

## APLASTİK ANEMİ

### Tanım

Aplastik anemi kemik iliği yetersizliğine bağlı kırmızı kan hücreler, lökosit ve trombositlerin tümünün ya da birkaçını yapım azlığına verilen isimdir. Aplastik anemide kan yapımından sorumlu kemik iliğinin yerini yağ dokusu almaktadır.

### Sıklık

Her yıl milyonda 2 ila 10 kişide aplastik anemi ortaya çıkmaktadır.

### Etiyoloji

Bazı araştırmacılar ana hücredeki bozukluk nedeninin bağışıklık sisteminin bir kusuru olduğunu savunmaktadır. Bazı araştırmacılar ise kromozomlardaki bozuklukların yani kalıtsal özelliklerin, aplastik anemiye eğilim yarattığı görüşündedir.

Aplastik anemiler doğuştan veya sonradan olmak üzere iki tiptir. Doğuştan olan tipin bir grubunda doğumsal başka bozukluklar vardır. İkinci grupta ise yenidoğan döneminde trombositopeni ile birlikte ve doğumsal başka bozukluk taşımayan ve erkeklerde gözlenen bir form oluşturmaktadır.

Edinsel aplastik anemilerin bir grubu ilaç, toksik madde ile temas veya enfeksiyonları izleyerek gözlenirken, bir kısmında hiçbir neden belirlenememekte, bu gruba idiyopatik aplastik anemi adı verilmektedir. Nadiren paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) seyrinde de aplazi gözlenmektedir.

Radyoaktif ve iyonizan ışınlar, bazı kimyasal maddeler, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar, enfeksiyonlar ve ilaçlar, aplastik anemiye neden olabilmektedir. Benzen, kloramfenikol, ampicilin, tetrasiklin, sülfonamid, oksifen veya fenilbütazon, indometasin, ibuprofen gibi antiromatizmal ilaçlar, kinakrin, propycil, metimazol gibi antitiroid ilaçlar, insektisitler, antihistaminikler, klorpropamid, azathioprin, altın bileşikler, epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar (difenil hidantoin, karbazemepin), sakinleştirici ilaçlar (Klorpromazin, klordiazepoksid, meprobomat), ürik asit azaltıcı olarak kullanılan allopürinol ve bir antihipertansif olan alfametildopa ile östrojen kullanımı gibi maddeler aplastik anemiye sebep olabilir. Ebstein Barr virus ve Parvo virüsü enfeksiyonu, Hepatit B ve Hepatit C virüsleri ile ilişkili olarak aplastik anemi oluşabilir. Bazı hastalarda gebelik hastalığı şiddetlendirici rol oynayabilir.

### Klinik

Hastalık sinsi başlangıçlıdır. Hastanın şikayetleri zaman içinde artar. Trombositlerin kemik iliğinde yapılamaması ile ilişkili olarak ortaya çıkan kanama en erken belirtilerden bir tanesidir. Hastalarda genellikle kol ve bacaklarda 1-2 mm büyüklüğünde üzerine basmakla solmayan küçük deri içine

olan kanamalar olağandır. Ayrıca bir yere çarpmaksızın kolay çürük oluşumu gerçekleşir. Sabahları dişleri fırçalarken kanama oluşabilir. Bunun dışında hastalarda anemi ilişkili semptomlar bulunur. Bunlar genel halsizlik, kolay yorulma, merdiven yukarı çıkarken veya uzun yol yürürken dinlenme ihtiyacı, nefes darlığı ve çarpıntı şeklindedir. Hastalarda anemi derecesi ile ilişkili olarak sersemlik hali, konsantrasyon bozukluğu, kulaklarda ses, üşüme duygusu, el ve ayaklarda uyuşma, cinsel istekte azalma olabilir. Yaşlı hastalarda koroner kalp hastalığındaki gibi göğüsde sıkıştırıcı tarzda ağrı bulunabilir. Hastalarda lökosit sayısının azalmasına bağlı olarak enfeksiyonlar sık gözlenir. Diş etlerinde, deride, anal bölgede, akciğerde enfeksiyonlar oluşabilir. Enfeksiyon kendini ateş ile gösterirse de bazen genel durumu bozuk hastalarda ateş oluşmayabilir.

### **Laboratuvar bulguları**

Otomatik kan sayım cihazında kırmızı kan hücrelerinde azalma (anemi), lökosit sayısında azalma (lökopeni) ve trombosit sayısında azalma (trombositopeni) vardır. Parmak ucundan alınan kanın incelenmesin ile (periferik yayma) otomatik kan sayım cihazında elde edilen neticeler kontrol edilmelidir. Periferik kanda granüllü lökositlerin (Nötrofil) azaldığı ve garnülsüz lökositlerin (lenfosit) kısmi lenfosit arttığı gözlenir. Kanamadan sorumlu olan trombositler  $100\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altında ve genellikle  $20\ 000/\text{mm}^3$ 'ten düşüktür, kanama zamanı 10 dakikadan fazladır.

Aplastik aneminin kesin tanısı, kemik iliğine yapılan biopsi ile konur. Biyopside kemik iliğinde kan yapıcı normal ilik dokusunun ortadan kalktığı ve yerine yağ dokusunu geçtiği gözlenir.

### **FANKONİ ANEMİSİ**

İlk kez 1927'de Fanconi tarafından isviçreli üç erkek kardeşte tanımlanan bu hastalık, pansitopeniye eşlik eden fiziksel anomaliler şeklinde bildirilmiştir.

### **Klinik**

Klinik bulgular belirgin bir gelişme geriliğini ortaya koyar. Bu çocuklar genellikle düşük doğum tartılıdır ve fizik anomaliler doğumdan itibaren mevcuttur, ancak pansitopeninin gelişmesi ve belirgin halde ortaya çıkışı 5-10 yaş civarında olur. Erkek çocuklarda kızlara oranla daha sıktır, zencilerde ise nadirdir. Hastalar boyca kısa ve zayıf çocuklardır, belirgin bir mikrosefali söz konusudur, üçgen bir yüz görünümü, küçük gözler ve bazen strabismus tipiktir. Deri rengi genellikle koyudur, yer yer koyu pigmentli, yer yer pigmentsiz alanlar gözlenir. Genital hipoplazi dikkati çeker. Hafif derecede zeka geriliği mevcuttur. İskelet sistemi malformasyonları ön plandadır, başparmak, falanks, radius aplazi ve hipoplazileri, kalça çıkığı, tenar kas atrofisi ve böbrek anomalileri (çift böbrek, atnalı böbrek, çift kalıs sistemi, hidronefroz, ektopik böbrek ) sık olarak gözlenir.

## **Laboratuvar bulguları**

Kan ve kemik iliği bulguları edinsel tipten pek farklılık göstermez. Gelişme geriliği olan bu çocuklarda yapılan tetkiklerde, büyüme hormonunun bir kısım vakada azaldığı, bir kısmında ise normal olduğu gösterilmiştir. Fakat büyüme hormonu tedavisi ile tatminkar bir yanıt alınmamıştır. Bu hastaların kromozom tetkiklerinde kırılma ve kopma oranının çok yüksek olduğu gösterilmiştir. Normal kişilerde % 10'un altında olan bu oran, Fanconi anemisinde % 10 ilâ 75 arasında değişir.

Bu hastalarda uzun vadede lösemi gelişme riski yüksektir ve Fanconi aplastik anemisi prelösemik bir durum kabul edilir. Yayınlanan serilerde genellikle akut miyeloid veya indiferansiye lösemiler gelişmiştir.

## **Ayırıcı tanı**

Aplastik anemiler organomegali yapmayan ve düşük lökosit sayısı, kanama belirtileri ile gelen lösemilerle çok karışır. Kesin tanı kemik iliğinin incelenmesi ve blastik hücrelerin görülmesiyle konur.

İdyopatik trombositopenik purpura da klinik olarak aplastik anemi ile karışabilir. Ancak lökopeni ve anemi aşırı derecede olmayıp moderedir. Kemik iliğinde megakaryositler artmış olup, diğer hücre serileri normaldir.

Megaloblastik anemiler de ileri fazda pansitopeni bulgusu verebilir, ancak bu hastalıkta kemik iliği hiperselülerdir ve eritropoez hiperaktiftir. Aplastik anemide folat ve B12 vitamin düzeyleri normaldir.

## **APLASTİK ANEMİDE TEDAVİ**

Tedavi destekleyici ve spesifik olmak üzere iki yönlü yapılmalıdır.

### **1 Destekleyici tedavi:**

**a)Aneminin düzeltilmesi:** Eritrosit süspansiyonlarının verilmesi şeklindedir. Transfüzyonların sık yapılması ve alt gruplardaki uyuma bakılmaksızın kan verilmesi sonucu, hastalar eritrosit, trombosit ve lökosit antijenlerine karşı duyarlaşabilir. Bu takdirde hastada kan transfüzyon reaksiyonları oluşmaya başlar. Eritrosit transfüzyonlarının bir sakıncası da vücutta aşırı demir birikimidir.

**b)Kanamanın önlenmesi:** Trombosit süspansiyonu verilerek yapılır. Tek bir donörden yeterli miktarda elde edilen aferez trombosit veya random olarak adlandırılan kan bankası trombosit kullanılmaktadır. Trombosit sayısının azlığına ait kanamayı ortadan kaldırmak için 1-2 ünite aferez trombosit veya 6-10 ü random trombosit verilmelidir. Bir ünite aferez trombosit hastanın kanında trombositleri  $\text{mm}^3$ 'te ancak 10.000-15000/ $\text{mm}^3$  buna karşılık 1 ü random trombosit 5.000/ $\text{mm}^3$  yükselttiği gösterilmiştir.

c) **Nötropenide enfeksiyonlarla savaş:** Ağız ve derideki enfeksiyonlar açısından antiseptik solüsyonlar, hastaların toplu yerlerden ve hasta kilerden izole edilmesi uygun olur. Ateş durumunda hasta acilen hekimine başvurarak kan veya uygun yerden kültür alınmalı ve acilen geniş etkinliği olan antibiyotikler kullanılmaya başlanılmalıdır..

## **2. Asıl tedavi:**

Aplastik anemili bir hasta ile karşılaşıldığında hastaya yaklaşım özellik gösterir. Her hastada kök hücre transplantasyon olasılığı nedeni ile özellikle akraba olanlardan kan veya kan ürünleri nakline dikkat edilmelidir. Aksi takdirde insan lökosit antijenlerine hassasiyet gelişebilir. ve hastada kök hücre transplantasyonun başarı şansı azalır.

Tedavide aplastik aneminin ağır tipinde eğer hastanın doku uyumu benzer olan kök hücre verebilecek yakını var ise kök hücre nakli yapılması tercih edilir. Kendi yakınlarından doku uyumu benzer olmayan hastalarda akraba olmayanlardan kök hücre nakli yapılabilir.

Son zamanlarda özellikle ileri yaş gurubundaki hastalarda bağışıklık sistemi üzerine etkili olan antitimositer (ATG) veya antilenfositer globulin (ALG) ile beraber siklosporin ve koloni uyarıcı ilaçların birlikte kullanımı ile çok iyi sonuçlar elde edilmektedir. Siklosporin böbrek toksisitesi olan bir ilaçtır. Mutlaka kan düzeyi ölçülerek takip edilmelidir.

Doğumsal aplastik anemilerde androjen ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Androjen, testosteron veya oksimetolon şeklinde kortikosteroidler ise, prednizolon veya metilprednizolon, şeklinde uygulanmıştır. Androjenler uzun süreli kullanımda hirsutismus, akne, ses kalınlaşması, meme akıntısı, pubik kıllanmada artış, genital organlarda büyüme, kemiklerde epifizlerde erken kapanma gibi ciddi yan etkilere yol açar. Ayrıca uzun süre kullanılırsa, karaciğer selim tümörlerine ve deri tümörlerine neden olur.

## **Saf Eritroid seri aplazileri**

### **Diamond-Blackfan anemisi (Konjenital saf eritrositer aplazi)**

İlk kez 1938 de 5 olguda tanımlanan bu hastalıkta, kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinde yapım bozukluğu vardır. Beyaz kan ve trombositler ise normal olarak yapılabilmektedir. Hastalığın neden olduğu bilinmemektedir. Vakaların % 25'ine yenidoğan döneminde, % 60'ına ilk 6 ayda tanı konur. Bu çocuklarda sıklıkla başparmak anomalileri, doğumsal kalb hastalıkları, yeleli boyun, idrar yollarında anormallikler görülür. Tedavide steroidler etkili olabilir, bazı vakalar ise sürekli transfüzyon gereksinimi gösterir. Aşırı demir yüklenmesinin olduğu durumlarda desferrioksamin ile tedaviden yararlanır.

### **Edinsel saf eritrositer anemiler**

Özellikle son zamanlarda parvovirüs enfeksiyonlarının etyolojide rol oynadığı belirlenmiştir. Bazı hastalar göğüs boşluğunda timus tümörü ile birlikteliği vardır. Viral enfeksiyonları izleyen edinsel saf eritrositer seri aplazileri de mevcuttur. Genellikle 1-2 hafta süre ile kan yapımında duraklama gözlenir ve esiklikle hastalık kendiliğinden düzelir. Düzelme olmayan olgularda kortizon, kan hücre koloni uyarıcı ilaçlar ve eritropoietin yararlı olabilir.