981; 11 (3): 293-8