

OKSİFENBUTAZON KULLANIMI SONUCU GELİŞEN AGRANULOSİTOZİS

Dr. Lütfi GÖKMEN (x)

Dr. Özden VURAL (xx)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxx)

Dr. Metin ÖZTÜRK (x)

Dr. Nihat OKCU (x)

ÖZET ; Üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle oksifenbutazon kullanan ve agranulositosis gelişen bir vakanın bulguları sunuldu. Daha sonra vakanın klinik ve laboratuvar bulguları ile literatür verileri tartışıldı.

GİRİŞ :

Agranulositoz (agranulositik anjin) çevre kanında granulositlerin ileri derecede azalması, ya da tamamen yokluğu ile kendini gösteren, yüksek ateş, boğazda nekrozlu anjin ile seyreden ve çoğu kez sepsisle sonuçlanan bir hastalıktır(3).

Her iki cinsiyette ve her yaşta görülebilen agranulositozun etiyolojisinde, ilaç toksisitesi en fazla yer alır (Tablo 1). İlaçlar iki ayrı mekanizma ile nötrofil sayısının düşmesine yol açabilir. 1- Kemik iliği üzerinde toksik etki, 2- Çevre kanında nötrofillerin yıkımı. Bazı vakalarda her iki mekanizmanın da birlikte çalıştığı kabul edilir. Aynı ilacı kullananların ancak çok az bir kısmında agranulositozun görülmesi idiyosenkrazi ya da aşırı duyarlılık ile ilgili immunolojik bir mekanizmayı düşündürür. Moeschlin ve arkadaşları amidopirin agranulositozu gösteren kişilerin plazmasında in vivo ve in vitro olarak granulositleri aglutine eden bir faktörün varlığını kesinlikle ortaya koymuşlardır(3).

Agranulositoz vakalarının çoğunluğu, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde rapor edilmiştir. Bununla birlikte dünyanın her yerinde rastlanır. Sendrom her yerde izole vakalar şeklinde görülür. 1922-1929 yılları arasında nispeten az

(x) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

(xx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hast. Bilim Dalı Öğ. Üy. (Doç. Dr.)

(xxx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanı

vaka rapor edilmiştir. Bunu izleyen 5 yıl içinde vaka sayısı çok artmıştır. 1931 yılında Kracke kömür katranı derivelerinin piyasaya verilmesiyle bu vakaların sayısında artış olduğunu belirtti. Bundan kısa bir süre sonra aminopirini suçla-yan yayımlar gözlendi(1).

Hastalık halsizlik, çabuk yorulma, baş ağrısı gibi kısa süren prodromal belirtilerin ardından titreme ile yükselen ateşle başlar. Yüksek ateşle seyreden vakalarda deliriyum ve koma görülebilir. Deri ve mukozaların özellikle ağız ve boğaz mukozasının bakteriyel enfeksiyonları siktir. Ağız ve farinksde hiperemi, sarı, gri renkte zarlar, nekroz ve ülserleşmeler görülür. Dil kuru ve paslıdır. Lenfadenomegali mevcuttur(4).

Kan tablosunda lökopeni mevcuttur. Buna karşılık eritrosit ve trombosit sayısı normaldir.

Ayırıcı tanıda akut lösemi, aplastik anemi ve ilaca bağlı olmayan diğer nötropeniler akla getirilmelidir.

Antibiyotik devrinden önce agranulositoz % 50-90 mortalite gösteren bir hastalıktır. Etiyolojiden sorumlu ilacın kesilmesi, antibiyotik ve kortizon verilmesi ile genel hijyenik tedbirler alınması tedavinin esasını teşkil eder.

TABLO : AGRANULOSİTOZİS NEDENLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

- 1- **Antipiretik ve Analjezikler :**
Piramidon, (amidopirin) ve aminopirin ihtiva eden çeşitli preparatlar, dipiron, fenil butazon
- 2- **Antikonvülsifler :**
Metil-fenil hidantoin, trimetadiyon,
- 3- **Antitiroidler:**
Tiyourasil, metiltiyourasil, propilpropiltiyourasil, tapazoller
- 4- **Antihistaminikler :**
Piribenzamin, fenegan,
- 5- **Trankilizanlar:**
Klorpromazin, sparin, meprobat, imipiramin, amitriptilin,
- 6- **Antibakteriyel ilaçlar :**
Organik arsenik bileşikleri, kloramfenikol, salazopirin, novobiocin, tetrasiklin, İNH, PAS, v.s.
- 7- **Antikoagulanlar :**
Fenindion türevleri, dikumarol,
- 8- **Diğerleri :**
Altın tuzları, pirimakin, plazmokin, klortiyazid, pronestil, civali, diüretik-ler vd.

VAKA TAKDİMİ

Vaka S.K. 20 yaşında, kadın, Erzincandan müracaat ediyor, P.N:13/13.

Şikayetleri : Baş ağrısı, ateş, ağızda yaralar, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü.

Hikayesi: Üç hafta önce baş ağrısı ve ateş şikayetiyle doktora başvuran hastaya penisilin prokain ve oksifen butazon verilmiş, Hasta bunları kullandıktan sonra ateşinin daha da yükseldiğini, boğaz ağrısının başladığını, ağızda yaralar oluştuğunu ve durumunun giderek kötüleştiğini belirtti. Bu şikayetlerle müracaatı sonucu kliniğimize yatırıldı.

Fizik Muayene: Genel durum bozuk, suur açık, kan basıncı 80/60 mm Hg, Nabız 130/dk ritmik, ateş 39.2°C. Ağız ve boğaz mukozasında ülserasyonlar, her iki submandibular bölge ve sol sternokleidomastoid adale önünde agrılı lenfadenomegaliler mevcuttu. Dil kuru ve pashı idi. Tonsiller hiperemik ve hipertrofik idi.

Laboratuvar Bulguları : İdrar tahlili normal, hemoglobin % 13.1 gr., lökosit sayısı 1500/mm³, periferik yaymada % 97 lenfosit ve % 3 monosit mevcuttu. Tromobositler küme yapıyordu. Sedimentasyon hızı 1. saate 80 mm, 11. saate 90 mm bulundu. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üredi. İdrar kültüründe E.coli üredi. Serolojik testler ve diğer kültürler negatif idi.

Bütün bu bulgular değerlendirilerek hastaya agranulositozis tanısı koyuldu. Etiyolojik ajan hastanın kullandığı oksifen butazondu. Hasta izole edildi. Damar yolu açık tutuldu. Antibiyogram sonucuna göre iki antibiyotik başlandı. Ayrıca kortizon verildi. Oral antiseptik gargaralarla ağız temizliği yapıldı. Yakın takip sürdürüldü. Yatışının 8. günü periferik yaymada % 45 parçalı, 12. günü % 13 parçalı görüldü. Yatışının 18. günü periferik yaymada parçalı sayısı % 46'ya yükseldi, hastanın tüm şikayetleri kayboldu. Oksifenbutasonlu preparatlar yasaklandı ve gerekli tavsiyeler yapılarak hasta şifa ile taburcu edildi.

T A R T İ Ş M A :

Agranulositoz vakalarının çoğunluğu Avrupa ve ABD'de rapor edilmişse de dünyanın her yerinde rastlanır. Hastalığa yakalananlar genellikle ekonomik durumları iyi kadınlar, hemşireler ve diğer tıp mensuplarıdır ki; bunlar ilaçları kolayca alabilirler. Agranulositoz nedeni olarak ilk defa kömür katranı derivelere, daha sonra aminopirin suçlandı (2).

Agranulositoz vakalarının çoğunluğunu yetişkinlerin teşkil ettiğini, özellikle orta yaşlarda daha sık görüldüğünü, diğer nedenlere kıyasla 40 yaşından sonra en sık boğaz ağrısı sebebi olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (5). Hastalığa 25 yaşın altında daha az rastlanılmış ve kadın erkek oranının 2-3/1 olduğu belirtilmiştir (7). Vakamız 20 yaşında bir kadın olup, cinsiyet yönünden literatür verileriyle uygunluk göstermektedir.

Aminopirin kullanmaya devam eden hastada agranulositoz insidansının % 100 olduğu, aminopirin alan 8 vakalık bir grupta 2 ölüm olduğu rapor edilmiştir (1). 1934 yılına kadar Danimarka da agranulositozun yüksek insidansı, aminopirinin yüksek oranda satışı ile uygunluk göstermektedir. Aynı ülkede 1934 yılından sonra insidans giderek azalmıştır. Bu aminopirinin zedeleyici etkisinin belirtilmesinden sonra azalmış aminopirin satışına bağlanmıştır.

1930 yılında sonra yeni ilaçlar piyasaya takdim edildikçe yeni vakalar çıkmaya başladı. Son yıllarda kullanılan analjezik ilaçların tümünün agranulositoza neden olabileceği ileri sürülmüş ve rapor edilen vakaları % 75 'inden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Fenil butazon kimyasal olarak aminopirine benzer, yavaş olarak agranulositoz oluşturabileceği gibi, hızlı bir şekilde de oluşturabilir. Aminopirine hassas şahıslara da fenil butazon uygulanmasıyla agranulositoz meydana getirilememiştir. Fenilbutazon dozu ile hastalık arasında da bir ilişki gösterilememiştir (6). Bazı yayınlarda fenilbutazon kullanımı sonucu gelişen agranulositoz insidansının % 0.6 olduğu belirtilmektedir (4). Oksifenbutazonun terapötik tesiri % 40 daha fazladır ve yan etkilere nispeten daha azdır. Vakamızda oksifenbutazona bağlı agranulositoz gelişmiştir.

Agranulositoz vakalarında lökosit sayısı $2.000/mm^3$ 'ün altındadır. Sıklıkla $1.000/mm^3$ 'ün altına düşer. Periferik yaymada parçalar % 1-2 olabilir ve hatta hiç görülmeyebilir (1). Vakamızın lökosit sayısı $600/mm^3$ kadar düştü periferik yaymada parçalar görüleliyordu.

Tipik vakalarda anemi, trombositopeni bulunmaz. Kanama ve pıhtılaşma zamanı normaldir. Eritrosit morfolojisi normal, sedimentasyon hızlanmıştır. Vakamız da da anemi, trombositopeni durumu mevcut değildi. Kanama testleri normal sınırlarda idi. Sedimentasyon hızı artmıştı.

Klasik vakalarda kemik iliğinde normal eritropoetik doku ve normal sayıda megakaryosit görülür. Polimorfnüveli hücreler, metamiyelosit ve miyelosit kaybı vardır (1). Vakamızın kemik iliği yayması literatürlerle uygunluk göstermekteydi.

Agranulositoz vakalarının idrarlarında albüminüri olabilir veya idrar tamamen normaldir. Kan kültürü sıklıkla pozitifdir. İdrar ve boğaz kültürlerinde değişik derecede mikroorganizma elde edilir. (8). Vakamızda albüminüri mevcut değildi. İdrar ve boğaz kültürleri pozitif, kan kültürü negatifti.

Antibiyotik ve sulfonamidlerden önce agranulositoz vakalarının prognozu oldukça kötü idi. Plums'un serisinde 88 hastada ölüm oranı % 84 olarak bildirilmiştir. Prognozun kötü olduğunu gösteren belirtiler; konfüzyon kırıklık, sarılık, deri nekrozu, granulosit yokluğu ile birlikte lökosit sayısının $1.000/mm^3$ 'ün altında olması, pnömoni ve ilerlemiş yaşdır. (9). Vakamızda bunlardan sadece lökosit sayısının bir kez $1.000/mm^3$ 'ün altında olması ve yaymada parçaların görülmeyişi durumu mevcuttu.

Tedavide en önemli husus; suçlanan ajanı tesbit etmek ve kullanılmasına engel olmaktır. Diğer önemli bir hususta periferik yaymada lökositler görülünceye kadar hastayı sepsisten korumaktır. Bütün kültürler alınıp, uygun antibiyotikler kullanılmalıdır. Hastanın genel bakımı ve ağız hijyeni önemlidir. Kortikosteroidler verilebilir (4). Vakamızda suçlanan etiyolojik ajan oksifen butazon idi ve hastamızın bu ilacı alması yasaklandı. Hasta izole edildi. Kültürleri alındı ve antibiyograma göre uygun antibiyotikler verildi. Ayrıca vitamin, antiasitle kortizon verildi. Özellikle ağız, boğaz bakımı titizlikle yapıldı. Hasta sepsise girmeden lökosit sayısı normale kadar çıktı.

S U M M A R Y

Agranulocytosis is result of administration oksyphenbutazone Sign of patient with agranuslocytosis that is result of used oksyphenbultansone are presented here. Latter clinic and laboratory signs of her accompanied literatür data discussed.

K A Y N A K L A R :

- 1- Maxwell, M. Wintrobe., et al: Clinical Hematology. Lea Febiger Philadelphia. Seventh Ed. 1975, 1011-1016.
- 2- Vincent, P.C.: In vitro study of drug induced agranulocytopenia . N. Egl. J. Med. 1980 May. 15: 302 (20), 1151.
- 3- Nelson, M.D., et al.: Agranulocytosis in children. Pediatric disase. 1976.,
- 4- Shabry, F., et al.: Granulocytipenia in children after phenothiazine therapy. Am. J. Phschiatry f1980 Mar 137 (3) : 374-5.
- 5- Blachke, M.D., et al.: Acquired agranulocytosis with granolocyte specific cytotoxic auto antibody Am. J. Med. 66 (5): 825-6, May 1979.
- 6- Love, L.J. et al. : Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram negative bacteremia. Am. J. Med. 1980 May, 68 (5) : 643-8.
- 7- Selwn, S. et al. : Granulocytopenia and septicemia. Br. J. Med. 1980 Nov. 15: 281 (6251): 1353.
- 8- Köhler, G.D.: Antiarytmic agents and ağranulocytosis. Lancet 1980 Jun. 28: 1 (8183): 1415-6.
- 9- Young, G.A., et al: Drug induced agnanulocytosis. Clin Haematol. 1980 oct. (3) : 483-504.