

Çocukluk Çağı Aplastik Anemilerinde Antilenfositik Globulin, Yüksek Doz Kortikosteroid, Androjen Kullanımı

ANTILYMPHOCYTIC GLOBULIN, HIGH DOSE CORTICOSTEROID AND ANDROGENS IN CHILDHOOD APLASTIC ANEMIAS

Uzm.Dr. Bülent ZÜLFİKAR, Prof.Dr. Gündüz GEDİKOĞLU, Uzm.Dr. Nazım ATILGAN,
Uzm.Dr. İnci AYAN, Doç.Dr. Ömer DEVECİOĞLU, Doç.Dr. Sema ANAK, Prof.Dr. Leyla AĞAOĞLU

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkolojik Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi.
Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı Sağlık Kuruluşu, Pediatrik Hematoloji Onkoloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Onüç aplastik anemi olgusunda Kasım 1985 - Mayıs 1989 tarihleri arasında antilenfositik globulin (ALG), yüksek doz metilprednisolon (HDMP), androjenden oluşan kombine tedavinin etkinliği araştırıldı. Olguların 11'i ağır, 2'si modere aplastik anemi olup, yaş ortalamaları 9.5 yıl, dağılım 3-14 yıl idi. 5 olgu daha önce androjen ve/veya kortikosteroid tedavisi görmüştü ve bunlarda hastalığın başlangıcıyla, kombine tedavi uygulaması arasında geçen süre 4 aydan fazlaydı, diğerleri ise yeni olguydu. 11 olgunun uygun HLA donörü yoktu. 2 olgu ise li «uk iliği transplantasyonu (KİT) imkanı bulunamadı. Tedavi sonunda ilk 3 ayda olguların %69.2'sinde, 1. yıl sonunda ise %53.8'inde iyileşme sağlandı. 3 olgu erken dönemde, 3 olgu da geç dönemde kemik iliği aplazisinin neden olduğu kanama ve/veya infeksiyonlardan kaybedildi. Gelişen diğer komplikasyonlar (geçici diabetes mellitus, hipertansiyon, serum hastalığı...) tedaviyi bırakacak düzeye ulaşmadı, destek tedaviyle düzeldi. Sağlanan yaşam süresi 17 (3-42) ay idi. ALG + HDMP + Androjen tedavisi bugün uygun HLA donörü olmayan olgularda veya KİT imkanının olmadığı durumlarda, KİT'na alternatif olarak, destek tedavisinde iyi yapılması durumlara-

SUMMARY

The efficiency of the combined therapy of antilymphocytic globulin, high dose methylprednisolon and androgen was studied in thirteen patients with aplastic anemia from November 1985 to May 1989. Eleven patients had severe and 2 of them had moderate aplastic anemia. They were 3-14 years old, the average being 9.5 years, 5 cases had received androgen and/or corticosteroid therapy and in these patients more than 4 months had passed between the initiation of the disease and the application of the combined therapy the others were new cases. 11 of the patients had no appropriate HLA donors, in two cases the bone marrow transplantation couldn't be done. At the end of the therapy 69.2% of the patients were in remission in the first three months, at the end of the first year 53.8% was in remission. Death from hemorrhage and/or infections due to bone marrow aplasia occurred early in 3 cases, later in the other three cases. The other complications seen (transient diabetes mellitus, hypertension, serum sickness...) weren't severe enough to stop the therapy, they were controlled by supportive therapy. The survival was 17 months (3-42), if the supportive therapy is well applied, in the patients who have no HLA donors and who have no chance of bone marrow transplantation, ALG, androgen and HDMP therapy is an alternative to BMT as it decreases mortality and sometimes is an efficient therapy by itself.

Geliş Tarihi: 8.11.1990

Kabul Tarihi: 29.12.1990

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Bülent ZÜLFİKAR
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağ. ve Hast. ABD,
Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı,
Topkapı - İSTANBUL

lannda aplastik anemilerde mortaliteyi azalttığı gibi, hastalıktan tamamen kurtulmayı da sağlayan etkili bir tedavi modelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı aplastik anemisi, Antilenfositik globulin (ALG), Yüksek doz (high dose) metil-prednisolon (HDMP)

T Klin Araştırma, 1991, 9:50-54

Aplastik anemi; periferik kanda pansitopeni ve hipo-asellüler kemik iliği ile karakterize, hayatı tehdit edici bir grup hastalıktır. Patogenezi henüz kesinlik kazanmamakla beraber, kemik iliğinde henüpoetik stem celi yokluğu veya eksikliği nedenlerin başında gelir (1-3). Bunun yanında kemik iliği mikroçevresindeki defektler ve hemopoitik düzenleyicilerin (hücre ve faktörler) anormallikleri hastalığın fizyopatolojisinin de düşünülmektedir (1-4). İlk yıl içinde enfeksiyon ve kanama nedeniyle mortalitesi yüksek olan hastalığın survisinde supportif tedaviyle belirgin bir artış sağlanmıştır. Yine son yıllarda spesifik tedavi olarak HLA uygun donörlü olgulara kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılması (1,3-7), donör ve KİT imkanı olmayanlara ise ALG-ATG uygulanması giderek önem kazanmış (1,3,5,7,8) ve %40-80 arasında şifa sağlanmasıyla sonuçlanmıştır (4,5,9). Ayrıca siklosporin A ve büyüme faktörlerinin kullanıma girmesi de aplastik anemilere yaklaşımda umut verici olacaktır (8,10-13).

Antilenfositik globulin (ALG-ATG); hemopoitik matürasyonu inhibe eden hücreleri ayıklayarak ve mitojenik özelliğinden ötürü hemopoitik büyüme faktörlerinin salınmasına neden olarak da yararlı olabilmektedir (1,9,10,14,15). Beraberinde damar frajilitesine etkisi, anaflaktik ve hemorajik bulguları gidermesi ve immünomodülatör etkisinden ötürü yüksek doz metilprednisolon (HDMP) kullanımı da önerilir (3,4,16). Bunun yanında önceleri aplastik aneminin tek ilacı olan androjenlerin de birçok etkisinden yararlanmak amacıyla ALG ve/veya kortikosteroidlerle beraber kullanımı da bugün içinde geçerli olan bir tedavi rejimidir (2-4,16,17).

Aplastik anemide uygun donörü olmayan ve fatal komplikasyonları bilinen KİT'na alternatif olarak ALG + HDMP + Androjen kombinasyonunun kullanımı önceleri sadece supportif tedavi yapılabilen ve çok yüksek mortalite gösteren hastalıkta siirviyi uzatmış ve hastalıktan tamamen kurtulmayı da sağlamıştır (3,4,14). ALG ile görülen serum hastalığı ve diğer anaflaktik reaksiyonlar, kor-

Key Words: Childhood Aplastic Anemia, Antilymphocytic globulin (ALG), High dose metil-prednisolon (HDMP)

Turk J Resc Med Sci. 1991, 9:50-54

tikosteroidlerin bilinen yan etkileri ve androjenlere bağlı olarak çok sonraları görülebilecek olan karaciğer sorunlarına rağmen, bu kombine tedavi programının etkinliği dikkat çekicidir (5,18).

MATERYAL VE METOD

Yaşlan 3-14 arasında değişen 11'i ağır, 2'si moder 13 aplastik anemi olgusuna İstanbul Tıp Fakültesi, Onkolojik Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Sağlık Kuruluşu, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalında Kasım 1985 - Mayıs 1989 tarihleri arasında supportif tedaviye ilaveten immüno-supresiv kombine tedavi uygulandı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Ağır aplastik anemi kriterleri olarak internasyonal aplastik anemi çalışma grubunun bildirdiği şu kriterler kullanıldı (4,19). 1. Kemik iliği sellülcritsinin %25'in (myeloid serinin %30'un) altına inmesi, 2. Periferik kanda 24 saat içinde tekrarlanan hücre sayımlarında; a) granülosillerin 500/mm³'ten az, b) trombositlerin 20000/mm³'ten az, c) retikülositlerin 20000/mm³'ten az olması. Kemik iliği bulgusuyla beraber periferik kan bulgularından ikisini gösteren olgular çalışmaya alındı. Kemik iliği değerlendirilmesi aspirasyon ve biopsi ile yapıldı. Fankoni anemisi, kanser, kemo-radyoterapi alan ve depo hastalığı, beslenme bozukluğuna bağlı kemik iliği yetersizliği (hipo-aplazisi) olan olgular çalışmaya

Tablo 1. Aplastik Anemi Olgularının Genel Özellikleri

Hasta sayısı	n	: 13
Cins (Erkek/Kız)		: 7/6
Yaş (Yıl)		
Ortalama		: 9,5
Dağılım		: 0-60
4 aydan az	n	: 8
4 aydan fazla	n	: 5
Aneminin tipi		
Ağır	n	: 11
Moder	n	: 2

alınmadı. Periferik kan bulguları yukarıda bildirilen değerlerden daha az düşük olan kemik iliği aplazili olgular modere aplastik anemi kabul edildi.

Çalışmaya alınan 13 olgudan 11'inin uygun HLA donörü yoktu. 5 olgu daha önceden uygulanan tedavi modelleriyle veya spontan olarak düzelmemişti, bunlara ve daha sonraları yeni tanı alan 8 olguya ALG ilk olarak uygulandı. Hastalığın ortaya çıkışı ile ALG uygulanmasına kadar geçen süre 4 aydan az ve 4 aydan fazla olanlar ayrıca gruplanarak karşılaştırıldı. Olguların tümüne ALG + HDMP + Androjen kombine tedavi modeli uygulandı. ALG (Presimmun-Hocchst) 40 mg/kg/gün, 4 gün perfüzyonla, HDMP (prednol-L, Mustafa Nevzat) 20 mg/kg/gün-14 gün süreyle po, Androjen = oksimetalon - (Anopolon - Abdi İbrahim) 2 mg/kg/gün, Beşinci günden itibaren 6 ay süreyle kullanıldı. Tedavi esnasında görülen serum hastalığı için adrenalın ve antihistaminiklerden yararlandı. Hastaların tedaviye cevabı 3 ay sonraki kan değerleri ve klinik durumuna göre değerlendirildi. Periferik kanda Granülosit sayısının 1000/mm³, platelet sayısının 50000/mm³, Hb'in 9/dl'nin üzerinde olması, kemik iliğinin normo-hipersellüler ve myeloid serinin %25, eritroid serinin %15'ten fazla olması, semptom (anemi, kanama, infeksiyon) görülmemesi başarı olarak kabul edildi. Anemi semptomları gösteren veya Hb 7 g/dl'den düşük olan hastalara eritrosit süspansiyonu, belirgin kaniama olan ve trombosit sayısı 20000/mm³'ten düşük olgularda trombosit süspansiyonu verildi. Kan ürünleri hastalara verilmeden önce 15 Gy ile iradiye edildi. Ateş, infeksiyon bulguları gösteren olgulara IV yolla antibiyoterapi (bir ürcidopenisillin ve/veya bir 3. kuşak safalosporin ve bir aminoglikozitten oluşan) uygulandı. Fungal infeksiyon profilaksisi için ağır nötropenik olgulara ketakonazol verildi.

BULGULAR

Tedaviye alınan cevap: ALG + HDMP + Androjenden oluşan tedavi modeli Tablo 2'de ve Tablo 3'te görüldüğü gibi oldukça başarılıydı. Başlangıçta olguların 11'inde ağır, 2'sinde modere aplastik anemi bulguları vardı. 3. ayın sonunda beş, 1. yılın sonunda da altı olguda tüm hematolojik parametreler düzeldi, ayrıca 3. ay sonunda dört, 1. yılın sonunda da bir olguda parsiyel remisyon sağlandı.

Tablo 2. Olgularda Başlangıç ve Tedaviden 3 ay ve 1 yıl Sonraki Hematolojik Parametreler

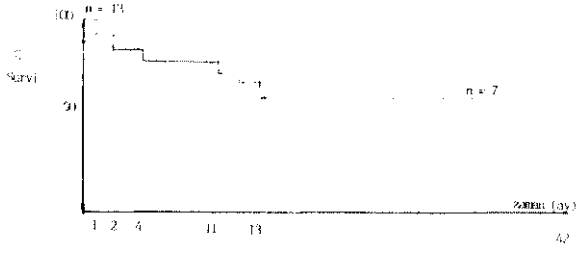
	Başlangıç	3. ay	1. yıl
Hb - g/dl	n (%)	n(%)	n(%)
<7	11 (85)	4	1
>9	-	5	6(38)
Retikülosit - mm ³			
<20 000	11	1	-
>20000	2	9	7(54)
PMN - mm ³			
<500	11	1	-
500-1000	2	4	-
>2000	-	5	7(54)
Trombosit - mm ³			
< 20 000	11	1	-
20 - 50 000	2	4	1
> 100 000	-	5	6
TR		5(46)	6(54)
KR		4(23)	1

Tablo 3. Tedavi Sonrası Sonuçlar

	3. ayın sonu	1. yılın sonu
Hasta sayısı	13	10
Tam remisyon (TR)	5 (%70)	6 (%54)
Kısmi remisyon (KR)	4 (%70)	1 (%54)
Cevapsız	1	0
Eksilus	3	3

Onüç hastanın 10'u 3. ay sonunda yaşamını sürdürmekteydi. Yukarıda bildirilen kriterlere göre hastaların %69.2'sinde iyileşme (5 olguda - %55.5 TR, 4 olguda - %44.4 KR) elde edildi. Diğer 4 aplastik anemi olgusundan 3'ü bu dönemde kaybedildi. Yaşayan 10 olgunun 1. yıl sonundaki takipleri de şöyleydi: KR sağlanan 4 olgunun birinde KR devam ederken, üçü kaybedildi, cevapsız bir olgu ise bu dönemde TR'a girdi. Böylece 1. yılın sonunda başlangıca göre 13 olgunun 7'sinde (%85.7 TR, %14.3 KR) %53.8 oranında remisyon elde edildi. Sağlanan yaşam süresi ortalama 17 ay (Dağılım; 3-42'ay) idi.

Cevaplı 7 olgudan 6'sinde tedavi sonlandırılmış, rutin poliklinik kontrolleri sürdürülmektedir, bir olgu ise parsiyel remisyonadadır. Hastalarda tedaviyle sağlanan sürvi, Şekil 1'de görülmektedir. 3. ayın sonunda sürvi %84, 6. ayın



Şekil 1. Tedavi sonrası sağlanan sürvi

sonunda %77,1. yılın sonunda ise %62 idi. 3.5 yıllık sürvi ise %54'dür. Çalışma olgularımızdan 3'ü ilk 4 ay içinde, 3'ü ise 1. yılın sonunda kaybedildi. Hastaların kaybediliş nedenleri kemik iliği aplazisinin neden olduğu kanama ve/veya enfeksiyonlardı (Tablo 4).

Tedavinin Komplikasyonları: Tablo 4'de de görüldüğü gibi geçici diabetes mellitus olguların %61.5'inde görüldü, bu kullanılan HDMP ile ilgiliydi. ALG'ye bağlı olarak gelişen serum hastalığı (%23 olguda) tedavi modelindeki kortikosteroidlerden ötürü diğer çalışmalarda bildirilenlerden daha az görüldü.

Mathe ve ark. tarafından 1970'de tedaviye sokulan ALG (3,4), aplastik anemilerde tek başına veya beraberinde yüksek doz kortikosteroid ve uzun süreli androjenlerle birlikte KİT'nuna en önemli alternatiftir (1,3,6,7,16). Bu tedavi modeliyle Seattle grubu %40-66 arasında değişen sonuçlar bildirirken (3), 1984'de Bayever ve ark. %60 (5) Werner ve ark. da %67 oranında (7) başarı, 1986'da da Champlin ve ark. 21 ağır aplastik anemi olgusundan 11'inde (%52.3) tamamen düzelme sağladıklarını yayınladılar (1).

Tablo 4. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar ve Ölüm Nedenleri

Komplikasyonlar (Olgu %)	
Serum Hastalığı	3(23)
Hipertansiyon	2(15.3)
Geçici Diabet mel.	8(61.5)
GIS kanaması	1 (7.6)
Ölümler (Olgu %)	
Kanama	3(23)
Sistemik	1
MSS	2
İnfeksiyon	1 (7.6)
Sis. Kanama + İnfek.	2(15.3)

Antilenfositik globulin, HDMP ve uzun süreli androjenlerle kombine edildiğinde daha yüksek oranda başarı sağlamaktadır (3,16). Çalışmamızda 2'si modere 13 aplastik anemi olgusunda ALG + HDMP + Androjen kombine tedavisinin etkinliği araştırıldı. ALG; aplastik anemide hemalopoezin restorasyonunu sağlar (14,15), immüno-supresif aktivitesi olan bu ilaç, etkisini muhtemelen immün mekanizma üzerinden yapmaktadır (8,10) ve uygun HLA donörü olmayan aplastik anemilerde önemli bir yere sahiptir.

Kombine tedavimizde 2 hafta yüksek, 2 hafta standart, 2 hafta da düşük dozdan m-PRD kullanıldı, bunun da hematolojik iyileşmeyi artırdığı bilinmektedir (4,16,20). Aplastik anemilerde tek başına HDMP kullanımı da etkilidir. Özsoylu ve ark. HDMP ile 28 aplastik anemi olgusunda %54 oranında uzun süreli remisyon sağlamışlardır (20). Uygulamada ilacın kolay bulunabilirliği, fiyatının uygunluğu gibi avantajları ve yan etkileri gözönüne alınmalıdır. Androjenlerin ise hematopoezic etkileri açık olmamasına rağmen, critroid bursller üzerine etkilerinden bahsedilmektedir, ayrıca immün sistemi suprese ettikleri de bilinmektedir (16,17). Çalışmaya alınan olgularımızda 42 ay sonunda 13 olgunun 7'sinde (%54) başarı elde edildi. Bu olguların etyolojisinde otoimmünitenin rol almış olduğu düşünülmüştür. İmmüno-supresif tedaviye alınan cevap zamanla ilişkilidir (4-6,14), geç dönemde dahi cevap alınabildiği gibi, erken dönemde cevap alınmış olgularda hastalığın tekrar görülmesi de mümkündür. ALG uygulanan olguların çoğunda ilk 3 ay içinde periferik kan bulguları düzelir (17), sağlanan başarı, sadece destek tedavi uygulanan olgulara göre oldukça anlamlıdır (1,3,5). Olgularımızın %69'unda (9 olgu) ilk üç ayda tedaviye cevap alındı. 3 olgu ise (%23) bu dönemde kaybedildi. Bu dönemde cevapsız kalan 1 olgu (%7.6) 8. ayın sonunda tam remisyona girdi.

Tedavide vakaların seçimi de önemlidir (14), erken ölümler yaşı büyük olgularda ve nonid-yopatik olanlarda daha yüksektir. Hastalığın başlangıcıyla ALG uygulaması arasında geçen süre başarı oranını ters yönde etkileyecektir (4). Erken dönemde kaybedilen 3 ve cevap alınamayan 1 olgumuzun yaş ortalaması 12 (Dağılım 10-14) yıl idi. Cevaplı olgularda ise yaş ortalaması 8.5 (Dağılım 3-4) yıl idi. Çalışma sonunda başarı sağlanan 7 olgu ile

başarısız kalınan 6 olgu arasında hastalığın ortaya çıkışı ve ALG kullanımı arasında geçer süre yönünden anlamlı bir fark bulunmamakla beraber erken tedaviye alınan olgulardaki başarı, geç tedaviye alınanlara göre oldukça yüksekti.

Kemik iliği transplantasyonu, aplastik anemi tedavisinde önemli bir yer tutar (1,3-6), ALG tedavisine göre tam hematolojik düzelme sağlama avantajına sahiptir. Buna rağmen yapılan çalışmalar iki metodun başarısı arasında önemli bir fark olmadığı yönündedir (3,7), üstelik genellikle fatal seyreden GVHD riski KİT'in başarısını önemli ölçüde gölgelemektedir (4,5). Bu nedenle KİT olgularında sürvi çok yükselememektedir. Nitekim KİT başarısını %50, ALG'ninkini %75 oranında veren Gratwohl ve ark. kombine tedavinin üstünlüğünü iddia etmektedirler (6). ALG tedavisinde en önemli sorun ilacın yol açtığı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (5,21). Serum hastalığı tedavi süresince dikkatle izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Kombinasyonun diğer ilaçlarından prednisolona bağlı gelişen diabetes mellitus hipertansiyon ve androjenlere bağlı olarak geç dönemde görülmesi muhtemel karaciğer maligniteleri riskleri de gözönünde bulundurulmalıdır (18). Olgularımızda %25 oranında serum hastalığı, %66 oranında geçici diabetes mellitus, %15 olguda ise geçici hipertansiyon görüldü, fakat ağır sonuçlara ve tedavinin kesilmesine neden olmadan supportiv tedaviyle düzeldiler. Bu kombine tedavi; uygulama dozu ve süresi konusunda tartışmalar sürmesine rağmen uygun HLA donörü olmayan ve özellikle immün bazı bozuk olan olgularda hastalığın erken döneminde kullanılmalı, tedavi süresince olgular yakın takipte tutulmalıdır. Kanama ve infeksiyonlar yönünden supportiv tedavi öğelerinin de eklenmesiyle bu tedavi modeli önceleri fatal olarak bilinen aplastik anemilerin sürvisini, önemli ölçüde yükseltmiş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Champlin I, Ho W, Gale RP: Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. *N Engl J Med* 1983;308:113-8
2. Mc Kenzie SB: Hypoproliferative Anemia In: *Textbook of Hematology* Lea-Fabiger, Philadelphia 1988. p.185-191
3. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al: Treatment of severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 1986. 14: 126-132
4. Grahtwohl A, Nissen C, Speck B: Severe aplastic anemia *Current Hematol Oncol*, 1986.491-221
5. Bayever E, Champlin R, Ho W, et al: Comparrison between bone marrow transplantation and antithymocyte globulin in treatment of young patients with severe aplastic anemia. *J Pediatr* 1984.105:920-5.
6. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al: Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin or bone marrow transplantation. *Br J Med* 1981, 282:860
7. Werner EJ, Stout RD, Valdez LP, Harris RE: Immunosuppressive therapy versus bone marrow transplantation for children with aplastic anemia. *Pediatrics* 1989, 83:61-65
8. Means RT, Krantz SB, Dessypris EN et al: Re-treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin or antilymphocyte serum. *Am J Med* 1988, 84:678-682
9. Kawand Y, Nissen C, Gratwohl A, Speck B: Immunostimulatory effects of different antilymphocyte globulin preparations: A possible clue to their clinical effect. *Br.I Haematol* 1988. 68:115-9
10. Barhana GC, Schenone A, Roncella S, et al: Anti-lymphocyte globulin stimulates normal human T cells to proliferate and to release lymphokines in vitro. A study at the clonal level. *Blood* 1988, 72:956-963
11. Vadhan-Raj S, Buetscher S, Broxmeyer HE. et al: Stimulation of myelopocesis in patients with aplastic anemia by recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1988, 319:1628-34
12. Potter MN, Mott MG, Oakhill A: T ile successful treatment of a case of very severe aplastic anemia with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and antilymphocyte globulin. *Br J Haematol* 1990, 75:618-9
13. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T: Cyclosporine and recombinant granulocyte colony-stimulating factor in severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1990. 323:920-1
14. Young N, Griffith P, Brittain E. et al: A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988, 72:1861-69
15. Myint AA, Malkouska V, Morgan S, et al: Antilymphocyte globulin therapy nchances impaired function of natural killer cells and lymphokine activated killer cells in aplastic anemia. *Br J Haematol* 1990, 75:578-584
16. Doney K, Starb R, Buckner CD et al: Treatment of aplastic anemia antithymocyte globulin, high dose corticosteroids and androgens. *Exp Hematol* 1987, 15:239
17. Nissen C, De Planque MM, Wiirsch A, et al: Testosterone reduces complement sensitivity of precursor cells in aplastic anemia patients treated with antilymphocyte globulin. *Br J Haematol* 1988,69:405-411
18. Tichell A, Gratwohl A, Wiirsch A, et al: Late hematological complications in severe aplastic anemia. *Br.I Haematol* 1988. 69:413-8
19. Camitta BM, Rappepart JM, Parkman R, et al: Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1975, 45:355-363
20. Ozsoylu Ş, Coşkun T, Minassazi Ş: High dose intravenous glucocorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anemia. *Scand .I Haematol* 1984. 33:309-316
21. Biclory L, Wright R, Nienhuis AW, et al: Antithymocyte globulin hypersensitivity in bone marrow failure patient. *JAMA* 1988. 260:3164-67