

APLASTİK ANEMİLERDE ETYOLOJİK, FAKTÖRLER, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI VE PROGNOZ

Dr. Aydoğan ALBAYRAK*
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU **
Dr. Fikret DEMİRCİ***
Dr. Salim B. TEKİN ****
Dr. Güngör AKÇAY *****
Dr. İlhami İKA *****

ÖZET :

Atatürk, Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ocak 1977 ile Aralık 1990 yılları arasında takip edilen 109 aplastik anemili hasta retrospektif olarak, yaş, cinsiyet, etyolojik faktörler, klinik, laboratuvar bulguları ve prognoz yönünden incelendi. Hastalarda yaş ortalaması 29.7 olup, 48 (% 44.00)'i kadın, 61 (% 55.9)'i erkek (%2.75) idi. Etolojik faktörler 86 (% 78.8) hastadatesbit edilemedi. Kloramfenikol, 9 (% 8.25) olguda değişik insektisid'ler, 3 (% 2.75) olguda çeşitli analjezikler, 2 (% 1.83) olguda hepatit, 2 (% 1.83) olguda antineoplastik ajanlar, 1 (% 0.9) olguda propyl ve butazolidin etyolojiden sorumluydu. Gebelik sonrasında aplastik anemi tablosu 4 (% 3.66) olguda görüldü. Fanconi sendromu 1 (% 0.9) olguda belirlendi. Antitüberkülo tedavi sırasında 1 (% 0.9) olguda aplastik anemi meydana geldi. Hastalarda en sık tesbit edilen klinik bulgu soluluk [109 (%100)] idi. Sıklık yönünden ikinci sırada kanama diatezi (81 (74.3) olgu) geliyordu. Üçüncü sırada halsizlik [75 (%69.7)] ve dördüncü sırada ateş [51 (% 46.7)], geliyordu. Olguların lökosit sayısı ortalama 2114.8/mm3 olup 700 ile 8200/mm3 arasında değişiyordu. Hemogloblin değerleri de ortalama % 5.40 gr. idi ve 1.3 ilâ 11 gr. arasında değişiyordu. hastalardan prognozu belirlenebilen 34'ünün üç tanesi hastanede öldü. Ölen bu hastaların iki tanesinde neden intrakraniyal kanama, diğerinde ise sepsis idi.

GİRİŞ :

Aplastik anemi (AA), kemik iliğinde normal hematopoetik dokunun yerini yağ dokusunun alması sonucu ortaya çıkan, kemik iliğinde hipoplari yada apdani periferde de kendisini pansitopeni ile gösteren bir hastalıktır. (1-3),

* İstanbul Haydarpaşa Numune Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği Şefi, Prof. Dr.

** Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Hematoloji Bölüm Başkanı, Prof. Dr.

*** Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı ADANA

**** Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

***** Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr.

***** Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD Arş. Gör.

Hastalığın etyolojisinde pek çok etken bulunmaktadır. ilaçlar (kloramfenikol, antineoplastik ajanlar, phenylbuthazon v.s.), kimyasal ajanlar (örneğin, benzen, insektisidler v.s.), virüsler özellikle hepatit-c virüsü, immunolojik hastalıklar, radyasyon, Fanconi sendromu gibi konstitüsyonel nedenler etyolojik faktörlerden bazılarıdır (1-3). Aplastik aneminin etyolojisinde çoğu kez bu tür faktörler belirlenememektedir (1-3). Bu duruma idyopatik aplastik anemi denmektedir.

Aplastik anemide asıl bozukluk puliripotansiyel stem cell'dedir. Bu nedenle, bu ana hücreden sonra gelen bütün hücre serilerinde (eritrosit, lokosit, trombosit) azalma meydana gelmektedir (3). Bu durum kendisini çoğu kere pansitopeni, bazan bisitopeni, bazan da tek bir hücre serisinde azalmayla göstermektedir.

Hastalık ortalama 25 yaş civarında görülmekte olup, kemik iliğinin büyük bir kısmı yağ dokusuyla kaplanmış durumdadır. Hematopoetik doku çoğu kez % 0 ilâ % 5 oranında bazen % 25 oranında bir alan işgal etmektedir. (3)

Biz, bu çalışmamızda, kliniğimizde takip ettiğimiz aplastik anemi olgularını, retrospektif olarak gözden geçirip, bulgularını literatürerin ışığında irdeledik.

MATERYAL VE BULGULAR :

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 1977 ilâ Aralık 1990 yılları arasında, müracaat eden 109 vaka çalışma kapsamına alındı. Hastalar yaş, cins, etyoloji, klinik ve laboratuvar bulgularına göre incelendi.

Hastaların yaş ortalaması 29.7 idi. Hastaların 48 (% 44.0)'i kadın, 61 (% 55.9)'i erkek idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 29.9, erkeklerin 29.6 idi. Hastaların 10'ar yıllık yaş dilimlerine göre dağıttığımızda kadın hastaların % 33'ü 11-20, % 25'i 21-30, %20.8'i 31-40, % 10.4'ü 41-50 , %10.4'ü 51-60 yaş arasında idi. Erkek hastaların % 49.1'i 11-20, % 22.9'u 21-30, %6.55'i 31-40, % 8.19'u 41-50, % 6.55'i 51-60, %4.91'i 61-70 yaş arasında, % 1.63'de 70 yaş üzerinde bulunuyordu (Tablo. 1).

Aplastik anemili olgularda etyolojik faktörlere bakıldığında 86 (% 78.8)'sında belli bir neden tesbit edilemedi. Etyolojisi belirlenebilen hasta sayısı 23 (% 21.1) idi. Kloramfenikol'a bağlı 3 (% 2.75) olguda, değişik insektisidlere bağlı 9 (% 8.25) olguda, analjeziklere bağlı olarak 3 (% 2.75) olguda Fanconi sendromu sonucu 1 (% 0.9) olguda, hepatik sonrası 2 % 1.83) olguda, antineoplastik ajanlara bağlı 2 (% 1.83) (ki bunların bir tanesi myleran, bir tanesi de alkeran kullanmıştı) olguda, gebelik sonrası 4 (% 3.66) olguda aplastik anemi görüldü. Bir (% 0.9) hastada antitüberkülo ilaç (INH, rifampisin, Etambutol) kullanımı sırasında, bir (% 0.9) hastada propycil ve butazolidin tedavisi sırasında aplastik anemi gelişmişti (Tablo. 2).

Hastalığın süresi en kısa 4 gün, en uzun 96 ay olmak üzere ortalama 8 ay idi.

Hastalarda belirlenen semptomlar ise şöyledi; ateş 51 (% 46.7) olguda, baş ağrısı 18 (% 16.5), solukluk 109 (% 100), değişik yerlerden kanama 81 (% 74.3), halsizlik 76 (% 69.7), ciltte döküntü 14 (% 12.8) olguda görüldü (Tablo 3).

Olguların hemoglobin değerleri % 1.3 gr-11 gr. arasında değişmekte olup, ortalama hemoglobin değeri % 5.40 idi. Lökosit değerleri 700-8200 /mm³ arasında değişiyordu ve ortalama 2114.8/mm³ idi. Nötrofil yüzdesi ortalama % 0-79 olup, ortalama % 22.4 idi. Mutlak nötrofil sayısı 0-4266/mm³ olup ortalama 543.46/mm³ olarak bulundu.

Prognozu belirlenebilen 34 hastadan 3 tanesi hastanede öldü. Ölen hastalardan 2 tanesinde sebep intrakraniyal hemoraji, birinde de sepsis idi. 23 hasta salah ile 8 hasta durumun kötüye gitmesinden dolayı haliyle taburcu edildi . Ölen hastalardan ikisinin etyolojisi belirlenemedi, diğerinde ise insektisid etyolojiden sorumluydu.

Tablo 1. Hastaların Yaş Dilimlerine Göre Dağılımı.

Yaş Grubu	Kadın		Erkek		Toplam	
	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%
11-20	16	33.3	30	43.1	46	42.2
21-30	12	25	14	22.9	26	23.8
31-40	10	20.8	4	6.55	14	12.8
41-50	5	10.4	5	8.19	10	9.17
51-60	5	10.4	4	6.55	9	8.25
61-70	—	—	3	4.91	3	2.75
70 üzeri	—	—	1	1.63	1	0.9
Toplam	48	100	61	100	109	100.00

Tablo. 2: 109 Aplastik Anemili Olguda Etyolojik Faktörler.

ETYOLOJİK NEDEN	Vaka Sayısı	%
İdyopatik	86	78.8
Kloramfenikol	3	2.75
Değişik insektisidler	9	8.25
Analjezikler	3	2.75
Konstitüsyonel (Fanconi sendromu)	1	0.9
Hepatit	2	1.83
Gebelik Sonrası	4	3.66
Myleran	1	0.9
Alkeran	1	0.9
Antitüberkülo ilaçlar	1	0.9
Propcil+butazolidin	1	0.9
Etyolojisi bilinen hasta sayısı	23	—

Tablo. 3: 109 Aplastik Anemili Olguda Görülen Klinik Belirti ve Bulgular.

ŞİKAYETLER	VAKA SAYISI	%
Ateş	51	46.7
Baş Ağrısı	18	16.5
Solukluk	109	100
Kanamalar*	81	74.3
Halsizlik	76	69.7
Ciltte Döküntüler **	14	12.8

* Burun kanaması, G15 kanama, Vaginal kanama, Diş eti kanaması, Retinal kanama.

**Purpura, Ekimoz gibi cilt bulguları.

TARTIŞMA:

Aplastik anemilerin etyolojisinde, genellikle %50-75 (3) de etyolojik ajan tesbit edilemez. Lin ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada etyolojisi belirlenemeyen hasta % 87.8 olarak bildirilmiştir. Bizim servisimizde, idyopatik aplastik anemi görülen hasta % 78.8 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, literatüre uyum göstermektedir.

Değişik ilaçlar (kloramfenikol, busulfan, alkeran, antitüberkülo ilaçlar, propyl, butazolidin, değişik analjezikler v.s.) ve insektisidlere bağlı olarak meydana gelen aplastik anemi hastaların 19 (% 17.4)'ünde görülmüştür. Lin ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada, ilaçlar ve kimyasal ajanlara bağlı aplastik anemi görülme sıklığı % 8.9 olarak bildirilmiştir. Görüldüğü gibi, bizim serimizde, Lin ve arkadaşlarının (4) serilerine göre, ilaç ve kimyasal ajanlara bağlı aplastik anemi sıklığı yaklaşık iki katı kadar fazladır. Literatürde, ilaç ve kimyasal ajanlara ait insidens bildiren böyle makalelere tesadüf edemediğimizden, başka çalışmalarla, bu bulguları karşılaştırmak mümkün olmadı. Mamafih, bu iki çalışma grubunda ortaya çıkan farklı sonuçların nedeni muhtemelen ilaç alışkanlığı, kimyasal ajanlara maruz kalmada farklılıkların olması ve bu iki farklı popülasyonda ortaya çıkan hastalıkların farklı olması olabilir.

Klorafenikol ile meydana gelen kemik iliği aplazisi idyosenkrazi veya hipersensitivite tarzındadır ve önceden tahmin edilemez (3). Literatürde, kloramfenikollü göz damlası (5) ve göz merhemleri (6) ile de aplastik anemi meydana geldiği bildirilmiştir. Bu ilaçla, başka herhangi bir şekilde karşılaşmakla da aplastik anemi ortaya çıkabilir. Bu durum, neticede hastayı ölüme götürebilir. Çalışmamızda kloramfenikol ile 3 (% 2.75) aplastik anemi meydana gelmiş olup, bunların bir tanesi düzelmiş, bir tanesi durumunun kötüye gitmesi nedeniyle haliyle taburcu edilmiş, üçüncüsünün ise akibeti hakkında bilgi edinilememiştir.

Hastalar hastaneden taburcu edildikten sonra izlenmediler. Yalnız hastanede yattığı süre içerisinde prognozunu belirleyebildiğimiz 34 hastadan üçü öldü. Bu hastaların her üçüde erkekdi ve iki tanesi aplastik anemi belirtileri başladıktan 2 ay sonra hastaneye baş vurmuştu. Diğer i ise 6 ay sonra müracaat etmişti. Ölüm nedeni, iki hastada intrakraniyal kanamaydı ve bu hastaların periferik yaymalarında trombosit görülemedi. Diğer hasta sepsisten öldü. Beyaz küre sayısı her üçünde de $2.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaydı ve mutlak nötrofil sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün altında idi.

Lynch ve arkadaşlarının (13) aplastik aneminin prognozu üzerine 99 hastada yaptıkları çalışmada, hastalarda bifazik sürvey eğrisi elde etmişlerdir. Bu çalışmada 4 aydan daha kısa yaşayanları A, 4 aydan fazla yaşayanları ise B grubuna sokmuşlardır. Daha kısa yaşayanlarda hemoraji bulgularının ön planda olduğu, bu grupta erkeklerin daha yüksek oranda bulunduğu, hekime hastalık başladıktan sonra daha kısa sürede müracaat ettiklerini retikülosit, nötrofil ve trombosit sayısının daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bu bulguların pek çoğu bizim ölen hastalarımızda da mevcuttu. Ayrıca, hastanede yaterken durumunun kötüye gitmesi üzerine taburcu olan hastalarda da aynı bulgular bulunuyordu.

Kliniğimizde hafif ve orta şiddetteki aplastik anemi vakalarına androjen (oxymethalone) ve prednisolon'u birlikte veriyoruz. Ağır aplastik anemi vakalarına ise, çeşitli imkansızlıklar nedeniyle henüz kemik iliği taransplantasyonu yapamamaktayız.

Hastalarımızdan etyolojisinde insektisid ile temas sonucu aplastik anemi meydana gelmiş olanlar daha çok bu ajanları evdeki haşarata karşı kullandıklarını anamnezlerinde belirtmişlerdir. Bu insektisidlerin içinde bulunan kimyasal maddenin generik ismini araştırmalarımıza rağmen belirleyemedik. Bunda hastaların bilgisizlik ve sosyo-ekonomik düzeylerinin düşük olmasının etken olduğunu zannediyoruz. Mamafih bu insektisidlerin, organofosfat bileşikler, karbamatlar, DDVP gibi ajanlar olduğunu tahmin ediyoruz. Bu ajanların aplastik anemi yanında akut lösemiye de yol açtığı bildirilmiştir (7).

Analgezik-antienflamatuar drogaların pek çoğunun (naproksen (8), phenylbuthazon-oxyphebutazon (9-10), ibuprofen (3), indomethacin (3)) aplastik anemiye yol açtığı tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda 3 (% 2.75) vakada görüldü.

İdyopatik aplastik aneminin biyokimyasal, immün, farmakokinetik ve genetik defektlerin, stem cell'i etkilemeleri sonucu ortaya çıktığı, ilaçlara bağlı aplastik aneminin de aynı mekanizmalarla ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (3,11).

Olgularımız arasında akut hepatit (toksik ? Viral ?) sonrası gelişen aplastik anemi vakalarına % 1.83 (2) oranında rastlandı. Gebelik sonrasında 4 (% 3.66) olguda aplastik anemi görüldü.

Klinik olarak, olguların 108 (% 100.)'inde solukluk vardı ve en sık rastlanılan belirtiydi. Bu bulguyu 81 (% 74.3) olguda görülen çeşitli yerlerden olan kanamalar takip ediyordu. Üçüncü sırada 76 hastada (% 67.7) halsizlik geliyordu. Ateş 51 (% 46.7) olguda tesbit edildi. Aplastik anemili hastalarda klinik problemlerin en zorlusu ve hekimi uğraştıranı trombositopeni nedeniyle meydana gelen kanamalar ve lökopeni sonucu ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Aplastik anemini hastalarda ölüme yol açan faktörlerden başlıcası hemoraji ve enfeksiyonlardır. (3) Gilbert ve arkadaşlarının (12) 14 aplastik anemili hastaya yaptığı otopsi çalışmasında, bunların beşinde ölüm nedenini hemoraji ve enfeksiyon, beşinde yalnızca enfeksiyon, dört vakada ise yalnızca hemoraji olarak belirlemişlerdir.

SUMMARY

ETIOLOGIC FACTORS, CLINIC, LABORATORY FINDINGS AND PROGNOSIS IN APLASTIC ANEMIES

In the dates between January 1977 and December 1990, 109 patients with aplastic anemia were examined in view of age, sex, etiologic factors clinic, laboratory findings and prognosis at the department of internal Diseases. The faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum. The average age of the patients, 61 males (55.9 %). 48 females (44.1 %), was 29.7. Etiologic factor wasn't determi-

ned in 86 patients (78.8%). Chloramphenicol in 3 cases (2.75%), various insecticides in 9 cases (8.25 %), various analgesics in 3 cases (2.75 %), hepatitis in 2 cases (1.83%), antineoplastic agents in 2 patients (1.83 %), propylcil and butazolidin in 1 case (0.9%) were responsible for etiology. In post-pregnancy, aplastic anemia table was seen in 4 cases (3.66%). Fanconi Syndrom was determined in 1 case (0.9%). During antituberculosis therapy, aplastic anemia developed in 1 case (0.9%). The most significant clinical finding was pallness in 109 cases (100 %). As to frequency, bleeding diatesis was the second (in 81 cases, 74.3%) weakness was the third (in 76 cases, 69.7 %). fever was the forth (in 51 cases, 46.7 %)respectively. In the cases, the leukocyte counts was on an average of $2114.8/\text{mm}^3$ and varied between $700/\text{mm}^3$ and $8200/\text{mm}^3$. Hemoglobin values was on an average of 5.40 gr. and varied between 1.3 gr. and 11 gr. of 34 patients whose prognosis were determined, 3 patients died in the hospital. The cause of death in two of these cases was intracranial bleeding and sepsis was the cause of death in the other case.

KAYNAKLAR :

1. Rappeport J.M. Bunn H. F.: Bone morrov failure: aplastik anemia and other primary bone morrov disorders. In Braunwald E., Isselbdcher M.J.. Petersdorf R.G. at all. Harrison's principles of internal medicine. Eleventh edition. mcGraw-Hill Book Company, New York, 1987, p: 1533-1535.
2. Young N.S.: Aplastik anemia and Related Bone Marrow Failure Syndromes. In Wyngaarden J.B. Smith L.H., Bennet J.C. at all. (eds): Cecil Textbook of Medicine. 19th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1992, p: 831-836.
3. Adamson J.W. Ersleve A.J., Hemopoetic stem cell disorders: Aplastic. Aplastic Anemia In Williams WS. Beutler E, Erslev A.J. at al (Eds): Hematology. 4 th edition. Mc-Gruw-Hill Book Company, New York, 1990.s. 158-174.
4. Lin O.K., Gau JP., Ho O.H., Wang S.Y: Aplastic Anemia in Taiwan and its etiological factors. Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih. 1989 Nov-Dec. 88 (11-12) 10: 1123-7.
5. Carpenter G: Chloramphenicol Eye-drops and marrow aplasia. The lancet, August 16, 1975. p. 326-27.
6. Del Giacco GS, Patrini M.T., Varnelli S., Carcassi U.: Fatal bone marrow hypoplasia in a shepherd using Chloramphenicol spray. The Lancet, April 25. 1981: p. 945.
7. Reeves J.P., Driggers D.A., Kley V.A.; Household insecticide associated aplastic anemia and acute leukaemia in children. The lancet, August 8, 1981, p. 300-301.

8. Arnold R., Heimpel H.; Aplastic anemia after naproxen The lancet, February 9., 1980; p: 321.
9. Winman W.H.; Study of total bone marrow depression with special reference to phehylbutazone and oxyphenbutazone. British Medical Journal, 1977, 1, p: 1500-1505.
10. Casey T.P.; Drug-Induced aplastic anemia: The lancet, October, 12, 1974. p: 906-907.
11. Malkin D., Koren G., Sounders E.F.; Drug-Induced aplastic anemia; pathogenesis and clinical aspects. Am J. pediatr Hematol Oncol. 1990 winter. 12 (4) p: 402-10.
12. Corrigan G. E.; An autopsy survey of Aplastic anemia. American Journal of Clinical pathology. October 1974, Vol: 62, p: 488-90.
13. Lynch R.E., Williams D.M., Reading J.C., and Cartwright G.E., The prognosis in AplasticAnemia. Blood Vol. 45 (4). 1975. P: 517-528.