

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI SONUCU GELİŞEN AMEGAKARYOSİTER TROMBOSİTOPENİ

Dr. Özden VuRAL (x)

Dr. Lütfi GÖKMEN (xx)

Dr. Hüseyin ÖZDEMİR (xx)

Dr. Hüseyin ŞENOCAK (xx)

Dr. İsmet DİNDAR (xx)

ÖZET:

Oral kontraseptif kullanımı sonucu gelişen amegakaryositer trombositopenili bir hastanın bulguları sunuldu. Daha sonra hastanın klinik ve laboratuvar bulguları, literetür verileriyle tartışıldı.

GİRİŞ:

İlaçlara bağlı olarak gelişen trombositopeni, başlıca iki mekanizma ile meydana gelir. Birincisi immünolojik mekanizma ile trombositlerin yıkımının artması (Periferik veya megakaryositik trombositopeni formu), diğer mekanizma ise, toksik etki ile kemik iliğinde trombositlerin yapımının azalmasıdır (Merkezi ya da amegakaryositik form) (4). Kemik iliğinde azalmış megakaryositlerle birlikte olan trombositopeni pür bir hematolojik sendrom olarak nadirdir (1).

Trombositopenili her hastada, etiyolojik olarak bir ilaç akla getirilmelidir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilaç, trombositopeni meydana getirebilir. Selektif trombositopeni, kemik iliğindeki megakaryositler üzerine, spesifik etki sonucu oluşabileceği gibi, periferik kanda hipersensibiliteye bağlı olarak da oluşabilir (5).

Periferik kanda hipersensibiliteye bağlı olarak oluşan trombositopeninin etiolojisinde rol oynayan ilacın hapten gibi davrandığı kabul edilmektedir, primer antijen formu plazma proteinlerine bağlıdır. Primer antijen tarafından antikörlerin uyarılması ilaca bağlı olarak gelişir ve oluşan antijen-antikör kompleksi, trom-

(x) Ata. Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Bilim Dalı Öğ. Üy. (Doç. Dr.)

(x) Araştırma Görevlileri

bosit membranına olan yüksek afinitesinden dolayı, trombositopeniyi meydana getirir. Hipersensibilite reaksiyonuna bağlı olarak trombositopeniyi oluşturan ilaçların başında kinidin, kinin ve sulfonamidler gelir: (2).

İlaç alınmasına bağlı olarak gelişen trombositopeninin klinik bulgusu kanamadır. Hipersensibilite reaksiyonunun oluşturduğu kanama, her ne kadar ilaç alımını takip eden haftalar veya aylar içinde olabilirse de, genellikle ilaç alımını takip eden saatlar veya günler içinde olur. Kanama sıklıkla şiddetlidir ve kemik iliğindeki toksik supresyonun şiddetine göre sistemik belirtiler meydana gelir (5).

Trombositopeni meydana getiren ilaçlar ve etki mekanizmaları tabloda özetlenmiştir (9).

TROMBOSİTOPENİ OLUŞTURAN İLAÇLAR

1- Trombosit Üretimini Baskılanması

a- Miyelosupressif ilaçlar

Hafif: Vinka alkaloidleri

Orta: Siklofosamid, Busulfan, Methotreksat, 6- merkaptopürin

Şiddetli: Sitozin arabinosid, Daunorobisin

b- Thiazid diüretikler

c- Etanol

d- Östrojenler

2- İmmünolojik Trombosit Yıkımı

a- Klinik şüphesi olan, fakat hayvan deneyleri ile gösterilmiş bulunanlar

— Antibiyotikler (Sulfatiazin, Novobiosin)

— Çinkona alkaloidleri (Kinidin, Kinin)

— Sedatifler

— Sifiliz tedavisinde kullanılmış arsenikal ilaçlar

— Dijitoksin

— Metil dopa

— Sitibofen

I- Klinik Şüphesi Olanlar

Aspirin

Klorpropamit

Klorokin

Klörtiazid ve hidroklortiazid

Altın

İnseksitisitler

Sulfonamidler

Periferik kanda trombositler azaldığı zaman, kemik iliğinde megakaryositler artmış görülebilir. Kemik iliği depresyonu geliştiği zaman, megakaryositlerin

veya diğer ilik elemanlarının sayısı azalmıştır. Hipersensitif ilacın etkisi invitro olarak gösterilebilir. İlaç hasta kanına eklendiği zaman pıhtı retraksiyonu inhibe olabilir (1). Bu duyarlı bir test değildir. İlaç hipersensibilitesi için kompleman fik-sasyon testi duyarlı bir testtir. Etkili ilacın kesilmesiyle, genellikle hipersensitif hastalarda trombositopeni geri döner (3).

Trombositopenili hastalarda, adrenokortikosteroidler kanamanın kontrolu için verilebilir, fakat kanamalarda trombosit transfüzyonu endikedir, splenektomi tavsiye edilmemektedir. Hastalar hipersensitif ilacı gösteren kartı yanlarında ta-sımalıdır (7).

Kemik iliğinde megakaryositlerde azalma ile birlikte görülen trombositopeni, malign hastalıkların kemoterapi ve radyoterapisinden sonra, ayrıca aplastik anemi ve akut lösemi gibi bozukluklarla birlikte erişkinlerde görülmüştür (2).

Bu yazımızda gebelikten korunmak için östrojen içeren preparatı kullanan bir vakanın bulguları sunulurken, çeşitli literatür verileriyle vakamızın klinik ve labo-ratuvar bulguları tartışıldı.

VAK'ANIN TAKDİMİ:

P.K. 24 yaşında kadın, Erzurum Karayazı'dan müracaat ediyor. P. N. 2124.

Şikâyetleri: Burun kanaması, vücudunda yaygın döküntüler, vaginal kanama, ateş, baş ağrısı.

Hikâyesi: Dokuz aydan beri gebelikten korunmak için ilaç kullandığını belir-ten hasta, sekiz ay kadar önce vücudunun çeşitli yerlerinde kırmızı renkte, nokta şeklinde döküntüler oluştuğunu, zaman zaman burnundan kan geldiğini, adet ka-namalarının çok kanamalı geçtiğini, bu arada adet kanamaları dışında da vaginal kanamalarının olduğunu ifade etti. Üç ay kadar önce hastanemizde İTP tanısı ile yatarak tedavi gördüğünü belirten hasta, mevcut şikâyetlerinin geçmediğini, 15 gün önce başlayan adet kanamasının fazla kanamalı bir şekilde halen devam ettiğini bildirerek servisimize müracaatı sonucu tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı

Fizik Muayene: Genel durum iyi, vital bulguları normal hudutlarda, konjonk-tivaları soluk, bütün vücutta yaygın purpura ve peteşi tarzında deri döküntüleri mevcut olup, sağ ayak içi yüzünde yer yer ekimotik alanlar, dış etinde yer yer ka-nama odakları gözleniyor.

Laboratuvar Bulguları: İdrar tahlili normal, Hemoglobün % 8 gr. Lökosit sayısı 7.000, periferik kan yaymasında trombosit gözlenemedi, eritrosit morfolo-jisinde hipokromi ve anizostoz mevcuttu, kemik iliği yaymasında megakaryosit ve trombositlere rastlanamadı, kanama zamanı 15 dakikadan uzun olarak bulundu, diğer laboratuvar tetkiklerinde patoloji yoktu.

Bütün bu bulgular değerlendirilerek hastaya oral kontraseptife bağlı amegakaryositer trombositopeni tanısı koyuldu ve oral kortikosteroid, C vitamini, oral demir preparatı, anti asit başlandı. Bir süre sonra hastanın purpura ve peteşileri azaldı, mukoza kanamaları kesildi, hastaya östrojen preparatı almaması tavsiye edilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA :

İlaç kullanımına bağlı olarak gelişen trombositopeninin patogenezinde iki mekanizma söz konusudur. Biri, periferik veya megakaryositik form denilen trombosit yıkımının artması, diğeri sentral veya amegakaryositik form denilen toksik etki ile trombosit üretiminin azalmasıdır (10). Hastamızda ikinci form, yani amegakaryositik form trombositeni durumu söz konusudur. Hastamızda kemik iliğine toksik etki ile trombositopeni oluşturan faktör östrojendir. Yukarıda da belirtildiği gibi östrojenler kemik iliğine toksik etki göstererek trombosit üretimini baskılamak suretiyle trombositopeni oluşturmaktadır (8).

Gerek periferik etki ile trombosit yıkımının artması, gerekse merkezi etki ile trombosit yapımının azalması sonucunda meydana gelmiş trombositopeni olsun, ayırıcı tanıda idiopatik trombositopenik purpura, aplastik anemi (herediter ve akkız), lösemi, sistemik lupus eritematozis akla getirilmelidir (4). Hastamızın hikâyesinde de görüldüğü gibi, daha önce mevcut olan aynı klinik tablo İTP olarak kabul edilip tedavi edilmiştir. Amegakaryositer trombositopenili vakaların bir çoğunda ilk intibanın İTP olduğunu, kemik iliği bulgularının yanlış değerlendirilebileceğini Cooper ve arkadaşları (8) bildirmişlerdir. Hastamızda da ilk düşünce İTP olmuş, daha sonra kemik iliğinde megakaryosit olmadığı ve bu durumda oral kontraseptif kullanımından sonra meydana geldiği belirlenmiş ve oral kontraseptif kullanımı sonucu gelişen amegakaryositer trombositopeni tanısı konmuştur.

Son yıllarda Harker ve Finch, vücut megakaryosit kitlelerinin ölçümü için bir metod tarif etmişlerdir. Bu metod ile laboratuvar çalışmalarını gerektirmediğinden yaygın kullanma alanı bulamamıştır.

Ayırıcı tanıda prelösemi, aplastik anemi, sistemik lupusun da düşünülmesi gerekir. Koçfler ve Golde (4) prelösemili hastaların iliklerinde yüzük şeklinde sideroblastların ve hemoglobin seviyesindeki artışın çok sık olduğunu vurgulamışlardır. Hastamızda hemoglobin F seviyesi normal bulunmuş olup, kemik iliğinde de sideroblastlara rastlanamamıştır. Hastamızda aplastik anemi de düşünmedik, zira hastamızın kemik iliği normosellülerdi. Periferik kan yaymasında eritroid ve miyeloid seri elemanları normal sayıda ve yapıda idi. Ayırıcı tanıda sözü edilen sistemik lupus'da trombositopeni olduğu zaman, hızlanmış bir trombosit harabiyeti hemen daima mevcuttur (6). Vakamızda trombositopeni dışında sistemik lupusu düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgu tesbit edilemedi.

İyonize radyasyon, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, sitotoksik ilaçlar, kemik iliğini suprese etmek suretiyle trombositopeni meydana getirirler. Bu ajanlar immünoşupressif ve kanser tedavisinde kullanıldıkları zaman trombositopeni oluşturur. İlaçların büyük bir kısmı idiyosenkrazi sonucu trombositopeni oluşturur. Yukarıda anlatılan iki mekanizma ile etki eden ilaç grubu megakaryositler gibi, diğer kemik iliği elemanlarını da harab eder ve genel tablo yaygın bir kemik iliği hipoplazisi ve pansitopenidir. (10) Sadece trombositlerin etkilendiği vakalarda vardır, ancak nadirdir (4,10). Vakamızda ilacın toksik etkisine bağlı olarak, kemik iliğinde sadece megakaryositler etkilennmiş, diğer seri elemanlarında büyük bir etkilenme görülmemiştir.

Deneyisel çalışmalarda, östrojenik hormonların trombositlerin retikülo endotelial sistemde sekestrasyonunu kolaylaştırarak, ayrıca trombopoezi bozarak trombositlere etki ettiği gösterilmiştir. Diethylstilbestrol kullanan birkaç vakada amegakaryositik trombositopeni tarif edilmiştir (7,8). Bizim vakamızda da diethylstilbestrol kullanımı sonucu gelişen amegakaryositer trombositopeni durumu mevcuttur. Cooper ve arkadaşları ilaçlara bağlı olarak gelişen trombositopenili vakalara deneysel olarak aynı ilacın yeniden verilmesiyle klinik tablonun yeniden oluştuğunu gözlemişlerdir (8). Biz vakamıza östrojen alımını tamamen yasakladık, bu nedenle böyle bir durumu saptayamadık.

S U M M A R Y

AMEGACARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA IS RESULT OF USED ORAL CONTRACETIVE

Sign of patients with amegacaryocytic thrombocytopenia that is result of used oral contraceptive are presented here. Latter cilinic and laboratory signs of her accompanied literetür data discussed.

K A Y N A K L A R :

- 1- Subramanian, M.D.: Thrombocytopenia with decreased megakaryocytes, Ann. Int. Med. 711.
- 2- Philip, E. Cryer, M.D. John, M. Kissue, M.D.: Thrombocytoenia in a young woman. Am. jour. Med. Volume 69-595, April 1980.
- 3- Frank, M. Gardner, M.D.: Aminocaproic acid, use in control of hemorrhage in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia. Jama, janh. 1980, volume 243, no: 1.
- 4- David B., Stoll, M.D., Stuart Blum, M.D., Dominic Pasquale, M.D., and Scott Murphy, M.D.: Thrombocytopenia with decreased amegakaryocytes. Anal Int. Med. 1981: 94, 170-175.

5. M.M. Wintrobe, et al.: **Clinical Hematology**: Lesa Febiger, Philadelphia 1974, 1095-1096.
6. Nicol T, Bilbey, D.L.j.: The effect of various steroids on the phagocytic of the reticuloendotelial system. Meller. New York Ronald 1960, p: 301.
7. Tyslewitz, R., Dingumans, E.: Effects of large doses estrogens on the blood picture of dogs. **Endocrinology**, 29: 817, 1947.
8. Cooper, B. A., Bigelow, F.S.: Thrombocytopenia associated with the administration of dietilstilbestrol in man. **An Int. Med.** 52: 907, 1960.
9. Harkiet, S., Gilbert, M.D.: The spectrum of myeloproliferative disorders **The Med. Clin. North Am.** March 1973, Volume 57, No. 2.
10. J. Pont, M.D., B. Momdedeu, M. D., F. Martinez Crozlo, M.D.: Amegakaryocytic Thromb cytopenia and an analgesic. **Ann Int. Med.** 783.