

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK APLASTİK ANEMİ

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Hilmi ÖZKUTLU(xx)

Dr. M. Emin BAHÇE (xxx)

ÖZET :

Kliniğimize yatırılarak tedavi edilen idiopatik 13 aplastik anemi vak'asına ait belirti bulgu ve taniya dayanak teşkil eden laboratuvar incelemeleri değerlendirildi. Sonuçlar literatür bulguları ile karşılaştırılmaya çalışıldı ve tedavi olanakları kısaca gözden geçirildi.

G İ R İ Ş

Aplastik anemi normal kemik iliğinin yağ dokusuna değişimi sonucunda gelişen bir pansitopeni durumudur. Kemik iliğindeki ana hücre kompartimanının çevrenin ihtiyacını karşılayamayacak kadar ağır bir şekilde morfolojik ve fonksiyonel zedelenmesi sonucunda oluştuğuna inanılmaktadır (1).

Bazı aplastik anemi vak'alarında kemik iliği yer yer hipersellüler olabilirse de yaygın bir hipersellülerite ile birlikte giden pansitopenilerin aplastik anemilerden ayrı bir hastalık olarak kabul edilmesini zorunlu görenler vardır (1).

Amaç: Erişkinlerde aplastik anemi vak'aların dörtte üçüne yakınında ve ortalama ömür süresi üç ay olacak şekilde

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Kliniği Yöneticisi Doç. Dr.

(xx) Aynı Klinik Uzmanı

(xxx) Aynı Klinik Asistanı

MATERYEL ve METOD :

Materyalimizi 1973 Temmuz - 1975 Aralık sonu tarihleri arasındaki 2,5 yıllık süre içinde Atataürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine yatırılarak incelenen ve tedavi edilen 10'u erkek 3'ü kadın 13 aplastik anemi vak'ası oluşturdu. Burada erkek hasta sayısının kadınların üç mislisinden bile fazla olduğu derhal dikkati çekmektedir. Hastalar özellikle myelotoksik maddeler yönünden soruşturma yapılarak incelenmiş ve konut ortamlarının durumu, yakın geçmişte geçirmiş oldukları enfeksiyonlar (var ise) ve kullandıkları ilaçlar saptanmaya çalışılmıştır. Vak'alarımızın hiçbirisi bu şekilde bir anemnez vermedikleri için "İdiopatik aplastik anemi" olarak kabul edilmiştir. Fizik muayene üzerinde en çok durulan husus bir hipersplenizm olasılığını klinik olarak değerlendirmek amacı ile splenomegali ve adonopati bulunup bulunmadığını aramak olmuştur. Hastaların tedaviden önce ve sonraki labratuvar bulguları değerlendirilirken transfüzyonların Hp

ve Hct değerlerini artifiçiel olarak değiştirmesi ve spesifik bir tedavi değeri taşımaması nedeni ile üzerinde durulmamış myelostimulan tedavi etkinliği değerlendirilirken yalnızca BK, trombosit ve retikülosit sayılarındaki değişimler göz önüne alınmıştır. Bütün vak'lara rutin olarak kemik iliği yapılmış, belirli aralıklarla yapılan Hb, Hct., BK formül, trombosit sayımları ile tedavinin etkinliği izlenmeye çalışılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasındaki retikülosit değerleri ancak 6 vak'ada saptanabilmiştir. Ayrıca bütün vak'lara lacet testi uygulanmıştır. Hastalar myelostimulen olarak günde 60 mg. predisolon ve 7 günde bir 100 mg. Androjenik bir hormon (I.M.) ile tedaviye alınmışlardır. Prednizolonun dozu beş günde bir 5 mg atzaltılarak 10-20 mg lık sürdürme tedavisi dozuna indirgenmiştir. Gerekli durumlarda kan transfüzyonları yapılmış, enfeksiyonlar ise patojenin cinsi ve duyarlı olduğu ambiyo antibiyotikler saptanarak ona göre tedavi edilmişleridir.

BULGULAR :

Çalışma kapsamına alınan 13 vak'anın 3 ü kadın ve 10 u erkek olup, kadın erkek oranı 3/10 idi. Vakalarımızda en küçük yaş 15. en büyük yaş ise 55 bulunmuş ortalama yaş 26-77 olarak saptanmıştır. Vak'alarımızın izleme sırasında dört tanesi ölmüş olup, ölüm oranı yüzde 20,7 tir. Hekime ya da hastaneye başvurma nedeni, hemen bütün vakalarda, aneminin sebep olduğu halsizlik, kuvvetsizlik, çabuk yorulma çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, göz karmarması, kulak çınlaması, unutkanlık,

prekordial ağrı ve renk solukluğu gibi belirtiler olmuş, bir kaç vak'ada buna burun kanamaları ilepeteşi ve ekimozlarda eklenmiştir.

(1) Hastalarımızda tanıya dayanak teşkil eden belli başlı fizik muayene bulguları ve ne sıklıkta rastlandıkları Tablo: 1 de gösterilmiştir. Tablonun incelenmesinden de anlaşılacağı gibi bütün vak'alarda renk solukluğu ve fonksiyonel kardiyak üfürümler saptanmıştır. İkinci derecede sık rastlanan fizik muayene

TABLO: 1- Fizik Muayene Bulgularının Vak'alara Göre Dağılımı

Vak'a No	Kardiak Soluk	Kardiak Ütürüm	Peteşi	Göz dibi Kanaması	Epistaksis
1	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+
13	+	+	+	+	+
TOPLAM	13	13	10	4	3
%	100	100	76,9	30,7	23

TABLO: 2- Vak'alarda Trombosit, Lacet ve Kanamanın Dağılımı

Vak'a No	Trombosit	Lacet	Peteşi	Göz Dibi	Epistaksis
1	86.000	+++	+	-	-
2	46.000	+++	+	+	+
3	92.000	+++	-	-	-
4	126.000	+	+	+	+
5	84.000	+++	+	+	+
6	68.000	+++	+	+	+
7	78.000	+++	+	+	+
8		+	-	-	-
9	153.000	+++	+	+	+
10	120.000	+++	+	+	+
11	100.000	+++	+	+	+
12	68.000	+++	+	+	+
13	72.000	+++	+	+	+
TOPLAM	11	11	10	4	3

bulgusu peteşi ve ekimozlardır (%77). Göz dibi kanamaları ise ancak 4 vak'ada (% 30,7) saptanmıştır. 3 vak'ada da (% 23,07) burun kanamalarının olduğu görülmüştür.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası na ait hemotolojik bulgular Tablo: 3 de verilmiştir. Hastalarımızın tedavi öncesi Hb. değerleri 1,4 gr ile 10 gr. arasında değişmiş olup ortalama değer 4,7 gr. bulunmuştur. Tedaviden sonraki Hb. değerleri ise 4,9 gr. ile 12,6 gr arasında bulunmuş (ortalama değer 7,85 gr'a çıkarak ortalama 3,15 gr. lık bir Hb artışının sağlandığı görülmüştür. Hemoglobin değerlerindeki bu artışın, hastalara sık sık kan transfüzyonları yapılmış olması nedeni ile spesifik myelostimülan tedavinin bir etkisi şeklinde değerlendirilmeyeceği ortadadır. Bu kombine tedavi ile Hct değerinde % 6,7 KK de-

gerinde ise 809,000/mm³ lük bir ortalama artış elde edilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi trombosit değerleri 46.000 ile 153.000 tedavi sonrası trombosit değerle ise 42. ile 210.000 arasında değişmiştir. Trombosit sayısında ortalama artış mm³ te 33.700 olarak bulunmuştur. Beyaz küreler için bu değerler tedaviden önce 1000 ile 3000; tedaviden sonra 1280 ile 5100 olarak saptanmış, tedavi ile sağlanan ortalama artış mm³ te 840 olarak bulunmuştur. Onüç vak'adan yalnız birinde (2 nolu vak'a) tedaviye rağmen Hb. Hct, KK., BK ve trombosit değerlerinde düşme olduğu görülmüştür. Bu değerler diğer bütün vak'alarda az veya çok artış göstermiş olup, Tablo: 3 de Bk ve trombosit değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası durumlarını göstermektedir. Retikülosit değerleri ancak altı hastada dü-

TABLO: 3- Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Hematolojik Değerler

T e d a v i	Hb (gr)	Hct	KK (10 ⁶)	BK	Trom. (10 ³)	Ret (%)
Öncesi	4,7	19,3	2,88	1935	91	2,1
Sonrası	7,84	26,0	3,689	2775	123,8	5,16
Artış (%)	165	140	127	143	140	245

zenli bir şekilde bakılabilmiş ve ortalama % 2,1 olarak bulunan tedavi öncesi değerleri; tedavi ile % 5, 16 ya yükselmiştir ki bu hemen hemen 2,5 misli bir artış demektir. Aplastik anemili hastalarda başlıca iki ölüm nedeninden birini kanamaların oluşturduğu göz önüne alınarak, bu durumun tek sebebi olan trombosiopieni ile damar fragilitesi ve kanamalar arasındaki ilişkiler ayrıca değerlendirilmek istenmiştir. Tablo 2 de hemen fark edilebileceği gibi kendilerinde düzenli bir şekilde tr-

ombosit sayımı yapılan 12 vak'anın hepsinde ortalama değer normalin alt sınırının bir hayli gerilerinde bulunmuştur. Buna karşılık vasküler frajilite durumunu değerlendirmek için yapılan Lacet testi 3 vak'ada + 1,3 vak'ada + 2, ve 2 vak'ada + 4 olmak üzere toplam 11 vak'ada pozitif bulunmuştur. Lacet testi negetif olan 2 vak'ada herhangi bir kanama bulgusu saptanmamış olmasına rağmen; pozitif olan 11 vak'anın 10 tanesinde peteşi, 4 tanesinde göz dibi kanaması ve 3 tanesinde de epistaksis saptanmıştır.

Trombosit sayısı 153.000 olan ve tifosepsisiyle ölen 9 nolu vak'ada da Lacet tertinin + 1 olduğu ve yaygın peteşilerin bulunduğu görülmüştür. Trombosit sayısı 46.000 olan pulmoner enfeksiyonlu vak'ada ise + 4 lacet le birlikte peteşilerin yanı sıra göz dibi ve burun kanamaları da meydana gelmiştir. Sepsis tablosu içinde eksitus olan

T A R T I Ş M A :

Aplastik anemi ismi ilk defa 1904 yılında Cheuffard tarafından kullanılmış ise de (3) hastalığın klinik tablosunu ilk tarif eden 1888 yılında Ehrlich olmuştur. Fanconi 1927 de konjenital hipoplastik anemiyi; 1938 de ise Diamond ve Blackfon yalnızca Esitrosit prekürsörlerini tutan diğer bir konjenital anemi tipini tanımlamışlardır. Bunların yanı sıra bir takım kimyasal maddelerin (arsenik ve benzen gibi) ve röntgen ışınlarının da kemik iliği hipoplazisine ve klinik olarak aplastik anemiye çok çok benzeyen bir hematolojik tabloya yol açabilecekleri dikkati çekmeye başlamıştır. Son 25-30 yıl içinde; tipta tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardan bir kısmının çok seyrekte olsa aplastik anemiye sebep olabileceklerine ilişkin bir çok rapor yayımlanmıştır. Bunların başında kloramfenikol, fenilbutazon, fenantoin, altın tuzları ve tolbutamid gelmektedir (4).

Aplastik anemilerin özellikle etiyolojik yönden bu güne kadar üniform bir sınıflandırılması yapılabilmiş değildir. Burada çeşitli klasik hematoloji kitaplarındaki sınıflandırmaların karşılaştırma ve tartışılmasına girilmeyecektir. Yalnız en yeterli inceleme ve izlemlerle bile

10 nolu vak'ada ise trombosit sayısı 120.000 olmasına rağmen lacet yine + 4 bulunmuş ve peteşilerle birlikte göz dibi ve burun kanamaları da görülmüştür. Bu üç vak'adaki trombosit değerleri, vasküler frajilite ve diyatez hemarajik yatkınlığı arasındaki ilişkilerin rastlantı sayılmayacak kadar sıkı olduğu dikkati çekmektedir.

vak'aların yarısında; kemik iliğinde irreversible zedelenme yapan etiyolojik ajan yada ajanların saptanamadığını ve bu vak'aların "edinsel idiopatik anemiler" grubuna sokulduğunu söylemek zorunlugu vardır.

Sosyalleşmenin ve teknolojinin hızla ilerlemekte olduğu bir devirde yaşam ortamımız da kemik iliğine toksik etki eden fakat eldeki olanaklarla saptanması imkânsız olan bir çok maddenin varlığından şüphe edilmemektedir. Bu düşünüşe göre gerçek anlamda "idiopatik" aplastik anemi vak'alarının sayısı sanıldığından çok daha az olacaktır. Biz; vakalarımızın hiç birinde, aplastik anemiye yol açabilecek bir ilaç kullandıkları yada myelotoksit bir madde ile ilişkileri olduğuna dair bir hikaye elde edemediğimiz için hepsini "edinsel idiopatik" tipte aplastik anemi olarak kabullanmak zorunda kaldık.

Aplastik anemilerin insidansı konusunda yeterli bir epidemiyolojik araştırma yapıldığına dair herhangi bir bilgiye klasik hematolojik kitaplarının hiç birinde rastlayamadık (1,3,5). Bu nedenle hastalığın ırklara ve ülkelere göre bir özellik gösterip göstermediği bilinmemektedir. Belli bir yaş dağılımı göstermediği ve

erkeklerde daha sık rastlandığı çoğunlukla kabul edilmektedir. Bizim 13 vak'amızdan 10 tanesinin erkek olması bu yönden klasik yayınlarla uygunluk göstermektedir. Yine klasik ders kitaplarına göre hastalarda en sık rastlanan bulgular sıra ile renk solukluğu, petesi ve ekimozlarla, burun ve göz dibi kanamalarıdır. Yalnız bunların sıklık yüzde lerini bildiren bir yayın bulamadığımız için kendi sonuçlarımızla karşılaştırma olanağı elde edilemedi bizim vak'alarımızda renk solukluğu % 100, petesiler % 76,9 göz dibi kanamaları % 30,7 ve burun kanamalarına % 23 oranında rastlanmış ve ayrıca üç vak'ada (% 23) infeksiyona ait klinite belirtiler saptanmıştır.

Hastalığın tanısında başlıca dayanak noktalarını oluşturan pansitopeni ve hiposellüler kemik iliği bulguları vak'aların büyük çoğunluğunda saptanabilir. Şe de bu durumun kesin bir özellik olmadığı herkesçe kabul edilmektedir. Bir çalışmaya göre pansitopeniye % 74 yalnızca anemiye % 14, anemi velökopeniye % 8, anemi ve trombositopeniye ise % 4 oranında rastlanmıştır. Yine bu çalışmalarda vak'aların % 40 ında hastalığın gidişi sırasında zaman zaman hafif retikülositöz durumuna rastlandığı görülmüştür. Bizim hematolojik rutin tetkikleri tam olarak yapılmış 12 vak'amızdan 11 inde pansitopeni (% 83,3) saptanmış olup, yukarıda verilen literatür sonuçlarına az çok yakınlık göstermektedir. Yine düzenli şekilde retikülosit sayımı yaptığımız 7 vak'adan birinde hafif (%3); bir diğ erinde orta derecede (%6) bir retikülositöz durumu saptanmıştır ki buna göre vak'alarımızda retikülositözün görülme sıklığı % 28 dolaylarındandır. Bun-

unda literatürdeki sonuçlara oldukça yakın olduğu görülmektedir.

Hastalarımızda olanaklarımızın yetersiz oluşu nedeni ile hemoglobin elektroforezi ve özellikle A2 ve F hemoglobinin değerlerinin saptanması mümkün olmamıştır. Bazı araştırmacılar gerek doğal gerekse edinsel olsun aplastik anemi vak'alarında fetal hemoglobin değerinin prognoz konusunda aydınlatıcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Fetal hemoglobinin % 400 mg.ın üzerinde olduğu durumlarda prognozun iyi olduğu; buna karşılık düşük fetal hemoglobinli aplastik anemi vak'alarının kötü bir gidiş gösterdikleri bildirilmiştir. Yalnız bu durumun kr. benzen zehirlenmesi sonucunda oluşan aplastik anemi vak'alarında saptanmadığı M. Aksoy ve arkadaşları tarafından; 13 vak'alık bir çalışmaya dayanılarak bildirilmiştir.

Aplastik anemi tedavisinde bu güne kadar büyük bir aşama yapılabilmiş değildir. Sağlam bireylerin; aplastik anemiye yol açtıkları bilinen ya da kuvvetle şüphelenilen etkenlerden korunmaları ve bu konuda bilinçlendirilmeleri koruyucu tedavinin temelini oluşturmaktadır. Örneğin radyoaktif ışınlarla benzen ve benzen türevlerinden sakınmak ve kesin bir gereklilik olmaksızın ve hekim kontrolden dışında bilinçsiz bir şekilde ilaç kullanmamak başta gelen durumlardır. Aplastik anemiye yalanmış karşı korunmaları için gerektiğinde izolasyona baş vurma ve enfeksiyon var ise bakterisit özellikte yüksek doz antibiyotik uygulamak çok önemlidir. Raplasman tedavisi içinde en sık uygulananı plazmadan arındırılmış eritrosit süspansiyonu transfüzyonları olup buna genellikle hemoglobin 8 gramın altına indiği durumlarda baş

vurulur. Bu gün trombosit ve granulosit transfüzyonları da bir çok merkezlerde uygulanabilmekte ve kanama ve infeksiyonlara karşı verilen uğraşta büyük bir destek sağlamaktadır. Aplastik aneminin temele yönelik tedavisinde demir, folik asit, B 12 vitamini kobalt, normal plazma, fitohemoglutinin ve splenektomi gibi uygulamalarla herhangi bir sonuç alınmamıştır. Halen en geçerli tedavi kortikosteroidler ve androjenik hormonlardır. Bu iki ilacın, yeterli dozlarda uygulandıklarında, mye-

lostimulan etkileri bazı vak'alarda çok demonstratif ve ümit vericidir.

Biz izlemekte olduğumuz 13 vak'adan birini salmonellez, birini pulmoner infeksiyonla ve bir diğerini de septisemi sonucu kaybettik. Bir vak'amız kanama ile eks oldu. Kalan dokuz vak'adan 4 ü halen kontrolümüz altında olup, bunlardan biri aplastik anemiye yakalandığından bu yana üç yıla yakın bir süredir hayattadır ve son 2 yıldır herhangi bir ilaç ya da transfüzyona gereklilik duymaksızın yaşamını sürdürmektedir.

S U M M A R Y :

Thirteen cases of idiopathic aplastic anemia, who were treated in the department of internal medicine of the Atatürk University medical faculty, were evaluated concerning their symptoms,

signs and specific laboratory findings. The results were compared with the related literature and the feasibility of treatment reviewed briefly.

KAYNAKLAR :

1. William, J., Williams, Ernest Beutler, Allan, J., Erslev, and R. Wayne Rundles, Hematology, 1972. McGraw Hill Book Company, pp: 207-227.

Diğer literatörler yazılmamış.