Türk Hematoloji Derneği

54. yıl

www.thd.org.tr

KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİKLERİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.1 - Eylül 2021

www.thd.org.tr

KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİKLERİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.1 - Eylül 2021

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Kılavuz önerileri kümülatif literatür verileri ışığında hazırlanmış olup, ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ve/veya geri ödemesi olmayan tedavi seçeneklerini de barındırabilmektedir. Bu doğrultuda tedavi seçeneklerinin uygulanması tamamen ilgili hekimin sorumluluğundadır.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

ISBN: 978-605-74089-1-4

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Eylül 2021

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı 7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8 Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 | Yayıncı Sertifika No: 14521

Baskı: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti. | Matba Sertifika No: 42419

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Turkey

İÇİNDEKİLER

Önsöz ..... IX-X
Hazırlayanlar XI
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu Ve Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi XI
Kısaltmalar XII

I. BÖLÜM

APLASTİK ANEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 1
1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ 2
2. PATOFİZYOLOJİ 3
Telomer patolojisi 4
Trombopoetinin rolü 4
Genetik anomaliler 4
3. TANI VE AYIRICI TANI 6
Laboratuvar testleri 6
Ağır AA (SAA) 9
Çok ağır AA (VSAA) 9
Ağır olmayan AA (NSAA) 10
KAYNAKLAR 10
4. TEDAVİ 13
A. Tedavi gruplarının belirlenmesine etki eden faktörler:
1. AA'nın şiddeti 13
2. Yaş 13
3. Hastanın performansı, eşlik eden hastalıkları 13
4. MDS, PNH ve diğer kemik iliği yetmezliği durumu oluşturan hastalıklarla birliktelik 13
5. Geri dönüşümlü bir AA nedeni olması: 14
6. Kötü prognostik mutasyon varlığı 14
7. Uygun vericinin varlığı 14
B. Tedavinin planlanması: 14
1. AA'da destek tedavisi 14
Transfüzyon: 21
Büyüme faktörleri: 15
Enfeksiyon profilaksisi: 16
Demir şelasyonu: 16

İÇİNDEKİLER

2. Küratif tedavi yaklaşımı ... 17
a. Ağır AA tedavisi ... 17
Hematopoetik kök hücre nakli ... 17
AHKHN Dışı Tedaviler ve IST ... 19
a) ATG ... 19
Yan etkiler ... 19
b) Siklosporin ... 20
c) Eltrombopag ... 21
IST yanıt değerlendirmesi: ... 22
KAYNAKLAR ... 23
Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AHKHN) ... 26
Alternatif Kök Hücre Nakilleri ... 27
Nakil Sonrası Komplikasyonlar ... 27
b. Ağır olmayan AA tedavisi ... 28
c. Nüks/dirençli AA tedavisi ... 29
Eltrombopag ... 29
Eltrombopag ve IST Kombinasyonu ... 30
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ... 30
Nüks /dirençli hastada diğer tedavi seçenekleri ... 31
Alemtuzumab ... 31
Androjenler ... 31
Siklofosfamid ... 31
d. Yaşlı kırılgan hastalarda AA tedavisi ... 32
Düşük yoğunluklu tedavi ... 32
5. APLASTİK ANEMİDE ÖZEL DURUMLAR ... 32
6. APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA TAKİP ... 34
KAYNAKLAR ... 34

II. BÖLÜM

EDİNSEL SAF ERİTROİD DİZİ APLAZİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU ... 39
1. GİRİŞ VE TANIM ... 40
ESEDA'nın genel özellikleri: ... 41
2. KLİNİK VE TANI ... 42
3. TEDAVİ ... 43
Genel öneriler; ... 43

İÇİNDEKİLER

4. ESEDA İLE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLİ DURUMLAR 45
Parvovirus B19 ilişkili ESEDA 45
Timoma ilişkili ESEDA 45
ABO-uyumsuz kök hücre nakli ilişkili ESEDA 46
rhEpo kaynaklı EPO antikoru ile ilişkili ESEDA 46
Gebelik ilişkili ESEDA 46
Destek tedaviler 46
KAYNAKLAR 47

III. BÖLÜM

ÇOCUKLARDA KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİ 49
1. GİRİŞ 50
2. APLASTİK ANEMİ 50
EDİNSEL APLASTİK ANEMİ 53
İmmünosupresif tedaviye yanıt değerlendirilmesi: 54
Destek tedaviler 55
Spesifik tedavi 56
İmmünosupresif tedavi - İST (Tablo 18) 56
ATG tedavisi alan hastanın yönetimi 57
CSA tedavisi alan hastanın yönetimi 58
Hematopoetik Büyüme Faktörleri 59
Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) 59
3- FANCONİ ANEMİSİ 59
FANCONİ ANEMİLİ HASTALARDA İZLEM 63
İzlem sırasında 64
Tedavi 66
4. DİSKERATOZİS KONJENİTA 67
Hangi hastalarda DK'den şüphelenilmelidir? 68
Tanı Kriterleri 69
Genetik 69
Tedavi 69
Takip 70
5. DIAMOND-BLACKFAN ANEMİSİ 70
DBA'da Tanı 72
Majör destekleyici kriterler 72

İÇİNDEKİLER

Minör destekleyici kriterler 72
Yüksek HbF 72

KLİNİK BULGULAR 73
Ayırıcı Tanı: 74
Tedavi 74
Kortikosteroid tedavisi: 74
AKHN endikasyonları: 75

6- KONJENİTAL AMEGAKARYOSİTİK TROMBOSİTOPENİ 76
Laboratuvar ve Tanı: 76
Tedavi Önerileri 77

7- TROMBOSİTOPENİ-RADİUS YOKLUĞU SENDROMU (TAR SENDROMU) 77
Klinik özellikler 77
Laboratuvar: 78
Tedavi önerileri 78

8- AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİ 78
Ağır Konjenital Nötropeni ve Kostmann Hastalığı (Tablo 24) 78
Laboratuvar: 79
Sitogenetik Değerlendirme: 80
Klinik bulgular: 80
Ayırıcı tanı yaklaşımı: 81
Tedavi: 81

9- SHWACHMAN-DİAMOND SENDROMU 84
Tedavi 84
KAYNAKLAR 85

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR

1. Kemik iliği aplazisine yol açabilen durumlar 3
2. Aplastik anemide rastlanılan genetik anomaliler ve somatik mutasyonlar 5
3. AA tanısı için gerekli testler 7
4. AA ve hipoplastik MDS ayrıcı tanısı 8
5. Ülkemizde mevcut olan ATG preperatları 20
6. Birinci basamakta üçlü kombinasyon tedavi şeması 22
7. Eltrombopag doz ayarı 22
8. IST'ye yanıt kriterleri 23
9. Tam uyumlu kardeş donörden AHKHN için Siklofosfamid +ATG protokolü 26
10. Ağır olmayan aplastik anemide yanıt kriterleri 29
11. Edinsel saf eritroid dizi aplazisi sınıflaması 40
12. İkincil edinsel saf eritroid dizi aplazisi ile ilişkilendirilmiş ilaçlar ... 41
13. Pansitopenili hastalarda yapılması gereken incelemeler 52
14. Edinsel aplastik anemi ile sıklıkla ilişkilendirilen ilaç ve kimyasal ajanlar 53
15. Aplastik anemi sınıflaması için tanısal kriterler 53
16. Aplastik anemili çocukların tedavisi için öneriler 54
17. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi 55
18. Ağır aplastik anemi için immunsupresif tedavi 57
19. Fanconi anemisi açısından araştırılması gereken hastalar 60
20. Fanconi anemisi tanısında kullanılan laboratuar tetkikleri 61
21. Fanconi anemisi tanısı konulmuş hastada tanıda yapılması gereken incelemeler 63
22. Sitopeninin derecesi 64
23. Saf eritroid aplazisi sınıflaması ve nedenleri 71
24. Konjenital nötropenilerde klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı 83
25. Schwachman Diamond sendromu klinik tanı kriterleri 85

İÇİNDEKİLER

ŞEMALAR

1. SAA ve VSAA hastalarının yönetimi 18
2. Pansitopenik hastada ayırıcı tanı 51
3. Diğer ağır kronik nötropeni nedenlerinde ayırıcı tanı yaklaşım 82

ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Derneğimizin en önemli basılı kaynaklarından olan ve sizlerin de yakın takip ettiğiniz kılavuzlarımızdan 2011 yılında yayımlanan "Kemik İliği Yetersizlikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nu bilimsel alt komitemiz güncelledi. Aplastik Anemi, Edinsel Saf Eritroid Dizi Aplazisi, Çocuklarda Kemik İliği Yetersizliği, bölümlerinden oluşan kılavuzun hazırlanmasında yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komite Başkanı Prof. Dr. Işık Kaygusuz Atagündüz ve BAK sekreterleri Doç. Dr. Fergün Aydın, Doç. Dr. Tayfur Toptaş ve Prof. Dr. Beyhan Durak Aras başta olmak üzere kılavuzun güncellemesinde katkıda bulunan tüm meslektaşlarıma, ve kılavuz web sayfamızda askıda iken görüş bildiren tüm değerli üyelerimize çok teşekkür ederim.

Bu eğitim kaynağının siz değerli meslektaşlarıma yararlı olması dileklerimle, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan

Türk Hematoloji Derneği Başkanı

ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Türk Hematoloji Derneği Bilimsel Alt Komiteleri'nin kendi alanlarında hazırladıkları tanı ve tedavi kılavuzları ilk yayımlanmaya başlandığı tarihten itibaren özellikle genç meslektaşlarımızın günlük pratiğine büyük katkı sağlamaktadır. Son yıllarda hematoloji alanında, özellikle hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber yeni tedavi seçeneklerinin hızlı bir şekilde ortaya çıkması, yeni moleküllerin ve hedefe yönelik hücresel tedavilerin günlük pratiğimizde hızla yer bulması nedeniyle, yeniden gözden geçirilen bu kılavuzların değeri ve gerekliliği giderek artmaktadır.

THD Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi olarak, önceki bilimsel alt komitelerin bize sunduğu değerli bilgileri temel alarak ilk sürümü 2011 yılında yayımlanan "Kemik İliği Yetersizlikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzunu" güncelledik. Bu kılavuzda yer almış olan "Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri Tanı ve Tedavi Kılavuzu" artık "Nadir Hematolojik Hastalıklar-1 Tanı ve Tedavi Kılavuzu" kapsamına alındığı için yeni kılavuzumuzda yer almadı. Kemik iliği yetersizliğine yol açan hastalıklar arasında özellikle patogenezi ve tedavisindeki son gelişmeler nedeniyle aplastik anemiye ayrıntılı yer ayırdık. Nadir görülen bir hastalık olmasına karşın aplastik anemi, yüksek mortalite ve morbiditesi ile günlük pratiğimizde önemli yer tutan bir hastalıktır. Son 4 dekat içerisinde ağır aplastik anemi tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmış allojeneik hematopoetik kök hücre nakli ve yoğun immünosupresif tedavi ile hastalık seyrinde çok önemli iyileşme sağlanmıştır. Son yıllarda trombopoetin reseptör agonistlerinin aplastik anemi tedavisindeki yerinin anlaşılması uzun süre sonra tedavide yeni bir ajanın onay alması ve kullanıma girmesi yolunu açmıştır. Son on yılda, yapısal kemik iliği yetmezliği sendromlarının patofizyolojisi hakkında da önemli bilgiler elde edilmiştir. Tüm bu gelişmeleri ve yeni tedavi yaklaşımlarını güncellediğimiz kılavuzumuzun tüm meslektaşlarımız için faydalı olmasını diliyoruz.

ÖNSÖZ

Kılavuzun hazırlanmasında çok büyük katkıları olan alt komite sekreterlerimiz Doç. Dr. Fergün Aydın, Doç. Dr. Tayfur Toptaş ve Prof. Dr. Beyhan Durak Aras'a, "Çocuklarda Kemik İliği Yetersizliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu" bölümünü büyük bir özveri ile hazırlayan sevgili hocalarım Prof. Dr. Şule Ünal Cangül ve Doç. Dr. Didem Atay'a, kılavuzu hazırlayanlar bölümünde isimleri yer alan bölüm yazarı değerli arkadaşlarıma, eski Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel alt komite başkan ve sekreterlerine, son olarak her aşamada büyük desteğini gördüğüm Türk Hematoloji Derneği yönetim kuruluna teşekkür ederim.

Prof. Dr. Işık Kaygusuz Atagündüz

Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komite Başkanı

HAZIRLAYANLAR

Doç. Dr. Mehmet Ali Uçar
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana

Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Uysal
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ

Uz. Dr. Fatma Arıkan
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Volkan Karakuş
Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

Prof. Dr. Şule Ünal Cangül
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Didem Atay
Acıbadem Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	:	Güner Hayri Özsan
İkinci Başkan	:	Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	:	Muhlis Cem Ar
Araştırma Sekreteri	:	Meltem Kurt Yüksel
Sayman	:	Reyhan Küçükkaya
Üyeler	:	Neslihan Andıç
	:	Leylagül Kaynar

Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	:	Işık Kaygusuz Atagündüz
1. Sekreter	:	Beyhan Durak Aras
2. Sekreter	:	Tayfur Toptaş
3. Sekreter	:	Asu Fergün Yılmaz

KISALTMALAR

AA	: Aplastik anemi
AHKHN	: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli
AML	: Akut myeloid lösemi
ANA	: Antinükleer antikor
Anti dsDNA	: Anti double stranded DNA
ATG	: Anti-timosit globulin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
Csa	: Siklosporin
DBA	: Diamond-Blackfan anemisi
DK	: Diskeratozis konjenita
EBV	: Ebstain Barr virüs
EKO	: Ekokardiyografi
ES	: Eritrosit süpansiyonu
ESEDA	: Edinsel saf eritroid dizi aplazisi
FA	: Fanconi anemisi
GCSF	: Granülosit koloni sitimüle edici faktörler
GVHH	: Graft versus host hastalığı
Hb	: Hemoglobin
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HİAA	: Hepatit ilişkili AA
HKH	: Hematopoetik kök hücre
IST	: İmmünosupresif tedavi
IVIG	: İntravenöz immünoglobulin
KAMT	: Konjenital amegakaryositik trombositopeni
KKİYS	: Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MDMA	: Methylene dioxy-methamphetamine
MUD	: HLA uyumlu akraba dışı verici
NSAA	: Ağır olmayan aplastik anemi
NGS	: Yeni nesil sekanslama
OS	: Genel sağkalım
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PNH	: Paroksismal nocturnal hemoglobinüri
PRES	: Progresif reversibl leukoensefalopati sendromu
RhEpo	: Rekombinant insan eritropoetin

SAA : Ağır aplastik anemi
SDS : Shwachman-Diamond sendromu
TAR Sendromu : Trombositopeni-Radius yokluğu sendromu
TBI : Tüm vücut ışınlaması
T-LGL : T-hücreli büyük granüller lenfositik lösemi
TPO : Trombopoetin
TS : Trombosit süspansiyonu
USG : Ultrasonagrafi
VSAA : Çok ağır aplastik anemi

KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİKLERİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

APLASTİK ANEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I.

BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Aplastik anemi (AA), anormal bir infiltrasyon veya retikülin lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden bir kemik iliği yetersizliği hastalığıdır. Yıllık insidansı milyonda 2-4'tür. Her yaş grubunda görülmekle birlikte genç erişkinlerde daha sık görülür. 15-25 yaş ve >60 yaş olmak üzere iki dönemde zirve yapar. AA'nın cinsiyet oranı hemen hemen tüm nüfus temelli çalışmalarda 1/1'dir. İsimlendirmede her ne kadar anemi kullanılsa da hastaların çoğunda trombositopeni ve lökopeninin eşlik ettiği bir klinik tablo bulunur. Tablo 1'de kemik iliği aplazisine ve pansitopeniye neden olan durumlar özetlenmiştir. Ancak çoğu hastada AA'ya neden olan altta yatan bir neden tespit edilemez ve klinik tablo idiyopatik AA olarak adlandırılır. Temel olarak ilaçlar, toksik ajanlar, kimyasallar, viral enfeksiyonlar, immün nedenler AA'ya yol açabilir. Birçok ilaç değişen oranlarda AA'ya neden olabilmektedir. İlaçlar doz bağımlı olarak AA'ya sebep olabileceği gibi idiyosenkronik ilaç reaksiyonu olarak da AA meydana gelebilir. İdiyosenkronik ilaç reaksiyonu doz bağımlı değildir ve önceden ön görülemez. Tedavi sırasında veya sonrasında gelişebilir. Hatta ilaç kesildikten günler veya haftalar sonra bile gelişebileceği için ilaç ile AA arasında bağlantı kurmak her zaman kolay olmayabilir. Kemik iliğinde öngörülebilir ve tahmin edilebilir geçici aplazi yapabilen durumlar AA olarak nitelendirilmemelidir. Bu durumlar ilaca/hastalığa bağlı pansitopeni olarak isimlendirilebilir. Örnek olarak akut myeloid lösemi hastalarında kemoterapi sonrası 7-10. günlerde gelişen 14-28. günlerde geri dönen kemoterapiye bağlı aplazi ve pansitopeni tablosu verilebilir.

Tablo 1. Kemik iliği aplazisine yol açabilen durumlar
Edinsel nedenler
Viral enfeksiyonlar: EBV, Seronegatif hepatit, HIV, diğer herpetik virüsler
İlaçlar: Metimazol, Propiltiourasil, Arsenik, Karbamazepin, Fenitoin, Sulfonamid, Kloramfenikol, İndometazin, Fenilbutazon
Toksinler: Benzene, organofosfat, solventler
Radyasyon
İmmün nedenler: GVHH, eozinofilik fasiit, sistemik lupus eritematosus
Diğer nedenler: Aplastik kriz, PNH, gebelik, timoma, Anorexia nervoza, Hemofagositik sendrom, Hiposellüler myelodisplastik sendrom, Akut myeloid lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi
İdyopatik/idyosenkrazik aplastik anemi
Konjenital nedenler
Amegakaryositik trombositopeni
Diskeratozis konjenita
Schwachman Diamond sendromu
Fanconi aplastik anemisi

2. PATOFİZYOLOJİ

AA'nın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Kimyasal ya da fiziksel doğrudan kemik iliği hasarı, otoimmün hasar veya yapısal genetik defektler kemik iliği yetmezliğine neden olan 3 ana patofizyolojik mekanizmadır.

AA'ya yol açabilen durumlar;

1. Bozulmuş immün-regülasyon.

2. Hematopoetik kök hücre (HKH) ve kemik iliği mikroçevresine toksik ajan maruziyeti (örn. İlaçlar, kimyasallar, radyoterapi)

3. Viral ve diğer enfeksiyöz ajanlar

4. Klonal ve genetik bozukluklar olarak özetlenebilir.

Özellikle ağır ve ani başlayan AA hastalarının büyük kısmında temel nedenin immün disregülasyon olduğu düşünülmektedir. Anormal T-hücre fonksiyonu ve aktivasyonu ile birlikte T-dengeleyici sistemin bozulmasının AA gelişiminde rol oynadığı ve bu mekanizmanın özellikle İnsan lökosit antijenleriyle (HLA), HLA-DR2 ve HLA-DR15 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Telomer patolojisi

AA hastalarının yaklaşık %35'inde görülen telomer uzunluğundaki kısalmanın veya erozyon derecesinin AA'nın şiddeti, nüks riski, genel sağkalım ve klonal evrim riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bilgi ışığında danazol gibi bazı androjenlerin, HKH'lerde telomeraz aktivitesini indükleyerek AA tedavisinde kullanılabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.

Trombopoetinin rolü

HKH proliferasyon ve sağkalımı üzerinde trombopoetin (TPO) ve sinyal yolaklarının önemli rol oynadığı bilinmektedir. AA hastalarının plazmasında yüksek oranda görülen TPO düzeylerinin immünosupresif tedavi (IST) sonrası azaldığı gösterilmiştir. Bu veriler ile birlikte TPO mimetikler AA tedavisinde giderek daha fazla yer almaya başlamıştır (TPO mimetiklerin AA tedavisindeki rolü tedavi başlığı altında anlatılacaktır).

Genetik anomaliler

Hiposelüler bir kemik iliğinden karyotip elde etmek zor olabilir. Bu nedenle AA'de sitogenetik anormalliğin doğru tespitinde sorunlar yaşanabilmektedir. Yeni nesil sekanslama yönteminin kullanılmaya başlanması ile birlikte AA'da klonaliteye neden olan mutasyonlar daha sık saptanabilir hale gelmiştir.

AA hastalarında saptanabilen genetik anomaliler Tablo 2'de gösterilmiştir. AA'da tespit edilen genetik anomalilerin henüz prognoz

ve tedavi üzerinde belirleyici etkisi net olmamakla birlikte bu alanda yapılan çalışmalar artmaktadır.

Tablo 2. Aplastik anemide rastlanılan genetik anomaliler ve somatik mutasyonlar

	İnsidans %	Prognostik önemi
6 pUPD	13	IST iyi yanıt
Monosomy 7/del(7q)	2,0-13,3	MDS ve AML'ye yüksek transformasyon riski
Trisomy 8	1,3-6,7	IST'ye iyi yanıt, MDS ve AML'ye düşük transformasyon riski
Del(13q)	0,4-1,8	IST'ye iyi yanıt, muhtemelen daha iyi sağ kalım
Trisomy 6	2,4	Bilinmiyor
Trisomy 15	2,4	Bilinmiyor
BCOR or BCORL	4,0-9,3	IST'ye iyi yanıt, daha iyi PFS ve OS
DNMT3A	5,3-8,4	IST'ye kötü yanıt, daha kötü PFS ve OS
ASXL1	6,2-8,0	IST'ye kötü yanıt, daha kötü PFS ve OS
PIGA	7,5-40	IST'ye iyi yanıt, daha iyi PFS ve OS
TERT	5,6	Bilinmiyor
TERC	3,3	Bilinmiyor
JAK2 and JAK3	1,8	IST'ye kötü yanıt, daha kötü PFS
RUNX1	1,5	IST'ye kötü yanıt, daha kötü PFS ve OS
TP53	1,5	IST'ye kötü yanıt, daha kötü OS
CSMD1	1,0	IST'ye kötü yanıt, daha kötü OS
TET2	0,6-0,7	Bilinmiyor
SRSF2	0,6	Bilinmiyor
U2AF1	0,6	Bilinmiyor
ERBB2	0,6	Bilinmiyor
MPL	0,6	Bilinmiyor
TERT	0,5	Bilinmiyor
TERF1 or TERF2	N/A	Bilinmiyor

3. TANI VE AYIRICI TANI

AA, kemik iliği fibrozisi ve kemik iliğini infiltre eden başka bir patoloji olmaksızın, hiposellüler bir kemik iliğine eşlik eden sitopenilerin varlığı ile akla gelir. AA tanısı koymak için tanımlanmış bir sitopeni süresi yoktur. Bununla birlikte sitopenilere sebep olabilecek spesifik bir neden tanımlandı ise (toksin, ilaç, viral enfeksiyon gibi) sitopenilerde düzelme olup olmayacağını gözlemlemek adına etkenin ortadan kaldırılmasını takiben birkaç hafta ara ile kan sayımı takip edilebilir.

Hastanın anamnezi etiyolojiyi saptamaya yönelik önemli ipuçları sunar (kimyasal ajan maruziyeti, ilaçlar, enfeksiyon gibi). Aile hikayesinin olması kalıtsal bir bozukluğu düşündürebilir ve diğer aile bireylerinin de sitopeni açısından değerlendirilmesini sağlar.

Klinik bulgular sitopenilerin şiddetine ve gelişme süresine bağlı olarak gelişir. Belirti ve bulgular aniden ortaya çıkabileceği gibi sinsi bir başlangıç da sergileyebilir. Hastalar sıklıkla trombositopeniye bağlı mukozal kanamalar, menoraji ve anemi ile ilişkili halsizlik ya da kardiyopulmoner semptomlarla başvururlar. Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülebilmekle birlikte hastalığın erken dönemlerinde ciddi enfeksiyonlar sık görülen bir bulgu değildir. Uzun süren ve derin nötropenisi olan olgularda invaziv fungal enfeksiyonlar önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır.

Fizik muayenede solukluğun yanısıra peteşi, ekimoz gibi kanama bulgularının varlığı saptanabilir. AA'da organomegali ve lenfadenopati beklenen bulgulardan değildir. Bu bulguların varlığında diğer kemik iliği yetmezliği nedenleri araştırılmalıdır. Fizik muayene ile kalıtımsal bozukluklara ait deformiteler, malformasyonlar özellikle iskelet, göz, kutanöz, tırnak ve diğer organ sistemlerine ait patolojiler saptanabilir.

Laboratuvar testleri

Tam kan sayımında, pansitopeni ve retikülositopeni saptanır. Periferik kan yaymasında normokrom normositer bir anemi olabileceği gibi makrositik bir anemi de görülebilir. Periferik kan yaymasında eşlik eden başka bir hematolojik patoloji olmadığı sürece myeloid öncüller,

atipik hücreler ve displazi görülmez. Retikulosit sayısı düşüktür. Tanı ve ayırıcı tanı için gerekli testler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. AA tanısı için gerekli testler
1. Tam kan sayımı ve retikülosit sayımı
2. Periferik yayma
3. Vitamin B12 ve folik asit düzeyi: Megaloblastik anemi dışlanması amacıyla
4. Viral seroloji (özellikle Hepatit A/B/C, EBV, CMV, HIV, Parovirus B19)
5. Anti-nükleer antikor (ANA) ve Anti-double stranded DNA (Anti dsDNA)
6. Karaciğer fonksiyon testleri ve hasta özelinde karar verilecek diğer organ fonksiyonlarına yönelik biyokimyasal parametreler
7. Batın ultrasonografisi
8. PNH klon analizi
9. Periferik kandan kromozom kırığı analizi: özellikle çocuklar ve 50 yaş altı hastalarda Fanconi anemisinin dışlanması için çevresel kandan lenfosit kültürleri yapılarak diepoksibutan (DEB testi) ve mitomisin C ile kromozom frajilitesi tayin edilmesi önerilir. Fanconi anemili hastaların %10 kadarında bu testlerde yalancı negatiflik olabileceği unutulmamalıdır.
10. Akciğer grafisi ve gerekli olan durumlarda (genetik anomaliler gibi) ekstremite grafileri
11. Hb F düzeyi: Çocuklarda transfüzyon öncesi bakılması önerilir
12. Ferritin düzeyi: Aşırı demir yükü tayini için önerilir
13. Kemik iliği aspirasyon ve trephine biyopsi
14. Sitogenetik ve FISH analizi: Karyotipleme için yeterli metafaz sayısı elde edilemeyebilir. FISH ile kromozom 5,7,8,13 değerlendirilmesi önerilir.
15. Rutin kullanılmayan gelişmekte olan testler - Telomer uzunluğu - Yeni nesil sekanslama (NSGS) - Tek nükleotid polimorfizmi
EBV: Epstein-Barr virüs, CMV: Sitomegalovirüs, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, PNH: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri, FISH: Floresan in situ hibridizasyon

Kesin tanı, diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile konulur. Kemik iliği hiposellüler olup biyopside yağ dokusu artışı saptanır. İnfiltrasyon ve bağ dokusu artışı

yoktur, kemik iliği incelemesinde az sayıda normal hematopoietik hücre izlenir. İlikte megaloblastik değişiklikler görülmez ancak hafif diseritropoez görülebilir. Ayırıcı tanıda özellikle megaloblastik anemi, infiltratif hastalıklar, hipersplenizm, large granüler lenfositik lösemi (T-LGL), MDS ve PNH düşünülmeli ve ekarte edilmelidir.

T-LGL, pansitopeni (özellikle nötropeni) ve splenomegali ile karakterize klonal bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Periferik yaymada normal lenfositlerden daha büyük azurofilik granüller içeren geniş sitoplazmalı lenfoid hücrelerin görülmesi karakteristiktir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde büyük granüler lenfosit infiltrasyonu görülür. Hastaların çoğunda ön planda nötropeni olsa da %5-10 olguda pansitopeni gözlenir. Bu olgularda aplastik anemiden ayrımının yapılması önem taşır. Karakteristik LGL morfolojisinde hücrelerin görülmesi ve T-hücre reseptörü gen rearanjmanı ile klonalitenin gösterilmesi T-LGL'nin AA'dan ayrımı için önemlidir.

Pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği varlığında özellikle hiposelüler MDS ile AA ayrımı zorluk taşımaktadır. Klinik, morfolojik, sitogenetik ve mutasyonel parametreler birlikte değerlendirildiğinde hipoplastik MDS ile ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için bir puanlama sistemi oluşturulmuştur. Puanın ≥2 olması hipoplastik MDS lehine değerlendirilir (Tablo 4).

Tablo 4. AA ve hipoplastik MDS ayrıcı tanısı
Sitolojik/histolojik ve genetik puanlama
Blast ≥%5 —->2 puan
Blast %2-4 —->1 puan
Grade 2-3 fibrozis —->1 puan
Dismegakaryopoezis —->1 puan
Ring sideroblast ≥%15—->2 puan
Ring sideroblast %5-14—->1 puan
Şiddetli disgranülopoezis —->1 puan
Anormal sitogenetik —->2 puan
MDS ile uyumlu somatik mutasyonlar —->1 puan
AA: Aplastik anemi, MDS: Myelodisplastik sendrom

Eriskin AA hastalarında ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir diğer durum ise Fanconi anemisidir (FA). FA, çoklu doğumsal anomalilerin eşlik ettiği, kansere eğilim yaratan ve endokrin problemlere yol açabilen en sık kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarındandır. Her ne kadar anomaliler ve pansitopeninin erken dönemde gelişmesi nedeni ile çocukluk çağında tanı alsalarda, hastalığın prezentasyon ve ciddiyetindeki farklılıklar nedeni ile tanı erişkin yaş grubuna kadar gecikebilir. Erişkin kemik iliği yetmezliği olan olgularda FA'nın dışlanması takip ve tedavi farklılıklarından dolayı önemlidir. Bu amaçla uygulanması önerilen tarama testi DEB testidir. FA hastalarının tanı, tedavi ve izlemi ile ilgili ayrıntılı bilgi "Çocuklarda Kemik iliği Yetmezlikleri" bölümü "Fanconi Anemisi" alt başlığı altında verilmiştir.

AA'da tanıyı takiben hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesi uygun tedavi yöntemini seçebilmek açısından önemlidir. AA kemik iliği hücreselliği, sitopenilerin düzeyi ve retikulosit sayısına göre derecelendirilir.

Ağır AA (SAA)

Ağır AA (SAA) tanısı için aşağıdaki kriterlerin her ikisinin de sağlanması gerekir.

1. Kemik iliği hücreselliğinin %25'in altında olması. Kemik iliği hücreselliğinin %25-50 olması halinde ise hematopoetik hücre elemanların %30'un altında olması.

2. Aşağıdakilerden en az ikisi:

a. Periferik kan mutlak nötrofil sayısı <500/microL (<0,5X10^9/ L)

b. Periferik kan trombosit sayısı <20.000/microL (<20X10^9/L)

c. Manual sayım ile periferik kan retikülosit sayısı <20.000/microL (<20X10^9/L) veya düzeltilmiş retikülosit oranı <%1 olması

Çok ağır AA (VSAA)

SAA kriterlerinin tamamına ek olarak mutlak nötrofil sayısının <200/microL (<0,2X10^9/ L) olması.

Ağır olmayan AA (NSAA)

1. Kemik iliği hücreselliğinin % 25'in altında olması. Kemik iliği hücreselliğinin %25-50 olması halinde ise hematopoetik hücre elemanların %30'un altında olması.

2. SAA veya VSAA kriterlerini karşılamayan sitopenilerin varlığı.

KAYNAKLAR

1. Neal S. Young, APLASTIC ANEMIA. N Engl J Med. 2018 October 25;379:1643-1656. doi:10.1056/NEJMra1413485.
2. Li Wang & Hong Liu (2019) Pathogenesis of aplastic anemia, Hematology. 2019;1:559-566. DOI: 10.1080/16078454.2019.1642548.
3. Scott A. Peslak, Timothy Olson, and Daria V. Babushok, Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Curr Treat Options Oncol. 2017;18:70. doi:10.1007/s11864-017-0511-z.
4. Rory M. Shallis, Rami Ahmad, Amer M. Zeidan. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. Eur J Haematol. 2018;101:711-720. https://doi.org/10.1111/ejh.13153.
5. Michelle L. Schoettler, and David G. Nathan. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 August;32:581-594. doi:10.1016/j.hoc.2018.03.001.
6. Osnat Jarchowsky Dolberg, Yair Levyb. Idiopathic aplastic anemia: Diagnosis and classification. Autoimmunity Reviews. 2014;569-573.
7. Mardh JC, Ball SE, Cavenagh J Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia. Br J Haematol. 2009;147:43-70.
8. Young NS, Bacigalupo A, Marsh JCW. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:S119-S125.
9. Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, Lankester A, de Heredia CD, Longoni D, Fioredda F, Locatelli F, Yaniv I, Wachowiak J, Donadieu J, Lawitschka A, Bierings M, Wlodarski M, Corbacioglu S, Bonanomi S, Samarasinghe S, Leblanc T, Dufour C, Dalle J-H, Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1168.
10. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, Hillmen P, Ireland R, Kulasekararaj A, Mufti G, Snowden JA, Samarasinghe S, Wood A, Judith C, Marsh W, British Society for Standards in Haematology. Guidelines for

the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172:187.

11. Scheinberg P, Chen J. Aplastic anemia: what have we learned from animal models and from the clinic. Semin Hematol. 2013;50:156.

12. de Masson A, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, Benhamou Y, Moluçon-Chabrot C, Bay J-O, Laquerrière A, Picquenot J-M, Michonneau D, Leguy-Seguin V, Rybojad M, Bonnotte B, Jardin F, Lévesque H, Bagot M, Socié G. Severe aplastic anemia associated with eosinophilic fasciitis: report of 4 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2013;92:69.

13. Shi J, Ge M, Lu S, Li X, Shao Y, Huang J, Huang Z, Zhang J, Nie N, Zheng Y. Intrinsic impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia. Blood. 2012;120:1624.

14. Takamatsu H, Feng X, Chuhjo T, Lu X, Sugimori C, Okawa K, Yamamoto M, Iseki S, Nakao S. Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. Blood. 2007;109:2514.

15. Goto M, Kuribayashi K, Takahashi Y, Kondoh T, Tanaka M, Kobayashi D, Watanabe N. Identification of autoantibodies expressed in acquired aplastic anaemia. Br J Haematol. 2013;160:359.

16. Li J, Zhao Q, Xing W, Feng J, Wu H, Li H, Ge M, Tian K, Li X, Zhou J, Liu B, Zhang L, Zheng Y, Han ZC. Interleukin-27 enhances the production of tumour necrosis factor-α and interferon-γ by bone marrow T lymphocytes in aplastic anaemia. Br J Haematol. 2011;153:764.

17. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood. 2016;128:337.

18. Abkowitz JL. Clone wars--the emergence of neoplastic blood-cell clones with aging. N Engl J Med. 2014;371:2523.

19. Babushok DV, Li Y, Roth JJ, Perdigones N, Cockroft JD, Biegel JA, Mason PJ, Bessler M.Common polymorphic deletion of glutathione S-transferase theta predisposes to acquired aplastic anemia: Independent cohort and meta-analysis of 609 patients. Am J Hematol. 2013;88:862.

20. Ikawa Y, Nishimura R, Kuroda R, Mase S, Araki R, Maeba H, Wada T, Toma T, Koizumi S, Yachie A. Expansion of a liver-infiltrating cytotoxic T-lymphocyte clone in concert with the development of hepatitis-associated aplastic anaemia. Br J Haematol. 2013;161:599.

21. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, Montante B, Marsh J, Tichelli A, Socié G, Passweg J. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. Br J Haematol. 2010;149:890.

22. Dasouki MJ, Rafi SK, Olm-Shipman AJ, Wilson NR, Abhyankar S, Ganter B, Furness LM, Fang J, Calado RT, Saadi I. Exome sequencing reveals a

thrombopoietin ligand mutation in a Micronesian family with autosomal recessive aplastic anemia. Blood. 2013;122:3440.

23. Walne AJ, Dokal A, Plagnol V, Beswick R, Kirwan M, de la Fuente J, Vulliamy T, Dokal I. Exome sequencing identifies MPL as a causative gene in familial aplastic anemia. Haematologica. 2012;97:524.

24. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, O Wu C, T Calado R, S Young N. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. JAMA. 2010;304:1358.

4. TEDAVİ

A. Tedavi gruplarının belirlenmesine etki eden faktörler:

1. AA'nın şiddeti

AA'nın şiddeti tedavi kararını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bu sınıflandırmaya göre SAA ve VSAA'da erken tedavi kararı almak önemlidir. NSAA'da ise tedavi kararı transfüzyon bağımlılığına, enfeksiyon sıklığına ve SAA'ya ilerleyiş durumuna göre belirlenir.

2. Yaş

Yaş, immünosupresif tedavi ve hematopoetik kök hücre nakli kararı verilmesinde önemli bir etkendir. Yaşa göre tedavi kararı AA tedavi bölümünde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

3. Hastanın performansı, eşlik eden hastalıkları

Hastaların yaşından bağımsız olarak ECOG performans durumları tedavi kararını belirleyen önemli bir faktördür. Genel olarak, ECOG >2 olan hastalar yoğun immünosupresif tedavi ve hematopoetik kök hücre nakli için uygun adaylar değildir. Özellikle anti- timosit globulin (ATG) verilecek hastalar için kardiyak rezerv ve uzun süreli siklosporin (CSa) tedavisi planlanan hastalarda altta yatan böbrek yetmezliği önemli kriterler arasında sayılabilir. Charlson Komorbidite İndeksi, Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komorbidite İndeksi, Geriyatri Komorbidite İndeksi gibi bazı ölçeklerle hastaların değerlendirilmesi ve gereğinde geriyatri bölümü ile hastanın kırılganlık açısından konsülte edilmesi uygun olacaktır.

4. MDS, PNH ve diğer kemik iliği yetmezliği durumu oluşturan hastalıklarla birliktelik

Eşlik eden hastalığa göre tedavi yaklaşımı değişebilir. PNH ile birlikteliği olan AA hastalarında, eğer hasta VSAA veya SAA tanı kriterlerini karşılıyorsa hasta AA gibi tedavi edilebilir. Bununla birlikte klinik olarak hafif sitopeni ile birlikte hemoliz ön planda ise hastanın

yönetimi PNH tanı ve tedavi kılavuzlarına göre yapılmalıdır. FA ve diğer konjenital kemik iliği yetmezliklerinde eşlik eden durumlarda primer hastalığa göre tedavi belirlenir.

5. Geri dönüşümlü bir AA nedeni olması:

İlaç veya enfeksiyon gibi altta yatan neden ortadan kalktıktan sonra spontan düzelme görülebilir. Bunun için belli aralıklarla kontroller yapılarak hastaların takibi önerilir. Ancak uzamış takip süreleri sitopeni ve transfüzyonlara bağlı komplikasyon riskini artırır. Bu nedenle, literatürde yeterli veri ve uzlaşı olmamakla birlikte sitopeniler ciddi değilse ve hastanın genel durumu beklemeye uygunsa maksimum 8-12 hafta beklenebilir.

6. Kötü prognostik mutasyon varlığı

AA'de tespit edilen genetik anomaliler henüz tedavi kararı ve yönetimini belirlemede belirleyici faktörler değildir. Ancak çalışmaların artması ile birlikte genetik anomalilerin tedaviye yanıt ve prognozda etkili olabileceği düşünülmektedir (Bkz tablo 2).

7. Uygun vericinin varlığı

Hastanın uyumlu kardeş vericisinin olması allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) kararı için en önemli faktörlerdendir. Uygun vericisi olmayan hastalarda alternatif nakil yöntemleri değerlendirilebilir (bkz. Tedaviler-Allojeneik Kök Hücre Nakli).

B. Tedavinin planlanması:

AA hastalarında tedavi, küratif ve destek tedavisi olarak iki ayrı başlıkta incelenebilir.

1. AA'da destek tedavisi

Transfüzyon:

• Öncelikle minimum düzeyde kan ürünü (1Ü eritrosit süspansiyonu (ES) veya 1Ü havuzlanmış trombosit süspansiyonu (TS) gibi)

verilmelidir. Sonrasında hasta, devam eden ihtiyaç açısından tekrar değerlendirilmelidir. Sadece tam kam sayımı (hemoglobin, trombosit değerleri gibi) değerlerine göre transfüzyon kararı alınmaması gerektiği unutulmamalıdır. Kök hücre nakli adayı olan hastalarda alloimmünizasyonu önlemek amacıyla gereksiz transfüzyondan kaçınılmalı ve olası vericilerden kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmamalıdır.

• Enfeksiyon bulaş riskini azaltmak, alloimmünizasyon riskini düşürmek ve transfüzyon ilişkili GVHH riskini azaltmak için özellikle IST alan hastalara tüm kan ürünleri ışınlanarak ve lökosit filtreli olarak verilmelidir.

• Profilaktik ES transfüzyonu için eşik değerleri net değildir. Hb < 6-7 gr/dL ise çoğu olguda transfüzyon endikedir. Ancak genç, anemiyi tolere edebilen hastalarda beklenebilir. Hemoglobin (Hb) >10 gr/dL ise (akut koroner sendrom nedeni ile izlenen hastalar dahil olmak üzere) transfüzyon gerekli değildir. Hb 7-10 gr/dL ise ES transfüzyon kararı hasta özelinde ve transfüzyon kılavuzları dikkate alınarak verilir.

• Trombosit değeri <$10x10^9$/L olan olgularda profilaktik transfüzyon düşünülmelidir ancak ateşi olan, kanama riski yüksek olan ve ATG içeren yoğun IST alan hastalarda trombosit değeri $20x10^9$/L üzerinde tutulması önerilir. Operasyon, majör travma ve aktif kanaması olan olgularda hasta özelinde transfüzyon kılavuzları dikkate alınarak trombosit eşik değeri kararı alınmalıdır.

• Kanama riski olan ve trombosit sayısı düşük olanlarda kanama riskini azaltmak için traneksamik asit kullanılabilir.

Büyüme faktörleri:

Granülosit koloni sitimüle edici faktörler (GCSF): GCSF tedavisinin altta yatan hematopoetik kök hücre hastalığını düzelteceğine dair herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle AA hastalarında tek başına kullanımı önerilmemektedir. Ek olarak, IST ile birlikte kullanımının yanıt oranları ve surviyi olumlu yönde etkilediği gösterilemediği için rutin olarak IST tedavisine eklenmesi de önerilmez.

Eritropoetin: AA'da eritroid öncüllerin yeterli olmaması nedeni ile etkin değildir.

TPO reseptör agonistleri: Bkz. nakil dışı tedaviler

Enfeksiyon profilaksisi

• Nötrofil sayısının 0,5x10^9/L'den düşük olması invaziv fungal enfeksiyonlar açısından risk oluşturmaktadır. Özellikle 0,2x10^9/L'den düşük nötrofil sayısı olan olgularda küf etkili (vorikanazol veya posakanozol gibi) profilaksisi Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi görüşü olarak önerilmektedir. Ancak ülkemizde posakonazol ve vorikonazolün aplastik anemide primer profilaksi için geri ödemesi yoktur.

• Pnömosistis jiroveci pnömonisi profilaksisi IST alan ve AHKHN yapılan olgularda trimetoprim-sulfametaksazol ile önerilmektedir (Bactrim® haftada 3 gün). Trimetoprim-sulfametaksazol kullanamayan volgularda pentamidin alternatif olarak kullanılabilir. Endikasyon dışı onayı ile temini gerekmektedir.

• Rutin olarak antibakteriyel profilaksi barsak florasını değiştirdiği ve dirençli suşlara yol açabileceği için önerilmemektedir.

• Antiviral profilaksi (asiklovir veya valasiklovir ile) immünosupresif tedavi özellikle ATG ya da alemtuzumab alan hastalarda önerilir. Profilaksi süresi net olmamakla birlikte tedavi sonrası en az 1 ay olarak planlanabilir. Daha uzun süreli profilaksiler kar zarar hesabına göre planlanmalıdır.

• İmmün aktivasyon riskinden dolayı hastalara aşılama önerilmemektedir. Ancak AHKHN yapılanlara nakil sonrası kılavuzlara uygun aşılama protokolü uygulanır.

• Nötropenik ateş geliştiğinde nötropenik ateş protokollerine uygun olarak tedavileri düzenlenmelidir.

Demir şelasyonu:

AA'da demir yüklenmesinin yan etkileri ve demir şelasyon tedavisinin faydaları tam olarak bilinmemektedir. Demir şelasyon

tedavisi ile ilgili kılavuzlar da mevcut değildir. Ancak transfüzyonlara bağlı artmış demir yükü, özellikle AHKHN planlanan hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle özellikle yaklaşık 20 ünite eritrosit süspansiyonu almış veya serum ferritin düzeyi 1.000 ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda demir şelasyon tedavisi başlanmalıdır. Şelasyon tedavisinde desferrioksamin ve deferasiroks kullanılabilir ancak agranülositoz yan etkisinden dolayı deferipron kullanımından kaçınılmalıdır. Deferasiroks tedavisi sırasında böbrek fonksiyon testlerinin takibi yapılmalı ve özellikle siklosporin ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir.

2. Küratif tedavi yaklaşımı

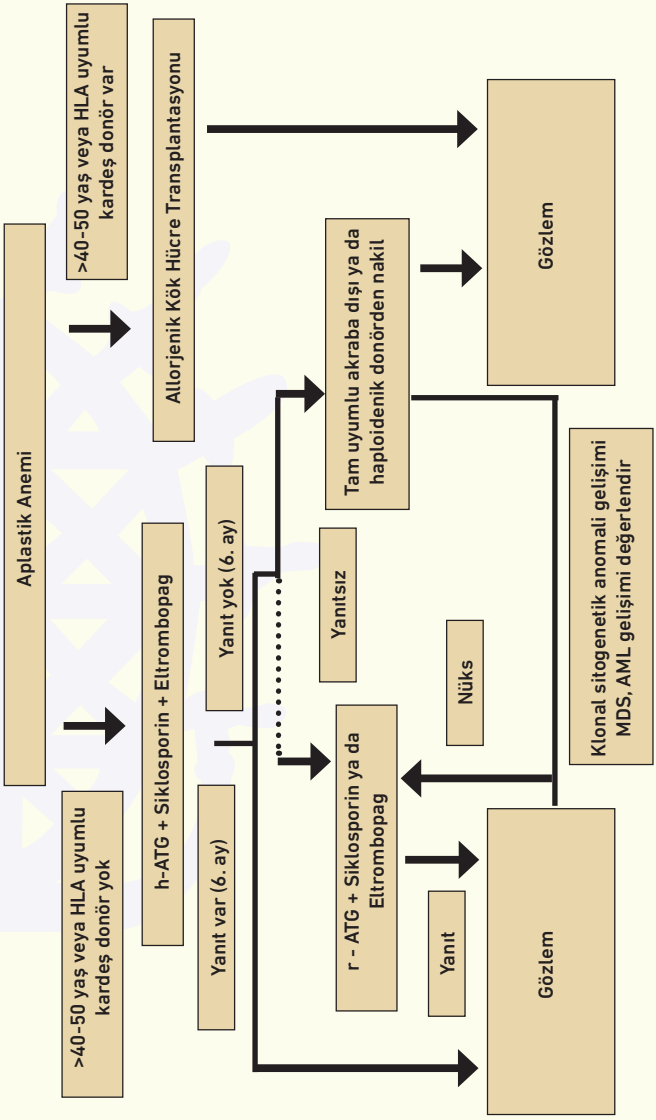
Tedavi kararı verirken öncelikle hastada SAA/VSAA veya NSAA ayrımı yapılmalıdır.

a. Ağır AA Tedavisi

Küratif tedavi seçenekleri AHKHN tedavisi ve nakil dışı tedaviler olarak iki ayrı başlıkta incelenebilir.

Hematopoetik kök hücre nakli

HLA tam uyumlu akraba vericisi olan 40 yaş ve altı hastalar için ilk tedavi seçeneği AHKHN'dir. Bilimsel Alt Komite görüşümüz olarak, yaşı 40-50 arasında olup, performans durumu iyi, seçilmiş olgularda tam uyumlu akraba verici varlığında AHKHN'nin 1. basamak tedavi olarak düşünülmesi önerilmektedir. Tam uyumlu akraba vericisi olmayan ve yaş >50 olan hastalarda birinci basamak tedavide IST ve diğer tedaviler uygulanmalıdır. Yaş <20 olan hastalarda tam uyumlu kardeş donör olmaması durumunda eğer vericiye erken ulaşılabilecekse birinci basamak tedavide tam uyumlu akraba dışı donörden AHKHN yapılması düşünülebilir. AHKHN ilerleyen bölümlerde daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır. SAA ve VSAA'da hasta yönetimi Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: SAA ve VSAA'da hasta yönetimi

AHKHN Dışı Tedaviler ve IST

Tedavi endikasyonu olan ancak kök hücre nakline uygun olmayan grupta 1. basamak tedavi seçeneği immünosupresif tedavidir.

a) ATG

IST ilk tercih olan standart rejim at kaynaklı ATG ve CsA'dır. Bu kombinasyon tedavisi %50-70 oranında hematolojik yanıt ve uzun süreli sağ kalım sağlar. Sağkalım analizlerinde at kaynaklı ATG kullanımının tavşan kaynaklı ATG kullanımına göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

At kaynaklı ATG, 40 mg/kg/gün dozunda 4 gün süreyle santral bir katater kullanılarak uygulanır. Ancak 15 mg/kg/gün gibi düşük dozlar ile de etkin sonuçlar alınabilir. Düşük doz tedavi özellikle yaşlı, komorbiditesi olan kırılgan hastalarda tercih edilebilir. Tavşan kaynaklı ATG'de (thymoglobulin) ise önerilen doz 3,5 mg/kg/gün 5 gün şeklindedir.

İnfüzyon reaksiyonlarını önlemek için her dozdan önce antihistaminik ve parasetamol ile premedikasyon yapılmalıdır. Serum hastalığını önlemek amacıyla ilk gün metil-prednizolon 1 mg/kg dozunda başlanır, 10-15 gün süre ile tam doz verildikten sonra azaltılarak ortalama 3 haftada kesilir. Tedaviye anafilaksi için test dozu ile başlanmalıdır. Test için 1mg at ATG 100 mL SF içinde 1 saatte IV infüzyon olarak verilir. Reaksiyon gelişmez ise kalan dozun %0,9 sodyum klorür çözeltisinde 1 mg/mL olacak şekilde seyreltilerek verilmesi önerilir. İnfüzyon minimum 4 saatte uygulanır ancak alerjik reaksiyon olması durumunda infüzyon hızı azaltılarak süre 24 saate kadar uzatılabilir.

Yan etkiler

En sık yan etkileri alerjik reaksiyonlardır. İnfüzyon sırasında ateş, döküntü, dispne, taşikardi hipotansiyon ve anafilaksi açısından dikkatli olunmalıdır. İnfüzyon sonrası trombositopeni, lökopeni gibi hematolojik yan etkiler ya da bulantı, kusma, üst abdominal ağrı, baş ağrısı, ajitasyon gibi non-hematolojik yan etkiler gelişebilir.

Tedaviden 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilecek ve ateş, döküntü, miyalji, artralji gibi bulgularla kendini gösteren serum hastalığı açısından hasta yakın takip edilmelidir. Eğer serum hastalığı 10 günlük steroid doz azaltımı sırasında ortaya çıkarsa doz azaltımı durdurulmalı veya yeterli analjezi ile beraber doz geçici olarak tekrar 1 mg/kg/gün dozuna çıkılmalıdır. Düzelme genellikle günler sürer, steroid doz azaltımı daha yavaş bir şekilde başlanmalı ve daha uzun bir döneme uzatılmalıdır.

ATG tedavisi sırasında trombosit eşik değerinin >$20x10^9$/L olması önerilir.

ATG tedavisinden sonra yanıt elde edilme süresi ortalama 12-16 haftadır. Bu nedenle ilk kür tedaviden sonra 4-6 ay yanıt için beklenmesi önerilir.

ATG preperatları Tablo 5'te verilmiştir. Equagam AHKHN'ye uygun olmayan hastalarda orta ile şiddetli aplastik aneminin tedavisinde endikedir. Devlet Malzeme Ofisi aracılığı ile temin edilmektedir. Sadece yatan hastalarda kullanımı halinde bedeli ödenir. Kan ürünü olduğu için kan ürünleri reçetesine yazılması gereklidir.

Tablo 5: Ülkemizde mevcut olan ATG preperatları

Adı	Firma	Doz	Kaynak
Equagam	Pfizer	40 mg/kg/gün (1-4. gün)	At
Thymoglobuline genzyme	Sanofi	3,5 mg/kg/gün (1-5. gün)	Tavşan
Grafalon	Fresenius	10 mg/kg/gün (1-3. gün)	Tavşan

b) Siklosporin

ATG ile kombine tedavide 5 mg/kg/gün dozunda, günde 2 kez iki doza bölünmüş olacak şekilde tedavi planlanır. Tedavi için hedef kan düzeyi 200-400 ng/mL olmalıdır. CsA tedavisi için optimal süre ve protokol belirlenmemiştir. Ancak en az 6 ay yüksek doz tedavi sonrasında yakın kan sayımı takibi ile tedrici doz azaltarak tedaviyi 1-2 yıla uzatan

protokoller mevcuttur. Bilimsel alt komite görüşü olarak, CsA tam dozda en az 6 ay süre ile verilmesi ve takip eden 6 ay içerisinde yakın kan sayımı takibi ve yavaş doz azaltımı ile (bir seferde ≤%10) tedavinin 1 yıla tamamlanmasını önermekteyiz.

Siklosporinin doz azaltılma döneminde yakın hemogram takipleri yapılmalı ve olası nüks şüphesinde doz tekrar artırılarak daha yavaş kesilmesi düşünülmelidir. Tedavinin kesilmesinden önce haftada 2-3 kez uygulanan tedavi şemaları nüksleri azaltmak amacıyla düşünülebilir.

Tedavi sırasında hipertansiyon, azotemi, hiperkalemi, hirsutizm, dişeti hipertrofisi, tremor, nöbet, böbrek ve karaciğer toksisitesi gibi yan etkiler açısından hastalar klinik ve laboratuvar olarak yakın takip edilmelidir.

c) Eltrombopag

Oral non-peptit trombopoetin reseptör agonisti olan eltrombopag aplastik anemide kemik iliğinde iyileşmeyi multifaktöriyel olarak düzenler.

Eltrombopag 2014 yılında FDA ve 2015 yılında EMA tarafından immünosupresif tedaviye dirençli aplastik anemide tekli tedavi olarak ve 2018 yılında FDA tarafından at ATG+CsA kombinasyonu ile birlikte birinci basamak tedavide kullanımı onaylanmıştır.

Ülkemizde eltrombobagın, immünosupresif tedaviye dirençli ve yoğun ön tedavi almış olup allojenik kök hücre nakli için uygun olmayan, hayatı tehdit eden kanama riski veya kanaması olan, trombosit sayısı $<20x10^9$/L olan edinsel ağır aplastik anemili hastalarda endikasyonu ve geri ödemesi vardır. Birinci basamakta kullanımı için endikasyon dışı onay alınması gerekmektedir.

Tablo 6: Birinci basamakta üçlü kombinasyon tedavi şeması	
Eltrombopag	1. günden itibaren 1x150 mg/gün (6 ay boyunca)
At ATG	40 mg/kg/gün 1-4.günler
CsA	5 mg/kg/gün (2x1) Hedef serum düzeyi: 200 ila 400 ng/mL (en az 6 ay boyunca devam edilir. Takibinde doz yavaş yavaş azaltılarak kesilir)
ATG: Anti-timosit globulin, CsA: Siklosporin	

Tedavi süresince Eltrombopag doz ayarı Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Eltrombopag doz ayarı	
Trombosit sayısı	Öneri
200-400x10^9/L	Günlük dozu 2 haftada bir 25 mg azaltarak trombosit sayısını ≥50x10^9 olarak tutan en düşük dozda devam et
>400x10^9/L	1 hafta boyunca kesip trombosit sayısı <200x10^9/L olduğunda, dozu 25 mg azaltarak başla

Bilimsel alt komite olarak AHKHN için uygun olmayan hastalarda birinci basamak tedavide önerimiz: Güncel çalışmalara dayanarak yüksek yanıt oranı, yüksek tam yanıt oranı, sağkalım avantajı ve hızlı yanıt elde edilmesi nedeniyle uygun hastalarda eltrombopag, at ATG ve CSA'dan oluşan üçlü tedavidir. Ancak üçlü tedavinin Türkiye'de endikasyonu mevcut değildir. Endikasyon dışı başvuru ile uygun hastalarda birinci basamak tedavide eltrombopag kullanımı için onay alınabilir.

IST yanıt değerlendirmesi:

IST tedaviye yanıt genel olarak ilk 3 ay içinde elde edilir. Ancak yanıtın elde edilmesi 6. aya kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle IST'ye yanıtsız diyebilmek için 6 ay beklemek önerilir. IST'ye yanıt kriterleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: IST'ye yanıt kriterleri
SAA yanıt kriterleri
Tam yanıt: Nötrofil sayısı >1,5x10^9/L; PLT >150x10^9/L; Hgb düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal olması
Parsiyel yanıt: Transfüzyon bağımsız, ağır hastalık kriterlerini karşılamıyor
Hgb: Hemoglobin

KAYNAKLAR

1. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, Hillmen P, Ireland R, Kulasekararaj A, Mufti G, Snowden JA, Samarasinghe S, Wood A, Marsh JC; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol 2016;172:187-207.
2. Bacigalupo A. How I Treat Acquired Aplastic Anemia. Blood 2017;129:1428-1436.
3. Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B Immunosuppressive Therapy for Transplant-Ineligible Aplastic Anemia Patients. Expert Rev Hematol. 2015;8:89-99
4. Pierri F, Dufour CManagement of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression. Expert Rev Hematol. 2019;12:809-819.
5. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Curr Treat Options Oncol. 2017;18:70
6. Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:76-81
7. Scheinberg, P. (2018). Recent Advances and Long-Term Results of Medical Treatment of Acquired Aplastic Anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 ;32:609-618
8. Barcellini W, Fattizzo B, Cortelezzi A. Autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia and aplastic anemia in the elderly. Eur J Intern Med. 2018; 58:77-83.
9. Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, Borthakur G, Daver NG, Jabbour E, Burger J, Estrov Z, Dinardo CD, Alvarado Y, Hendrickson S, Ferrajoli A, Wierda W, Cortes J, Kantarjian H, Kadia TM. Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. Cancer. 2018;124(21):4192-4201.
10. Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018:450-456.

11. Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S.Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. Int J Hematol. 2016;104:168-74

12. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, Weinstein B, Valdez J, Lotter J, Feng X, Desierto M, Leuva H, Bevans M, Wu C, Larochelle A, Calvo KR, Dunbar CE, Young NS.Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2017;376:1540-1550.

13. Cheng H, Wang X, Zhou D, Cao J, Larochelle A, Xu KL. Eltrombopag combined with cyclosporine may have an effect on very severe aplastic anemia. Ann Hematol. 2019;98:2009-2011

14. Desmond R, Townsley DM, Dunbar C, Young NS. Eltrombopag in aplastic anemia. Semin Hematol. 2015;52:31-37.

15. Clucas DB, Fox LC, Wood EM, Hong FS, Gibson J, Bajel A, Szer J, Blombery P, McQuilten ZK, Hiwase D, Firkin F, Cole-Sinclair MF; Australian Aplastic Anaemia Registry Steering Committee. Revisiting acquired aplastic anaemia: current concepts in diagnosis and management. Intern Med J. 2019;49:152-159.

16. Aplastik Anemi Tanı ve Tedavi. Türk Hematoloji Derneği Kemik İliği Yetersizlikleri Kılavuzu. Temmuz 2011. Sürüm1 sayfa 3-12.

17. Höchsmann B, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 2013;48:168-173.

18. Adams RL, Bird RJ. Safety and efficacy of deferasirox in the management of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and aplastic anaemia: a perspective review. Ther Adv Hematol. 2013;4:93-102.

19. Lee JW, Lee SE, Jung CW, Park S, Keta H, Park SK, Kim JA, Oh IH, Jang JH. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. Lancet Haematol. 2019;6.

20. Wang M, Li X, Shi J, Shao Y, Ge M, Huang J, Huang Z, Zhang J, Nie N, Zheng Y. Outcome of a novel immunosuppressive strategy of cyclosporine, levamisole and danazol for severe aplastic anemia. Int J Hematol. 2015;102:149-156.

21. Shao Y, Li X, Shi J, Ge M, Huang J, Huang Z, Zhang J, Nie N, Zheng Y. Cyclosporin combined with levamisole for refractory or relapsed severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2013;162:552-555.

22. Kohgo Y, Urabe A, Kilinç Y, Agaoglu L, Warzocha K, Miyamura K, Lim LC, Glaser S, Wang C, Wiktor-Jedrzejczak W. Deferasirox Decreases Liver Iron Concentration in Iron-Overloaded Patients with Myelodysplastic

Syndromes, Aplastic Anemia and Other Rare Anemias. Acta Haematol. 2015;134:233-242.

23. Bolaman Z. Aplastik Anemi. Hematolog. 2017;7:46-68.

24. Maciejewski JP, Sloand EM, Nunez O, Boss C, Young NS. Recombinant humanized anti-IL-2 receptor antibody (daclizumab) produces responses in patients with moderate aplastic anemia. Blood. 2003;102:3584.

25. Sloand EM, Olnes MJ, Weinstein B, Wu C, Maciejewski J, Scheinberg P, Young NS. Long-term follow-up of patients with moderate aplastic anemia and pure red cell aplasia treated with daclizumab. Haematologica. 2010;95:382.

26. Song Y, Li N, Liu Y, Fang B. Improved outcome of adults with aplastic anaemia treated with arsenic trioxide plus ciclosporin. Br J Haematol. 2013; 160:266.

27. Wei J, Huang Z, Guo J, et al. Porcine antilymphocyte globulin (p-ALG) plus cyclosporine A (CsA) treatment in acquired severe aplastic anemia: a retrospective multicenter analysis. Ann Hematol. 2015;94:955.

28. Williams DD, Peng B, Bailey CB, Wire MB, Deng Y, Park WJ, Collins DA, Kapsi SG, Jenkins JM. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. Clin Ther. 2009;31:764-776.

29. Aslanis V, Zhang J, Lomeli B, Grosch K, Ouatas T. Effect of cyclosporine coadministration on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy volunteers. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;82:847-855.

30. Allred AJ, Bowen CJ, Park JW, Peng B, Williams DD, Wire MB, Lee E Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2011;72:321-329.

Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AHKHN)

Birinci basamak tedavide HLA-uyumlu AHKHN ile IST'yi karşılaştıran çalışmalardan elde edilen veriler ışığında eğer HLA-tam uyumlu kardeş donör saptanabilirse, 40 yaşından genç hastalarda birinci basamak tedavi seçeneği AHKHN olmalıdır. Erken transplant önerilmesinin sebepleri; özellikle genç hastalarda sağkalım avantajı olması, ciddi enfeksiyon gelişme ve çok sayıda transfüzyon yapılma riskinin azaltılması, MDS/akut lösemi gibi geç klonal hastalık gelişme riskinin azaltılmasıdır. Yaşı 40-50 arasında olan ve genel durumu AHKHN için uygun olan hastalarda birinci basamak tedavide AHKHN uygulanması düşünülebilir. Tam uyumlu kardeş vericiden yapılan AHKHN için önerilen hazırlama rejimi Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Tam uyumlu kardeş donörden AHKHN için Siklofosfamid + ATG protokolü

Siklofosfamid	-5, -4, -3, -2. günler	50 mg/kg/gün (IV) Toplam 200 mg/kg
At ATG	-5, -4, -3. günler	30 mg/kg/gün Toplam 90 mg/kg
GVHH profilaksisi	+1. gün	15 mg/m^2
Metotreksat	+3,+6 ve +11. günler	10 mg/m^2
CsA*	-1. günden itibaren	3 mg/kg/gün

*Siklosporinin -1. günde iv formda başlanması, tolere edilebilir hale geldiğinde oral forma geçilmesi ve 6 ay sonunda doz azaltılarak kesilmesi önerilir.
AHKHN: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, ATG: Anti-timosit globulin, GVHH: Graft-versus-Host Hastalığı

Kök hücre kaynağı olarak daha az akut ve kronik GVHH riski ve graft versus tümör etkisine ihtiyaç olmaması nedeni ile kemik iliği tercih edilmelidir.

Yaşı 40 ve altında olup HLA uyumlu kardeş donörü olmayan alıcılarda ise HLA uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) yapılan nakillerde sağkalım kardeş verici nakilleri ile benzer iken GVHH insidansının arttığı görülmüştür. Alıcının 20 yaşın altında olması, tanı ile transplant arası

sürenin 6 aydan kısa olması, kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanımı, hazırlama rejiminde ATG kullanılması, alıcı ve donörün sitomegalovirüs (CMV) negatif olması MUD transplantasyon sonuçlarını olumlu yönde etkiler.

MUD ile yapılacak nakillerde optimal hazırlama rejimi bilinmemektedir. Çoğunlukla, hazırlama rejimi olarak Fludarabin (100-150 mg/m^2)-siklofosfamid (50-100 mg/kg)-ATG (tavşan/at kaynaklı) ± total vücut ışınlama (TBI) (2-4 Gy) temelli rejimler (FCA±TBI rejimi) tercih edilmektedir. TBI yerine alemtuzumab bir alternatif olabilir (FCC rejimi) ancak artmış viral enfeksiyon riski ile ilişkilidir.

Alternatif Kök Hücre Nakilleri

Kök hücre nakli için uygun hastalarda tam uyumlu kardeş veya akraba dışı verici bulunamadığında haploidentik vericiler hızla tanımlanabilir. HLA - haploidentik kök hücre nakli sonrası postransplant siklofosfamid kullanımı ile yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Haploidentik kök hücre nakli, özellikle Çin'de çocuklar için ilk sıra tedavide yer alırken; Avrupa ve Amerika'da uygun akraba dışı donör yokluğunda ve IST'ye yanıt alınamadığında önerilmektedir. Non-myeloablatif fludarabin ve siklofosfamid temelli ve post transplant siklofosfamid içeren hazırlama rejimleri önerilir. Bu rejimlerin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği, geniş olgu sayıları içeren çalışmalar giderek artmaktadır.

Umbilikal kord kanı transplantasyonu özellikle çocuklarda başarılı olup GVHH oranı düşüktür. Ancak erişkinlerde düşük CD34 (+) hücre sayısı, graft rejeksiyon riskinin artmış olması ve gecikmiş engraftman dezavantajlarıdır ve sonuçları haploidentik kök hücre naklinden kötüdür.

Nakil Sonrası Komplikasyonlar

GVHH, AHKHN'nin iyi bilinen bir komplikasyonu olup AA'da kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin kullanılması ile görülme sıklığı azaltılabilir. AA hastalarında HKHN sonrası görülen diğer bir önemli sorunda graft rejeksiyonudur. Görülme sıklığı %15-20'lere kadar ulaşabilmektedir.

Transfüzyonlara bağlı alloimmünizasyon, ileri yaş, immünosupresif tedaviye yanıtsızlık riski artırır. Gereksiz transfüzyondan kaçınmak, kan bağışı için kök hücre nakli için aday olabilecek kişileri tercih etmemek, hazırlama rejiminde ATG kullanmak ve yeterli miktarda kök hücre transfüzyonu (>2-2,5x10^8/kg) ile risk azaltılabilir.

Çoğu skuamöz hücreli kanserler olmak üzere geç maligniteler, hipotiroidizm, gonadal disfonksiyonlar, demir yükü ile ilişkili komorbideteler gözlenebilecek diğer geç komplikasyonlardır.

b. Ağır Olmayan AA Tedavisi

NSAA, asemptomatik ve transfüzyon gerektirmeyen sitopenilerden, derinleşen ve transfüzyon bağımlılığına neden olan progresif hastalığa kadar geniş bir spektrum içinde karşımıza çıkabilir. Bu nedenle NSAA hastalarında tedavi bireyselleştirilmeli, sitopenilerin gelişme hızı, derinliği, semptomların varlığı ve hastanın yaşam kalitesindeki bozulmalar dikkate alınarak tedavi kararı alınmalıdır. Özellikle NSAA hastalarında geri dönüşümlü sekonder nedenler ve konjenital AA nedenleri dışlanmalı ve hastalar hastalık spektrumunun belirlenmesi açısından takip edilmelidir. Tedavinin başlanması için kesin uzlaşı sağlanmış tedavi endikasyonları bulunmamakla birlikte ES transfüzyon bağımlılığı en sık tedavi endikasyonunu oluşturmaktadır. Özellikle demir yükü birikimi yapacak ve/veya 8-10 ÜES'den fazla transfüzyon ihtiyacı olan hastalar, mutlak nötrofil sayısı <500/microl ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalar tedavi başlama açısından değerlendirilmelidir. ES ve/veya TS transfüzyon ihtiyacı olmayan ve mutlak nötrofil değeri >500/microl olan hastalar tedavisiz takip edilebilir.

NSAA hastalarında performans, kırılganlık durumunun değerlendirilmesi ve uygun hastalarda eltrombopag ve düşük yoğunluklu IST (tekli CSA) tedavilerinin ön planda düşünülmesi önerilir (Eltrombopag ve CSA kombinasyonu çalışması devam etmektedir). Eltrombapag alan hastalar klonal dönüşüm açısından takip edilmelidir. Genç ve performans durumu iyi olan hastalarda yoğun IST olası yan etkileri göz önüne alınarak kar zarar hesabı ile tercih edilebilir. NSAA

hastalarında AHKHN sık uygulanan bir tedavi yaklaşımı değildir. Ancak özellikle 40 yaşın altında uygun vericisi olan ve performans durumu iyi olan hastalarda NSAA'ya bağlı komplikasyon riski yüksekse düşünülebilir.

NSAA'da tedavi yanıt kriterleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Ağır olmayan aplastik anemide yanıt kriterleri
NSAA yanıt kriterleri
Parsiyel yanıt: Önceden transfüzyon bağımlı ise transfüzyon bağımsız hale gelmesi ya da en az bir seride artış ya da normalleşme
Tam yanıt: Nötrofil sayısı>1,5x10^9/L; PLT>150x10^9/L; Hgb düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal olması

c. Nüks/dirençli AA tedavisi

IST tedavisi sonrasında nüks 1/3 olguda gelişebilir. Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen veya yanıt alınıp takiplerinde nüks gelişen hastalarda pansitopeninin diğer nedenlerinin tekrar gözden geçirilmesi, özellikle tanı sırasında ayrıntılı olarak değerlendirilmedi ise herediter kemik iliği yetersizliği sendromlarının ve hipoplastik MDS ayırıcı tanısının tekrar dikkatli bir şekilde yapılması çok önemlidir. CSA dozunun azaltılma sürecindeki nükslerde dozun yükseltilmesi sitopenilerin gerilemesine yardımcı olabilir. Bu hastalarda CSA tedavisinin süresinin uzatılması ve daha yavaş doz azaltımı denenebilir.

Nüks/dirençli hastalıkta 2. kez ATG uygulanabilir. Hastalarda ikinci kez verilecek aynı tip ATG'de alerjik reaksiyon ve serum hastalığının ortaya çıkma olasılığı yüksektir. Bu nedenle 2. uygulamalarda farklı türden olan ATG önerilir: İlk tedavide at kökenli ATG uygulandı ise 2. uygulamada tavşan kökenli ATG tercih edilir. İkinci kürde aynı türde ATG kullanılsa bile hastalara mutlaka test dozu tekrar yapılmalıdır.

Eltrombopag

Nüks/dirençli hastalık tedavisinde eltrombopag tekli tedavisi iyi bir seçenek olarak görünmektedir.

Eltrombopag tedavisinin başlangıç dozu günde bir kez 50 mg olup trombosit cevabına göre 2 haftalık aralar ile 50 mg/gün olacak şekilde doz değişiklikleri yapılır. Maksimum doz 150 mg/gün'dür. Hemogram takipleri ile trombosit sayısını 50-200x10^9/L arasında tutacak şekilde en düşük dozda en az 6 ay kullanılır. Tedavi süresi için net görüş olmamakla birlikte idame olarak tedaviye yanıt olduğu sürece ya da yan etki oluşmadığı sürece kullanılabileceğini belirten görüşler mevcuttur. Ancak bununla birlikte 6 aydan uzun süre remisyonda kalan hastalar için tedavi kesilmesi düşünülebilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinin takip edilmesi önemlidir. Hastalarda klonal dönüşüm takibi için PNH klonu bakılması, sitogenetik anomali gelişimi ve malign transformasyon açısından hastaların altı ayda bir kemik iliği aspirasyon biyopsi ile takibi önerilir.

Eltrombopag demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko gibi minerallerle şelasyon oluşturduğundan dolayı antiasidler, süt ürünleri içeren besinler ve mineral-vitamin takviyelerinden en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır. Statin grubu ilaçlar ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların plazma düzeyini artırdığından düşük doz statin başlanması önerilir.

Sık görülen yan etkileri karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, üst solunum yolu enfeksiyonu, deride döküntü ve diyaredir. Tromboembolik olaylar özellikle derin ven trombozu açısından dikkatli olunmalıdır.

Eltrombopag ve IST Kombinasyonu

Dirençli hastalık hematopoetik hücrelerde devam etmekte olan immün hasara veya süre giden kök hücre yetmezliğine bağlı olabilir. Bu her iki problemi de hedefleyen tedaviler faydalı olabilir. Bu durumda tedavi seçiminde yönlendirici olacak literatür verisi eksik olmasına karşın eltrombopag ve IST kombinasyonu uygun bir yaklaşım olabilir.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Birinci basamak IST'ye dirençli olan veya nüks gelişen ve HKHN için genel durumu uygun olan hastalarda akraba verici mevcudiyetinde ≤60-

65 yaşa kadar HKHN yapılabilir ve 2. kez IST uygulanması yerine HKHN bir seçenek olabilir. Bu aşamada kar zarar dengesi iyi değerlendirilmelidir. HKHN toksisitesine karşın uzamış, derin sitopenilerin yol açtığı yüksek mortalite oranları göz önünde bulundurarak karar verilmelidir. Akraba vericisi olmayan uygun hastalarda MUD veya haploidentik vericilerden nakil yapılabilir. Nakile uygun olmayan hasta grubunda 2. kür IST bir seçenek olarak değerlendirilir. Yaşı 60-65'in üstünde olan hasta grubunda IST veya eltrombopag tedavileri uygulanabilir.

Nüks /dirençli hastada diğer tedavi seçenekleri

Alemtuzumab

Anti-CD52 humanize monoklonal antikorudur. Alemtuzumab nüks/dirençli hastalıkta ya da yan etki nedeniyle ATG alamayan hastalarda bir seçenek olabilir. Ancak ülkemizde aplastik anemi de geri ödemesi yoktur.

Androjenler

Uzun yıllardır AA tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle nüks/dirençli hastalıkta ve immunsüpresif ajanları tolere edemeyen kırılgan hasta grubunda bir seçenek olabilir. Hirşutizm, hepatotoksisite, jinekomasti, akne sık karşılaşılan yan etkileridir. Ülkemizde danazol ve oksimetalon bulunmaktadır. AA'da geri ödemesi yoktur.

Siklofosfamid

Yüksek doz siklofosfamid (50 mg/kg toplam 4 gün) ile yüksek yanıt oranları ve sağ kalım avantajı elde edilmesine rağmen uzun süreli nötropeniye bağlı bakteriyel ve invaziv fungal enfeksiyon görülme sıklığının artması kullanımını kısıtlamıştır.

Levamizol: Anti-helmintik bir ajan olup siklosporin ile kombinasyon tedavisi olarak ağır olmayan AA'da kullanılabilir.

d. Yaşlı kırılgan hastalarda AA tedavisi

Düşük yoğunluklu tedavi

Özellikle tedaviye bağlı yan etkiler açısından yüksek riskli olarak ön görülen hastalarda geriyatrik değerlendirme ve kırılganlık indekslerinin ölçümü uygun bir yaklaşım olacaktır. Bu hasta grubunda tekli eltrombopag veya tekli ATG veya siklosporin tedavileri verilebilir. Yine düşük doz ATG ve/veya siklosporin kırılgan ve yaşlı hasta grubunda uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. IST tedavi seçeneği ve dozuna karar verirken hastanın tercihi, ek hastalıkları, kan sayımı değerleri, ECOG performans durumu dikkate alınmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir.

Özellikle ciddi nötropeni ile başvuran hastalar infeksiyon açısından çok yüksek risklidir ve standart IST'den daha çok fayda görür. Bu nedenle bu hasta grubuna standart IST tedavisi verilmesi önerilir. Bununla birlikte mutlak nötrofil sayısı >500 microL olan hastalarda tekli eltrombopag veya eltrombopag ve siklosporin kombinasyonu verilebilir. Düşük doz IST ve eltrombopag kombinasyonu yaşlı ve kırılgan hasta grubunda uygulanabilecek başka bir tedavi seçeneğidir. Androjen seçeneği sınırlı yanıt oranları nedeni ile birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir.

5. APLASTİK ANEMİDE ÖZEL DURUMLAR

Hepatit ilişkili AA (HİAA): Sıklığı Avrupa ve Amerika da %2-5 olup, genellikle genç erkeklerde görülür. Şiddetli AA kliniği sıklıkla akut hepatit epizodunu takiben 2-3 ay içinde gelişir. AA etyolojisinde hepatotropik virüsler (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV), CMV, EBV, Parvovirüs B19, Echovirüs yer almaktadır. Ancak HİAA'da viral seroloji genellikle negatiftir. Tedavi yönetimi idiyopatik AA'ya benzerdir. Destek tedavisi; transfüzyon prensiplerine ve enfeksiyon profilaksisine dikkat edilmesi ile sağlanır. Ağır HİAA, ilk sıra tedavi HLA uyumlu kardeş vericisi olan hastalarda AHKHN iken, uygun vericisi olmayan hastalar için IST planlanır. Bu tedavinin hepatik toksisiteyi artırabileceği endişesi

olmakla birlikte, ATG ve CSA hepatik hasara neden olan sitotoksik T -lenfositleri baskılar ve hepatik disfonksiyonu iyileştirebilir. IST ve AHKHN tedavileri ile idiyopatik AA ile benzer yanıt ve sağkalım oranları mevcuttur. Viral patojenin tanımlandığı aktif hepatiti olan hastalara antiviral tedavi başlanabilir. Ancak pansitopeni sıklıkla çok ağırdır ve AA tedavisinin acil olarak başlanması gerekir. Uygun verici yokluğunda ve IST başarısızlığında akraba dışı vericiden nakil ya da yüksek doz siklofosfamid tedavisi düşünülebilir.

Gebelikte AA: Oldukça nadir olup anne ve bebek için mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. Gebelik ve AA arasındaki ilişki halen belirsizdir. AA gebeliğin herhangi bir zamanında görülebilir. Sitopeniler gebelik süresince derinleşebilir fakat gebeliğin sonlanması ile düzebilir. Tekrarlayan gebeliklerde nüks riski yüksektir. Öncesinde AA tanısı olan bir kadında gebelik ile nüks gelişebilir.

Gebelik ve AA de destek tedavisi temeldir. Hb >8 gr/dL ve trombosit sayısının $20x10^9$/L üzerinde tutulması önerilir. Transfüzyon ihtiyacı olan gebelerde CSA tedavisi kullanılabilir.

Gebelik devamının yaşamı tehdit eden maternal ve fetal komplikasyon riski var ise terminasyon düşünülmelidir. Trombosit sayısı $50x10^9$/L üzerinde obstetrik açıdan uygun olan yöntem ile doğum planlanabilir.

Eşlik eden PNH: AA ve PNH arasında önemli bir örtüşme vardır. AA tanılı hastaların PNH, PNH'lı hastaların da AA geliştirme riski yüksektir. PNH klonu olan hastaların tedavisi PNH klonu taşımayan AA hastaları ile benzerdir. HKHN uygulanan hastalarda PNH klonu da ortadan kalkar. IST yanıt oranları PNH klonu mevcudiyetinden etkilenmez. Küçük bir PNH klonu olan hastalarda IST ile birlikte klonda artış olabilir. AA ile beraber subklinik PNH olan hastalarda (hemoliz, tromboz, veya düz kas distonisi olmadan küçük PNH klonu taşıyan hastalar) tam kan sayımı her 6-12 ayda bir izlenmeli ve PNH klonu 12 ayda bir ölçülmelidir. PNH klonu taşıyan ve hemolitik anemi, tromboz veya düz kas distonisi gelişen hastalarda PNH'ye yönelik uygun tedaviler başlanmalıdır.

6. AA HASTALARINDA TAKİP

IST veya AHKHN ile tedavi edilen ve yanıt elde edilen hastalarda tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesi aylık olarak takip edilir. Bulgular stabil ise takip sıklığı kademeli olarak uzatılabilir (2,3 ve ardından 6 ay ara ile). Eğer kan değerlerinde düşme izlenirse hem aplastik anemi relapsı hem de klonal sitogenetik anomaliler, MDS, AML, PNH gelişimi açısından kemik iliği ve sitogenetik değerlendirme yapılmalıdır. Sitopeni gelişmeyen hastalarda rutin olarak klonal gen mutasyonları veya sitogenetik değişikliklerin takip edilmesi önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, Hillmen P, Ireland R, Kulasekararaj A, Mufti G, Snowden JA, Samarasinghe S, Wood A, Marsh JC, British Society for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol 2016;172:187-207.
2. Giammarco S, Peffault de Latour R, Sica S, Dufour C, Socie G, Passweg J, Kroger N, Petersen E, Van Lint MT, Oneto R, Signori A, Bacigalupo A, European Group for B, Marrow Transplantation Severe Aplastic Anemia Working P. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? Blood 2018;131:1989-1992.
3. de Latour RP, Risitano A, Dufour C. Severe Aplastic Anemia and PNH. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, (eds). The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (CH)2019: 579-585.
4. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers ME, Martin PJ, Sanders JE, Storb R. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. Br J Haematol 2005;130:747-751.
5. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger W, Bryant E, Clift R, Deeg HJ, Doney K, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. Blood 1994;84:941-949.
6. Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. Semin Hematol 2016;53:115-119.
7. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC,

Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kroger N, Mohty M, European Society for B, Marrow T. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant 2019;54:1525-1552.

8. Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, Aljurf M, Maschan A, Kyrcz-Krzemien S, Cybicka A, Sengelov H, Unal A, Beelen D, Locasciulli A, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Signori A, Marsh JC, Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood Marrow T. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. Haematologica 2015;100:696-702.

9. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, Ho AY, Ireland RM, Hayden J, Potter V, Koh MB, Islam MS, Russell N, Marks DI, Mufti GJ, Pagliuca A. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Blood 2011;118:2351-2357.

10. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2017;129:1428-1436.

11. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, Champlin RE, Carreras J, Fay J, Passweg JR, Tolar J, Horowitz MM, Marsh JC, Deeg HJ. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. Blood 2011;118:2618-2621.

12. Pantin J, Tian X, Shah AA, Kurlander R, Ramos C, Cook L, Khuu H, Stroncek D, Leitman S, Barrett J, Donohue T, Young NS, Geller N, Childs RW. Rapid donor T-cell engraftment increases the risk of chronic graft-versus-host disease following salvage allogeneic peripheral blood hematopoietic cell transplantation for bone marrow failure syndromes. Am J Hematol 2013;88:874-882.

13. Stucki A, Leisenring W, Sandmaier BM, Sanders J, Anasetti C, Storb R. Decreased rejection and improved survival of first and second marrow transplants for severe aplastic anemia (a 26-year retrospective analysis). Blood 1998;92:2742-2749.

14. Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, Luznik L. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide. Semin Hematol 2016;53:90-97.

15. Cheng Y, Xu Z, Zhang Y, Wu J, Wang F, Mo X, Chen Y, Han W, Jia J, Wang Y, Zhang X, Huang X, Zhang L, Xu L. First-line choice for severe aplastic anemia in children: Transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy. Clin Transplant 2018;32.

16. Prata PH, Eikema DJ, Afansyev B, Bosman P, Smiers F, Diez-Martin JL, Arrais-Rodrigues C, Koc Y, Poire X, Sirvent A, Kroger N, Porta F, Holter W, Bloor A, Jubert C, Ganser A, Tanase A, Menard AL, Pioltelli P, Perez-Simon JA, Ho A, Aljurf M, Russell N, Labussiere-Wallet H, Kerre T, Rocha V, Socie G, Risitano A, Dufour C, Peffault de Latour R, EBMT SWot. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients: a report from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. Bone Marrow Transplant 2020;55:1050-1058.

17. ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, Risitano A, Marsh J, Schrezenmeier H, Gluckman E, Hochsmann B, Pierri F, Halkes C, Alzahrani H, De la Fuente J, Cesaro S, Alahmari A, Ahmed SO, Passweg J, Dufour C, Bacigalupo A, Aljurf M. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). Bone Marrow Transplant 2020.

18. Pagliuca S, Peffault de Latour R, Volt F, Locatelli F, Zecca M, Dalle JH, Comoli P, Vettenranta K, Diaz MA, Reuven O, Bertrand Y, Diaz de Heredia C, Nagler A, Ghavamzadeh A, Sufliarska S, Lawson S, Kenzey C, Rocha V, Dufour C, Gluckman E, Passweg J, Ruggeri A. Long-Term Outcomes of Cord Blood Transplantation from an HLA-Identical Sibling for Patients with Bone Marrow Failure Syndromes: A Report From Eurocord, Cord Blood Committee and Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23:1939-1948.

19. Purev E, Tian X, Aue G, Pantin J, Vo P, Shalabi R, Reger RN, Cook L, Ramos C, Cho E, Worthy T, Khuu H, Stroncek D, Young NS, Childs RW. Allogeneic transplantation using CD34(+) selected peripheral blood progenitor cells combined with non-mobilized donor T cells for refractory severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2017;176:950-960.

20. Young NS, Issaragrasil S, Chieh CW, Takaku F. Aplastic anaemia in the Orient. Br J Haematol 1986;62:1-6.

21. Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study.I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood 1993;81:1471-1478.

22. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. N Engl J Med 1997;336:1059-1064.

23. Hadzic N, Height S, Ball S, Rela M, Heaton ND, Veys P, Mieli-Vergani G. Evolution in the management of acute liver failure-associated aplastic anaemia in children: a single centre experience. J Hepatol 2008;48:68-73.

24. Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Systematic review: hepatitis-associated aplastic anaemia--a syndrome associated with abnormal immunological function. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:436-443.

25. Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia. Curr Opin Hematol 2008;15:162-168.

26. Safadi R, Or R, Ilan Y, Naparstek E, Nagler A, Klein A, Ketzinel-Gilaad M, Ergunay K, Danon D, Shouval D, Galun E. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;27:183-190.

27. Oosterkamp HM, Brand A, Kluin-Nelemans JC, Vandenbroucke JP. Pregnancy and severe aplastic anaemia: causal relation or coincidence? Br J Haematol 1998;103:315-316.

28. Aitchison RG, Marsh JC, Hows JM, Russell NH, Gordon-Smith EC. Pregnancy associated aplastic anaemia: a report of five cases and review of current management. Br J Haematol 1989;73:541-545.

29. Rathore S, Pramanick A, Regi A, Lionel J. Aplastic anemia in pregnancy. J Obstet Gynaecol India 2014;64:26-28.

30. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. N Engl J Med 2006;354:1281-1293.

31. Riveros-Perez E, Hermesch AC, Barbour LA, Hawkins JL. Aplastic anemia during pregnancy: a review of obstetric and anesthetic considerations. Int J Womens Health 2018;10:117-125.

KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİKLERİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

EDİNSEL SAF ERİTROİD DİZİ APLAZİSİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

II.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

1. GİRİŞ VE TANIM

Edinsel saf eritroid dizi aplazisi (ESEDA), normokrom normositer anemi, retikülositopeni ile seyreden, kemik iliğinde myeloid ve megakaryositer seri hücreleri mevcutken eritroid seri hücrelerinin ve öncüllerinin yokluğuyla karakterize, nadir görülen bir hastalıktır.

Hastalık, genetik mutasyonlara bağlı olarak konjenital veya edinsel olarak gelişebilir. ESEDA altta yatan neden varlığına bağlı olarak birincil ve ikincil olarak iki ayrı alt grupta incelenebilir. ESEDA sınıflaması Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Edinsel saf eritroid dizi aplazisi sınıflaması

Birincil ESEDA	Birincil otoimmün ESEDA
	Birincil myelodisplastik ESEDA
İkincil ESEDA nedenleri	Otoimmün/kollojen vasküler hastalıklar (sistemik lupus eritomatozis, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı)
	Diğer immünolojik mekanizmalar (ABO uyumsuz kök hücre nakli, pyoderma gangrenosum)
	Lenfoproliferatif hastalıklar (kronik lenfositik lösemi, büyük granüler lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı, Hodkin dışı lenfomalar, anjiyoimmünoblastik lenfadenopati, multipl myelom, Waldenström macroglobulinemisi, Castleman hastalığı)
	Diğer hematolojik maligniteler (kronik myeloid lösemi, kronik myelomonositik lösemi, esansiyel trombositoz, akut lenfositik lösemi)
	Solid tümörler (timoma, mide kanseri, meme kanseri, safra kesesi ve safra yolu kanserleri, akciğer kanseri, tiroid kanseri, renal hücreli kanser, orijini bilinmeyen kanserler)
	Enfeksiyonlar (parvovirüs B19, insan immün yetmezlik virüsü, enfeksiyöz mononükleozis, hepatit A, hepatit B, hepatit C, hepatit E, CMV)
	Bakteriyel enfeksiyonlar (grup C streptokoklar, tüberküloz, bakteriyel sepsis)
	İlaçlar ve toksinler (rhEpo kaynaklı Epo antikoru ile ilişkili ESEDA, diğer ilaçlar Tablo 13'te verilmiştir)
	Diğer (gebelik, riboflavin eksikliği)

Tablo 12. İkincil edinsel saf eritroid dizi aplazisi ile ilişkilendirilmiş ilaçlar	
Çok sayıda rapor edilmiş ajanlar	Allopürinol, azatioprin, karbamazepin, klorpropamid, dapson/primetamin, difenilhidantoin, rekombinant EPO, fenoprofen, fludarabin, interferon alfa, isoniazid, lamivudin, löprolid, linezolid, mikofenolat mofetil, D-Penisilamin, prokainamid, ribavirin, sülfasalazin, takrolimus, trimetoprim/sulfametaksazol, valproik asit ve zidovudin
Az sayıda rapor edilmiş ya da mekanizması araştırılan ajanlar	Alemtuzumab, ampisilin, sefalotin, kladribin, klorokin, klopidogrel, östrojen, mikafungin, fenilbutazon, rifampisin ve sulindak

ESEDA'nın genel özellikleri:

- Birincil otoimmün ESEDA, immünolojik olarak eritroid farklılaşmasının engellendiği otoimmün bir bozukluktur. Buna bir antikor veya immünolojik süreç sebep olabilir. Oluşan antikorların eritroid öncüllere karşı geliştiği düşünülmektedir. Birincil myelodisplastik ESEDA ise eritroid hiperplazi ile morfolojik olarak tanımlanmış nadir bir myelodisplazi şeklidir ve diğer ESEDA tiplerinden patofizyolojik olarak farklıdır.

- İkincil ESEDA'nın altında yatan mekanizmaların çoğu immünolojiktir ve bu durum özellikle otoimmün/kollojen vasküler hastalıklar grubunda belirgindir. Bununla birlikte, timoma dışı solid ve hematolojik kanserlerdeki birlikteliğin ko-insidans olabileceği görüşü de mevcuttur.

- İnsan parvovirus B19 özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ESEDA'ya neden olabilir. Virüs, eritrosit yüzey P-antijeni aracılığıyla doğrudan eritroid progenitörlerini enfekte eder.

- Rekombinant insan Epo (rhEpo) ile tedavi edilen böbrek yetmezliği hastaları ve malignensilerde, anti-Epo antikorlarıyla ilişkili ESEDA olguları bildirilmiştir. Bununla birlikte, endojen eritropoietine karşı de novo antikorların sebep olduğu ESEDA olguları da çok nadir olarak görülebilmektedir.

- İkincil ESEDA en sık timoma ilişkili olarak gelişir (%7-10). Aplazi bu hastalarda timomadan önce, beraber veya rezeksiyon sonrası ortaya çıkabilir. Tahmini olarak timoma olgularının %5'inde görülür.

- Gebelik ilişkili ESEDA genellikle doğum sonrasında düzelir. Bir sonraki gebelikte görülme riski artmaz ve ayırıcı tanıda parvovirus B19 önemlidir.

- ABO uyumsuz kök hücre nakli ilişkili ESEDA en sık A grubu verici ve O grubu alıcı arasında yapılan nakilde gözlenir ve verici isohemagglutininleri aracılığıyla gelişir. Olguların %50'sinde spontan remisyonlar gözlenebilir.

2. KLİNİK VE TANI

Birincil ESEDA'nın spesifik bir klinik tablosu yoktur. Belirti ve bulgular anemi ile ilişkilidir. İkincil ESEDA olgularında ise belirti ve bulgular altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir. Tanı için yapılması önerilen laboratuvar testleri:

- Tam kan sayımı: Anemi dikkat çekicidir. Trombosit ve lökosit sayıları normaldir (bazen rölatif lenfositoz görülebilir).

- Periferik yayma: Eritrositler normokrom normositerdir. Diğer serilerde dikkat çekici bir bulgu izlenmez.

- Mutlak retikülosit sayısı <10.000/mL'dir (<%1).

- İkincil nedenleri dışlamak amacıyla biyokimyasal parametreler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri dahil) ve otoimmün belirteçlerin hasta özelinde istenmesi önerilir.

- Diğer anemi nedenlerinin dışlanmasına yönelik demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12 ve folik asit testlerinin yapılması önerilir.

- Kemik iliği tanı için şarttır.

- Hücresellik, myelosit ve megakaryosit olgunlaşması normaldir.

- Eritroblastların yokluğu tanısaldır. Eritroblast oranı %1'in altındadır.

- Bazı olgularda %5'i geçmeyen proeritroblast ve bazofilik eritroblast gözlenebilir.

- Vakuollü sitoplazması olan podositlere sahip dev pronormoblastlar parvovirus B19 enfeksiyonunu düşündürür ancak tanısal değildir.

- Eritroid öncüllerin azlığı nedeni ile "ring sideroblast" görmek zordur. Ancak ring sideroblast varlığı ve hipersellülarite myelodisplastik ESEDA için destekleyicidir.

- Sitogenetik analizlerin yapılması önerilir. Klonal bozukluklar myelodisplastik ESEDA'yı destekler.

- Tüm edinsel ESEDA olgularında Parvovirüs B19 enfeksiyonu tercihen PCR analizi ile dışlanmalıdır.

- Timomayı ve diğer lenfoproliferatif hastalıkları dışlamak amacıyla radyolojik görüntülemelerin yapılması önerilir.

- Altta yatan sebep gösterilemeyen olgularda olası lenfoid maligniteyi dışlamak amacıyla periferik kanda T-hücre reseptör mutasyon analizi yapılması uygun koşullarda önerilir.

3. TEDAVİ

Genel öneriler;

- Bilinen bir sebep saptanamayan hastalarda %10-12 oranında kendiliğinden düzelme olabileceğinden dolayı, hastalar bir ay süreyle spesifik tedavi yapılmaksızın izlenmelidir.

- Bu süreçte hastaya gerekli olduğunda ES transfüzyonu yapılmalı ve hastalıkla ilişkilendirilebilecek tüm ilaç ve tedaviler kesilmelidir. ESEDA'ya yol açabilecek olası altta yatan hastalıklar ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır.

- Tedavinin amacı, tam yanıt sağlamaktır. Tam yanıt; transfüzyon desteği olmaksızın normal sınırlarda hemoglobin değerine ulaşmaktır. Kısmi yanıt ise, hemoglobin değeri normal sınırlara ulaşmamasına

rağmen transfüzyon bağımsızlığına erişilmesidir. Kısmı yanıt klinik olarak kabul edilebilir.

- Myelodisplastik ESEDA, myelodisplastik sendrom gibi tedavi edilmelidir.

- İkincil ESEDA olgularında altta yatan nedene yönelik tedavi algoritmaları planlanmalıdır.

- İlaç ilişkili ESEDA olgularında eğer altta yatan başka bir neden yoksa, ilacın kesilmesi denenmeli ve ilaç kesildikten sonra retikülositoz takibi ve gerekli durumlarda transfüzyon desteği ile 4-6 hafta beklenmesi önerilir.

- Enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalıklar ve otoimmün/kollajen hastalıklarla ilişkili ESEDA'da tedavinin temelini altta yatan hastalığın tedavisi oluşturur.

- Birincil ESEDA, LGL ilişkili ESEDA, solid tümör ilişkili ESEDA ve tedaviye dirençli diğer ikincil ESEDA olgularında immünosupresif tedavi tercih edilir.

İmmünosupresif tedavi: ESEDA'nın optimal tedavisi bilinmemektedir. Farklı tedavi seçeneklerini karşılaştıran randomize çalışmalar yoktur. Ancak bununla birlikte bir aydan uzun süren ve retikülositopeni ile beraber transfüzyon ihtiyacına yol açan semptomatik anemi varlığında immünosüpresif tedavi başlanmalıdır.

Kortikosteroidler: Genel olarak birinci basamak tedavide 1 mg/kg dozunda oral metilprednizolon tercih edilmektedir. Yanıt elde edilene kadar (yaklaşık 4-6 hafta) tedaviye aynı dozdan devam edilmesi önerilir. Yanıt ile beraber steroid dozu hemoglobin ve retikülosit değerlerine göre yavaş yavaş azaltılmalıdır. Altı-8 hafta içerisinde yanıt sağlanamazsa steroid tedavisi kesilmeli veya doz azaltılarak kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.

Siklosporin: En etkili immünosupresif ajandır ve %75'e varan yanıt oranlarına sahiptir. Birinci basamak tedavide kullanımını öneren görüşler olsa da genellikle steroid dirençli olgularda tercih edilmektedir. Başlangıç dozu 6 mg/kg/gün'dür. Serum ilaç düzeyleri için 150-250 ng/mL aralığı hedeflenmelidir. 20-30 mg/gün metil prednizolon ile birlikte

kombinasyon tedavisi olarak verilebilir. Siklosporin tedavisine yanıt tipik olarak 4-8 hafta içinde elde edilir. Yanıt elde edildikten sonra 1-2 hafta aralıklarla yavaş yavaş doz azaltılması önerilir. İmmünosüpresif tedaviye cevap veren hastalarda doz azaltılırken veya ilaç kesildikten sonra nüks gelişirse yanıt alınan bir önceki dozdan aynı ilaç tekrar başlanabilir. Bu hasta grubunda yanıt alınan en düşük doz ile uzun süreli idame tedavisi düşünülebilir.

Azatioprin ve siklofosfamid: Kortikosteroid ve/veya siklosporine yanıtsız olgularda 100 mg/gün dozundan steroid ile kombine tedavi olarak kullanılabilir.

Takrolimus: Siklosporine alternatif olarak kullanılabilir ancak takrolimusun da ikincil ESEDA nedeni olduğu unutulmamalıdır.

Sirolimus: Ön çalışmalarda siklosporine benzer yanıt oranları elde edildiği gösterilmiştir.

Anti-timosit globulin ve rituksimab: Dirençli olgularda kullanılabilir.

İntravenöz immünoglobulin (İVİG): Özellikle parvovirüs B19 enfeksiyonu ilişkili ESEDA'da kullanımı ile ilgili olgular mevcuttur.

Dirençli olgularda uygulanabilecek diğer tedavi seçenekleri, plazma değişimi, splenektomi, AHKHN'dir. Ancak bu tedavilerin yanıt oranları düşüktür.

4. ESEDA İLE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLİ DURUMLAR

Parvovirus B19 ilişkili ESEDA

- İVİG seçkin tedavi seçeneğidir ve %90 yanıt oranına sahiptir. Toplam 2 gr/kg İVİG, 2-5 güne bölünerek verilir.

- İVİG sonrası 6 ay içinde nüks riski 1/3'tür.

Timoma ilişkili ESEDA

- Timoma rezeksiyonu yapılmamış olgularda öncelikle operasyon planlanmalıdır. Rezeksiyon ile yanıt oranı %50-60'tır.

- Rezeksiyon sonrası ESEDA gelişen olgularda veya dirençli olgularda birincil ESEDA algoritmalarına uygun olarak immünosupresif tedavi planlanabilir.

ABO-uyumsuz kök hücre nakli ilişkili ESEDA

- Spontan remisyonlar gözlenebilir.

- Uzun süreli transfüzyon desteği gerekebilir.

- Nakilden sonra iki aydan daha uzun süre anti-donör antikorların sebat ettiği olgularda remisyon ihtimali düşüktür.

- Spontan remisyona girmeyen olgularda immünosupresifler, donör lenfosit infüzyonu, plazma değişimi, İVİG ve rituksimab kullanılabilir.

rhEpo kaynaklı EPO antikoru ile ilişkili ESEDA

- İlk seçenek siklosiporin-A'dır. Steroid ile kombine veya tek başına kullanılabilir.

- Kronik böbrek yetmezliği nedeni ile rhEpo kullanımı mevcutsa böbrek nakli planlanmalıdır.

Gebelik ilişkili ESEDA

- Transfüzyon ile doğuma kadar desteklenir, doğum sonrası spontan remisyon olasılığı yüksektir.

- İmmünosupresif tedavi gerekliliği olan olguların sıklıkla parvovirüs B19 ilişkili olduğu gösterilmiştir.

- Gebelikte steroidler ilk sıra tedavi olarak tercih edilir.

Destek tedaviler

- Kronik transfüzyon ihtiyacı olan olgularda demir şelasyon tedavi planı ihmal edilmemelidir.

- Transfüzyon kararı hasta özelinde verilmeli ve ön planda restriktif transfüzyon stratejilerinin kullanımı önerilir.

- Uzun dönem mortalitede immünosupresif ilaçlara bağlı enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle kullanılan immünosupresif tedavi özelinde önerilen viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar açısından profilaksi kılavuzlarına uygun hareket edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016:51-56.
2. Mangla A, Hamad H. Pure Red Cell Aplasia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. Landry ML. Parvovirus B19. Microbiol Spectr. 2016;4:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015.
4. Staley EM, Schwartz J, Pham HP. An update on ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation. Transfus Apher Sci. 2016;54:337-344.

KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİKLERİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

ÇOCUKLARDA KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİ

III. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

1. GİRİŞ

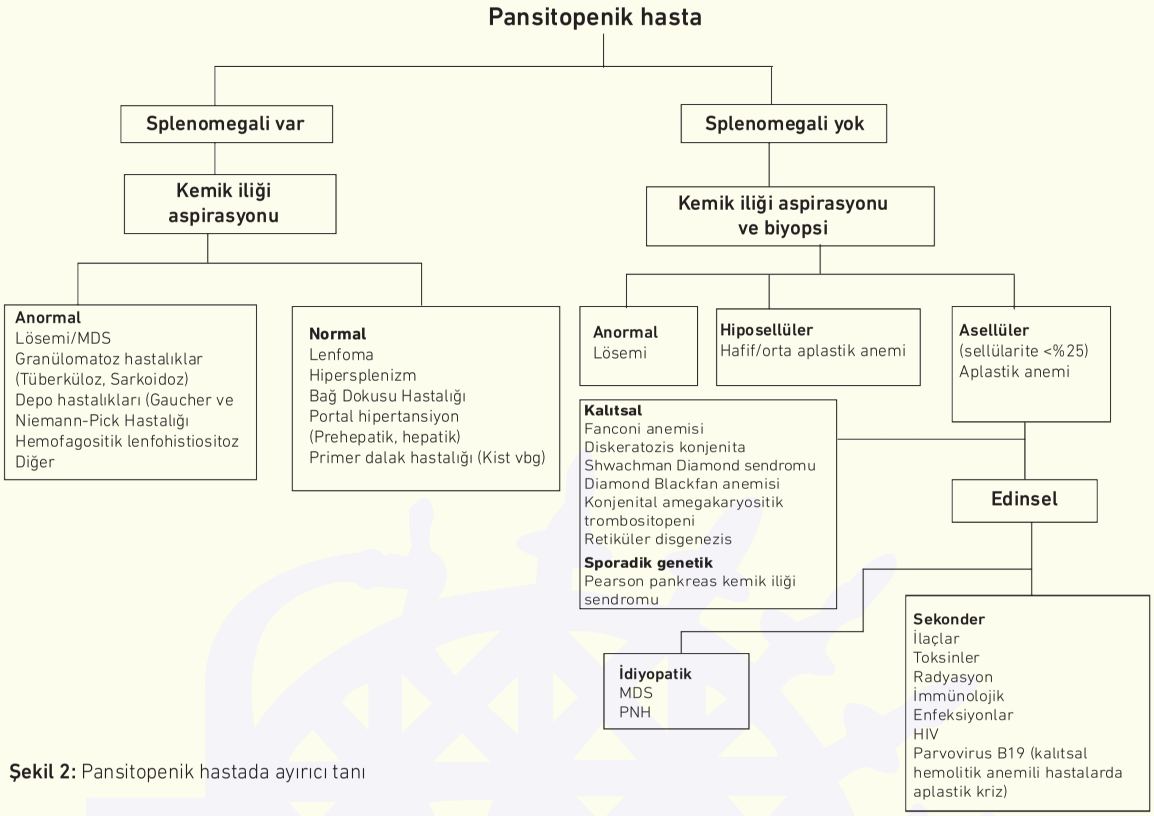
Kemik iliği yetersizliği tek bir hücre serisinde sayısal azlık (eritroid, myeloid veya megakaryositik seride) veya her üç seride yetmezlik ile pansitopeni şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklar doğumsal veya edinsel olabilir. Çocukluk çağında başvuran kemik iliği yetmezliği hastalarının %25-30'unda nedenin kalıtsal olduğu düşünülmektedir. Pansitopeni ile başvuran bir hastada altta yatan neden neoplastik ya da kanser dışı olabilir. Kemik iliği hipoplastik veya aplastik olabilir. Pansitopenili hastalarda yapılması gereken incelemeler Tablo 13'te verilmiştir.

Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları (KKİYS) pansitopeni ile sonuçlananlar (FA ve diskeratozis konjenita-DK) ve tek bir hematopoetik seriye ait yetersizliklerden oluşur [Diamond Blackfan anemisi, konjenital nötropeniler (Shwachman Diamond sendromu, ağır konjenital nötropeni, Kostmann sendromu, siklik nötropeni ve daha nadir diğer hastalıklar), konjenital amegakaryositik trombositopeni ve radius yokluğu ile giden trombositopeni sendromu]. Sıklıkla tek seride sitopeniler ile seyreden Diamond-Blackfan anemisi, Shwachman Diamond sendromu ve konjenital amegakaryositik trombositopenide bazı hastalarda pansitopeni de görülebilir.

2. APLASTİK ANEMİ

Aplastik anemi (AA) kemik iliğinde kan üreten elemanlarda belirgin azalma veya yoklukla karakterize pansitopeni ile giden bir hastalıktır. Konjenital veya edinsel olabilir.

Pansitopeninin ayırıcı tanısı için yaklaşım Şekil 2'de verilmiştir. İlk tanı anında hastanın pansitopenisi olmasa bile kemik iliği biyopsisiyle AA tanısı konulursa Tablo 13'teki tetkiklerle diğer kemik iliği yetersizliği yapan hastalıklar dışlanır. Tablo 14'te edinsel AA ile ilşkilendirilen ilaç ve kimyasal ajanlar sunulmuştur.



Şekil 2: Pansitopenik hastada ayırıcı tanı

Tablo 13: Pansitopenili hastalarda yapılması gereken incelemeler

- Ayrıntılı ilaç, toksin, radyasyona maruz kalma öyküsü
- Ailede AA, MDS/lösemi, solid tümör öyküsü, benzer hastalık öyküsü, ailevi kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri ile ilişkilendirilebilecek anomali öyküsü (atnalı böbrek, radius yokluğu vb.), ailede erken saç ağarması, saç-kirpik kaybı, idiopatik pulmoner fibrozis öyküsü vb. (DKC açısından)
- Konjenital anomaliler için fizik muayene
- Tam kan sayımı, retikülosit, periferik kan yayması
- ANA ve anti-ds DNA titresi, direkt Coombs testi, romatoid faktör, karaciğer fonksiyon testleri, tüberkülin deri testi, IgA, G, M
- Viral seroloji: HIV, EBV, CMV, parvovirüs B19, hepatit A, B, C. Gerekirse viral PCR incelemeleri
- Serum B12 vitamini, folat, homosistein düzeyleri
- Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi ve kemik iliği sitogenetik incelemesi, kemik iliği bulgularına göre MDS açısından ileri genetik incelemeler
- FA'yı dışlamak için kan lenfositleri veya deri fibroblastlarında klastojen ajan ile (diepoksibütan veya mitomisin C) kromozom kırıklarının değerlendirmesi, kromozamal kırıkların spontan olarak ve bu ajanlar eklendiğinde arttığının gösterilmesi
- DKC tanısı için telomer uzunluğu ölçümü ya da moleküler genetik çalışma
- Akım sitometrisi ile CD55, CD59 tayini ya da FLAER paneli (PNH için)
- Ek anomali ve hastalık bulguları açısından
- FA'da, ekokardiyografi (EKO), renal ultrasonagrafi (USG), işitme testi
- Diamond Blackfan anemisinde (EKO)-Diskeratozis konjenitada abdominal USG, solunum fonksiyon testi
- Shwachman Diamond sendromunu için [iskelet grafisi, akciğer grafisi, fekal elastaz, dışkıda yağ incelemesi, pankreas görüntüleme (USG/bilgisayarlı tomografi-BT)]
- Konjenital amegakaryositik trombositopeni (radyoulnar sinostoz açısından grafi)
- Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları düşünülüyor ise yapılabilirse mutasyon analizi

AA: Aplastik anemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, FA: Fanconi anemisi, PNH: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri

Tablo 14: Edinsel AA ile sıklıkla ilişkilendirilen ilaç ve kimyasal ajanlar
• Antibiyotikler: kloramfenikol (göz damlası ve tablet için kanıt yok), sülfonamidler, cotrimoxazol, linezolid • Anti-romatizmal ilaçlar: altın tuzları, penisilamin • Anti-enflamatuvar ilaçlar: indometazin, fenilbutazon, naproksen, diklofenak, piroksikam, sulfasalazin • Antikonvülzanlar: fenitoin, karbamazepin • Tiroit ilaçları: karbimazol (neutropeni), tiyourasil • Antidepresanlar: fenothiazine, dothiepin • Hypoglisemik ilaçlar: chlorpropamide, tolbutamide • Antimalaryaller: klorokin • Diğerleri: mebendazole, allopurinol, thiazide diüretikler • Kimyasallar: benzen ve diğer çözücüler • Pestisidler: organoklorin ve organofosfat, pentaklorofenol, DDT ve karbamate • Narkotik ilaçlar: ekstazi, methylene dioxy-methamphetamine (MDMA)
AA: Aplastik anemi, DDT: Diklorodifeniltrikloroetan

EDİNSEL APLASTİK ANEMİ

AA sınıflaması ve tanısal kriterler Tablo 15'te özetlenmiştir. Edinsel AA demeden önce hastada kalıtsal kemik iliği yetmezliği ve myelodisplastik sendrom dışlanmış olmalıdır. Bu nedenle hasta aile öyküsü, dismorfik bulgular, eşlik eden ek sistemik sorunlar ve DEB testi gibi ek testler yapılarak değerlendirilmelidir. Fanconi anemili hastaların %25'inde herhangi bir dismorfik bulgu ya da boy kısalığı olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 15: Aplastik anemi sınıflaması için tanısal kriterler

	Periferik kanda sitopeni	Kemik iliği sellülaritesi
Ağır AA	Aşağıdakilerin en az ikisinin olması Nötrofiller <0,5x10^9/L Trombositler <20x10^9/L Retikülositler <20x10^9/L	<%25 veya %25-50 ve hematopoietik elemanlar <%30
Çok ağır AA	Ağır AA kriteri olmak koşuluyla nötrofiller <0,2x10^9/L	
Ağır olmayan AA	Ağır ve çok ağır AA kriterlerini karşılamayan pansitopeni varlığı	
AA: Aplastik anemi		

Tedavi, Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Aplastik anemili çocukların tedavisi için öneriler
1. Ağır olmayan aplastik anemi: • Yakın izlem ve destek bakım/tedavileri: ◦ Hafif ve orta ağırlıktaki aplastik anemili hastaları kendiliğinden düzelme açısından izlemi gerekir. • Ağır aplastik anemi ve/veya kanamalı ağır trombositopeni ve/veya transfüzyon gerektiren kronik anemi ve/veya ağır enfeksiyonlar gelişirse: ◦ Ağır aplastik anemi gibi tedavi edilir.
2. Ağır aplastik anemi: • HLA uyumlu kardeş verici varsa allojeneik kök hücre nakli* • HLA uyumlu kardeş verici yoksa: ◦ At kaynaklı ATG, CSA ile immünosupresif tedavi ◦ Yanıt yoksa veya yanıt sonrası ağır aplastik anemi tekrar ortaya çıktıysa ve uygun verici bulunabilirse HLA uyumlu akraba dışı vericiden kök hücre nakli, uygun verici yoksa 2. kür immünosupresif tedavi yapılabilir. • İmmünosupresif tedavi sonrası geç dönem klonal hematopoetik hastalık (MDS, AML, PNH) gelişebilmesi nedeniyle ilk tanı anında akrabadışı vericiden allojenik kök hücre nakli ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. • Eltrombopag (trombopoetin-reseptör agonisti) ilk basamakta immünosupresif tedaviyle birlikte kullanımında pediatrik olgularda artmış cevap oranları bildirilmemiştir. • Öte yandan immünosupresif tedaviye yanıt vermeyen olgularda dirençli olgularda kullanımına dair kanıtlar vardır. Ancak ağır aplastik anemi hastası çocuk ve adölesanlarda (<18 yaş) etkinliği ve güvenilirliği henüz belirlenememiştir. Nakil ve immünosupresif tedavi uygulanamayacak olgularda kullanımı araştırılmaktadır. Uzun dönem takiplerde %20 oranında klonalite geliştiği görülmüştür. • Danazol, orta veya yüksek doz siklofosfamid, daclizumab kullanımı ile ilgili kanıt düzeyi daha düşük veriler de vardır.
*Tanıda tüm aplastik anemili hastalar için aile içi HLA uygun verici taraması yapılmalıdır. HLA: İnsan lökosit antijeni, MDS: Myelodisplastik sendrom, AML: Akut myeloid lösemi, PNH: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri

İmmünosupresif tedaviye yanıt değerlendirilmesi:

Tam yanıt, periferik kan değerlerinin en az 4 hafta ara ile yapılan 2 farklı sayımda normal olarak ölçülmesidir (Tablo 17). Tedavi yanıtı

immünosupresif tedavinin (İST) 3, 6 ve 12. ayında değerlendirilir. Cevap genelde 3-6. aylarda izlenir, kimi hastalarda cevapta gecikme olabilir.

Tablo 17. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
Tam yanıt: • Eritrosit ve trombosit transfüzyonlarından bağımsız hale gelme • Nötrofil sayısının >1,5x10^9/L olması • Trombosit sayısının >150x10^9/L olması
Tam olmayan yanıt: • Nötrofil sayısının ≥0,5x10^9/L ve trombosit sayısının ≥20x10^9/L olarak iyileşmesi • +/– Transfüzyon bağımsızlığı
Cevapsız: • Çok ağır ve ağır aplastik anemi kriterlerinin devam etmesi • Transfüzyon bağımlılığının devam etmesi

Destek tedaviler

1. Zararlı ilaç ve toksine maruz kalmanın önlenmesi.

2. Kesin endikasyon olmadan eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapılmamalıdır. Klinik olarak stabil hastalarda Hb <7 g/dL, trombosit <10x10^9/L olana kadar transfüzyon yapılmadan beklenilebilir. Transfüzyon yaparken dikkat edilmesi gereken durumlar:

-Minör grup antijenlere karşı alloimmünizasyon riskini azaltmak ve sonradan gelişebilecek antikorların tanımlanabilmesi için transfüzyon öncesi Rh Kell subgrup analizinin yapılması,

-Transplantasyon döneminde alloimmünizasyona bağlı sorunları önlemek için akrabalardan transfüzyondan kaçınılması

-Alloimmünizasyon ve CMV enfeksiyonu riskinin azaltılması için tüm kan ürünlerinin lökosit azaltılmış olması

-Graft versus host hastalığı riskini önlemek amacıyla eritrosit, trombosit ve granülosit süspansiyonlarının ışınlama işlemi yapılarak uygulanması

-Eritrosit transfüzyonu gereksinimi fazla olan hastaların demir birikimi açısından izlenmesi

-Mümkünse tek vericiden hazırlanan aferez trombosit uygulanması

3. Aspirin gibi trombosit fonksiyonlarını bozan ilaçlardan kaçınılması.

4. İntramüsküler enjeksiyonlardan mümkünse kaçınılması, alternatif uygulama yoksa enjeksiyonun ardından bölgeye buz uygulaması yapılır.

5. Trombositopenik hastalarda mukozal kanama durumunda antifibrinolitik ilaçlar kullanılabilir. Traneksamik asit oral günde 3-4 kez 25 mg/kg/doz, intravenöz 10 mg/kg/doz olarak 3-7 gün süreyle kullanılabilir. Hematüride kullanımları kontrendikedir. Dişler yumuşak bir bez veya diş fırçası ile düzenli temizlenir. Ağız bakımları uygulanır.

6. Hasta izolasyonuna dikkat edilir.

7. Vücut ısısı rektal yolla ölçülmez. Anal bölgenin temiz ve çatlaksız tutulması sağlanır. Hastanın ateşi varsa uygun kültürler alınıp nötropenik ise geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi edilmesi gerekir.

8. Trimetoprim/sulfametoksazol (5-6 mg/kg/gün 2 doza bölünerek haftada 2-3 ardışık günde po) ile pneumocystis jiroveci profilaksisi de yapılır. Antifungal profilaksisi immünsupresif tedavi sonrası 30-90 gün süre ile nötrofil sayısı <0,2 x 10^9/dL olan hastalarda önerilir. Antiviral profilaksi immünosupresif tedavi sonrası ağır lenfopenisi olan hastalarda önerilebilir.

9. Menstrüasyonun hormon tedavisi ile durdurulması önerilir.

Spesifik tedavi

İmmünosupresif tedavi - İST (Tablo 18)

Uygun vericisi olmadığı için allojeneik kök hücre nakli (AKHN) yapılamayan hastalara anti-human timosit globulin (ATG) ve CSA oluşan İST verilir. ATG ve CSA'ya serum hastalığını önlemek için metilprednizolon veya prednizon eklenir. Yapılan prospektif randomize çalışmalarda at kaynaklı ATG'nin tavşan kaynaklı ATG'ye göre hem hematolojik toparlanmada hem de sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle at kaynaklı ATG kullanımı ilk tercih olmalıdır.

Tablo 18. Ağır aplastik anemi için immünsupresif tedavi
1. ATG: ATGAM (at kaynaklı anti-human timosit globulin) (Pfizer, 50 mg/5 mL) 40 mg/kg/gün iv veya thymoglobulin (tavşan kaynaklı anti-human timosit globulin) (Genzyme, 25 mg/10 mL) 5 mg/kg/gün, günde bir kez 1-4. günler arası 4 gün 6-8 saatte iv uygulanır. Grafalon (Fresenius, 20 mg/5mL) AA'deki uygulama dozu net değildir
2. Metilprednizolon, 2 mg/kg/gün 1-4. günler arası iv. Altı saatte bir 0,5 mg/kg/doz iv olarak bölünerek verilir.
3. Dört günlük iv metilprednizolon küründen sonra 5-14. günlerde prednizolon 1,5 mg/kg/gün, 15. ve 16. günlerde 1 mg/kg/gün, 17. ve 18. günlerde 0,5 mg/kg/gün 2 eşit doza bölünerek po verilir. 19. günde prednizolon 0,25 mg/kg/gün tek dozda po verilir.
4. Çoğu merkezde G-CSF artık rutin olarak önerilmemektedir. Genellikle aktif enfeksiyon veya devam eden ağır nötropeni (<200/mm^3) gibi seçilmiş hastalarda G-CSF 5µg/kg/gün (SC) günde bir kez gece yatmadan önce başlanır. Birkaç gün veya hafta içinde yanıta bakılıp yanıt yoksa devam ettirilmez.
5. CSA, 1. günde 10 mg/kg/gün po başlanır. İki eşit doza bölünerek verilir. İlk ilaç düzeyine, başlangıçtan sonra 72. saatte bakılarak ilacın serum düzeyleri izlenir. CSA serum düzeyi 100-300 ng/mL arasında tutulacak şekilde doz ayarlanır. Hedef düzeyler laboratuarda kullanılan düzey ölçüm yöntemine göre değişiklik gösterebilir. Relaps olasılığını azaltmak için CSA'ya en az bir yıl süreyle devam edilir, bir yıldan sonra 2 haftada bir ilaç dozu 2 mg/kg azaltılarak kademeli şekilde yavaş kesilir.
6. Danazol gibi androjenler de ilk sıra tedavilere yanıt yoksa veya bu tedaviler yapılamıyorsa immünosupresyona ek olarak kullanılabilir.
AA: Aplastik anemi, iv: Intravenöz

ATG tedavisi alan hastanın yönetimi:

- ATG infüzyonundan 30 dakika önce parasetamol ve antihistaminik ile premedikasyon yapılmalı ve infüzyon öncesinde test dozu uygulanmalıdır.
- Anafilaktik reaksiyon açısından dikkatli olunur.
    - Test dozu uygulaması: İntradermal ATG testi %0,9 NaCl çözeltisinde ATG 1:1.000 sulandırıldıktan sonra 0,1 mL'nin (5 µg at IgG'si) enjeksiyonu ile yapılır. Diğer kola da kontrol için %0,9 NaCl enjeksiyonu yapılmalıdır. Deri testinin ilk saati içinde NaCl kontrolüne göre eritem 5 mm daha büyükse alerjinin olduğu

kabul edilir ve ilaç kullanılmaz. Hastanın belirti ve bulguları sistemik alerjik yanıt açısından izlenir.

- Trombositopeni: ATG tedavisi ile trombositlerin yıkımı artabileceğinden hastaların trombosit sayıları ATG verildiği sürece $20x10^9$/L'nin üzerinde tutulacak şekilde profilaktik trombosit süspansiyonu ile desteklenir.

ATG'nin diğer yan etkileri [başağrısı, miyalji, artralji, döküntü, ateş, eritem, kaşıntı, kimyasal flebit (santral kateter takılarak verilmesi daha uygundur), lökopeni, enfeksiyonlara yatkınlık] yakın takip edilmelidir.

CSA tedavisi alan hastanın yönetimi

1.Sandimmun-Neoral oral solüsyon, 100 mg/mL.

2.Sandimmun-Neoral kapsül, 25 ve 100 mg'lık kapsüller.

Oral CSA süt, çikolatalı süt veya elma-portakal suyu ile karıştırılabilir, tercihen oda ısısında verilmelidir. İyice karıştırılıp tek bir seferde içilmelidir.

CSA düzeyleri ilk 2 hafta, haftada bir ölçülmeli, daha sonra tedavinin geri kalan zamanında 2 haftada bir düzeye bakılarak 100-300 ng/mL düzey aralığı hedeflenir. Doz değişimi için kreatinin düzeylerindeki değişiklikler temel belirleyicidir. Bazal değere göre %30'un üzerinde kreatinin artışı CSA dozunun kreatinin düzeyi normale dönene kadar haftada 2 mg/kg/gün azaltılmasını gerektirir. 100 ng/mL'nin altındaki düzeyler yetersiz emilimi gösterir ve 500 ng/mL'nin üzerindeki düzeyler aşırı doz olarak değerlendirilir. CSA düzeyi 500 ng/mL'nin üzerindeyse CSA kesilmelidir ve CSA düzeyi günlük veya günaşırı tekrarlanmalıdır. Düzey 200 ng/mL veya altına indiğinde bir önceki doz %20 azaltılarak devam edilmelidir.

CSA kullanımı ile hiperpotasemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, hipertansiyon, hipertansif ensefalopati, azotemi, PRES (*progressive reversible leukoencephalopathy syndrome*), hirsutizm, dişeti hipertrofisi, tremor, nöbet, böbrek ve karaciğer toksisitesi gibi toksik etkiler

görülebilir. Hasta yan etkiler açısından yakın takip edilir ve düzenli kan basıncı takibinin yapılması gerekir.

CSA kullanırken CSA kan düzeyini arttıran ve azaltan ilaçlar açısından ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Hematopoetik Büyüme Faktörleri

G-CSF'in ATG, CSA ve kortikosteroidli tedavi rejimine eklenmesi granülosit yapımını uyararak teorik olarak enfeksiyöz komplikasyonlara karşı korumayı arttırır, fakat genel sağkalım, olaysız sağkalım, mortalite, remisyon veya relaps oranlarına etkisi yoktur.

AKHN yapılamayan, kısmi yanıtı olan (Nötrofil sayısı >0,5x10^9/L, ancak eritrosit ve trombosit bağımlılığı devam eden), immünosupresif tedavi sonrası relaps olan hastalarda alternatif vericiden AKHN yapılabilir ya da immünosupresif tedavi tekrarlanabilir. Yüksek çözünürlüklü tipleme ile tam uyumlu akraba dışı vericisi olan çocuk ve ergenlere alternatif vericiden AKHN bir seçenek olarak uygulanabilir.

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN)

Ağır aplastik anemide AKHN'de en önemli sorun geç dönem graft rejeksiyonudur. AKHN sonrası immünosupresif tedavi azaltılırken çok dikkatli olunmalıdır. Tercih edilmesi gereken kök hücre kaynağı kemik iliğidir. Hazırlama rejimi tam uyumlu kardeş verici için siklofosfamid ve ATG den oluşur. Tam uyumlu akraba dışı vericide hazırlama rejiminde fludarabin, siklofosfamid ve ATG kullanılır. GVHH profilaksisi siklosporin, metotreksat ile yapılır ve 9 ay kullanıldıktan sonra azaltılmaya başlanarak 1 yılda tam kesecek şekilde planlanır.

3- FANCONİ ANEMİSİ

Fanconi anemisi (FA), çoğunlukla otozomal çekinik geçişli, nadiren X'e bağlı çekinik ya da otozomal dominant kalıtılan, genellikle çoklu doğumsal anomalilerin eşlik ettiği, kansere eğilim yaratan ve endokrin problemlere yol açabilen en sık KKİYS'dir. Hastalık artmış kromozom

kırıkları ve alkilleyici ajanlara yatkınlıkla karakterizedir ve DNA tamir mekanizma yolaklarından FA yolağındaki genetik defektler nedeniyle gelişir.

Tablo 19'da hangi hastalarda FA'dan şüphelenilmesi gerektiği, Tablo 20'de FA tanısında kullanılan laboratuvar testleri, Tablo 21'de tanı sonrasında yapılması gereken incelemeler özetlenmiştir.

Tablo 19. Fanconi anemisi açısından araştırılması gereken hastalar

A. Aplastik anemili veya açıklanamayan sitopenisi olan tüm çocuklar

B. FA düşündüren klasik doğumsal defekti olan hastalar:

- Çok sayıda café au lait lekesi, deride hipo-hiperpigmentasyon, mikrosefali, mikrooftalmi, radius yokluğu, açıklanamayan büyüme geriliği gibi

C. FA ile ilişkili kanserlerin erken yaşta ortaya çıkması

D. Lösemili veya solid tümörlü hastada kemoterapiye alışılmadık duyarlılık

E. Aynı bireyde birden fazla tümör varlığı

F. Karyotipte spontan kromozom kırılmasının olması

G. Açıklanamayan makrositoz ve HbF yüksekliği

H. İmmün olmayan trombositopenili hastalar

I. VATER/VACTERL asosiasyonu tanılı hastalar

J. Açıklanamayan kısırlığı olan erkekler

K. FA olduğu bilinen hastaların kardeşleri

L. Pediatrik AML ve MDS'ler, FA'nın ilk başvuru yakınması olabileceğinden bu hastalarda da DEB istenmesi düşünülmelidir

FA: Fanconi anemisi, AML: Akut myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, DEB: Diepoksibutan.

Tablo 20. Fanconi anemisi tanısında kullanılan laboratuvar tetkikleri

1. Tarama testleri:

a. Kromozom kırık testi: Diepoksibutan (DEB) ve/veya Mitomisin C (MMC) varlığında kültüre edilmiş periferik kan T-lenfositlerinde artmış kromozom kırıklarının gösterilmesi. Tanıda altın standard metoddur. Kromozom frajilitesine kırıklar, yeniden düzenlenmeler, exchange ve endoduplikasyonlar dahildir. Kırıkların ve yeniden düzenlenmelerin tipi ve sayısı önemlidir. Normal bireylerle karşılaştırılarak kontrollü çalışılır. Spontan kırıklar ve DEB/MMC sonrası kırıklar ayrı ayrı raporlanır. FA hastalarında spontan kırıklar ve DEB/MMC ile uyarılmış kırıklarda artış izlenir. DEB/MMC ile uyarılmış kırık ifadesi lenfositlerin %90'ından fazlasında normal kontrole göre 3-10 kat daha fazla kırık olmasını ifade eder. Spontan kırık artmış ancak DEB/MMC ile kırık artışı izlenmiyorsa diğer kromozom instabilite sendromlarından (Nijmegen kırık sendromu, DNA ligaz 4 eksikliği, Bloom sendromu, ataksi telenjiektazi, diskeratosiz konjenita, Seckel sendromu, ağır kombine immün yetmezlik alt tiplerinden *NHEJ1*) şüphelenilmelidir. FA hastalarında %10-20 lenfositlerde mozaisizm görülebilir. Bu da DEB/MMC testinin normal ya da gri zonda sonuçlanmasına neden olabilir. Bu durumlarda mozaisizmden şüphelenilmeli ve kromozom kırık testi cilt biyopsisi ile elde edilecek fibroblastlarda çalışılmalıdır.

b. Hücre siklusu analizi: Akım sitometrik bir analiz yöntemidir. Periferik kan lenfositleri mitojen ile uyarıldığında normal hücreler, hücre siklusunun G1>S>G2>M fazlarından gecikme olmaksızın geçerler. DNA hasarı olan lenfositler ise G2 fazında kalırlar. FA olan hastalarda hücrelerin %40'ından fazlasında G2 fazında arrest izlenir. DEB testi kadar yaygın kullanılmamaktadır.

2. Genetik alt tipin belirlenmesine yönelik testler:

a. Komplementasyon grubu analizi: Hücre bazlı bir metottur. Zaman alıcı bir yöntem olup, günümüzde kullanımı azalmıştır.

b. Mutasyon analizi: Hastalıktan sorumlu toplam 21 gen tanımlanmıştır. Hastalıktan en sık sorumlu genler *FANCA, FANCC ve FANCG*'dir. En sık genlere yönelik ya da klinik fenotipin işaret edebileceği genler açısından tek tek Sanger sekanslama uygulanabilir. Yeni jenerasyon dizileme (NGS) yöntemlerinde hastalıkla ilgili gen panelleri oluşturularak çalışma yapılırken; tüm egzom sekanslama (WES) metodlarında ise bilinen tüm genlerin egzomlarında mutasyon aranmaktadır. Sanger, NGS ve WES analizlerinde büyük delesyon ya da duplikasyonları (del/dup) yakalamak sıklıkla mümkün olamamaktadır. Özellikle *FANCA* geninde büyük delesyon tarzında mutasyonlar daha sık görülmektedir. Bu mutasyonları yakalamak için *FANCA* genine MLPA analizi yapılması uygun olacaktır. Eğer genotip belirlenmek isteniyorsa, önce *FANCA* için MLPA yapılması, bu analiz normal ise Sanger, NGS ya da WES ile devam edilmesi önerilir.

c. FANCD2 mono-ubikitinasyon testi: Kültüre edilmiş periferik kan lenfositlerinde Western blot analizi ile FANCD2 proteininin mono-ubikitinasyonu değerlendirilir. DEB pozitif bir hastada FANCD2 mono-ubikitine edilemiyorsa FA yolağında üst yolak proteinlerin genlerinde bir mutasyon düşünülmelidir. Eğer DEB pozitif hastada FANCD2 mono-ubikitinasyonu normalse alt yolak proteinlerini kodlayan genlerde (*FANCD1, FANCJ, FANCN, FANCO* ya da *FANCP*) mutasyon olabileceği düşünülür.

3. FA için prenatal tanı:

DEB testi hem koriyonik villus hem de amniyosentezden elde edilen örneklerde kullanılabilir.

Tablo 21. Fanconi anemisi tanısı konulmuş hastada tanıda yapılması gereken incelemeler
Hasta için yapılması gereken incelemeler: 1. Antropometrik ölçümler 2. Detaylı fizik inceleme 3. Tam kan sayımı, periferik yayma 4. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, sitogenetik ve FISH (kromozom 1q, 3q, 7 anomalileri için) 5. Biyokimya, tiroid fonksiyon testi (serbest T4 ve TSH, sabah erken saatte alınacak), açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, tokluk insülin, IGF-1, IGFBP3, lipid profili, serum immünoglobulinleri, aşı cevapları a. TSH>3 mIU/L olan hastalardan endokrinoloji konsültasyonu istenmesi b. Hepatit serolojisi, HIV belirteçlerinin istenmesi 6. Abdominal USG (özellikle renal anomaliler başta olmak üzere) 7. Ekokardiografi (kardiyak anomaliler için) 8. İşitme testi 9. Ekstremite anomalisi olan hastalarda ortopedi ya da plastik cerrahi konsültasyonu 10. Beyin MRG, Hipofiz MRG
Aile üyelerinin taranması: 1. Kardeşlerde FA tanısını dışlamak için kromozom kırık testleri istenir, akrabalarda potansiyel riskli bireylerin sorgulanması 2. Aile içinden kök hücre nakli için potansiyel HLA uygun verici taramasının yapılması 3. Ebeveynler ve hasta için genetik danışmanlık sağlanması, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı hakkında bilgi verilmesi
FISH: Floresan *in situ* hibridizasyon, HLA: İnsan lökosit antijeni, FA: Fanconi anemisi, MRG: USG: Ultrasonografi, Manyetik rezonans görüntüleme

FANCONİ ANEMİLİ HASTALARDA İZLEM

Hastanın tam kan sayımları takip edilir. Sitopeninin derecesi Tablo 22'de gösterilen şekilde belirlenmelidir.

Tablo 22. Sitopeninin derecesi (en kötü etkilenen seriye göre karar verilir)			
	Hafif (en az biri)	Orta (en az biri)	Ağır (en az biri)
Hemoglobin düzeyi	10 g/dL ile yaşın alt limiti arasında	<8-10 g/dL	<8 g/dL
Mutlak nötrofil sayısı	1.000-1.500/mm^3	500-1.500/mm^3	<500/mm^3
Trombosit sayısı	50-150.000/mm^3	20-50.000/mm^3	<20.000/mm^3

MDS/lösemi geliştiren hastaların %75'inde klonal anomaliler kromozom 1q kazanım, kromozom 3q kazanım ve kromozom 7 anomalileridir. Alınan kemik iliği örneklerinde G-band kromozom analizi (en az 20 metafaz hücresinde) ve özellikle 1q, 3q, 7. kromozomlar için geliştirilen problarla FISH analizi (100-200 interfaz hücresinde) yapılmalıdır.

İzlem sırasında

*Hastanın tanı anında tam kan sayımı normal ise 6 ayda bir tam kan sayımı ve yılda bir kemik iliği morfolojisi, sitogenetik ve FISH istenir.

*Sitopeniler hafif ise ve kemik iliğinden alınan örneklerde displazi yok ve sitogenetik/FISH'de anormallik yoksa tam kan sayımı her 3 ayda bir yapılıp, 6 ayda bir de kemik iliği incelemeleri yapılmalıdır.

*Eğer orta şiddette sitopeniler ya da kötü risk olmayan sitogenetik anomaliler varsa (+1q, -20, -11q,-5q, -Y) tam kan sayımı 6-8 haftada bir, kemik iliği morfoloji, sitogenetik ve FISH incelemeleri her 3-4 ayda bir yapılır.

*Eğer sitopeniler ağır ise ya da kötü risk sitogenetik anomaliler varsa (-7q, +3q, kompleks anomali, *RUNX1* mutasyonları) hastalar doğrudan transplanta yönlendirilmelidir. Donorü olmayan, ağır sitopenik ancak kötü risk sitogenetik anomalisi olmayan hastalara androjen başlanması önerilir.

*Transfüzyon alan hastalarda 6 ayda bir hepatit ve HIV belirteçlerinin izlemi önerilmektedir.

*Yedi yaşın üzerinde yılda bir baş ve boyun muayenesi yapılır.

*On yaşından sonra düzenli oral kanser taraması (kulak, burun, boğaz ve/veya diş hekimliğinde) yapılır

*Radyasyon içeren tetkiklerden kaçınılır.

*On yaşından sonra hastalar ergenlik açısından izlenir.

*On iki yaşında ergenlik bulguları halen yoksa folikül uyarıcı hormon, luteinleştirici hormon, estradiyol ya da testosteron istenir.

*On üç yaşından itibaren kızlarda eksternal genitallerin malin lezyonlar açısından inspeksiyonu yapılır.

*On altı yaşın üzerinde yılda bir jinekolojik muayene yapılır.

*On altı yaşın üzerinde memenin hasta tarafından muayenesi yapılır.

*Androjen kullanan hastalarda 6 ayda bir karaciğer USG (hepatik adenom ve peliozis hepatis için) planlanır ve aylık karaciğer fonksiyon testleri bakılır.

*Kronik eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan hastalarda demir yüklenmesi açısından izlemi (3 ayda bir serum ferritin, 10 yaşından sonra yılda bir T2*MRG, kardiyak demir birikimi olan hastalarda T2*MRG 6 ayda bir istenmesi) yapılır.

*Yılda bir IGF-1, IGFBP3, kortizol, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, lipid profili bakılır.

*Açlık kan şekeri >110 mg/dl ise ya da tokluk kan şekeri >140 mg/dL ise endokrinoloji konsültasyonu istenmelidir.

*Nakil yapılmayan hastalarda 14 yaşından itibaren 5 yılda bir, nakil yapılan hastalardan ilki nakilden sonraki 1. yılda çekilmek üzere 5 yılda bir DXA ile kemik dansitometresi ölçümü (DXA boy ya da kemik yaşına göre okunmalıdır. Boy kısalığı olanlarda DXA'da daha yüksek oranda yalancı osteopeni raporlanabilir) yapılır.

*Kız ve erkeklerde HPV için aşılama önerilir.

Tedavi

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN): Post-transplant baş boyun skuamöz hücreli karsinom riskini 4,4 kat artırması nedeniyle, FA hastalarında AKHN kararı alırken endikasyonlar mutlaka dikkate alınmalıdır.

Orta şiddette sitopenisi gelişen ve kemik iliğinde displazisi olmayan, sitogenetik anormalliği olmayan ya da iyi risk sitogenetik anomalisi olan (+1q,-20q,-11q) hastalarda tam uyumlu kardeş varsa nakil yapılmalıdır. Tam uyumlu kardeş donör yok ancak 10/10 uyumlu akraba dışı verici varsa orta şiddette sitopeni progresyon gösterir göstermez nakil kararı alınmalıdır. Bu hastalarda 10/10 uyumlu akraba dışı verici de yoksa androjen ve destek tedaviler başlanabilir.

Ağır sitopenisi olan ya da displazisi olan (blast <%10) ya da kötü risk sitogenetik anomalisi (+3q, -7q, kompleks anomaliler, RUNX1 mutasyonu) olan hastalarda tam uyumlu kardeş ya da akraba donörden nakil yapılması, tam uyumlu donör yoksa haploidentik ya da kordon kanı nakli yapılması önerilir.

MDS, (blast >%10 olanlarda) ya da AML geliştiren hastalarda kemoterapi arkasından da AKHN kararı alınmalıdır.

BRCA2/FANCD1 genotipindeki, hastalarda yakın izlem ve verici bulunur bulunmaz preemptif AKHN tercih edilmelidir.

Aile içi vericilerde mutlaka FA dışlanmalıdır.

Androjenler: Orta şiddette sitopenisi gelişen ve kemik iliğinde displazisi olmayan, sitogenetik anormalliği olmayan ya da iyi risk sitogenetik anomalisi olan (+1q,-20q,-11q) hastalarda tam uyumlu kardeş ya da tam uyumlu akraba dışı verici olmaması durumunda makul bir seçenek olarak kullanılır. Daha önceki çalışmalarda androjenlerin nakil sonrası kronik GvHH riskini artırdığına dair veriler olsa da böyle bir etkisinin olmadığına ilişkin yakın dönem de yayınlar da mevcuttur. Bu amaçla kullanılabilecek androjenler oksimetalon, oksandrolon ve

danazoldür. Danazolün yan etkileri daha az olmakla beraber, literatür verisi daha azdır.

Oksimetolon (50 mg'lik tablet) 2-5 mg/kg/gün dozunda başlanıp etkili olan en düşük doza düşülür. İlaç dozu hesaplanırken doz en yakın ¼ tablete yuvarlanır. Hasta başlangıçtaki doza hemoglobin düzeyinde stabilizasyon veya artış şeklinde yanıt verirse 3 aydan sonra günlük doz ½ tabletlik azaltmalarla azaltılmaya başlanabilir. Daha sonra da 2-4 ayda bir androjen dozu kademeli azaltılabilir. Androjen başlandıktan sonra eğer başka bir sitopeni nedeni (enfeksiyon gibi) yokken 3-4 ay sonra 5 mg/kg/gün dozuna çıkılmasına rağmen yanıt yoksa oksimetolon kesilmelidir, çok nadir olarak hasta 6. ayda veya daha sonra da yanıt verebilir. Androjene yanıt hemoglobinde trombositlere göre daha erken görülür. Aile ve büyük çocuklar, maskülinizasyon gibi androjen yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir. Gerekirse agresif topikal akne tedavisi yapılabilir. Androjen tedavisi kız hastalara da verilebilir. Hastaların yaklaşık %50'si androjenlere yanıt verir.

Transfüzyonlar: Eritrosit ve trombosit süspansiyonu transfüzyonlarından mümkün olduğunca kaçınılır. Androjen tedavisine yanıtsız hastalarda uygulanır. Kan ürünleri ışınlanarak ve lökositi azaltılarak, mümkünse tek bir vericiden elde edilerek verilir. Akrabalar kan vericisi olmamalıdır. Kronik transfüzyon alan hastalar, demir yüklenmesi ve şelasyon tedavisi başlanması açısından düzenli olarak kontrol edilmelidir.

4. DİSKERATOZİS KONJENİTA

1. Diskeratozis konjenita (DK) aşağıdaki ektodermal displazi triadı ile karakterizedir:

a. Üst gövde ve boyunda anormal deri pigmentasyonu

b. Tırnaklarda displazi

c. Oral müköz membranlarda lökoplaki

2. Tanı için ortanca yaş 15 olup mukokutanöz bulguların gelişim yaşı ortanca 6-8'dir. İlk önce tırnak değişiklikleri gelişir, ancak hematolojik

bozukluklar mukokutanöz değişikliklerden önce ortaya çıkabilir. Sitopeni gelişimi için ortanca yaş 10 yaştır. Kırk yaşında hastaların yaklaşık %50'sinde ağır aplastik anemi gelişirken, %90'nın üzerinde hastada en azından tek bir seride sitopeni vardır. Anemisi olan hastanın MCV ve fetal hemoglobini yüksektir.

3. Kanser yatkınlığı - özellikle hematolojik (lösemi, miyelodisplazi) ve epitelyal kanserlere yatkınlık mevcuttur. Bunlar normal popülasyondan daha erken yaşta ortaya çıkarlar. Kanser gelişim oranı %9'dur.

4. DK'de görülebilen ek fiziksel bulgular ve sorunlar: Gözyaşı kanalı tıkanıklığına bağlı epifora, blefarit, gelişme geriliği, akciğer hastalığı (fibrozis), boy kısalığı, özefagiyel ağlar, karaciğer fibrozisi, diş çürüğü, diş kaybı, saçlarda erken beyazlama ve dökülme, göz, iskelet, deri, genitoüriner, gastrointestinal, nörolojik anomaliler ve immün yetmezlik.

5. Kemik iliği yetmezliği yatkınlığı: Yetmezlik insidansı %86'dır, en sık ölüm nedenidir.

6. Tanıda hastaların solunum fonksiyonları değerlendirilir ve düzenli takibi yapılır.

7. İzlemde karaciğer fibrozisi gelişimi açısından karaciğer fonksiyon testleri takip edilir.

8. Nörolojik: DK ağır formlu hastalar Hoyeraal-Hreidarsson (HH) sendromu olarak bilinir; semptomatik serebellar hipoplazi, mikrosefali, ve gelişim geriliği ile birliktedir. Revesz sendromu (RS) SSS kalsifikasyonu, genellikle serebellar hipoplazi ve eksüdatif retinopati ile birliktedir.

Hangi hastalarda DK'den şüphelenilmelidir?

1. DK triadını oluşturan bileşenlerden en az ikisi bulunan hastalarda

2. Ya da triaddan bir bileşen olup, epifora, blefarit, kirpik problemleri, erken saç beyazlaşması, alopesi, periodontal hastalık, boy kısalığı, mikrosefali, hipogonadizm, ösofageal stenoz, üretral stenoz, karaciğer hastalığı, osteoporoz, kalça ya da omuzda avasküler nekroz bulgularından iki ya da daha fazlası bulunan hastalarda

3. Progresif kemik iliği yetmezliği olan hastalarda

4. Açıklanamayan/ailesel pulmoner fibrozisi olan hastalarda

5. 50 yaşından genç bireylerde baş boyun skuamöz hücreli karsinoma ya da anogenial adenokarsinoma geliştiğinde

*DK bulgularının farklı yaşlarda gelişebildiği akılda tutulmalıdır.

Tanı Kriterleri

*DK tanısı klasik tanısal triadı oluşturan a. displazilerin en az ikisinin, b. mutasyonu bilinen veya çok kısa telomeri olan hastalarda ilişkili anomalilerden herhangi birisinin varlığını gerektirir.

*DK tanısı kesin olan bireyin bulunduğu ailenin bir üyesinde kısa telomer varlığı tanı için yeterlidir.

Telomer uzunluğu ölçümü, lökositlerde otomatize çok renkli akım sitometri-FISH metodu ile (6 hücre paneli) yapılır. Yaşa göre olması gereken telomer uzunluğunun %1'inden daha kısa telomer uzunlukları %97 sensitivite ve %92 spesifisite ile DK tanısı koydurur.

Genetik

DK hastalarında, konvansiyonel karyotiplemede spontan kromozom kırıkları sağlıklı populasyona göre artmış olmakla birlikte DEB negatiftir.

Kesin tanı için genetik analiz yapılabilir. Hastalıktan sorumlu olduğu bildirilen genler DKC1 (en sık, X'e bağlı), TINF2 (otozomal dominant), TERC, TERT, CTC1, RTEL1, ACD, NHP2, NOP10, PARN, WRAP53'tür. Seri olarak her bir genin analizi ya da multigen panelleri ile genotip tayini yapılabilir.

Tedavi

Destek tedavi: Kan ürünleri (ışınlı ve lökosit filtreli), antibiyotik ve antifibrinolitik ajanlar edinsel aplastik anemidekine benzer şekilde verilir.

AKHN: HLA uyumlu akraba vericisi veya kabul edilebilir alternatif vericisi olan ve DK ilişkili kontrendikasyonları (ağır pulmoner tutulum gibi) olmayan hastalarda uygulanmaktadır.

Diğer tedavi yaklaşımları: Kök hücre nakli yapılamayan hastalarda androjen, G-CSF ve eritropoetin tedavisi uygulanabilir, ancak yanıtlar uzun süreli değildir. İmmünosupresif tedavi etkisizdir. Androjen ve G-CSF'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (splenik rüptür raporlanmıştır).

Takip

Hastalar dermatoloji, oftalmoloji (lakrimal kanal stenozu, eksüdatif retinopati), diş, KBB (lökoplaki, baş boyun skuamöz hücreli tümörleri), gastroenteroloji (karaciğer hastalıkları), üroloji (üreteral stenoz), kadın doğum (>16 yaştan itibaren) bölümlerinde de multidisipliner olarak izlenmelidir. Ayrıca kemik mineral dansitometresi, bazal ve yıllık solunum fonksiyon testleri (8 yaşından itibaren), pulmoner AV malformasyonlar için "bubble"ekokardiografi istenmesi önerilir. Pulmoner yakınmaları olan ya da solunum fonksiyon testlerinde problem saptanan hastalar göğüs hastalıkları bölümüne konsülte edilmelidir.

Aileye genetik danışmanlık verilmelidir. Ailede asemptomatik bireylerin telomer ölçümü ile taranması düşünülmelidir.

Sigaradan uzak durma, sağlıklı yaşam tarzının önemi vurgulanmalıdır.

5. DIAMOND-BLACKFAN ANEMİSİ

Diamond-Blackfan anemisi (DBA), hayatın ilk yılında sıklıkla tanı alan ve hastalığa konjenital malformasyonlar ya da büyüme geriliğinin eşlik edebildiği normokrom makrositer anemi ile karakterize nadir bir anemi tipidir. Hayatın ilk bir yılında ağır anemi ve retikülositopeni ile başvuran bebeklerde DBA'dan şüphelenilmelidir.

DBA sıklıkla otozomal dominant kalıtılan bir hastalık olmakla beraber, yakın zamanda tariflenen *GATA-1* ve *TSR2* gen mutasyonları X'e bağlı kalıtım paterni ile de hastalığa neden olabilmektedir. Hastaların

%40'ında otozomal dominant kalıtım paterni varken, kalan hastaların çoğunda de novo bir patojenik varyant bulunmaktadır.

Konjenital saf eritroid hipoplazisi diye de adlandırılan DBA dışında edinsel saf eritroid aplazisi yapan nedenler de bulunmaktadır. Tablo 23'te saf eritroid aplazisi yapan nedenler ve sınıflaması özetlenmiştir.

Tablo 23. Saf eritroid aplazisi sınıflaması ve nedenleri
Kalıtsal Diamond-Blackfan anemisi ADA2 eksikliği
Edinsel 1. Primer Primer otoimmün saf eritroid aplazi Primer myelodisplastik saf eritroid aplazi 2. Sekonder • Otoimmün/kollajen doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozis, romatoid artirit, enflamatuvar barsak hastalığı) • Diğer immünolojik mekanizmalar (ABO uygunluğu olmayan kök hücre nakilleri, piyoderma gangrenozum) • Lenfoproliferatif hastalıklar (kronik lenfositik lösemi, LGL lösemi, Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom, Castleman hastalığı) • Diğer hematolojik maligniteler (kronik myeloid lösemi, kronik myelomonositer lösemi, miyelofibrozis, esansiyel trombositemi, akut lenfositer lösemi) • Solid tümörler (timoma, gastrik kanser, meme kanseri, bilier kanser, akciğer kanseri, tiroid kanseri, renal kanserler) • Viral enfeksiyonlar (parvovirüs B19, HIV, T-hücre lösemi-lenfoma virüsü, EBV, viral hepatitler, CMV) • Bakterial enfeksiyonlar (grup C streptokoklar, tüberküloz, bakterial sepsis) • İlaçlar ve toksinler (rekombinan insan eritropoetin kullanımı, alemtuzumab, azatiopurin, karbamazepin, dapson, difenilhidantoin, fenoprofen, fludarabin, interferon alfa, izoniazid, lamivudin, linezolid, mikofenolat mofetil, ribavirin, takrolimus, TMP/SMX, valproik asit, zidovudin) • Gebelik • Riboflavin eksikliği
LGL: Büyük granüler lenfositler, TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol

DBA'da Tanı

Klasik DBA tanısının konulması aşağıdaki tanısal kriterlerin tamamının sağlanması durumunda mümkün olmaktadır.

- Yaş <1 yıl,
- Başka bir sitopeni olmaksızın makrositer anemi,
- Retikülositopeni,
- Normoselüler kemik iliğinde eritroid öncüllerin bulunmaması

Bu kriterlerin tamamını sağlamayan hastalarda ise destekleyici kriterlerin varlığında olası DBA tanısı konulabilir. Destekleyici kriterler majör ve minör kriterler olarak ikiye ayrılabilir:

Majör destekleyici kriterler

Pozitif aile öyküsü,

Minör destekleyici kriterler

Yüksek eritrosit adenozin deaminaz (eADA) aktivitesi, DBA ile asosiye olan konjenital anomalilerin varlığı,

Yüksek HbF

Diğer kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromlarından birinin bulunmadığının gösterilmesi.

Buna göre hastalarda olası DBA tanısı şu durumlarda konulabilir:

- Üç tanısal kriter ve pozitif aile öyküsü,
- İki tanısal kriter ve üç minör destekleyici kriter,
- Pozitif aile öyküsü ve üç minör kriter.

Bunlara ek olarak yeterli klinik tanısal ya da destekleyici kriter sağlamayan ancak DBA genlerinde mutasyon saptanarak tanının doğrulanmış olduğu olgularda klasik olmayan DBA tanısı konulabilmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Konjenital malformasyonlar (Hastaların %30-50'sinde)

Kraniofasial (%50): Mikrosefali, hipertelorizm, epikantus, pitoz, mikroti, düşük kulak, burun kökü basıklığı, yarık damak/dudak, yüksek damak, mikrognati, düşük ön saç çizgisi

Göz: Konjenital glokom, konjenital katarakt, strabismus,

Boyun: Yelelenme, kısa boyun, Klippel-Feil anomalisi, Sprengel deformitesi,

Üst ekstremite anomalileri (%38): Radial arter yokluğu; tenar eminansta düzleşme, trifalangeal, bifid, hipoplastik başparmak, başparmak yokluğu,

Genitoüriner (%19): Böbrek yokluğu, atnalı böbrek, hipospadias,

Kardiak (%15): Ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, aort koarktasyonu,

Büyüme: Düşük doğum ağırlığı hastaların %25'inde öyküde bulunmaktadır. Büyüme geriliği DBA'lı hastaların %30'unda saptanmaktadır. Büyüme geriliğinin gelişmesinde hastaların kullandığı steroid tedavisinin de etkisi olmaktadır. Hastalıkta renal ve kardiyak anomaliler bulunabildiğinden, tanıda ultrasonografi ve ekokardiografi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Artmış Malignite Riski (hastaların %3'ünde)

DBA kanser predispozan bir hastalıktır. Hastalarda izlem sırasında gelişebilecek maligniteler arasında MDS, AML, kolon kanseri, kadınlarda genital kanserler ve osteosarkom sayılabilir. DBA'lı hastalarda solid tümör riski sıklıkla 30'lu yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve sağlıklı topluma göre artmış risk olmakla beraber, Fanconi anemili ya da DK'li hastalardan daha az sıklıktadır.

Ayırıcı Tanı:

1. Parvovirüs B19 enfeksiyonu

2. Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi
3. ADA2 Eksikliği

DBA bir ribozomopati olup multigenik bir hastalıktır. En sık sorumlu genotip *RPS19* gen mutasyonlarıdır. Bundan sonra en sık delesyonel mutasyonlar DBA'ya neden olmaktadır. Toplam 20 ribozomal genin DBA kliniğine neden olduğu gösterilmiştir. Bunların dışında ribozomal gen olmamakla beraber DBA kliniğine neden olan genler de bulunmaktadır (*GATA1, TSR2, EPO, CECR1*). Bu ribozom dışı genlerden *CECR1* mutasyonları otozomal resesif kalıtılmakta ve eksikliğinde ADA2 eksikliğine neden olmaktadır. Ülkemizde DBA fenotipine yol açan en sık 2. neden otozomal resesif kalıtım paterni nedeniyle *CECR1* biallelik mutasyonlarıdır.

Tedavi

DBA'da tedavinin üç temeli vardır: Kortikosteroidler, eritrosit transfüzyonu ve hematopoetik kök hücre nakli.

Kortikosteroid tedavisi:

1. Kortikosteroid tedavisine başlanmasının 12. aya kadar geciktirilmesi önerilmektedir. Bu sayede bebeklerin kortikosteroid yan etkilerinden korunması ve aşı cevapları açısından kritik olan bu dönemde kortikosteroid verilmeyerek aşılara bağışıklığın sağlanması hedeflenmektedir. Steroid tedavisine başlanmadan önce MMR ve suçiçeği aşıları yapılmış olmalıdır.
2. Bir yaşından sonra önerilen prednizolon ya da prednizon başlama dozu 2 mg/kg/gündür ve oral yoldan günde bir kez ve sabah saatinde uygulanır.
3. İlk 4 haftada haftalık tam kan sayımı ve retikülosit istenerek hasta izlenir. Retikülosit cevabı 8-14 günde gelişir.
4. Cevap verenlerde en geç 4. haftada doz 1,5 mg/kg'ye inilip; haftada bir 0,5 mg/kg azaltılır.
5. Minimum efektif doza kadar steroid dozu azaltılır.

6. Yeterli cevap: Kan transfüzyonu almayan hastada Hb >9 g/dL olması olarak tanımlanır.
7. Eğer hastada steroid dozu 0,3 mg/kg/günün altına inilemiyorsa zayıf cevap kabul edilir. Bu hastaların yeniden transfüzyon programına alınması düşünülmelidir.
8. Hastaların %20'sinde steroid yanıtı olmaz. Bu hastalar transfüzyon programında izlenir.
9. Steroid ve ES aynı hastada eş zamanlı önerilmez.
10. Steroid tedavisine 4 hafta içinde cevap alınamayan hastalarda tedavi azaltılarak kesilmelidir.
11. Olgular büyüme çizelgeleri ile büyüme yönünden yakın takip edilmeli ve büyümede sapma olması durumunda tedavi değişikliği açısından değerlendirilmelidir.

Eritrosit transfüzyonu: Steroid başlanana kadar ilk 12 ayda ve steroid başlandıktan sonra cevapsız hastalarda eritrosit transfüzyon programı uygulanmalıdır. Bu hastalarda hedef hemoglobin değeri 9 g/dL'nin üzerinde olmalıdır. Transfüzyon programına alınan DBA'lı hastalarda demir yüklenmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Eritroid öncülleri olmayan bu hastalarda bir demir döngüsü olmadığından, üzerine bir de transfüzyonel demir yüklenmesi eklendiğinde, talasemi majörlü hastalardan çok daha erken ve çok daha şiddetli demir yüklenmesi gözlenmektedir. Bu nedenle demir monitorizasyonunun daha erken başlanılması önerilmektedir.

AKHN endikasyonları:

- Steroid bağımlı DBA (> 0,3 mg/kg dozlara cevap veren hastalar)
- Steroid direnci olan olgular (2 steroid denemesi sonrasında transfüzyona bağımlılıktan kurtulamamak)
- MDS/AML geliştiren hastalar
- Diğer sitopenilerin eşlik ettiği hastalar
- Transfüzyona bağımlı olan hastada alloimmünizasyon ya da şelatör toksisitesi

AKHN <10 yaşta yapılması önerilir. Daha sonraki yaşlarda nakil başarısı demir yüklenmesi nedeniyle daha düşük olmaktadır. Tercihen de AKHN 2-5 yaşlar arasında olursa nakil başarısı daha da artmaktadır. Tüm endikasyonlarda varsa tam uyumlu kardeş yoksa tam uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılabilir.

Diğer tedaviler: Nadir olgu raporları şeklinde interlökin-3, androjen ya da metoklopramide cevap veren hastalar bildirilmektedir. Öte yandan L-Lösin tedavisinin mRNA translasyonunu artırarak yarar gösterebildiğine dair sınırlı kanıt vardır.

Hastaların izleminde lösemi/MDS takibi amaçlı rutin kemik iliği incelemeleri önerilmez.

Hastaların %20 kadarında 20'li yaşlarda spontan düzelme görülebilmektedir ve çoğu olguda remisyon stabildir. Remisyona giren hastaların ve sessiz DBA taşıyıcılarının (inkomplet penetrans) solid tümör riskleri nedeniyle 30'lu yaşlardan itibaren yakın izlenmesi önerilir.

6- KONJENİTAL AMEGAKARYOSİTİK TROMBOSİTOPENİ

Konjenital amegakaryositik trombositopeni (KAMT) genellikle yenidoğan döneminde izole trombositopeni ile kendini gösteren, otozomal resesif geçişli kemik iliği yetmezliklerindendir. Trombopoietin reseptörü olan *c-MPL* gen (trombopoietin reseptör) mutasyonlarına bağlı olarak, trombopoietin reseptörlerinin ekspresyon kaybı veya işlev bozukluğu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Lösemi geliştirme riskleri vardır.

Laboratuvar ve Tanı:

1. Doğumdan itibaren trombositopeni vardır.

2. Trombosit büyüklükleri normaldir.

3. Kemik iliği biyopsisinde selülerite normal, megakaryositler çok azalmış veya yoktur.

4. KAMT düşünülen hastalardan radyoulnar grafi istenmelidir. Radyoulnar sinozstozu olan hastalarda *MECOM* ve *HOXA11* genlerinde mutasyon taranması gerekir.

5. Tip I KAMT: Hastalar ağır trombositopeniktir ve 2 yaşına gelmeden hastalık pansitopeniye ilerler.

Tip II KAMT: İzole trombositopenik hastalarda, trombositopeni sıklıkla 1 yaşına kadar, en geç 6 yaşına kadar 50.000/mm^3'ün üzerine yükselir.

Tedavi Önerileri

1. Trombosit transfüzyonları

2. Hematopoetik kök hücre nakli bugün için tek küratif tedavi seçeneğidir. c-MPL mutasyonu heterozigot taşıyıcı vericilerden nakil yapılabilir.

7- TROMBOSİTOPENİ-RADİUS YOKLUĞU SENDROMU (TAR SENDROMU)

Etiyoloji ve kalıtım paterni net değildir ancak hastaların tamamında kromozom 1q21.1'de delesyonları vardır. Trombositopeninin zaman içinde spontan düzelmesi hastalığın fetal megakaryopoez ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik özellikler

1. Tüm olgularda bilateral radius aplazisi tanısal kriterdir. FA'dan ayıran fizik muayene özelliği başparmaklarının olmasıdır. En ağır formunda fokomeli görülebilir. Ulna, humerus ve alt ekstremitelerde iskelet anomalileri (patella ve/veya kalça dislokasyonu, tibiofibular eklem yokluğu, alt ekstremitede fokomeli) eşlik edebilir.

2. İskelet dışı anomaliler olabilir: Kardiyak defektler (hastaların %15-30'unda; ASD, VSD; PDA; Fallot tetrolojisi), renal malformasyonlar, fasiyal dismorfizm, makrosefali, boy kısalığı, kapiller hemanjiyom.

3. İnek sütü allerjisi sık eşlik eder.

4. Hastaların %10'unda bilişsel gerilik olabilir. Bu durum sıklıkla geçirilen intrakraniyal kanama öyküsü ile ilişkilidir.

5. Akut lösemi riskinin arttığına dair veriler vardır.

Laboratuvar:

1. Doğumdan itibaren ağır trombositopeni vardır.

2. Trombosit büyüklükleri normaldir.

3. Anemi (kanamaya bağlı) ve lökositoz (lökomoid reaksiyon tarzında) görülebilir.

4. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde sellülerite normaldir, megakaryositler çok azalmıştır veya yoktur.

5. Trombosit sayısı zaman içinde düzelir ve genellikle 1 yaşından sonra trombositopeni kaybolur.

Tedavi önerileri

1. Trombosit transfüzyonları,

2. Plastik cerrahi/Ortopedi, kardiyoloji ve fizik tedavi konsültasyonları,

3. Nadiren kemik iliği transplantasyonu düşünülebilir.

8- AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİ

Ağır Konjenital Nötropeni ve Kostmann Hastalığı (Tablo 24)

Ağır konjenital nötropeni farklı kalıtım özellikleri gösteren bir grup hastalığı kapsar. Görülme insidansı milyonda 3-8,5'tir. Kostmann hastalığı otozomal resesif kalıtılırken, diğer ağır konjenital nötropeni tipleri otozomal dominant veya sporadik kalıtım özelliği gösterir. Diğer ağır konjenital nötropenilerin ~%60'ında nötrofil elastaz geninde (ELANE) çeşitli mutasyonlar vardır. Kostman sendromunda *HAX1* geninde homozigot mutasyon vardır. Ağır konjenital nötropenilerde ELANE mutasyonun nötrofil öncül hücrelerinde erken apopitozise yol açtığı ve miyelopoezi baskıladığı düşünülmektedir. HAX1 apopitoz inhibitörüdür, G-CSF diğer apopitotik yolları aktive ederek eksikliği düzeltebilir.

Ekstra hematopoetik anomalilerle giden mutasyonlar: Ağır konjenital nötropeni nadir mutasyonlarla beraber olabilir, ağır nötropeni ile non-hematopoetik organ yetmezlikleri beraber görülebilir. Kalp (G6PC3, TAZ), ürogenital sistem (G6PC3), kemik (SBDS), ekzokrin pankreas (SBDS), deri (LAMTOR2, RAB27A) ve karaciğer (glikojen depo hastalıkları; SLC37A) örnek organlar arasında verilebilir. Bu mutasyonlar hematopoetik kök hücre ve myeloid hücrelerin değişik fonksiyonlarını etkileyebilir.

Multigenik mutasyonlar: Bazı ağır konjenital nötropenili hastalar birden fazla nötropeni ile ilişkili kalıtsal mutasyona maruz kalmış olabilir. G6PC3 ve ELANE veya HAX1 ve ELANE mutasyon kombinasyonları bildirilmiştir. Sonuncu kombinasyonda her bir mutasyonun etkisini ikisi de ağır nötropeni yaptığı için ayırt etmek zordur. G6PC3'ün ELANE veya HAX1 ile kombinasyonunda, hastalar her iki kalıtsal mutasyonun özelliklerini taşır. Tüm bilinen nötropeniye yol açan mutasyonların next generation sekans bazlı değerlendirilmesiyle daha çok sayıda digenik, hatta multigenik mutasyonlara sahip olgular tespit edilebilir.

ELANE mutasyonu hem ağır konjenital nötropeni hem de siklik nötropeni yapabildiğinden genetik incelemede ilk ELANE mutasyonu taranmalıdır. Pozitif olduğu durumda ardışık tam kan sayımı incelemeleri yaparak kolayca ayırıcı tanı yapmak mümkündür.

Laboratuvar:

1. Altı aylık izlem sürecinde mutlak nötrofil sayısı en az 3 kez <0,5x10^9/L bulunan olgular ile mutlak nötrofil sayısı <1,0x10^9/L olan ancak ciddi enfeksiyonları tanımlanan ağır kronik nötropeniler içinde değerlendirilmelidir.

2. Ağır kronik nötropeninin gidişinin belirlenmesi ve siklik nötropeninin dışlanması amacıyla hastalara ardışık 6 hafta süreyle haftada 3 kez yapılacak hemogram ve periferik yayma ile lökosit ve mutlak nötrofil sayısı değerlendirilmelidir (pratikte küçük çocuklarda haftada 2 kez yapılmaktadır). Düzenli olarak 21 günlük periyodlarla MNS <0,2x10^9/L saptanan hastalar siklik nötropeni olarak değerlendirilmelidir

(G-CSF tedavisi sonrasında 14 günlük periyodlarla görülür). Mutlak nötroil sayısında düzenli olmayan periodlarla değişiklikler gösteren hastaların ayırıcı tanısında Şekil 3'ten faydalanılmalıdır.

3. Kronik gidiş gösteren hastalarda antinötrofil antikor testi ilk yapılması gereken testtir. Bu test ile en önce otoimmün nötropeniler dışlanmalı ve pozitif sonuç alınan hastalarda daha ileri incelemede bulunulmamalıdır.

4. Antinötrofil antikor testi negatif bulunan hastalar ile G-CSF tedavisi başlanması planlanan hastalara mutlaka kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Kemik iliği aspirasyonunda promiyelosit aşamasında duraklaması olup olmaması dikkate alınmalıdır.

5. Kan sayımı: Normal lökosit sayısı ile beraber mutlak nötrofil sayısı $<0,2x10^9/L$ olup eşlik eden hafif anemi, trombositoz, kompansatuvar eozinofili ve belirgin monositoz olabilir.

6. Kemik iliği aspirasyonu: Promiyelosit veya miyelosit aşamasında miyelopoezde duraklama gözlenir, olgun nötrofiller belirgin olarak azdır. Monosit, eozinofil, makrofaj ve plazma hücrelerinde artış vardır.

7. Diğer bazı immün yetmezliklerin dışlanması için kantitatif immünoglobulin düzeylerine bakılmalıdır.

Sitogenetik Değerlendirme:

Genellikle başlangıçta normal olan kemik iliği sitogenetik incelemesi klonal bozukluk, özellikle monozomi 7 gelişimi açısından değerlendirilmelidir. Ağır kronik nötropenili hastalarda MDS veya AML gelişim sıklığı %12 olarak bildirildiğinden bu hastalarda düzenli olarak yılda bir kez ve G-CSF tedavisi başlanmadan önce kemik iliği aspirasyon ve sitogenetik değerlendirme yapılması önerilir.

Klinik bulgular:

Yaşamın ilk 1 yılında omfalit, otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, deri apseleri ve karaciğer apseleri sık görülen enfeksiyonlardandır. Splenomegali saptanabilir.

Fizik bakıda anormal bulunan ve herhangi bir genetik sendromla ilişkilendirilebilecek özellikler dikkate alınmalıdır. Ancak genetik sendromları düşündüren bulguların tamamının doğum anında bulunamayabileceği de akılda tutulmalıdır.

Ayırıcı tanı yaklaşımı:

- Ayırıcı tanıda ailede benzer hastalık öyküsü, geçirilmiş ve geçirilmekte olan enfeksiyonlar, toksik ajanlara maruz kalım, ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır.

- Kemik iliği aspirasyonunda promiyelosit aşamasında matürasyon duraklaması olup olmaması dikkate alınmalıdır. Matürasyon duraklaması olan ve ısrarlı nötropenisi bulunan hastalar ELANE, HAX1 mutasyonları ile değerlendirilmelidir.

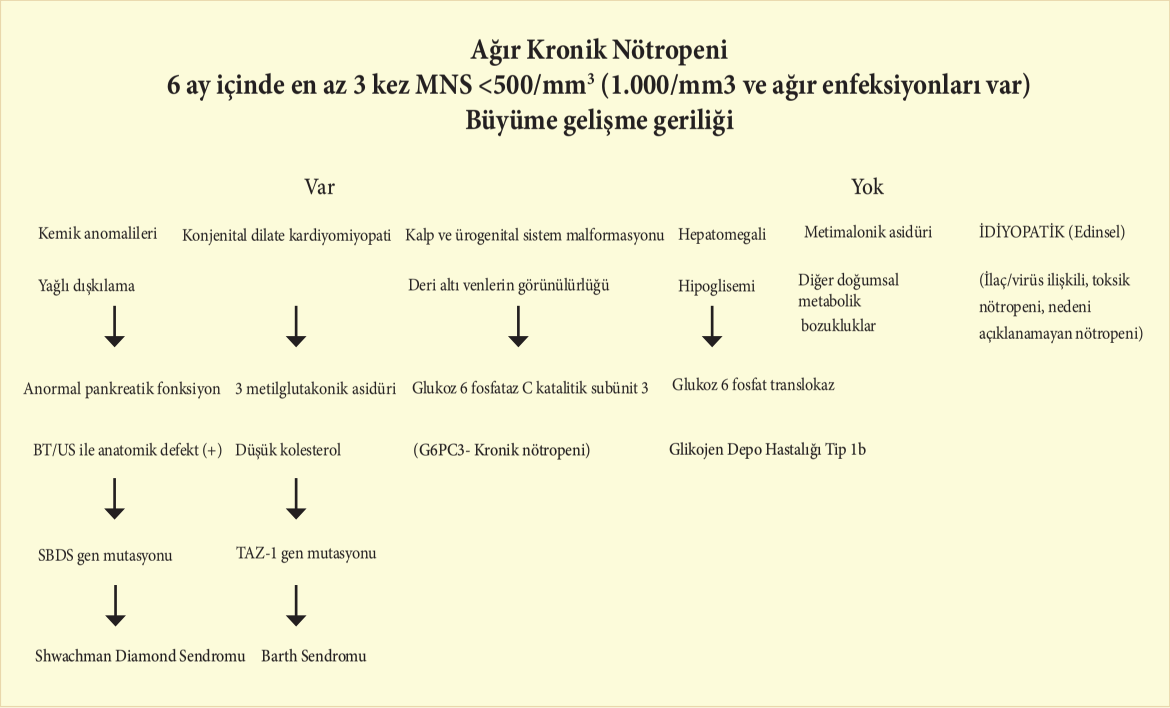
Tedavi:

1. Tedavide ağır nötropeninin düzeltilmesi esastır. Bu amaçla G-CSF uygulaması yapılır. Doz 5 µg/kg/gün olarak haftada 5-7 gün olarak ayarlanır. Mutlak nötrofil sayısının 1,0-1,5x10^9/L arası olması amaçlanır. Yanıt tedavi başlanmasını takiben genellikle 7-10 gün içinde alınır. Ağır kronik nötropenili hastaların >%95'i G-CSF tedavisine yanıt verir. Haftada bir mutlak nötrofil sayısı değerlendirilerek en düşük etkin dozu bulmak üzere G-CSF dozu ayarlanır.

2. G-CSF reseptör mutasyonlarının düzenli olarak izlenemediği durumlarda doku tipi tam uyumlu kardeş donör varlığında kök hücre nakli ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmelidir.

3. Tam uyumlu akraba donörü bulunmayan hastalar için kök hücre nakil endikasyonları:

- >8 µg/kg/gün G-CSF gereksinimi
- G-CSF tedavisine yanıtsızlık
- G-CSF reseptör mutasyonunun saptanması (GSFR3 mutasyonu)
- MDS/AML gelişimi



Şekil 3. Diğer ağır kronik nötropeni nedenlerinde ayırıcı tanı yaklaşım

Tablo 24. Konjenital nötropenilerde klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı

	Ağır konjenital nötropeni Kostmann hastalığı	Ailesel selim nötropeni	Kronik selim nötropeni
Kalıtım	Otozomal resesif (Kostmann) Otozomal dominant (Ağır konjenital nötropeni)	Otozomal dominant	Herediter değil
Klinik bulgular	Ağır, yaşamsal tehdit oluşturan bulgular yaşamın ilk aylarından itibaren görülür Deri enfeksiyonları Aftöz stomatit Sepsis Menenjit, peritonit Akciğer apsesi Lenfadenomegali Splenomegali (%20)	Değişkenlik gösterir Çok hafif klinik bulgulardan ciddi enfeksiyonlara değişir	Genellikle çok ağır olmayan enfeksiyonlar görülür Paronişya Gingivit İmpetigo
Hematolojik bulgular	Anemi Nötropeni <0,2x10⁹/L Monositoz Eozinofili Lösemi riski	Nötropeni genellikle <0,3x10⁹/L Monositoz	Olgun polimorf nüveli lökositler yoktur Monositoz
Kemik iliği	Promiyelositlerde artış Metamiyelositler, bantlar, polimorf nükleer hücreler yok Monositler, eozinofiller ve plazma hücreleri artmış	Metamiyelositler, bant ve polimorf nüveli lökositlerde azalma Matürasyon duraklaması	Polimorf nüveli lökositler yoktur Band aşamasına gelinceye dek normal myeloid hücreler Lenfositler artar
Tedavi	Enfeksiyon dönemlerinde antibiyotikler Destek tedavi G-CSF Ki transplantasyonu	Genellikle tedavi önerilmez Bazen G-CSF gerekli olabilir	Antibiyotikler Gerekirse G-CSF

G-CSF: Granülosit-koloni uyarıcı faktör

9- SHWACHMAN-DİAMOND SENDROMU

Shwachman-Diamond sendromu (SDS), ekzokrin pankreas yetmezliği, kemik iliği disfonksiyonu ve iskelet anomalileri ile giden nadir, resesif kalıtım gösteren multisistem bir hastalıktır. Sıklığı 75.000 canlı doğumda 1'dir. Hastaların ~%80'inde SBDS'de biallelik mutasyon saptanır. Hastaların çoğunluğunda nötropeni izlenir. Nötropeni hastaların 2/3'ünde aralıklı, 1/3'ünde kroniktir. %46'sında ağır nötropeni, %50 hastada düşük retikülosit sayısı ve hafif makrositoz ile birlikte anemi izlenir. %50 hastada, bazen eş zamanlı nötropeni gözlenmeden, trombositopeni saptanır. %10-44 oranında pansitopeni mevcuttur. Kemik iliği genelde hipoplaziktir, normal veya hiperselüler de olabilir. Hafif displastik değişiklikler sıklıkla görülür ama belirgin miyelodisplazi beklenmez, görüldüğünde maligniteye transformasyon (MDS/AML) gösterir. Malign klon genellikle 7. kromozomu ilgilendiren kompleks sitogenetik anomaliler ile beraberdir.

SDS kistik fibrozisten sonra konjenital ekzokrin pankreas yetmezliğinin en sık nedenidir. Nedeni bilinmeyen şekilde pankreatik yetmezlik yaşla birlikte düzelir ve çoğu hastada 4 yaş civarında artık pankreatik enzim replasmanına gerek kalmaz.

Çoğu hastada göğüs kafesi anomalileri, metafizel dizostoz, ve osteopeni gibi iskelet anomalileri gözlenir. Büyüme gelişme geriliği, dental anomaliler, nörokognitif bozukluklar vardır. Shwachman Diamond sendromu klinik tanı kriterleri Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tedavi

Pankreatik enzim yetersizliği için pankreatik enzim replasmanı ve yağda eriyen vitaminler verilir. Yaşla beraber spontan remisyon olduğu için ekzokrin pankreas fonksiyonları düzenli olarak takip edilir. Üç-6 ayda bir sitopeniler için değerlendirme yapılır. Yılda bir kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılır, monozomi 7'nin gelişmesi kemik iliği nakli endikasyonudur. Ağır nötropeni ve ağır enfeksiyonların varlığında G-CSF tedavisi gereklidir. G-CSF tedavisi ağır konjenital nötropenideki

gibi yönetilir. SDS için tek küratif tedavi allojeneik kemik iliği naklidir. Kemik iliği nakli yapılmış hastalarda özellikle kalp, akciğer ve karaciğer de hazırlama rejimine ikincil toksisitelere sık rastlanır.

Tablo 25. Schwachman-Diamond sendromu klinik tanı kriterleri
Hematopoetik anormallikler (en az bir tane gereklidir)
• Nötropeni (<1.500/µL); aralıklı veya kronik olabilir; ama en az 3 ay içinde en az 2 kere gösterilmesi gereklidir • En az 3 ay içinde en az 2 kere, yaşa göre normalin alt sınırında anemi veya trombositopeni gösterilmesi • Tanıyı destekleyen ama doğrulama gereken testler: ◊ Hemoglobin F'de kalıcı yükseklik (en az 3 ay içinde en az 2 kere gösterilmesi gereklidir) ◊ Hemoliz veya besinsel eksiklik gibi diğer nedenler sonucu oluşmamış kalıcı makrositoz (en az 3 ay içinde en az 2 kere gösterilmesi gereklidir)
Ekzokrin pankreas eksikliği* (bir tane gereklidir)
• Yaşa göre düşük pankreatik enzim düzeyleri (serum tripsinojen, serum izoamilaz, veya fekal elastaz) • Tanıyı destekleyen ama doğrulama gereken testler: ◊ Anormal 72-saatlik fekal yağ analizi ◊ En az iki yağda eriyen vitamin seviyesinde düşüklük (A, D, E, veya K) ◊ Ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans incelemesinde pankreatik lipomatozis tespiti * Pankreatik eksikliğin diğer nedenleri dışlanmalıdır.
Schwachman-Diamond sendromunun ek destekleyici kanıtları
• Kemik anomalileri • Davranış problemleri • Schwachman-Diamond sendromlu birinci derece bir akrabanın varlığı

KAYNAKLAR

1. Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, (Eds), Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 8th Ed., Elsevier Saunders; 2015: 182-254.
2. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 6th Ed., Elsevier, 2016.

3. Frohnmayer D, Frohnmayer L, Guinan E, Kennedy T, Larsen K. Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management 4th Ed., 20014.
4. Dufour C. How I Manage Patients With Fanconi Anaemia. Br J Haematol 2017;178:32-47.
5. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). Blood Cells Mol Dis. 2015;55:40-47.
6. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17032.
7. Savage SA, Cook EF, eds. Dyskeratosis Congenita and Telomere Biology Disorders: Diagnosis and Management Guidelines. Dyskeratosis Congenita Outreach, Inc. 2015.
8. Savage SA, Bertuch AA. The genetics and clinical manifestations of telomere biology disorders. Genet Med. 2010;12:753-64.
9. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Participants of Sixth Annual Daniella Maria Arturi International Consensus Conference. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol 2008;142:859-876.
10. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:51-56.

NOTLAR

NOTLAR

Türk Hematoloji Derneği

54. yıl

www.thd.org.tr

ISBN: 978-605-74089-1-4

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:
Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.) No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)
Faks : +90 312 490 98 68
E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr