



Aplastik anemi (AA)

Paroksismal nokturnal
hemoglobinüri (PNH)

Asla
pes
etme!

Hastalar ve yakınları için bilgiler

Yayımlayan:

Aplastische Anämie & PNH e.V.
Postfach 52 03 25
D – 12593 Berlin

Yazarlar:

Dr. med. Ferras Alashkar
Rainer Göbel
Ulrike Göbel
Dr. med. Britta Höchsmann
Prof. Dr. med. Alexander Röth

Düzeltili:

Mehmet Onur Kirit, Aachen Üniversite Hastanesi

1. Baskı (Eylül 2024)

Grafik Tasarım: Denise ve Florian Malecki, www.degagee.de

Çeviri: Serkan Taylan

www.tuerkische-medizinische-uebersetzungen.de

Bu broşür 8,95 € değerinde olup ücretsiz kullanıma sunulmaktadır.

Tıbbi bilgi, araştırmalar ve klinik deneyimler ışığında sürekli olarak değişime tabidir. Burada paylaşılan içeriğin güncel bilimsel bilgi birikimiyle uyumlu olmasına büyük özen gösterilmiştir. Web sitemizde paylaştığımız bilgiler doğal olarak daha güncel olmaktadır.

Ancak, verdiğimiz bilgiler bir doktora danışmanın yerini tutmaz.

www.aa-pnh.org



İçindekiler

1	Önsöz	5
2	Kemik İliği	6
2.1	Kemik iliğinin işlevi	8
2.2	Kemik iliği kök hücreleri ve mikro-çevreleri	10
2.3	Kemik iliği işlev bozuklukları (Kemik iliği yetersizliği)	11
3	Aplastik Anemi (AA)	12
3.1	AA nedir?	14
3.1.1	Genel bilgiler	14
3.1.2	Görülme (Epidemiyoloji)	14
3.1.3	Oluşum (Patogenez)	14
3.1.4	Tanı ölçütleri ve sınıflandırma	16
3.2	AA belirtileri	18
3.2.1	Kansızlık (Anemi)	18
3.2.2	Enfeksiyona yatkınlıkta artış	18
3.2.3	Kanamalar	19
3.3	AA tanısı	20
3.4	AA'nın klinik seyri	23
3.5	AA'nın tedavisi	24
3.5.1	Genel bakış	24
3.5.2	İmmünsupresif tedavi (İST)	26
3.5.3	Allojenik nakil	29
3.5.4	İlave tedavi seçenekleri	32
3.5.5	Destekleyici tedavi	34
3.6	Prognoz	44
3.7	Kayıt	45

4	Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH)	48
4.1	PNH nedir?	49
4.1.1	Genel bilgiler	49
4.1.2	Görölme (Epidemiyoloji)	49
4.1.3	Oluşum (Patogenezi)	49
4.2	PNH belirtileri	51
4.2.1	Azalmış hücre sayıları (Sitopeniler)	51
4.2.2	Hemolizin etkileri	52
4.2.3	Bitkinlik (Hâlsizlik)	53
4.2.4	Tromboza yatkınlık (Trombofili)	53
4.3	PNH tanısı	54
4.4.	PNH'nin klinik seyri	56
4.4.1	Genel bilgiler	56
4.4.2	Damar içi pıhtılaşma (Tromboz / Tromboemboli)	56
4.4.3	Böbrek işlev bozukluğu	57
4.4.4	Hücre sayılarında azalma (Sitopeniler)	58
4.5	PNH'nin tedavisi	58
4.5.1	Genel bakış	58
4.5.2	PNH'nin özel tedavisi	60
4.5.3	Semptomatik tedavi	64
4.5.4	PNH'nin şifası	67
4.5.5	Geleceğe bakış	67
4.6	Prognoz	68
4.7	Çocuk arzusu / Gebelik	68
4.8	Kayıt	69
5	Araştırmalar	71
6	Uzman doktorlar ve merkezler	73
7	Deneyim paylaşımları	83
8	Sözlük	97
9	Kaynaklar ve alıntı resimler dizini	115



APLASTISCHE
ANÄMIE & PNH e.V.

1

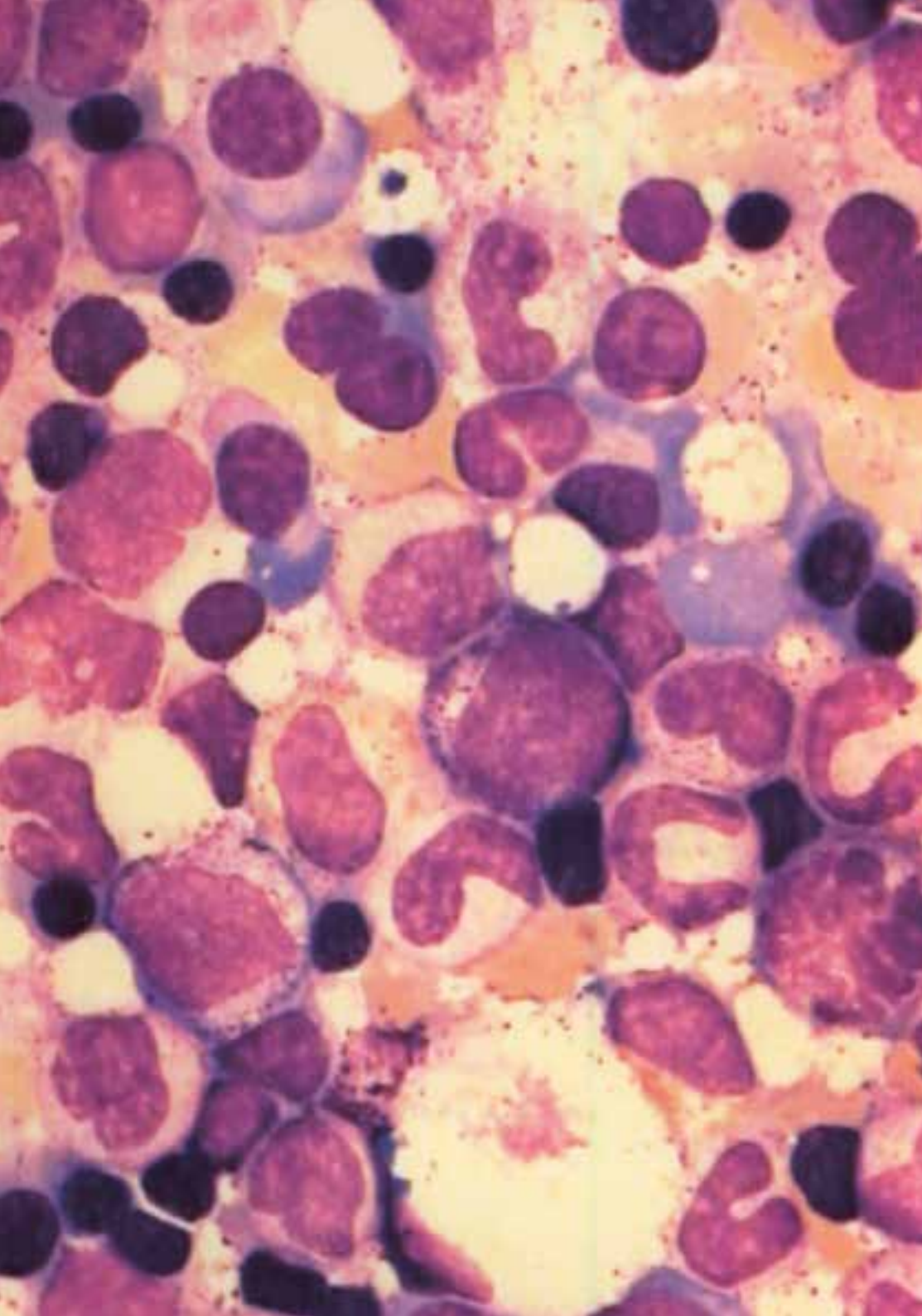
Önsöz

Sevgili hastalar ve hasta yakınları,
Bu broşür ile sizi „aplastik anemi“ (AA) ve
„paroksizmal nokturnal hemoglobinüri“ (PNH)
adlı hastalıklar hakkında bilgilendirmek istiyoruz.
Uzmanların desteğiyle herkesin anlayabileceği
bir dilde kaleme alınan bu broşür size söz konusu
hastalıkların oluşumu, teşhisi ve tedavi olanakları
hakkında ayrıntılı bilgi sunmayı hedefliyor. Bu
sayede sizinle doktorunuz arasında başarılı
bir iletişim oluşmasına katkıda bulunabilmeyi
umuyoruz.

Broşürün son bölümünde, metinde eğik yazı ile
sunulan önemli birtakım teknik terimlere yönelik
açıklamaların toparlandığı küçük bir sözlük
bulacaksınız.

Bu broşüre dair veya bunun dışında sorularınız,
yorumlarınız ya da önerileriniz mi var? Bizimle
temasa geçmenizden büyük memnuniyet
duyacağız. İletişim olanakları broşürün sonunda yer
alıyor.

İyi dileklerimiz sizinle!



2

Kemik İliği

- Kemik iliğinin işlevi
- Kemik iliği kök hücreleri ve mikro-çevreleri
- Kemik iliği işlev bozuklukları

2

2.1 Kemik iliğinin işlevi

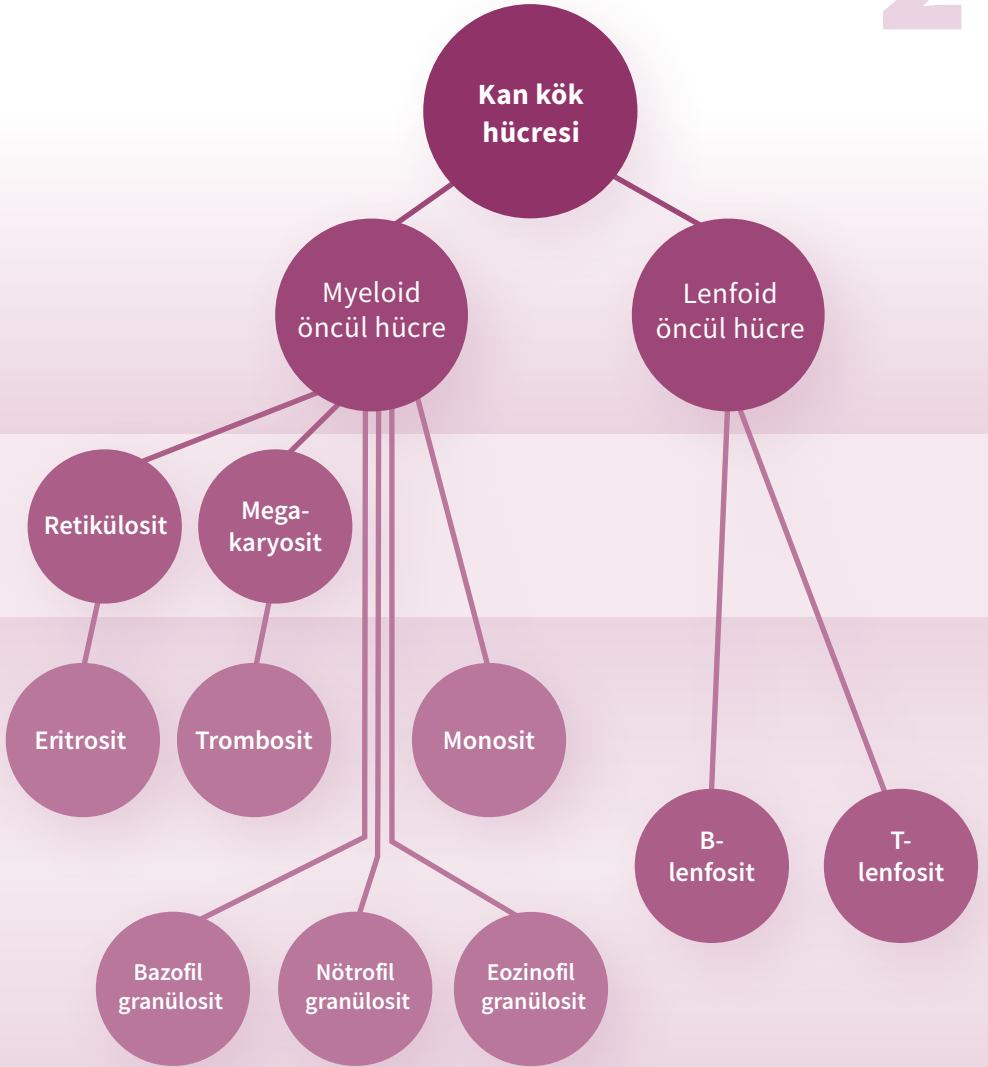


Yassı kemiklerin içinde bulunan kemik iliği, her türlü kan hücresinin üretildiği yerdir. Üç farklı hücre serisinden sözü edilebilir: **alyuvarlar** (*eritrositler*), **akyuvarlar** (*lökositler*), **kan pulcukları** (*trombositler*).

- **Alyuvarlar** kendilerine ve kana o özgün rengini veren *hemoglobin* adlı maddeyi içerir. *Hemoglobin* akciğerlerden vücudun diğer tüm bölgelerindeki dokulara (*periferik dokulara*) oksijen aktarımı ve akciğerlere geri karbondioksit taşınması için önemlidir.
- **Akyuvarlar** vücudun savunmasından sorumlu olan bağışıklık sistemi kapsamında örneğin virüs, bakteri veya mantar enfeksiyonlarına karşı koruma sağlarlar. Bunlar *granülositler* ve *lenfositler* adlı iki alt gruba ayrılırlar.
- **Kan pulcukları** kanamanın durmasında önemli işleve sahiptir.

Kemik iliği tarafından sürekli olarak üretilen yeni kan hücreleri, belli bir olgunlaşma sürecinin ardından kana karışırlar (bakınız Şekil 1). Yaşam süreleri sınırlıdır: *Eritrositlerde* yaşam süresi yaklaşık 4 ay, *lökositlerde* sadece birkaç saat, *trombositlerde* ise birkaç gün kadardır.

Normalde, düzenleyici mekanizmalar vücudun gereksinim duyduğu miktarda yeni kan cisimciği üretilmesini sağlar. Söz gelimi bir kansızlık (*anemi*) ya da kanama sonucu alyuvarların sayısında azalma olması durumunda bunların vücuttaki üretimi artar. Bünyenin bir enfeksiyonla mücadele etmesi gerektiğinde, kemik iliği artan sayıda akyuvar üretir.



↑ Şekil 1: Kan yapımı (basitleştirilmiş şema)

2

2.2 Kemik iliği kök hücreleri ve mikro-çevreleri

Kemik iliğinde bulunan ve yeni kan hücreleri üretimine olanak tanıyan kan kök hücrelerinin sayısı çok düşüktür. Burada sadece bütünüyle olgun kan hücreleri değil, yeni kök hücreler de üretilir ki bu sayede sürekli yeni hücre oluşumu döngüsü devam ettirilebilir.

Kök hücrenin ve mikro-çevresinin hasarsız olması durumunda, sağlıklı kan ve kök hücre üretimi normal bir biçimde gerçekleştirilebilir. Ama bu iki öğeden birinde dahi bir hata söz konusu olursa, hücre üretiminde komple kemik iliği yetersizliğine varabilen bir bozukluk meydana gelir.

2.3 Kemik iliği işlev bozuklukları (Kemik iliği yetersizliği)

2

Kemik iliğinin hücre üretiminde bir bozukluk olduğunda yeterli sayıda kan hücresi oluşamayacaktır (*kemik iliği hipoplazisi*). İlgili bozukluğun *eritrosit* mi, *lökosit* mi yoksa *trombosit* üretiminde mi olduğuna bağlı olarak solgunluk, enfeksiyona yatkınlık veya kanamalar gibi bulgularla karşılaşılr. Her üç hücre serisinin üretiminde birden bozukluk olması (*pansitopeni*) halinde, bir kemik iliği yetersizliği (kemik iliği aplazisi) söz konusu demektir.



3

3.1 Aplastik anemi nedir?



3.1.1 Genel bilgiler

Aplastik anemi tıbbi manada kötü huylu (habis) olmayan bir kan hastalığıdır. Temelde kan hücresi üretiminde düşüşle sonuçlanan bir kemik işlevi bozukluğudur.

Aplastik anemiler hastalığın kökenine bağlı olmak üzere doğuştan gelen (ör. Diamond- Blackfan anemisi, Fanconi anemisi, telomeropatiler) ve edinilmiş olarak sınıflandırılır.

Her iki tip de her yaşta görülebilmektedir.

Bir kemoterapi veya ışın tedavisi sonucu kan üretiminde meydana gelebilen bozukluklar aplastik anemi olarak tanımlanmaz.



3.1.2 Görülme (Epidemiyoloji)

Hastalığın görülme sıklığı (*insidans*) Orta Avrupa’da yılda 1 milyon kişide 2-3 yeni vaka olarak saptanmıştır. Buna göre aplastik anemi çok ender görülen hastalıklar sınıfında yer almaktadır. En sık 10 ila 25 yaşlar arasında ve 60 yaş üzerinde yakalanan bu hastalığa her iki cinste aynı sıklıkta rastlanmaktadır.



3.1.3 Oluşum (Patogenezi)

Araştırmalar, edinilmiş aplastik anemide vücudun bağışıklık sisteminin bir bölümünün hastanın kemik iliğindeki hücrelere saldırdığını ortaya koymaktadır. Bu saldırıyı *lenfositlerin* alt türlerinden biri gerçekleştirir ve bu öz bağışıklık süreci yeni kan hücrelerinin üretimini önler. Bazı edinilmiş aplastik anemi vakalarında hastalık kökeni ilaç ya da zehirli (*toksik*) maddeler (yaklaşık %20) veya virüs

enfeksiyonu (yaklaşık %5) ile ilişkilendirilebilir. Ancak edinilmiş aplastik anemi vakalarının çoğunda (yaklaşık %75) hastalığın oluşma nedeni tespit edilememektedir ve böylece hastalık *idiyopatik*, yani kökeni kesin olarak belirlenememiş şeklinde nitelendirilir. Öte yandan aplastik aneminin ortaya çıkışının ya da seyrinin doğuştan gelen birtakım değişikliklere bağlı olarak yaşandığı vakalar da vardır.

Yeni birtakım bilimsel araştırmalar, ilk bakışta edinilmiş aplastik anemi gibi gözüken vakaların kayda değer bir bölümünde esasında doğuştan gelip klinik olarak kendisini daha geç gösteren bir aplastik anemi türünün söz konusu olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüzde yetişkinlerde görülen tüm aplastik anemi vakaları içinde doğuştan gelmekle beraber kendisini yetişkinliğe dek göstermeyen vakaların oranı %5-15 civarındadır. Muayene olanaklarının gelişmesi ile birlikte bu oranın da yükseleceği varsayılmaktadır.

Bu bilgi tedavinin seyri açısından önemlidir, zira bu hasta grubu için önerilen tedavi, edinilmiş aplastik anemi vakalarında önerilenden farklı olmaktadır. Özellikle kök hücre nakli kapsamında anlam ifade eden bir saptamadır.

3.1.4 Tanı ölçütleri ve sınıflandırma

Bir hastalığı aplastik anemi olarak nitelendirebilmek için aşağıdaki ölçütlerin karşılanması gerekiyor olmaktadır:

- Kemik iliğindeki hücre sayısı (*hücresellik*) sağlıklı kemik iliğindeki %25'inden az olmalıdır. Bu değerlendirme kemik iliği biyopsisi ile yapılır. Hastalık yüzünden hücre üretimi azalmış (*hipoplastik*) veya bütünüyle son bulmuş (*aplastik*) olabilir.
- Kan örneğindeki hücre serilerinde farklı derecelerde azalma. İki hücre serisinde düşüklük *bisitopeni*, üç hücre serisinde düşüklük *trisitopeni* veya *pansitopeni* olarak adlandırılır.
- Kemik iliğinde (*yeni*) bağ doku oluşumu (*fibrozis*) gözlenmemeli, kötü huylu (*habis*) ya da kemiğe yabancı hücrelere rastlanmamalıdır.
- Ayrıca kan oluşumu (*hematopoez*) sürecinde de kayda değer hücre değişimleri (*displaziler*) söz konusu olmamalıdır.
- Yakın zamanda, kemik iliği işlevinde bozukluk (*kemik iliği yetersizliği*) yaratabilecek bir ışın tedavisi ya da kemoterapi uygulanmış olmamalıdır.
- Radyoaktif bir ışınımına maruz kalmış olmamalıdır.

Aplastik aneminin derecelendirilmesinde kan değerleri esas alınır (bakınız Tablo 1):

- Ağır olmayan aplastik anemi = nSAA („non-severe **AA**“) / orta şiddette aplastik anemi = MAA („Moderate **AA**“)
 - Ağır aplastik anemi = SAA („Severe **AA**“)
 - Çok ağır aplastik anemi = vSAA („very Severe **AA**“)
- Bu derecelendirme gerek prognoz, gerek tedavi için kilit önem arz eder.

		Nötrofil granülositler	Trombositler	Retikülositler
nSAA	Ağır olmayan aplastik anemi = nSAA („non-severe AA “)	< 1,2 G/l	< 70 G/l	< 60 G/l
SAA	Ağır aplastik anemi = SAA („severe AA “)	< 0,5 G/l	< 20 G/l	< 20 G/l
vSAA	Çok ağır aplastik anemi = vSAA („very severe AA “)	< 0,2 G/l *	< 20 G/l	< 20 G/l

↑ Tablo 1: Kan değerleri (kan sayımı ve kan yayma testi bulguları) temelinde aplastik aneminin sınıflandırılması. Üç ölçütten ikisinin yerine getiriliyor olması şarttır. *vSAA olarak sınıflandırabilmek için granülositler < 0,2 G/l ölçütü mutlaka yerine geliyor olmalıdır.

3

3.2 Belirtileri

3.2.1 Kansızlık (*anemi*)

Bedenimizde oksijen taşıyan alyuvarlarda (*eritrositlerde*) bir azalma özellikle fiziksel zorlanma sonrasında halsizlik, bitkinlik, nefes darlığı ve hatta kalp çarpıntısına neden olabilir. Ayrıca çoğu kez anemi hastalarında özellikle avuç içlerinin soluk olduğu göze çarpar. Ancak, bir solukluğun varlığını kansızlığın kanıtı olarak görmekten kaçınılmalıdır.

3.2.2 Enfeksiyona yatkınlıkta artış

Akyuvar (*lökosit*) sayısındaki azalmaya bağlı olarak vücutta enfeksiyon riski artar. Akyuvarların bir alt türü olan *nötrofil granülositlerin* sayısındaki düşüş sonucu vücudun savunma sisteminin de iyi çalışmadığı dikkate alındığında, bu tip bir enfeksiyon saatler içerisinde yaşamsal tehlike içerecek bir boyuta vararak bir kan zehirlenmesine yol açabilir.

Bu nedenle hastanın ateşi çıkması durumunda derhal tedaviden sorumlu doktorla bağlantıya geçilmesi büyük önem taşır. Burada ateşin çıkmasından kasıt, kulaktan ölçülen vücut ısısının bir saat içerisinde iki defa 38 °C üzerinde ya da bir defa 38,3 °C üzerinde olmasıdır.

3.2.3 Kanamalar

Kan pulcuklarının (*trombositlerin*) sayısında bir düşüş, kan pıhtılaşmasında bir bozukluğu beraberinde getirebilir. Bu durumda dış eti kanamaları, *peteşi* adı verilen, derideki küçük, nokta görünümlü kanamalar ya da damarlardan doku içine kan akışı (*hematom*) ortaya çıkabilir. Bunlar birdenbire, yani öncesinde bir yaralanma olmaksızın da ortaya çıkabilir. Kan pıhtılaşmasında bir bozukluk söz konusu olunca en hafif kanama ya da yaralanma dahi (örn. diş hekiminde) tehlikeli olabilmektedir. İşte bu yüzden kanamalarda da vakit kaybetmeksizin hastanın tedavisinden sorumlu doktora başvurularak, özel tedbirler (ör. *trombosit nakli*) gerekip gerekmediğine bakılmalıdır.

3

3.3 Tanı

Yukarıda ifade edilen şikâyet ve belirtilerden birinin veya birden fazlasının görülmesi durumunda aile hekimi kan tetkikleri yapar. Bu tetkikin kan değerlerinde bir düzensizlik olduğunu ortaya koyması durumunda ise hasta uzman bir hematolog veya onkoloğa yönlendirilir.

Orada ilave bir dizi tetkikler gerçekleştirilir:

- Hastalık öyküsü (*anamnez*), aile öyküsü, kullanılan ilaçların detaylı bir listesi
- Fiziki muayene, ör. *anemi* ve kanama belirtilerine yönelik
- Hücre tetkikleri
 - Mikroskopik *diferansiyel kan sayımı*
 - *Retikülositler*
 - PNH (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri) tanısı (AA vakalarının %70'ine varan bir kısmında kayda değer miktarda PNH hücresine rastlanmakta), bakınız Bölüm 4.3
- Klinik kimya
 - *Hemoliz* verileri: özellikle LDH, haptoglobin, bilirubin
 - Pıhtılaşma: Quick değeri, PTT, fibrinojen
 - Karaciğer işlevi verileri: AST, ALT ve ALP
 - Böbrek işlevi verileri: kreatinin, ürik asit
 - Kan şekeri
 - Total protein, elektroforez, immünglobulinler
 - İltihap ölçütü CRP
 - B12 vitamini ve folik asit düzeyleri
 - Demir durumu: *Ferritin*. 1000 µg/l üzerindeki *ferritin* düzeylerinde, aşırı demir

yüklenmesine bağlı olası organ hasarlarının gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılmalıdır.

- Virüs tanısı: Hepatit A, B, C; HIV, EBV, CMV, Parvovirüs B19
- Antinükleer ve anti-DNA *antikorları*
- Fonksiyonel tanılama
 - Kalp ve üst batin ultrasonografisi
 - Göğüs kafesi (*toraks*) röntgen muayenesi
 - EKG
- Özel tetkikler
 - Hastanın ve kardeşlerinin *HLA tiplemesi*
 - Telomer uzunluğu ölçümü
 - Başka bir „doğuştan gelen“ kemik iliği yetersizliği sendromundan şüphelenilmesi durumunda ilave tetkikler, örn. Fanconi anemisi şüphesinde kromozomal kırık testi, gen testleri

Bir veya birden fazla kan hücresi serisinin miktarında, hızlı tüketimleri veya yıkımları için bir neden belirlenemeksizin, kayda değer bir düşüş gözlenmesi durumunda, derhal bir kemik iliği muayenesi yapılmalıdır. Bu sayede, söz konusu azalmanın bir kan üretimi bozukluğundan mı yoksa başka bir şeyden mi kaynaklandığı tespit edilebilecektir.

Bu amaçla uygulanacak *kemik iliği ponksiyonu* hastaneye yatış gerektirmez. Oluklu bir iğne (*Jamshidi iğnesi*) yardımıyla, lokal anestezi altında, genellikle hastanın leğen kemiğinden silindirik şekilli minik bir parça kemik alınır (*kemik iliği biyopsisi*). Boyu yaklaşık 1,5 cm, çapı da 2-3 mm olan bu parça mikroskop altında incelenir ve değerlendirilir (*histoloji*).

Ayrıca kan, kemik iliği ve sarı kemik iliği örnekleri („kemik

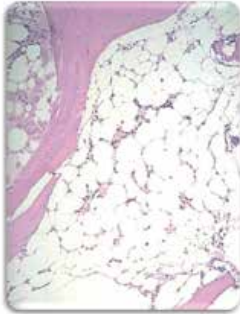
3

iliği parçacıkları“) alınıp (*kemik iliği aspirasyonu*) yine bir mikroskop lamı üzerinde kurutulur, boyanır ve karşılaştırmalı olarak, bütünsel değerlendirilir (*sitolojik analiz*).

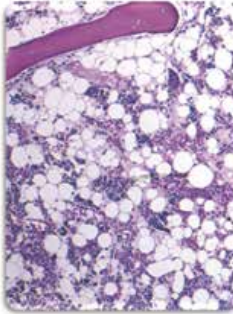
Bunlara ek olarak kemik iliği hücreleri üzerinde yapılabilecek gen testlerinin sonuçları da ör. diğer hastalıklardan ayırıcı tanıyı kolaylaştırabilir.

Kemik iliği *histolojisini* çıkarmaya yönelik laboratuvar süreçlerinin her biri belirli bir süre gerektirdiği için, bütünsel bir netice alınması 1–2 hafta kadar sürebilir. Bölüm 3.1.4’teki tanılama ölçütleri ışığında iki veya üç hücre serisinin (*eritrositler, lökositler, trombositler*) üretiminde düşüş izlenirken, hastalıklı biçimde değişmiş hücrelerle de (ör. lösemi hücreleri) karşılaşılıyorsa ve yakın zamanda bir kemoterapi veya ışın tedavisi uygulanmamışsa, aplastik anemi tanısı koyulabilmektedir.

Aplastik anemide kemik iliği



Sağlıklı kemik iliği



← Şekil 2: Bir aplastik anemi hastasının kemik iliği örneğinin sağlıklı bir kemik iliği ile karşılaştırılması. Hastalıklı kemik iliğinde özellikle bağ dokusu ve yağ hücreleri göze çarmaktadır. Sağlıklı ilikte farklı tonlardaki küçük noktalar şeklinde izlenen kan hücreleri daha büyük boyutlardaki beyaz yağ hücrelerinden ayırt edilebilir. Görsel, Essen Üniversite Hastanesi’nin izinleriyle kullanılmıştır.

Yapılacak bu çok sayıdaki tetkikle hedeflenenler:

- Vakanın bir başka hastalığı işaret etmediğini kesinleştirmek,
- Hastalığın olası nedenlerini saptamak (*etiyojoloji*),
- Hastada mevcut aplastik aneminin derecesini belirlemek,
- Vaka prognozunu (seyrine yönelik öngörüyü) ortaya koymak.

Ağır ve çok ağır aplastik anemi vakalarında, hasta 50 yaşın altında ve bünyesi de elverişli ise, tanı koyma sürecinde doğrudan *HLA tipleme* adlı tetkikin de yapılmasında fayda olacaktır. Hastanın kardeşleri varsa kök hücre bağıışı için uygun olup olmadıklarının belirlenebilmesi için onların da tiplemesi yapılmalıdır.

3.4 Klinik seyir

Özel bir tedavi uygulanmadığı koşulda yetişkinlerde aplastik anemi % 70'lere varan oranlarda ölüme yol açmaktadır.

Aplastik anemi hastalığı myelodisplastik sendrom (MDS) ya da akut myeloid lösemi (AML) hastalıklarına dönüşebilmektedir. Ayrıca kimi AA hastalarında PNH'ya özgü bir mutasyonla karşılaşılabilir ki o durumda paroksisimal nokturnal hemoglobinüri (PNH) belirtileri ve tedavi gereksinimi söz konusu olabilir.

3

3.5 Tedavi

3.5.1 Genel bakış

Ağır kemik iliği yetmezliği vakalarında kendiliğinden gelişen bir hematolojik iyileşme (spontan *remisyon*) gözlenmez.

Aşağıdaki vakalarda tedavi şarttır:

- Çok ağır aplastik anemi (vSAA) ve ağır aplastik anemi (SAA)
- Ağır olmayan aplastik anemide (nSAA) en az bir hücre serisinde bariz bir azalma (sitopeni) izleniyorsa ve bu eksiklik düzenli bir transfüzyon gerektiren ya da enfeksiyon veya kanamalar yoluyla risk oluşturacak bir düzeydeyse

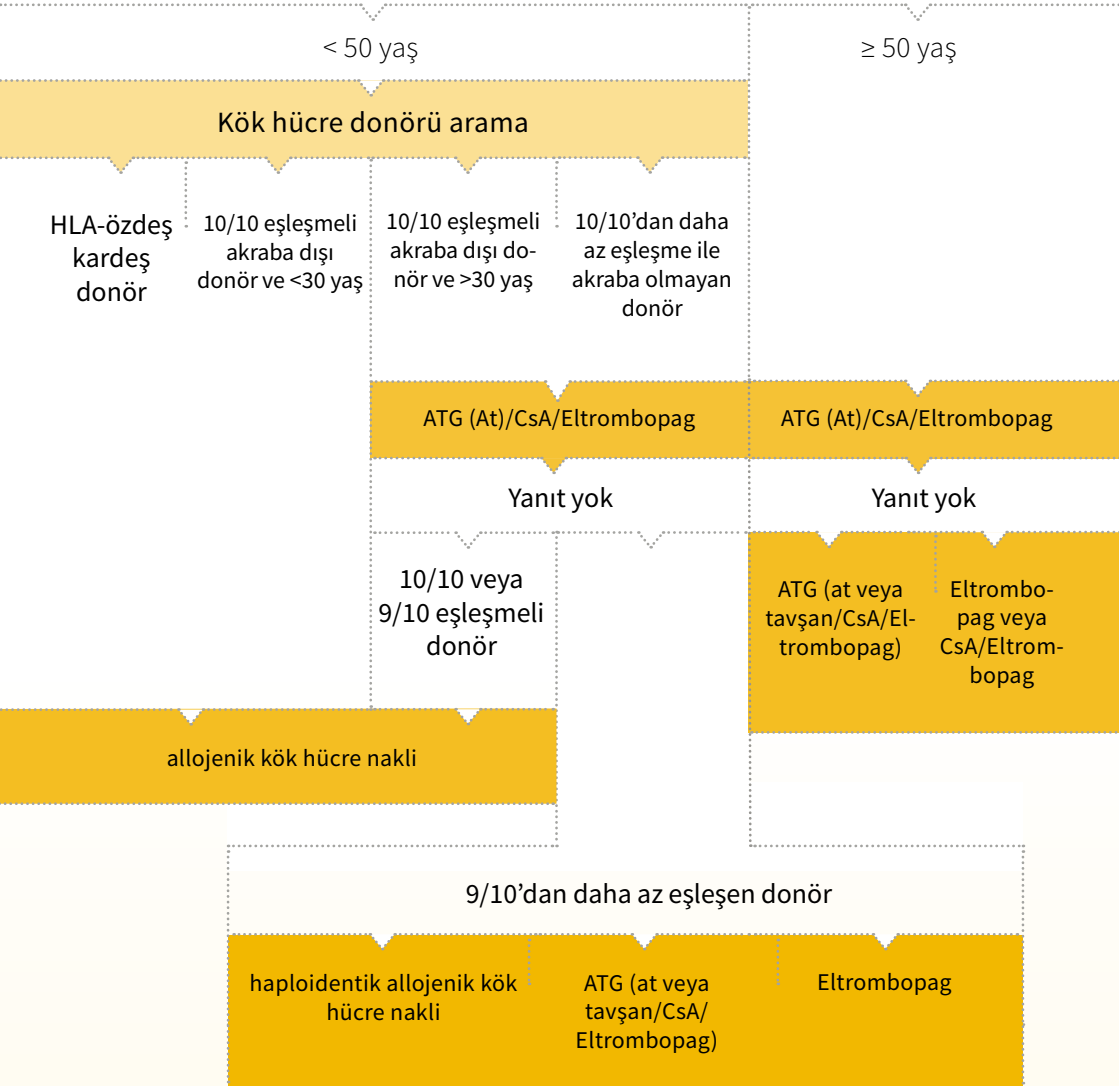
Henüz birkaç on yıl öncesine dek tedavi ya da uzun süreli iyileşme yönünde bir ışık yokken, günümüzde ümit verici olanaklar mevcuttur. Tedavi kapsamında iki seçenek öne çıkmaktadır: *immünsupresif* tedavi (İST) diye adlandırılan yöntem ve kök hücre nakli (KHN) ya da kemik iliği nakli (KİN). Bunlardan başka, belli birtakım hasta kümeleri için özel tedaviler de söz konusu olabilir. Bunların hangisinin hangi hasta için anlamlı bir seçenek olduğu, hastalığın şiddetine, hastanın yaşına ve sahip olabileceği eşlik eden hastalıklara ve nihayet bir akrabası ya da akraba olmayan olası bir kemik iliği bağışçısıyla *HLA* örtüşmesi (*HLA uyumu*) adı verilen ölçütün yerine getirilme derecesine bağlıdır.

Tedavi *endikasyonu* olması durumunda hastalığın ilerlemesinin ve olası komplikasyonlarının (ör. ilerlemiş *anemi*, enfeksiyonlar, kanamalar ve pıhtılaşma bozuklukları) önlenmesi için tedaviye bir an önce başlanmalıdır. Bu yüzden uzman bir merkezle birlikte erken oluşturulacak bir tedavi planı büyük önem taşır.

Ağır ve çok ağır aplastik anemili hastaların tedavi süreci Şekil 3'te görülebilir.

Aplastik anemi için tedavi rejimi

(vSAA, SAA, tedavi gerektiren nSAA, telomeropati yok)



↑ Şekil 3: Bakınız Ayrı bir sayfa. Onkopedia'ya referans verilerek tedavi algoritmasının olabildiğince basitleştirilmiş betimlemesi.

3.5.2 İmmüsupresif tedavi (İST)

Antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin (CsA)

Edinilmiş aplastik anemide vücutta mevcut bağışıklık sistemi kişinin kendi kemik iliğine saldırdığı için, çoğu vakada bir immüsupresif tedavi gündeme gelir, özellikle de aşağıdaki vakalarda:

- 50 yaşın üzerinde olan vSAA veya SAA hastalarında
- HLA-özdeş (kardeş) bağışçısı bulunmayan hastalarda
- 50 yaşın altında olan, ancak bünyesi zayıf durumdaki vSAA veya SAA hastalarında
- En azından bir hücre serisinde risk oluşturacak düzeyde bir *sitopeni* tespit edilen nSAA/MAA hastaları

İmmüsupresif tedavide çoğunlukla *antitimosit globulin* ve *siklosporin* adlı ilaçlara başvurulur. Bu tedavi kemik iliğinin bir nebze iyileşmesine (kendine gelmesine) olanak tanır. Tedavi sürecinde çoğu kez kan değerlerinde ilk olarak kısa süreli bir kötüleşme görülür ancak sonra iyileşme evresine girilir.

ATG kemik iliğine zarar veren aşırı faal T-lenfositleri yok eden bir *antikordur*. ATG genelde bir santral venöz kateter (SVK) yardımıyla ana bir toplardamara *infüzyon* şeklinde 4(-5) gün boyunca verilir. ATG tedavisi sürecinde hızlı bir *trombosit* yıkımı yaşanabileceğinden, tedavi süresince *trombosit* değerinin 30 G/l düzeyinde olduğu gözetilmeli, gerekiyorsa trombosit *transfüzyonu* ile bu düzeye çıkması sağlanmalıdır. Bir ATG tedavisi için hastanede 1-2 hafta kadar yatılacağı düşünülmelidir. ATG tedavisinin yan etkisi olarak döküntü ve ateş gibi alerjik tepkiler görülebilir. ATG'nin akut yan etkilerini baskılamak için hastaya kısa bir süre ilaveten bir kortizon preparatı, ör. prednizon ya da prednizolon verilir. Ayrıca belli birtakım mikropların riski arttığı için bunlara yönelik tedbir-

ler de alınmalıdır.

Tedaviye yanıt alınmasında kilit roldeki unsurlardan biri de, bağışıklık uyarıcı maddelerin salımını baskılayan *siklosporin* adlı ilaçtır. CsA kullanımında gerekli hallerde dozaj yenilenecek en uygun etkiyi sağlayabilmek amacıyla düzenli kan kontrolleri yapılır. Bu bağlamda kanda 170-225 ng/ml dip düzeyi hedeflenmektedir. Etki düzeyinin değişmemesi için ilaç kullanımı çok düzenli bir biçimde, 12 saatlik sabit aralıklarla gerçekleştirilmelidir.

Bir CsA tedavisinin olası yan etkileri arasında enfeksiyonlar, böbrek işlevinin bozulması, tansiyon yükselmesi, diş eti büyümesi (*gingival hiperplazi*), aşırı tüylenme, kramplar, duyu bozuklukları ve titreme (*tremor*) sayılabilir. Yan etkiler dozaja bağlı olup genellikle CsA tedavisi sonlanınca ortadan kalkar.

CsA hap veya sıvı ilaç biçiminde en az 12 ay boyunca alınır. Tedaviye başarılı ve istikrarlı bir yanıt alınması durumunda ilacı keserken CsA dozajının yavaş yavaş, peyderpey azaltılması hastalık halinin yeniden nüks etmesini önlemek bakımından büyük önem taşır. Ancak bir kısım hastada tedavinin başarısı için daha uzun süreli, hatta sürekli CsA kullanımı da söz konusu olabilmektedir.

Yoğunlaştırılmış *immünsupresif* tedavi hastaların % 50-75 kadarında iyileşmeye (*tam remisyon*, CR) veya en azından *transfüzyona* bağımlılık halinin ortadan kalktığı, enfeksiyon ve kanama risklerinin ciddi derecede düştüğü belirgin bir düzelmeye (*kısmi remisyon*, PR) olanak tanımaktadır. Kimi hastalarda 2-4 ay, kimilerinde 6 ay içinde kan değerlerinde iyileşme gözlenmektedir. Tedavinin hedefi klinik şikâyetlerin ve risklerin sonlandırılmasıdır. Kan değerleri çoğu durumda tamamen normale döndürülememektedir, ancak bu durum tedavi hedefleri bağlamında şart da değildir.

Tedaviye yanıt alınamaması halinde *immünsupresif* tedavi-

3

nin 4-6 ay sonra bir kez daha denenmesi önerilir.

Hastalığın nüks etmesi (residiv) durumunda *immünsupresif* tedavinin tekrarı düşünülebilir, zira tedaviye yeniden yanıt alma şansı %30-60 arasındadır.

Özel bir tedavi gören her hasta buna eşlik edecek bir destekleyici tedaviyi de almalıdır (bakınız Bölüm 3.5.5).

Alemtuzumab

Yine aynı *immünsupresyon* mekanizması üzerinden etkili olan başka ilaçlar da vardır. Bunlardan biri de alemtuzumab adlı, T-lenfositlere karşı etkili bir *antikordur*. Bu ilaç esasen kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multipl skleroz (MS) vakalarında kullanılmakla birlikte bilimsel çalışmalar özellikle ileri yaştaki aplastik anemi hastalarında da bu ilaçla tedaviye olumlu yanıt alma oranının elverişli olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilacın bir avantajı, deri altına uygulanmasıdır, bundan dolayı hastaneye yatış gerekmemektedir. Hastada daha önce sitomegalovirüs (CMV) tespit edildiyse, ilgili kan değeri düzenli olarak kontrol edilmelidir, zira bu virüs enfeksiyonu bu tedavi sürecinde yeniden etkinleşebilmektedir. Diğer tedavilerin etkili olmadığı hastalarda alemtuzumab tedavisine % 37-48 oranında yanıt alınabilmektedir.

3.5.3 Allojenik nakil

Yaşı 50'yi geçmemiş (genel sağlık durumu belirleyicidir, yani „biyolojik yaş“) ağır ya da çok ağır aplastik anemi (SAA ya da vSAA) hastaları, doku uyumu yapıları (*HLA*) temelinde tam uyuştukları (*HLA-özdeş*) bir kardeş bağışçıya da sahip-lerse, tercih edilen tedavi (*birincil tedavi*) allojenik nakil olmaktadır.

Yaşı 30'un altındaki hastalar, ailelerinde *HLA-özdeş* bir bağışçı bulunmaması halinde, akraba olmayan (yabancı) bir *HLA-özdeş* bağışçıdan da kök hücre alabilirler. Burada dikkat edilmesi gereken husus, hassas tiplene olarak tabir edilen (en az 10 *HLA* antijenli) uygulamada bağışçı ile alıcının birbiriyle tamamen uyumlu (*özdeş*) çıkmasıdır.

HLA-özdeş yabancı bağışçıdan nakilde komplikasyon oranı son yıllarda kayda değer oranda azalmıştır. İşte bu nedenledir ki *HLA-özdeş* yabancı bağışçıdan nakil, yaşı 50'yi aşmamış ve bir *immünsupresif* tedaviye de yanıt vermeyen hastalarda giderek daha sık başvurulmuş bir seçenek olmuştur.

Allojenik naklin hedefi, hastadaki işlev göremeyen kemik iliğinin yerine bir bağışçıdan alınacak sağlıklı kök hücreleri koymaktır. Bu maksatla ilk olarak, birtakım müdahalelerle (kemoterapi, *antikor* tedavisi, ışın tedavisi) hastanın kemik iliği imha edilir. *Bu* tedavi, nakilden hemen birkaç gün önce uygulanır.

Bu işleme paralel olarak akraba olan ya da olmayan sağlıklı bir bağışçıdan, yeni ve sağlıklı kök hücreler temin edilir. Kök hücreler kemik iliği biyopsisi işlemiyle narkoz altında doğrudan kemik iliğinden alınabilmektedir. Kalça kemiğinin iliak kanat adlı bölgesine kemik iliği almak için biyopsi iğnesiyle girilmesi sonucunda, doku içinde kanamaya bağlı morluk ve ağrılar ortaya çıkabilir ve bunlar birkaç gün sürebilir.

lır. Ayrıca elbette genel narkoz riskleri de yine mevcuttur. Alternatif olarak bağışçıya belirli gün sayısı boyunca şırıngalanacak bir ilaçla vücutta *granülosit* üretimi uyarılır (*G-CSF*). Bu sayede artan sayıda üretilen kan kök hücreleri kemik iliğinden kana geçer. Bu *periferik* kan kök hücreleri (*PBSC*) daha sonra kan plazması bağışındakine benzer özel bir cihazla kandan alınır (*aferez*). Bu işlemin sonrasında grip benzeri şikâyetler ve ağrılar yaşanabilmektedir. Kök hücreleri doğrudan kemik iliğinden alma yöntemi kemik iliği nakli (*KİN*), *aferez* işlemiyle temin etme yöntemi kök hücre nakli (*KHN*) diye tanımlanır.

Bilimsel araştırmalara göre, *perifer* kan kök hücreleriyle uygulanan aplastik anemi tedavisinde akut veya kronik doku reddi tepkisi gibi komplikasyonlara artan oranda rastlanabilmektedir. Bu nedenle mümkünse doğrudan kemik iliğinden alınan kök hücrelerin tercih edilmesi önerilmektedir.

Kök hücreler, temin edilme yöntemlerinden bağımsız olarak, hastalığa yol açabilecek unsurlardan arındırılırlar. Bundan sonra, bağışlanan kök hücreler hastaya nakledilir. Naklin kendisi kan *transfüzyonu* gibi bir işlemdir. Her şey yolunda giderse, bağışçıdan gelen kök hücreler „çoğalır“ ve normal bir kemik iliği işlevini gerçekleştirip kan üretimini sağlar. Nakil, hastaneye en az 4 haftalık bir yatışı gerektirmektedir.

Nakil sırasında hasta, bakteri ve mantar enfeksiyonlarını önleyici (profilaktik) ilaçlar alır. Ayrıca belirli sayıda ay boyunca *bağışıklık sistemini* baskılayıcı bir kortizon preparatı, ör. prednizolon ve *siklosporin* (*CsA*) da kullanılacaktır.

3

Bu nakil sonucu yaşanması olası komplikasyonlar şunlardır:

- *Kemoterapi sürecinde toksik yan etkiler*
- *Enfeksiyonlar*
- ***Graft-versus-host hastalığı (GvHD)**, bkz. aşağıdaki bilgi kutusu*
- *Doku reddi*

- ***Graft-versus-host hastalığı (GvHD):** Bağışçının bağışıklık sisteminin alıcının bedenindeki hücrelere saldırdığı durum. Bu hemen ve kısa süreli (akut) ya da zamanla ve uzun süreli (kronik) ortaya çıkabilir. Duruma göre bağışıklık sisteminin sürekli olarak baskılanması (immüsupresif tedavi) gerekebilir.*

3.5.4 İlave tedavi seçenekleri

Danazol

Bazı aplastik anemi hastalarında kendisini normalden kısa kromozom uçları (*telomerler*) ile gösteren ve *telomero-pa-ti* olarak adlandırılan, doğuştan gelen ender bir bozukluk söz konusu olmaktadır. *Telomerlerin* kısalması bir hücre bölünmesi bozukluğuna ve buna bağlı olarak da kemik iliğinde daha düşük miktarda kan hücresi üretilmesine yol açmaktadır.

Erkeklerdeki birincil seks hormonu olan testosteronun yapay türevi olan Danazol adlı ilacın *telomer* uzunluğunu arttırıcı bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu da, semptomların hafifletilmesinden, kan üretiminin normale döndürülmesine varabilen bir iyileşme olanağı sunabilmektedir.

Eltrombopag (Revolade®)

Eltrombopag, 2015 yılından beri, aşağıdaki koşulları yerine getiren yetişkin edinilmiş ağır aplastik anemi (SAA) hastaları tarafından kullanılabilir:

- Ya hasta ilk olarak uygulanmış bir *immünsupresif* tedaviye yanıt alınmamış olmalı ya da
- Hâlihazırda yoğun bir tedavi görmüş olmalı ve
- Kemik iliği ya da kök hücre nakli için uygun olmamalı

Klinik araştırmalarda tedaviye yanıt alma oranının elverişli olması nedeniyle Eltrombopag ABD’de *hATG* ve *CsA* ile bir arada kullanılacak şekilde aplastik anemi hastalarına birincil tedavi olarak onay almıştır. Birincil tedavi onayı henüz AB’de mevcut değildir. Bununla birlikte Alman Hematoloji ve Tıbbi

Onkoloji Derneği etkisi kanıtlanmış olan Eltrombopag'ın edinilmiş SAA/vSAA hastalarının birincil tedavisinde kullanımını kılavuz ilkelerinde önermektedir. Eltrombopag kan kök hücreleri ve trombositlerin üretimine etki etmektedir.

İlaçla *trombosit* ve kan üretimini (*hematopoez*) yöneten *trombopoetin* hormonu etkinleştirilir. SAA için etkin doz 150 mg/gündür. Eltrombopag kullanan çoğu hastanın gerek *trombosit* gerekse eritrosit ve nötrofil değerlerinde düzelme meydana geldiği tespit edilmiştir. Eltrombopag kullanımı kemik iliği *hücreliliği* temelinde de bir iyileşme veya normalleşme sağlamaktadır. Önceden düzenli *transfüzyon* gereksinimi duyan hastalarda bu gereksinimin ortadan kalkabildiği ya da en azından sıklığının azaldığı görülmektedir.

Diğerleri

Steroid-*monoterapi* veya *hematopoetik* büyüme faktörleri gibi, etkili olduğu kanıtlanmayan tedavilerden uzak durmakta fayda vardır, zira bunlar zaman kaybına neden olmakla kalmayıp, hastanın, etkili olduğu bilinen tedavi seçeneklerinden birisine başlama aşamasındaki koşullarını da belirgin ölçüde kötüleştirebilir.

3.5.5 Destekleyici tedavi

Enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi, kanamaların engellenmesi, kişiye özel transfüzyon stratejileri ve aşırı demir yüklenmesinin tedavisi destekleyici tedavide önemli rol oynar. Bu tedbirler geçtiğimiz yıllarda daha da iyi hale getirilmiştir ve bu sayede, tedaviye tam anlamıyla yanıt alınamayan vakalar dâhil olmak üzere aplastik anemiden ölen hastaların oranında düşüş gerçekleşmiştir.

Enfeksiyonlar

Ateşli enfeksiyonlarda derhal bir doktora başvurularak tanı ve tedavi süreçleri başlatılmalıdır.

Aşağıda belirtilen durumlarda, önleyici amaçla bakterilere karşı antibiyotik, mantarlara karşı da antimikotik tedavi anlamlı olabilir:

- Ağır nötropeni vakalarında (granülosit / nötrofil sayısı $< 0,5$ G/l)
- *Antitimosit globulin (ATG)* ya da alemtuzumab tedavisi gören hastalarda başka (fırsatçı) patojenlere (ör. *Pneumocystis jirovecii*, *sitomegalovirüs*) karşı ilave önlemler alınmalıdır.

Granülosit / nötrofil sayısı düşük çıkan ($< 0,5$ G/l) hastaların ayrıca aşağıdaki tedbirlere uymasında fayda olacaktır:

- Enfeksiyon hastalıklarına yakalanan insanlara yaklaşmamak
- Hayvanlarla yakın temastan kaçınmak
- Özellikle kış aylarında kalabalıktan uzak durmak

- El yıkama, ağız bakımı, çiğ gıdalarda tazeliğe ve temizliğe dikkat etmek gibi hijyen tedbirlerini uygulamak
- Mantar sporlarından sakınmak, özellikle bahçe işlerinden, organik çöp bidonunu temizlemekten, kompost aktarmaktan vb. uzak durmak

Ağır enfeksiyonlar gibi çok ender birtakım vakalarda, *hematopoetik* büyüme faktörleri *G-CSF* ya da *GM-CSF* ile vücudun kendi savunma sistemi uyarılabilir veya akyuvar (*granülosit*) konsantrlerinin *transfüzyonu* da denenebilir.

Kanamalar

Aplastik anemi hastalarında, kan pulcuklarının sayısındaki düşüş nedeniyle, ağır, yaşamsal tehlike oluşturan kanamalar görülebilmektedir. Yaralanmalar veya ameliyatlara bağlı kanamalar daha yoğun veya uzun süreli yaşanabilir, hatta belirlenemeyen bir nedenle ani bir kanama da ortaya çıkabilir. Bu durumda, mevcut *trombositlerin* işlevini ilaçlarla kısıtlamıyor olmak daha bir önem kazanmaktadır. İlgili ilaçlar, örneğin *trombosit* agregasyon inhibitörleri, kan pulcuklarının topaklaşmasını, diğer bir deyişle pıhtılaşmayı önler. Söz gelimi asetilsalisilik asit (ASA) gibi *trombosit* agregasyon inhibitörlerinin kullanımı bu yüzden, özellikle çok düşük trombosit düzeylerinin sergilendiği vakalarda çok dikkatli alınması gereken bir karardır.

- Bu konuda ilave bilgi için bakınız M. Exner ile A. Simon ve Alman Lösemi & Lenfoma Yardım Vakfı'nın (Almanca sunulan) broşürü „Enfeksiyonlar mı? Hayır, teşekkürler!":
➔ www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publikationen/informationsbroschueren

Ayrıca, adet kanaması şiddetli olan kadınlarda, mevcut *trombosit* noksanlığı ışığında, aşırı kan kaybını önlemek amacıyla, adet kanamasının bir hormon tedavisi kanalıyla, ör. sürekli doğum kontrol hapi ya da üç aylık gebelikten korunma iğneleri ile, geçici olarak devre dışı bırakılması düşünülebilir. Kanamalardan kaçınmada ve mevcut kanamaların tedavisinde başvuru temel seçenek *trombosit* konsantresi transfüzyonudur.

Kan nakilleri (*Transfüzyonlar*)

Transfüzyonlar birçok hastada yeterli fiziksel dayanıklılık ve yaşam kalitesi sağlayabilmenin yanında kanama komplikasyonlarından kaçınabilmek için de gereklidir. İlgili belirtiler (anemi, kanamalar) karşısında, kan hücrelerinin eksikliğini geçici olarak giderirler. Bu kapsamda kan tamamen nakledilmeyip yalnız gereksinim duyulan hücre türü (alyuvarlar veya kan pulcukları) takviye edilir.

Kan pulcuğu / trombosit konsantreleri nakli (TK transfüzyonu)

Kanamalarda komplikasyonların önünü almak için kan pulcuğu

- Bunun için ilkin, bağışlanan kanda bulaşıcı enfeksiyon olup olmadığı tespit edilir. Elverişli kan daha sonra akyuvarlardan arındırılır ve son olarak çeşitli kan bileşenleri birbirinden ayrılarak deriştirilir. Aynı ailenin üyeleri bu tür bir kan bağıışı için uygun değildir, zira yönlendirilmiş bağıış tabir edilen bu tür bağıışlar belirli risklere özellikle açıktır.

konsantreleri (*trombosit konsantreleri*, *TK*) nakli yapılabilir. Düşük *trombosit* düzeylerinde kanamalar yaşamsal tehlike içeren akut acil vakalar olabileceği için, bunlara derhal müdahale şarttır. *Trombosit* düzeylerinin çok düşük olduğu vakalarda *trombosit* konsantreleri önleyici amaçlı da verilebilir. Kan pulcuklarının ömrü birkaç günle sınırlıdır. Bu nedenle, kemik iliğindeki trombosit üretiminin çok çok düşük olduğu veya hiç olmadığı durumlarda *trombosit konsantrelerinin* haftada birkaç kez verilmesi gerekli olabilir.

Trombositler *HLA* belirteci olarak anılan, insandan insana farklılık sergileyen doku özellikleri taşır. Kimi hastalarda *antikorlar* bu *HLA* belirteçlerine tepki verirler. Bu birdenbire, bir hastalık ya da gebelik sonrasında da oluşabilir. Bir hastada bu tip *HLA antikorları* varsa, nakledilen kan pulcukları derhal imha edilecek ve *trombosit konsantresi transfüzyonu* sonrası yeterli düzeyde bir *trombosit* artışı elde edilemeyecektir. Bu hastalar için, elverişli *HLA* özelliklerine sahip bağışçılardan, özel, *HLA uyumlu trombosit konsantreleri* temin edilmelidir.

Bir trombosit konsantresi transfüzyonunun önerildiği koşullar şunlardır:

- *Trombosit* seviyesi < 20 G/l ve ateş > 38° C, enfeksiyonlar, kanama belirtileri veya şiddetli kanama öyküsü (DSÖ kanama derecesi 3 ya da 4) ve *alloimmünizasyon* (*HLA-antikorları*, yukarıya bakınız)
- Kanama tehlikesini arttıran bir risk (ör. ateş, enfeksiyonlar, şiddetli kanama öyküsü, *alloimmünizasyon*) söz konu-

su değilse, *trombosit* seviyesi < 5 G/l olduğu koşulda da *transfüzyon* yapılabilir. Bunun ön koşulları, düzenli ve sık kontroller (ör. haftada en az bir kez), kanama belirtileri (*peteşi* gibi) ile karşılaşılması ve bir kanama belirtisi görüldüğünde hızlı *transfüzyon* yapabilme olanağının bulunmasıdır.

- „Kişisel eşik değerli hastalar“: Birçok hastada sabit bir eşik değeri söz konusudur. Bu eşğin altında şiddetli kanama belirtileri görülebilir.
- *ATG* tedavisi öncesinde ve bu tedavi sırasında da *trombosit* değeri 50 G/l düzeyine çıkarılabilir, zira *ATG* infüzyonu hızlı bir *trombosit* yıkımına yol açabilmektedir.
- Herhangi bir ameliyat veya müdahale öncesinde, sorumlu doktora mutlaka aplastik aneminin varlığı bildirilmeli, mümkünse güncel kan değerleri de sunulmalıdır!

Alyuvar / eritrosit konsantreleri nakli (EK transfüzyonu)

Hastanın nakli iyi kaldırabilmesi için, kullanılan preparat yalnız kan grubuna (A, B, AB, 0) ve Rhesus etkenine göre seçilmekle kalmayıp, her bir preparat söz konusu hasta için özel olarak sınanmaktadır. Bu amaçla, kaldırılabilirliğin ölçüldüğü, çapraz karşılaştırma olarak nitelenen bir yöntemle hastanın kanı önce ayrı bir yerde eritrosit konsantresindeki (EK) kanla karıştırılıp incelenir. Özellikle de antikorlar mevcutsa uygun bir eritrosit konsantresi bulmak uzun sürebilir. Eğer hastada sitomegalovirüs (CMV) bulunmuyorsa ve daha sonra bir kemik iliği ya da kök hücre nakli yapılması olanak dahilinde ise, hastaya CMV-negatif konsantre verilmelidir.

İlke olarak eritrosit konsantreleri ölçülü kullanılmalıdır, aksi takdirde aşırı demir yüklenmesine yol açılabilir.

3

Bir eritrosit konsantresi transfüzyonunun endikasyonları şöyle sıralanabilir:

- Yorgunluk ya da nefes darlığı ile bağlantılı ileri düzeyde performans düşüklüğü, ör. bedensel etkinlik üzerine ve ilgili eşlik eden hastalığa, ör. kalp yetmezliğine bağlı olarak
- Aşırı düşük bir *hemoglobin* düzeyi (< 8 g/dl)

Transfüzyon tedavisi temel ilkesi: Yeterli olacak en az miktarda!

Dolayısıyla, *transfüzyon endikasyonu* da aşağıdaki hususlar ışığında her bir hasta için özel olarak değerlendirilmelidir:

- Klinik belirtiler (ör. kalp atış hızı, solunum hızı, nefes darlığı, kanama belirtileri, ateş, enfeksiyon)
- Öznel şikâyetler (ör. kayda değer performans düşüklüğü, yorgunluk, takatsizlik, baş ağrısı, nabza paralel kulak çınlaması)
- Eşlik eden hastalıklar / hastalık öyküsü (ör. kalp yetmezliği, kanama)
- İlaçlar / tedaviler (ör. ATG tedavisi, cerrahi müdahale)
- İzleme ve kısa sürede transfüzyon olanakları (ayaktan / yatılı)

Ölçülü *transfüzyon* stratejisi özellikle allojenik nakil planlanan hastalar için önem taşır. Kök hücre nakli planlanıyorsa akrabalarından kan ürünü naklinden kesinlikle kaçınılmalıdır.

Aşırı demir yüklenmesi

Her bir *eritrosit konsantrasi* takviyesi ile vücuda, besin yoluyla günde giren demir miktarının 100 katından fazlası girer. İnsan bedeni demiri aktif olarak atamadığı için, giren demir çeşitli organlarda, en başta karaciğerde, kalpte, böbrekte ve kemik iliğinde depolanır (bkz. Şekil 4) ve bunlara zarar verebilir. Aplastik anemi ve myelodisplastik sendrom (MDS) hastaları bir *transfüzyon* yapılmadan dahi aşırı demir yüklenmesi riskine maruzdur, çünkü bozulmuş kemik iliği işlevi yüzünden *eritrosit* üretimi düşmüş olup, mevcut demir yeni alyuvar üretiminde tam olarak kullanılamamaktadır.

Genelde, tanıyı izleyen ilk aylarda, vücutta depolanan demir (*ferritin*) ya da karaciğer demiri, henüz fazlalık demirin atılmasını sağlayacak acil bir tedavi (*şelasyon tedavisi*) gerektirecek düzeye ulaşmamış olur. Bu yüzden, tedaviye başladıktan sonra en az bir 6 ay beklemekte fayda vardır. Süregelen düzenli *transfüzyon* gereksiniminde, 1.000 µg/l üzerindeki serum ferritin düzeyinde, bir *şelasyon* tedavisi gerekli olur. Bu, özellikle nakil adayları için geçerlidir, zira aşırı demir yüklenmesi ile, nakil sonucu ölüm (mortalite) ve hastalanma sıklığı (morbidite) oranlarında artış arasında bir paralellik göze çarpmaktadır.

Günümüzde aşırı demir yüklenmesi tedavisinde başvuru alan ilaçlar genellikle gayet iyi kaldırılabilir. Başlıca yan etkiler arasında bulantı, ishal ve böbrek işlevi bozukluğu sayılabilir, ancak tedavinin kesilmesiyle birlikte bu yan etkiler de ortadan kalkmaktadır.

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesinde serum *ferritin* seviyesi 1.000 µg/l altında olunca, kişisel *transfüzyon* gereksinimi de dikkate alınmak kaydıyla, tedavinin kesilmesi

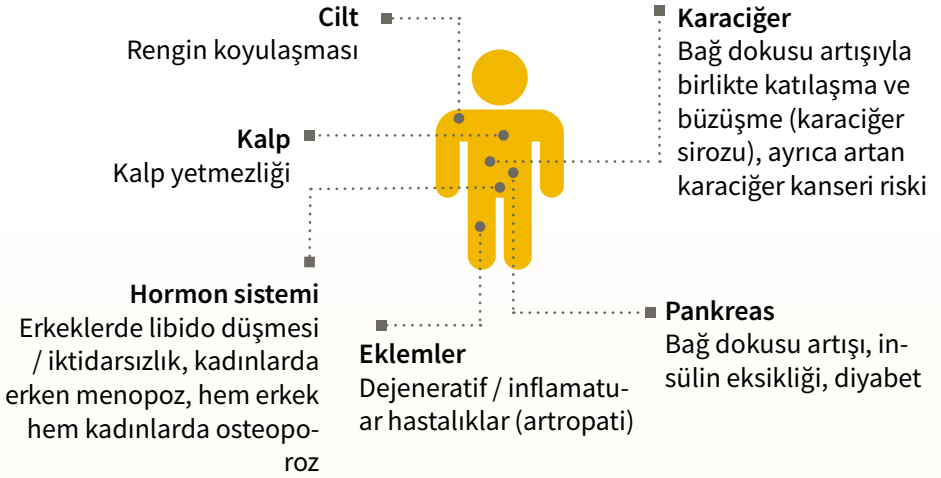
olasılığı değerlendirilebilir. Ancak bu mutlaka tedaviden sorumlu doktorun onayı üzerine gerçekleşmelidir.

Transfüzyon ihtiyacının ortadan kalkması ve kandaki hemoglobinin düzeyinin yeterli olması durumunda kan alma tedavisi (kişiyeye bağlı olmak üzere, örneğin her seferinde 100 ml gibi küçük miktarlar) aşırı demir yüklenmesine karşı etkili ve yan etkisi az olan bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

İlke olarak aşırı demir yüklenmesi düzenli olarak kontrol edilmeli ve gerekli durumda tedavi yeniden düzenlenmelidir.

- Bu konuda ilave bilgi için bakınız Alman Lösemi & Lenfoma Yardım Vakfı'nın (Almanca sunulan) broşürü „Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi“:

➔ www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publikationen/informationsbroschueren



↑ Şekil 4: Aşırı demir yüklenmesi üzerine oluşan komplikasyonlar

3

Fiziksel etkinlik

Aplastik anemi hastalarında fiziksel etkinlik ve spor, kan değerlerine ve hastanın kendini nasıl hissettiğine göre anlamlı olabilir. Ancak hastanın fazla zorlanmamasına dikkat edilmelidir. Bu yüzden spor nabız kontrolü eşliğinde yapılmalıdır. Bu özellikle anemi vakalarında büyük önem taşır, zira *eritrosit* eksikliğinde vücut sık sık bu eksikliği kalp atım hızını arttırarak dengeleme eğilimi gösterir ki bu da kalbin daha fazla zorlanmasına yol açabilmektedir.

Trombositopenide yaralanma tehlikesi olan, dövüş sporları ya da tırmanma gibi spor dallarından mutlaka uzak durulmalıdır.

Rehabilitasyon

Aplastik aneminin „normal“ yaşama alışıldığı gibi katılıma olanak tanımadığı koşulda bir rehabilitasyon tedbir, ayak-tan fizik tedavi ya da bir psikoloji veya psikoterapi desteği anlamlı olabilir. Bu seçenekler hastanın kişisel durumuna göre değerlendirilmelidir.

Yoğun tedavi tedbirleri planlanıyor ise, rehabilitasyon uygulamalarına da bu tedavilerin bitiminden sonra başlanması mantıklı olacaktır. Bunun dışında fizik tedavi ya da bir psikoloji veya psikoterapi desteği, tedaviye paralel olarak da fayda sağlayabilir.

Aplastik anemi hastası bir çocuğun immünsupresif tedavi ya da nakil sonrası yeniden toplumsal ortamlara girmesi sürecinde, ailenin maruz kaldığı yüksek psikososyal yük ışığında, bir çocuk onkolojisi rehabilitasyon merkezinde aile odaklı bir destek hizmeti almak da anlamlı olabilir.

3.6 Prognoz

Tanı konduğunda hastanın yaşı ne kadar küçük ve *granülosit* sayısı ne kadar yüksek olursa prognoz da o kadar iyi olmaktadır.

Aşağıda paylaşılan, çeşitli tedavilerden sonra hayatta kalmaya yönelik veriler istatistiksel nitelikli olup herhangi bir hastaya otomatikman uyarlanamaz. Bu listeleme sadece eldeki olanakların ve hayatta kalma şansının son yıllarda ne kadar geliştiğini sergileme amacıyla paylaşılmaktadır. Burada ayrıntısına girilmeyen alt kümelerle sık sık karşılaşılmaktadır. Tüm özel tedavi türlerinde 20 yaş altı hastalar 20 yaş üstündekilere göre gözle görülür biçimde daha iyi sonuç almaktadır. Aynı şey 40/50 yaş altı hastalarla 40/50 yaş üstündekiler karşılaştırıldığında da görülmektedir. Kök hücre nakillerinde, kandan temin edilen *periferik* kök hücreler yerine doğrudan kemik iliğinden bağışlanan kök hücrelerle çok daha iyi sonuç alındığı göze çarpmaktadır.

Yayınlanan verilere göre, SAA/vSAA vakalarında çeşitli özel tedavi türleri için tedaviden 3-6 yıl sonra hayatta olma oranları şu şekildedir:

- Akraha olan *HLA-özdeş* bağışçıdan allojenik KHN sonrası 75-90%
- Akraha olmayan *HLA-özdeş* bağışçıdan allojenik KHN sonrası 65-73%
- *ATG/CsA* tedavisi sonrası 76-96%

3

3.7 Kayıt

PNH klonu tespit edilen hastalar Essen Üniversite Hastanesi'nde uluslararası PNH siciline (PNH Registry) kaydedilmektedir. Bu sayede bu grup AA hastaları hakkında daha fazla bulgu toplanabilmektedir.

- Sorularınız olması durumunda lütfen e-posta kanalıyla

Prof. Dr. med. **Alexander Röth**

→ alexander.roeth@uk-essen.de

ile bağlantıya geçiniz.

Telomeropatili hastalar ise Aachen Üniversite Hastanesi'ndeki telomeropati siciline kaydedilebilirler. AA hastalarının bu alt kümesi hakkında da böylece daha fazla bulgu toplanabilmektedir.

- Sorularınız olması durumunda lütfen e-posta kanalıyla

Prof. Dr. med. **Tim H. Brümmendorf**

→ tbruemendorf@ukaachen.de

ile bağlantıya geçiniz.



4

4.1 PNH nedir?



4.1.1 Genel bilgiler

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), aynı aplastik anemi gibi çok ender görülen, tıbbi manada habisi olmayan, ancak yaşamı tehdit edebilecek bir hastalıktır. Temelinde yatan, kemik iliğindeki kan yapıcı kök hücrelerde yaşanan, kalıtsal olmayan, edinilmiş bir bozukluktur.



4.1.2 Görülme (Epidemiyoloji)

Hastalığın görülme sıklığı (*insidans*) yılda 1 milyon kişide 1-2 yeni vaka olarak saptanmıştır. Fakat şikâyetlerin (belirtilerin) çeşitliliği ışığında, çoğu vakada hastalığın ayırt edilememesi yüzünden aslında PNH tanısının epey nadiren koyulduğu kabul edilmektedir. Hastalığın tanısının en sık koyulduğu yaş aralığı 25 ila 45 yaşları arasındır. Her iki cinsten yaklaşık aynı sıklıkta rastlanan bu hastalıkta ailesel kümelenme gözlenmemektedir.



4.1.3 Oluşum (*Patogenezi*)

PNH, kemik iliğindeki kan yapıcı kök hücrelerde yaşanan bir genetik değişim (*mutasyon*) sonucunda ortaya çıkar. Bu değişim doğuştan var olmayıp, ilerleyen dönemlerde meydana gelir (*somatik gen mutasyonu*) ve kuşaktan kuşağa aktarılamaz. Sağlıklı ve hasta hücreler aynı anda bir arada bulunabilir (mozaik).

Bu *gen mutasyonu* tipik olarak genetik materyalin belli bir bölümünde, PIG-A geninde gerçekleşir ve kemik iliğindeki kan yapıcı kök hücrelerin birini ya da birden

fazlasını etkiler. Gen, normalde özel bir çıpa sistemi olan glikozilfosfatidilinozitol çıpasının (*GPI çıpası*) oluşumu için gerekli olan bir biyokatalizörü (*enzimi*) üretir. Hücre zarında bulunan bu çıpa çok sayıda *proteinin* hücre zarına bağlanmasını sağlar ki bu *proteinlerin* bir işlevi de bağışıklık sisteminin düzenlenmesidir. Bunlar bağlandıkları hücreleri vücudun kendisine ait (yabancı değil) şeklinde işaretleyerek onları örneğin bağışıklık sisteminin **kompleman sistemi** diye adlandırılan belirli bir kısmından gelebilecek bir saldırıdan korurlar.

Burada bu proteinlerden ikisi son derece önemli rol oynar:

- Kompleman bozunma hızlandırıcı faktör (DAF, CD55)
- Protektin (MAC-IP: Membran hücum kompleksi baskılayıcı protein, MIRL: Membran reaktif liziz inhibitörü, CD59)

Eritrosit, lökosit ve trombositlerin hücre zarında *GPI* çipalı *proteinlerin* azlığı veya bütünüyle yokluğu, bu hücreleri kompleman sisteminin yıkımı karşısında savunmasız bırakır. Bu koşullar altında eritrositler damar içinde patlar (*intravasküler hemoliz*) ve kan pulcukları etkinleştirilir. Bu durum da *trombozlara* yol açabilir.

- **Kompleman sistemi** bedenimizin mikroplara, parazitlere, yabancı moleküllere vb. karşı savunmasına hizmet eder. Bir kez etkinleştirildi mi, dalga dalga ilerleyen bir tepkimeler dizisiyle hedef hücre imha edilene dek sonlanmayan bir süreç (*kompleman kaskadı*) tetiklenmiş olur.

4

4.2 Belirtiler

4.2.1 Azalmış hücre sayıları (Sitopeniler)

Kansızlık (Anemi)

Alyuvarların yıkımı (hemoliz) kansızlığa (anemiye) ve buna bağlı olarak oksijen taşıyıcıların (hemoglobinlerin) eksikliğine yol açabilir.

Belirtilerden bazıları:

- Soluk cilt (muğlak belirti)
- Performans düşüklüğü, dikkat dağınıklığı, depresyon, yorgunluk, bacaklarda ağrılaşma, çabuk güc kaybı
- Hemoglobin eksikliği yüzünden zorlu fiziksel aktivitelerde ortaya çıkan nefes darlığı (*dispne*)
- Baş dönmesi, kulak çınlaması, yükselmiş kalp atım hızı (*taşikardi*), göğüste sıkışma (*anjina pectoris*), görme bozuklukları



Anemi, bir alyuvar (*eritrosit konsantresi*) transfüzyonu gerektirecek denli ağır olabilir.

Diğer hücre serilerinde eksiklik

Alyuvarların yanında başka hücre serilerinde de eksiklik (*sitopeni*) görülebilir, söz gelimi kan pulcuklarında (*trombositopeni*) ya da granülositlerde (*nötropeni*). Bu durum genelde PNH'ye eşlik eden aplastik aneminin bir ifadesidir.

4.2.2 Hemolizin etkileri

Alyuvarların yıkımı, kandaki safra pigmenti olan bilirubinin oranının artmasına yol açar. Bu da gerek ciltte, gerekse göz küresinin beyaz renkli dış tabakasında (*sklera*) bir sararmaya yol acabilir. Bu durumda sarılık (*ikter ya da skleral ikter*) adlı semptomdan söz edilir.

Ayrıca alyuvar yıkımında *hemoglobin* salgılanır. Kanda mevcut çok yüksek miktardaki *hemoglobin* böbrekler tarafından vücuttan atılır ve bu da kendisini koyu renkli, kırmızı-kahverengiye, hatta siyaha çalabilen idrar ile gösterir (*hemoglobinüri*).

Salınmış bulunan *hemoglobin*, çeşitli ara aşamalar sonrasında, vücutta kullanılabilecek azot monoksit (NO) düzeyini düşürür. Azot monoksit, örneğin sindirim sistemindeki ya da akciğerlerdeki düz kasların gevşemesi için gereklidir. Vücutta yeterince bulunmaması halinde düz kaslar gerilir, kramplar, damarların kasılması ve yüksek tansiyon meydana gelir.

Bu etki mekanizması ile PNH'nin klinik belirtilerinden birçoğunu açıklamak mümkündür:

- Şiddetli, çoğu kez kriz şeklinde karın ağrıları
- Yemek borusunda kasılmalara eşlik eden yutma güçlüğü (*disfaji*)
- Yüksek tansiyon
- Akciğer dolaşımında yüksek kan basıncı (*pulmoner hipertansiyon*) eşliğinde nefes darlığı
- Böbrek işlevlerinde bozukluk
- Sertleşme sorunları (*ereksiyon bozukluğu*)

4.2.3 Bitkinlik (*Hâlsizlik*)

Hâlsizlik deyince olağanın ötesinde uzun süren, bedensel ve zihinsel becerileri önemli oranda kısıtlayabilen bir yorgunluk ve bitkinlik durumunu anlıyoruz. Belirgin özelliği, defalarca dinlenme veya uyuma gayretine rağmen kişinin durumunda hiç ya da yeterli bir düzelme gerçekleşmemesi.

Hâlsizliğin olası nedenleri arasında *anemiden* ve alyuvarların yıkımı ile bunun sonucunda ortaya çıkan azot monoksit (NO) eksikliğinden başka, bağışıklık sistemi bozuklukları ve metabolizma hastalıkları da sayılabilir.

4.2.4 Tromboza yatkınlık (*Trombofili*)

Azot monoksit eksikliğinin en tehlikeli sonuçlarından biri, damar içi pıhtılaşma (*tromboz*) oluşumudur. Azot monoksit eksikliğinin bir sonucu olarak kan pulcuklarının etkinleştirilmesi, doğal olmayan bir pıhtılaşmaya olanak tanır. Bu pıhtılar bedenin birbirinden farklı bölgelerinde, söz gelişi karaciğerde ya da beyinde, gerek atardamarlarda (*arterlerde*) gerekse toplardamarlarda (*venlerde*) meydana gelebilir.

PNH semptomları ve şikâyetleri kalıcı nitelikte olabilir. Ayrıca *kompleman sisteminin* enfeksiyonlar, gebelik ya da stres nedeniyle etkinleşmesi üzerine semptomlar daha da şiddetli olabilir, hatta çok ciddi düzeyde artan bir alyuvar yıkımı (*hemolitik kriz*) yaşanabilir. Böyle bir durum, müdahale edilmediği koşulda hayati tehlike içerebilir. Kan pıhtıları böbrek kılcal damarlarını tıkararak akut böbrek yetmezliğine yol açabilir ve bu *hemolitik* kriz esnasında *tromboz* riski de artar. Bu süreçlerde genellikle kan nakli (*eritrosit konsantrasyonu, EK*) gerekli olur.

4.3 Tanı

PNH tanısında tercihan *akım sitometrisi* adı verilen tetkik yöntemine başvurulur. Bu yöntem çok hassas olup çok az sayıda hastalanmış hücreyi dahi tespit edebilmektedir. Ayrıca hastalanan hücrelerin oranı (*PNH klonu* boyutu) ve hangi hücre serisinin hastalandığı (ör. eritrositler ya da granülositler) da epey büyük bir kesinlikle belirlenebilmektedir. Bu tetkikte toplardamardan (*periferik dolaşımdan*) alınan kan kullanılır.

Ön tanıda yapılması gereken diğer incelemeler şunlardır:

- Hastalık öyküsü (*anamnez*), aile dâhil. Bu kapsamda tipik PNH belirtileri özellikle sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 „PNH belirtileri“)
- Fiziki muayene. Burada özellikle bakılacak boyutlar yukarıda da belirtilmiş olan *anemi* işaretleri, sarılık (*ikter*), akut veya geçmiş *trombozlara* yönelik işaretler, kanama belirtileri, aplastik anemi (ilgili bölüme bakınız) gibi bünyesel anomaliler, dalağın aşırı büyümesi (*spleno-megali*)
- Hücre tetkikleri
 - Mikroskopik *diferansiyel kan sayımı*
 - *Retikülositler*
- Klinik kimya
 - *Hemoliz* verileri: özellikle LDH, haptogloblin, bilirubin
 - Böbrek işlevi verileri: *kreatinin*, üre
 - B12 vitamini ve folik asit düzeyleri
 - Demir durumu: *Ferritin*, transferrin, transferrin doygunluğu, *retikülosit hemoglobini*. 1000 µg/l üzerin-

deki *ferritin* düzeylerinde, aşırı demir yüklenmesine bağlı olası organ hasarlarının gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılmalıdır.

› Kalp sağ karıncığı işlevinin değerlendirilebilmesi için kan serumunda BNP ölçümü

■ Fonksiyonel tanılama

› Karın bölgesi (*batın*) ultrasonu

› Akciğer fonksiyonu

› EKG

Sitoloji, sitogenetik ve histoloji içeren bir kemik iliği tanınması da ön tanı evresinde gerçekleştirilmelidir. Bu, aynı zamanda çok ileri düzeyde bir *sitopeni* söz konusu olması halinde özellikle önemlidir, zira o koşulda ör. aplastik anemi ya da myelodisplastik sendrom (MDS) gibi bir başka hematolojik hastalıkla bağlantılı bir PNH şüphesi doğacaktır. PNH hücrelerinin (PNH klonunun) tespiti ya da bir kemik iliği yetmezliği sendromu tanısı üzerine özellikle ön tanıyı izleyen ilk iki yıl süresince 6 ayda bir ya da yeni şikâyetler ortaya çıktıkça kontroller yapılmalıdır. PNH klonunun (PNH klon boyutunun) toplam kemik iliği hücrelerine oranı farklılık sergileyebilir ve bu da gerek hastalığın seyri, gerekse tedavinin belirlenmesi ve kontrolü açısından büyük önem taşır.

4.4 Klinik seyir

4.4.1 Genel bilgiler

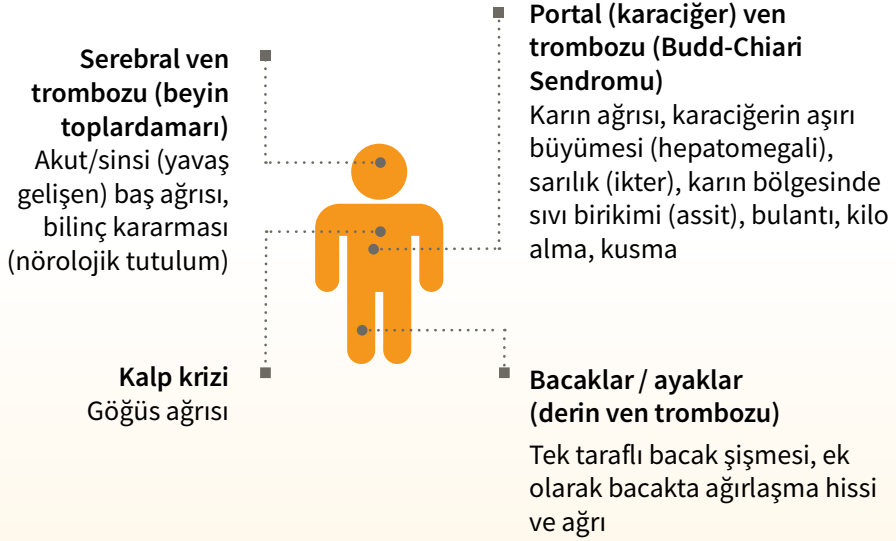
PNH'ye bağılı sıkıntılar ve şikâyetler kişiden kişiye epey farklılık sergileyebilir ve yukarıda sayılan semptomlar ışığında yaşam kalitesinin kısıtlanmasını beraberinde getirebilir.

Betimlenen hastalık mekanizmaları söz gelimi yüksek tansiyona, akciğerde yüksek kan basıncına (*pulmoner hipertansiyon*) ve böbrek işlev bozukluklarına yol açabilir. Bu tür gelişmeler kalıcı hasarlar yaratabileceği için hastalık seyrinin sürekli kontrolü şarttır.

4.4.2 Damar içi pıhtılaşma (*Tromboz/Tromboemboli*)

PNH'nin en korkulan komplikasyonu damar içi pıhtılaşma (*tromboz/tromboemboli*) oluşumudur, zira bunun sonu kan damarlarının tıkanmasına da varabilir. Bilimsel araştırmalar PNH'nin özel tedavisi uygulanmadığı koşulda 10 yıl içerisinde bir *tromboz* oluşması ihtimalinin %30'un üzerinde olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca özel PNH tedavisi görmedikleri durumda tüm PNH hastalarının %30-50 kadarında hastalığın ilerleyen süreçlerinde *tromboz* meydana geldiği saptanmıştır. PNH'de tüm ölüm vakalarının %67'ye varan kısmının nedenini *tromboembolik* komplikasyonlar oluşturmaktadır. Bir hastada *tromboz* gelişmesi olasılığı muhtemelen PNH hücrelerinin miktarına bağılı olmakla birlikte, düşük miktarda PNH hücresine sahip olduğu belirlenen hastalarda dahi yüksek *tromboz* riski söz konusu olmaktadır.

PNH hastalarında trombozlar bazen tipik, bazen de tipik olmayan yerlerde oluşabilir:



↑ Şekil 5: PNH hastalarında tromboz oluşumu

4.4.3 Böbrek işlev bozukluğu

Her üç PNH hastasının ikisinde böbrek işlevinde bozukluk göze çarpar. En sık karşılaşılan durum, süzme işlevinin düzgün yerine getirilememesi ve bu yüzden böbreklerin kanı yeterince temizleyememesidir. Böbrek işlevinin ölçütü olarak *kreatinin* klirensi adı verilen, kan plazmasının bir kas yıkım ürünü olan *kreatininden* temizlenme süresini tespit eden bir teste başvurulur. Hastalık sürecinde hem süzme işlevi, hem de *kreatinin* klirensi kötüye gidebilir.

4.4.4 Hücre sayılarında azalma (sitopeniler)

Eşlik eden bir kemik iliği hastalığı nedeniyle kan hücrelerinde gözlenen belirgin azalma, en sık karşılaşılan ağır komplikasyon nedenleri içinde %20 ile ikinci sırayı alır. Hastaların %15 kadarı bu süreçte her üç kan hücresi serisinde eksiklik (*pansitopeni*) sonucu aplastik anemiye yakalanmaktadır. Bunun tersi de mümkündür, yani kişide önce aplastik anemi söz konusu olup, bu temel üzerinde PNH ortaya çıkabilmektedir.

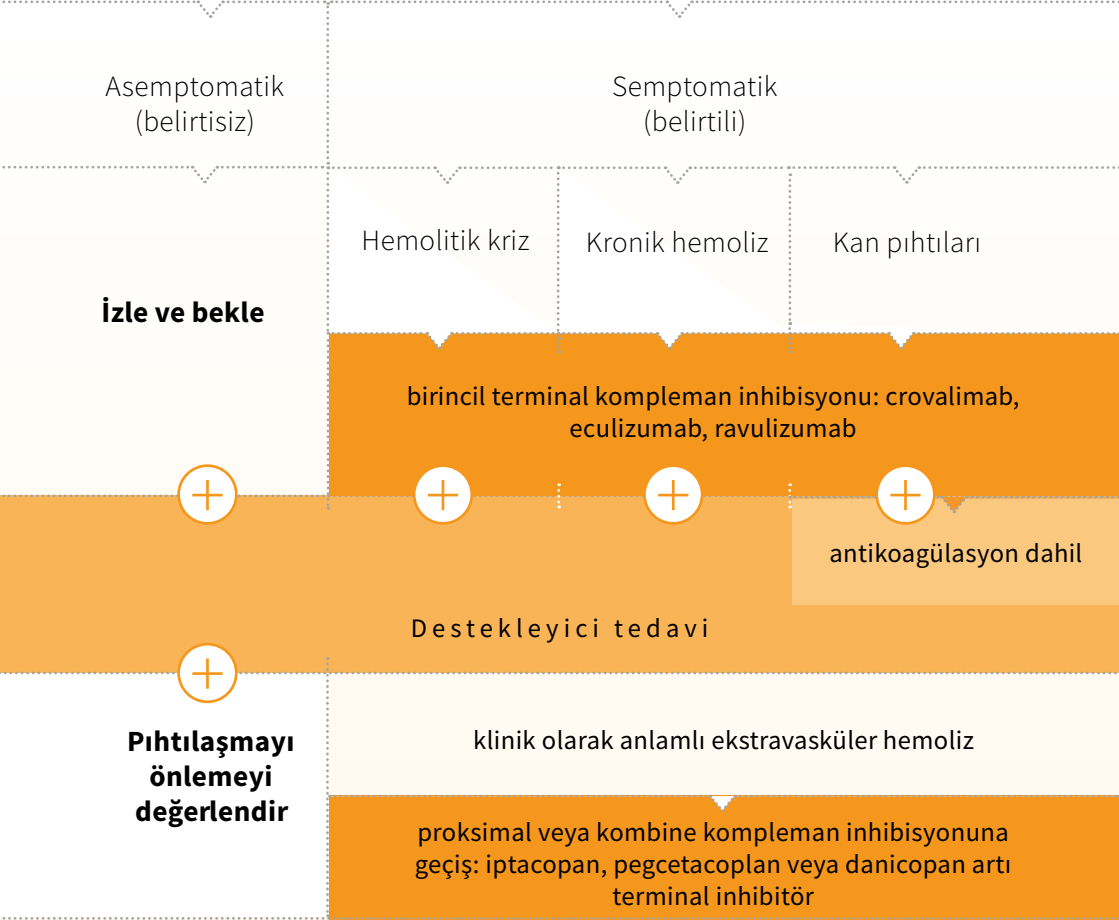
4.5 Tedavi

4.5.1 Genel bakış

PNH'nin tedavisi, şikâyetlerin ve semptomların derecesine bağlıdır. Ortada hastalıkla bağlantılı bir şikâyet yoksa sık aralıklı kontrollerle yetinmek kabul edilebilir. Destekleyici tedbirler ve yaygın olarak kan sulandırma diye anılan, pıhtılaşmanın ilaçla önlenmesi (*antikoagülasyon*) düşünülebilir. *Antikoagülasyon* kanı fiziki bir biçimde sulandırmaz, damarların pıhtılarla tıkanmasını („*kalınlaşmasını*“) önler. Semptomatik PNH'de ise tedaviyi belirleyen ölçütler arasında kan yıkımının (*hemolizin*) şiddeti ve damar içi pıhtılaşmanın olup olmayışı sayılabilir. Aşağıdaki şemada *hemolitik* PNH'nin tedavi yaklaşımı betimlenmiştir.

4

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) tedavi şeması



↑ Şekil 6 Basitleştirilmiş tedavi şeması. Tedavi algoritmasının bütünü görmek için onkopedi rehberi web sitesine bakabilirsiniz (Türkçe sunulmamaktadır): Onkopedia

4.5.2 PNH'nin özel tedavisi

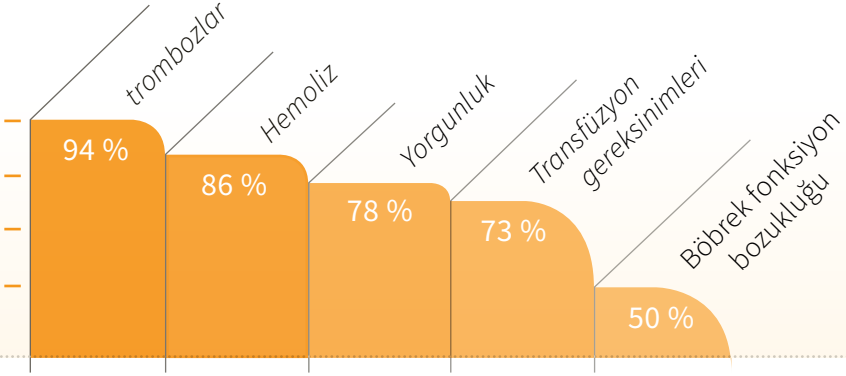
Kompleman sistemi (bkz. 4.1.3) hastalıklı bir biçimde değişim sergileyen alyuvarlara saldırdığı için, onun bir kısmı baskılanarak yıkım da frenlenebilmektedir.

Nispeten uzun süredir onaylanmış bulunan PNH odaklı tedaviler, 2007 yılında piyasaya sürülen Eculizumab (Soliris®) adlı *antikor* ve onun daha uzun etkili formu olan, 2019'da izin alan Ravulizumab (Ultomiris®). Her iki etken madde *kompleman sistemine* dâhil olan C5 adlı proteinin etkinliğini bloke etmektedir. Eculizumab ve Ravulizumab'ın bu blokaj sayesinde kan damarlarındaki alyuvar yıkımını (*intravasküler hemoliz*) önemli ölçüde azaltabildiği, çeşitli bilimsel araştırmalar tarafından ortaya konmuştur.

Eculizumab/Ravulizumab ile tedavi edilen PNH hastalarında bu sayede yaşam kalitesinde ciddi düzeyde bir iyileşme görülmüştür. Bu durum, *hemoglobin* değerleri normale dönmeyen hastalarda dahi izlenebilmiştir. Bu da anemi ile mücadelede yol kat etmenin ötesinde kısmen de kan yıkımını (*hemoliz*) frenleyen bir etkinin söz konusu olduğu savını güçlendirmektedir.

Alyuvar bozumunun azalmasının diğer sonuçları arasında, *transfüzyon* gereksiniminde, anemide, bitkinlikte (*hâlsizlik*) ve kriz şeklindeki karın ağrılarında gözle görülür bir gerileme ile tansiyon (*arteriyel hipertansiyon*) ve akciğer yüksek tansiyonunda (*pulmoner hipertansiyon*) düşüş gözlenebilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda böbrek işlevinde önceden bozukluk olan vakalarda böbrek işlevinin de düzeldiği, hatta normale dönebildiği belirlenmiştir.

PNH komplikasyonlarında iyileşmeler



↑ Şekil 7: PNH tedavisinde Eculizumab'ın etkisi, Kaynak: 1. Hillmen P et al. NEJM 2006; 355:1233-1243; 2. Schubert J et al. BJH 2008; 142:263-272; 3. Hillmen P et al. Blood 2007, 110:4123-4128; 4. Brodsky A et al. Blood 2008; 111:1840-1847; 5. Hillmen P et al., Am J Hematol 2010;8:553-559; 6. Fachinformation Soliris® (Eculizumab).

Bir Eculizumab/Ravulizumab tedavisini anlamlı kılan tıbbi durumlardan (endikasyonlar) bazıları:

- Damar içi pıhtılaşma
- Kriz şeklindeki karın ağrıları
- Hemolitik krizler
- PNH'ye bağlı böbrek işlevi bozukluğu
- Transfüzyon gereksinimi
- PNH'nin beraberinde getirdiği akciğer yüksek tansiyonu (pulmoner hipertansiyon)

Tedavinin hedefi, hayati tehlike içeren, ağır komplikasyonlardan ve ilgili organlarda oluşabilen sekellerden (hastalık sonrası doku / işlev bozukluğu) kaçınılmasıdır. Eculizumab/Ravulizumab hastaya *infüzyon* halinde damar yolundan (*intravenöz*), hastaneye yatış gerekmezsin verilir. Eculizumab *infüzyonu* genellikle ilk dört hafta boyunca haftada bir doyurucu dozda, akabinde iki haftada bir idame tedavisi olarak yüklenir. Buna karşın

Ravulizumab doyurucu dozda iki hafta aralıkla iki defa, ardından idame tedavisi kapsamında 8 haftada bir yüklenir. Eculizumab'ın aksine, Ravulizumab'ın dozajı vücut kilosuna oranla belirlenir. İnfüzyon süresi de dozaja bağlıdır. İlaç onayına yönelik klinik araştırmaların verileri ve uzun vadede tedaviye dair güncel analizler, burada genel olarak hastalar açısından çok iyi kaldırabilen tedavilerin söz konusu olduğunu göstermektedir. Çok sık karşılaşılan yan etki olarak baş ağrıları, sadece tedavinin başlarında ortaya çıkar. Sık karşılaşılan yan etkiler ise enfeksiyonlar, kan değerlerinde değişim, uykusuzluk, sindirim şikâyetleri, cilt sorunları, gribi andıran belirtiler, *hâlsizlik* ve başka birtakım yan etkilerdir. *Kompleman sistemi* baskılandığı zaman vücut kendini belirli birtakım bakteriler (*meningokoklar*) karşısında yeterince koruyamaz. Bu bakterilerse kan zehirlenmesine ve bakteriyel menenjitte neden olabilmektedir. O nedenle bir Eculizumab/ Ravulizumab tedavisinde aynı zamanda *meningokoklara* karşı aşı yaptırmak şarttır.



Yüksek ateş (vücut ısı $> 38,0^{\circ}\text{C}$), döküntü, yoğun bir hastalık hissi veya ense sertliği gibi belirtiler gündeme gelirse olabildiğince çabuk bir biçimde bir „ön müdahale“ (ör. 750 mg siprofloksasin ile) uygulamak ve derhal bir doktora ulaşarak tanılama sürecini başlatmak, gerekiyorsa ilave bir antibiyotik tedavisine girmek büyük önem taşımaktadır. Nisan 2019 itibarıyla siprofloksasinin artık yalnız ağır enfeksiyonlarda kullanılması öngörülmüştür. Meningokokların yaşamsal tehlike oluşturabilecek bir enfeksiyona yol açma ihtimali ışığında bu ilacın bir defalık kullanımı bu kapsamda kabul edilebilir. Alternatif olarak 100 mg amoksisilin / klavulanik asit ile uygulanacak “ön müdahale” değerlendirilebilir.

Bu kapsamda iki ayrı aşı (Menveo®/Nimenrix® ve Bexsero®/Trumenba®) yaptırmak suretiyle olabildiğince fazla *meningokok* türü (tedavi başlarken A, C, W135, Y ve tedavi devam ederken B) karşısında bir korunma sağlanması önerilmektedir. Ancak %100 korunmanın mümkün olmadığı da bilinmelidir. Bu aşılar üç yılda bir tazelenmelidir.

Araştırmalarda, PNH hastalarının ilk Eculizumab/Ravulizumab dozunu aldıktan sonra artan baş ağrısından şikâyet ettikleri dikkati çekmiştir. Bu esasen ilacın arzu edilen yönde etkili olduğunu göstermektedir. Alyuvar hücre yıkımının azalması, vücutta daha fazla azot monoksit (NO) bulunmasını ve böylelikle damarların tekrar genişlemesini beraberinde getirecektir, fakat vücut önce bu normal duruma yeniden alışmalıdır.

Ancak Eculizumab/Ravulizumab tedavisi hasta hücrelerin sayısını azaltmaz ve hastalığı iyileştirmez. Aksine, *antikor* koruması, yıkılan hasta alyuvar sayısını da azaltacağından, kanda daha fazla sayıda bulunacaktır. Bu bağlamda, bu PNH *eritrositlerinin* sayısında artış da bu tedavinin etkili olduğunun bir göstergesidir. Doz aralıklarına düzenli uyulması da (14 ± 2 günde bir Eculizumab, 8 ± 1 haftada bir Ravulizumab), hasta hücrelerin sürekli korunmasını sağlamak ve sözü edilen PNH komplikasyonlarından (*ani hemolitik nöks*) kaçınmak için şarttır.

Hasta alyuvarların yıkımındaki azalma, idrarla vücuttan daha az *hemoglobin* ve dolayısıyla demir atılmasına, hatta belki de hiç atılmamasına yol açmaktadır. Böbrekler kanalıyla gerçekleşen bu kronik demir kaybının ortadan kalkmasıyla Eculizumab/Ravulizumab tedavisinde kimi PNH hastalarının demir rezervinde bir artış gözlenmektedir. Bu yüzden bu hastaların, özellikle eşlik eden ilgili bir aplastik anemi mevcutsa düzenli olarak kontrolden geçip, başlanmış olabilen bir

demir takviyesi tedavisini yarıda bırakmaları ve gerekiyorsa bu fazla demiri *şelasyon tedavisi* diye anılan bir müdahaleyle bünyelerinden atmaları gündeme gelebilir.

Eculizumab/Ravulizumab tedavisiyle kan damarlarının içindeki hücre yıkımı (*intravasküler hemoliz*) başarıyla frenlense de, bu kez de *kompleman sisteminin* öncüleriyle yüklenmenin tetiklediği, hastalıklı alyuvarların damarların dışında ağır ağır imhası (*ekstravasküler hemoliz*) odaklı yeni bir süreç başlamaktadır. Bu durumu özel birtakım kan testleri (örn. *Coombs testi*) ortaya koyabilmektedir. Yeni tedavi stratejileri kapsamında bu süreçten, kompleman sisteminin erken blokajı yoluyla, örn. onayı alınmış bulunan Pegcetacoplan (Aspaveli®) ve Danicopan (Voydeya®) ilaçlarının Eculizumab, Ravulizumab, Crovalimab (Piasky®) veya Iptacopan (Fabhalta®) ile birlikte kullanımıyla, kaçınma olanağı araştırılmaktadır.

4.5.3 Semptomatik tedavi

Eculizumab/Ravulizumab/Pegcetacoplan ile uygulanan özel PNH tedavisi dışında, yaşanan şikâyetlere müdahale odaklı başka tedavi olanakları da bulunmaktadır.

Anemi semptomları karşısında *eritrosit konsantreleri* verilebilir. Her ne kadar transfüzyon ile birlikte hastaya ister istemez ufak miktarda *kompleman* öğeleri veriliyorsa da, bu miktar, *kompleman* tetikli *hemolize* olanak tanıyacak düzeyde değildir. Bu durum *trombosit konsantreleri* kullanımında da aynı şekilde geçerlidir (Bölüm 3.5.5 Kan nakilleri ile karşılaştırınız).

Kemik iliği yetmezliği ile doğrudan bağlantılı olmayan PNH vakaları „klasik PNH“ olarak anılır. Müdahale edilmemesi halinde bu vakalarda genellikle, böbrekler kanalıyla sürekli hemogloblin kaybına bağlı bir demir eksikliği gündeme gelir. Demir alyuvar yapımında gerekli olduğu için, böyle durum-

larda takviyesi de şarttır. Bu takviye ağızdan hap / tablet / preparat olarak ya da damar yolundan infüzyon yoluyla yapılabilir. Ağızdan alınan preparatlar günde bir ya da iki günde bir, aç karnına alınmalıdır. Ayrıca demir, antibiyotiklerle veya mide asidini dengeleyen ilaçlarla (*antasitler*) bir arada alınmamalıdır. İlgili bir demir tedavisine başlama durumunda, demir takviyesi kararı düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Bu çerçevede doktor kontrollerinde ferritin düzeylerinin ölçümü ve takibi yararlı olacaktır.

Alyuvar üretiminin arttırılarak telafi edilmesiyle folik aside ve bazen B12 vitaminine de duyulan gereksinim de artar. Burada genel olarak günde ör. 5 mg folik asit takviyesi öngörülür. B12 vitamini daha önceden ölçülen düzeyler ışığında eksiklik durumuna göre verilmelidir.

Daha önceki klinik araştırmalarda, *tromboz* riskinin PNH hücrelerinin miktarı ve *hemolitik* aktivitenin şiddeti ile bağlantılı olduğu gözlenmişti. GPI hasarlı *granülositlerin* oranı %50'yi aştı mı ve/veya *LDH* değeri normalin üst sınırının 1,5 katını aştı mı, *tromboz* oluşumunda belirgin bir artış da göze çarpmıştı. Bu grup hastalara önleyici amaçlı bir antikoagülan verildiğinde çok daha nadiren *tromboza* maruz kalmışlardı.

Bu durumda aşağıdaki önerilerde bulunmaktadır:

- Pıhtılaşmayı önleyici ilaç kullanımında hastaya özel karar verilmelidir (hastadan hastaya değişir).
- Bir Eculizumab/Ravulizumab tedavisinde önleyici amaçlı antikoagülan kullanımı gerekli değildir.
- Bir Eculizumab/Ravulizumab tedavisinden evvel önleyici amaçlı antikoagülan kullanımına başlanmış ise, Eculizumab/Ravulizumab tedavisinde hemolitik aktivitenin

normalleşmesinin ardından bunun da sonlandırılması düşünülebilir. Ancak uzmana danışmaksızın ilacı bırakmaktan kesinlikle kaçınılmalıdır.

- Hâlihazırda bir tromboz oluşmuş bulunuyorsa, pıhtılaşmayı önleyici tedaviye başvurulmalıdır. Bunun süresi, *trombozun* vücutta nerede ortaya çıktığına ve seyrine bağlıdır.
- Yatalaklık, uzun süreli hareket kısıtlılığı (alçı), ameliyatlar ya da uzun (4-6 saati aşan) otobüs veya uçak seyahatleri gibi riskli durumlarda, güncel trombosit düzeyi ışığında önleyici amaçlı bir antikoagülasyon (iğne ya da hap ile) uygulanabilir.
- Bakteri enfeksiyonları erken fark edilmeli ve savaşkanmaksızın antibiyotikle tedavi edilmelidir, zira enfeksiyonlar çerçevesinde PNH aniden kötüleşerek bir *hemolitik* krizle neticelenebilir.
- Bir *hemolitik* krizde hastaya yeterince sıvı takviyesinde bulunulmalıdır (*hidrasyon*). Ayrıca antibiyotik tedavisi, transfüzyonlar, Eculizumab verilmesi ve – böbreklerle ilgili risk söz konusu olursa – kan arıtımı (*diyaliz*) duruma göre gerekebilir.
- İstisnai durumlarda, eşlik eden kemik iliği bozuklukları, kemik iliği zayıflıkları (kemik iliği yetmezliği) ya da böbrek bağlantılı (*renal*) anemi vakalarında, hastaya *Eritropoetin* veya *G-CSF* gibi kan üretimine yönelik (*hematopoetik*) büyüme faktörleri verilmesi de anlamlı olabilir.
- Kemik iliği yetmezliği (*aplazi*) PNH'den daha öncelikli olduğunda, duruma göre bir *immünsupresif* tedavi ya da kök hücre yahut kemik iliği nakli gündeme gelebilir (bakınız Bölüm 3.5).

Ayrıca bir de, tedaviden sorumlu hematologla, özellikle pnömokokların yol açtığı akciğer iltihabı ve influenza virüsünün yol açtığı grip hastalıklarına karşı güncel aşı durumu görüşülmelidir.

4.5.4 PNH'nin şifası

PNH'de şifa ümidi sunabilen (*küratif* yaklaşım içeren) tek tedavi, allojenik kemik iliği ya da kök hücre naklidir. Fakat bu tedavi kapsamında karşılaşılan komplikasyon (*morbidite*) ve ölüm oranları (*mortalite*) da küçümsenemez düzeydedir. Bu nedenle de nakil yönündeki bir tedavi kararı (*endikasyon*) büyük bir titizlikle alınmalıdır, hele de Eculizumab/Ravulizumab ve Pegcetacoplan ile gerçekleştirilebilen antikor tedavisi çıktığından beri.

Bir kök hücre naklini anlamlı kılan tıbbi gerekçeler şunlardır:

- Tekrar tekrar görülen, hayati tehlike içeren ve başka hiçbir tedaviye yanıt vermeyen *tromboembolik* komplikasyonlar
- *Transfüzyonlar* gerektiren, tedaviyle etki edilemeyen (*ref-rakter*), çok ağır *hemolitik anemi* varlığı
- Halihazırda nakil gerekçesi sunan bir aplastik anemi (AA) ya da myelodisplastik sendrom (MDS) vakasında PNH klonu varlığı
- Bir immünsüpresif tedavinin tıbben önerilmediği durumda aplastik anemiye veya myelodisplastik sendroma dönüşme

4.5.5 Geleceğe bakış

Halen, *kompleman sistemini* baskılayan birçok yeni madde klinik araştırmalar kapsamında incelenmektedir. En son, Aralık 2021'de kompleman C3 inhibitörü (engelleyicisi)

Pegcetacoplan (Aspaveli®), en az 3 aylık bir Eculizumab veya Ravulizumab tedavisine rağmen hala tıbben anlamlı bir anemiye sahip olan PNH hastaları için subkutan (deri altına) infüzyon şeklinde kullanım onayı almış bulunmaktadır. Başka ilaçlar da, özellikle *oral* tedaviler (ör. Iptacopan) ümit verici sonuçlar sergilemektedir.

4.6 Prognoz

Eculizumab/Ravulizumab tedavisinin *tromboembolik* olayları belirgin bir biçimde azaltması sayesinde, PNH hastaları toplumun geri kalanına yakın bir yaşam süresine sahip olabilmektedir.

4.7 Çocuk arzusu/Gebelik

Daha birkaç yıl öncesine kadar PNH hastalarına gebelik önerilmemekteydi, zira birçok vakada gerek annede gerekse çocukta hayati tehlike içeren komplikasyonlar görülmekteydi. Fakat antikör tedavisi bu riski önemli oranda düşürünce aile planlaması konusu yeniden bir anlam kazandı. Artık elimizde Eculizumab tedavisi sırasında gebelik üzerine bulgular mevcuttur. Bunlar, vaka sayıları düşük olmakla birlikte, epey cesaretlendirici sonuçlar sergilemektedir. Gebelik süreçlerinin büyük ölçüde komplikasyonsuz yaşandığı ve tüm çocukların sağlıklı olduğu gözlenmektedir. Yine de çocuk arzusu ya da gebelik planlanırken hematolojik ve jinekolojik birimleri olan uzman bir merkezle bağlantıya geçilerek, hastanın kişisel risk profilinin belirlenmesini ve gerekli hallerde de Eculizumab dozunun değiştirilmesini gözetmek isabetli olacaktır.

4

4.8 Kayıt

PNH aşırı ender görülen bir hastalık olduğundan dolayı, hastalığa ve tedavisine yönelik anlamlı bilgiler ancak uluslararası çapta olabildiğince fazla sayıda PNH hastasının verilerinin değerlendirilmesiyle kazanılabilir.

Bu maksatla uluslararası bir PNH hasta kaydı (sicili) oluşturulmuştur. Burada hasta onayı üzerine 6 ayda bir hastalığın seyrine ve yaşam kalitesine yönelik veriler anonimleştirilerek kaydedilmektedir. Hastalık üzerine yeni bilgilerin ancak bu tip veriler üzerinden edinilebileceği, tedavinin de bu sayede geliştirilebileceği dikkate alındığında, mümkünse tüm PNH hastalarından verilerini bu kayda aktarmalarının istenmesi de herhalde doğaldır.

■ SİZ DE KATILIN!

Sorularınız olması durumunda lütfen e-posta kanalıyla

Prof. Dr. med.
Alexander Röth

➔ alexander.roeth@uk-essen.de

Prof. Dr. med.
Hubert Schrezenmeier

➔ h.schrezenmeier@blutspende.de





Klinik araştırmalara yönelik ilave bilgi için Alman Lösemi ve Lenfoma Dayanışma Vakfı'nın "Hemato-Onkolojide Tedavi Araştırmaları" (yalnız Almanca) broşürüne şuradan ulaşabilirsiniz:

→ www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publikationen/informationsbroschueren

5 Araştırmalar

Birkaç yıl öncesine dek ancak az sayıda tedavi seçeneğinden söz edilebilmekle birlikte, bugün artık gerek aplastik anemi gerekse PNH için yeni ilaçların onayına yönelik birçok araştırma mevcuttur.

Bu araştırmalara dair bilgi edinmek isterseniz aşağıdaki internet sitelerinin arama motorlarını kullanabilirsiniz:

Alman Klinik
Araştırmalar Kayıt
Merkezi

→ www.drks.de

Avrupa İlaç Ajansı, AB
Klinik Araştırmalar
Kayıt Merkezi

→ www.clinicaltrialsregister.eu

ABD Ulusal Sağlık
Enstitüleri, ABD Ulusal
Tıp Kütüphanesi

→ www.clinicaltrials.gov

Dünya Sağlık rgt,
Uluslararası Klinik
Araştırmalar Kayıt
Platformu

→ <https://trialsearch.who.int/>



6

Uzman doktorlar ve merkezler

- Almanya
- Avusturya
- İsviçre

Uzman doktorlar ve merkezler

Ülkeler, şehirler, vaka sayıları ve bilimsel araştırmalara katılım
temelinde Almanya, Avusturya ve İsviçre'deki uzman merkezler
ve doktorlar listesi

ALMANYA

ALMANYA		vaka sayısı AA		vaka sayısı PNH		Bilimsel araştırmalara katılım	AA/PNH üzerine yayın
şehir	Hastane	0-9	10+	0-9	10+		
Aachen	Aachen Üniversite Hastanesi* Tıbbi Klinik IV Hematoloji ve Onkoloji Pauwelsstraße 30 D - 52074 Aachen Tel.: +49 241 80 89062 Faks: +49 241 80 82156 Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf tbruemmendorf@ukaachen.de Sekreterlik Bayan Marion Adrian-Reinartz madrian@ukaachen.de Priv.-Doz. Dr. med. Jens Panse jpanse@ukaachen.de Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Beier fbeier@ukaachen.de Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce, Fransızca, İspanyolca, Türkçe, Macarca, Başvuru üzerine ek diller		✓		✓	✓	✓ ✓ ✓

* Yılda 50'den fazla AA ve PNH hastasına bakım

Ort	Klinik	vaka sayısı AA				vaka sayısı PNH				Bilimsel araştırmalara katılım	AA/PNH üzerine yaygın
		0-9	10+	0-9	10+	0-9	10+	0-9	10+		
Berlin	Charité - Berlin Tıp Fakültesi CVK: Virchow Hastanesi Kampüsü Tümör Tıbbi Merkezi CC14 Hematoloji, Onkoloji ve Tümör İmmünolojisi Uzman Tıbbi Kliniği Augustenburger Platz 1 D - 13353 Berlin Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce, Başvuru üzerine ek diller		✓		✓					✓	✓
		Prof. Dr. med. Jörg Westermann Tel.: +49 30 450 553 192 Faks: +49 30 450 553 914 joerg.westermann@charite.de				Dr. med. Michaela Schwarz Tel.: +49 30 450 665 304 Faks: +49 30 450 553 930 michaela.schwarz@charite.de					
Dresden	Carl Gustav Carus Dresden Üniversite Hastanesi Poliklinik Fetscherstraße 74 D - 01307 Dresden Selim Hematoloji aylık konsültasyon Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce, Başvuru üzerine ek diller	✓		✓						✓	✓
		Prof. Dr. med. Jörg Schubert Randevu almak için Tel.: +49 351 458 2583									

Şehir	Hastane	vaka sayısı AA		vaka sayısı PNH		Bilimsel araştırmalara katılım	AA/PNH üzerine yayın
		0-9	10+	0-9	10+		
Essen	Essen Üniversite Hastanesi* PNH ve AA Polikliniği Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Kliniği Westdeutsches Tumorzentrum Hufelandstraße 55 D - 45147 Essen Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce, Başvuru üzerine ek diller		✓		✓	✓	
Hamburg	Hamburg-Eppendorf Üniversite Hastanesi UCCH Onkoloji-Hematoloji Polikliniği Martinistraße 52 D - 20246 Hamburg Hastanede konuşulan diller: Almanca, İtalyanca		✓		✓	✓	

Prof. Dr. med. Alexander Röth
 Tel.: +49 201 723 5136
 Faks: +49 201 723 1716
 alexander.roeth@uk-essen.de

Dr. med. Philippe Schafhausen
 Tel: +49 40 7410 57122
 Tel: +49 40 7410 53980 (Poliklinik)
 Faks: +49 40 7410 57123
 schafhausen@uke.de

* Yılda 50'den fazla AA ve PNH hastasına bakım

Şehir	Hastane	vaka sayısı AA		vaka sayısı PNH		Bilimsel araştırmalara katılım	AA/PNH üzerine yayın
		0-9	10+	0-9	10+		
Hannover	Hannover Tıp Yüksekokulu İç Hastalıkları Merkezi Hematoloji, Hemostazoloji, Onkoloji ve Kök Hücre Nakli Kliniği Carl-Neuberg-Straße 1 D - 30625 Hannover Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce		✓	✓			✓
Riesa	Riesa ELBLAND HASTANESİ Hematoloji, Onkoloji ve Palyatif Tıp Weinbergstraße 8 D - 01589 Riesa Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce	✓		✓			✓

Şehir	Hastane	vaka sayısı AA		vaka sayısı PNH		Bilimsel araştırmalara katılım	AA/PNH üzerine yayın
		0-9	10+	0-9	10+		
Ulm	Ulm Üniversite Hastanesi* Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH (IKT) Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm Transfüzyon Tıbbi Enstitüsü Helmholtzstraße 10 D - 89081 Ulm Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce Başvuru üzerine ek diller		✓		✓	✓	✓

* Yılda 50'den fazla AA ve PNH hastasına bakım

Avusturya

Linz

Ordenskllinikum Linz

Elisabethinen Linz GmbH
Hastanesi
İç Hastalıkları I Servisi
Kök Hücre Nakli, Hemos-
tazoloji ve Tıbbi Onkoloji
içeren Hematoloji
Fadingerstraße 1
A - 4020 Linz

Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce, İspanyolca,
Türkçe,
Başvuru üzerine ek diller

0-9

10+

**Dr. med.****Sigrid Machherndl-Spandl**

Tel.: +43 732 7676 4434

Faks: +43 732 7676 4416

E-posta: sigrid.machherndl-
spandl@ordenskllinikum.at

0-9

10+

**Dr. med.****Sigrid Machherndl-Spandl**

Tel.: +43 732 7676 4434

Faks: +43 732 7676 4416

E-posta: sigrid.machherndl-
spandl@ordenskllinikum.at

0-9

10+

**Dr. med.****Sigrid Machherndl-Spandl**

Tel.: +43 732 7676 4434

Faks: +43 732 7676 4416

E-posta: sigrid.machherndl-
spandl@ordenskllinikum.at

0-9

10+

**Dr. med.****Sigrid Machherndl-Spandl**

Tel.: +43 732 7676 4434

Faks: +43 732 7676 4416

E-posta: sigrid.machherndl-
spandl@ordenskllinikum.at

Wien

AKH Viyana Şehir Hastanesi

Üniversite Hastanesi İç
Hastalıkları I
Hemotoloji ve Hemostazo-
loji Klinik Servisi
Währinger Gürtel 18-20
A - 1090 Wien

Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce

k.A.

Univ.-Prof. Dr. med.**Wolfgang Füreder**

Tel.: +43 1 40400 44690

(Tagesklinik)

Faks: +43 1 40400 40300

wolfgang.fuereder@
meduniwien.ac.at

0-9

10+

**Dr. med.****Sigrid Machherndl-Spandl**

Tel.: +43 732 7676 4434

Faks: +43 732 7676 4416

E-posta: sigrid.machherndl-
spandl@ordenskllinikum.at

6

İsviçre

Şehir	Hastane	vaka sayısı AA		vaka sayısı PNH		Bilimsel araştırmalara katılım	AA/PNH üzerine yayın
		0-9	10+	0-9	10+		
Basel	Basel Üniversite Hastanesi (USB) Kök Hücre Nakli Merkezi Hematoloji Kliniği Petersgraben 4 CH - 4031 Basel Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce, Fransızca, İtalyanca		✓	✓		✓	✓
	Prof. Dr. med. Jakob Passweg Tel.: +41 61 265 4254 Jakob.Passweg@usb.ch Dr. med. Beatrice Drexler Tel.: +41 61 265 2525 Beatrice.Drexler@usb.ch						✓
Basel	Birleşik Basel Üniversitesi Çocuk Hastanesi (UKBB) Onkoloji/Hematoloji Spitalstrasse 33 CH - 4056 Basel Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce, Fransızca, İtalyanca	✓		✓		✓	✓
	Prof. Dr. med. Thomas Kühne Tel.: +41 61 704 1212 Faks: +41 61 704 1213 thomas.kuehne@ukbb.ch Prof. Dr. med. Nicolas von der Weid Tel.: +41 61 704 1212 Faks: +41 61 704 1213 nicolas.vonderweid@ukbb.ch						

Şehir Hastane

Zürich **Zürh Üniversite Hastanesi (USZ)**

Tıbbi Onkoloji ve
Hematoloji Kliniği
Rämistrasse 100
CH - 8091 Zürich

0-9 | 10+

vaka sayısı **AA**

k.A.

0-9 | 10+

vaka sayısı **PNH**Bilimsel
araştırmalara
katılım**AA/PNH üzerine
yayın**

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Stefan Balabanov**
Tel.: +41 44 255 3782
Faks: +41 44 255 4568
stefan.balabanov@usz.ch

Dr. med. Marina Bissig
Tel.: +41 44 255 8139
Faks: +41 44 255 4568
marina.bissig@usz.ch

Hastanede konuşulan diller: Almanca,
İngilizce

Zürich **Zürh Üniversitesi Çocuk Hastanesi (UZH)**

Pediyatrik Hematoloji /
Onkoloji FMH, FAMH
Steinwiesstrasse 75
CH - 8032 Zürich



**PD Dr. med.
Markus Schmugge Liner**
Tel.: +41 44 266 7307
Faks: +41 44 266 7171
markus.schmugge@kispi.uzh.ch

Hastanede konuşulan diller: Almanca, İngilizce,
Fransızca, İtalyanca



7

Deneyim Paylaşımları

- Johanna'dan
- Ulrike'den

Deneyim Paylaşımları

Johanna anlatıyor

17 yaşında, 12. sınıftayken lise eğitimimin bir yılını görmek üzere ABD'ye gittim. Yurt dışında kaldığım o süre içinde, Texas'ın aşırı rutubetli ve sıcak ikliminde çok zorlandığımı fark ettim. Yeni sınıfımın eskilerinden daha az havalandırılıyor oluşu da bana sıkıntı veriyordu. Çok uyuyordum ve ödevlerimi yapmam diğer öğrencilere kıyasla daha uzun sürüyordu. Bu durumu kendim de görüyordum, ama bunu, yapımın böyle olduğu, ayrıca hava değişikliğinin ve bir sürü yeni insanın olduğu bir ortama girmiş olmanın beni bir derece zorladığı şeklinde açıklıyordum. Eskiden beri var olan migrenim daha bir azmıştı. Çoğu kez o kadar yorgun oluyordum ki okula gidecek mecalim kalmıyordu. Ancak adını henüz koyamadığım bir bitkinlik ve takatsizlik yüzünden sürekli rapor alıp okuldan uzak kalmayı da istemiyordum. Bu yüzden çoğu defa tamamen bitkin de olsam, elimden geldiğince okula gitmeye gayret ettim. Okulu kaçırmak istemediğim gibi, bu giderek artan dermansızlıktan da rahatsızdım. Böylelikle Texas'ta günler günleri kovaladı ve her şeye rağmen özel ve heyecanlı geçen bir yılın ardından 2010 ortasında Hamburg'a geri döndüm. Annemin, bende bir değişiklik olduğunu, yurt dışına gitmeden önceye kıyasla çok daha çabuk yorulduğumu fark etmesi uzun sürmedi. Sebepni tam olarak kavramamakla birlikte, Temmuz 2010'da, o zamanki aile doktorumuzda bir kan sayımı yaptırmaya ikna oldum. Kan değerlerimde ciddi bir tuhaflık göze çarpmıyordu. Hb 12,1 g/dl, lökositler 6,7 bin/ μ l düzeyindeydi. Sadece trombositler 129 bin/ μ l ile biraz düşük çıkmıştı. Altı ay sonra tekrarlanan kan sayımında sonuç benzerdi, yalnız biraz daha

düşen trombositlerim 104 bin/ μ l düzeyine inmişti. Doktorum beni Hamburg'da bir hematoloji muayenehanesine sevk etti. Burada daha fazla sayıda ölçütlere bakılıyordu, mesela LDH değerine ki bu bende 446 U/l çıkmıştı. Trombosit değerimdeki düşüklük tam açıklanamayınca bağışıklığa bağlı trombositopeni ile gönderildim. Hematoloğun önerisi üzerine kan değerlerimin kontrolüne devam edildi ve çok da kötü seyretmediler. 2014'e dek trombositlerim 80-100 bin/ μ l civarında seyretti, hb 11-12 g/dl aralığındaydı, nötrofillerimse yıllar içinde 1000/ μ l düzeyine indi.

Hayatımın gidişatı ABD'deki günlerimdekine benzer bir biçimde devam etti. Arkadaş ve aile ilişkileri temelinde sosyal çevrem her zaman sağlam olmuştu. Etraftan gördüğüm bu yoğun destek sayesinde liseyi Abitur diplomasıyla bitirebilirdim. Texas'tayken futbola başlamıştım. 35 derece sıcaklıkta çimlerde top koşturmak zor ama keyifliydi. Özellikle takım sporu olması beni cezbediyordu. Lisenin ardından 2012 yılındaki gönüllü sosyal hizmetimde (FSJ) tanıştığım bir kız arkadaşım, acilen yeni oyuncu arayan bir takımda yıllardır top koşturuyordu. Takatsizlikten kurtulmak için tam da aradığım fırsattı spor. Ancak performansımda ciddi bir gelişme gerçekleşemedi, dolayısıyla da daha dinç bir hale gelemedim. Vücudumda bir sürü morluk oluşmasına, özellikle de topa vurduğum sağ ayağımın her antrenmandan sonra mosmor olmasına şaşırmadığımı söylesem yalan olur. Herhalde futbol oynayan herkeste oluyordur bunlar diyordum kendi kendime.

Bir hastanenin çocuk servisinde verdiğim FSJ hizmeti de ağır aksaktı. Çoğu zaman işe odaklanmakta güçlük çektiğim, işin bana diğerlerinden daha ağır geldiği fark ediliyordu. Bir görevimiz de çocuklara hastanenin yatak deposundan temiz yatak getirmektir. Orada herkes ara sıra azıcık oturup dinle-

nirdi. Bense sık sık uyuyakalırdım. Ben şekerleme yapıp güç toplarken, gönüllü bir başka arkadaş nöbete dururdu (hiç yakalanmadık 😊).

O dönemde Johanna'nın uyku kaçamakları için her fırsatta arkadaşlarıyla ortalıktan toz olmasına alışılmıştı zamanla. Şubat 2014'te başladığım lojistik uzmanı meslek eğitimini 2017'de bitirdim. Halsizlik, performans düşüklüğü, odaklanma zorluğu ve yorgunluk bu dönemin kilit unsurlarıydı. Birlikte eğitim aldığım arkadaşların büyük anlayış ve yardımlarıyla bir şekilde her şeyin üstesinden gelebilirdim. Meslek eğitimi sürecinde 2015'te yaşadığım apandis patlaması üzerine alındığım ameliyatta, normalin üzerinde kan kaybettiğim göze çarpmıştı. Bana bu durumun ilave tetkikler gerektirdiği açıklandı, ben de bunun üzerine incelettirdim. Akrabalar arasından tanıdık bir hematolog kanımı iyice incelediyse de Faktör 5 Leiden mutasyonu (doğuştan gelen, kan pıhtılaşması bozukluğu ile tromboz riskinde bir artışı beraberinde getiren kalıtsal bozukluk) dışında bir şey bulamadı. Tromboz riskindeki artış nedeniyle doğum kontrol hapını kesmem ve uçak yolculuğu öncesinde ilaç almam tembihlendi.

Kan değerlerim dengeli seyretmeye devam etti. Meslek eğitimimi tamamladıktan sonra 2017'de bir yandan lojistik firmasında çalışmaya, bir yandan da Flensburg'da üniversite eğitimime başladım. Yeni bir şehre taşınmaktan çok mutluydum. Ayrıca yelkene de geri dönebilmiş olmak bana büyük keyif veriyordu. Derslere çalışmak kolay gelmiyordu ama pes etmedim ve bir şekilde ilk sömestrleri gayet iyi hallettim. 2019 başında (henüz 26 olmuşken) bir kız arkadaşla birlikte yarıyıl tatilinde Tayland'a uçarak birkaç haftalık bir seyahate gittik. Orada da sıcaklık ve yüksek rutubet benim kaldırabileceğimden fazla olunca Bangkok'taki ilk günlerimi-

zi otelde geçirmek zorunda kaldık. Adalara gidip biraz olsun serinlemek için can atıyorduk, dolayısıyla uçağa atlayıp Tayland'ın en ücra adalarına uçtuk. Muhteşemdi. Ancak nefes almakta giderek güçlük çektiğimi fark ettim ve bu beni kaygılandırdı. Artmış olan tromboz riski (Faktör 5 Leiden mutasyonu) yüzünden zaten uçmak beni tasalandırırken üstüne bir de nefes darlığı ve şiddetli bir halsizlik eklenince daha Tayland'dan ayrılmadan kontrol için Hamburg'daki hematoloğumdan bir randevu istedim. Bir başka muayenehaneden randevu alabildim. Oradaki doktor durumun ciddi olduğunu tespit etti. Trombositlerim artık 60 bin/ μ l, Hb ancak 10 g/dl kadardı ve lökositlerim, özellikle nötrofil granülositler belirgin bir biçimde azalmıştı. Doktor aynı hafta bir kemik iliği ponksiyonu ve biyopsisi yapmak istedi. Ben bunu çok gerekli görmediğim için bir müddet ayak sürüdüm (ama sonunda yaptırdım). LDH düzeyim artık 600-700 U/l arasında oynuyordu. Bir akım sitometresi tetkiki üzerine %55'lik klonla PNH tanısı kondu. Vakit kaybetmeden günlük tromboz önleyici tedaviye başlayacak, sonra da daha yeni onay almış olan Ravulizumab ile tedavi görecektim.

PNH tanısı benim için büyük bir şok oldu. Sonsuza dek böyle ağır bir hastalığım olacağı duygusu beni çok üzmüştü. Lichterzellen Vakfı'nın ve Aplastik Anemi & PNH Derneği'nin internet sitelerini tepeden tırnağa okudum, Facebook gruplarına üye oldum ve elimden geldiğince bilgi topladım. Hastalığımın uzmanı olmam gerektiğini hızla kavradım ve edindiğim tüm bu bilgiler sayesinde kendimi daha bir güvende hissettim. Kısa sürede bağlantıya geçtiğim hasta temsil örgütlerinden, Almanya'da bu ender hastalık alanına odaklanan bazı doktorlar olduğunu öğrendim. Aachen'da bir randevu ayarlayıp bir kez daha ponksiyon yaptırdım, zira bende aynı zamanda aplastik anemi de olup olmadığı

(kan sayımında belirgin göstergeler olmakla birlikte) henüz kesinleşmemişti. Aachen’da beni derinlemesine bilgilendirdiler, işi hiç aceleye getirmediler. Orada da Ravulizumab’a başlamam ve aplastik anemi için de tedavi görmem önerildi. Hematoloji muayenehanesinden üniversite hastanesine naklolarak Siklosporin tedavisi görmeye karar verdim. Benimki gibi orta derecedeki aplastik anemi vakalarında kemik iliğindeki kök hücreleri biraz etkinleştirmek için Siklosporin ile Eltrombopag’ın bir arada verildiği EMAA (Orta derece anemi vakalarında Eltrombopag) araştırması söz konusu olabiliyordu. İlk altı ay bana plasebo verildi. Bunun ortaya çıkması da pek uzun sürmedi çünkü kan değerlerimde dik-kate değer bir değişiklik gözlenmedi. Ravulizumab’ın da pek öyle Hb arttırıcı bir etkisi olmamıştı. Kendimi iyi hissetmek şöyle bir kenara dursun, baş ağrılarım artmıştı, daha çok dinlenmem gerekiyordu ve Siklosporin’in yan etkilerine de maruz kalmıştım.

Tedavi kararıyla birlikte tabii sağlık durumunun yakında daha iyiye gideceğine ve ara verdiğim üniversite eğitimime geri döneceğime yönelik umudum arttı. Fakat işler pek umulduğu gibi gitmedi. Bir şeyleri halletmeye çabalarken sürekli çok halsiz olduğumu fark ettim. Bu arada aileme yakın olabilmek için Flensburg’dan memleketim Hamburg’a geri taşındım. Kısa süre sonra pandemi patlak verdi. 2020 yazı güzel geçmekle birlikte baş ağrılarım artmaya başlamıştı. Temmuz ortasında bir sabah sol tarafımda boyundan dize kadar bir hissizlik oluştu. Hemen 112’yi aradım ve derhal merkezî acil servise (ZNA) geldim. Böyle anları sık sık düşünmüş, söyleyeceğim cümleleri önceden hazırlamıştım. Doktorlara PNH hastası olduğumu ve bu nedenle ağır trombozlara maruz kalabileceğimi açıklamaya çalıştım. Acil serviste mide bulantısı ve kusmayla mücadeleye geçen altı saatlik bir bekleyişin ardından nihayet çekilebilen emarda

beyindeki bir damar olan süperior sagittal sinüste sağ ön taraftaki bir köprü damarı da tutan bir tromboz görüldü. Derhal İnme Ünitesi'nde sıkı takip altına alındım. Bulantı ve kusmanın geçmesi biraz sürdü. Bir yatak ve duş imkânı bulduğuma seviniyordum. Duş yapmama izin verilmişti. Duşta, sol tarafımda şiddetli bir kramp oluşmaya başladığını hissettim. Göğüs kafesimle başımda da şiddetli kramplar oluştu. Bilincimi kaybetmeme ramak kala bakıcılar yetişip düşmeden yakaladılar beni. O an ölüyorum sandım, hatta ölüyor olduğumdan emindim. Gözlerimi yeniden açtığımda mutluluktan başka bir şey hissetmiyor, hayatta olduğuma sevindiğimi ha bire tekrarlıyordum. Sanırım hayatımda bu kadar mutlu hissettiğim ikinci bir an olmadı. Bana bir epilepsi ilacı ayarlandı ve şansına bir daha asla epilepsi nöbeti geçirmedi. Ancak artık biraz ürkekleşmişim, yalnızken bir daha duşa girmeye cesaret edemiyor, kendime güvenemiyordum. Kız kardeşimle uzun zamandır planladığımız bir karavan tatili vardı. Korkularıma rağmen, taburcu olur olmaz çıktık o tatile. Sık sık panik atak yaşasam da o tatilde epey bir güç toplamayı başardım. Psikoterapistimin yardımı ile kaygılarımı yenebildim. Sinüs ven trombozundan bir yıl kadar sonra panik ataklarım son bulmuştu artık. Sinüs ven trombozu, klinik araştırmaya katılmamdan dört ay sonra meydana gelmişti. Bu durumda araştırma kapsamındaki ilacın bana verilir verilmediği belirlenmeliydi. Ben plasebo grubundaydım ve derhal Eltrombopag tedavisine başlamama karar verildi. O trombozun PNH'dan mı, Faktör 5 Leiden mutasyonundan mı kaynaklandığını söylemek kolay değildi. Kim bilir, belki de her ikisinin olumsuz bir birleşimiydi söz konusu olan...

Siklosporin ile birlikte verilen Eltrombopag'ın çok faydasını gördüm. Değerlerim o kadar elverişli düzeye geldi ki,

Eltrombopag'ı kesme, Siklosporin'i de azaltma olanağı buldum.

2021 ortasında trombositlerim 180 bin/ μ l düzeyine yükseldi, lökositler 2 bin/ μ l civarında dengeliydi, sadece Hb bir türlü yükselmek bilmiyordu. 9,1 g/dl seviyesindeydi ve ben de durumumun düzelmemeye devam ettiğinin farkındaydım. Hâlsizlik zamanla o kadar artmıştı ki üniversiteye veya işe gitmek düşünülemez olmuştu. Her gün açık havaya çıkmaya özen gösterdim, ama bunun ötesinde bir şey yapmaya mecalim yoktu.

2021 sonunda, ekstrasvasküler hemolizi önleyen yeni bir ilacın, bir Kompleman 3 (C3) inhibitörünün onay alıp 2022 başında piyasaya çıkacağı belli oldu. Bu benim için büyük bir umut ışığıydı. Mayıs 2022'de haftada iki defa karından deri altına Pegcetacoplan uygulamasına başladım. İlacın etkisini göstermesi uzun sürmedi. 1,5 haftaya o yoğun bedensel hâlsizliğin epey hafiflediğini hissettim. Hb değerim de yükseldi. Yaşamımdan çok daha fazla zevk alabilecek bir hâle geldim ve 2022 yazı çok güzel geçti.

Ancak zihinsel hâlsizlikte bir hafifleme olmadığı için üniversite eğitiminde zorlanıyorum. Eğitimime özel bir yüksekokulda devam ediyorum, kısmi bir burs da aldım. Sınavlarımı daha rahat bir şekilde verebiliyorum.

Siklosporini azaltmak pek kolay değil. Değerlerim hızla düşüyor ama şimdilik idare eder bir düzeydeler. Tedavi nasıl devam edecek, bakacağız artık.

En başından beri insanlarla bir iletişim ağı içinde olmanın, bilgi ve deneyim paylaşmanın çok faydasını gördüm. Bilgimi arttırmak, okumaya devam etmek, araştırmak, türlü türlü bilgilere ulaşmak bana epey güven verdi. Bir süredir düzenli bir biçimde Aachen'dan Dr. Panse ile bağlantıdayım, tedavim oradan da takip ediliyor. Ayrıca her iki hasta temsil örgütü

ile yoğun temastayım ve bu denli destek alabilmekten, her ikisinin söz konusu hastalıklar ve tedavileri üzerine bu kadar araştırmaya katkı vermesinden çok mutluyum. PNH ve aplastik anemi yaşamımın bir parçası oldular, daima ön plandalar. Sık sık nasıl devam edeceğimi, hangi tedavileri yeğlediğimi, yaşamdan ne istediğimi düşünüyorum ve aplastik aneminin bana bu vakti „vermesinden“ mutluluk duyuyorum. Bedenime kulak vermeye çalışıyor, yorulunca frene basıyorum ve yine de yaşamın güzelliklerinden mahrum kalmıyorum. Çıkmaya niyetim olan daha çok seyahat var, üniversite eğitimimi de bitirmek istiyorum ve (tam zamanlı olmasa da) iş yaşamına da atılacağım.

Mart 2023

İletişim kurmak isteyenler için e-posta adresim:

➔ **johannahamburg1@web.de**

Ulrike Göbel anlatıyor

Kan ölçümlerimdeki ilk düzensizlikler Mart 1999'da kan bağışında bulunmak isterken (kaderin bir cilvesi mi?) bir trombozitoz şeklinde tespit edildi. Kanama eğiliminde artış gibi herhangi bir fiziksel hastalık belirtisi görülmemiştir henüz. Ancak birkaç hafta sonra eritrosit ve lökosit değerlerim de değişti; anemik oldum, lökositlerde de lenfosit oranının artışına yönelik bir değişim gözlemlendi. İki kemik iliği ponksiyonundan ilk aşamada net bir tanı çıkmayınca, hiçbir şey yapmamış olmamak için bağışıklık baskılayıcı bir tedavi uygulandı, ta ki Ekim 1999'da bir ilave ponksiyon sonucunda „Çok ağır aplastik anemi (VSAA)” tanısı konana dek.

O dönemde artık zaten transfüzyona bağımlıydım ve tanı konduğu gün derhal hastaneye çağırıldım. Böylece ilk ATG'mi alacak ve 2007 yazına dek devam edecek olan siklosporin tedavisine başlayacaktım. ATG (tavşandan) işe yaramadı; transfüzyonları almaya devam ettim (aşağı yukarı 6 günde bir trombosit, aşağı yukarı 14 günde bir eritrosit), ayrıca zayıf düşen bağışıklık sistemimin desteklenmesi için çok miktarda da koruyucu-önleyici ilaç aldım. Elimden, bekleyip, kemik iliğinin kendine gelmesini ummaktan başka bir şey gelmiyordu.

Şubat 2000'de PNH tanısı kondu. O ara bu tanı öncelikli bir rol oynamıyordu, zira aplastik anemi tedavisi ön plandaydı. Bu kapsamda iki ay sonra ikinci ATG'yi aldım, bu kez attan. Tedaviden iki ay sonra, Haziran 2000'de, kemik iliği, çok düşük miktarda da olsa trombosit üretimine başladı. Hiç olmazsa transfüzyonlara son vermeye ve enfeksiyon önleyici ilaç kullanımını aşama aşama bırakmaya yetecek düzeydeydi. O dönemki son dış kaynaklı eritrositlerimi Ocak 2001'de

aldım; aynı dönemde de ilk belirgin PNH krizi meydana geldi. 2002'ye dek kan değerlerim giderek bir dengeye oturdu, ancak hemoglobin değeri kalıcı PNH krizlerinin habercisiydi. Bunların semptomları her ne kadar düzenli eritrosit konsantrasiyonu (2005 sonbaharından itibaren) ve prednisolon alımıyla geçici olarak hafifletilebildiyse de, yaşam kalitesini önemli oranda kısıtlayacak nitelikteydi. Beni en çok zorlayan, yoğun takatsizlikti. Buna sık sık bir de sanki karnıma baskı yapan koca bir taş varmış hissi eşlik ediyordu. Bu yüzden Haziran 2010'da Eculizumab adlı antikorla tedavim başladı. O tarihten itibaren hemoglobinüriler ortadan kalktı. Bu bana çok iyi geldi, zira PNH'ye özgü semptomları artık daha ender ve hafif yaşıyorum. Bununla beraber transfüzyonlara hala gereksinim duyuyorum ve fiziksel performansım çok düşük.

2000'den beri malulen emekliyim. Bunun bana sağladığı mali güvenlik ve „özgürlük“ olanaklarını değerlendirerek 2001 ila 2006 arasında açık öğretimle bir İngiliz üniversitesinin tarih bölümünden mezun olarak daima arzuladığım bir dileğimi gerçekleştirebildim. Bu eğitim bana büyük bir keyif verdi, fakat başarılı olma baskısı beni epey yıprattı ve uzun süre odaklanarak çalışabilmemin pek mümkün olmadığını da kanıtladı.

İşverenim tüm hastalığım boyunca sürekli bana destek oldu ve 2001'den bu yana da yarı zamanlı, haftada iki yarım gün çalışmama olanak tanıdı. Bu bana, gönüllü çalışmalarım yanında, sınırlı da olsa iş hayatında yer alarak sosyal ilişkilerimi burada da sürdürebilme fırsatı sundu. Gösterilen bu anlayış benim için çok çok değerli.

Ravulizumab'ın Temmuz 2019'da onay almasıyla birlikte, infüzyon için bir muayenehaneye ya da hastaneye iki hafta da bir yerine sekiz haftada bir gitmek zorunda olma dileğim yerine geldi. Her ne kadar eritrosit değerlerim dengelendiyse

de ve konsantrelere pek ihtiyacım kalmamış olsa da, hâlsizlikten hala çekiyorum. Umudum, bir kısmı klinik deney aşamasına geçmiş bulunan, hemolizi önlemekte C5 inhibitörlerinden daha etkili olan bazı ilaçlarda.

Ocak 2022'den bu yana, yeni bir PNH ilacının denendiği bir klinik araştırmada yer alıyorum. Bu tedavinin, düzenli olarak bir hastaneye veya muayenahaneye giderek infüzyon almak zorunda kalınmaksızın, günde iki kez hap içme yöntemiyle uygulanabilmesinden son derece memnunum. Bu sayede özgürlüğü bir nebze yeniden kazanabildim.

Beni bir bakıma elden ayaktan düşüren hâlsizliği üzerimden atabilme dileğim henüz yerine gelmiş değil. Sırt, kol ve bacak ağrılarım da ara ara yine ortaya çıkıyor. Ancak beni kısıtlayan bu sıkıntıların da düzeleceğine yönelik umudumu yitirmiyorum.

İletişim kurmak isteyenler için e-posta adresim:

→ **ug-sh@web.de**

8

Sözlük

Aferez	Özel bir cihaz yardımıyla kandan belli birtakım bileşenlerin ayrılması
Akım sitometresi	Bir elektrik akımı ya da ışın demeti boyunca hızla akan hücreleri tek tek inceleme olanağı sunan ölçüm yöntemi. Hücrelerin şekli, yapısı ve/veya renklerine göre elde edilen etkileşimlere bakılarak hücrelerin özellikleri tespit edilir. PNH teşhisinde kullanılan bir yöntemdir.
Akut	Ani ortaya çıkıp hızlı gelişen durum
Anamnez	Hastalık öyküsü, hastalığın belirtilerinin gelişimi
Anemi	Kansızlık; alyuvarların ve/veya içerdikleri <i>hemoglobinin</i> azalması; nedenleri arasında kan kayıpları, kemik iliği hastalıkları sonucu azalmış <i>hemoglobin</i> ya da kan cisimciği üretimi, zehirlenme veya bir metabolizma hastalığı sonucu artan kan cisimciği yıkımı gibi durumlar sayılabilir. Anemi, fiziksel dayanıklılığa olumsuz yansır.
Anemi, hemolitik	Artmış alyuvar yıkımı veya kaybına bağlı ortaya çıkan bir → <i>anemi</i> türü. Bu, → eritrositlerin kan hücrelerinin yaşam süresinin düşmesi anlamına gelir. Alyuvar kaybının meydana geldiği yere göre → <i>hemoliz</i> damar içi (→ <i>intravasküler</i>) ya da damar dışı (→ <i>ekstravasküler</i>) şeklinde nitelendirilir.
Ani hemolitik nüks / BTH	Şiddetli şikâyetlere yol açan, tedavi gerektiren ağır bir → <i>hemoliz</i> durumu

Anjina pectoris	Bir koroner (kalbi besleyen) damar hastalığı kapsamında meydana gelen geçici bir dolaşım bozukluğuna bağlı olarak nöbetler halinde yaşanan, göğüste ağrı ve sıkışma hissi
Antasit	Mide asitlerini dengeleyen ilaç, asit giderici, mide koruyucu
Antikoagülasyon	Kanın pıhtılaşmasının önlenmesi, kan sulandırıcı
Antikor	→ <i>Bağışıklık</i> sistemi tarafından normalde vücuda giren bir mikrop ya da tehlike unsuruna karşı savunma amacıyla üretilen bir protein; antikorlar özellikle, vücuda giren zararlı maddelerin belirli bazı yüzey yapılarına bağlanarak orada mikrobun yok edilmesine yol açacak ilave birtakım bağışıklık tepkilerini tetikler.
Antitimosit globülin / Anti-T hücre globülini	ATG; Tavşan veya attan elde edilen → <i>immünesupresif</i> bir → antikor karışımı. Özellikle, dolaşan T → <i>lenfositleri</i> baskılayarak → lenfosit sayısında düşüş (lenfositopeni) sağlar. Örnek olarak aplastik anemi tedavisinde ve kök hücre nakli kapsamında → GvHD → <i>profilaksisi</i> amacıyla hastaya verilir.
Aplazi / aplastik	Kemik iliğinin kan hücresi üretemez hale geldiği işlev bozukluğu
Arter / Atardamar	Kalpten vücuda kan taşıyan damar (istisna: koroner arterler). Oksijen bakımından zengin kan taşır (istisna: pulmoner arterler).
Arteriyel hipertansiyon	→ <i>Hipertansiyon</i> , <i>arteriyel</i>
ATG	→ <i>Antitimosit globülin</i>

Bağıışıklık sistemi	Savunma sistemi; Vücutun, kendisini enfeksiyonlardan korumasını ve bu süreçte kendi dokusunu yabancı dokulardan ayırt edebilmesini sağlayan sistem. İnsanlarda bağıışıklık sistemi özel bazı proteinler (→ <i>antikorlar</i>), bağıışıklık hücreleri (akyuvarlar) ve bağıışıklık sistemi organlarından meydana gelir. Vücudumuzun bağıışıklık yanıtından bu sistem sorumludur.
Batın	Karın bölgesi
Birincil tedavi	İlk tercih edilen, tedavi kılavuzunda en öncelikli ve uygun olarak önerilen tedavi
Bisitopeni	İki hücre serisindeki kan hücrelerinde eksiklik
BNP	Beyin natriüretik peptid; kalpte üretilen, böbrekleri vücuttan sodyum ve sıvı atımına yönelik uyaran hormon
CMV	→ <i>Sitomegalovirüs</i>
Coombs testi	Kandaki, alyuvarlara karşı olan birtakım → <i>antikorların</i> tespiti için yapılan bir test
CR	→ <i>Remisyon, tam</i>
CsA	→ <i>Siklosporin</i>
Dehidrasyon	Dehidratasyon da denir; vücutta yetersiz sıvı bulunması
Diamond-Blackfan anemisi	DBA ve Diamond-Blackfan sendromu olarak da anılır; çoğunlukla erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ağır, → <i>kronik</i> kansızlık

Diferansiyel kan sayımı	Kandaki akyuvarların (→ <i>lökositler</i>) hücre bileşimini ortaya koyan rutin bir tahlil. Kan örneği üzerinden yapılan mikroskopik sayım her bir kan hücresi tipinin yüzde oranını sergiler. Normal kanda mevcut akyuvarların kapsamında → <i>granülositler</i> (→ <i>nötrofiller</i> , <i>eozinofiller</i> , <i>bazofiller</i>), → <i>lenfositler</i> ve <i>monositler</i> yer alır. Diferansiyel kan sayımı gerek kan hastalıklarının, gerekse enfeksiyon ve iltihapların teşhisinde önemli rol oynar. Diferansiyel kan sayımı → <i>lökositopeni</i> ya da <i>lökositoz</i> söz konusu olup olmadığının tespit edilebilmesi için de gerekli bir tahlildir.
Disfaji	Yutma güçlüğü
Displazi / displastik	Şekil bozukluğu. Bozulmaya maruz kalmış hücreler “displastik” yani bozuk şekilli bir görünüm sergileyebilir. Hücrede displazinin başlıca göstergesi normal bir olgunlaşma (farklılaşma) gerçekleşmemesidir.
Dispne	Solunum güçlüğü, nefes darlığı
Diyaliz	Böbrek işlevinin yetersiz olduğu veya hiç olmadığı hastalarda kanın zararlı maddelerden arıtılması
EK	→ <i>eritrosit konsantrasi</i>
Ekstravasküler	damarın dışında
Endikasyon	Tıbbi bir müdahalenin gerekçesi
Enzim	Biyokatalizör; bir organizmada yaşamsal her türlü kimyasal dönüşümü (metabolizmayı) tetikleyen → <i>protein</i> . Bir organizmanın hücrelerinde hemen her tepkime için ayrı bir enzim bulunur.

Epidemiyoloji	Topluluklarda hastalıkların görülme sıklığını ve dağılımını ele alan bilim dalı
Ereksiyon bozukluğu	Penisin sertleşmemesi ya da yeterince uzun süre sertleşmemesi ile kendini gösteren cinsel işlev bozukluğu
Eritropoetin / EPO	Doğal olarak böbrekte üretilen, günümüz gen teknolojisiyle yapay olarak da üretilip ilaç olarak kullanılan, alyuvar üretimini tetikleyen bir etken madde. Belli kansızlık tiplerinde hastaya bu madde verilir.
Eritrosit / ERY	Alyuvar; Eritrositler hücre sel kan bileşenlerinin büyük bölümünü oluştururlar. Kemik iliğinde üretilirler, kana rengini veren kırmızı boya maddesi → hemoglobini içerirler ve sağlıklı halde yaklaşık 120 günlük bir yaşam süresine sahiptirler. Kanda bulunan → <i>hemoglobin</i> miktarı, bir hastada kansızlık (→ <i>anemi</i>) söz konusu olup olmadığını ortaya koyan önemli bir ölçüttür. → Hemoglobinin ve onu içeren eritrositlerin işlevi, akciğerlerde vücuda alınan oksijenin ve yine akciğerlerden dışarı atılacak olan karbondioksitin vücutta taşınmasıdır.
Eritrosit konsantrisi	EK; Kan bağışından elde edilen, alyuvar bakımından yoğun kan
Eritrositopeni	Alyuvar eksikliği
Etiyoloji	Hastalığın kökeni
Fanconi anemisi	Alyuvarların ve akyuvarların üretiminin olması gerekenden düşük, yıkımının olması gerekenden hızlı olduğu bir kalıtsal hastalık

Ferritin	Vücutta demir depolayan bir → <i>protein</i> ; Hastaya sık → <i>EK</i> verilmesi durumunda bu değer izlenir ve gerekiyorsa bir → <i>şelasyon tedavisi</i> uygulanır.
Fibrozis	Kemik iliğinde ya da bir organda görülen bağ dokusu artışı hastalığı
G-CSF	→ <i>Granülosit koloni uyarıcı faktör</i>
Gingival hiperplazi	Diş eti büyümesi; Hastaya → <i>siklosporin</i> verilmesi üzerine görülebilir.
Glikozilfosfotidilino- sitol çapası	Kısaca GPI çapası; → <i>Proteinleri</i> hücre zarına bağlar. CD55 ve CD59 → <i>protein-</i> <i>leri</i> örneğin alyuvarları vaktinden erken yıkımdan korur.
GPI çapası	→ <i>Glikozilfosfotidilinositol çapası</i>
Graft-versus-host hastalığı	GvHD; Nakledilen-doku-konağına- karşı-hastalığı; Nakledilen dokunun, nakledildiği yeni yapıya tepki vermesi. Yabancıdan bağışta doku (ör. kök hü- reler) ile birlikte aktarılan, bağışçının → <i>bağışıklık sistemi</i> , alıcının bedenin- deki, yabancı olarak algıladığı hücre- lere saldırabilir. Hastalık, → <i>akut</i> GvHD (Evre 1-4) ve → <i>kronik</i> GvHD (sınırlı veya yaygın tip) olarak iki ayrı sınıfa ayrılır. Nakilden sonraki ilk 2-3 ay içerisinde → <i>akut</i> tip, bundan sonraki süreçte → <i>kronik</i> tip izlenir. → <i>Kronik</i> tip çoğu kez → <i>akut</i> tipten kaynaklanmakla birlikte yeni de gelişebilir. Hastalığın belirtileri arasında ciltte kızarıklık, kaşıntı, derinin soyulması, mukozitler, sarılık, ishal, karın ağrısı ve organ yetmezliği sayılabilir. Te- davisini için hastaya → <i>immünsupresif etkili</i> <i>ilaçlar</i> (ör. → <i>CsA</i> , → <i>ATG</i> , kortizon) verilir.

Granülosit	Akyuvarların bir alt kümesi. Vücuda giren, hastalıklara yol açabilen bakterileri imha ederler.
Granülosit koloni uyarıcı faktör	G-CSF; → <i>Granülositlerin</i> üretimini destekleyen ve kök hücrelerin mobilizasyonunu (kemik iliğinden ayrılıp kan dolaşımına girmelerini) sağlayan, gen teknolojisi ürünü bir ilaç. Genelde yan etkisi olmayan bir ilaç olmakla birlikte, hastaların küçük bir bölümünde geçici olarak ateşe ve eklem ağrılarına yol açabilmektedir.
GvHD	→ <i>Graft-versus-host hastalığı</i>
Habis	Kötü huylu; Anormal bir hücre büyümesi-ne işaret eder.
Hâlsizlik	Şiddetli yorgunluk, bitkinlik ya da yoğun bir dinlenme ihtiyacı hissetme hâli; çoğu kez, çeşitli → <i>kronik</i> hastalıklara eşlik eden bir belirti
Haploid-özdeşlik Haploid-özdeş	Anne - babadan biriyle → <i>HLA</i> özelliklerinin (A, B, C, DRB1, DQB1) uyuşması
Hazırlama rejimi	Bir hastaya kök hücre nakline hazırlık bağlamında yüksek dozlu bir kemo-terapi (yüksek doz) ve gerekiyorsa bir tüm vücut ışın tedavisi uygulanması. Bu çerçevede alıcının → <i>bağışıklık sistemi</i> , bağışçıdan nakledilen dokunun reddedilme riski olmaksızın gelişmesine olanak tanıyacak ölçüde baskılanmalıdır.
Hb	→ <i>Hemoglobin</i>
Hematom	Kanamanın doku içinde birikimi
Hematopoez / hema- topoetik	Kan üretimi

Hemoglobin	Hb; Demir içeren Hem pigmenti ile Globin adlı proteinden oluşan, alyuvarların boya maddesi; Oksijen ve karbondioksitin bağlanması, taşınması ve teslim edilmesinden sorumludur; Referans değerleri: kadınlarda 12-16 g/dl ya da 7,5-9,9 mmol/l, erkeklerde 14-18 g/dl ya da 8,7-11,2 mmol/l.
Hemoglobinin	→ <i>Hemoglobinin</i> idrarla vücuttan atılması; idrarı koyulaştırır; ağır vakalarda akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.
Hemolitik anemi	→ <i>Anemi, hemolitik</i>
Hemolitik kriz	→ <i>Kriz, hemolitik</i>
Hemoliz / hemolitik	Alyuvarların yıkımı
Hemoliz, ekstrasvasküler	Alyuvarların damar dışında yıkımı
Hemoliz, intravas-küler	Alyuvarların damar içinde yıkımı
Hidrasyon	Hastada söz gelimi yüksek miktarda kan kaybı veya şiddetli ishal sonucu yaşanabilecek ciddi sıvı kaybını telafi edecek bir müdahale. Kaybedilen sıvıyı bünyeye hızla yeniden kazandırabilmek için sıvı tedariği genellikle → <i>infüzyon</i> yoluyla gerçekleştirilir.
Hipertansiyon, arteriyel	Yüksek tansiyon; → <i>Arteriyel</i> damar sistemi içindeki kan basıncının → <i>kronik</i> olarak yüksek olduğu hastalık. 140 mmHg seviyesinin üzerinde seyreden sistolik kan basıncı ve/veya 90 mmHg üzerindeki bir diyastolik kan basıncı hipertansiyon olarak tanımlanır. Hastalık, ilaçlar, hamilelik veya aşırı bedensel faaliyet nedeniyle geçici olarak yükselen kan basıncı ise bu tanımın kapsamına girmez.

Hipertansiyon, pulmoner	Akciğer yüksek tansiyonu; Akciğer dolaşımındaki (küçük dolaşım) kan basıncında yükselme ve çoğu kez de akciğer → <i>arterlerinin</i> damar direncinde giderek artan bir yükselmeye bağlı hastalıkların belirtisi. Hastalarda fiziksel performans önemli ölçüde düşer, ayrıca dolaşım bozukluğu ve yorgunluk şikâyetleri görülür.
Hipoplazi / hipoplastik	Kemik iliğinin veya bir organın bozuk veya eksik gelişmiş olma hali
Histoloji	Doku bilimi; İnsan organlarının doku yapısını mikroskopik ortamda inceleyen tıp dalı
HLA	→ <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLA-özdeşlik / -özdeş	En önemli 10 → <i>HLA</i> özelliğinin (A, B, C, DRB1, DQB1) tamamen uyuşması
HLA sistemi	İnsan lökosit antijen sistemi; Bağışıklık savunmamız için önemli bir düzenleyici sistem. Allojenik nakillerin hazırlığında → <i>HLA</i> tiplene son derece büyük önem taşır. Bağışıcı ile alıcının HLA sistemleri ne kadar benzer olursa, nakledilen dokunun reddedilmesi ve → <i>GvHD</i> riskleri de o denli düşük olur ve başarılı bir allojenik nakil şansı o denli yüksek olur.
HLA tiplene	→ <i>HLA</i> özellikleri A, B, C, DRB1 ve DQB1'in kök hücre nakli için incelenmesi
HLA uyumu / -uyumlu	Akraba olmayan bağışıcılar asla bütünüyle özdeş olamayacağı için bu kümeye giren uygun kişilerde böyle bir terim kullanılır.

Human Leukocyte Antigen	HLA; İnsan lökosit antijeni; Vücut hücrelerinin çoğunun yüzeyinde bulunan bir protein yapısı. → <i>Bağışıklık sistemine</i> katkısı özellikle vücuda yabancı olan maddelerin ayırt edilebilmesine yöneliktir.
Hücresellik	Kemik iliği örneğindeki hücrelerin yapı ve sayı bakımından niteliği
İ.v.	→ <i>intravenöz</i>
İdiyopatik	Belirlenemeyen bir nedenden olan
İkincil tedavi	→ <i>Birincil tedavinin</i> başarılı sonuç vermemesi veya yan etkiler nedeniyle kılavuz ilkeler doğrultusunda devreye alınan tedavi
İkter	Sarılık; derinin ve mukozaların sarardığı hastalık belirtisi
İmmüsupresyon / immüsupresif	→ <i>Bağışıklık sistemini</i> baskılama
İnfüzyon	Bir sıvının → <i>toplardamar</i> yoluyla vücuda verilmesi
İnsidans	Bir yılda 100.000 kişi başına yeni hastalanan kişi sayısı
İntravasküler	damarın içinde
İntravenöz	damar içi
Jamshidi iğnesi	→ <i>Kemik iliği</i> biyopsisinde kullanılan, zımba mekanizmalı bir iğne
Kemik iliği aspirasyonu	Bir oluklu iğne ile genellikle kalça kemiğinin iliak kanadındaki kemik iliğinden hücre ve ilik parçacıkları çekme

Kemik iliği biyopsisi	Zimba mekanizmalı bir biyopsi iğnesi ile genellikle kalça kemiğinin iliak kanadındaki kemik iliğinden doku örneği alma. Bu yöntemle ek olarak silindir şeklinde tam kat doku örneği alınarak yapılabilen bir inceleme → <i>kemik iliği</i> aspirasyonuna kıyasla daha kesin bulgulara olanak tanımaktadır.
Kemik iliği hiperplazisi	Kemik iliğinde normalden fazla hücre bulunması
Kemik iliği hipoplazisi	Kemik iliğinde aşırı az hücre bulunması
Kemik iliği ponksiyonu	Oluklu bir iğneyle kemiğe girip kemik iliğinden incelenecek numune alma; → <i>kemik iliği</i> aspirasyonu veya → <i>kemik iliği biyopsisi</i> işlemi kapsamında genellikle kalça kemiğinin iliak kanadında uygulanır.
Kemik iliği yetersizliği	Kemik iliğinde azalmış kan hücresi üretimi
Kısmi remisyon	→ <i>Remisyon, kısmi</i>
Klon	Kökenleri tek bir ana hücreye dayanan ve dolayısıyla da hepsi aynı özellikleri sergileyen hücreler kümesi
Kompleman kaskadı	→ <i>Kompleman sisteminin</i> etkinleştirilmesi üzerine bağışıklık savunması kapsamında gerçekleşen bir biyokimyasal tepkimeler serisi
Kompleman sistemi	Mikroorganizmalara karşı bağışıklık savunmasından sorumlu plazma → <i>proteinleri</i> kümesi
Kontrendikasyon	Karşı gösterge; Tıbbi bir müdahalenin uygun olmadığı durumlar

Kreatinin	Azot içeren bir metabolik son ürün. Böbrek işleviyle vücuttan atılır. Kandaki kreatinin düzeyinde yükselme, böbrek işlevinde bozukluğa işaret eder.
Kriz, hemolitik	Ani ve şiddetli hemoliz. Olası belirtileri arasında ateş, titreme, bilinç kaybına varabilen dolaşım bozuklukları, karın-sırt-baş ağrıları, koyu renkli idrar ve bir süre sonra ciltte sararma sayılabilir.
Kronik	Uzun süre devam eden, kalıcı durum
Küratif	Şifa hedefli, hastayı iyileştirmeye yönelik
Laktat dehidrogenaz	LDH; Kanda hücre hasarına işaret eden bir belirteç
LDH	→ <i>Laktat dehidrogenaz</i>
Lenfosit	Akyuvarların alt kümesi. Hastalıklara ve yabancı maddelere karşı savunmadan sorumludurlar.
Lökosit, löko	Akyuvar. Şekil ve işlev açısından birbirinden epey farklı hücreler bu gruba girer. Lökositlerin görevi, mikroplara karşı savunma ve yıkımı gerçekleşen vücut hücresi atıklarının bertaraf edilmesidir.
Lökositopeni	Akyuvar eksikliği

Meningokoklar	Burun-boğaz bölgesine yerleşerek, menenjit gibi ciddi hastalıklara yol açabilecek bakteriler; Öksürme, hapşırma, öpme gibi yollarla insandan insana damlacıklar yoluyla geçebilirler. Bilinen 13 farklı meningokok tipi vardır (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y ve Z). Bunlar arasında Almanya'daki meningokok enfeksiyonlarında en sık rastlanana B'dir. Vakaların çoğu çocuklarda ve bebeklerde görülür. Ölüm oranı %10 gibi yüksek bir düzeyde olduğu için, bir antibiyotik tedavisine erkenden başlanması büyük önem taşır. A, B, C, W-135 ve Y tiplerinin aşısı mevcuttur.
Monoterapi	Tek bir etken madde kullanılarak uygulanan ilaç tedavisi
Morbidite	Hastalık sıklığı; Bir hastalık ya da tedavi kapsamındaki şikâyetler ve komplikasyonlar
Mortalite	Ölüm oranı
Mutasyon	Kalıtım materyalinde (genlerde) değişme
Nötrofil granülositi	→ <i>Granülositlerin</i> bir alt kümesi. Bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı savunma gibi önemli işlevlere sahiptirler.
Nötropeni	→ <i>Nötrofil granülositleri</i> eksikliği
Pansitopeni	→ <i>Trisitopeni</i>
Patogenez	Bir hastalığın oluşumu ve gelişimi
PBSC	Periferik kan kök hücreleri, İng: peripheral blood stem cells
Periferi / periferik	Merkezin veya oluşum alanının dışında kalan; Periferik kan, vücutta dolaşımda olan kandır.

Peteşi	Derinin hemen altında kılcak damarlar-da meydana gelen kanamalar sonucu gözlenen iğne ucu büyüklüğündeki, kırmızı, lokalize lekeler. Genellikle kan pulcuklarının (→ <i>trombositlerin</i>) eksikliği nedeniyle oluşur.
PNH klonu	PNH'daki → <i>mutasyona</i> uğrayan tüm kan hücreleri; PNH klonunun büyüklüğü hastalığın derecesinin bir ölçütüdür.
PR	→ <i>Remisyon, kısmi</i>
Profilaksi / profilaktik	Önleyici, önlem alıcı yaklaşım
Progresyon	Hastalığın ilerlemesi
Protein	Amino asitlerin bir araya getirdiği molekül
Pulmoner hipertansiyon	→ <i>Hipertansiyon, pulmoner</i>
Refrakter	Tedaviye yanıt vermeyen hastalık refrakter hastalık olarak nitelenir.
Remisyon	Bir hastalığın belirtilerinin geçici olarak hafiflemesi veya kaybolması. Ancak tamamen iyileşme anlamında bir şifa söz konusu olmayabilir. → <i>Kısmi remisyon</i> ve → <i>tam remisyon</i> olarak iki ayrı başlık altında sınıflandırılır.
Remisyon, kısmi	PR (İng: partial remission); bir dereceye kadar remisyon görülmesi; hastalık belirtilerinin en az %50 oranında gerilemesi
Remisyon, tam	CR (İng: complete remission); tümüyle remisyon durumu; hastalık belirtilerinin bütünüyle gerilemesi
Renal	Böbrekle ilgili
Residiv	Hastalığın şikâyet ve belirti görülmeyen bir süre sonrasında yeniden nüks etmesi

Retikülosit	Genç, henüz tam olgunlaşmamış kan cisimciği. → <i>Eritrosit</i> öncülü.
Siklosporin	Siklosporin-A veya CsA olarak da anılır; Aplastik anemi tedavisinde ya da → <i>GvHD</i> önleme amacıyla kullanılan → <i>immünsupresif</i> ilaç. Yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda görülen başlıca yan etkileri arasında yüksek tansiyon, el titremesi ve kötüleşmiş böbrek işlevi sayılabilir. → <i>Toksik</i> yan etkilerinin olabildiğince düşük tutulabilmesi için kandaki CsA düzeyi düzenli olarak takip edilmelidir.
Sitogenetik	Bölünen hücrelerde kromozomların sayısını ve yapısını mikroskopik olarak inceleyen genetik dalı
Sitoloji	Hücrebilim; Hücrelerin yapılarını ve işlevlerini araştıran biyoloji dalı
Sitomegalovirüs	CMV; Herpes virüsleri familyasından, organ nakli olan ve bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda şiddetli komplikasyonlara yol açabilen bir virüs. İnsanlarda epey yaygın rastlanır. Virüs vücuda bir kere girdi mi ömür boyu orada kalır ve → <i>bağışıklık sistemi</i> zayıflayınca yeniden etkinleşir.
Sitopeni	Kandaki hücre sayısında eksiklik; → eritrositopeni, → lökositopeni, → <i>granülositopeni</i> , → <i>lenfositopeni</i> veya → <i>trombositopeni</i> şeklinde görülebilir.
Sklera	Göz akı; gözü tamamen kaplayıp koruyan tabaka
Somatik	Bedensel, fiziki
Sonografi	Ekografi, ultrason; muayene için başvuru görüntüleme tekniği

Splenomegali	Dalağın aşırı büyümesi. Görülebileceği durumlar arasında lösemi, lenfoma, bakteri ya da virüs enfeksiyonları, romatizmal hastalıklar ve depo hastalıkları sayılabilir. Büyüyen bir dalak, kan hücrelerini bünyesinde biriktirerek vücudun geri kalan bölümünde kan hücresi eksikliği (→ <i>pansitopeni</i>) yaratabilir. Splenomegalinin tedavisi için, hastalığın altında yatan temel neden tespit ve tedavi edilmelidir. Ender de olsa bazı vakalarda, büyümüş dalağın ameliyatla alınması da gerekebilir.
Şelasyon tedavisi	Ör. defalarca uygulanmış → <i>eritrosit</i> konsantresi → <i>transfüzyonu</i> nedeniyle vücutta birikebilen fazlalık demirin atılmasına yönelik tedavi
Tam remisyon	→ <i>Remisyon, tam</i>
Taşikardi	Kalp çarpıntısı; yetişkinlerde dakikada 100 atımın üzerindeki yüksek nabız
Telomer	Kromozom uçlarında bulunan, her hücre bölünmesinde kısalan yapı
Telomeropati	→ <i>Telomerlerin</i> önemli ölçüde kısalması sonucu ortaya çıkan hastalıklar
TK	→ <i>Trombosit konsantresi</i>
Toksisite / toksik	Zehirlilik
Toplardamar	Kalbe oksijeni az kan taşıyan damar (istisna: akciğer toplardamarı)
Toraks	Göğüs kafesi; göğüs bölgesi
Transfüzyon	Kanın veya kan bileşenlerinin nakli
Tremor	Titreme

Trisitopeni	Pansitopeni; Her üç kan hücresi serisinde (→ eritrosit, → lökosit, → trombosit) eksiklik
Tromboemboli / tromboembolik	Damar içinde oluşan bir pıhtının kan dolaşımına girmesi. Bunun sonucunda vücudun herhangi bir yerinde meydana gelen damar tıkanıklığı, ilgili organ(lar)a yeterince kan tedarik edilememesine yol açar
Trombofili	→ Tromboza yatkınlık
Trombopoetin	→ <i>Trombosit</i> üretiminden sorumlu başlıca hormon
Trombosit / trombo-	Kan pulcuğu; Kan cisimciklerinin en küçüğüdür. Temel görevi kanın pıhtılaşmasını sağlamaktır
Trombosit konsantrasi	TK; Kan bağışından elde edilen, kan pulcuğu bakımından yoğun kan
Trombositopeni	Kan pulcuğu eksikliği
Tromboz	Kan damarı içinde pıhtılaşmanın olduğu bir damar hastalığı; Her damarda meydana gelebilmekle birlikte en sık görüldüğü damarlar → toplardamarlar, özellikle de bacakdaki derin damarlardır

Kaynaklar ve alıntı resimler dizini

Kaynaklar:

Bertz H, Finke J. Aplastische Anämien. In: Berger DP, Mertelsmann R (Hrsg.) Rotes Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. 6., überarbeitete Aufl., ecomed MEDIZIN 2017

Tim Henrik Brümmendorf, Pascale Olivia Burmester, Hans Joachim Deeg, Ulrike Göbel, Britta Höchsmann, Sigrid Machherndl-Spandl, Jens Panse, Jakob Passweg, Alexander Röth, Hubert Schrezenmeier, Jörg Schubert, Bernhard Wörmann. Stand September 2024. Leitlinien Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@guideline/html/index.html>

Jörg Schubert, Peter Bettelheim, Tim Henrik Brümmendorf, Pascale Olivia Burmester, Ulrike Göbel, Britta Höchsmann, Jens Panse, Alexander Röth, Hubert Schrezenmeier, Georg Stüssi. Stand September 2024. Leitlinien Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>

Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD), Fragen & Antworten. <https://www.zkrd.de/fragen-antworten/>

Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (Hrsg.). Kleines Wörterbuch für Leukämie- und Lymphompatienten. 8. überarbeitete Aufl. September 2023 https://www.leukaemie-hilfe.de/fileadmin/user_upload/DLH_Glossar_2023_lowres_web.pdf

Sözlüklerinden kısmen alıntı yapmamıza izin verdikleri için Alman Lösemi & Lenfoma Yardım çok teşekkür ederiz.

Kullanılan resimler:

Broşür dış kapak: stock.adobe.com, Orawan

S. 6: Kemik iliği: Rainer Göbel

S. 12: AA: fotolia.de (by Adobe), psdesign1, peter-schreiber.media

S. 20: AA ve sağlıklı kemik iliği: Universitätsklinikum Essen

S. 42: PNH: fotolia.de (by Adobe), psdesign1, peter-schreiber.

media

S. 66: Araştırmalar: stock.adobe.com, Alexander Rath

S. 68: Uzman doktorlar ve merkezler: fotolia.de (by Adobe), Robert Kneschke

S. 76: Deneyim paylaşımları: stock.adobe.com, Antonio-guillem



Aplastische Anämie & PNH e.V.
Posta Kutusu 52 03 25
D – 12593 Berlin

☎ +49 30 549 09 40 80
🖨 +49 30 549 09 40 89
✉ info@aa-pnh.org
🏠 www.aa-pnh.org

Bağış hesabı:
IBAN: DE97 7005 4306 0055 1186 99
BIC: BYLA DE M1 WOR
Sparkasse Bad Tölz-Wolfratshausen

www.aa-pnh.org

