

Kanserli Çocuklarda Anemi

Betül B. Sevinir*, Oğuzhan Durmaz**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Doç.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş.Gör.Dr.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık ortalama yaşam hızları %75-80'e ulaşmıştır (1). Sağkalım oranlarının iyileşmesinde birçok faktör etkilidir. Tanı ve evreye göre farklı sonuçlar söz konusu olduğundan hastadaki bireysel riske uygun tedavi yaklaşımı esastır. Yüksek riskli hastalarda daha yoğun kemoterapi protokolleri verilmektedir. Zaman zaman kemoterapi ve radyoterapinin akut yan etkileri, birincil hastalığa bağlı yakınmalardan daha ağır olmaktadır. Kemik iliği baskılanması, mukozit, kusma, enfeksiyonlara yatkınlık, beslenmenin bozulması, ağrı gibi sorunlardan en az birkaçı onkolojik tedavide her hastanın yaşadığı sorunlardır. Hiç kuşkusuz bu problemlerin aşılmasını sağlayan destek tedaviler, elde edilen başarıda büyük paya sahiptir. Ancak, destek tedaviler sağkalım hızını olduğu kadar kanser tedavisinin ekonomik maliyetini de yükseltmektedir.

Çocukluk çağı kanserlerinde tam iyileşme oranlarının artması ve çocuklarda beklenen yaşam süresinin uzunluğu gözetildiğinde destek tedavilerden en çok yarar görecektir grup, çocuk hastalardır. Pediatrik onkoloji hastalarının bazı sorunlarında, onkoloji merkezi dışındaki birinci ve ikinci basamak hekimlerinin yardımı gerekmektedir. Bu nedenle destek tedavi kapsamındaki çeşitli konulara bu dergide yer verilecektir.

Kanserde Anemi Sıklığı

Kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde tanı veya tedavinin herhangi bir aşamasında anemi gelişmektedir. Histopatolojik taniya, evreye, kemik iliği metastazı olup olmamasına göre anemi sıklığı farklıdır. Erişkin onkoloji hastalarının %20-33'ünde transfüzyon gerektiren anemi bildirilmiştir. Çocuklar için kesin rakamlar yoktur. Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan çocukların %80'inde tanı sırasında anemi saptanmaktadır (2-4). Solid tümörlü çocuklarda ise ke-

moterapi ve/veya radyoterapi sırasında anemi sıklığı ve derinliği artmaktadır. Kemoterapi alan hastalarda kür sayısı arttıkça transfüzyon gereksinimi belirginleşmektedir. İleri evrelerde en az 2/3 vaka anemiktir. Erişkin kanserlerinde hemoglobin (Hb) değeri 10 gr/dl'den yüksek ise hafif anemi, 8-10 gr/dl arasında ise orta şiddette anemi, 6.5-7.9 gr/dl bulunursa ağır anemi, 6.5 gr/dl'den düşük ise hayatı tehdit eden anemi olarak sınıflandırma yapılmaktadır (5,6). Çocuklarda bu sınırlar her hastada yaşa göre dikkatle yorumlanmalıdır.

Kanserli Hastada Aneminin Fizyopatolojisi

Kanserli bir hastada anemi nedenleri üç alt başlıkta incelenebilir:

- 1-Azalmış eritrosit yapımı
- 2- Kayıplara bağlı anemi
- 3-Hemoliz

Çoğu hastada anemi gelişimine yol açan birden fazla faktör söz konusudur. Cerrahi girişimler, epistaksis ve mukoza kanamaları sonucundaki kayıplar kanserli hastalarda sık görülür. Trombositopeni ve mukozite ikincil kronik kayıplar daha kolay tolere edilirken masif kanamalar yaşamı tehdit eden acil sorunlardır.

Hemoliz çocukluk çağı kanserlerinde aneminin en der sebeplerindedir. Hodgkin hastalığı, timoma, ilaçlar (teniposid, mitomisin-C) ya da alloantikörlere bağlı Coombs pozitif hemolitik anemi gelişebilir. Diğer hemoliz nedenleri arasında sepsis ve akut promiyelositik lösemiye bağlı dissemine intravasküler koagülasyon, kemik iliği transplantasyonuna ikincil trombotik mikroyanjiopatik hemolitik anemi sayılabilir (3-8).

Onkolojik hastalarda aneminin en sık nedeni, eritrosit yapımının azalmasıdır. Normal eritropoiezis sürecinin devamı için eritroid öncüller ve demir, folik asit, vitamin B12 gibi besin öğeleri gereklidir. Kemik iliği mikroçevresinde kök hücre faktörü (c- kit ligand)

ve özgül olarak eritropoetin (EPO) varlığı, eritroid sezinin apoptozisten korunması, çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayan temel kontrol mekanizmasıdır. Eritroid öncül hücrelerden proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofilik eritroblast ve ortokromatik eritroblastlar özgül EPO reseptörlerine sahiptir ve bu hücrelerin gelişimi EPO varlığına bağlıdır. Sağlıklı bireylerde günde 10^{11} eritrosit yenilenir. Dolaşımdaki eritrositlerin sayısı mükemmel bir kontrolle dar sınırlar içinde korunur. Dolaşımdaki eritrosit sayısında azalma (doku hipoksisi) fizyolojik EPO yapım uyarımı olarak etki eder. Birincil olarak böbrekte kortikal interstisyel hücrelerde, az oranda karaciğerde sentezlenir. Kemik iliğine taşınan EPO, proeritroblastlar ve bazofilik eritroblastlar gibi özgül yüzey reseptörüne sahip hedef hücreleri etkiler. EPO ile bağlanan hedef hücreler yaşamaya devam ederek retikülosit aşamasına ulaşır ve dolaşımdaki eritrosit sayısı artar. Doku oksijenasyonu iyileşince EPO yapımı tekrar bazal düzeylere iner. Kanserli hastalarda tümör veya metastazların karaciğeri ve özellikle de böbrek dokusunu harap etmesi endojen EPO yapımını etkiler. Yapım yeterli olsa da EPO'ye bağımlı eritroid hücreler farklı EPO konsantrasyonlarına gereksinim gösterebilmektedir. Kimi hücrelerde normal plazma konsantrasyonu (5-25 mU/ml) yeterli iken bazı eritroid hücreler 25 mU/ml'den fazla EPO gerektirir. Bu ihtiyaç 100 kat fazla olabilir (2,7,9,10).

Lösemi, nöroblastom, lenfoma tutulumu gibi durumlarda normal kemik iliği öncül hücrelerinin yerine malign hücreler geçerek anemiye neden olur. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanması geçici kemik iliği hipoplazisine yol açar. İmmün sistemi baskılanan bu hasta grubunda parvovirus B-19, sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virüsü enfeksiyonları uzamış eritroid aplazi sebepleri arasında düşünülmelidir. Eritrosit yapımını bozan başka bir faktör beslenme bozukluğudur (4,7).

Beslenme bozukluğu, kanamalar, hemoliz, kemik iliği tutulumu, hipersplenizm, böbrek veya karaciğer tutulumu gibi bilinen nedenlerin hiçbiri olmadan hastada anemi varsa bu durum kansere bağlı anemi olarak isimlendirilmektedir. Kansere bağlı anemi hematolojik ve biyokimyasal açıdan kronik inflamasyon ve enfeksiyon hastalıklarında tanımlanan, kronik hastalık anemi ile uyusmaktadır (11,12). Kansere bağlı aneminin gelişmesinde bağışıklık sisteminin malign hücreler tarafından aktivasyonu ve sitokinler rol oynayabilir. İnterferonlar, tümör nekrozis faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1) gibi moleküller mikroçevreyi değiştirerek anemiye yol açarlar. Çalışmalarda in-

terferon-gama (IFN- γ) ve neopterin düzeylerinin anemi ve demir eksikliği ile ters orantılı artış gösterdiği bildirilmiştir. Makrofajlardan köken alan başka bir sitokin olan TNF de kansere bağlı anemide artmıştır (9,13). Normal koşullar altında eritrosit yapım hızı ve eritrosit ömrü arasındaki denge eritrosit hücre sayısını belirler. Kronik hastalıkta kısmen kısalmış olan eritrosit ömrüne karşılık kemik iliği rölatif yetmezlikte kalmaktadır. Ortalama eritrosit ömrü sağlıklı bireyde 120 gün olmakla beraber kronik hastalık anemisinde bu süre 60-90 güne kısalmış olabilir (6,13). IL-1 ve TNF azalmış eritrosit ömründen sorumlu bulunmuştur. Deneysel çalışmalarda IL-1 uygulanan sıçanlarda diseritropoez gelişmektedir. Bu anemi sürecinde demir kullanımının bozulmuş olması, eritroid öncüllerin baskılanması ve yetersiz EPO yapımının rolü olduğu öne sürülmüştür. 1995'te son dönem kanserli hastalarda plazmada anemi-indükleyen madde (anemia-inducing substance /AIS) tanımlanmıştır. AIS osmotik direnci azaltarak hücre ömrünü kısaltan bir proteindir. Bozulmuş demir kullanımı tipik olarak düşük serum demiri, düşük total demir bağlama kapasitesi, düşük transferrin saturasyonu saptanmasına karşılık normal demir deposu ile karakterizedir. Kronik hastalık anemisinde genellikle anemi primer hastalığın gölgesinde kalır. Serum demiri ile demir bağlama kapasitesinde düşüş ve serum ferritininde artış hızla oluşmaktadır. Çoğu vakada anemi hafiftir. Hb 8-10 gr/dl ve hematokrit %30-40 arasındadır, ortalama eritrosit hacmi (MCV) normaldir. Bununla birlikte kronik hastalık anemisi tanımlanan erişkinlerin %20'sinde hematokrit %25'in altındadır. Eritrosit morfolojisi normokrom normositerdir. Bazen de hipokrom ve mikrositer olabilir. Eritrositlerde şekil bozukluğu yoktur. Bu hastalarda normal veya artmış demir depolarına karşılık serum demiri düşük, serum demir bağlama kapasitesi düşük (transferrin), serum ferritini normal veya artmış, kemik iliğinde depo demiri artmış ve sideroblastlar azalmıştır. Çalışmalarda yeni eritrosit yapımı sırasında Hb kullanımının bozulduğunu ortaya koymaktadır. Kronik hastalık anemisi görülen vakalarda düşük hemoglobin düzeyi ile uyumlu olmayan düşük retikülosit sayısı söz konusudur (2,4,6,7,12).

Özetle, kansere bağlı anemide hiporejeneratif, normokrom ve normositer veya hafif hipokrom anemi söz konusudur. Serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmış, ferritin normal veya artmıştır. Bu vakalarda eritrosit ömrü kısalmıştır. Bozulmuş demir kullanımı, eritroid öncüllerin baskılanması ve yetersiz EPO yapımı kanserde aneminin mekanizmaları arasındadır.

Eritrosit yapımı durakladığında başka bir kayıp yoksa haftada 0.7-1 gr/dl kadar Hb düşüşü beklenir. Hb düşüşü daha hızlı ise kayıplara bağlı anemi araştırılmalıdır. Kansere bağlı anemi demir eksikliği ile birlikte olabilir. Demir metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle bu vakaları ayırmak güçtür (4,5).

Kanserde Aneminin Klinik Önemi

Kanserli hastada anemi hastanın günlük hayatına etkisi ve varolan malign hastalığa etkileri açısından ele alınmalıdır. Semptomlar aneminin gelişme süresine, ağırlığına, yaşa, hastanın günlük aktivitesine göre değişir. Birçok hastada halsizlik, ortostatik hipotansiyon, eforla ortaya çıkan çarpıntı ve dispne, daha az oranlarda başağrısı, vertigo, tinnitus tanımlanabilir. Huzursuzluk, uyku ve konsantrasyon güçlüğü, depresyona eğilim, kan akımının splenik sahadan uzaklaşmasına bağlı anoreksi, bulantı, barsak hareketlerinde düzensizlik ve sindirim bozukluğu görülebilir. Anemi fiziksel, kognitif, emosyonel ve sosyal sekellere yol açıp yaşam kalitesini bozar. Akut kanama ve ağır anemi ise hastanın hayatını tehdit eden acil sorunlardır. Küçük çocuklar tarafından tam ifade edilemese de, büyük çocuklar ve erişkinler için anemi günlük yaşamı etkileyen önemli sorunlardan biridir. Bir çalışmada doktorlar ve hastalar için hayat kalitesini etkileyen faktörlerin önem sırası araştırılmış ve farklı görüşler olduğu bildirilmiştir (13). Hastalar için yorgunluk, yaşam kalitesini etkileyen en önemli etken olarak ifade edilirken onkologlar ağrının hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisinin daha fazla olduğunu düşünmüştür. Asemptomatik olgularda da anemi düzeltilince hastanın yaşam kalitesi iyileşmektedir (3,5,14,15). Bu özellikleri ile anemi günlük yaşamı etkileyen önemli bir sorundur.

Aneminin onkolojik tedaviye ve dolayısıyla primer hastalığa etkileri uzun yıllardır araştırılmıştır. Kan akımı, oksijen ve besin desteği, doku pH'sı, tümörün metabolik mikro çevresinde önemli olan faktörler arasındadır. Hipoksi, kemoterapi ve konvansiyonel radyoterapi yanıtı ile ilişkilidir. Normal dokularla karşılaştırılınca solid tümörler Hb düzeyine çok daha duyarlıdır. Derin anemi hipoksiyi ağırlaştırır. Hipoksi derecesi tümörün büyüklüğünden bağımsızdır. Hipoksi tümör hücrelerinin hücre döngüsünü doğrudan etkileyerek G1 fazının geç döneminde duraklamaya neden olur. Buna ek olarak serbest radikal oluşumu azalır DNA hasarı önlenir. Asidoz gelişimi glikolize neden olur. Böylece tümör hücreleri kemoterapiye ve radyoterapiye direnç gösterirler (16-18). Tümör hipoksisinin yeni damar oluşumuna dolayısı-

la tümörün ilerlemesine ve metastaza neden olduğu da bildirilmiştir (19). Ellibir çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde 17000'den fazla hastaya ait veriler sunulmuştur. Radyoterapi alan hastalarda Hb konsantrasyonu ile klinik yanıt, lokal kontrol, yaşam hızı gibi farklı parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır (18). Çalışmaların çoğunluğu, derin aneminin radyoterapi yanıtını bozduğunu göstermiştir. Radyoterapide aneminin olumsuz etkisine ait ilk bilgi 1909'a kadar dayanmaktadır. Thews ve arkadaşları 9gr/dl'nin altındaki hemoglobin değerlerinde radyosensitivitenin azaldığını ortaya koymuşlardır (20). Sitotoksik ilaçlardan çoğu ortamdaki oksijenden etkilenmez. Vinkristin, aktinomisin-D, prokarbazin, bleomisin gibi ilaçlar ise hipoksik ortamda daha az aktiftir (17,18)

Çeşitli uygulamalar ile anemi düzeltilir veya direncin üstesinden gelinir. Klasik olarak eritrosit süspansiyonu verilmesi ve son on yılda hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılması ile radyoterapi duyarlılığının sağlanabileceğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (14,15, 20-22).

Tedavi Yaklaşımları

Transfüzyon

Kanserli hastalarda aneminin düzeltilmesinde klasik yaklaşım transfüzyondur. Hb değerini yükseltmek için tam kan tercih edilmez. Doğru seçim konsantre edilmiş eritrosit süspansiyonu verilmesidir. Transfüzyon uygulanacak Hb değeri için farklı görüşler vardır. Bazı merkezlerde 10 gr/dl'den düşük Hb transfüzyon endikasyonu olarak alınmıştır. Dehidratasyon ve ek sorunlar olmadıkça 7 gr/dl'nin üstündeki değerlerde doku oksijenasyonunun yeterli olacağı bildirilmektedir (5,23,24). Bununla beraber tek bir sınır değer vermek objektif değildir. Hastanın genel durumu ve semptomları, planlanan tedavi yaklaşımı, önceki kemoterapi kürlerindeki anemi derinliği, sağlık merkezine ulaşma kolaylığı gibi faktörlere göre her hasta ayrıca değerlendirilmelidir. Özellikle cerrahi girişim ve radyoterapi planlanan hastalarda Hb değerinin 10gr/dl'nin üstünde tutulması önerilmektedir.

Transfüzyon gereken çocuklarda standart yaklaşım 10 ml/kg hacminde eritrosit süspansiyonunun 4 saatlik infüzyonla verilmesidir. Bu şekilde tek transfüzyonla Hb değeri ortalama 2-2.5 gr/dl, hematokrit %6-8 artırılabilir.

Hasta hemodinamik olarak iyi durumda ise, 4 saatte en fazla 15 ml/kg hacme çıkılabilir. Kalp yetmezliği olan bir hastada transfüzyon hacmi 5ml/kg ile sı-

nırlanıp eş zamanlı olarak diüretik verilir. Bu durumda istenen Hb artışını sağlamak için tekrarlanan transfüzyonlar gerekebilir. Hb değeri 5 gr/dl'den düşük hastalara , kendi Hb değeri kadar hacim/kg önerilir. Örneğin Hb 4 gr/dl ise 4 ml/kg eritrosit süspansiyonu verilir (3,4).

Kan ürünlerinin transfüzyonundan mümkün olduğu kadar kaçınmak önemlidir. Çünkü transfüzyona bağlı akut ve kronik reaksiyonlar oldukça fazladır. Kan bankacılığı hizmetlerinin gelişmesi günümüzde kanla taşınan enfeksiyonlar açısından daha güvenli ürünler sağlamaktadır. Bununla beraber tam önlenemeyen riskler söz konusudur. Ülkemizde çeşitli çocuk onkolojisi merkezleri hasta gruplarında viral hepatit oranlarının yüksekliğine dikkat çekmişlerdir. Aşılama ile Hepatit B sıklığı azalmakla beraber Hepatit C ve Hepatit G enfeksiyon riski yüksektir (25-27).

Onkolojik hasta grubunda transfüzyon güvenliği için ek önlemler gerekir. Standart eritrosit ve trombosit süspansiyonlarında bolca lökosit mevcuttur. İmmün sistemi baskılanmış bir çocukta standart kan ürünleri verilirse alloimmünizasyon, CMV enfeksiyonu riski ve transfüzyona ikincil "graft-versus-host" hastalığı gelişebilir. Bu nedenle kemoterapi seyrinde nötropenik bir hasta transfüzyon alacaksa gereken özel önlem lökosit sayısının azaltılmasıdır. Bunun için iki yöntem söz konusudur: Lökosit filtrelerinin kullanımı veya ışınlanmış kan ürünleri verilmesi. Kullanılan lökosit filtrelerinin özelliğine göre verilen eritrosit veya trombosit konsantrasyonları % 90-%99.99 oranında lökositten arındırmak mümkündür. Bu yaklaşım uzun süre trombosit desteği alacak hastalarda, transplantasyon aday olacak hastalarda HLA alloimmünizasyonunu önlemekte, sero-negatif kemoterapi hastalarında CMV enfeksiyonundan korunmak için ve hemolitik olmayan febril reaksiyonları önlemek için önerilmektedir. Bu konuda uluslararası çalışma gruplarının önerileri açıklanmıştır. Risk ve maliyet hesaplanınca lökositten arındırma bazı yüksek riskli hastalarla sınırlandırılmaktadır (28). Kan ürünlerinin 15 -50 Gy (ortalama 25 Gy) dozunda gama ışınlanması ile işlem görmesi, hastaya verilen eritrositlere olumsuz etki olmadan lökositlerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Işınlanmış kan ürünlerinin depolanmadan kullanılması önerilir (4,29).

Deneyisel çalışmalarda başka bir bireyden kan transfüzyonu yapılmasının alıcıda immün sistemi baskılayıcı etkisi öne sürülmüştür. Kanserli hastada uzun vadede transfüzyonun iyileşme hızlarına etkisi gösterilmemiştir (30,31).

Teknik yetersizlik veya hatalar sonucunda gruba uymayan donörden kan ürünü hazırlanması, allerjik

veya febril reaksiyonlar, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar transfüzyonda varolan problemlerdir.

Transfüzyon komplikasyonlarının yanı sıra sağlıklı donör bulunması problemi de eklendiğinde birçok kronik transfüzyon gereken hastada ek seçenekler araştırılmıştır. Kronik anemilerde yaşamı tehdit eden ek bulgular olmadıkça transfüzyon sınırı olarak seçilen kritik Hb değerinin düşük tutulması bu uygulamalardan biridir. Bu şekilde kan verilme sıklığı azaltılsa da yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir.

Rekombinan eritropoietin kullanımı

Rekombinan eritropoietin (rh-EPO) molekülünün tanımlanması kronik anemisi olan bazı hasta gruplarında güvenli ve başarılı uygulamalara olanak sağlamıştır. rh EPO'nun ilk kullanım alanı kronik böbrek yetmezliğindeki aneminin tedavisinde olmuştur. Renal yetmezliği olan hastalarda 1989'dan itibaren güvenle kullanılmaktadır. Kullanım alanları günümüzde daha genişlemiştir. Prematürelliğe bağlı anemiler, kemik iliği yetmezlikleri ve kemik iliği transplantasyonunda, hemolitik durumlarda, transfüzyonun reddildiği hastalarda, hatta elektif cerrahiden önce verilmiştir (32-38). Böbrek hastalarındaki birincil endikasyondan sonra diğer hasta gruplarında rh-EPO'ye yanıt veren ve vermeyen hastaların ayırt edilmesi önem kazanmıştır. Çünkü tedavi pahalıdır. Hedeflenen yanıt Hb değerinin yükselmesi, transfüzyon gereksiniminin azalması veya iki etkinin birlikte gözlenmesidir. Kansere ikincil anemilerde rh-EPO kullanımı deneyimi erişkin hastalarla başlamıştır. rh-EPO tedavisi ile temel amaç ,transfüzyon gereksinimini azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Kanserli erişkinlerde rh-EPO uygulamaları 25-900 U/kg dozlarından ve haftada 3 ila 5 kez verilmiştir. Optimum doz ve süre kesin değildir. Bununla beraber, haftada 3 kez subkütan (SC) uygulamanın günlük intravenöz (İV) tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek dozların daha etkili olacağı kesin değildir. Ancak eşik değerlerden söz edilebilir. İV uygulamalarda 100 U/kg, subkütan uygulamalarda 50 U/kg dozundan daha düşük rh-EPO verilmesi durumunda yanıt alma şansı azalmaktadır. Onkolojik hasta gruplarında kabul edilen yaklaşım, 50-150 U/kg dozunun haftada 3 kez verilmesi şeklinde olmuştur. 6-12 haftalık tedavi süresinde Hb değerinin 1-2 gr yükselmesi "yanıt" olarak tanımlanmaktadır. Hiçbir grupta %100 yanıt yoktur. Erişkin onkoloji hastalarında rh-EPO yanıtı %15-83 oranları arasında rapor edilmiştir. Cisplatinli kemoterapi şeması alanlarda yanıt %35-76, lenfoproliferatif hastalıklarda yanıt %57-83 olarak verilmiştir (39-47). Kanser hastalarında eritropoiezisde gereken folat, demir ve B12 vitamini gibi

yapı taşları yeterli ise endojen EPO yapım ve yanıtında 4 farklı tarz gözlenebilmektedir:

- 1-Normal yapım ve EPO yanıtı,
- 2-Azalmış EPO yapımı, ancak artmış sensitivite sonucunda yeterli yanıt ,
- 3- Normal yapım, baskılanmış yanıt ,
- 4- Hem EPO yapımında hem de yanıtta azalma

EPO yapımı azalmış, yanıtı iyi grupta nefrotoksik kemoterapi ile böbrek hasarı oluşmuş hastalar (cisplatin veya amfoterisin B alan vakalar) bulunabilir. Ayrıca artmış sitokinlere veya malnütrisyona bağlı olarak da EPO yapımı azalmış olabilir. (Yanıt 2). Kemik iliğinin malign hücrelerle invazyonuna veya kemik iliğini baskılayan kemoterapi ve/veya radyoterapiye bağlı olarak , bazı kanserli hastalarda yeterli EPO yapımına rağmen yanıt verecek eritroid öncülülerin sayısı az olmaktadır. Bu hastalarda anemi geliştiğinde rh-EPO yanıtı iyi olmaktadır. EPO yapımının azaldığı ve yanıtın da azalmış olduğu vakalarda majör problem EPO azlığı ise rh-EPO yanıtı iyidir. Ancak yanıtı azalmış ön planda ise bu olgularda rh-EPO tedavisi etkili olmamaktadır . Kemik iliği rezervi rh-EPO yanıtını etkileyen bağımsız bir faktör olup çok düşük trombosit veya nötrofil sayısı olan hastalarda EPO yanıtı düşük olasılıktadır (10,48-50).

Çocukluk çağı kanserlerinde rh-EPO deneyimi daha sınırlıdır. İlk faz I-II çalışmalarında çocuklarda rh-EPO uygulamasının güvenli ancak etkisiz olduğu bildirilmiştir (51) . Diğer araştırmacılar daha başarılı sonuçlar vermişlerdir. Kanserli çocuklarda önerilen rh-EPO dozu 150-300 U/kg SC olup , haftada 3 kez 4-12 hafta süreyle uygulanmıştır. Alınan yanıtı göre EPO dozunun artırılmasını, birlikte demir sülfat verilmesini öneren çalışmalar vardır (52-55). Hb değeri 14 gr/dl'yi aştığında tedaviye ara verilmesi ve derin anemide hastanın transfüzyonla desteklenmesi önerilmiştir. Gözlemler Hb artışının 4.haftadan sonra başladığını ancak istatistiksel olarak anlamlı artışın 9.haftadan sonra görüldüğünü ortaya koymuştur. EPO verilen ve verilmeyen gruplarda, trombositopeni ve nötropeniden çıkış açısından fark görülmemiştir. Çocuklarda kontrollü ve prospektif çalışmalar az olduğundan optimum doz ve uygulama süresi hakkında fikir birliği yoktur (4,56).

Kanserli hastada rh-EPO'nun etkili olduğu gösterilirken malign hastalık üzerine olumsuz bir etkisi bulunmadığı da rapor edilmiştir. EPO alan ve almayan hastalarda progresif hastalıkla ölüm oranları farklı değildir. Enjeksiyon bölgesinde döküntü, kaşıntı, ürtiker gibi cilt belirtileri (%28) ve grip benzeri semptomlar en sık bildirilen yan etkilerdir. Erişkinlerde daha sık olmak üzere hipertansiyon, tromboz gibi

komplikasyonlar bildirilmiştir. Anafilaksi riski belirtilmemektedir. Ciddi yan etkileri azdır.EPO diğer hematopoetik büyüme faktörleri ile birlikte verilebilir.

Kronik hastalıklarda tedavi merkezine geliş gereksiniminin en aza inmesi, enjeksiyon sayılarının az olması, maliyet ve hasta uyumu açısından çok önemlidir. Özellikle çocuk hastalarda minimum girişim tercih edilir. Çeşitli araştırmalarla haftada tek doz rh-EPO verilmesinin de Hb değerlerini anlamlı şekilde yükselttiği bildirilmiştir. Kemoterapi alan geniş hasta gruplarında prospektif ve randomize çalışma ile aynı bulgu doğrulanmıştır. İki aylık tedavi ile Hb seviyesi iyileştirilmiş ve transfüzyon gereksinimi azalmıştır. Hastalar erişkin olup EPO dozu 40 000 U ve 60 000 U/hafta olarak uygulanmıştır. Haftada tek doz uygulamaları için 450 U/kg dozu önerilebilir (57-58).

EPO geninde glikozilasyon ve karbohidrat içeriğinde değişiklik yapılarak elde edilen yeni bir molekül olan darbopietin 2-3 haftalık aralıklarla verilmiş ve haftalık doz kadar etkili olduğu bildirilmiştir (59).

EPO uygulamalarındaki en önemli engel maliyetin yüksek oluşudur. Hastayı rh-EPO preparatları ile tedavi etmek transfüzyon vermekten çok daha pahalıdır. Haftada 3 gün , 100 U/kg doz verildiğinde erişkin hastada bir yıllık EPO maliyeti transfüzyon maliyetinin yaklaşık 6 katı olarak verilmiştir. Maliyet hesaplanırken EPO maliyeti, kan transfüzyonu yapıp yapmamanın maliyeti (kan alınıp saklanması, kan grubu uygunluk testleri, vericinin saptanabilir bazı hastalıklar için test edilmesi) ve transfüzyona ikincil sağlık risklerinden korunma maliyeti birlikte düşünülmelidir (60-61).

Kanserli hastalarda rh-EPO ile günlük fiziksel aktivite, kendini iyi hissetme, depresyon gibi çeşitli parametreleri içeren değerlendirmeler yapılmıştır. Erişkinlerde hastanın kendisine, çocuklarda ise aileye verilen sorulara cevap alınarak analizler yapılmaktadır. Hb düzeyinin hangi yöntemle olursa olsun yükseltilmesi yaşam kalitesini iyileştiren bir faktördür (62-63).

Kaynaklar

1. Smith MA, Gloeckler Ries LA. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In:Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1-12.
2. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000;26:303-11.
3. Kelly KM, Lange B. Oncologic emergencies. Ped Clin North Am 1997;44:809-30.
4. Rogers ZR, Aquino VM, Buchanan GR. Hematologic supportive care and hematopoietic cytokines. In:Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and Practice of Pediatric On-

- cology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1205-38.
5. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001;28:7-14.
 6. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.
 7. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol* 2001;28:1-6.
 8. Karayalçın G. Hodgkin's disease. In: Lanzkowsky P (ed) *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd edition. California: Academic Pres; 2000. p.413-43.
 9. Koury MJ. Progress in understanding erythropoiesis. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BRM (eds) *rhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1996. p.1-12.
 10. Kettelhack C, Schöter D, Matthias D, Schlag PM. Serum erythropoietin levels in patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1994;30:1289-91.
 11. Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:877-91.
 12. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Disease of iron metabolism. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 893-909.
 13. Ludwig H, Fritze E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998;25:2-6.
 14. Skilling JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy: a retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol* 1993;16:22-5.
 15. Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer* 1994;73:2535-42.
 16. Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical and biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:266-76.
 17. Kumar P. Tumor hypoxia and anemia: impact on the efficacy of radiation therapy. *Semin Hematol* 2000;37:4-8.
 18. Grau C, Overgaard J. Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome. In: Molls M, Vaupel P (eds). *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors*. Berlin: Springer; 1998. p.101-12.
 19. Dachs GU, Tozer GM. Hypoxia modulated gene expression: angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation. *Eur J Cancer* 2000;36:1649-60.
 20. Thews O, Koenig R, Keller DK, et al. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anemia. *Br J Cancer* 1998;78:752-6.
 21. Kelleher DK, Matthiensen U, Thews O, Vaupel P. Blood flow, and bioenergetic status of tumors after erythropoietin treatment in normal and anemic rats. *Cancer Res* 1996;56:4728-34.
 22. Dempke W, Poblozki AV, Grothey A, Schmoll HJ. Human hematopoietic growth factors: old lessons and new perspectives. *Anticancer Res* 2000;20:5155-64.
 23. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988;260:2700-3.
 24. Weiskopf RB. Do we know when to transfuse red cells to treat acute anemia? *Transfusion* 1998;38:517-21.
 25. Saralioğlu F, Akyol H, Büyükpamukçu M, et al. Therapeutic problems in pediatric oncology: the risk of HbsAg positivity at the time of diagnosis. *Turk J Cancer* 1993;23:27-33.
 26. Kebudi R, Ayan İ, Yılmaz G, Akıcı F, Görgün Ö, Badur S. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:102-5.
 27. Sevinir B, Meral A, Günay Ü, Özkan T, Özuysal S, Sınırtaş M. Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:104-10.
 28. Quirolo KC. Transfusion medicine for the pediatrician. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:1211-38.
 29. Asai T, Inaba S, Ohto H, et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post transfusion graft-versus-host disease in Japan. *Transfus Med* 2000;10:315-20.
 30. Heiss MM, Mempel W, Delanoff Ch, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993;342:1328-33.
 31. Littlewood T. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol* 2001;28:49-53.
 32. Jakobs K. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313:806-10.
 33. Evans RW, Rader B, Manninen DL. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group: The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990;263:825-31.
 34. Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999;13:143-7.
 35. Means RT Jr. Clinical application of recombinant erythropoietin in the anemia of chronic disease. *Haematol/Oncol Clin North Am* 1994;8:933-44.
 36. Shannon KM, Keith JF III, Mentzer WC. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:1-8.
 37. Menendez A, Svarch, Martinez G, Hernandez P. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia using all-trans retinoic acid and erythropoietin in a Jehovah's Witness boy. *Ann Hematol* 1998;76:43-4.
 38. Corwin HL. Anemia in the critically ill: the role of erythropoietin. *Semin Hematol* 2001;38:24-32.
 39. Oster W, et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990;8:956-62.
 40. Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anaemia of cancer. *Acta Haematol* 1992;87:4-11.
 41. Henry DH, Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer : results of double-blind and open-label follow-up studies. *Semin Oncol* 1994;2:21-8.
 42. Littlewood TJ. Erythropoietin for the treatment of anemia associated with hematological malignancy . *Hematol Oncol* 2001;19:19-30.
 43. Kasper C. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemic patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2001;80:319-29.
 44. Erslev AJ. Erythropoietin and anemia of cancer. *Eur J Haematol* 2000;64:353-8.
 45. Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL, Rodriguez JJ, Hilton JG, Boyd JH. Erythropoietin reduces anemia and transfusions. A randomized trial with or without erythro-

- poietin during chemotherapy. *Cancer* 1999;86:1362-7.
46. Nowrousian MR. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related or chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumours. *Med Oncol* 1998;15: S19-28.
 47. Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien METR, Wager E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2000;82(1):93-7.
 48. Corazza F, Beguin Y, Bergmann P, et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood* 1998;92:1793-8.
 49. Özgüroğlu M, Arun B, Demir G, et al. Serum erythropoietin level in anemic cancer patients. *Med Oncol* 2000;17:29-34.
 50. Griggs JJ, Blumberg N. Recombinant erythropoietin and blood transfusions in cancer chemotherapy-induced anemia. *Anticancer Drugs* 1998;9:925-32.
 51. Beck MN, Beck D. Recombinant erythropoietin in acute chemotherapy induced anemia of children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:17-21.
 52. Zoubek A, Neophytou A, Böck A, et al. Prevention of anemia in children with Ewing's or osteogenic sarcoma. *Proceedings of ASCO* 14 1995;702:258.
 53. Varan A, Büyükpamukçu M, Kutluk T, Akyüz C. Recombinant human erythropoietin treatment for chemotherapy-related anemia in children. *Pediatrics* 1999;103:E16.
 54. Leon P, Jimenez M, Barona P, Sierrasesumaga L. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30:110-6.
 55. Csaki C, Ferencz T, Schuler D, Borsi JD. Recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anaemia in children with malignant solid tumors. *Eur J Cancer* 1998;34:364-7.
 56. Spaeth D, Marchal C, Bataillard A, Blaanc-Vincent MP. Elements del a mise a jour 1999 des standarts, options, recommandations pour l'utilisation de l'erthropoietine en cancerologie. *Bull Cancer* 1999;86:631-9.
 57. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Wiener E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875-82.
 58. Shasha D, George MJ, Harrison LB. Once-weekly dosing of epoetin-alpha increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1072-9.
 59. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Fleishman, Rossi G, Colowick AB. A randomized , active-control, pilot trial of front-loaded dosing regimens of darbepoetin-alfa for the treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease. *Cancer* 2003;97:1312-20.
 60. Mohandas K, Aledort L. Transfusion requirements, risks, and costs for patients with malignancy. *Transfusion* 1995;35:427-30.
 61. Giovanni B, Liberato NL. The cost-effectiveness of rh-EPO use in anemia of cancer. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BRM (Eds). *Rh-Erythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New York: Marcel Dekker Inc; 1996. p:45-57
 62. Ferencz T, Csaki CS, Koos R, Schuler D, Borsi JD: Transfusion requirements following chemotherapy in pediatric solid tumors. *Erthropoiesis* 1994;5:115-8.
 63. Österborg A. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2003;97:3125-6.