

Dursban-4 Adlı Tarım İlacına Bağlı Bir Aplastik Anemi ve Bir Akut Miyeloblastik Lösemi Olgusu *

Ahmet TUNALI**
Osman MANAVOĞLU***

ÖZET

Halsizlik, solukluk ve çabuk yorulma şikayetleri ile kliniğimize başvuran 30 yaşındaki bir erkek hastada Aplastik Anemi, 26 yaşındaki bir erkek hastada ise Akut Miyeloblastik Lösemi tanısı kondu. Çiftçi olan her iki hastanın uzun yıllardan beri meyva ve sebze ziraati ile uğraşmaları ve senede 8-10 defa tarım ilaçları ile dik-katsiz ve tedbirsiz ilaçlama yapmaları ve özellikle her iki hastada Dursban-4 adlı ilacın kaza sonucu üzerlerine dökülmesine bağlı uzun süreli deri teması anamnezi olması, bize hastalıklarının tarım ilaçlarına bağlı olabileceğini düşündürdü. Bir ziraat memleketi olan Ülkemiz ve yöremiz açısından önemi nedeniyle bu iki olguyu tak-dim etmeyi uygun bulduk.

SUMMARY

A Case of Aplastic Anemia and A Case of Acute Myeloblastic Leukemia Due to Dursban-4 Intoxication

Two patients with complaints of fatigue, shortness of breath and quick exhaustion applied to our clinic. In the first one-a 30 years old male patient-, Aplastic Anemia and in the second one - a 26 years old male patient -, Acute Myeloblastic Leukemia were established.

The patients, both of whom are farmers, have been engaged in fruit and vegetable growing for quite long years, and also involved in treating chemicals 8-10 times a year without taking enough care and precautions. In particular, the presence of long-lasting skin contact anamnesis due to accidental exposure to - so called -

* Tübitak ve Kıbrıs Türk Federe Devleti Sağlık Bakanlığının desteği ile düzenlenen "Kıbrıs Hematoloji Simpozyumları" nda tebliğ edilmiştir. (Symposium On Abnormal Hemoglobins-Thalassemia and Aplastic Anemia). 10-12 Ekim 1983, Girne.

** Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Dursban-4 has led us to come to conclusion that disorders in these patients are more likely to be caused by agricultural chemicals (insecticides).

We have found it worthwhile to present these two cases from the point of view of its importance that our country and our region are both agricultural.

Büyük bir tarım ülkesi olan memleketimizde üretimi artırmak ve kaliteli ürün elde edebilmek için tarım zararlılarına karşı her gün artan oranda çeşitli tarım ilaçları kullanılmaktadır. Bunların büyükçe bir bölümünü organik fosforlu insektisitler oluşturmaktadır. Bu ilaçlar antikolinesteraz ilaçlar olarak bilinir. Vücutta asetil kolini parçalayan kolinesteraz enzimini inhibe ederler. Deri, solunum yolu ve gastrointestinal yolla etkili olup, insanlarda akut ve kronik zehirlenmelere neden olurlar¹. Akut zehirlenmelerde daha ziyade solunum, dolaşım, sindirim ve merkezi sinir sistemi ile ilgili semptomlar, kronik zehirlenmelerde ise ön planda merkezi sinir sistemi ile ilgili semptomlar ortaya çıkmaktadır². Pentachlorophenol, Lindane ve DDT gibi klorlandırılmış hidrokarbon grubu insektisitlerin kemik iliği için toksik oldukları ve aplastik anemiye neden olabildikleri bilinmektedir³⁻⁵. Fakat organik fosforlu insektisitlerin hemopoetik sistem üzerine toksik etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur⁶.

Uzun yıllardan beri meyva ve sebze ziraati ile uğraşan ve senede 8-10 defa ilaçlama yapan ve kaza sonucu Dursban-4 adı verilen tarım ilacının üzerlerine dökülmesinden sonra birisinde aplastik anemi, diğerinde akut miyeloblastik lösemi gelişen iki çiftçi hastamızı, bir ziraat memleketi olan ülkemiz ve yöremiz açısından önemi nedeniyle takdim etmeyi uygun bulduk.

OLGU: 1

M.F.H. 30 yaşında, erkek, çiftçi. Bursa İnegöl'de oturuyor. 30.11.1981 tarihinde halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, efor dispnesi ve burun kanaması şikayetleri ile kliniğimize yatırıldı. İki yıldan beri tedricen artan halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, efor kapasitesinde azalma ve zaman zaman burun kanaması olmakta imiş. Mesleği çiftçilik olan hasta, küçük yaşlardan beri, 23 senedir babası ile birlikte meyva ve özellikle elma ziraati ile uğraşmakta imiş. Senede ortalama 12-13 defa çeşitli tarım ilaçları ile ilaçlama yapmaktalar ve en az dört defa Dursban-4 adlı organik fosforlu ilacı kullanmakta imişler. İlaçlama işi genellikle gerekli önlemler alınmadan, maskesiz ve dikkatsiz bir şekilde yapılmakta imiş. Bazen hortum patlıyor ve kelepçe boşalıyor ve ilaç üzerine dökülüyormuş. Nitekim şikayetleri başlamadan önce de böyle bir kaza sonucu bol miktarda Dursban-4 adlı ilaç üzerine dökülmüş, fakat buna rağmen çalışmaya devam etmiş.

Fizik muayenede solukluk, sol koltuk altında mikroadenomegali, bütün kalp odaklarında 1-2/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü saptandı. Hepatosplenomegali yoktu. NDS: 96, TA: 110/70 mmHg idi. Çevre kanının hematolojik muayenesinde Eritrosit: 2.600.000/mm³, Hemogloblin % 7,8, Hematokrit: % 25, Trombosit: 110.000/mm³, Lökosit: 2.400/mm³, Sedimentasyon sürati: 19 mm/saat, kanama zamanı: 14', Pıhtılaşma zamanı: 4'30'' olarak bulundu. Lökosit formülünde % 32 Nötrofil parçalı, % 1 Eozinofil ve % 67 Lenfosit saptandı. Mutlak nötrofil sayısı: 768/mm³ ve Retikülosit % 0.4 bulundu. İdrar tahlili ve kan biokimyası tetkiklerinde bir özellik yoktu. Serum demiri % 35 mikrogram, serum total demir bağlama kapasitesi: % 240 mikrogram, IgG: % 780 mg, IgA: % 106 mg, IgM: % 132 mg. Prot-

rombin aktivitesi % 88 bulundu. Üç defa denenen kemik iliği aspirasyonunda çok az miktarda hiposellüler ilik elde edildi ve tüm hücre serilerinin olgunlaşmasında durak-sama ve olgun lenfosit hakimiyeti gözlemlendi. İlyak kemikten yapılan kemik iliği bi-yopsisinde aplastik anemiye uyar kemik iliği bulguları elde edildi. Hasta da Aplastik Anemi tanısı ile Anapolon (Oxymetholone) 150 mg/günde tedavisine başlandı ve ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. 7.4.1982 günü kontrolde, SGOT: 61, SGPT: 52 Ünite, kalevi fosfataz: 4,1 Bodansky ünitesi, Total bilirubini % 0,5 mg bu-lundu. Bu nedenle oxymetholone kesildi. Prednizolone 40 mg/günde başlandı.

14.6.1982'de hasta yüksek ateş ve halsizlik şikayetleri ile acilen kliniğe yatı-rıldı. Fizik muayenede 39°C ateş, kalbde bütün odaklarda 2/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü, taşikardi (NDS: 120) ve hipotansiyon (TA: 85/60 mmHg) sap-tandı. Hematolojik incelemelerde Eritrosit: 2.020.000/mm³, Hb % 6 gr., Hematokrit % 19, Trombosit: 90.000/mm³, Lökosit: 1.800/mm³, Kanama zamanı 16' nin üzerinde, lökosit formülünde % 50 nötrofil çomak, % 46 nötrofil parçalı, % 4 len-fosit bulundu. Hasta geniş spektrumlu kombine antibiyotik-kortikosteroid tedaviye rağmen septisemi tablosu içerisinde 15.6.1982'de kaybedildi.

OLGU: 2

R.C. 26 yaşında, erkek, çiftçi, Bursa Yenişehir'de oturuyor. 8.9.1981 tarihin-de halsizlik, çabuk yorulma, vücudunda kırmızı döküntüler çıkması şikayetleriyle kliniğimize yatırıldı. 4 ay önce baş ağrısı, baş dönmesi, göz kararması, bulantı, aşırı terleme, aşırı tükrük artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve sinirlilik, halsizlik, çabuk yorulma şikayetleri olmaya başlamış. Gittiği hekimler sinir hastalığı olduğunu söy-leyerek ismini bilemediği çeşitli ilaçlar vermişler. Bunlarla şikayetleri azalmış ve ça-lışmaya devam etmiş. Bir aydan beri zaman zaman, bazen kanlı ishal olmakta imiş. 15-20 gün önce kol ve bacaklarında toplu iğne başı büyüklüğünde kırmızı döküntü-ler oluşmuş. Koltuk atlarında ve boyunda bezeler çıkmış. Halsizlik ve çabuk yorul-ma şikayetleri artmış. 10 yıldır sebze ve özellikle domates ziraati ile uğraşmakta olan hasta, senede 3-4 defa tarım ilaçları ile ilaçlama yapmakta imiş. Hastalanma-dan önce Dursban-4 ve Gusathion isimli ilaçlar kaza neticesi üzerine dökülmüş, bu-na rağmen hasta çalışmayı sürdürmüştü.

Fizik muayenede servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde mikroadenomegali ve vücutta yaygın Peteşiler saptandı. Hepatosplenomegali yoktu. NDS: 88, TA: 110/70 mmHg idi. Çevre kanının hematolojik incelemesinde Eritrosit: 3.060.000, Hb: % 9 gr., Hematokrit: % 27, Trombosit: 90.000/mm³, kanama zamanı: 30' un üzerinde. Lökosit: 10.000/mm³, lökosit formülünde % 82 miyeloblast, % 15 lenfosit % 2 eozino-fil, % 1 nötrofil çomak saptandı. Sedimentasyon sürati 80 mm/saat bulundu. Kan biokimyası ve idrar tetkiklerinde bir özellik saptanmadı. Kemik iliği incelemesinde hipersellüler olan kemik iliğinde % 66 Miyeloblast, % 12 Promiyelosit, % 4 Miyelosit, % 4 Lenfosit, % 3 Proeritroblast, % 1 Bazofil eritroblast, % 1 Polikromatofil eritro-blast ve % 6 Ortokromatofil eritroblast saptandı. Peroksidaz pozitif bulundu.

Hastaya Akut Miyeloblastik Lösemi tanısı ile dörtlü kombine kemoterapiye başlandı. Bu amaçla Alexan 100 mg/m² günde, İV. yavaş infüzyon tarzında 4 gün, Daunoblastin 50 mg/m² İV. 1. gün, Oncovin 1,4 mg/m² İV. 1. gün ve Deltacortril 40 mg/günde oral 4 gün şeklinde haftalık kürler halinde uygulandı. 9.12.1981 tari-hinde yapılan kontrolde Eritrosit: 4.100.000, Hb: % 12,8 gr., Hematokrit % 38,

Trombosit: 150.000/mm³, Lökosit: 7.000/mm³, Lökosit formülünde % 1 Nötrofil çomak, % 59 Nötrofil Parçalı, % 1 Eozinofil, % 39 lenfosit bulundu ve blasta rastlanmadı. Aynı gün kemik iliği incelemesinde % 5 Miyeloblast, % 4 Promiyelosit, % 4 Nötrofil Miyelosit, % 1 Eozinofil Miyelosit, % 6 Nötrofil Metamiyelosit, % 4 Nötrofil Çomak, % 18 Nötrofil Parçalı, % 26 Lenfosit, % 2 Plazma hücresi, % 6 Proeritroblast, % 5 Bazofil eritroblast, % 9 Polikromatofil Eritroblast, % 6 Ortokromatofil Eritroblast ve % 4 Megakaryosit saptandı.

Bu bulgularla hasta tam remisyonunda kabul edilerek, günde 1,5 tablet Purinethol ve haftada bir defa 10 tablet Methotrexate ile idame tedavisine geçildi ve hasta taburcu edildi.

2.8.1982 tarihinde 1. nüks gelişti. Yeniden dörtlü kombine kemoterapiye geçildi. Fakat remisyon elde edilemedi. Sepsis tablosu gelişti ve 26.10.1982'de hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

Benzen ve türevlerinin deney hayvanlarında ve insanda kemik iliği hücrelerinde DNA sentezini inhibe etmek ve koloni yapan kök hücrelerini hasara uğratmak suretiyle aplastik anemi ve akut lösemi yaptığı iyi bilinmektedir⁶⁻¹². DDT, Lindane ve Pentachlorophenol gibi klorlandırılmış hidrokarbon grubu insektisitlerin de hemopoetik sistem üzerine toksik etkileri gösterilmiştir^{3-5,13}.

Davignon ve ark.¹⁴, organik fosforlu insektisit kullanan 441 tarım işçisinin % 14,8'inde lökopeni saptamışlardır. Aytuğ ve ark.¹⁵ ise organik fosforlu insektisitlerle zehirlenmenin çeşitli sistemler üzerindeki etkilerini araştırırken bütün deney hayvanlarında lökositoz geliştiğini bildirmişlerdir. Organik fosforlu insektisitlerle 30 akut ve 45 kronik zehirlenme olgusunu inceleyen Özyurt ve ark.², hemopoetik sistem ile ilgili bir patoloji saptamamışlardır.

İlk defa Karaca ve ark.¹⁶, Dursban-4 adı verilen organik fosforlu insektisitlerle zehirlenmeye bağlı bir aplastik anemi vakası bildirmişlerdir. Aynı hastada 3 ay sonra akut lösemi gelişmiştir. Bizim hastalarımızda da aynı tarım ilacının kullanılmış olması ve bütün olgularda kaza sonucu dökülen ilacın uzun süre deriye teması anamnezinin bulunuşu ilginçtir.

Bu gözlemler, ülkemiz tarımında yaygın bir şekilde kullanılan organik fosforlu insektisitlerin bilinen klasik zehirlenme belirtileri yanında kemik iliği üzerine de toksik etkileri olabileceğini göstermekte ve gerçek sayının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle bu tür tarım ilaçları ile temasta olan tarım işçileri arasında geniş kapsamlı tarama çalışmalarının yapılarak bu ilaçların hemopoetik sistem üzerindeki yan etkilerinin araştırılmasının hem konunun aydınlığa kavuşturulması, hem de halk sağlığı açısından yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. ÖZTÜRK, S. ve ÖZGE, N.: Bitki koruma ilaçları. Eser Matbaası, Ankara, 1978, s. 102.

2. ÖZYURT, G., ULUS, İ.H., ERALP, Ö., SADIKOĞLU, S. ve GÜNAY, Ü.: Organik fosforlu insektisitlerle akut ve kronik olarak karşılaşan tarım işçilerinde saptanan bazı klinik ve laboratuvar bulguları. Doğa Bilim Der. Tıp 6: 3, 1982.
3. SANCHEZ-MEDAL, L., CASTANEDO, J.P. and GARCIA-ROJAS, F.: Insecticides and aplastic anemia. N. Engl. J. Med. 269: 1365, 1963.
4. LOGE, J.P.: Aplastic Anemia following exposure to benzene hexachloride (Lindane). JAMA 193: 110, 1965.
5. ROBERTS, H.J.: Aplastic anemia due to pentachlorophenol. N. Engl. J. Med. 305: 1650, 1981.
6. ERSLEV, A.J.: Aplastic anemia. In: Hematology (Eds: Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., Lichtman, M.A.) 3 rd. Edition, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983, p. 151.
7. DE GOVIN, R.L.: Benzene exposure and aplastic anemia followed by leukemia fifteen years later. JAMA 185: 748, 1963.
8. VIGLIANI, E.C.: Leukemia associated with benzene exposure. Ann. N.Y. Acad. Sci. 271: 143, 1976.
9. AKSOY, M., DİNÇOL, K., ERDEM, Ş. and DİNÇOL, G.: Acute leukemia due to chronic exposure to benzene. Am. J. Med. 52: 160, 1972.
10. AKSOY, M., DİNÇOL, K., AKGÜN, T., ERDEM, Ş. and DİNÇOL, G.: Hematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. Br. J. Ind. Med. 28: 296, 1971.
11. KISSLING, M. and SPECK, B.: Further studies on experimental benzene induced aplastic anemia. Blut 25: 97, 1972.
12. UYEKI, E.M., ASHKAR, A.E., SHOEMAN, D.W. and BISEL, T.U.: Acute toxicity of benzene inhalation to hemopoietic precursor cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 40: 49, 1977.
13. TUNALI, A.: Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları kitabında (Ed. Öbek, A.) 2. Baskı, Korkmaz Ofset, Bursa, 1987, s. 712.
14. DAVIGNON, L.F., ST-PIERRE, J., CHAREST, G., TOURANGEAU, P.J.: A study of the chronic effects of insecticides in Man. Can. Med. Assoc. 92: 579, 1965.
15. AYTUĞ, C.N., BAYSU, N., CEYLAN, S., KALAYCIOĞLU, L., TAN, H.: Organik Fosforlu ve karışık insektisit zehirlenmelerinde Ganglion Bloke eden ilaçlarla kombine tedavi denemeleri ve bu insektisitlerin böbrek üstü bezi ve karaciğer üzerine etkisine ilişkin Biyoşimik ve Hematolojik Araştırmalar. Tübitak yayınları, No. 306, Tübitak, Ankara, 1976, s. 83.
16. KARACA, M., ÖZÜTEMİZ, Ö. ve NAMOĞLU, E.: Dursban-4 (Fosforlu bileşik) zehirlenmesine bağlı olarak gelişen aplastik anemi ve akut lösemi. Kongre tebliği. XVI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 19-20 Kasım 1981, İstanbul.

Doç. Dr. Ahmet TUNALI
U.Ü. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA