

## Aplastic anemia and clopidogrel/ Nonfatal aplastic anemia associated with clopidogrel

### *Aplastik anemi ve klopidogrel/ Klopidogrel ile ilişkili ölümcül olmayan aplastik anemi*

To the Editor,

Clopidogrel, is an inhibitor of platelet activation and aggregation via irreversible binding of its metabolite to ADP receptors on platelets. Hematological side effects of clopidogrel has been known for a long time and bone marrow suppression has been reported in case reports.

The patient in your report has been defined as severe pancytopenic but the criteria used for severe aplastic anemia is the presence of two out of following three; neutrophil count less than 200 cells/microliter, platelet count less than 20.000 cells/microliter and corrected reticulocyte count of less than 1%.

Aplastic anemia is not the most common cause of pancytopenia. Differential diagnosis of pancytopenia has to be assessed carefully. The authors have excluded other diseases and performed bone marrow biopsy to diagnose aplastic anemia (1). However, the cellularity percentage and fat content, which are essential for the diagnosis, was not defined in the biopsy specimen. Besides as the biopsy was hypocellular, in order to exclude myelodysplasia FISH analysis could be helpful. The patient in your report has been defined as severe pancytopenic but the criteria used for severe aplastic anemia is the presence of two out of following three; neutrophil count less than 200 cells/microliter, platelet count less than 20.000 cells/microliter and corrected reticulocyte count of less than 1%.

The spontaneous recovery of aplastic anemia is seen extremely rare and disease mostly presents fatal if untreated. So, spontaneous resolution of the patients hematological parameters in a short period as fourteen days, suggests us to revise the diagnosis of the patient as bone marrow suppression instead of aplastic anemia.

**Sinem Civriz Bozdağ, Muhit Özcan**  
Department of Hematology, Faculty of Medicine, Ankara University,  
Ankara, Turkey

### References

1. Uz Ö, Kardeşoğlu E, Aparıcı M, Yiğiner Ö, Işılak Z, Özmen N. Nonfatal aplastic anemia associated with clopidogrel. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 291.

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Dr. Sinem Civriz Bozdağ  
Department of Hematology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey  
Phone: +90 312 595 73 49 E-mail: scivriz@hotmail.com

**Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.04.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)  
doi:10.5152/akd.2011.068

### Author's Reply

Dear Editor,

We read with great interest the comments of the authors on our recent paper entitled 'Nonfatal aplastic anemia associated with clopidogrel'. They suggest that "bone marrow depression" should be used instead of "aplastic anemia" to describe our case. Their starting point is spontaneous recovery of the case and the lack of the reporting of the fat content in bone marrow biopsy.

Our case applied to our department for cardiological check up. It is clear from the patient's history that hematological evaluations were made before the patient had applied to our department. In the patient, clopidogrel was thought to cause the hematologic findings and the drug was ceased since he was in the safe period in terms of cardiac. After the drug was stopped, the patients improved in terms of symptoms and hematological findings. To name our case, a literature search was made and it was found that the cases with similar findings were defined as aplastic anemia (1, 2). We do not think that using non-fatal course of the case as an exclusion criterion is correct. Thus, drug-induced aplastic anemia is known since 1930s. The severity of drug-induced aplastic anemia can vary. Drug-induced aplastic anemia can cause mortality in some patients, however some patients heal with a non-severe course. There are also reported cases of non-severe aplastic anemia (nonfatal) in the literature (2). There are two different pathophysiological mechanisms of drug-induced aplastic anemia: a dose-related reversible marrow aplasia and dose-independent idiosyncratic aplasia with a high mortality. These two forms of marrow suppression may be difficult to distinguish (3).

The mechanism of clopidogrel-induced hematologic side effects is not entirely known. However, the mechanisms of aplastic anemias induced by other drugs are blamed. In addition, the authors claim that it is hard to define this case as aplastic anemia since the patient recovered spontaneously. However, the case did not heal spontaneously, the case healed after cessation of the drug. Therefore, it is not possible to know what the patient's clinical course would be if clopidogrel were not stopped. We think that, in the light of literature knowledge, diagnosis of non-severe and non-fatal aplastic anemia in our case is not wrong with regard to the patient's findings and the given message. However, bone marrow depression, as suggested by the authors, can also be used. Whatever its name is; the truth in our patient is that; the patient developed pancytopenia related to clopidogrel and hematologic investigations were made including bone marrow biopsy. Finally, hypocellular bone marrow was detected in bone marrow biopsy.

In conclusion, clopidogrel, although rare, can cause hematologic side effect, which can cause pancytopenia.

**Ömer Uz, Ejder Kardeşoğlu**  
Department of Cardiology, Haydarpaşa Gülhane Military Medical  
School, İstanbul, Turkey

### References

1. Trivier JM, Caron J, Mahieu M, Cambier N, Rose C. Fatal aplastic anemia associated with clopidogrel. *Lancet* 2001; 357: 446.

2. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Seimeni U, Galani A, Giannakoulas N, Fragopanagou E, et al. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases. *Am J Hematol* 2002; 71: 24-32.
3. Malkin D, Koren G, Saunders EF. Drug-induced aplastic anemia: pathogenesis and clinical aspects. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 402-10.

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Dr. Ömer Uz  
Department of Cardiology, Haydarpaşa Gülhane Military Medical School,  
Istanbul, Turkey.  
Phone: +90 216 542 34 65 Fax: +90 216 348 78 80 E-mail: homeruz@yahoo.com  
**Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.04.2011

## Kardiyak rejeneratif tedavi: Hangi tip hücre ipi göğüsleyecek?/Otolog kök hücre tedavisi ve cerrahi miyokardiyal revaskülarizasyon-Rostock Üniversitesi tecrübesi

*Cardiac regenerative therapy: Which type of cell will breast the tape?/Autologous stem cell therapy with surgical myocardial revascularization-The Rostock University experience*

Yerebakan ve ark.larının (1) otolog kök hücre implantasyonu ile ilgili makalesini zevkle okuduk. Kemik iliği kaynaklı CD 133+ hücreleri koroner arter baypas cerrahisi operasyonu esnasında hasarlı miyokarda enjekte etmişlerdir. Oldukça küçük hasta popülasyonuna rağmen, hücrelerin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına olumlu etkisini transtorasik ekokardiyografi ile göstermişlerdir. Hastaların kardiyak manyetik rezonans (KMR) ve kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) verilerini de elde etmelerine rağmen, bu verileri sadece hücrelerin yan etkilerini değerlendirmek için kullanmışlardır. Hastalarda, kalbin sistolik fonksiyonları KMR ile değerlendirilebilmiş olsa idi, hücre enjekte edilen alanların bölgesel duvar kalınlaşması ve sistolik fonksiyonlara katkısı daha sağlıklı bir şekilde hesaplanabilirdi. CD 133+ hücreler vaskülogenezis kapasitesi olan endotelial progenitor hücreler olarak bilinmektedir. Bu nedenle hastaların KMR ve tomografi verilerinde doku perfüzyonu da değerlendirilebilir.

Kalbin rejeneratif kabiliyetinin keşfinden sonra, hem hayvan hem de insan çalışmalarında, farklı birçok hücre tipi ve sitokin hasarlanmış miyokardın tamir mekanizmalarını harekete geçirmek için kullanılmıştır. İnsan çalışmalarının büyük kısmı bu çalışmada da olduğu gibi kemik iliği kaynaklı hücreler ve iskelet kası miyoblastları kullanılarak yapılmıştır. Fakat çalışmalardan elde edilen veriler bu hücrelerin klinik pratikte kullanımını dikte ettirecek kadar olumlu sonuçlanmamıştır. Küçük hasta popülasyonları, negatif ve/veya düşük istatistiki önemde çalışma sonuçlarına neden oluyor olabilir. Hücre hazırlamak teknik ekipman ve her hasta için uzun süreli işlemler gerektirdiği için otolog kök hücre çalışmalarının hasta sayıları bu çalışmada da olduğu gibi kardiyoloji alanındaki diğer prospektif ilaç çalışmalarına oranla oldukça düşük kalmaktadır (2, 3). Diğer taraftan meta-analiz yapmanın da birçok sınırlamaları vardır. Çünkü her araştırma grubu uygulayacağı hücreleri farklı metotlar kullanarak kendileri hazırlamaktadır. Aynı yöntemler kullanılmış olsa bile laboratuvarlar arasındaki küçük uygulama farklılıkları sonuçlarda

büyük sapmalara yol açabilir. Otolog hücre kullanan bütün rejeneratif tıp uygulamalarında bu sınırlamalar vardır. Bununla beraber, mezenşimal kök hücreler (MKH) düşük immünojenik özellikleri nedeni ile allojenik hücre transplantasyonuna imkan tanır. Dolayısı ile farklı kişilerden hazırlanmış MKH'ler rafta bekleyen ilaç gibi her an hazır şekilde hastalara sunulabilirler. Bu özellik araştırmacılara standardize edilmiş hücre üretimi ve uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Hayvan çalışmaları ile allojenik MKH uygulamalarının güvenlik ve etkinliği gösterilmiştir (4). Bu olumlu sonuçlardan yola çıkılarak yapılan ilk MKH insan çalışması yakın zamanda yayınlanmıştır. Hare ve ark.ları (5) ilk allojenik MKH (Prochymal, Osiris Therapeutics, Maryland, ABD) insan çalışmasında, bu hücrelerin etkinlik ve güvenilirliğini göstermişlerdir.

Embriyonik kök hücre (EKH) ise rejeneratif tıp alanında araştırılan diğer hücre tiplerinden biridir. EKH araştırma ve uygulamalarının önündeki en önemli engel etik ve immünolojik problemlerdir. Otolog hücrelerden elde edilen indüklenebilir pluripotent kök hücrelerin embriyonik kök hücre gibi her üç germ yaprağından hücrelere dönüşebilme yeteneği vardır (6). Otolog olarak hazırlanması, etik ve immünolojik sorunlar içermemesi nedeni ile indüklenebilir pluripotent hücrelerin EKH'lerin yerini alması beklenmektedir.

Sonuç olarak, kardiyak rejeneratif tedavi yaklaşımları cevaplanmayı bekleyen bir yığın sorusu ile birçok araştırmacı tarafından yoğun bir şekilde irdelenmektedir. MKH'ler ve indüklenebilir pluripotent kök hücreler ümit sunan hücre tipleri gibi görünmektedir. Kök hücre tedavileri hakkında son karara ulaşmak için halen devam etmekte olan çalışmaların sonuçlarını beklemek gerekmektedir.

**Ömer Yiğiner, Ejder Kardeşoğlu, Ömer Uz, Namık Özmen, Bekir Sıtkı Cebeci**  
**Haydarpaşa Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye**

### Kaynaklar

1. Yerebakan C, Uğurlucan M, Kaminski A, Westphal B, Liebold A, Steinhoff G. Autologous stem cell therapy with surgical myocardial revascularization - The Rostock University experience. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 457-64.
2. Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222-32.
3. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-209.
4. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, St John M, Xie JS, Cattaneo S, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Pro Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11474-9.
5. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2277-86.
6. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-76.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ömer Yiğiner  
Haydarpaşa Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 216 542 20 00 Faks: +90 212 292 45 15 E-posta: oyiğiner@yahoo.com  
**Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 18.04.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)  
doi:10.5152/akd.2011.069