

# Çocuk Yaş Grubunda Âplastik Anemi Tedavisi

TREA TMEN T OFAPLASTIC ANEMIA İN CHILDHOOD

Dr.Ipek AKMAN\*, Doç.Or.Bülent ZÜLFÜKAR\*\*

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi »Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, "Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı, İSTANBUL

Aplastik anemi (AA) pansitopeni ve hipo-asellüler kemik iliği (Kİ) ile karakterize hayatı ciddi olarak tehdit eden bir grup hastalığı kapsar. Patogenezinde hematopoetik öncü hücrelerin çoğalma ve farklılaşma yeteneğinin azalması, kaybı veya immünolojik nedenlerle baskılanması, Kİ mikroçevresinin sayısal ve işlevsel yetersizliği ile antikor üretiminin bozukluğu gibi birçok faktör rol oynar (1). Öte yandan son yıllarda geliştirilen ilaçlar, kan ürünleri ve yeni tedavi yöntemlerinin yaşam sürelerinde uzama sağladığı AA olgularında % 15-60 oranında myelodisplastik sendrom (MDS), akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL) ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) gibi klonal hastalıkların görülmeye başlaması, AA'nin hematopoetik sistemin klonal bozukluğu olabileceği fikrini de gündeme getirmiştir (2). Tsuge ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada klonal hematopoez, AA'lı hastaların %11.1'de gösterilmiş, ancak Kİ'nde sitogenetik ve morfolojik anormalliğe rastlanmamıştır. Bu da olayın gerçek klonal çoğalma olmadığını, öncü hücre yetmezliği veya ağır Kİ hasarı sonucu bir hasta öncü hücre klonu oluştuğunu düşündürmektedir. AA'nde klonal hematopoez ile klinik bulgular ve tedaviye cevap arasındaki ilişki henüz gösterilememiştir (2).

Aplastik anemilerin etyolojisinde birçok ajan rol oynar. Hastalık akiz veya kalıtsal olabilir (Tablo 1). Nedenleri arasında idyopatik grup hala yüksek olan oranını korumaktadır. Ayrıca son yıllarda kimyasal toksik maddelerin, boyaların ve diğer ilaçların düzensiz kullanımı AA'lerde belirgin artışa neden olmuştur. Öte yandan virüsler Hematolojik malignitelerin yanında AA'de de oldukça önemli etyolojik ajanlar olarak bilinmektedirler. Hepatit C ve B virüsü başta olmak üzere Epstein-Barr virüsü ve parvovirus enfeksiyonları sonrası hastalar AA gelişimi açısından izlenmelidir.

Geliş Tarihi: 10.05.1994

Kabul Tarihi: 15.09.1994

Yazışma Adresi: Dr.Ipek AKMAN

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
İSTANBUL

Aplastik anemide etyolojik ajandan çok hematopoetik baskılanma derecesi klinik seyir, tedavi ve prognozu etkiler. Uluslararası AA çalışma grubuna göre AA'nin ağırlık derecesi şu şekilde tanımlanır:

1. Kİ sellüritesinin %25'ten düşük olması
2. Periferik kanda;
  - a) Granulositlerin 500/mm<sup>3</sup>'den az olması
  - b) Trombositlerin 20000/mm<sup>3</sup>'den az olması
  - c) Retikulositlerin 20000/mm<sup>3</sup>'den veya hematokrite göre düzeltilmiş retikulosit değerinin %1'den az olması

Bu kriterlerden Kİ bulgusu ile beraber periferik kan bulgularından ikisini gösteren olgular ağır AA olarak tanımlanırken, daha hafif bir sitopeni gösteren, Kİ selüritesi daha iyi olan olgular ise hafif veya mödere AA olarak kabul edilirler. Hastaların 2/3'ünün ağır gruba girdiği ve gençlerde bu oranın artabileceği bildirilmektedir (4).

Aplastik anemide semptom ve bulgular Kİ yetersizliğinin yol açtığı kanama ve enfeksiyonlardır. Hastalık hafiften (peteşi, ekimoz), ağıra kadar (epistaksis, mukoz ve MSS kanamaları) değişen trombositopeniye bağlı kanamalarla seyredir. Nötropeniye bağlı olarak ateş, oral ülserler, bakteri, mantar ve protozoan enfeksiyonları görülebilir (4). Ayrıca solukluk, halsizlik, çabuk yorulma gibi anemi semptomları AA'nin önemli bulgularındandır.

Laboratuar bulguları: Aplastik anemi pansitopeni ile seyredir. Tüm serilerde nitelik açısından da bozukluklar görülebilir. Hastalarda makrositik anemi %50 vakede sukroz lizis testi pozitifliği saptanır. Hastaların çoğunluğunda mikrotrombositler ve vakaların %30'unda trombosit fonksiyon bozukluğu vardır. Ayrıca %30 vakede granulositik seride sola kayma, hipersegmentasyon ve pseudopelger Huet anomalisi görülür (5).

Aplastik anemide anemi, granulositopeni ve trombositopeniye ek olarak bazı vakalarda lenfopeni ve monositopeni de bulunabilir (5). Monositopeninin klinik önemi vardır; monositlerin tam eksikliği durumlarında antitimositik globulin (ATG) tedavisine cevabın olmadığı

Tablo 1. Aplastik anemilerin sınıflandırılması\*

<b>I. Edinsel</b>	
<b>A. Seköner</b>	
—	Radyasyon
—	İlaç ve kimyasal maddeler Regüler: Sitotoksik; Benzen İdyosinkratik: Kloramfenikol, antiinfamatuvar ilaçlar, antiiepileptikler, altın
—	Virüsler Epstein Barr Virüs (Enfeksiyöz Mononükleosis) Hepatit Parvovirus HIV
—	İmmünite hastalıkları Eozinofilik Fasiitıs Hipogammaglobulinemi
—	Timoma
—	Gebelik
—	Paroksizmal naktural hemoglobinin
—	Prelösomi
<b>B. idyopatik</b>	
<b>II. Kalıtsal</b>	
—	Fankoni anemisi
—	Konjenital diskerozis
—	Schwachman-Diamond Sendromu
—	Retiküler Disgenezi
—	Familiyal aplastik anemi
—	Prelösemi, myelodisplazi, monozomi 7
—	Hematolojik olmayan sendromlar (Örn; Down, Dubowitz, Seek el Sendromu)

\*Alter BP. in: Hematology I.C, WB Saunders 1993:219.

Tablo 2. Aplastik anemide kullanılan büyüme faktörlerinin hücrel kaynakları ve hedefleri\*

Faktör	Kaynak	Hedef
GM-CSF	T hücreleri, erdotel hücreleri, makrofaj, fibroblast	Hematopoetik progenitörler, nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofajlar
G-CSF	Makrofaj ve fibroblastlar	Nötrofilik granulositler ve öncülleri
Epo	Böbrek, karaciğer	Eritrosit ve megakaryosit öncülleri
IL-3	T-hücreleri	Multipotent kök hücreleri, mast hücreleri
SCF	Monosit, endotel hücreleri, fibroblast	Hematopoetik progenitörler

\*Smith D. Am J Ped Hem One 1990; 12:425-33

düşünülmektedir (5). Lenfosit alt grupları ise normal olmakla birlikte CD4+ hücrelerde hafif azalma, IgA ve G düzeylerinde düşüklük olduğu iddia edilmektedir (5).

Aplastik anemide sıklıkla, stres hematopoez bulguları olan HbF ve eritrosit I antijeni yüksekliği ve makrositoz görülür. Bunların prognostik önemi yoktur, bu bulgular remisyona giren vakalarda da sebat eder (3).

Eritropoetin düzeyi Fe eksikliği anemisi ve hemoglobinopatilere oranla daha yüksektir. Folat ve Vit.B12 düzeyleri ise normal veya kullanım azlığına bağlı olarak artmıştır.

Tanıda Kİ selüleritesini değerlendirmek amacıyla Kİ biyopsisi ve aspirasyonu yapılmalıdır. AA'de Kİ'nin hiposelüler olduğu ve alanın yağ, retikulum, plazma ve mast hücreleri ile infiltre olduğu görülebilir (3). Kİ fonksiyonu ise ferrokinetik çalışma, indium III kullanılarak yapılan Kİ sintigrafisi ile ölçülebilir. Vakaların %20'si ilk 3 ayda, %35'i ilk 1 yıl içinde kaybedilir (4).

Prognozu olumlu yönde etkileyen faktörler arasında akut başlangıç, çocukluk çağında erkek cinsiyet, ağır pansitopeni olmaması, makrositoz ve yeterli demir kullanılamaması sayılabilir. Üzerinde tartışmalar olmakla birlikte Kİ lenfosit oranının %30'un üzerinde olması da prognozu olumsuz etkiler. Prognostik kriterlerin belirlenmesi tedavi yönteminin seçimi için de önemlidir.

## APLASTİK ANEMİ TEDAVİSİ

### 1 .Antilenfositik/Antitimositik Globulin Kullanımı

Aplastik anemide antilenfositik serum kullanımı 1970'li yıllarda Mathe ve ark.'nın Kİ transplantasyonunun başarısız kaldığı bazı hastaların hematopoezinde gözlemledikleri düzelmeyi ALG'nin (antitörasik duktus lenfosit globulini) immüno-süprese edici etkisiyle açıklamalarıyla başlamıştır. Böylece AA olgularında sadece destekleyici tedavi ve/veya androjen kullanımıyla %25'in altında olan sürvi ALG kullanımıyla %40-75'lere ulaşmıştır (6).

ALG'nin hem irmmüno-süpresif, hem de immüno-stimulan etkisi vardır. AA'de etki mekanizması hematopoeetik maturasyonu baskılayan hücrelerin ayıklanmam veya inhibe edilmesi şeklindedir (7), Ayrıca bazı hastalarda da immüno-stimulan veya mitojenik özelliklerinden ötürü hematopoeetik büyüme faktörleri başta olmak üzere sitokinlerin salınımını artırarak yarar sağlar (8).

Aplastik aneminin patogenezinde immünolojik mekanizmaların rolü olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında hematopoeetik büyüme faktörün (Stem celi factor-SCF) eksikliği, süpresör T lenfosit aktivitelerinde artış, GM-CSF gibi büyüme faktörlerine yeterli cevabın olmaması hastalığın esas nedenleri arasında düşünülmektedir (9, 10).

Wodner-Filipowicz ve ark.'nın AA'li hastaların hücre kültürleriyle yaptıkları çalışmada ortalama SCF düzeyi yüksek olanların sürvilerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. AA'li hastaların Kİ'den T lenfositlerin ayrıştırılması durumunda invitro koloni oluşumu gözlenmiştir. Bu hastaların T hücrelerindeki koloni süpresör aktivite kısmen İnterferon (IFN) ve tissue necrosis factor (TNF) gibi lenfokinlerle sağlanır. Viale ve ark. ağır AA'li hastalarda T-lenfosit kolonilerinin daha çok CD8+ fenotip taşıdığını, daha sitotoksik olduğunu ve kontrol-

AA	Aplastik Anemi
Kİ	Kemik İliği
MDS	Myelodisplastik Sendrom
ANLL	Akut Nonlenfoblastik Lösemi
PNH	Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
EBV	Ebstein-Barr Virüsü
IAASG	International Aplastic Anemia Study Group Uluslararası aplastik anemi çalışma grubu
ATĞ	Antitimositik Globulin
ALG	Antilenfositik Globulin
SCF	Stem Cell Factor Kök hücresi faktörü
GM-CSF:	Granulocytic Macrophage Colony Stimulating Factor« Granülosit monosit kolonisi uyarıcı faktörü
G-CSF	Granulocytic-Coiony Stimulating Factor- Granülosit kolonisi uyarıcı faktörü
IFN	Interferon
TNF	Tumor Necrosis Factor-Tümör öldücü faktör
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
r-IL	R»kombinan İrterlökin
SS	Siklosporin A
PRD	Metil-Prednisolon
HBF	Hematopoetik Büyüme Faktörü
GVHD	Graft Versus Host Disease

lere göre daha çok süpresör lenfokin salgılandığını göstermişlerdir (11).

Özetle ALG AA'de aşağıdaki mekanizmalar üzerinden etkili olur;

1. **CD8+** hücreler **başta** olmak üzere inhibitor lenfosit alt gruplarını ortadan kaldırarak (7),
2. **Lenfositlerin** aktive edilerek hematopoezi uyarıcı büyüme faktörlerinin salgılanmasını sağlayarak (12),
3. Doğrudan **hematopoetik öncülleri uyararak** (13).

**ALG bir kısım hastada yeterli büyüme faktörü salgılanmasını sağlayamaz. Özellikle 10 yaşın altındaki** kızlarda G-CSF. BFA gibi büyüme faktörleri çok az salınmakta, bu da hastaların T lenfosit, monosit ve makrofaj fonksiyonlarının bozukluğu ile açıklanmaktadır (14). **Böylece T-lenfositlerden salınan GM-CSF, IL-3, IL-9 eksikliği sonucu yeterli koloni oluşamamaktadır. Nitekim bu nedenlerle küçük kız çocuklarında ALG'nin yerine kemik iliği transplantasyonu (KİT) gibi diğer tedavi yöntemleri önerilmektedir. Son zamanlarda ise AA'de büyüme faktörlerinin (GM-CSF) yeterli olduğu, ancak hematopoetik dokunun cevabının bozukluğu sonucu hastalığın ortaya çıktığı da bildirilmektedir (10).**

Tanı anında nötrofil sayısının düşük olduğu ağır AA'lerde, ALG'ye cevap iyi alınamaz. Ancak ALG'ye cevabı belirlemede nötrofil sayısından ziyade hematopoetik büyüme faktörü salgılama yeteneği ve tedavi öncesi retikülosit sayısı daha önemlidir (14).

ALG ve ATG hayvanlardan (at, tavşan) eide edilen, biyokimyasal ve immünolojik olarak birbirlerine çok benzeyen serumlardır. Tedavide bunlarla sağlanan re-

misyon oranlarının farklılığının, uygulanan metodla ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Ağır AA'lı olgularda ALG/ATG kullanımı ile %70 oranında cevap alınabilir ve bazı araştırmacılara göre birinci küre cevap vermeyen olgular ikinci bir küre cevap verebilmektedirler. Means ve ark. yaptığı çalışmada; ilk kürede tedaviye cevap alınamayan veya cevap sonrası relaps yapan olguların %50'sinde 2.kür ALG/ATG ile olumlu cevap alınmıştır (18).

Aplastik anemide ATG tedavisi bugün kabul gören bir tedavi metodu olmasına rağmen kür sağlamaz, tedaviye rağmen hematopoetik seri elemanlarında sayısal anormallikler görülür. Plaque ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada AA'de erken dönemde mortalite hızının yüksek olduğu, giderek azaldığı, ancak hiçbir zaman platoya erişmediği tespit edilmiştir. Bu hastalar PNH, MDS, AML'ye klonal transmisyon geliştirme riski taşırlar. Bu süreçte hastaların tedavi öncesi özelliklerinin rolü olmadığı bildirilmiştir (21).

ALG tedavisiyle ağır AA'li hastaların %50'sinden fazlasında başarı sağlanabilmiş, ancak son 10-15 yılda bu oranda belirgin bir artış olmamıştır (22). Bunun nedeni hastalığın patogenezinin tam anlaşılabilmiş olmasıdır İlk yıllarda tek kullanılan ALG/ATG, daha sonra diğer immünoşüpresifler ile birlikte kombine olarak kullanılmıştır. Kombinasyona ilacın yan etkilerini önlemek ve/veya etkinliğini arttırmak amacıyla düşük, standart ve yüksek dozlarda kortikosteroidler de eklenmiştir (5,6,17,18). Kombine tedavilerle erken dönemde tam remisyon oranı yükselmiş ancak sürevide farklılık görülmemiştir (19).

ALG'nin dozu ve kullanım süresi hakkında da farklı görüşler olmasına rağmen bugün kabul gören uygulama ilacın 20 mg/kg dozunda 5 gün üst üste perfüze edilmesi, serum hastalığı gibi ciddi yan etkilerini gidermek amacıyla bu sürede 1 mg/kg/gün metilprednisolonun (PRD) tedavide eklenmesi şeklindedir (15,20).

## 2.Siklosporin A (SS) Kullanımı

Aplastik anemili hastaların bir çoğunda IL-2 üretiminin arttığı ve invitro olarak hematopoetik öncü hücreleri süprese ettiği gösterilen CD8+ T lenfositlerin sayıca fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bazı AA'li hastaların serumlarında hematopoezi invivo ve invitro olarak bas-kılayan interferon (IFN) Gammanın yüksek olduğu saptanmıştır (22,23). İlk kez 1984'de AA tedavisinde kullanılan ve bazı vakalarda başarılı sonuçlar alınan SS immünoşüpresif etkisini IL-2 ve IFN Gamma gibi lenfokinlere bağımlı T hücre fonksiyonunu inhibe ederek gösterir, immünoşüpresif etkisini myelosüpresyon oluşturmadan göstermesi, AA'de kullanımını kolaylaştırmaktadır.

Frickhofen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ALG+PRD ve SS'in kombine kullanımının özellikle ALG ve PRD tedavisine göre daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir. SS alan grupta remisyon süresi uzamış, re-

lapslar azalmış, ancak tamamen önlenememiştir (6). SS'e cevap genelde tedaviye başladıktan 2-10 hafta sonra görülür, ancak birçok hastada SS dozu azaldığında veya ilaç kesildiğinde relaps görüldüğünden uzun dönem immünoşüpresif tedaviye ihtiyaç vardır (25). SS kullanan hastalarda ALG'ye bağlı ateş ve serum hastalığı daha az görülmüştür (6). Böylece ALG'nin yan etkilerini azaltmak için kullanılan PRD dozu da azaltılabilir (6). SS'ne bağlı yan etkiler ise doza bağlı ve geçicidir.

### 3. Kortikosteroid Kullanımı

Aplastik anemide PRD; immunomodulator etkisi, damar frajilitesini arttırması ve ALG'nin anafilaktik ve hemorajik bulgularını gidermesi nedeniyle kullanılır (8). Kortikosteroidler (özellikle prednizolon) kemik iliği depolarını mobilize ederek ve nötrofillerin kandan dokuya geçiş zamanını uzatarak etki gösterir (26).

Bazı çalışmalarda yüksek doz PRD, ALG/ATG'ye alternatif olarak kullanılmış, ancak kontrol grubu olmayan bu çalışmalarda %25-60 oranında olumlu yanıt alınmıştır (25). Özsoylu ve ark.'nın yaptığı çalışmada PRD 30 mg/kg dozunda 3 gün süreyle uygulanıp doz azaltılmış, 1 haftadan sonra 1 mg/kg gün aşırı dozuyla tedaviye devam edilmiş, %64 vakada olumlu sonuç alınmış, bu tedaviyi alan 28 hastadan birinde tedavi yan etkiler nedeniyle kesilmiştir. Yüksek doz steroidin olumlu etkisinin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte araştırmacılar bunun koloni stimülasyonuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (27). Novitzki ve ark.'nın yaptığı çalışmada ALG ve yüksek doz PRD birlikte kullanılmış ve %60 vakada olumlu cevap alınmıştır. Erişkinlerde yapılan bu çalışmada PRD 500 mg/gün dozunda 3 gün, daha sonra 1 ay süreyle 30 mg/gün olacak şekilde kullanılmıştır. Bu dozda kullanılan prednizolonun hastaların %35'inde serum hastalığını önleyemediği görülmüştür. Bu vakalarda PRD dozu 60 mg/gün'e çıkarılmıştır (28). Yüksek doz PRD'nun AA tedavisindeki yerini aydınlatmak için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 4. Androjen Kullanımı

Androjenler özellikle böbrekte eritropoetin yapımını arttırarak, eritropoezin uyarılması yanında diğer Kİ öncül hücrelerini uyarırlar. Fankoni aplastik anemi tedavisinde etkin bulunmalarına rağmen edinsel AA'lerde yerleri tartışmalıdır. Camitta ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA'li hastaların 5 yıllık sürveleri androjen tedavisiyle %28, sadece destekleyici tedaviyle %25 bulunmuştur (25). Bacigalupo ve ark.'nın yaptığı çalışmada AA'li hastaların ALG + PRD ile ALG+PRD+androjenlerin etkisi karşılaştırılmış, özellikle düşük nötrofil sayılı bayanlarda tedaviye androjen eklenmesinin koloni büyümesini arttırdığı ve kompleman duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (19). Androjenlerin kombine tedavilere eklenerek kullanımları ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. Hematopoetik Büyüme Faktörlerinin Kullanımı

Günümüzde hematopoetik öncül hücrelerin çoğalmaları ve maturasyonları ile ilgili olaylar kesin olarak bilinmemekle birlikte öncül hücrelerin invrtro olarak hematopoetik büyüme faktörlerine (HBF) ihtiyaçları olduğu ortaya konmuştur. Çoğu HBF, T hücrelerinden ve Kİ stromal elemanlarından (monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar) salgılanır. Bu hücreler süregelen (steady-state) IL-3, GM-CSF, G-CSF, M-ÇSF, IL-6 üretiminden ve hematopoetik stres hallerinde diğer ek faktörlerin üretilmesinden sorumludurlar. HBF'ler hücrelerin çoğalmasını uyarır, olgunlaşmasını düzenler (29).

Aplastik anemide HBF'lerin rolü kesinlik kazanmakla birlikte HBF umut vaadeden bir tedavi şeklidir ve bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir (Tablo 2).

**GM-CSF:** Üzerinde en fazla çalışılan HBF'lerinden olan GM-CSF'nin henüz yaşam süresi ve morbidite üzerindeki etkisi, optimal doz ve uygulama biçimi kesinlik kazanmamıştır. Özellikle hafif AA vakaları GM-CSF'e iyi yanıt vermekte, ancak ilaç kesildikten sonra lökosit sayısı ortalama 1 hafta içinde başlangıç değerine düşmektedir (29). GM-CSF'in nötrofil ve monosit progenitorlerinin yanında eritrosit ve megakaryosit progenitorlerini de uyardığı düşünülmese rağmen klinik uygulamalarda trombosit sayısını arttırmadığı, retikulosit sayısını arttırmakla birlikte transfüzyon sıklığını değiştirmede gözlemlenmiştir (29). İlacın yan etkileri 16 mcgr/kg/gün dozundan daha düşük dozlarla uygulandığında pek önemli olmamaktadır. Yan etkiler arasında ateş, miyalji, kemik ağrısı, gastrointestinal sistemi irritasyonu, kaşıntı, el ve ayaklarda ödem sayılabilir (29).

**G-CSF:** Diğer Kİ'i yetmezliklerinde kullanılan G-CSF'in AA'de kullanım konusunda yeterli klinik çalışma yoktur. Normalde nötrofilik granulositlere etkisi olan bu büyüme faktörünün öncül hücrelere de etki ettiği gözlemlenmiş, bu etki G-CSF'in IL-6 ile olan moleküler benzerliği ile açıklanmaya çalışılmıştır, bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir (29). G-CSF'in klinik kullanımında sadece myeloid seri üzerinde etkisi olmakta, anemi ve trombositopeniyi düzeltmemektedir, ancak bu konuda görüş birliği yoktur. Kojima ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada AA'li hastaların enfeksiyonları sırasında G-CSF kullanımının faydalı olacağı, ancak cevabın geçici olduğu, G-CSF tedavisi kesildikten 2-10 gün sonra nötrofil sayısının ilk değere düşeceği gösterilmiştir (30). Sauza ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise KİT yapılamayan ve ALG tedavisine cevap vermemiş ağır AA'li 4 hastaya G-CSF ve siklosporin tedavisi uygulanmış; 2 hasta kan ve trombosit transfüzyonu almaktan tamamen kurtulmuş, diğer 2 hastada ise transfüzyon sıklığı azalmıştır (31).

**IL-3:** Multipotent hematopoetik öncül hücre, granuloza, makrofaj progenitor hücreleri, eritroid ve megakar-

yosit sert hücrelerinin proliferasyonunu desteklemekte, myeloid seri hücre fonksiyonlarını arttırmaktadır (1).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda IL-3'ün myelopoez, eritropoez ve trombopoezi desteklediği gösterilmiştir. Normal hematopoezli veya MDS'lu hastalarda da IL-3'ün benzer etkisi vardır, ancak Ganser ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 9 AA'li hastaya IL-3 verilmiş ve sadece birinde trombosit sayısında orta derecede artış, bir kaçında ise retikulosit sayısında orta derecede artış, bir kaçında ise retikulosit sayısında artış görülmüş, ancak transfüzyon ihtiyacında değişiklik olmamıştır. Bu durum hastaların çoğunun ağır tip AA olmasına, AA'li hastalarda hematopoetik büyüme faktörlerinin yetersiz üretilmesine hematopoez inhibitörlerinin varlığına ve daha yüksek doz IL-3'e ihtiyaç olmasına bağlanmıştır (1).

Hematopoetik fonksiyonun korunduğu hastalarda IL-3'ün birçok seriyi uyabilmesi gözönüne alındığında AA tedavisinde immünoşüpresif tedavi ile birlikte veya sonrasında kombine sitokin tedavisinin denemesi, üzerinde çalışılması gereken konular olduğu görülmektedir.

SCF (Stem cell factor): Kİ stromal hücreleri tarafından üretilen, c-kit reseptör ligandı olarak görev yapan yeni bir HBF'dir. Bilinen diğer HBF'lere göre daha erken maturasyondaki hücrelere etki etmesi nedeniyle en genç öncül hücreleri uyandır, in vitro diğer HBF'ler ile sinerji içinde Kİ hücrelerini stimüle eder (9). Vvodnar Filipovitz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada AA'li bazı hastalarda SCF düşüklüğü tesbit edilmiş, ancak hematopoetik fonksiyonla SCF arasında korelasyon bulunmamıştır. Hastaların kemik iliği transplantasyonu ve ALG tedavisi öncesi ve sonrası SCF değerlerinde değişiklik olmamış, ancak yüksek SCF'li hastaların süresi daha uzun, transfüzyon ihtiyaçları daha az olmuştur. Bu nedenle AA tedavisinde SCF'nin yeri konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

## 6. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)

Bugün için AA'de kür ancak KİT ile sağlanabilmektedir. HLA uygun donörlerden yapılan allojenik KİT, kemik iliği mikro çevresini değiştirdiği gibi, verilen hematopoetik öncü hücrelerle kemik iliğinin yeniden yapılanmasını sağlamaktadır. Bunun yanında immünojenik fonksiyonları da değiştirir. Önceleri sadece HLA antijenleri uygun yakın akrabalar, kardeşler donör olarak kullanılırken, 1990'dan itibaren akraba dışı uygun donörlerden KİT yapılarak başarılı sonuçlar sağlanmaktadır.

KİT; uygun HLA donörü olan 40 yaş altındaki AA'li hastalarda ilk seçenektir. Ayrıca immünoşüpresif tedaviye cevap alınamayanlarda da uygun donör varsa KİT yapılmalıdır (6, 25). KİT'nun başarılı olması şunlara bağlıdır:

1. Graft rejeksiyonu (Verilen iliğin reddi); Verilen kemik iliğinin alıcı tarafından kabul edilmemesi olarak bilinen rejeksiyon son zamanlarda %5'lere kadar indirilebilir.

Bunda hazırlık rejiminde kullanılan irradyasyon ve siklofosamid önemli rol oynamıştır (32). Hazırlık rejimiyle alıcının immün sistemi baskılanır, böylece verilen donör kemik iliğinin reddedilmesi önlenerek engraftmanı 2-6 hafta arasında değişir, bundan sonra perilerde kan hücreleri görülür. Engraftman üzerine birçok faktör etki eder. Nakledilen kemik iliğinin miktarı, kalitesi, alıcıda sağlanan immün süpresyon, hazırlık rejiminde kullanılan yöntemler ve KİT sonrası viral enfeksiyonlar bunların en önemlileridir. Hastalara engraftman olana kadar yoğun destek tedavisi yapılmalıdır (25).

2. Akut ve kronik GVHD (Graft versus host disease); Burada donör kemik iliğindeki olgun, immün özellikleri tam olan lenfositlerin alıcının hücre ve dokularını tahrip etmesi söz konusudur. Akut tip 3-4. haftadan sonra görülür. Haftadan ağıra kadar (1. dereceden 4. dereceye kadar) değişebilir, KİT'nde mortalite ve morbiditeyi etkileyen nedenleri arasında ilk sıraları alır. Hastanın yaşının ileri olması, araya giren viral enfeksiyonlar, daha önceden verilmesi gereken kankan ürünü sayısı GVHD riskini yükseltir. Genellikle hafif (1. ila 2. derece) GVHD geçici olması nedeniyle düzeltilebilir. Ancak 3. ve 4. derece GVHD'de hastanın kaybedilme riski yüksektir. KİT sonrası GVHD riskini azaltmak amacıyla hastalara metotreksat ve siklosporin A verilir. Bunlar GVHD riskinin %20'lere kadar inmesini sağlamışlardır (32). Bunun yanında donördeki immün özellikleri tam olan lenfositler ayıklandıktan sonra (T cell depletion) KİT yapılması GVHD riskini azaltmakla birlikte grafitin tutmama riskini de artıracığından terkedilmeye başlanmıştır.

KİT'in 3-4. ayından sonra kronik GVHD görülür. Bu daha çok organları tutan, skleroderma benzeri klinik tablo ile seyredir. KİT sonrası kullanılan metotreksat ve siklosporin A'nın buna etkisi yoktur (25). Bugün için kronik GVHD çözümlenmesi en zor sorunlardan biridir, bunun önlenmesi veya tedavisi AA'lerde KİT'in başarısını önemli oranda arttıracaktır.

AA'lerde yapılan KİT ile önceden fazla transfüzyon alanlarda %60-70, almayanlarda ise %80'e yakın başarılı sonuçlar alınmakta, bu oran pediatrik yaş grubunda %90'lara ulaşmaktadır (32). Tıbbi yöntemlerde yeterli ilerleme sağlanana kadar KİT AA'de tek küratif yöntem olarak yerini koruyacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ganser A, Lindemann A, Seipelt G, et al. Effects of recombinant human IL-3 in aplastic anemia. Blood 1990; 76:1287-92.
2. Tsuge I, Kojima S, Matsuokatt, et al. Clonal hematopoiesis in children with acquired aplastic anemia. Br J Haematol 1993;84:137-43.
3. Alter BP. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA, ed. Hematology of infancy and childhood. WB Saunders Comp, 1993: 217-316.

4. Mary JY, Baumelou E, Sulguet M» et al. Epidemiology of aplastic anemia in France. A prospective multicentric study. *Blood* 1990;75:1646-53.
5. Planque M, Brand A, Kiuln-Nelemans H, et al. Hematopoetic and immunologic abnormalities in severe aplastic anemia patients treated with antithymocyto globulin. *Br J Haematol* 1989; 71:421-30.
8. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeter H, et al. Treatment of aplastic anemia with ALG and methylprsdnisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991;324:1297-304.
7. Teramura M, Saita H, Kabayashi S, et al. Mechanism of immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Rlnsho Kot-8ueki*1993; 34:273-6.
8. Zültikar B, Gedikoğlu G, Atılğan N, et al. Çocukluk çağı aplastik anemilerinde antilenfositik globulin, yüksek doz tartikosferöid, androjen kullanımı. *T Klin Araştırma* 1991; 9:50-4.
9. Wodnar Filipowicz A, Yanuk S, Moter Y, et al. Levels of soluble stem cell factor in serum of patients with aplastic anemia. *Blood* 1993; 81:3259-64.
10. Schrezenmeier H, Roghavarachar A, Heimpel H, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the sera of patients with aplastic anemia. *Clin Invest* 1993; 71:102-8.
11. Viaie M, Merit A, Bacigalupo A, et al. Analysis at the clonal level of f cell phenotype and functions in severe aplastic anemia patients. *Blood* 1991; 78:1268-74.
12. Stark R, Andre L, Thierry D, et al. The expression of cytokine receptor genes in long term bone marrow culture in congenital and acquired bone marrow hypoplasias. *Br J Haematol* 1993; 83:560-6.
13. Myint AA, Malkovska V, Morgans, et al. Antilymphocyte globulin therapy enhances impaired function of natural killer cells and lymphokine activated killer cells in aplastic anemia. *Br J Haematol* 1990; 75:578-84.
14. Nissen G, Gratwohl A, Tichell A, et al. Gander ad response to ALG for severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 1993; 83:319-25.
15. Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of ATG in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988; 72:1861-69
16. Means RT, Krantz S, Dessypris EN, et ai. Re-treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin or antilymphocyte serum. *Am J Med* 1988; 84:678-82.
17. Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, et al. Long term follow up of severe aplastic anemia patients treated with ATG. *Brj Haematol* 1989; 73:121-6.
18. Speck B, Gluckman E, Heak HL, et al. Treatment of aplastic anemia by ALG with or without marrow infusion. *Lancet* 1977;11:1145-48.
19. Cornitta BM, Doney K. immunosuppressive therapy for aplastic anemia: indications, agents, mechanisms, and results. *Am J Ped Hem Oncol* 1990; 12:411-24.
20. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. Treatment of aplastic anemia with ALG and methyl-prednisolone with or without androgens: A randomized trial from the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1993; 83:145-51.
21. Marsh JCW, Lomas A, Hows JM, et al. Avascular necrosis after treatment of aplastic anemia with ALG and high dose methyl prednisolone. *Br J Haematol* 1993; 84:731-5.
22. Tong J, Bacigahipo A, Piaggio G, et al. Severe aplastic anemia: Response to cyclosporin A in vivo and in vitro. *Eur J Bemato* 1991; 46:212-6.
23. Litow MR, Kyle R. Multiple responses of aplastic anemia to low dose cyclosporin therapy despite development of a myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 1989; 32:226-9.
24. Tattman T, Hoglund M, Bengtsson M, et al. Treatment of pure red cell aplasia and aplastic anemia with cyclosporin long term clinical effects. *Eur J Hematol* 1989; 42:126-33.
25. Katsanis E, Ramsay N. Treatment of acquired severe aplastic anemia. *Am J Ped Hem-One* 1989; 11 (3):360-7.
26. Hansen PB, Johnsen HE, Ralfkiaer E, et al. Blood neutrophil increment after a single injection of rhG-CSF or rhGM-CSF correlates with marrow ceilularity and may predict the grade of neutropenia after chemotherapy. *Br J Haematol* 1993; 84:581-5.
27. Özsoylu Ş, Coşkun T, Minassazi Ş. High dose iv glucocorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anemia. *Scand J Hematol* 1984; 33:309-18.
28. Novitzky N, Wood L, Jacobs P. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and high dose methyl-prednisolone. *Am J Hematol* 1991; 36:227-34.
29. Smith D. Use os hematopoetic growth factors for treatment of aplastic anemia. *Am J Ped Hem-One* 1990; 12(4):425-33.
30. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, et al. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Blood* 1991; 77(5):937-41.
31. Souza LM, Bone TC, Gabritove J, et al. Cyclosporine and recombinant granulocyte colony stimulating factor in severe aplastic anemia. *N Eng J Med* 1990; 323(13):920-5.
32. Laughran T, Storb R. Treatment of aplastic anemia. *Hematol-Oncol Clin North America* 1990; 4(3):559-73.