

Bölüm 12

HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR

Peter Jacobs, Lucille Wood ve Wendy Pepper

Giriş Kırmızı Hücre Serileri- Anemi Kırmızı Hücre Serileri- Eritrositoz Beyaz Hücre Serileri- Lökopeni Beyaz Hücre Serileri- Lökositoz Megakaryosit-Platelet Serileri- Trombositopeni Megakaryosit-Platelet Serileri- Trombositoz Plazma- Kanama Plazma- Tromboz Özet Ve Sonuç

I. GİRİŞ

Bütün kitabın gelişmekte olan ülkeler için de tasarlanmış olmasına karşın bu ünite yerel yönetimin uluslararası uygulama standartlarından farklı olmaması gerekliliği prensibine dayalıdır. Bu sebeple, kitaptaki öneriler, klinik çalışmalarda uzmanlaşmış hekimleri olduğu kadar özellikle tıp öğrencilerinin, hemşirelerin ve diğer paramedikal meslek sahiplerinin de dahil olduğu daha geniş bir okuyucu kitlesinin ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde dizayn edilmiştir. Buna ek olarak, tüm dünyanın ilgili olduğu bir konu olan, önerilen ancak çokça denenmiş ve daha ucuz örneklerinden çok az ya da yok denecek kadar az avantajlı olan ilaç tedavilerinin nerdeyse kontrol edilemeyen fiyat artışları da göz önünde bulundurulmuştur. Dolayısıyla, odak noktası, yeni formülasyonlar için özet bir açıklamanın da sağlanmasının yanısıra, hazır bulunan ve güvenli olduğu kadar etkili olduğu da belgelenmiş ürünlerin kullanıldığı tedavi yöntemlerini önermektir. Mali kısıtlama veri olduğunda, birçok yeni tedavinin arzı sınırlıdır ve bunlar erythropoiteinden interlökin, granülosit veya monosit simülasyon peptidleri gibi büyüme faktörleri tarafından örneklendirilebilirler. Bizim yaklaşımımız da aynı ve tedavinin temeli olarak en çok karşılaşılan antitelerin patofizyolojisinin taslağını çıkartmak olacaktır. Dolayısıyla konu ile ilgili olduğu zaman faydalı müdahaleler not edilecek ama vurgu, temel bakım pratisyenlerine öneriler sağlamak üzereyken aynı zamanda deneyimli he-

matoloji klinisyenine konsültasyon için sevk gerektiren bu koşulları belirlemek üzerinde olacak.

II. KIRMIZI HÜCRE SERİLERİ – ANEMİ

Fizyolojik olarak, metabolizma dokularına oksijen taşınması eritrositlerin içindeki hemoglobinler tarafından sağlanır. Taşıma yolu, kemik iliğindeki farkedilebilir normoblast sağlamak için üreyen progenitörlerden farklılaşan hematopoetik kök hücrelerden başlar. Progenitörler retikülositlere dönüşerek, daha sonradan dolaşıma dâhil olurlar. Tüm sistem esasen eritropoitein denilen renal hormon üzerinden gerçekleştirilmektedir.

Patofizyolojik olarak, hemoglobin veya hematokrit değerlerde görülebilen normal alyuvar miktarı, anemide azalır. Bu noktada ilk yapılması gereken alyuvarlardaki azalışın nedenini bulmak ve bunu, mümkünse, başlangıç tedavisinden önce düzeltmektir. Bağırsaklarda yaşayan çengelli kurt istilası (enfestasyon) veya rezekte edilebilen kök bağırsak kanseri yüzünden, gastrointestinal kanaldan hızla kan kaybetmeye devam eden hastalara demir takviyesi yapmak pek fazla işe yaramaz. Bundan dolayı, tarihçenin iyi değerlendirildiği, incelemelerin titizlikle yapıldığı ve doğrulama için uygun laboratuvar testlerinin yapıldığı varsayılacaktır.

Alyuvar endeksleri giderek rutin olarak otomatik sayaçlar tarafından sağlanmasına rağmen, sınıflandırma geleneksel olarak iyi hazırlanmış ve boyalı

Romanowski kan filmi ile tetkik edilir. Bu gözlemlere, etiyolojik yaklaşımdaki en yaygın nedenler ile ilgili olmaları nedeniyle klinik olarak geçerlilik verilir. Buna ek olarak, sitomorfoloji ile eritronun fonksiyonel kapasitesindeki bozukluklar ilişkilendirilebilir, böylece, aneminin bozuk alyuvar üretiminden veya alyuvarların ömrünün kısalmasından kaynaklandığı görülebilir (Tablo 12.1).

bin sentezi yapmak için alyuvarlara taşınır. Eskimiş eritrositler ömürlerinin sonunda, dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial sistem tarafından ortadan kaldırılırlar.

Patofizyolojik olarak, optimal-altı beslenme halen bir insan sağlığı sorunudur ve eğitim veya giderek daha çok, bazı tür ilaveler üzerinde yoğun-

Tablo 12.1 Morfolojiye Göre Aneminin Sınıflandırılması

Etiyoloji	Fonksiyonel Bozukluk
HİPOKROMİK VE MİKROSİTİK HÜCRELER	
Demir Eksikliği	Fonksiyonel Bozukluk
Sideroblastik Anemi	Fonksiyonel Bozukluk
Talasemi ve Hemoglobinopati	Alyuvarların Ömrünün Kısalması
NORMOKROMİK VE NORMOSİTİK HÜCRELER	
Kemik İliği Yetersizliği	Fonksiyonel Bozukluk
Kronik İnflamasyon	Fonksiyonel Bozukluk
Antikor Üretimi	Alyuvarların Ömrünün Kısalması
MAKROSİTİK VE HİPERKROMİK HÜCRELER	
Folat Eksikliği	Fonksiyonel Bozukluk
Pernisyöz Anemi	Fonksiyonel Bozukluk
Miyelodisplazi	Fonksiyonel Bozukluk

Bu tablo çok kapsamlı değildir. Mesela, HIV enfeksiyonunun oynadığı rolün farkındalığın artmasına rağmen, kemik iliğinin lifli doku ile infiltrasyonu veya göğüs kenseri üretimi azaltacaktır. Tropik Afrika'da yaygın olan masif splenomegali de nerdeyse aynı şekilde, önemli miktarda kemik iliği hücreye el koyarken malarial enfeksiyon bunların bozulmalarının hızlanmasına neden olur. Bazı vakalarda bozukluklar, infiltrasyonun üretimi azalttığı, immün düzenekler ömrü kısalmasına veya hemolise neden olurken splenomegalinin bol miktarda kanı ayırdığı kronik lenfositikte olduğu gibi multifaktoriyeldir.

II.a. Demir Eksikliği

Fizyolojik olarak, vücuttaki demir stoku dengeli besleme sonucunda elde edilen demirin yaklaşık %10'unun alınmasıyla oluşur ve bu erkekler için günlük 1,5 miligrama ve hamilelik ile adet dönemlerini telafi etmek için kadınlarda biraz daha fazlasına tekabül eder. Metal, sindirim yoluyla gıdadan alınır ve indirgenmeden sonra demirli yapı enterositte çarpar ve plazma transferrin tarafından hemoglo-

laşmaktadır. Ancak, fitatlar, fosfatlı maddeler veya çay gibi temel gıda maddelerinin aşırı alımı ile biyoyararlanımı azaltmak da mümkündür. Ama beslenmeyi azaltan bir diğer sebep de üst gastrointestinal kanalın ameliyat, tüberküloz ve hatta lenfoma yüzünden zarar görmesidir. Bunun aksine, daha önceki normal düzeyler, negatif bir denge yaratabilecek kronik bir kanama ile azalabilir ve bu durum serum demirindeki azalma, ferritin düzeyi olduğu kadar transferinin saturasyon düzeyinden de anlaşılabilir. Eğer bu sakıncalı değişim yeterince uzun süre

devam ederse, aneminin ilerlemesiyle, alyuvarlar hipokromik ve mikrositik hale gelirler.

Tedavide, hastalığa neden olan temel sebebin düzeltilmesine gereklilik duyulur. Hemoglobin seviyesinin 20 veya 30 g/l kadar düşük olduğu ve özellikle kalp krizi geçirmiş yaşlı hastalarda nadiren görülen ciddi vakaların tedavisinde furosemid gibi kıvrım diüretiklerle beraber 6 saat süresince ağız veya damar yoluyla 10 mg paketlenmiş alyuvar ve-

rilebilir. Hemoglobin düzeyi 3 haftada bir sağlanan 20 g/l değişim ile normal düzeye gelir. Stokların yeniden düzenlenebilmesi için 3 veya bazen 6 ay oral tedavinin gerekli olduğu da not edilmektedir.

Terapi, temel demir tuzları ile tam olarak yeterlidir (Tablo 12.2). Yetişkinlerde, demirli glukonat, sulfat ve fumarat tuzlarının eşit oranla etkili oldukları kanıtlanmıştır. Yaklaşık olarak her tablette 300 mg ayrışmayan dolgu ile 50 mg demir bulunmaktadır.

Tablo 12.2 Demir Preparatı ve Tedavi Yolu			
Formülasyon	Doz	Demir İçeriği	Yorum*
Oral (Ağızdan Alım) **			
Tablet			
Demir Sülfat	300 mg	60 mg	Göreceli Maliyet = 1
Sodyum Fumarat	200 mg	65 mg	1,5
Karbonil Demir	—	—	—
Demir Polimaltoz	—	100 mg	3,4
Kapsül			
Demir Polimaltoz	—	50 mg	4
Şurup			
Demir Glukonat	10 ml	58 mg	2,1
Demir Laktat	1 ml	25 mg	4,6
Intramasküler Enjeksiyon***			
Demir Polimaltoz	2 ml	100 mg	24
Intravenöz Enjeksiyon****			
Demir Sükkroz	5 ml	100 mg	24
Demir Polimaltoz	2 ml	100 mg	24

* Göreceli maliyet, yerel para birimini hesaba katmadan standart bir ürünle yaklaşık olarak aynı miktarda demir içeren diğer formülasyonları kıyaslayabilmek için, bir oram göstermektedir.

** Hemoglobin değerleri tekrar normale dönene kadar ve vücuttaki demir stokları yeniden yapılandırılana kadar tedavi devam etmelidir. Tablet veya şurup, genellikle en az üç ay süresince, günde bir veya iki verilir.

*** Bu yol, enjeksiyon bölgesinden sızıntı olduğu için pek tercih edilmez. Ama buna rağmen, ilaç tedavisi alan hastalarda ve intravenöz enjeksiyonun o veya bu sebeple mümkün olmadığı durumlarda, yaygın olarak kullanılır.

**** Kronik anemi hastalığında critropoictin ile birlikte sükkroz kompleksi ile düzenli olarak kullanıldığında çok etkilidir. Dünyanın bazı bölgelerinde henüz lisanslı onay alamamış olan demir polimaltozun dozu ise hemoglobin seviyesine ve kiloya göre yaklaşık olarak belirlenir. Ancak, 50 mg'lık ürünü 1000ml fizyolojik salin içinde çözmek ve bir klinikte invazif olmayan kardiyovasküler izleme ile 6 saat boyunca damaradan vermek pratik ve evrensel olarak etkin olan bir tekniktir.

dir. Bunlar günde iki kere aç karnına verilmektedir, ancak bulantı durumunda tok karına da verilebilir. Yavaş salınımlı hazır ilacın emilimi tavsiye edilmektedir, çünkü demir, taşıyıcıdan duodenumdaki (12 parmak bağırsağı) ve jejunumdaki (ince bağırsağın orta kısmı) emilimden sonra ayrılır. Her vakada dışkı siyah renkli olur ve bu hastanın tedaviye uyumluluğu açısından yararlı bir göstergedir. İnsanların %25'inde gastrointestinal kanal yan etkileri kabız veya ishal olarak görülür ve hasta genellikle anında tedaviyi bırakır. Dolayısıyla, ilk baştaki ilaç tedavisini vücut kabul edemediği zaman başka bir ikame ilaç ile tedavinin düzenli olarak devam etmesi önemlidir. Çocuklarda ise aynı ilaç tedavisinde şurup tercih edilmektedir: bunlar günde iki kere yaklaşık yağsız vücut kitlesine göre hesaplanarak 1 mg/kg demir dozunda verilir. Buna ek olarak, fazla doz alınmada akut toksisiteye neden olabileceğini bilmek önemlidir. Bunun gibi yanlışlıkla fazladan alım, hematemez (ağızda kan), refraktör hipertansiyon ve hatta ölüme neden olabilir. Bu gibi durumlarda acil tedavi zorunludur ve gastrik lavaj yapılmak üzere acilen bir toksikoloji merkezine transfer edilmelidir ve kardiyovasküler görüntüleme ile demir kelenetli damar yolundan aşılama için hastaneye gönderilmelidir.

Etkinliğe klinik olarak önem verilmektedir ve etkinliğin iki farklı unsuru vardır. İlk olarak, hemoglobinin düzeyinin rejenerasyonuna paralel olarak bozuk çaba toleransı tersine döner. Bunu, stoklar yeniden düzenlendikten sonra, bilişsel işlevin gitgide gelişmesiyle daha uzun bir süreç takip eder. Hem transferinin saturasyon düzeyi hem de serum veya tercihen alyuvar feritini normale dönene kadar 3 ila 6 ay arası ağızdan demir verilmesi gereklidir. Bu ayrıca tedavi edilen insanların hastalığının tekrarlayıp tekrarlamadığını teşhis edebilmek için daha uzun süre gözlemlenebilmesi açısından tedbirlidir.

Ağızdan alınan demir polimaltoz kompleksleri gibi alternatif opsiyonlar giderek daha çok onaylanmaktadır. Bu opsiyonlar daha pahalı, ancak komp-

likasyonlarla daha az karşılaşılması ve bol miktarda iyonik demirin sirkülasyona girmesi sonucu lethal (ölümcül) toksisitenin oluşması durumunun görülmemesi bakımından caziptir. Karbonil demir bazı ülkelerde bulunmasına karşın çok sık kullanılmamaktadır. Buna karşın, bazı bölgelerde hala popüler olan vitamin ve kobalt ile oluşturulan bileşimlerin kanıtlanmış bir avantajı bulunmamakta beraber bu gereksiz bir maliyet eklemektedir. Diğer yöntem adaleye enjekte etmedir ve bu yöntem, ağızdan ilaç vermenin imkânsız olduğu durumlar hariç, mobilizasyonun önceden kestirilememesinden dolayı dezavantajlıdır. Aksine, demirin toplam tek bir dozda damardan verilmesi uygundur, ancak, bu tip prosedürler denetlenen durumlarda uygulanmalıdır. Ağızdan yeterli yenileme sonucu hemoglobin miktarındaki artış hızı ile parenteral olarak ulaşılan artış hızının aynı olduğu mükerrerdir.

Dolayısıyla, uygun perspektif, fonksiyon bozukluğunun sebebinin bulmak ve tedavi etmek ve mümkünse durumu tersine çevirmek, ondan sonra da uygun alternatif olarak demirli polimaltoz kompleksli şurup veya ağızdan alınan temel demirli tuzlar ile vücuttaki demir stoklarını yenilemek ve hemoglobin düzeyini düzeltmektir. İntramusküler (adeleden enjeksiyon) ve intravenüs (damardan enjeksiyon) yöntemleri özel durumlara mahsustur.

II.b. Sideroblastik Anemiler

Fizyolojik olarak, gelişen eritrosite (alyuvara) giren demir, tetrapol ile birleştiği ve haem oluşturmak için aminoasitler tarafından sentez edildiği mitokondriye transfer edilir. Bu kompleks daha sonra, hemoglobin denilen demir taşıyan kırmızı pigment oluşturduğu globin molekülüne sokulduğu sitoplazmaya geri döner.

Patofizyolojik olarak, bu olayların düzenli sırası, chelatas enzimindeki veya daha da önemlisi, kurşun ve tüberküloz tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar

gibi çeşitli toksinlerden intikal eden eksiklik yüzünden bozulabilir. Lösemi öncesi veya miyelodiplastik sendromun, iyileştirilmesi zor halka sideroplastli anemiye neden olduğu giderek daha çok bilinmektedir.

Irsi fonksiyonel bozukluk tedavisi, düzenli desferrioksamın infüzyonu gibi intravenüs (damar yoluyla) şelatlarla olur. Bunlar pahalı programlardır ve çalışmalar şu anda, bu tedaviye eşdeğer, ağız yoluyla tedavi yöntemi geliştirmeye odaklanmıştır. Yüksek dozda ağızdan veya tercihen damar yoluyla alınan piridoksal fosfat tedavisine nadiren cevap alınabilse de, bu özel alt kategorilerde ortaya çıkar ve rutin müdahalelerde tavsiye edilmez. İlaçla tedavinin devam edemeyişinin nedeninin ortaya çıkarılması, aneminin tersine dönmesine ve sonuç olarak fazladan demir alımının düzeltilmesini sağlar. Kanserli klonların miyelodisplazi eradikasyonu, hematopoetik kök hücrelerin transplantasyonundan (naklinden) sonra yüksek dozda kemoterapi ile başatılır.

II.c. Talasemi Ve Hemoglobinopafiler

Fizyolojik olarak, hemoglobin molekülünü yapan değişik globinlerin üretimini genetik düzeyinin doğumdan yetişkinliğe kadar bir sırası vardır. Ayrıca, alfa ve beta zincirleri normal olarak iyi dengeli bir düzenek kurmuşlardır.

Patofizyolojik olarak, iki genel kategori mümkündür. İlk olarak, Hb C veya E'nin yükselmiş düzeyleri hipokromik ve mikrositik eritropoesise neden olurken, nokta mutasyonu, hemoglobin F'nin kalıtsal iz bırakmasından Hg S'in aşırı düzeyi ile çok daha ayırıcı varlıklar gibi klinik sendromlar ile anormal hemoglobin sentezine neden olabilir. Çelişkili bir biçimde, talasemide (Akdeniz anemisi), bileşen zincirlerinin olurma hızı arasında bir dengesizlik vardır, böylece biri diğerinden daha fazladır. Bu, alyuvarların sirkülasyon sırasında yaşama süresinin kılmasına olduğu kadar inefektif hematopoezis

denilen intrameduller alyuvar parçalanmasına neden olur. Heterozigotların çok az klinik problemi vardır, ancak, aile üyelerinin görüntüleme ve genetik danışmanlık almasının sağlanması gereklidir. Buna karşın, homozigosite, yaşam süresini kısaltan ciddi hastalıklar üretir.

Gen frekansının yüksek olduğu bölgelerde, tedavi, risk altındaki toplumun titiz karakterizasyonunu ve folik asit ilavesini gerektirir. Homozigotlarda hastalık ve ölüm oranları yüksektir, dolayısıyla, uzmanlaşmış tedavi, mümkün olduğu zaman, hematopoetik kök hücre allograftı (nakli) yapan akademik merkezlere sevk gerektirir. Gen terapisinin daha çok anlaşılması ve kullanılmasıyla daha çok seçici müdahalenin, hatta daha yüksek iyileştirme potansiyeli ile mümkün olabileceği pek tabii ki beklenabilir.

Uygun perspektif, hipokromik ve mikrositik hücrelerin, demir eksikliği gibi yanlış yorumlanabilmesinden dolayı önemlidir ve bu entitelerde görüldüğü gibi yeterli veya daha fazla stoku olan hastalarda bu gibi bir tedavi kontrendike ise replasman terapisi yapılır.

II.d. Kemik İliği Yetmezliği

Patofizyolojik olarak, Fankoni anemisinde olduğu gibi bu da doğuştan ortaya çıkabilir. Edinilen fonksiyonel bozukluklardan, geçici eritroblastemi çocuklukta görülür ve genellikle rezolüsyon (ayrışma) ile birlikte kendiliğinden iyileşir. Yetişkinlerde otoimmün (kendi dokularındaki antijenlere karşı antikor oluşması) sürecinin görülmesi, timim ile ilişkili veya parvovirüs B19 enfeksiyonlu eritropoesisi seçici olarak iyileştirebilir. Daha kaygı verici olan eskiden (ve hatalı olarak) şiddetli akut aplazik anemi olarak, şimdi ise aplazi olarak bilinen, hematopoetik hiposellülaritenin ileri aşamalarının bir belirtisi olan pansitopenidir. Sitotoksik kemoterapi sonrası gibi bazı durumlarda bu hastalık iyileştiri-

lebilir, ancak iyonlaştırıcı radyasyona aşırı maruz kalma sonrasında kalıcı da olabilir. Çoğu vaka idiyo-patiktir ve burada bozulmuş hücre ve humoral bağışıklık önemli rol oynamaktadır. Teşhis, kemik iliği aspirasyonuna ve özellikle yağ hücrelerindeki artışı gösteren kemik iliği biyopsisine, plazma hücrelerinin ve lenfositlerin göreceli uzantılarına ve hematopoetik dokunun yokluğuna bağlıdır. İlik boşluğunu görüntüleyen nükleer magnetik rezonans ile daha sofistike tetkik de radyonüklid çalışmalar kadar başarılı teşhis koyabilir, ancak bunlar araştırmalar dışında nadiren gereklidir.

Kemik iliği değiştirilemez bir şekilde zarar görmüş olan hastalarda, tedavi sofistikedir ve allogeneik transplant yapılabilmesi için kardeşlerden veya akraba olmayan ama iliği uygun gönüllü verici olup olmadığına bağlıdır. Mümkün olduğu zaman tercih edilen tedavi yöntemi budur. Geri kalan durumlarda, vakaların yaklaşık olarak %65'i immunosupresif (bağışıklık sistemini baskılayan) terapi sonucunda değişik derecelerde cevap verecektir. Bu müdahaleler pahalıdır ve en iyi akademik merkezlerdeki tecrübeli hematoloji klinisyenleri tarafından uygulanır.

Terapi, ilik nakli ile allogeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu mümkün olmadığı zamanlarda, 5 gün artarda 8 saatte bir intravenüs (damar yoluyla) 500 mg metilprednizolon alınır. Aynı zamanda, olağan hipersensitivite reaksiyonunun ortaya çıkmasını engellemek için premedikasyon öncesinde 15 mg/kg antilenfosit globulin verilir. Bazı at bazılan tavşandan yapılan çok çeşitli ürün bulunmasına karşın, önemli olan ürünün değil, proteinin doğru dozda alınmasıdır. Buna ek olarak, immunoglobulinlerde de lenfositlere veya timositlere yönelik olup olmadıklarına göre farklılıklar vardır, ancak burada da bu farklılık yeterli miktarda protein alınmasından daha az önemlidir. Enjeksiyon bittikten sonra, ağızdan günde 0,5 mg/kg prednizolon ve yaklaşık 3 mg/kg dozunda siklosporin alımı başlar, bundan sonra kan değerlerini terapötik aralıkta tutmak için titre edilir: bu her

merkezde değişik deneyler yapıldığı için farklılık gösterir. Ayrıca, bu ikinci madde nefrotoksiktir ve kortikosteroid uygulaması süresince hiperglisemisinin gelişiminin bakımı hassas olduğu için serum kreatinin izlenmesi önemlidir. Tedaviye cevap veren hastalarda, kullanılan ilaçların dozu azaltılmaya başlanmadan önce, kan sayımı değerleri 3 ila 6 ay arası normal değerlerde tutulur.

Uygun perspektif, erken ve doğru teşhisin, başarılı sonuca ulaşmanın temel taşı olduğunun farkında olmak ile sağlanır. Daha sonradan olan hematopoetik kök hücre transplantasyonunu riske ettikleri için, iyi huylu alyuvar hücreleri veya pıhtıyuvar tranfüzyonu ve hatta yanlış demir terapisi bile hastaların fazlaca yararına olan şeyler değildir.

II.e. Kronik İnflamasyon

Fizyolojik olarak, düzgün çalışan alyuvarların üretimini yönlendiren hücresel olayların gidişatı araştırılmaya devam etmektedir. Dolayısıyla, lenfositler veya monositler ve sitokinler tarafından üretilen birçok molekülün, üreyecek olan ve retikülositlerin sirkülasyona salınması ile son bulacak olan tamamlanmış progenitör hücre üretmek amacıyla gerçekleşen kök hücrelerin diferansiyasyonunda (farklaşmasında) da etkili olduğu artık biliniyor. Bu kontekste en iyi bilinen eritropoietindir ama interlökinlerin etkisi ve hematopoetik endüktif mikroortamdaki hücrelerin birçok çeşit uyartıcı ve inhibisyon etkisi olan peptidler daha seçici müdahale için yeni opsiyonlar sağlamaktadır.

Patofizyolojik olarak, böbrek (renal) yetmezliği gibi birçok klinik sendromda görülen normokromik ve normositer anemi, bazı kanser çeşitleri, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus yaygındır. Eritrositler ilk başta normal büyüklükteki ve derecedeki hemoglobinizasyondur. Ancak, demirin sürekli bozulması, özellikle sitoplazmadaki mitokondriden

globine, bunların hipokromik ve mikrositik olmasına neden olur.

Tedavi, hemoglobin ve alyuvar değerlerinin normale döndüğüne dair retikülosit cevap alındıktan sonra, sebebi bulmak ve bozukluğu düzeltmektir. Stoklarla kanıtlanmış eşzamanlı bir azalma olmadığı sürece bu hastalara demir verilmemesi önceliklidir. Özellikle üremide olduğu gibi tersine çevirebilmenin mümkün olmadığı durumlarda, eritropoetin uygulaması mükemmel sonuçlar verebilir. Plazma keratinin veya onun renal hesaplaşması ile arasında negatif korelasyon olduğu veri olduğunda, böyle yüksek maliyetli bit uygulamanın hangi vaka-ya uygun olduğunu seçmek önemli bir muhakeme gerektirir.

Eritropoetindeki anormaliteler kendiliğinden düzelmeye başladıktan sonra, terapi daima bu inflammatuvar durumu tersine çevirmek içindir. Hormon replasyonu uygulandığı durumlarda, haftada 3 veya 4 kere 50 IU/kg deri altından verilmesi ile başlanır ve sonra semptomları düzeltmek ve hemoglobin seviyesini 100 ila 110 g/l seviyesinde tutmak için titre edilir. Normal kan değerlerine ulaşmak için dozu artırmamak önemlidir, çünkü viskositedeki artış, özellikle venöz kateter gibi yabancı maddelerin olduğu ortamda, hastaları tromboza (damarda kan pıhtılaşması) uygun hale getirebilir. Diyaliz tedavisinin olduğu özel vakalarda göreceli olarak demir eksikliği görülebilir. Bu durumda, intravenöz sukroz veya polimaltoz kompleks, serum ferritin ve yüzde transferin saturasyonunu normal aralığın üst limitinde tutmak için, haftada bir veya iki kere 100 mg dozunda verilir.

Etkinlik, hematokritteki veya kırmızı kan hücrelerinin yoğunluğundaki artıştan önce ortaya çıkan retikülosit ile ölçülür ve bu kırmızı hücre yoğunluğu ve hemoglobin seviyesi için alternatif bir ölçümdür.

Uygun perspektif yine çok önemlidir ve inflammatuvar durumların birçoğunun tersine çevri-

lebileceğini veya immunosupresif terapiye cevap verebileceğini dikkate almak gerekmektedir. Demir terapisi, stoklar genellikle yeterli olduğundan, engellenmelidir ve aneminin düzeltilmesi başarılı bir tedavinin klinik etkisidir. Tedavi edilemeyen kanseri olan veya renal (böbrek) hastalığının son safhasında olan diğer hastalarda, nedensel fonksiyonel bozukluğun tersine çevrilebilmesi mümkün değildir. Bu gibi durumlarda, eritropoetin yaşam kalitesini artırmada değerli bir tamamlayıcıdır, ancak pahalıdır. Dolayısıyla, böyle bir müdahalenin uygun olduğu durumları seçmede değerlendirme yapmak gereklidir. Hastalığın tespiti, tedavinin başlaması ve temel bakım sağlayan bir kurum ile tedavinin devam ettirilmesi için, hastaları genellikle tecrübeli bir klinik hematolojiste sevk etmek faydalıdır. Renal hastalıklarda bu yaklaşımın faydası parenkimada oluşan hasarda görülen azalmadır. Alternatif olarak, hormona açık olarak bir cevap geldiği görülmektedir ve sonucu tahmin etmek için plazma değerlerini ölçmenin faydalı olduğu görülmektedir. Yukarıda desteklenen farmakolojik dozlar, önışlem görmüş keratinin değerlerinin özellikle laboratuvarlarda kullanılan normal değer aralığının üst değerinin 3 katından daha az olduğu durumlarda en iyi etkiyi verir.

II.f. Antikor Üretimi

Fizyolojik olarak, kırmızı hücreler ömürleri bittiğinde retiküloendotelial sistem tarafından siskülasyonun dışına çıkarılırlar. Bunun, oksidatif stresin çalışmasının durması ve membran bütünlüğünün bozulmasına karşı savunu için intraselüler mekanizmaların muhafaza etmek amacıyla gerekli olan genetik düzenek olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Patofizyolojik olarak, pozitif Coombs veya direkt antiglobulin testleri ile plazma içinde antikorların gösterilmesi, membranlara bağlı olan immunoglobulinlerin var olduklarını ve dolayısıyla bunların ekstravasküler yer değiştirmelerinin art-

tuğunu yansıtmaktadır. Laktik dehidrojenazda belirgin şekilde artış ve değişken derecelerde kojuge hiperbilirubinemi ile idrarda ürobilinojen görülür. Uyuşmayan gruplar arasında kan nakli gibi birçok vakada, glomerüler kan akışının tıkanması ve oligürik akut böbrek (renal) yetmezliği ile çöküş o kadar hızlanabilir ki, bu durum intravasküler halini alabilir. Folat eksikliğinin oluşmasına izin verilmemesi *şartıyla kompensasyon, önemli miktarda retiküloz ile kemik iliğindeki eritroid hiperplazik ile görülür.*

Tedavi, nedensel işleyişi ve varolan iki ana kategoriyi teşhis etmeye bağlıdır. Birincisinde eritrositlere karşı yönetilen antikolar, kronik lenfositik lösemi, sistemik lupus eritematozus veya romatoid artritdeki gibi diğer patolojiler ile ilişkilidir. Buna karşın birçok hasta altta yatan bir hastalığa sahip değildir ve bu gibi durumlar primer, idiyopatik veya otoimmün olarak gösterilirler. Genellikle, diğer hematopoetik kökenler de kapsanır, dolayısıyla, özellikle kolajen vasküler hastalıklarda, Evan sendromunda veya nötropenide trombositopeni görülebilir. Dolayısıyla, hemolitik anemiyi iletilecek olan tetikleyici bir faktör varsa, bu düzeltilmelidir. Bunun tersine, nedeni bilinmeyenlerde, etiyoloji immunosüpresyon veya plazma değişimi ve acil splenektomi hayat kurtarıcı olabilir.

Terapi yeterli dozda prednizona gereksinim duyar ve bu, sodyum ve su tutulumu, hiperglisemi veya hipokalemi sonucu oluşan sistemik hipertansiyona dikkat ederek, günde 1 mg/kg'dan başlar. Uzun süreli ve genellikle yüksek doz ile ilişkili olan yan etkilerden dolayı, siklofosfamid veya azatiyoprin tedavisi ile beraber steroid tedavisine başlanır ve ikisi de günde 2 mg/kg doz ile başlar. Bu miktarlar, nötrofil değerleri $3-3,5 \times 10^9/l$ 'e gerileyene kadar yavaş yavaş yükseltilir. Bundan sonra, retikülosit sayısının arttığı durumlarda görülen alyuvarların eksilmesinin hızlandığını yansıtan, kompanse edilebilir sitolitik durumun sürebilmemesine rağmen, periferik kan ölçüm değerleri dengeye gelene kadar yavaş yavaş azaltılır.

Alternatif opsiyonlar çok pahalıdır ve intravenöz yoluyla 500 mg metilprednizolon ile beraber ardı ardına 5 gün 400 mg/kg yüksek dozda gamaglobulin verilmesini içerir. Nadiren, %5 albümin içeren elektrolit çözeltiye karşı hastanın plazma hacminin 1,5 katı kadar aferez değişimi etkileyici bir fayda sağlayabilir. Buna ek olarak, gün aşırı 2 mg/kg doz ile siklosporin başlatılabilir, ancak, serum keratininde bir artış görülmeden yeterli değerleri sağlamak için tüm kan değerlerinin gözlemlenmesi ve dozun düzensiz olarak ayarlanması zorunludur. Tedaviye cevap vermeyen vakalarda acil splenektomi kaçınılmaz olabilir.

Uygun perspektifte altta yatan hastalıklara karşı koymak veya bunları tedavi etmek zorunludur. Göreceli olarak standart tedavi programına rağmen, platelet veya granülosit içerip içermediğine göre immunolojik bileşen hastalar arasında farklılık gösterir. Sitotoksik ilaçlarla beraber sadece düşük dozda steroidin gerekli olduğu durumlarda, uzun süreli kontrol ve hatta tedaviye son verilmesi gerekebilir. Buna karşın hastanın tedaviye beklenen düzeyde cevap vermediği durumlar anında fark edilmelidir çünkü hastalık çok hızlı ilerleyebilir ve ölümcül sonuç verebilir. Bu gibi durumlarda tecrübeli bir klinik hematolojistin rehberliğini almak tedbirli olacaktır.

II.g. Folat Eksikliği

Fizyolojik olarak, ince bağırsağın büyük bir kısmında meydana gelen emilimden sonra, folik asit ayrılmaz bir şekilde B_{12} vitaminine bağlanır ve bunlar deoksiribonükleik asitin bozulmamış sentezinde son bulan bu alışlagelmiş yolu paylaşırlar.

Patofizyolojik olarak, alyuvarlarda ve akyuvarlarda olduğu kadar megakaryositlerde de görülen etkin olmayan kan yapımı ile beraber hematopoesiste yaygın bir değişim ortaya çıkar. Laktik dehidrojenaz artmıştır ve düşük hemoglobün seviyesine ek

olarak, lökopeni ve trombositopeni bulunmuştur. Hiperbilirubinemi, hastaların derisine belirgin bir limon sarısı renk katar ve konjonktivaya neden olur. Özellikle gastrointestinal kanal ve deri gibi yüksek hücre turnoverinin olduğu diğer organlarda da etkiler görülmektedir. Tedavi, alım ve daha güvenilir olarak, vücuttaki stok ile ilişkili olarak alyuvar değerlerindeki düşüş arasındaki dengeyi yansıtan düşük serum folatın gösterilebilmesine bağlıdır.

Tedavide üç önemli nokta vardır. İlk olarak, nedsel fonksiyonel bozukluğun güvenilir bir şekilde belirlenmesi ve eğer mümkünse düzeltilmesi zorunludur. Burada, çoğunlukla sebzenin ve özellikle salatalarda bulunan taze yapraklı ürünlerin yetersiz olduğu diyet yapanlarda bu vitaminin optimal altı alımının görüldüğü hatırlanmalıdır. İkinci olarak, tedaviye bir kere başladığında, etkin olmayan hematopoesisin intraselüler katyonu aniden düzeltilmesi ve sirkülasyona gönderimini ortadan kaldırmasıyla birlikte serum potasyumda hızlı bir düşüş gerçekleşebilir: renal (böbrek) kompensasyonu adapte olmak için daha uzun zamana ihtiyaç duyar ve bu arada kardiyak aritmi ve ölüm gerçekleşebilir. Bu sebeple hastalar ya plazma elektrolitlerinin baştan gözlemlenmesine veya isteğe bağlı oral replasmana ihtiyaç duyarlar. Üçüncü olarak, hemoglobin seviyesinde geçici olarak bir artış gerçekleşebilir ama daha sonra tekrar geriler ve bu varolan demir stokunun tükenmesinin sonucudur ve dolayısıyla demir değerlerini gözlemlenmek ve demir tuzu ilavesinin sağlanması gerekmektedir.

Folat eksikliğinin tedavisi basittir ve günlük 5 mg'lık ağızdan tablet alımı ile gerçekleşir.

Uygun perspektif hayati önem taşımaktadır, dolayısıyla eğer makrositik aneminin folat asit eksikliğinden mi yoksa B₁₂ vitaminin eksikliğinden mi oluştuğuna dair bir şüphe varsa, oral replasmana başlanmadan önce 1000mg intramasküler enjeksiyon ile B₁₂ vitamini verilmelidir. Bu, hastayı, subakut

kombine dejenerasyon denilen spinal kordda kalıcı hasar oluşmasına karşı korur.

II.h. Pernisyöz Anemi

Fizyolojik olarak, genellikle klinik ve hematolojik olarak folat eksikliğinden ayırt etmek zordur çünkü, kolabamin olarak da bilinen B₁₂ vitamini deoksiribonükleik asitin nihai sentezindeki falot düzeneğinde temel kofaktör olarak görev yapar.

Patofizyolojik olarak, eksiklik, hidroklorik asit ve intrinsik faktörün ikisinin de kaybına yol açan gastrik paretal hücrelerin otoimmün yıkımının gerçekleştiği genetik predispozisyonundan kaynaklanır. İntrinsik faktörün kaybı B₁₂ vitaminin bağlanması ve transkobalaminler aracılığıyla emilim ve taşıma için reseptörlerin bulunduğu terminal ileuma, hepatik depoya veya gelişmekte olan alyuvarlara transfer edilmesini de içerir. Benzer bir durum, totale yakın mide veya lenfoma veya karsinomayı içeren zararlı tümör rezeksiyonunda da görülebilir. Buna ek olarak, etkin emilim, ekstansif pankreatik hastalıklar veya terminal ileumdan kaynaklanan fonksiyonel bozukluklar tarafından engellenir. Bu son söylenenlerin hepsi titizlikle seçilmiş olan daha önceki gelişim aşamalarından ve fiziksel tetkiklerden anlaşılmıştır.

Tedavi, aslında folat eksikliğinininki ile aynıdır, ancak, daha fazla tetkik ve tedavi gerektirebilecek olan fonksiyonel bozukluğun konumu Shilling test aracılığı ile doğru açıklamaya gereksinim duyar.

Pasif difüzyonun günlük ihtiyaç için mikrogram miktarlarını belirlediği durumlarda, ağızdan yüksek dozda B₁₂ vitamini alımıyla tedavi mümkündür. Ancak, özellikle midenin çok hasar gördüğü otoimmün hastalıklarda veya lenfoma veya bunu takiben ameliyat yüzünden terminal ileumun fonksiyonlarının hasara uğradığı durumlarda, 6 haftada bir 1000mg kadar hidroskobolamin verilmesi daha güveni-

lıdır. Eski siyanokobalamin itibarını kaybetmiştir, ancak, hala kullanıldığı bölgelerde, buna karşın aynı miktarda doz tercihen ayda bir kullanılır.

Uygun perspektif, daha önceden de söylenildiği gibi, alta yatan nedenin bulunması ve tedavi edilmesi gerektiğini esas almaktadır. Bundan sonra, miligram miktarlarda B₁₂ vitamininin ağızdan verilmesi bazı durumlarda parenteral replasmana efektif bir alternatiftir, ancak, hastanın uyumluluğuna karar vermede sorumluluk doktorun üzerindedir. Nörolojik hasarı potansiyel riski veri olduğunda, birçok doktor, eksik olan vitamini düzenli intramusküler enjeksiyon ile vermeyi tercih edilebilir olarak görebilir.

II.2. Miyelodisplazi

Patofizyolojik olarak, folat ve B₁₂ vitaminin değerlerinin normal olmasına rağmen megaloblastik hematopoiesis ile makrositik anemi oluşumu vardır ve bu iki besin maddesinin terapötik denemelerine cevap vermemektedir. Hastalar, akut miyeloblastik lösemiye benzeyen ve hematopoetik kök hücrelerinde meydana gelen ve birçokları tarafından neoplastik (ursu) proses olarak addedilen prelösemik sendromuna sahip olarak karakterize edilirler.

Tedavi tartışmalıdır, ancak şu anda genellikle yüksek dozda kemoradyoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli tercih edilmektedir. Buna rağmen, vakaların %25-30'unda, hastaların bu gibi agresif tedavilere uygun olmadığı durumlarda, eritropoetin tedavisi ile hemoglobin seviyelerini ve yaşam kalitelerini artırır. Bazen kortikosteroidlerle verilen granülosit koloni uyarıcı faktörü gibi ilave uyarıcı peptidlerin faydalı olduğuna dair çok az kanıt vardır. Bu müdahaleler, neoplazmanın eninde sonunda ilerleyici doğasını değiştirmemektedir.

Uygun perspektif, tanı ile ilgili olasılıkların ve bunun basit bir folat ve B₁₂ vitamin eksikliğinden farklı oluşunun farkında olmayı gerektirir. Burada

sitogenetik çalışmalar önemli olabilir. Bir kere teşhis konulduğunda, bazı hastaların agresif müdahaleye uygun olmadığı görülecektir. Bu durumda, uyarıcı peptidlerin kullanımı kıymetlidir ancak pahalıdır ve dolayısıyla sadece tecrübeli bir klinik hematolojistin tavsiyesi ile uygulanmalıdır.

III. KIRMIZI HÜCRE SERİLERİ - ERİTROSİTOZLAR

Fizyolojik olarak, alyuvar oluşumunun düzenli progresyonu progenitörler aracılığıyla kök hücrelerden kemik iliğindeki farklı edilebilir prekürsörlere doğru ilerler. Bu normoblast popülasyonu sonunda çekirdeklerini kaybederek retikülositlere ve en sonunda alyuvara dönüşürler.

Patofizyolojik olarak, farklı değerlerde fazla üretim meydana gelebilir. (Tablo 12.3)

Tablo 12.3 Eritrositözların Sınıflandırılması

SPÜRİYÖZ VEYA AKRABA
Hemokonsantrasyon
Akut
Yanıklar
Şok
Diyare
Kronik
Sigara içme
Stres
ABSOLUT- FİZYOLOJİK OLARAK UYGUN
Konjenital
Oksijenle birleşme eğilimi yüksek olan hemoglobin yüzünden
Fizyolojik
Daha yükseğe tımanma
Patolojik
Karboksihemoglobinemi
Kronik obstrüktif havayolu hastalıkları
Pulmonar hipoventilasyon sendromu
Sağdan sola kardiyak şantları

ABSOLUT-FİZYOLOJİK OLARAK UYGUN OLMAYAN
Ektopik eritropoietin üretimi
Renal kanser ve kistler
Hepatom
Serebellar Hemangioblastoma
Masif uterin fibroid
Androjen gizleyen tümörler
Peokromasitoma
Otonom kırmızı hücre proliferasyonu
Primer proliferatif polisitemi

Hastalar, ilk olarak hematokrit değerlere ve plazma hacmine göre gruplandırılırlar. Plazma hacmi sınırı olduğu zaman, periferel kandaki paketlenmiş kırmızı hücre hacmi veya hemogloblin spüriyöz veya akıradır. Gerçek eritrositozda, hematokrit değer ve genellikle plazma hacmi yüksektir. Bu hastalar, normal fizyolojik düzeneğin sonuç olarak aktivasyonu ile tıssu oksijenasyonunun bozulup bozulmadığına göre yine aralarında ayrılır. Tam tersine, kronik miyeloproliferatif sendromda, bu durum, eritropoietinin patolojik üretimini veya alyuvarların kontrol edilemeyen aşırı büyümesini yansıtabilir.

Tedavi altta yatan nedene bağlıdır. Kandaki hemogloblin veya hematokrit seviyesinin artışının ilk bulgusundan farklı olarak, kardinal ölçüm, akım sitometri veya geleneksel radyonüklid yöntem ile alyuvar miktarının ve plazma hacminin ayrı olarak determinasyonudur.

III.a. Spüriyöz Veya Bağlı

Patofizyolojik olarak, akut hemokonsantrasyon, dış kaynaklı plazma kaybından kaynaklanabileceği kadar termal yanıklardan veya ciddi diyareden de kaynaklanabilir, ancak benzer durum özellikle pulmoner parankimlerinin dahil olduğu dokulara sıvının akacağı bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olarak şoklarda da görülebilir. Tam tersine, plazma hacmindeki düşüşün düzeneğinin bilinmediği stres eritrositleri örneğinde olduğu gibi kronik bir ne-

denden de oluşabilir. Ancak, daha önceden Gaisbock sendromu olarak bilinen bu entitinin genellikle sigarayı sık kullanan genç erkeklerde görülmesi dikkate değerdir. Bu son alışkanlık deoksijenasyondan önce plazma hacmini azaltır ve hematokrit değerleri artıracak kadar yeterince uzun süre bulunur ve sigara dumanından içe çekilen her hangi bir ürün bu değişikliklere neden olmuş olabilir. Endoksindeki ve vasküler tondaki değişikliklerin otonomik disfonksiyondan kaynaklandığına dair sınırlı oranda delil vardır, ancak, kanıt yetersizdir.

Akut durumlarda tedavi, sıvı değişiminden sonra, altta yatan hastalığın tersine çevrilmesini gerektirir. Kronik hemokonsantrasyonda, sigara içme, hipokolesterolemi, kilo kontrolü gibi inme veya miyokard infarktüsünün risk faktörleri düzeltildikten ve makul bir egzersiz programına teşvik edildikten sonraki her girişim, olası altta yatan organik bütün sebepleri çıkarmak yönündedir. Doğrudan müdahale ile plazma hacmini sıvı infüzyonu ile artırmaya çalışmak anlamsızdır. Terapi tam kan vizkozitesinin önemli ölçüde arttığı durumlarda bunu azaltmaya yöneliktir. 2-3 hafta aralıklarla tüm kanın 500 ml'si yerine 250 ml'sinin alındığı küçük hacimli veneseksiyonlar yapılır. Çalışmalar bu hastalarda serebral kan akışının bozulduğunu ve yaşam süresinin kısalduğunu göstermektedir, dolayısıyla bu gibi müdahaleler sadece ciddi vakalara uygundur.

III.b. Mutlak – Fizyolojik Olarak Uygun

Patofizyolojik olarak, doğuştan konjenital lezyonlar dikkate değer ölçüde nadir görülmektedir ve hemoglobline daha çok oksijen bağlandığını yansıtır. Bu, disosiyasyon eğiminin sola kayması olarak bilinen bir fenomendir. Burada hematokrit değerlerin dolaylı artışı vardır. Edinilen fonksiyonel bozukluklarda fizyolojik tepki daha yükseğe turna-şla örneklendirilebilir. Daha önemlisi ise kan akışında veya reolojide çeşitli derecelerde değişiklikler ile karakterize edilen patolojik nedenlerdir. Temel

problem, metabolik olarak aktif olan dokunun oksijenasyonunun bozulması sonucu hemoglobin değerlerinin yükselmesiyle ilerleyen tam kan vizkozitesinin yükselmesidir. Bunun sigara içenlerde oksijenin karbondioksit ile displasmanı, ciddi derecede solunum disfonksiyonu, aşırı obezite sonucu alveoler hipoventilasyon veya sağdan sola kardiyak şant sonrası olup olmadığı çok fazla önem taşımamaktadır. Kan yoğunlaştıkça mikrosirkülasyonda kan akışı yavaşlar ve alyuvarlardaki artışla kanın oksijen taşıma kapasitesinin artması bunu yeterli oranda telafi edemez. Bu etkiler plethor ve siklüs ile ekstremitelerde görülebilir. Ayrıca, bu, koroner ve serebrovasküler hastalık için risk faktörüdür.

Tedavi flebotomiye odaklanmaktadır, çünkü eritrositoz tanısı olan hastalarda inme veya miyokard infarktüsünün yarattığı tehlike önemlidir ve 18 ayda kurtulma oranı sadece %50 olarak belirtilmiştir.

Tedavide, ne alyuvar ne de platelet sayısı artmadığı için, hematokrit değerleri %40-45 aralığında tutmak için ne kadar gerekiyorsa o kadar veneseksiyon uygulanır. Bu yeterince uzun sürerse demir stokları tükenecektir ve kan toplanmasıyla arasındaki zaman kısacaktır. Bu yetersizlik durumu, semptomların mikrosirkülasyondaki hipokromik ve mikrositik kırmızı hücrelerin yetersiz deformabilitesi ile ilişkili olduğu çok nadir görülen paradoksisal hiperviskozite durumu hariç, düzeltilmemelidir. Mümkün olduğu yerde, kardiyopulmonar hastalığı gibi altta yatan hastalıklar düzeltilmelidir ve hasta ya sigara içmeyi bırakması tavsiye edilmelidir. Gün içinde respiratuar (solunumla ilgili) fonksiyonunun normal olduğu bu hastalarda, hipoksik stimulusun (uyan) meydana çıktığı uyku halinde iken bunu tekrarlamak gereklidir. Renal kistler de dâhil eritropoietin üretiminden geriye kalan ektojik alanlar yok edilmelidir çünkü eğer varlarsa ameliyat tedavi şansı sağlamaktadır.

III.c. Mutlak – fizyolojik olarak uygun olmayan

Patofizyolojik olarak, oksijen dağıtıcı uygun dokulara rağmen hematokrit değerleri yükselten iki ana düzenek vardır. İlk olarak, çeşitli tümörler, kırmızı hücre serilerinin hematopoietik kök hücrelerden diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu uyarabilecek kapasitesi olan eritropoietin veya eritropoietin ile yakından ilişkili maddeleri üretirler. İkinci olarak, aslında düşürülebilecek olan hormon seviyesinde bir yükseliş yoktur. Bu durumda eritropoiesis otonom hale gelir ve bu gibi hastalar, kronik miyeloproliferatif sendrom ve eskiden polisitemi rubra vera denilen primer proliferatif polisitemi hastası olarak kategorize edilirler.

Tedavi, altta yatan nedene bağlıdır.

Ektojik eritropoietin üretimi olan hastalarda tedavi, bu üretimden sorumlu dokuyu yok ederek hormon seviyesinin düzeltilmesine bağlıdır ve örnekler renal karsinoma için nefrektomi veya klasik, yine nadiren görülen, serebellar hemangioblastomayı içerir. Metastazın olduğu yerde sitotoksik kemoterapi gereklidir ve tümörün tedaviye cevap vermesini sağlayan hematokritte görülen cevap başarısının yaklaşık olarak bir göstergesidir. Bazı insanlarda veneseksiyonlar yüksek hemoglobini kontrol etmek için gereklidir. Buna karşın, otonom eritrositozdan kaynaklanan vakalarda trombositoz ve daha az olarak lökositozda ilave hasar görülür. Flebotomi, vizkoziteyi fizyolojik aralıkta tutmak için kullanılır. Ancak, miyelosupresyon da gereklidir. Yararlı maddeler günde 2 mg dozla başlanan busulfandır ve bu istenen periferik kan değerlerine ulaşmak için titre edilir. Günde 15 mg/kg ile başlanan hidroküüre pratik bir alternatiftir. Her iki örnekte de günde 300 mg allopürinol olarak verilen ksantin oksidaz inhibitörü, hiperürikemi komplikasyonlarını engellemek için gereklidir. Alternatif olarak, özellikle yaşlı olan hastalarda, 3,5 mci/m² dozunda radyoaktif fosfor tedavisi uygulanabilir ve 3-6 ayda bir bu te-

davi tekrarlanabilir. Prurit (kaşıntı) sık görülen bir problemdir ve ağızdan günde 10 mg dozunda, loratadin gibi uzun süreli etki edebilen antihistamin tedavisi gerekli olabilir.

IV. BEYAZ HÜCRE SERİLERİ – LÖKOPENİ

Fizyolojik olarak, vücuda erişmekte olan mikroorganizmaların etkilerinden korunma iki seviyede gerçekleşir. İlk olarak, fagositlerin ağırlıklı olarak aktif olduğu kaıtsal veya doğuştan gelen bir sistem vardır. Monosit-makrofaj sistem intraselüler organizmaları yok ederken nötrofilik granülositler akan eden bakterileri ortadan kaldırırlar. İkinci olarak, ilk sistemden kaçabilen veya kişiye tekrar bulaşan her türü mikropla özel olarak ilgilen bir destekçi veya yedek mekanizma vardır. bu seçenekte, mononükleer hücreler yabancı antijeni içine çeker ve onu işlemiden geçirdikten sonra antijenin doğrudan ortadan kaldırılması için T lenfositlerini aktif hale getirir. Aynı zamanda, B lenfositleri iç ortamı daha iyi korumak için immün sistemin humoral kolu yoluyla antikor üretir. Bütün bu aktiviteler, birçoğu potansiyel olarak letal olan klinik sendromlara yol açan değişik derecelerdeki rahatsızlıklarla yakından entegredir.

Patofizyolojik olarak granülositlerde, monosit-makrofajlarda veya plazma bileşenlerinde genellikle niteliksel fonksiyonel bozuklukla beraber miktar azalması görülür ve bunlar göreceli olarak yaygındır. Bunlar bazen hayati tehlike yaratan klinik durumlara neden olduğu için, birçoğu acil tedavi gerektirir.

IV.a. Nötropeni

Patofizyolojik olarak, granülosit sayısında $1,8 \times 10^9/l$ 'nin altında doğrulanmış bir gerileme vardır ve bu sayının $0,5 \times 10^9/l$ 'nin altına düşmesi, nötrofillerin olmadığı ve agranülositlerin olduğu durumda azami olan, enfeksiyon riskini artırır. Siyah tenli

Afrika topluluklarını da içeren bazı etnik gruplarda granülosit sayısının devamlı olarak düşük olduğunu bilmek önemlidir ve bölgede bu sayının genellikle $1,5 \times 10^9/l$ olması normal olan ırksal bir değişikliktir. Benzer bir şekilde, tedaviye girişmeden önce sıklık hematopoez antitesi dışta bırakılmalıdır çünkü burada sayımlar düşük değerlere geriler ama daha sonra sabit bir şekilde yukarıya doğru salınırlar.

Klinik olarak daha çok önem taşıyan bozuk üretim veya bu hücrelerin sirkülasyonda periferel salınımının artmasında iki yaygın kategori vardır. Bunlardan birincisinde fankoni anemisinde olduğu gibi fonksiyonel bozukluk genetik olarak belirlenebilir. Tam tersine, anormallik sonradan edinilmiş de olabilir. Burada nedenler, ilğın aşın infiltrasyonu, folat veya B_{12} vitamini eksikliği yüzünden oluşan etkin olmayan ve megaloblastik hematopoez ve klinik olarak en çok önem taşıyan, sitotoksik kemo-terapide görüldüğü gibi ilaç tedavisi sonrası oluşan tersine çevrilemez ama ciddi miyelosupresyonu da içerir. Splenomegali ve hipersplenizmle ilişkili olmasına rağmen distribüsyonu saptamak genellikle zordur. Son olarak, kolajen-vasküler bir hastalığın bir parçası olarak immün sistem yüzünden sirkülasyondanda ani yıkım görülebilir: ancak bunun genellikle başlangıç noktası belirli değildir, dolayısıyla otoimmün bir proses olarak kabul edilirler.

Tedavi, kesin tam konmasına ve altta yatan bozukluğun nerede mümkün olursa acilen düzeltilmesine bağlıdır. Buna rağmen, eğer periferel granülosit $0,5 \times 10^9/l$ 'den düşükse hasta izole edilmelidir ve yüksek ateş olduğunda uygun antibiyotikler verilmelidir.

Eksik olan hücreleri sağlamak için tedavi üç yolla mümkündür. Lökosit transfüzyonu uzun süre kullanıldı ancak beğenilmedi. Ancak, aferez teknolojiyle donörlerden (bağışçı, kan veren kimse) çok sayıda lökosit toplamak stimulatör peptidlerin kullanılmasıyla oldukça pratiktir, dolayısıyla, bu yaklaşım özellikle çocuklarda tekrar ortaya çıkmaktadır. Lit-

yum karbonatın genellikle ne kadar faydalı olduğu şüpheli olmasına rağmen, bazı hastalarda faydalıdır. Son yıllarda normal beyaz hücre üretimini düzenleyen moleküller belirlenmiştir, izole edilmiştir ve çoğaltıldıktan sonra artırılmış formda ticari olarak üretilmiştir. Molgramostim ve filgrastimi de içeren bu büyüme faktörleri, laboratuarda, kemik iliği büyümesini etkiledikleri şekle göre, granülosit veya monosit aktif faktörleri olarak, adlandırılmıştır.

Uygun perspektif, bu pahalı ilaçların kullanımında mantıklı olan ile anlamsız olanı ayırt etmede önemlidir, çünkü bu anlamsız ve keyfi tedavi ile devam etmek bu ilaçların haklı itibarını lekeleyecektir. İlaçlara idiyosinkratik cevap vermesi yüzünden agranülositoz olması gibi, tersine çevrilebilir ve ciddi granülositopeni hastalarında bu ilaçlar hayat kurtarıcı olabilir. Tam tersine, hasta olmayan kişilerde bu tedavini uygulanması ve granülosit ve monosit değerleri ya sadece çok az gerilemiş olan ya da zaten yeniden üretimin başlamış olduğu kişilerde bu gibi nedensiz bir müdahalede, kayda değer bir fayda sağlamak amacıyla yapılan düzenli olarak kontrol edilen klinik testlerde gösterilmeyecektir. Bu ilaçların kullanımı için var olan kılavuzları dikkate almamanın maliyet açısından etkin olmadığı belirtilmiştir. Potansiyel adayları tecrübeli bir hematolojiste konsültasyon için sevk etmek tercih edilen bir yaklaşımdır.

IV.b. Lenfositopeni

Patofizyolojik olarak, önemli immünohematolojik sorun, edinilmiş immün yetmezlik sendromunun bir göstergesi olan CD4+ veya T-helper popülasyonunda görülen azalmadır.

Bu hastaların tedavisi son yıllarda çarpıcı derecede değişikliğe uğramıştır. Dolayısıyla, müdahale, hem viral parçacıkların sayısını veya viryonları hem de CD4+ lenfositlerin sayısına bakarak immün

sistemin durumunu dikkate almak durumundadır. Ayrıca, revers transkriptaz ve protaz inhibitörlerinden oluşan iki yaygın kategori içinde yer alan, sayıları sürekli artan antiretroviral madde vardır. Buna ek olarak, özel durumlarda, hidrokortizone gibi revers transkriptaz inhibitörü sitotoksiklerle birlik olabilir, ancak burada tecrübe gereklidir, çünkü bazı vakalarda bu faydalı olmak yerine ters etki yaratabilir. Hasta sayısı sürekli artmaya başladığından ve ilaç rezistansı önemli bir problem haline geldiğinden beri bu enfeksiyona eskiden olan nihilistik tavır hızla değişmektedir. Dolayısıyla lenfosit sayıları düşük olan tüm insanlar bunu, olası teşhisi saptamak için özenle yapılmış ölçümlerle doğrulamaktadır.

Uygun perspektif bu çalışmanın başka yerinde ele alındı ancak etkin terapinin pahalı olmasına rağmen uygulanabilir olduğunu hatırlamak gerekir. Ne yazık ki, modern teknolojiye ve farmakolojik gelişmelerden yararlanabilecek olanlar enfeksiyonlu hastaların %10'u ile sınırlıdır. Çünkü bu enfeksiyon en çok, kısıtlı bütçenin uygun tedaviye zenginler haricindeki insanların ulaşmasını engellediği üçüncü dünya ülkelerinde veya gelişmekte olan ülkelerde hüküm sürmektedir.

IV.c. Hipogamaglobülinemi

Fizyolojik olarak, B lenfositlerinin bozuk sayı veya fonksiyonunu yansıttığı için bu plazma değişiklikleri burada da kapsanmıştır. İki yaygın kategori tanınabilir. İlk olarak, böyle immün eksikliği durumları doğuştan olabilir ve genellikle t hücrelerdeki hasarla birlikte görülür (Şekil 12.1). Alternatif olarak, kronik lenfositik lösemi ve miyelom süresince immünooglobülin değerlerinde ciddi gerileme görülebilir. Benzer bir şekilde immün komponentlerin bozulması nefrotik sendromda, protein kaybettiren enteropatide ve hatta kötü beslenmede de görülebilir ve bu örnekler eşit oranda şiddetlidir.

Ağır Kombine İmmün Yetersizlik	< = = =	Pluripotensiyel Kök Hücreleri	= = = >	Kayıp kemik iliği transplantasyonu
Bruton Agammaglobülinemi	< = = =	Antikor Üreten B-Hücreleri	= = = >	Miyeloma ve Lenfoma
Di George ve Nezelof Sendromları	< = = =	CD4 ve CD8 T-Hücreleri	= = = >	Hodgkin Hastalığı
Doğuştan Fonksiyonel Bozukluk		Normal		Edinilmiş Bozukluklar

Şekil 12.1: İmmün Yetersizliği Durumları. Çeşitli bozuklukların birbirleri ile hangi yoldan ilişkili oldukları kemik iliğindeki lenfematopoetik köklerdeki gelişim dikkate alınarak değerlendirilebilir.

Terapi göreceli olarak basittir ve sadece gamaglobulinin intravenöz infüzyonuna gereksinim duyar. Ne yazık ki, böyle bir replasman terapisinin, hayat kurtarıcı olması için plazmadaki protein miktarını artırmasına gerek olmamasının değerini bilmek önemli olmasına rağmen, maliyeti yüksektir. Akut bakteriyel enfeksiyonu azaltmak ve tercihen ortadan kaldırmak önemli bir klinik gereksinimdir.

Uygun perspektif nedensel fonksiyonel bozukluğun açık karakterizasyonuna devrolmuştur ve burada hastayı özel bir merkeze sevk tedbirli olacaktır. Ancak, temel bakım doktoru gerçeğe uygun olarak daha sonraki müdahaleyi uygulayabilir. Yerel uygulamalar değişiklik göstermektedir ve stabilize insan serumu gibi ürünler aynı derecede etkinliğe sahipken bazı ticari denklemlerden daha ucuz olabilir (Tablo 12.4).

V. BEYAZ HÜCRE SERİLERİ – LÖKOSİTOZ

Özellikle nötrofillerin sayılarının artması inflammatuvar durumları karakterize eder. Bu fizyolojik olarak uygun bir yanıtıdır ve tedaviye gerek yoktur. Tam tersine, alta yatan hematolojik malignite yüzünden veya akut veya kronik lösemide görüldüğü gibi elevasyon olabilir. Böyle bir şüphe doğduğunda hasta acilen bir klinik hematolojiste sevk edilmelidir. Özel müdahale ve tedavi bu ünitenin alanında değildir.

VI. MEGAKARYOSİT-PLATELET - SERİLERİ- TROMBOSİTOPENİ

Fizyolojik olarak, hematopoetik kök hücreler, kemik iliğindeki, olgunlaşarak fark edilebilir me-

Tablo 12.4 Hipogammaglobülinemi için Replasman Tedavisi

Ürün	Göreceli Maliyet
13 g/l içeren Stabilize İnsan Serumu	500 ml başına 480.00 R
6 g/200 ml içeren Poligam	200 ml başına 957.36 R
1 g/20 ml içeren İntraglobin	100 ml başına 1721.00 R

Stabilize insan serumu gibi yerel olarak hazırlanmış ürünler caziptir çünkü, donörlerden toplanan plazmaların aynı toplumdaki hastaların ihtiyacına yakından eşleşen antikor spektrumu vardır.

Bu analiz yaklaşık olarak eşdeğer dozda 6g immünooglobuline göre yerel ürün gram bazında daha az pahalıdır. Buna ek olarak, antikor titilerinin bir karşılaştırması (Jacobs & Wood, yayınlanmadı) ticari olarak ulaşılabilir olan ürünlere göre daha geniş spektrum göstermiştir.

gakaryositlere dönüşen progenitörlerin sayısını artırır. Megaryositler plateletlerin ortalama 10 gün ömürlerinin olduğu sirkülasyona salınımını sağlarlar. Buradan sonra plateletler dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial hücreleri tarafından ortadan kaldırılırlar. Azalmış sayıma neden olan üç yaygın kategori vardır:

VI.a. Üretim Bozuklukları

Patofizyolojik olarak bu üç yolla oluşur. İlk olarak, folat ve B₁₂ vitamini eksikliği ile veya miyelodisplastik sendromlarda olduğu gibi ürün etkin olmayabilir. İkinci olarak, malignan hastalık veya fibröz yüzünden oluşan ekstsansif infiltrasyon yüzünden olabilir. Üçüncü olarak, sitotoksik kemoterapi yüzünden kan üreten doku –genellikle tersine çevrilebilir- yok edilebilir. Bu hasar ağır aplazide kalıcıdır. Bu örneklerde seçici trombositopeni yerine kan değerlerinde pansitopeni görülür.

Tedavi kırmızı hücre serilerinde anlatılanla benzerdir ancak purpura veya daha ağır kanama (hemorrhage) replasman tedavisini gerektirir.

Terapinin etkin olması, 15 dakika boyunca yeterli miktarda, genellikle 1×10^{11} , platelet tedavisine bağlıdır. Artış miktarının hesaplanması ve 24 saatte bir tedaviye verilen yanıtın sürekliliğinin belgelenmesi zorunludur. Bu aşamada tekrarlanan tranfüzyonun faydasını sınırlayacak olan bir resistans oluşumuna dair bir beklenti vardır. Nadiren görülen alerjik reaksiyonlar 100 mg hidrokortizon, 12,5 mg phenergan ve 40 ml parasetamol şurup intravenöz enjeksiyonla veya iki tabletlik premedikasyon ile engellenmelidir.

Uygun perspektifte $20 \times 10^9/l$ gibi bir değer ulla tutturulmak zorunda değildir ama bu değeri tutturmak için gerekli olan müdahale daha çok ilerleyen purpura ve özellikle retinal kanamanın da dâhil olduğu ciddi kanaması olan kişilerde uygulanmalıdır.

Genellikle şaşırtıcı bir şekilde 8 saatte bir 500 ila 1000 mg cyclocapron verilen yetişkinlerde düşük değerler tolere edilmektedir.

VI.b. Splenik Sekestrasyon

Patofizyolojik olarak, splenomegali, organ enlarjmanı ile korelasyonu olan değerlerde düşüş ile birlikte redistribüsyonu da getirir.

Bu durumlarda tedavide splenektomi olabilir ama bu durumlarda genellikle başka etkili olan başka faktörler de vardır. Mesela, kronik lenfositikte trombositopeniyi bir taraftan düşük üretim diğer taraftan da immün mekanizmasına bağlı hızlı klerens etkiler.

VI.c. Hızlanmış Periferel Salınım

Patofizyolojik olarak, disemine intravasküler koagülasyonu fark etmek ve tedavi etmekte çok az zorluk vardır. Sistemik lupus eritematozus gibi alta yatan kolajen vasküler hastalıklara sekonder olabilen, immunolojik olarak müdahale edilen mekanizmalar çok daha sık görülür ve bu proses primer, idyopatik veya otoimmün olarak tanımlanurlar.

Tedavi kesin teşhis tarafından belirlenir.

Terapi ilikte yeterli sayıda megakaryosit olup olmadığına bağlıdır. Bundan sonra, tüketim koagülopatisi; ağır sepsis, intrauterin fetal ölüm veya hayati tehlikesi olan trombotik trombositopenik purpura gibi nedensel patolojiyi tersine çevirerek düzeltilir. Tam tersine antikor ile alakalı olan trombositopeni rejimleri, sistemik hipertansiyon, hiperglisemi ve hipokaleminin de dahil olduğu yan etkileri gözeteerek, günlük 1 mg/kg prednizon kullanımıyla yapılan immunosupresyondur. Tedaviye 1 hafta veya en çok iki hafta içinde yanıt vermemeye durumu, 3 ay boyunca gitgide tükendiği splenektominin göstergesidir.

Hastalığın nüksetmesi veya normal değerleri devam ettirememesi durumunda hastaların yaklaşık olarak üçte ikisinin durumu 2 mg/kg cyclofosfamid veya azatioprin ile beraber prednizon tedavisine başlanarak tersine çevrilebilir. Ağızdan her ay 4 gün arda ardına 40 mg/kg deksametazon verilmesi alternatif bir yaklaşımdır; genellikle 6 kere tekrar edildiğinde hastalısız hayata devam etme durumu başarılıdır.

Uygun perspektif ilk olarak alta yatan nedenleri teşhis etmede ve tersine çevirmede önemlidir. İkinci olarak, plateletlerin enfekte olmamış olması gerekir çünkü ürün ilk anda aynı antikör tabakasıyla ve retiküloendotelial sistemdeki fagositöz ile karşı karşıya gelmektedir. Üçüncü olarak, 3-4 haftadan fazla süredir tedaviye yanıt vermemiş olan hastalarda prednizon ile tedaviye devam etmek sadece hastalığı artırır. Yüksek maliyetli immunoglobülinler daha ucuz olan steroidlerden daha iyi değildir. Son olarak, tedaviye cevap vermeyen vakalarda plazma değişimi sadece kısa vadede hayat kurtarıcı olabilir ama sadece kısa vadede.

VII. MEGAKARYOSİT-PLATELET - SERİLERİ- TROMBOSİTOZ

Fizyolojik olarak, demir eksikliği, kanama veya devam eden inflammasyon yüzünden bu genelde reaktifdir. Tam tersine, bazı zamanlarda trombositemi olarak bilinen idiyopatik, primer veya temel varyant, otonom üretimin neoplastik süreç olduğu miyeloproliferatif sendromun bir üyesidir.

Tedavi tehlikesiz sebepleri kötücül sebeplerden ayırt edebilmeye bağlıdır.

İlk kategoride tedavi gerekli değildir. Ancak, yaşlılarda radyoaktif fosforla beraber 3,5 mCi/m² dozunda miyelosupresyon verilebilir ve ihtiyaç olduğunda bu tekrarlanabilir. Alternatif olarak, sitotoksik ilaçlar kullanışlı ve tehlikesizdir: burada iki seçenek vardır. Günlük 15 mg/kg hidroksiüre tedavisine başlanır ve değerleri 150-200x10⁹/l de tutmak için

titre edilir. İhtiyaç duyulan doz ile ortalama kırmızı hücre sayısı artar, genellikle 120 fl üzerinde seyreder, ancak hemoglobin ve beyaz hücre sayılarındaki gerileme ile bu artış sınırlanır. Tat almada sıkıntılı bir rahatsızlık görülebilir ve deri kuruluğu bazı hastalar için kabul edilemez derecede rahatsızlık vericidir. Alternatif olarak, istenilen etkiyi görmek için, 2 haftada bir düzeltme yapılmak üzere günlük 2 mg busulfan tedavisi uygulanabilir. Deri pigmentasyonu, pulmoner hasar ve Addisonian gibi tükenmişlik sendromu görülebilir. Tercih edilen tedavi bu kökene daha özel olan anagreliddir ve günde 4 kere 0,5 mg'dan başlayarak değerler hedeflenen düzeye erişene kadar artırılarak verilir.

Tedavide uygun perspektif, daha önceden kabul edilebilir olan 500-650x10⁹/l aralığındaki değerler tehlikeli olduğunun farkında olmaktır, çünkü felcin dahil olduğu mikrovasküler oklüzyon riski varılmaya devam etmektedir. Aspirinin eşzamanlı rolü tartışmalıdır. Bu teorik fayda olarak ses getirirse de ve platelet-endotelial hücre etkileşimini azaltmak için tavsiye edilse de bazen gastrointestinal kanal kanaması görülebilir. Ayrıca, bununla ilişkili olarak hiperkoagülebilir görülebilir, ve C ve S proteinlerinin belirleyicileri ile aktif C proteine karşı antitrombin III resistansı görmezlikten gelinmemiştir.

VIII. PLAZMA - KANAMA

Fizyolojik olarak, vasküler sistemde kan dolaşımının serbestçe devam etmesi koagülasyon ile fibrinoliz arasında çok titiz bir dengeyi gösterir. Mikrovasküler hasardan sonra endotelial altı yapılar plateletlerin tutunduğu şeye maruz kalırlar. Bu durum, bunların koagülasyon kaskadının fibronojenin fibrine nihai dönüşmesiyle toplanır ve aktif olmalarıyla devam eder.

Patofizyolojik olarak, karakteristik olarak vasküler endotelial veya plateletlerin malfonksiyonu yüzünden ortaya çıkan primer hemostatik defekt, Wilbrand hastalığıyla ve uzun süreli kanama durum-

larında aspirin, steroid olmayan anti-inflammatör ilaçlar (NSAID) ile örneklendirilebilir. Hemostasis dönemine zıt olarak, karakteristik olarak yetersiz fibrin formasyonundan dolayı, bunu ertelenmiş kanama takip eder. Bu hemofilideki gibi doğuştan olabilir veya K vitamini eksikliği veya karaciğer hastalığı sırasında edinilmiş de olabilir.

VII.b. Von Willebrand Hastalığı

Terapi alt kategorilere göre değişir, ancak faktör VIII materyali bol olan konsantrelerin verilmesinden oluşan tedaviye cevap hemen hemen evrenseldir. Bu, kanamayı kontrol etmek için 12 saatte bir 100 veya 2000 dozunda verilirse, kriyopresipitat olabilir. Taze donmuş plazma bir alternatiftir, ancak, bu aynı kan grubundan olmalıdır ve günde iki kere 10-15 ml/kg arası bir dozda verilmelidir. Bu durumların hepsinde infüzyonun yeterliliği plazmadaki düşük van Willebrand faktörünün düzeltilmesiyle belirlenir ve bu, uygun laboratuvar ölçümleriyle kanıtlanır. Özellikle kan ürünlerinin potansiyel olarak mikropulu veya bozuk olduğu bölgelerde 30 dakika boyunca 50 ml salinde seyreltilmiş 0,3 g/kg dozunda desmopressin asetatı (DDAVP) tedavisi uygulanabilir. Bu yaklaşım aşırı kanamaların olduğu durumlarda uygun değildir.

VII.c. Faktör VIII Eksikliği – Klasik veya Hemofili A

Terapi eksikliğin miktana göre değişir. Ağır hastalarda %1'den az faktör VIII konsantrasyonu vardır, sadece diş çektirme gibi yaralar sonrasında plazma değerinin %5 ile %30 arasında olmasının kanama ile alakalı iken, orta dereceli hastalıkta bu %1 ile %5 arasındadır. Buna ek olarak, replasman seçeneği kanamanın durumuna göre veya faktörün fonksiyonunu engelleyen inhibitörlerin olup olmadığına göre değişmektedir. Yukarıda açıklanan yaklaşım ile kriyopresipitat veya liofilize konsantrasyonu

nu tercih edilebilir. Rekombinant hemofili globulin tercih edilir ama bunlar pahalıdır.

Hangi ürün kullanılırsa kullanılsın, infüzyondan hemen sonraki terapötik değerler hemartroz ve kas kanamaları için %5 ile %20 arasında faktör VIII miktarına gereksinim duyarlar. Ancak, ekstsansif diş çekimleri gibi tehlikeli bölgelerde hematoma %20 ile %40 arasında değerlere sahip olmalıdır. Majör ameliyatlarda ve ağır kazalarda bu değerler %100 ile 150 arasında olması gerekir; değerler gün içinde %50'nin altına inmemelidir ve bu yaraların iyileşene kadar devam etmemelidir; majör ameliyatta bu 7-10 gün sürebilir.

Diş çekimleri özel bir yorum gerektirmektedir, ve prosedürden hemen önce 30 birim faktör VIII/kg önleyici doz verilir. Fibrin pıhtısının dağılmasını engelleyen traneksamik asit veya siklokapron intravenöz olarak 10 mg/kg dozunda başlanır ve en fazla 10 güne boyunca 6 saatte bir ağızdan devam edilir. 6 saatte bir 5 gün boyunca 500 mg dozunda ağızdan penisilin verilmesi genellikle kullanılan bir yöntemdir. Diş çekildikten sonra eğer bu tamamen hadisesiz değilse hastanede tedavi kaçınılmaz olabilir.

Özellikle değinilmesi gereken diğer grup ise faktör VIII fonksiyonunu engellemek için immunoglobulin formunda inhibitör üreten %5 ile %10 arası hemofilisi olan gruptur. Bu kanama ortaya çıktığında hematolojik olarak acildir ve anında deneyimli bir klinik hematolojiste sevk gerekmektedir. Bazen aşırı dozlar, antikorun engelleyici etkisini bastırır ama kortikosteroidlerle beraber pulse siklofosfamid, plazma değişimi veya faktör X'e uzak olan koagülasyon sistemini aktive eden plazma ürünlerini de içeren immunosupresif ilaçlar kaçınılmazdır.

Uygun perspektif kanamayı şiddetlendiren aspirin veya NSAID ilaçlarının engellenmesi ile birlikte hemşirelik, fizyoterapi ve genellikle ortopedi uzmanlarına erişilebilirliğini gerektirir. Sağlık çağrı cihazı takılmalıdır ve eğer mümkünse sık hastane ziyaretlerini önleyen en pratik ve etkin maliyetli olarak ev terapisi getirilmelidir.

VIII.d. Faktör IX Eksikliği – Yılbası Hastalığı

Tedavi yukarıda açıklanan ile aynıdır ancak replasman, taze dondurulmuş plazma veya dondurulmuş kurutulmuş faktör IX konsantrisi ile yapılır. Çok çeşitli ticari karşılıklar kullanılabilir, ancak bunlar pahalıdır.

VIII.e. K Vitamini Eksikliği

Yeni doğanlarda ortaya çıkan kanama hastalığının tedavisinde, tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü günü arasında gelişen kanama bölgesi ile prokoagülant II, VII ve IX faktörlerinin normal altı konsantrilerinin düzeltilmesi gereklidir. Defekt, prematüre bebeklerde ve uzun süren emzirme döneminden sonra daha ağırdır. Son dönemde bu uygulama ile ilgili ve bu uygulamanın yerel politikalara uygunluğu ile ilgili endişeler olmasına rağmen, intramüsküler enjeksiyon ile 1 mg sentetik phytomenadione verilerek profilaksis tedavisine girilebilir. Eğer kanama aktifse, taze donmuş plazma, enjeksiyon ile pıhtılaşan proteinlerin hepatik sentezi arasındaki zamanı kapatmak için acil düzeltme sağlar.

VIII.f. Oral Antikoagülant Aşırı Doz

Doğru olarak uluslararası normalize oran (INR) olarak ifade edilen protrombin zamanı uzatılmış olan hastalar en iyi, saatte bir intravenöz infüzyon ile 10 ml aynı kan grubundan taze dondurulmuş plazma verilerek kontrol edilir. INR kontrol edilir ve bu kıvrım diüretiği ile beraber düzeltme yeterli olana kadar her 2-3 saatte bir tekrarlanabilir. Varfarinin etkisi 2-3 gün sürebileceği için gözetim gereklidir. Hematopoetik defekti intramüsküler veya intravenöz olarak K vitamini enjeksiyonu ile tersine çevirmek mümkündür ancak, bu uygulama mantıksızdır çünkü normal hemostaz değeri elde edilir ve hasta

yeniden, ilk başta her ne sebeple intikoagülasyon ihtiyacı duyulduysa, o sebeple risk altında bırakılır. Buna ek olarak, yeni sentez edilmiş prokoagülantlar fizyolojik değerlere ulaşana kadar 6 saatten 18 saate kadar bir aralık vardır.

VIII.g. Karaciğer Hastalığı

Bu kişilerde terapi, splenomegali ile ilişkili olan portal hipertansiyon yüzünden oluşan trombositopeni ve K vitamininin dahil olduğu yağda çözünen vitaminlerin emiliminin eksik olması için safra tuzunun gastrointestinal kanala ulaşmasını engelleyen kolestazisin de dahil olduğu bazı unsurlar dikkat gerektirmektedir. Karaciğer hücrelerinin de II, VII ve IX faktörlerinin sentezinde, multifaktoriyel ve genellikle şiddetli kanama oluşması için, önemli bir rolü vardır. Fonksiyonda oluşan bozuklukla beraber koagülopati daha fazla tüketilir. Hayati tehlikesi olan bu durumun tersine çevrilebilmesi, taze dondurulmuş plazma infüzyonuna, kriyopresipitat ve platelet ile birlikte intravenöz K vitaminine ve günde en az iki kere hemostaz gözetimine bağlıdır.

VIII.h. Patolojik Fibrinoliz

Patofizyolojik olarak, fibrin yıkım ürünlerinin artışı dissemine intravasküler koagülasyondan sonra veya öncelikle prostatik ameliyatta ortaya çıkar.

Tedavi, mümkün olduğu zaman, tetikleyici süreci terine çevirmeye bağlıdır. Bundan sonra, devam ettirilen klinik gelişmelere paralel olarak, ölçülebilir miktarda plazma değerlerine ulaşmak için yeterli miktarda kriyopresipitatın, taze dondurulmuş plazma ve plateletin intravenöz enjeksiyonu ile tüketim koagülopatisi tersine çevrilir.

Uygun perspektif intravenöz enjeksiyon ile veya ağızdan ne kadar siklokapron verileceğine karar vermede önemlidir.

IX. PLAZMA- TROMBOZ

Fizyolojik olarak, hemostaz damardaki hasarın düzeltilmesiyle sonuçlanan normal ekstravasküler bir süreçtir.

Patofizyolojik olarak, tromboz olayların aynı sıralamasıdır ancak bu sefer intravasküler obstrüksiyon ile birlikte distal doku iskemi ile sonuçlanan anormal bir anatomik durumda ortaya çıkmaktadır. Bozukluk endotelium seviyesinde olabilir; koagülasyon kaskadının uygunsuz aktivasyonu veya fibrinolitik sistemin bozuk aktivitesi. Trombüsün segmentleri ayrılmış hale gelebilir ve akut yetmezliği artırarak atardamar ağacının çevresinde gezer. Tam tersine, venöz tarafında, majör, minör veya tekrarlayan pulmoner emboli semptomlarına ve belirtilerine yol açarak, akciğerlerde hapsedilirler.

Tüm vakalarda tedavi üç tane aynı kısımdan oluşmaktadır. İlk olarak, obstrüksiyonlar ortadan kaldırılmalı veya lizise edilmelidir. İkinci olarak, sigara içmek, hiperlipidemi, diabetes mellitus veya sistemik hipertansiyon gibi risk faktörleri teşhis edilmeli ve düzeltilmelidir. Üçüncü olarak, altta yatan nedeni belirleme ihtiyacı vardır çünkü bu tüm aile bireylerinin incelenmesi gerektiği trombofilik olarak tanımlanan kalıtsal bir temelden olabilir. Buna karşılık edinilen fonksiyonel bozukluk hiperkoagülabilité olarak bilinmektedir.

IX.a. Arteriyel – Antiplatelet İlaçlar

Patofizyolojik olarak, bu akışkan bölgelerde emilim öncelikli olarak adherent plateletlerin katmanlarından oluşmaktadır.

Kısa vadede tedavi intravenöz olarak fraksiyonel olmayan veya subkütanöz moleküler ağırlığı az olan heparin ile yapılır. Hergün düşük dozda 50 ila 100 mg arası aspirin verilir ve günlük 15 ila 100 mg arası platelet ile damar arasındaki etkileşimi azaltmak için yeterlidir. Günde bir veya iki defa 100 ila

200 mg sulfınpirazon veya günde dört kere 100 mg veya günde üç defa 25 mg ila 75 mg arası aspirinle karışık olarak dipiridamol tedavisi uygulamak alternatifler arasındadır. Son zamanlarda günde iki kere 250 mg tiklopidinin de eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Hiperhomosisteinemide risk, yararı yeterince açık olarak tanımlanamamış ağızdan B₁₂ vitamini ne ilaveten, 5 mg folat ve 100 mg B6 vitamini ile azaltılmıştır. Bu müdahalenin etkisi, metiyoninin standart karşı etkisinden sonra, plazma aminoasit değerlerinde uygun supresyonun elde edilebilmesini sağlamak için, üç ayda bir tekrar tahlil yapma gereksinimini ortaya çıkarır.

IX. b. Venöz – Heparin, Kumarin Ve Fibrinolitik

Patofizyolojik olarak, vasküler hasar ve plateletin bağlanması görülmesine rağmen, pıhtıdaki majör öge fibrindir.

Heparin ile tedavi anında etkilidir ve bunun aspirinle aynı anda kullanımı ile ilgili çeşitli argümanlar vardır. Piyasada iki ürün vardır. Birincisi daha ucuz olan ama sık sık, normal değerlerin iki ila üç katı arasında tutmak için titre edilen, parsiyel tromboplastin zamanı ölçümüne gereksinim duyan, fraksiyone olmayan heparindir. 75 mg/kg yükleme dozu intravenöz olarak verilir ve bundan sonra subkütanöz enjeksiyonlar yapılır veya her 6 vacya 12 saatte bir tekrar düzenleme yapmak üzere sürekli devam eden infüzyon yapılır. Buna karşın, moleküler ağırlığı hafif olan eşdeğerlere artan bir başvuru vardır. Bunlar kendi anti-IIa ve anti-IXa aktiviteleri tarafından çözümlenebilirler ancak bu nadiren gerçekleşmektedir. Ayrıca, birkaç tane çok az farklılığı olduğu için satılan ürün daha vardır ve bunlar genellikle birbirine çok benzerdir ve gözetim daha az kritiktir. Her 12 veya 8 saatte bir terapötik olarak 40 mg dozunda verilen enoksaparin bir örnektir ve laboratuvarında sadece marginal değişiklikler ortaya

çıkıştır. Genelleme yapacak olursak, 12 saatte bir 1 mg/kg deri altından verilebilir.

Akut olayın ilk 3-5 günü içerisinde ve hasta halen yukarıdaki terapideyken kumarin başlatılmaktadır. Varfarin iyi denenmiş bir üründür ve ağızdan 5 mg verilir. Yaklaşık 5 gün sonra, INR değeri yaklaşık olarak sağlandığında, heparin kesilir ama aspirine devam edilir. Tecrübeler göstermektedir ki daha ağır vakalar INR'nin yüksek değerlerinde, daha uzun süre tedaviye gereksinim duymaktadır ama kanama komplikasyonları artmaktadır ve hastaların risk ile ilgili tamamen bilgilendirilmesi zorunludur. Antikoagülasyonu devam ettirme ile ilgili karar birkaç kılavuzda aynıdır ve bunları bütün vakalarda görüşmek veya klinik hemotolojiste danışmak tedbirli olacaktır.

Fibrinöz, özellikle üç yaşın altındakilerde, pıhtıda fazlasıyla etkindir. Defibrinasyon üç yaygın kategoride uygundur. Ankröd gibi, bazı yılan zehirleri, 6 saat boyunca 200 ml salin içinde kilogram başına 2 veya 3 birim dozunda verilir ve 12 saatte bir kilogram başına 2 birimde tutulur. İkinci olarak, streptokinaz, ilk 60 dakikada yükleme dozu olarak 600.000 birim ve, gerektiğinde en fazla 62 saate kadar, saatte 100.000 birimde tutulur. Alternatif ürün olan ürikinaz için 10 dakika boyunca kilogram başına 4400 birim başlangıç enjeksiyonu uygulanır ve daha sonra aynı doz 12 saat boyunca her saat tekrar edilir. Bu sonucunu genellikle daha az alejik reaksiyona neden olur ama hepsinde hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek için hidrokortizon, fenergan ve parasetamol premedikasyonu yaygın tedbirlerdir. Bu kategori, ilk kapsül olarak 1-2 dakika boyunca 10 mg daha sonra da 2 saat boyunca 90 mg verilen, açıl-plazminojen-streptokinaz kompleksidir.

Şu an hem arteriyel hem de venöz emilimde doku plasminojen aktivatörü gibi yeni ürünler alternatif rejimler sunmaktadır. Pahalı olmalarına rağmen, strok ve akut koroner sendromunda belirgin bir faydaları vardır. Tüm bu durumlarda hatırı sayılır

deneyim gereklidir ve deneyimli bir hematolojistin kılavuzluğu tedbirli olacaktır. Ayrıca, venogramlar günlük olarak uygulanmaktadır ve intravasküler obstrüksiyonun tam olarak çözüldüğü kanıtlandığı anda tedaviye son verilir. Bizim kendi deneyimimize göre bu güne kadar en çok gereken süre en fazla üç gündür ve bu süre içerisinde aşırı dozu engellemek için çok titiz gözetim gereklidir. Bu zaman, INR ve trombinin tedavi öncesi veya bazal değerini iki ila üç katı arasında muhafaza etme zamanını yani parsiyel tromboplastin zamanını da içermektedir. Yüksek konsantrasyonlu fibrin degradasyon ürünlerinin sürekli bulunmasıyla beraber bu ürünleri kullanırken fibrinojen değerleri not edilmelidir.

Uygun perspektif, litik rejim bir kere tamamlandığında tam heparinizasyon ve kumarin antikoagülasyonun kullanılmasını gerektirmektedir.

IX. ÖZET VE SONUÇ

Bu kılavuzlar patofizyolojik prensiplere dayanmaktadır, çünkü modern tedavide farmakolojik müdahalenin en rasyonel yaklaşım olduğu bizim sarsılmaz inancımızdır. Sadece en çok yaygın olan antiteler açıklanmış ve hepsinde tavsiyeler iyi belirlenmiş rejimlerle sınırlanmıştır. Bu şekilde etkinlik ve yan etkiler belgelendirilmiştir ve dolayısıyla sonuçlar makul nedenlerle beklenebilir. Her yerde uygunsa, daha yeni ve alternatif yaklaşımlar üzerine de yorum yapılmıştır. Bazı bölgelerde genellikle tam olarak değerlendirilmeden yeni maddeler hızlıca klinik kullanıma dahil edilmektedir: anti IIb, unstable anjinada platelet damar etkileşimini bozan IIIba inhibitörleri örnekler arasındadır. Uluslararası alanda finansal zorluklar değişiklik göstermekte olduğu ama maliyet etkin ve kanıtlanmış ilaçların tercih edilen terapötik uygulamalarda temel taş olmasının evrensel olarak kabul gördüğü vurgulanmıştır. Son olarak, yaşam kalitesinin tüm müdahalelerle artması gerektiği tekrar belirtilmelidir ve beklenen faydalar kontekstinde potansiyel komplikasyonları ele

almak primer sağlık bakımı veren kişilerin zorunluluğudur. Kişiyeye göre farklılık ve hatta idiyosenkratik yanıtlar görülebildiği ve böyle bir durumun yerel otoritelere ertelenmeden rapor edilmesi gerektiği konusunda bilinçli olmak gerekmektedir.

TEŞEKKÜRLER

Yazarlar, kaynakça araştırması için Christine Dölling'e ve yazıları hazırladığı ve dizdiği için Mel-lenev Calitz'e teşekkür etmektedirler.

KAYNAKLAR

- Anfa BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton JJ (1994) Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. *Mayo Clin Proc* 69,730-5.
- Barrett AJ (1980) Haematological effects of lithium and its use in treatment of neutropenia. *Blut* 40,1-6.
- Barrios NJ, Humbert JR, McNeil J (1993) Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura with high-dose methylprednisolone and immunoglobulin. *Ada Haematol* 89, 6-9
- Baynes R, Bczwoda W, Bothwell T v.d. (1986) The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand Clin Lab Invest* 46,695-704.
- Berntrop E (1996) Why prescribe highly purified factor VIII and IX concentrates? *Vox Sang* 70,61-8.
- Bick RL, Struass J (1995) Thrombolytic therapy and its uses. *Lab Med* 26,330-7.
- Cazzola M (1998) How and when to use erythropoietin. *Curr Opin Hematol* 5,103-8.
- Cella D, Webster KA (1999) Quality of life and treatment value in the management of hematologic malignancies. *Semin Oncol* 26 (5 Suppl. 14), 34-42.
- Contreras M, Ala FA, Greaves M v.d. (1992) Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med* 2, 57-63.
- Cook JD, Lynch SR (1986) The liabilities of iron deficiency. *Blood* 68, 803-9.
- Demers C, Ginsberg JS, Brill-Edwards P v.d. (1991) Rapid anticoagulation using anrod for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 78, 2194-7.
- Demiroglu H, Dunder S (1997) Pernicious anaemia patients should be screened for iron deficiency during follow up. *N Z MedJ* 110,147-8.
- Devasthali SD, Gordeuk VR, Brittenham GM v.d. (1991) Bioavailability of carbonyl iron: a randomized, double-blind study. *Eurj Haematol* 46,272-8.
- Dickinson JP, Prentice CR (1998) Aspirin: benefit and risk in thromboprophylaxis. *QJ Med* 91, 523-38.
- Dujovne CA, Azarnoff DL (1973) Clinical complications of corticosteroid therapy: a selected review. *Med Clin North Am* 57,1331-42.
- Dunn CJ, Goa KL (1999) Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 57,1005-32.
- Freeman AG (1992) Cyanocobalamin—a case of withdrawal: discussion paper. *J R Soc Med* 85,686-7.
- Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME v.d. (1007) From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study Group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 34,17-23.
- Galloway MJ, Reid MM (1998a) Is the practice of haematology evidence based? I. Evidence based clinical practice. *J ClinPathol* 51, 345-6.
- Galloway MJ, Reid MM (1998b) Is the practice of haematology evidence based? III. Evidence based diagnostic testing. *J Clin Pathol* 51, 469-9Z.
- Ginsberg JS (1996) Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 335,1816-28.

- Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RI v.d. (1999) Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for the treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* **130** 800-9.
- Harrold BP (1966) Syndrome resembling Addison's disease following prolonged treatment with busulphan. *Br Med J* **5485**, 463-4.
- Hathcock JN (1991) Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia? *JAMA* **265**, 96-7.
- Jacobs P, Wood L (1985) Clinical use of total-dose infusion of iron dextran. *S Afr Med J* **67**, 837-8.
- Jacobs P, Wood L (1999) How iron should be administered. *S Afr Med J* **89**, 1267-9.
- Jacobs P, Wood L, Dent DM (1986) Results of treatment in immune thrombocytopenia. *Q J Med* **58**, 153-65.
- Jacobs P, Fransman D, Coghlan P (1993) Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apheresis* **8**, 803-9.
- Jacobs P, Wood L, Novitzky N (1994) Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med* **97**, 55-9.
- Jacobs P, Wood L, Schall R (1998) Cost effectiveness of G-CSF in chemotherapy and transplant-related neutropenia. *Hematology* **3**, 487-93.
- Jacobs P, Wood L, Bird AR (2000) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology* **68**, 803-9.
- Kase CS, Pessin MS, Zivin JA v.d. (1992) Intracranial hemorrhage after coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Am J Med* **92**, 384-90.
- Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M v.d. (1999) Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* **340**, 1781-7.
- Lau HK, Teitel JM, Cheung T v.d. (1993) Hypofibrinolysis in patients with hypercoagulability: the roles of urokinase and of plasminogen activator inhibitor. *Am J Hematol* **44**, 260-5.
- Mannucci PM (1997) Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* **90**, 2515-21.
- Marcı M, Panzini E, Lozzi, A, Russo F (1996) Systemic venous thrombolysis with rt-PA in arterial embolism of the legs in the elderly. *Clin Ter* **147**, 371-6.
- Narasinga BS (1981) Physiology of iron absorption and supplementation. *Br Med Bull* **37**, 25-30.
- Novitzky N, Wood L, Jacobs P (1991) Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Am J Hematol* **36**, 227-34.
- Nyvad O, Danielsen H, Madsen S (1994) Intravenous iron-sucrose complex to reduce epoietin in dialysis patients. *Lancet* **344**, 1305-6.
- Olson JD, Arkin CF, Brandt JT v.d. (1998) College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. Laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* **122**, 782-98.
- Patton WN, Duffull SB (1994) Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities: incidence, pathogenesis, management and avoidance. *Drug Safety* **11**, 445-62.
- Pearson TC, Barbui T (1997) The management of polycythaemia vers. *Hematology* **2**, 55-64.
- Pearson TC, Grimes, AJ, Slater NG, Witherley-Mein G (1981) Viscosity and iron deficiency in treated polycythaemia. *Br J Haematol* **49**, 123-7.
- Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S v.d. (1999) Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol* **106**, 689-96.
- Raine RL, Jacobs P, Wood L v.d. (1994) Graded venesection in the management of erythrocytosis: a clinicopathologic study. *Am J Med* **96**, 91-2.

- Reid MM, Galloway MJ (1998) Is the practice of haematology evidence based? II. Evidence based morphological diagnosis. *J Clin Pathol* **51**,417-19.
- Roberts BE, Smith AH (1997) Use of radioactive phosphorus in haematology. *Blood Rev* **11**,146-53.
- Schafer AJ (1996) Antiplatelet therapy. *Am J Med* **101**, 199-209.
- Schwartz RS (1994) Treating chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a new application of an old treatment. *N Engl J Med* **330**,1609-10.
- Shinwell ED, Gorodischer R (1982) Totally vegetarian diets and infant nutrition. *Pediatrics* **70**, 582-6.
- Silverstein MN, Petit RM, Solberg LA Jr v.d. (1988) Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis. *N Engl J Med* **318**,1292 ^.
- Stasi R, Pagano A, Amadori S (1999) Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus erythropoietin for the treatment of cytopenias in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* **105**,141-8.
- Subbarao VD, Phillips J, Stouffer GA (1999) Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med Sci* **318**,107-14.
- Tong J, Bacigalupo A, Piaggio G v.d. (1989) Effect of anti-lymphocyte globulin (ALG) on bone marrow T/non-T cells from aplastic anaemia patients and normal controls. *Br J Haematol* **73**,546-50.
- Van Genderen PJ, Michiels JJ (1995) Hydroxyurea in essential thrombocytosis. *N Engl J Med* **333**, 802-3.
- Von Kries R (1998) Neonatal vitamin K prophylaxis: the Gordian knot still awaits untying. *BMJ* **316**,161-2.
- Wang WC, Ahmed N, Hanna M (1986) Non-transferrin-bound iron in long-term transfusion in children with congenital anemias. *J Pediatr* **108**, 552-7.
- Webster AD (1991) Intravenous immunoglobulins: of benefit in primary hypogammaglobulinaemia. *Br Med J* **303**, 375-6.
- Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ (1996) Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* **114**, 1546-50.
- Wood L, du Toit JMG, Baker PM v.d. (1999) Management of refractory immune thrombocytopenia. *S Afr Med J* **89**,572-574.