

## HEPATİTE BAĞLI APLASTİK ANEMİ

Dr.Şamil ECİRLİ \*, Dr. H. Hüseyin TELLİ \*, Dr. Mehmet BITİRGEN \*\*,  
Dr. Mehmet POLAT \*\*\*, Dr. Andaç ARGON \*\*\*

### ÖZET

*Aplastik anemi vakalarının bir kısmı infeksiyöz hepatiti takiben bildirilmiştir. Aplazi genellikle non-A, non-B hepatiti takiben olur, fakat bazan A ve B hepatiti ile birlikte görülebilir. Aplazi şiddetli olur ve sıklıkla fatal sonuçlanır. Ölümle sonuçlanan, hepatit sonrası meydana gelmiş iki aplastik anemi vakasını takdim ettik.*

### SUMMARY

#### *Posthepatitis Aplastic Anemia*

*A number of cases of aplastic anemia have been reported following infectious hepatitis. Aplasia has usually followed non-A, non-B hepatitis but on occasion has been associated with types A and B. The aplasia becomes severe and frequently has a fatal outcome. We presented two posthepatitis aplastic anemia patients who were died.*

### GİRİŞ

Akut viral hepatitte mortaliteye ilaveten kronik karaciğer hastalığı, siroz, poliarteritis nodoza, kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, aplastik anemi ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi sekeller veya komplikasyonlar oluşabilmektedir (1, 2, 3).

İlk defa 1955 yılında Lorenz ve Quaiser tarafından viral hepatiti izleyen bir aplastik anemi vakası bildirilmiştir. Bu güne kadar da son derece ağır seyreden, çoğunlukla fatal sonlanan 200'ün üzerinde, viral hepatite bağlı aplastik anemi vakası bildirilmiştir (4, 5, 6).

Sık olarak aplastik anemiye sebep olmamasına rağmen, hepatit sonrası gelişen aplastik anemi ağır ve genellikle fatal seyretmektedir. Ölümle sonlanan iki vakayı sunduk.

### VAKA 1

F.E. 18 yaşında, bayan.

5 Mayıs 1989 tarihinde, diş etlerinde kanama, burun kanaması, vücudunda morlukların olması, adetinin uzun sürmesi, idrar renginin koyulaşması, şikayetleri ile mürcaat etti.

Bir ay önce halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, baş dönmesi, idrarının çay renginde gelmesi şikayetleri ile Konya Devlet Hastanesine başvurmuş. 15 gün yatırılarak tedavi görmüş ve hepatit olduğu söylenmiş. Taburcu olduktan 10 yıl sonra kontrole gitmiş, iyi olduğu söylenmiş. Kontrolden yaklaşık 1 hafta sonra dişetlerinde kanama olmuş, daha sonra her iki ayağında morluklar olmuş. Birkaç gün sonra burun kanaması olmuş. Normalde 6 gün süren adeti 11 gündür devam ediyormuş. İdrarı birkaç gündür koyu, kırmızımtırak geliyormuş.

Bu şikayetlerle tekrar aynı hastaneye gitmiş. 4 gün yatırılmış v esonra Fakültemiz

\* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D. Öğr. Üyesi, Y. Doç. Dr.

\*\* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D. Enfeksiyon Hastalıkları Öğr. Üye, Yrd. Doç. Dr.

\*\*\* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D. Araş. Gör.

Hastanesine sevk edilmiş.

## ÖZ VE SOY GEÇMİŞİ

Bir ay evvel sarılık geçirmiş. İlaç alışkanlığı yokmuş. Sarılıktan evvel ilaç kullanmamış. Yakın zamanda başka bir hastalık geçirmemiş.

## FİZİK MUAYENE

Ateş: 37°C, Nb: 104/dk., T.A.: 105/70 mmHg., Ağırlık: 53 kg., Boy: 1.66 cm.

Renk soluk, mukozalar soluk. Diş etlerinde kanama var. Her iki kol ve önkolda, her iki uylukta, ayak bileklerinde peteşi, purpura ve ekimozları var.

Skleralar subikterik.

Tiroid iki taraflı palpe ediliyor.

Kalp de taşikardi dışında bir özellik yok.

Karaciğer iki cm. kadar ele geliyor. Keskin kenarlı, ağrısız. Dalak palpe edilemiyor. Traube açık. Diğer sistemler normal.

## LABORATUVAR

İdrar: Dansite 1020, protein eser, şeker negatif, mikroskopide bol eritrosit vardı.

Hb. 7,6 gr/dl., KK 2.550.000 - 2.480.000 - 2.400.000/mm<sup>3</sup>, BK 3200 -1800- 2000 - 1400 - 1100/mm<sup>3</sup>. Htc %24-21-22, Trombosit 17000-25000/mm<sup>3</sup>. Periferik yaymada görülen hücrelerin çoğu olgun lenfositlerdi. Sedimentasyon yarım saatte 18, bir saatte 45 mm. Kanama zamanı 12 dk (İvy metodu). Protrombin zamanı 13 saniye. Kemik iliği ileri derecede hipoplazik. Bütün seri elemanları azalmış. Görülen hücrelerin çoğunluğu lenfosit idi.

Üre %24 mg., kreatinin %0.7 mg., şeker %83 mg., Na 125 mEq/l. K 3 mEq/l. Bilirubin %1.5 mg. Direkt bilirubin 0.47 mg. Alkalen fosfataz 150 Ü (Normali 60-306). SGOT 19 ÜK/L (N 10-35) SGPT 24 (ÜK/L (N 10-44). Total protein %6.8 gr (N 6-8), albumin %4.4 gr. (N 4-5.5). Trigliserit 101 mg/dl. (N 150 ye kadar). Total lipit %465 mg (N 400-900). Kolesterol %155 mg (N 140-260).

HBsAg (ELISA ile) negatif.

EKG normal. P.A. Akciğer grafisi normal.

Bu anemnez, klinik ve laboratuvar bulguları ile hasta hepatite bağlı aplastik anemi olarak kabul edildi.

Hastaya 30 mg/gün prednisolone, 150 mg/gün oksimetolon, 3 gr/gün amoksisilin başlandı.

3 ünite taze kan transfüzyonu yapıldı. Kanamaları devam etti.

12.5.1989 da yüzünün sağ tarafında şişme meydana geldi. Ateşi yükseldi. Diş apsesi olduğu anlaşıldı. Tedaviye sefaperazon eklendi.

Hasta tedaviden fayda görmedi. 18.5.1989 da aniden vefat etti.

## VAKA 2

H.Y. 19 yaşında, bayan.

7 Kasım 1989 da, kol, bacak ve göğsünde çürüklerin olması, diş eti kanaması, burun kanaması, adet kanamasının fazla olması, baş ağrısı, bel ağrısı şikayetleri ile müracaat etti.

15 gün önce kol, bacak ve göğsünde morarma, çürükler oluşmuş. Önce nokta şeklinde oluyor, sonra büyüyormuş. Son adeti 10 gün önce başlamış. Daha önceleri 3 gün devam eden adeti hala kesilmemiş. Aynı günlerde diş eti ve burun kanaması başlamış. Birkaç gündür baş ve bel ağrısı varmış. Baş ağrısı sebebi ile toplam 4 tablet novalgin almış.

Bu şikayetlerle hasta Konya Devlet Hastanesine başvurmuş. Hastanemize sevk edilmiş ve yatırılmış.

## ÖZ VE SOY GEÇMİŞİ

4 ay önce hepatit geçirmiş. Başka hastalık geçirmemiş. İlaç alışkanlığı yokmuş.

## FİZİK MUAYENE

Ateş 36.8°C, Nb. 82/dk. ritmik. T.A. 110/70 mmHg. Hasta soluk görünümde. Bütün vücutta yer yer peteşi, purpura ve ekimozları vardı.

Karaciğer 3-4 cm. kadar palpe ediliyor. Dalak palpe edilemiyor. Traube açık. Diğer sistem muayeneleri normal.

## LABORATUVAR BULGULARI

İdrar: Dansite 1016, protein negatif, şeker negatif. Mikroskopide bol eritrosit var.

Hb 7,5 gr/dl. KK 2.000.000/mm<sup>3</sup>, BK 1800/mm<sup>3</sup>, Trombosit 26.000 / mm<sup>3</sup>, Htc %24. Sedimentasyon yarım saatte 5, bir saatte 10 mm. formülde parçalı %60, lenfosit %40, Eritrositler hipokromik görünümde, anizositoz ve poikülositoz var. Kanama zamanı 14 dk. (İvy metodu), Lacet testi müsbet. Protrombin zamanı 12 "7". Kemik iliği ileri derecede hipoplazik. Direkt ve inderkt Coombs testleri negatif. ANA negatif, anti DNA negatif. LE hücresi negatif. HBsAg (ELISA ile) negatif.

Üre %24 mg, şeker %82 mg, Na 138 mEq/l, K 4.2 mEq/l. Total bilirubin %1.1 mg, direkt bilirubin 0.5 mg. Alkalen fosfataz 158 Ü (N 60-306). SGOT 25 ÜK/L (N 10-35), SGPT 47 ÜK/L (N 10-44). LDH 371 Ü/L (N 151-453) Total protein %6.3 gr. (N 6-8), albumin %3.8 gr (N 4-5,5), globulin %2.5 gr (N 2-3). Ürik asit %3.2 mg (N 2-6). Kreatinin %0.9 mg (N 0.9-2).

EKG ve P.A. akciğer grafisi normal.

Bu anemnez, klinik ve laboratuvar bulguları ile hastaya infeksiyöz hepatite bağlı aplastik anemi tanısı kondu.

150 mg/gün oksimetolon, 60 mg/gün prednisolone oral başlandı. Daha sonra prednizolon azaltıldı.

Hastaya 5 ünite taze kan verildi. Takibimiz sırasında şiddetli baş ağrısı meydana geldi. Nöroloji konstültasyonunda serebral kanama olmadığı bildirildi. Bir kaç gün kanamalarında azalma oldu. Baş ağrısı azaldı.

Sonra yeniden kanamaları arttı. Epistaksisi başladı. ateşi yükseldi. Sol akciğre kaidesinde ince raller alınıyordu. Akciğer grafisinde bir değişiklik yoktu. Ampisilin 3 gr/gün başlandı.

Sağ omuzunda hematoma oluştu. Hastanın durumu gittikçe kötüleşti. 25.11.1989 da

hasta sahipleri ısrarla hastalarını götürmek istediler ve hasta gönderildi.

Bir gün sonra hastanın vefat ettiğini öğrendik.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfeksiyöz hepatit, karaciğer dışında az sayıda organ komplikasyonuna sebep olur. Hastalığın seyri sırasında bir veya daha fazla kan hücresinde geçici depresyon sık olarak görülebilmektedir (1, 6).

Hepatite bağlı aplastik anemi malin seyirlidir. Hepatik fonksiyon bozukluğunun, miyolotoksik detoksifikasyonun bozulmasına yol açtığı kabul edilir. Fakat bunu destekleyen kesin bir delil yoktur. Otoimmün mekanizma sorumlu olabilir. En dikkat çekici açıklama, hepatit virusunun herhangi bir yolla kemik iliği ana hücresinin (stem cell) kendi kendini yenileme fonksiyonunu bozmasıdır. Diğer virüslerde hemodepresyona sebep olabilirler. İnfeksiyöz hepatitli hastaların lökosit kültürlerinde kromozom anormallikleri rapor edilmiştir (4, 7, 8, 9, 12).

A ve B hepatitine bağlı olarak da aplastik anemi meydana gelebilmektedir. Kindmark ve arkadaşları, hepatit B de, kemik iliği depresyonu ile HBsAg konsantrasyonu arasında paralellik olduğunu göstermişlerdir. 1955 yılından beri bildirilen 200'ün üzerinde vakanın çoğunluğunda HBsAg negatiftir (6, 9, 10, 11, 12).

Bizim 2 hastamızda da ELISA ile HBsAg negatif bulundu.

Literatürde yaklaşık üçte ikisi erkek olan 80 hastanın yaş ortalaması 18 (1-74 arasında) bulunmuştur. Bu hastaların %75'inin 20 yaşının altında olduğu gözlenmiştir (6).

Bizim hastalarımızın ikisi de yirmi yaşının altındadır.

Aplastik anemi hepatitin başlangıcından itibaren altı ay içinde ortaya çıkmaktadır. Hepatitten sonra aplastik anemi riski %0.1-0.2 olarak tahmin edilmektedir. Posthepatitik aplastik anemide fatalite oranı çok yüksektir ve %78-88 arasında değişmektedir. Pansitopeni başlangıcından sonra ortalama yaşam 10 haftadır. Hepatitin şiddeti ile aplastik anemi meydana gelmesi arasında ilişki görülmemiştir. Hepatitin başlangıcı ile aplazi meydana gelmesi arasındaki ortalama süre altı haftadır (4, 5, 12).

Bizim hastalarımızdan birisinde hepatitten bir ay sonra, diğesinde 3,5 ay sonra aplastik anemi ortaya çıkmıştır. Hastalarımızdan birisi pansitopeni başlangıcından 2 hafta, diğeri 3 hafta sonra ölmüştür. Hastalarımızda aplastik anemi tanısı konduğunda karaciğer fonksiyonları normaldi. Karaciğer biopsisi için hastaların genel durumu uygun olmadı.

Viral hepatite bağlı aplastik anemi ağır seyretmektedir. Destekleyici tedavi, kortikosteroidler ve androjenlere cevap çok azdır. HLA uygun dönerlerden yapılan kemik iliği transplantasyonundan iyi neticeler alındığı bildirilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Hoofnagle, J.: Acute Viral Hepatitis, "Principles and Practice of Infectious Disease (Eds. gerald L. Mandell, R. Gordon Douglas, John E. Bennet)" 3 rd Edition, Churchill Livingstone Comp., New York, 1990, 1001-1017.
2. Hoofnagle, J.H., Shafritz, D.A., Popper, H.: Chronic Type B Hepatitis and the "Healthy" HBsAg Carrier State, *Hepatology* 7: 758, 1987.
3. Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C., et al.: Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B virus, A Prospective Study of 22707 Men in Taiwan, *Lancet*, 2:1129, 1981.

4. Hagler, L., Pastore, R.A., Begin, J.J.: Aplastic Anemia Following Viral Hepatitis, *Medicine* 54: 139, 1975.
5. Böttiger, L.E., Westerholm, B.: Aplastic anemia, III. Aplastic Anemia and Infectious Hepatitis, *Acta Med. Scand.* 192: 323, 1972.
6. Manavoğlu, O., Tunalı, A., Nak, S.G.: Hepatite bağlı Aplastik Anemi, *Hematoloji* 1987, Türk Hematoloji Derneği XIX. Kongresi, Uycan Matbaası, s: 387-395. İstanbul, 1988.
7. Erslev, A.J.: Aplastic Anemia, *Hematology* 3 rd Ed., Mc Graw-Hill Book Company, New York, S. 157-158, 1986.
8. Firkin, F.C., Nicholls, K., Whelan, G.: Transient Myeloid and Erytroid Aplasia Associated With Infectious, Hepatitis, *Br. Med. J.* 2: 1534, 1978.
9. Kindmarsk, C.O., Sjölin, J., Nordlinder, H., et al.: Aplastic anemia in A Case of Hepatitis B With A High Titer of Hepatitis B antigen, *Acta Med. Scand.* 215: 89, 1984.
10. Rapoport, J.M., Bunn, H.F.: Aplastic Anemia, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eleventh edition, Mc Graw-Hill Book Company, 1987, 1533-1534.
11. Comitta, B.M., Nathan, D.G., Forman, E.N., et al.: Posthepatitic Severe Aplastic anemia, *Bloud*, 43: 473, 1974.
12. James, H.J.: Aplastic Anemias, *Blood: Textbook of Hematology*, Little, Brown and Company, , 128-129. Boston, 1987.