

## BİR APLASTİK ANEMİ VAK'ASI DOLAYISI İLE APLASTİK ANEMİLERE GENEL BİR BAKIŞ

Dr. Nadire Güresin (\*) - Dr. Akif Kütükoğlu (\*\*)

Aplastik anemi terimi ilk olarak, 1888 yılında, Ehrlich tarafından kullanılmıştır. Ehrlich'in müşahede ve tarif ettiği, yüksek ateş, mukoz membranlarda kanama, retinada peteşiler, farinks ve diş etlerinde ülserleri olan, 15 - 30 yaş arasındaki kadınlarda görülen bir hastalıktı. Perifer kan sayımında anemi, lökopeni ve trombositopeni bulunuyordu. Kemik iliği asellüler olup, eritroblastlara tesadüf edilmişti. Ehrlich primer defektin, hücre imalinin azalması olabileceğini kabul etmişti. Sonradan bir çok müellif bu tip anemi vak'aları yayınlamışlardır. Bununla beraber, Ehrlich tarafından müşahede edilen ve fulminan seyreden vak'aların nadir görüldüğü de literatürde bildirilmiştir.

Aplastik anemi genel ismi altında toplanan bir gurup hastalığın birbirinden farklı olması, bir çok sinonim ismin kullanılmasına yol açmıştır. Bu gün için aplastik anemi terimi yeterli değildir. Halen, primer refrakter anemi, progressif hipositemi, aregeneratory anemia, aleukia haemorrhagica, panmiyelofitizi, hipoplastik anemi ve toksik paralitik anemi gibi isimler kullanılmakla beraber, isim çokluğunun hiç bir yararı da yoktur. Bu anemilerdeki ortak taraf, periferdeki anemi bulguları yanında lökopeni, bazan trombositopeni, kemik iliğinde hipoplazi veya aplazi bulunması ve hiç bir antianemik tedaviye cevap alınamamasıdır.

Rhoads'un etraflı çalışmaları, bu vak'alarda beş tip kemik iliği bulunabileceğini göstermiştir: (1) az hücreli, (2) olgunlaşmamış hücreli, (3) aktif sellüler, (4) ilik sklerozu, 5) megakaryositik ilik.

Ehrlich'ten sonra yayınlanan vak'alarda, etiyolojik faktör olarak benzen, röntgen ışınları, arsenik ve bazı ilâçlar, toksik ajanlar olarak, itham edilmişlerdir. Sebep tesbit edilemeyen vak'alar, idiopatik aplastik anemi diye isimlendirilmişlerdir.

Aplastik anemi büyüklerde olduğu gibi, çocuklarda da görülebilir. 1927 yılında, kemik iliği hipoplazisi, pansitopeni ve konjenital ano-

(\*) Şişli Çocuk Hastahanesi 1. Dahiliye Kliniği Şefi.

(\*\*) Şişli Çocuk Hastahanesi 1. Dahiliye Kliniği Başasistanı.

malisi bulunan üç vak'a Fanconi tarafından nesredilmişti Bu üç vak'a kardeşiler ve Fanconi bunları «familial infantil pernisiyöze benzer anemi» başlığı altında yayınlamıştı. Sonradan Fanconi sendromu (Congenital Pancytopenia) ismi altında, bu tip vak'aların yayını devam etmiştir. Bu vak'alardaki cücelik yanında, hipogenitalizm, mikrorefali, strabizm, başpirmak ve böbrek anomalileri, mental gerilik, mikroftalmi ile deride kahverengi pigmentasyonlar, Fanconi anemilerinin karakteristik bulgularıdır. Dalak atrofisi mutattır. Kemik iliği hiposellüler, normosellüler ve hatta hipersellüler olabilir, içinde plazma hücreleri ve mastositler bulunabilir. Bu vak'alarda, eritropoetin miktarında konjenital bir eksiklik olduğu düşünülmektedir (anemik plazma).

Bu gün kemik iliğinde hipoplazi veya aplaziye sebep olan toksik ajanlar iki guruba ayrılmaktadır (Wintrobe).

A. Yeterli dozda verildiğinde, mutata olarak, kemik iliği hipoplazisi veya aplazisi yapan ajanlar:

- (1) İyonize radyasyonlar (röntgen, radyoaktif P, Au, etc.)
- (2) Benzen ve deriveleri (toluen, trinitrotoluen)
- (3) Sitostatik ajanlar sülfür ve nitrogen mustardlar, busulfan, melphalan, periwinkle -Cezayir Menekşesi- alkaloidleri, etc.)
- (4) Antimetabolitler (antifolik bileşikler, 6-merkaptopurine, etc.)
- (5) Diğer toksik ajanlar (inorganik arsenik, etc.)

B. Arada sırada hipoplazi veya aplaziye sebep olan ajanlar:

Bileşimin cinsi	Yayınlanan vak'a adedi	Tek veya çok az yayın.
Antimikrobiale ajanlar	Ckloramphenicol Organik arsenikliler	Streptomisin, penisilin, amphotericin B, methicillin, oxytetracycline, chlor-tetracycline, sulphonamide, sulfisoxazole (Gantirisin), sulphamethoxy-pyridazine, thiosemicarbazone.
Antikonvülsanlar	Methylphenylethylhydantoin (Mesantoin) Trimethadione (Tridione)	Methylphenylhydantoin, diphenylhydantoin (Dilantin).
Anti-tiroid ilaçlar		Carbomethoxythiomethylglyoxaline (Carbimazole), methylmercaptoimidazole (Tapazole), potassium perchlorate.
Anti-diabetik ajanlar		Tolbutamide, chlorpropamide, carbuthamide.
Anti-histaminikler		Tripelenamine (pyribenzamine).
Analjezikler	Phenylbutazone	Acetylsalicylic acid.
Sedatifler		

Phenothiazine'ler		Chlorpromazine, promazine, mepazine, chlordiazepoxide (Librium).
Insektisitler		Chlorophenothane (DDT), parathion, chlordane, pentochlorophenol.
Çeşitli	Altın bileşikleri	quinacrine, colchicine, acetazolamide (Diamox), saç boyaları, dinitrophenol, thiocyanate, bismuth, cıva, colloidal gümüş, carbon tetrachloride, solvan'lar.

### *Etiopatogenez :*

Aplastik ve hipoplastik anemilerin teşekkülünde esas, kemik iliğindeki kan hücreleri ana hücrelerinin hasara uğraması neticesi, eritrosit yapımının inhibisyonudur. Hasar az ise hipoplastik, ağır ise aplastik anemiler meydana gelir. Bu tip anemilerde sirkülasyondaki kan elemanları azalmıştır. Eritropoetin miktarı normal olduğu halde, eritropoetik dokunun buna cevabında bir defekt vardır.

Listede görüldüğü gibi, pek çok sebepten bu tip anemi meydana gelebilmektedir. Bunların içinde endüstride kullanılan benzen ve türevleri ile, tedavide, kullanılma alanında uzun süreli tatbiki gerektiren chloramphenicol, kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar, sedatifler, antidiabetikler ve radyasyon tedavisinin etkisi en sık rastlanan nedenlerdir. Muhtelif kronik enfeksiyonların, üremide endojen toksinlerin, neoplazilerde kemik iliğinin yabancı hücre ile infiltrasyonunun rolünü de hatırdan çıkarmamalıdır. Değişik maddelerin etiopatogenezdeki rolünü ve etki mekanizmasını açıklamak için, büyük sayıda araştırma yapılmış ve deney hayvanlarındaki sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Vak'aların bir kısmında bu ajanlar, trombositopeniye ve granülositopeniye de sebep olabilirler. Aneminin, çeşitli kimyasal maddelere karşı kemik iliğinin hassasiyeti ve idiosinkrazisi neticesi ortaya çıkması muhtemeldir.

Yapılan bütün araştırmalara rağmen, konunun pek az bir kısmı aydınlatılabilmektedir. Ve vak'aların yaklaşık olarak yarısında etiolojik faktör belli değildir. Böyle vak'lara idiyomatik demek gerekmektedir. Genellikle olgun ve genç olgunlarda görülen vak'alarda patogenez meçhuldür. Çocuklarda görülen ve konjenital olan Blackfan-Diamond Sendromunun belirtileri, chloramphenicol ve hydantoin gurubu ilaçların meydana getirdiği aplastik anemi tablosuna benzemektedir.

Aplastik anemi, her yıl, 25.000 de bir kişiyi tehdit etmektedir. Bu bakımdan, hekimlerin, ilaçların tedavi endikasyonları üzerinde titizlikle durmalarının önemi büyüktür. Bir çok vak'ada ilâcın kullanılmasında eksik ve şüpheli endikasyon mevcuttur.

Aplastik anemi yapan ilâçlardan bazıları granülositopeni ve trombositopeni de yaparlar. Meselâ antihistaminik ve anti-tiroid ilâçlar, önce granülositopeni sonra da pansitopeni yapabilirler. Altın bileşik-leri de, römatooid artritte kullanıldığında, bazı allerjik reaksiyonlar yanında, % 50 oranında aplastik anemi yapabilirler. Sifiliz tedavisin-de kullanılan arsenik bileşikleri içinde aynı şey söylenebilir. Sulfarsp-henamene oldukça tehlikelidir. İlk belirtiler, kaşıntı, orta derecede ma-küler, papüler veya veziküler rash, ateş ve halsizliktir. İnorganik ar-senik zehirlenmesinde de sırası ile, granülositopeni, anemi ve daha az olarak trombositopeni görülür, bazofil granülasyon mevcuttur.

*Chloramphenicol :*

Chloramphenicol'un aplastik anemiye sebep olduğu hakkında ya-yın oldukça çoktur. American Medical Assosiation 1949-1952 yılları arasını kapsayan dönemdeki vak'aları yayınladığı gibi, 1959 da da ay-rica 83 vak'a yayınlanmıştır. Chloramphenicol'de aplastik anemi ris-kinin 60.000 de bir orında olduğu yazılmaktadır. Bu risk, ilâcın tek başına veya kombine tedavi esnasında kullanılmasında aynıdır. Chlo-ramphenicol'deki kan diskrazisi, % 70.3 oranında pansitopeni, % 3.2 oranında trombositopeni olarak tesbit edilmiştir. Chloramphenicol diskrazisinin patojenisi şöyle izah edilmektedir:

Chloramphenicol verilen hastaların % 50 sinde serum demirinde yükselme, retikülositopeni ve hemoglobin seviyesinde düşme görül-mektedir. Eritroblastların nüve ve sitoplazmalarında vakuolizasyon, ekseriya, görülür. Granülositer seride de benzer değişiklikler görül-mektedir. Toksik belirtiler ilâca başlandıktan 11-14 gün sonra meyda-na gelmektedir. Böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi, kronik hastalık-ları olan hastalarda, bu reaksiyonların ortaya çıkması daha çok muh-temeldir. Reaksiyonların bu tipi reversiblidir.

İkinci tip chloramphenicol reaksiyonu, irreversibl kemik iliği ap-lazisidir ve bir çok vak'ada ölüm sebebi olmaktadır. Bu etkinin meta-bolik bir bozukluk meydana getirme yoluyla olması, şimdilik, en ön-de gelen ihtimaldir. Herhalde, chloramphenicol'e özel bir antikor bulu-nuncaya kadar, bu tip aplastik anemilerin aydınlatılmasında önemli bir ilerleme sağlanamayacaktır.

*Benzen :*

Santesson'un, 1897 yılında yayınladığı, 4 adet fatal aplastik ane-mi vak'asından beri, benzen aplastik aneminin sebebi olarak bilinmek-tedir. Bu dört vak'a, bisiklet lâstiği sanayisinde çalışan işçilerdiler.

Benzen bir çok sanayi kolunda kullanılan bir maddedir. Sun'i ve tabii deri, lâstik, lâke, emaye, boya giderme, fotoğrafcılık, litografi, kuru temizleme vs. gibi bir çok endüstri kolu bu arada sayılabilir.

Benzen vücuda inhalasyon veya temas suretiyle girer. Miyelotoksik olarak tanınmasına rağmen, kullanma alanının genişliği bakımından benzen önemini halâ muhafaza etmektedir. Benzen'in toksit etkisi sonucu ortaya çıkan belirtiler, klâsik olarak, lökopeni, trombositopeni ve derin anemidir. Sonuç fataldir. Bu fatal şeklin dışında, benzenle çalışan işçilerde en sık görülen anormallik, anemidir. Bundan sonra, sıklık sırası ile, makrositozis, trombopeni ve lökopeni görülür. Eskiden lökopeninin ilk belirti olduğu zannedilmişse de, son araştırmalarda, bunun vak'aların küçük bir yüzdesinde tesbit edildiği görülmüştür. Benzen zehirlenmesinin diğer belirtileri, lenfositopeni, retikülositoz, eozinofili, perifer kanında olgunlaşmamış kemik iliği hücrelerinin bulunması ve hattâ lökositozdur. Kan harabiyetinin artmasına ait belirtilerde bulunabilir. Bir çalışmada, vak'aların üçte birinde, serum bilirübininde yükselme görülmüştür.

Kan tablosunda, hastalığın erken safhasında, aplastik anemi yerine, regeneratif veya hemolitik tip anemi görülebilir. Kemik iliği hipersellüler olabildiği gibi, ekstramedüller hemopoetik odaklar da bulunabilir. Tam bir miyeloid lösemi tablosu gösteren bir kaç vak'a neşredilmiştir. Ekstramedüller hematopoezin, aşikâr splenomegalinin ve kan tablosunun bulunduğu miyelofitizik anemi, biraz daha çok olarak bulunmaktadır.

Benzen'e benzeyen trinitrotoluen'de aplastik ve hemolitik anemi yapmaktadır.

Yukarıda belirttiğimiz, benzenle ilgili iş kollarında çalışan işçilerdeki aplastik anemi vak'aları, memleketimizde de, ihmal edilemeyecek sayıda ve önemdedir. 1965 yılında, M.Aksoy ve arkadaşları tarafından, kronik benzen zehirlenmesine bağlı, üç aplastik anemi vak'ası yayınlamışlardır. 1967 yılında, deri endüstrisi kolunda çalışan işçiler arasında görülen altı aplastik anemi vak'ası, Yücel Tangün, Ercan Ongün ve Şeref İnceman tarafından yayınlanmıştır. Müellifler bu vak'alarda aplastik anemi bulgularına ek olarak, artmış hemoliz bulguları da tesbit etmişlerdir. Ağır benzen zehirlenmesi vak'alarında, periferde poikilositoz, bazofil punktasyon, hatta nüveli eritrositler tesbit etmişlerdir. Aplastik anemi vak'alarında görülen rölatif lenfositoz yerine, benzen'in sebep olduğu vak'alarda, bilâkis rölatif veya mutlak lenfopeni tesbit etmişlerdir. Benzen'e bağlı aplastik anemi

vak'alarındaki en önemli özelliklerden birisi de, retikülositlerdeki hafif artmadır.

*İonize radyasyon :*

İonize radyasyon, ciddi ve ağır aplastik anemilere sebebiyet verir. Kanda ciddi değişiklikler meydana getirir ve netice fataldir.

Radyasyon, röntgen ve gamma ışınları gibi elektromanyetik dalgalarla, veya alfa ve beta partikülleri, proton ve nötronlar gibi kütleli olan maddelerle etki yaparlar. Radyum işçilerinde alfa ve beta partiküllerinin hemopoetik sisteme zarar vermeleri gibi, atom infilaklarında de, gamma ışınları ve nötronlar serbest kalarak hemopoetik dokulara ulaşır ve zarar meydana getirirler.

Dokuların duyarlılıkları değişiktir. En hassas olan hemopoetik sistem olmakla beraber, sırası ile, testis ve ovaryumun germinatif epiteli, intestinal kriptaların epiteli, derinin bazal tabakası, konnektif doku, kemik, karaciğer, pankreas, böbrek, sinir ve beyin dokusunda, azalan oranda, hassastırlar.

Radyasyona bağlı histopatolojik değişiklikler hücrelerde, interstisyel dokuda ve kan damarlarında olur. Önce görülen şişmeyi, fibroz ve hyalinizasyon takibeder. Kısa zamanda kemik iliğine ve bütün kan elemanlarına tesir ederler. Daha ilk haftalarda, retikülüm ve plazma hücrelerinde proliferatif aktivasyon meydana gelir. Bir müddet sonra granülositopenik ve eritropoetik seride diferansiyasyon başlar. Altı hafta sonra, miyeloid seri hiperplazisi ile beraber retikülüm hücrelerinde, plazma hücrelerinde ve lenfositlerde göze batır bir artma görülür.

Radyasyonun vücut hücreleri üzerine olan zararlı etkisinin mekanizması açıklıkla ortaya konulamamıştır. Serbest oksijenin hayatı bir rol oynadığı, oksijen basıncındaki azalmanın hasarda bir azalma ile beraber olduğu bulunmuştur. Enzimlerin ihtiva ettikleri sulfhidril gurupları, ionize radyasyon tesiri ile kolayca inaktif hale gelmektedir. DNA sentezi bozulmakta ve mitoz inhibe edilmektedir. Kromozom değişikliklerine sebep olabilmektedir.

Radyasyonun kan tablosuna etkisi, ana hücrelerin hassasiyetine, dokunun rejenerasyon kabiliyetine ve morfolojik elemanın perifer kanındaki hayat süresine bağlıdır. Granülositlerde, trombositlerde ve lenfositlerdeki depolanma, muhtemelen, çok az veya hiç bir rol oynamazsa da, eritrositlerdeki depolanma, şüphesiz, önemlidir.

İonize radyasyona maruz kalmış kişilerde, dev, çok loplular polimorfonükleer hücreler, atipik bazofiller, kütle halinde nükleer kromatini

olan nötrofil ve lenfositler görülmüştür. Perifer kanında binükleer lenfositlerin görülmesi hassas bir diagnostik test olarak kabul edilir ve hematolojik çalışmalarda, radyasyon tesirini tesbit etmek için kullanılır. Hayvan deneylerinde, radyasyon etkisine lenfositlerin en çok, miyeloid serinin orta derecede ve eritrositlerin en az hassas olduğu tesbit edilmiştir. Monosit ve megakaryositlerin granülositlerden daha az hassas, yağ hücreleri, retikülüm hücreleri ve serbest makrofağların ise radyasyona karşı rezistan oldukları görülmektedir. Mieloid seri eritroid seriden daha hassastır.

Terapötik dozdaki röntgen ışınlarının etkisi ile, ilk bir kaç saat içinde nötrofil adedinde bir artma ve ilk yirmidört saat sonunda lenfositlerde, bir kaç gün devam eden, belirli bir azalma görülür. Nötrofillerde ise, irradiasyondan sonraki ilk beş günde, belirli bir azalma meydana gelmez. Vak'aların yarısında irradiasyondan sonraki birinci veya ikinci günün sonunda, kırmızı hücrelerde azalma görülür.

Diğer çalışmalarda, radyasyondan sonra 6-8 hafta geçmeden aneminin görülmediği müşahede edilmektedir. Yüksek dozlardaki radyasyonlar ile, entrasellüler ve ekstrasellüler sıvının dağılımında değişikliğe sebep olmasından dolayı, anemi erken olarak meydana gelmektedir. Kapiller duvarının hasarı neticesi kanama olabilir. Sirkülasyondaki eritrositlerin zedelenmesi ve kemik iliği hücrelerinin anormallığı de gösterilmiştir.

Rütin radyasyon tedavisinin devamlı ve tehlikeli tesirleri nadiren görülmektedir. Lökopeni, nötropeni, lenfositopeni ve bunu takiben trombositlerde hafif azalma olabilir. Anemi nadirdir. Ciddî vak'alarda halsizlik, bulantı, kusma, daire ve bazan kanamalar görülmektedir.

Akut fulminan radyasyon sendromunda mukoza ülserleri, bacaklı yüksek ateş, bitkinlik, derin lökopeni ile süratli ve fatal bir gidış vardır. Hemorajik tipindeki kanamalar, trombositopeni ve vasküler frajilitenin artmasına bağlıdır. 4-7 günde başlayan peteşi ve purpuralar 16-22 günde en yüksek seviyeyi bulurlar. Kırmızı şişlikler ve saçların tam dökülmesi akut radyasyon sendromu tablosunu tamamlarlar. Fulminan seyirli vak'aların hemorajik tipinde sürvi 3-6 haftadır. Diare, dehidratasyon, infeksiyon, hemoraji ve diğer komplikasyonlarla ölüm olur. Yani, her üç kan elemanında azalma ile beraber olan bir aplastik anemi tablosu ile karşılaşılır.

Aplastik anemiye sebep olan ajanların en önemlileri ve tesirleri etraflı olarak bunlardır. Cetvelde gösterilen diğer fizik ve kimyasal

ajanlara ait vak'a neşriyatı azdır. Vak'aların % 50 sinde ise etiyo­loji tayini mümkün olmayıp, idioplastik anemi sınıfına girmektedir.

Hereditör sferositoz ve diğ­er hemolotik anemilerde ve bazan çocuklardaki değışik infeksiyonlarda veya malnütrisyon­da, kısa bir süre için, kemik iliğinden eritroblastların kaybolduğı görülür (akut eritroblastopenia), aplastik krizin devam ettiğı durumda ise anemi ortaya çıkar. Bazan büyüklerde de hafif bir infeksiyon hastalığını takiben veya antitüberkülo tedavi ile ilgili olarak eritropoezisin akut duraklaması görülebilir. Büyüklerde ve çocuklarda konjenital tip hipoplastik anemiler görülebilir. Bunlar benign timoma ile beraberse de, bir kısmında etiyo­loji tesbit edilememiştir. Bütün bu vak'alarda kırmızı serinin pür aplazisi görülür.

*Klinik semptomlar :*

Aplastik anemi her yaşta görülür. Sıklığı dört milyonda bir civarındadır. Erkeklerde kadınlardan daha çok görülür. Zencilerde beyazlara kıyasla daha azdır ve genellikle idiopatik tiptedir. Erkeklerde sık görülmesinin nedeni, erkeklerin iş sa­haları itibariyle fizik ve kimyevî ajanlarla temaslarının daha sık olmasıdır.

Hastalar başlangıçta halsizlik, solukluk, dispne ve çarpıntıdan şikâyet ederler. Kilo kaybı önemli değildir. Üçte bir vak'ada, başlangıçta anormal kanamalar görülür. Ateş, infeksiyon hali umumiyetle görülebilir.

Fizik muayenede deri ve mukozaların ileri derecede soluk olduğı görülür. Kahverengi gri deri pigmentasyonu ve testis atro­fisi sıktır. Sık transfüzyon yapılanlarda pigmentasyon daha sıktır ve hemosiderine bağılı olduğı tahmin edilmektedir. Hastaların yarısında deri, mu­koza, retina, vagina ve gastroentestinal sistemde anormal kanamalar olabilir. Her ne kadar dalak, karaciğ­er ve lenf bezi büyüklüğü yoksa da, tedavi gören hastaların 1/3 ünde, sonradan büyüme olabilir. Bu hastalar enfeksiyonlara karşı fevkalâde hassastırlar. Bu bakımdan fülminan enfeksiyonlar, septisemi ve sık olan kanamalar tehlikeli olabilir. Hepatosplenomegali ve lenfadenomegalinin geç devrede görülmesi, bir enfeksiyona bağılı olması ihtimalini düşündürmektedir. Hemosiderin birikmesi de karaciğ­er ve dalak büyümesine sebep olabilir.

*Laboratuar :*

Perifer kanda, genellikle, pansitopeni ve nötro­peni bulunur. Lenfositler normaldir. Bazan rölatif lenfositöz bulunabilir. İleri derecede anemi mevcut olup, bazan normositer, bazan da makrositerdir. Eritrosit-



ler küçük çaplı, polikromatofilik ve bazofil noktalı olabilirler. Kırmızı serinin yapımı çok azalmıştır. Retikülosit sayısı ya çok az veya hiç yoktur.

Trombopeni ve nötropeniye rağmen, dikkatli ve aseptik şekilde, kemik iliği ponksiyonu emniyetle yapılabilir. Klasik aplastik anemide, genellikle, eritrosit ve lenfositlerin hakim olduğu bir kemik iliği aspire edilir. Kemik iliğinin hipoplastik olmadığı vak'alarda bir çok anormallik görülebilir. Megaloblastik değişiklikler, eritroid ve granülositik prokürsörlerde azalma bulunur. Olgunlaşmamış granülositler (myeloblast, miyelosit) normal sayıda olabilir. Sideroblastlar bulunabilir. Sarı beyaz, yağlı, asellüler veya hiposellüler ilik.

Kanama testlerinden koagülasyon zamanı normal, kanama zamanı uzamış, Lacet müsbet, trombositopeni dolayısı ile retraksiyon zamanı uzamıştır. Serum demiri artmıştır. Bazan fetal hemoglobin artabilir.

#### *Ayırıcı teşhis :*

Bir çok kan hastalıkları ile ayırıcı teşhis yapılmalıdır. Muhtelif pansitopeni ve hipersplenizm vak'alarında kemik iliği hiperaktif olup, dalak büyüktür.

Miyelofibroziste karaciğer ve dalak büyüktür. Eritrositler değişik şekil ve büyüklüktedir. Göz yaşı damlası şeklinde (tear drop) eritrosit görülebilir. Lâkositoz mevcuttur. Trombositler azalmış, normal veya artmış olabilir. Dev trombositler görülebilir. Kemik iliği fibrotiktir. Güç aspire edilir. Dalak ve karaciğerde ekstramedüller hemopoez ve miyeloid metaplazi odakları vardır.

Alösemik lösemi ve bazan lenfosarkomla klinik olarak karışabilir. Kemik iliği tetkiki teşhiste yardımcı olur.

İdiopatik aplastik anemi için bütün toksik ajanları araştırmak ve ekarte etmek gerekir.

Saf kırmızı seri aplazisinde ise kronik enfeksiyonları, sistemik hastalıkları veya zehirleri ayırmalıdır. Timoma'lar nadirdir, asemptomatiktir, radyolojik olarak teşhis edilebilirler.

#### *Komplikasyonlar :*

Uzun müddet devam eden transfüzyonlar, vücutta löko-aglütininin ve hemosiderinin depolanmasına sebep olur. Enfeksiyonların sık olarak görülmesi, sekonder lökopeni ve kanamalar, trombositopeni ekseriyya terminal hadiselerdendirler. Bir kısım vak'ada paroksizmal noktürnal hemoglobinüri görülebilir.

*Tedavi :*

Tedaviyi bir kaç kısımda özetlemek gerekir.

1. Etiyolojik olarak zararlı tesirleri olan ilâçlarla, fiziksel ve kimyasal ajanları uzaklaştırmak.
2. Transfüzyon,
3. Enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonları önlemek,
4. Hematopoezi stimüle edici tedavi,
5. Dalağın kan elemanları üzerine zararlı tesiri olduğu zaman splenektomi.

Etiyolojik faktörü her zaman tayin edebilmek güçtür. Eğer bilinen bir antibiotik ise kullanılmamalı, arsenik gibi ağır madenlerse BAL kullanılmalı, ağız hijyenine, deri ve mukozaların temizliğine itina edilmeli, profilaktik antibiotik kullanılmamalıdır.

Transfüzyon mümkün olduğu kadar taze kandan yapılmalıdır ki, trombositler bozulmamış olsun. Kanın eskiliği bir haftayı geçmemelidir. Ortalama olarak kahiller için 2500 cc. kan veya 1500 cc. eritrositin iki ayda bir verilmesi icabeder. Transfüzyondan sonra hemoglobin seviyesini % 11-12 gr. seviyesinde tutmak yeterlidir. Ancak, hastada hemoglobin seviyesi % 7 grama düşmeden transfüzyon yapılmamalıdır. Mükerrer yapılan transfüzyonlar sonunda kanda hemosiderin birikir ve demir miktarı artar. Hemosideroziste, karaciğerdeki demir bileşimini bağlayarak suda erir hale getiren desferrioksamin-B (Ciba firmasının Desferol isimli preparatı vardır) 500 mg.lık ampüllerinden günde 1-2 ampül kullanılır. Transfüzyonun bir riskide serumhepatiti tehlikesidir.

Kemik iliğini stimüle eden ajanlar arasında sadece kortikosteroidler ve androjen hormonların değeri vardır. Folik asit, demir, karaciğer ekstreleri ve B12 vitamininin aplastik anemi tedavisinde değeri yoktur.

Cobalt tedavisi de tesirsizdir.

Kemik iliği transplantasyonu henüz deneme safhasındadır.

Steroidlerle androjenlerin kombine tedavisine, günde 20-40 mg. prednisolon ve başlangıçta haftada bir 600 mg. testosteron propionat'ın intramüsküler zerki ile başlanır, testosteron propionat zerkleri sonra üç haftada bire indirilebilir. Neticeler pek parlak değildir. Steroid tedavisinin çocuklarda daha tesirli olduğu görülmektedir. Fanconi sendromu ve pür eritrosit aplazisinde de iyi neticeler vermektedir.

Androjenlerden fluoxymesterone (Halotestin) günde 40-100 mg., oxymetholone (Anadrol) günde kilo başına 2.5 mg., testosteron enant-

hate (Delatestyl) önce haftada bir 50-60 mg. intramüsküler olarak zer-  
kedilir, sonra üç haftada bir yapılır, methandrastenolon (Dianabol)  
40-100 mg., metil testosteron günde 1-2 mg/kg. oral olarak verilir.

Bazı vak'alarda splenektomi endikasyonu vardır. Bunlar bilhas-  
sa hemolitik anemi bulgularına sahip olan eritrositlerin tahribinin fazla  
olduğu vak'alardır. Fanconi sendromunda da nadir olarak splenek-  
tomi icabedebilir.

Enfeksiyonlara karşı spesifik antibiotikler kullanılmalıdır. En  
iyisi antibiogram yapmaktadır. Derin trombositopeni ile birlikte olan  
hemorajilerde prednisolon ve benzerleri ağızdan 10-20 mg. verilir. Ba-  
zan kanama, ancak, fazla miktarda trombosit ihtiva eden taze kan  
transfüzyonları ile kontrol altına alınabilir.

#### *Prognoz :*

Ölüm sebebi ekseriya enfeksiyon veya kanamadır. Spontan re-  
misyon toksik ajanlara bağlı olupta bu tesirlerden uzak kalanlarda  
olabilir. Konjenital pür eritrosit aplazisi vak'alarında da remisyon na-  
diren görülebilir.

Hastaların % 50 sinin bir sene, % 25 ininde üç sene veya daha  
fazla yaşama şansı vardır.

#### *Vak'a:*

Hastanın adı ve soyadı. H.Ö., Yaşı ve doğum yeri: 63, Selânik,  
İşi: Emekli Hakim, Protokol numarası: 7975/318, hastahaneye giriş  
tarihi: 18.6.1972, Hastahanedен çıkış tarihi: 8.7.1972.

Şikâyeti: Renk solukluğu, baş ağrısı, halsizlik, kırıklık ve ara  
sıra yüksek ateş.

Hikâyesi : On seneden beri diabeti olan hasta, zaman zaman kan  
ve idrar tahlilleri yaptırır, rejim yapar ve oral antidiabetik kullanır-  
mış (Diabinese).

Bir seneden beri halsizlik, renk solukluğu, baş ağrısı, baş dönme-  
si ve yüksek ateş olmaya başlamış. Bu şikâyetlerinden dolayı hasta-  
hanemiz dahiliye kliniklerinden birisinde yatmış, hipokrom anemi teş-  
hisi ile tedavi edilip gerekli ilaçları verilerek çıkarılmış. Son günlerde  
şikâyetleri arttığından ve tedaviden yeter derecede faydalanamadı-  
ğını bildirdiği için kliniğimize yatırılmıştır.

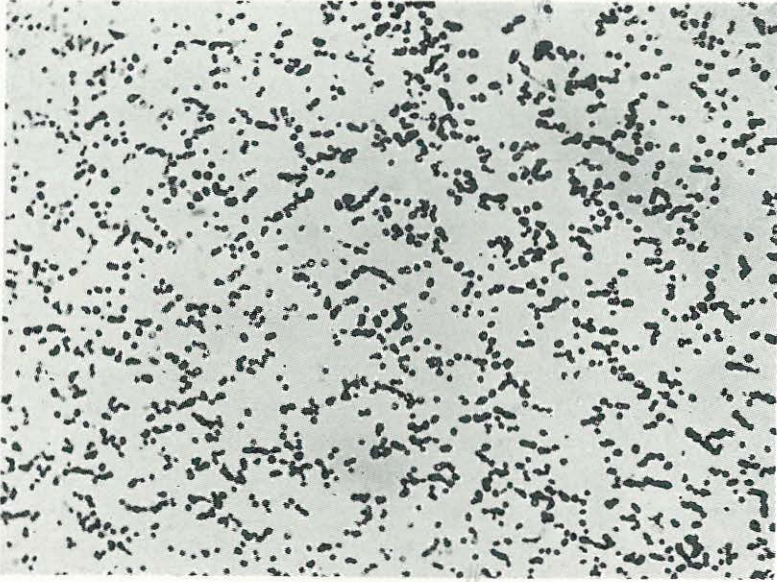
Öz geçmişi : Evli, üç çocuğu sağ ve sıhhatte, on senedir diabetik,  
bir senedir yukarıdaki şikâyetleri mevcut.

Soy geçmişi : Kayda değer bir bulgu yok.

Genel durumu : Hasta ileri derecede soluk ve bitkin görünümlü, suur açık, vücut yapısı tam, ateş 40.5 derece, dispneik, dil, kuru, el ve kollarda fasikülasyon mevcut.

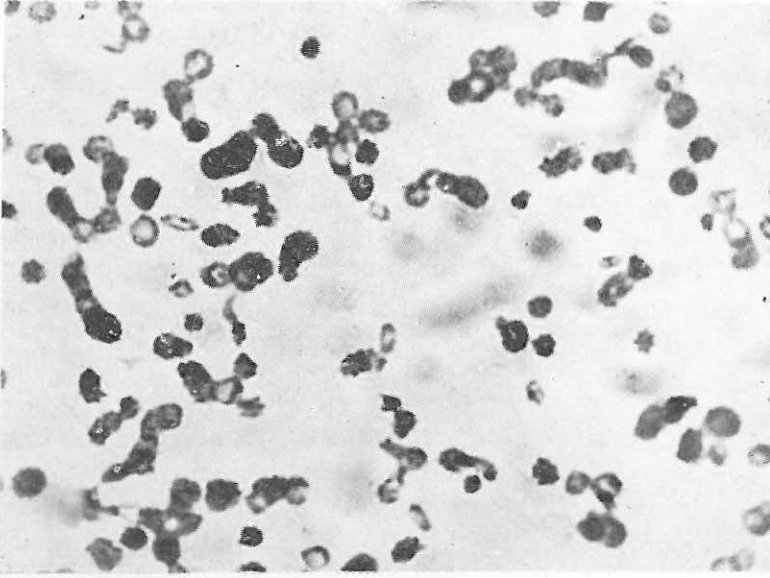
Sistem muayenelerinde : Akciğerler normal, kalb sesleri normal, taşikardik, TA: 70/40 mm.Hg., karaciğer kosta kenarında palpe ediliyor, Traube açık, dalak büyüklüğü yok, diğer sistemlerde de patolojik bir bulgu bulunamadı.

Lâboratuvar : Eritrosit: 660.000, lökosit: 1.220, Trombosit: 62.000, Retikülosit: % 02, formül lökositler yapılamadı, idrar tahlilinde: Dan-site: 1028, albümin: menfi, glukoz: menfi, ürobilinojen: müsbet, sedimentte: 4-5 lökosit, 1-2 eritrosit, 3-4 epitel görüldü. Hematokrit: % 12.



Resim: 1 — Aplastik anemi.

Kemik iliği ponksiyonu (23.6.1972) : Miyeloblast: % 3, myelosit: % 1, metamiyelosit: % 2, çomak: % 11, parçalı: % 11, lenfosit: % 20, polikromatofil eritroblast: % 13, ortokromatik eritroblast: % 2, hemohistoblast: % 35. Az sayıda blastik hücre, lenfosit ve normal miyeloid seri hücreleri. Genellikle eritroid ve miyeloid seri hücreleri azalmış, bütün preparatta tek tük megakaryosit görülüyor. Perifer kanında dikkati çeken bir özellik yok.



Resim: 2 — Aplastik anemi (Kemik iliği).

Kemik iliği ponksiyonu (6.7.1972) : Hiposellüler, bütün preparatta 1 - 2 adet polikromatofil eritroblast ve 1 - 2 çomaktan başka hücre görülmedi. Karaciğer fonksiyon testleri hafif bozuk, açlık kan şekeri % 159 mg., kanama testleri tek tük peteşi mevcudiyetine rağmen normal.

Tedavi : Hasta kliniğe kabul olunduğunda, yüksek ateşi (40.5 derece), düşük tansiyonu (70/40 mm.Hg.) ve derin anemisi dolayısı ile, gurubuna uygun 1.000 cc. kan transfüzyonu penicilline crystallisé 10.000.000 ünite tatbik edildi. Hastanın iki transfüzyondan sonra ateşi düştü, genel durumu düzeldi. Kan değerleri: eritrosit: 940.000, Hb: % 23 oldu. 29.6.1972 tarihinde, eritrosit: 1.500.000, Hb: % 28, Lökosit: 4.000, Trombosit: 62.000, Retikülosit: % 2 oldu.

Hastanın diabeti insülinle regüle edildi. Diabetes dolayısı ile prednisolon dozu düşük tutulmak zorluğu oldu. Başlangıçta oral olarak verilen Testoviron: 4x1 adet oral olarak verildi. Sonra testoviron bulunamadığından Proviron 4x1 tablet verildi ve çıkarıldıktan sonra da aynı tedaviye devam edildi.

Has hastahanedен çıktıktan sonra da takibine devam edildi. Aralık transfüzyonlarla eritrositler 2.500.000 civarında tutulmaya çalışıldı.

şıldı. Hasta bir yıl bu durumda androjen ve steroid tedavisine devam ederek yaşadı. Sonra kısa süren (2-3 gün) akut bir enfeksiyon hastalığı sonunda, hastanın vefat ettiği öğrenildi.

### Özet

Bir vak'a dolayısı ile aplastik anemi konusu gözden geçirilmiştir. Vak'anın özelliği 10 yıllık diyabetik olması ve bu süre içinde aralıklı olarak chlorpropamide kullanmış olmasıdır. Stiyolojik ajan, muhtemelen, chlorpropamid'tir.

### Summary

A case of aplastic anemia in a diabetic white male who has been taking chlorpropamide for years has been presented.

### LİTERATÜR

- 1 — Aksoy, M., Erdem, Ş., Akgün, T., Okur, Ö., Dinçkol, K. : Kronik Benzen (Benzol) Zehirlenmesine Bağlı Üç Aplastik Anemi Vak'asında Osmotik Frajilite Testleri ile Alınan Sonuçlar. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası: 31, 12, 693, 1965.
- 2 — Conn and Conn : Current Diagnosis 2, 303, Saunders Company, 1968.
- 3 — Harrison: Principles of Internal Medicine, Sixth Edition, 1634, Mc. Graw Hill Company, 1970.
- 4 — Medical Clinics of North America: Vol. 48, No: 1, Saunders Company, 1964.
- 5 — Krupp, M.A., Chatton, M.J., and associate authors : Current Diagnosis and Treatment, 259, Lange Medical Publications, 1972.
- 6 — Leavell and Thorup : Fundamentals of Clinical Hematology, 128, Saunders Company, 1960.
- 7 — Söylemezoğlu, B., : Kan Hastalıkları ve Kan Atlası, Mazlum Kitabevi, 1948.
- 8 — Wintrobe : Clinical Hematology, Sixth Edition, 782, Lea Febiger, 1967.
- 9 — Tangün, Y., Öngör, E., İnceman, Ş., : Son Aylarda Deri-İş Endüstrisi Kolunda Çalışanlarda Gördüğümüz Benzol Entoksikasyonuna Bağlı, 6 Aplastik Anemi Vak'ası, Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası, 33, 4, 239-245, 1967.