

FENİTOİN TEDAVİSİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ

(Phenytoin Associated Thrombocytopenia)

Fatih Yılmaz*, Mesut Ayer**, Esra Ataoğlu**, Süleyman Ahbab***, Gülnar Gülaçtı*, Faik Çetin**,
Levent Ü. Temiz**, Mustafa Yenigün****

Özet

İlaç tedavisine bağlı hematolojik yan etkiler sık olarak görülmemektedir. Ancak ortaya çıkabilecek potansiyel riskler nedeniyle kan hücre sayılarındaki değişiklikler önem taşımaktadır. Spesifik olarak trombositopeni de kanama riskinin artmasına neden olmaktadır. Genellikle epilepside kullanılan fenitoin tedavisine bağlı trombositopeni nadir ancak hayatı tehdit edebilecek bir yan etkidir. Bu tedaviyi almakta olan hastalarda kan sayımının takibi önemlidir. Trombositopeni, ilacın kemik iliği supresyonu ve/veya trombositlere karşı antikor oluşumu ile gelişmektedir. Tedavide öncelikle fenitoin tedavisi kesilir. Antikor aracılıklı immun olaylarda tedavi olarak immunsupresif tedavi (steroid, IVIG vb.) tedavisi faydalıdır.

Anahtar kelimeler: Fenitoin, ilaca bağlı trombositopeni, immun trombositopeni.

Summary

Hematologic side effects due to medical treatment are not frequently seen. But the changes in the blood count is important for the potential risks that may appear. Especially thrombocytopenia increases the bleeding risk. Thrombocytopenia caused by phenytoin treatment which is generally used in epilepsy is a rare but life threatening side effect. Therefore the blood count followup is important in patients under this treatment. Thrombocytopenia develops owing to bone marrow suppression and/or antibody formation against thrombocytes. For treatment administration of phenytoin is stopped first. Immunosuppressive treatment (steroids, IVIG, etc) is beneficial in antibody mediated immune reactions.

Key words: Phenytoin, drug induced thrombocytopenia, immune thrombocytopenia

* As. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

** Uzm. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

*** Uzm. Dr., Sakarya Devlet Hastanesi, Sakarya

**** Doç. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

OLGU

15 yaşında genç bayan hasta. Son 1,5-2 aydır sabahları olan baş ağrısı, baş dönmesi şikayetlerinin olması nedeni ile nöroşirurji polikliniğinde görülmüş. Tetkik için kraniyal manyetik rezonans (MR) çekilmiş. MR incelemesinde intraventriküler yer kaplayan kitle saptanmış ve ileri tanı/tedavinin belirlenmesi için operasyon planlanarak nöroşirurji kliniğine yatırılmış. Yatış sırasında yapılan kan sayımı sonuçları normal saptandı. (Lökosit: 5300/mm³ Hgb: 14,0 gr/dl, Htc: 41,6%, Plt: 353000/mm³). Rutin biyokimyasal parametrelerinde patoloji saptanmadı. Özgeçmişinde ve soy geçişinde önemli özellik yok. Fizik muayene bulguları doğal, organomegali saptanmadı. Hastaya nöroşirurji servisinde, profilaksi amacıyla, fenitoin (Epdantoin tb 3x1) tedavisi başlanmış ve 2 hafta süreyle devam edilmiş. Hastanın, tedavi altında, operasyon öncesinde alınan kontrol kan sayımında trombosit sayısı 9000/mm³ (diğer sayımlar normal) olması nedeni ile konsülte edilmiş ve tetkik ve tedavi amacıyla iç hastalıkları servisine alınmıştır. Hastanın muayenesinde son günlerde, ara ara burun kanaması olduğu öğrenildi. Yapılan periferik yaymada trombosit sayısı 10.000/mm³ olarak değerlendirildi. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi. Lökosit ve eritrosit morfolojisi doğaldı, fragmantasyon görünümü yoktu. Anti-trombosit antikor negatifti. HBV, HCV test sonuçları negatifti. Fizik muayene bulguları normal seyretti. Periferik dolaşım bozukluğu, varis, ödem gibi bulgular yoktu. Batın USG normal saptandı. Elde edilen bulgular sonucu hastada trombositopeni yapabilecek hematolojik ve immün nedenler dışlandı. Hipersplenizm bulguları görülmedi. Bu bulgular sonucu ilaca bağlı trombositopeni düşünüldü ve fenitoin dozu azaltılarak kesildi. Fenitoin kesildikten sonra trombosit değerleri artmaya başladı. 3. gün sonunda trombosit sayısı 63.000/mm³, birinci hafta sonunda 300.000/mm³ oldu. Herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve hasta operasyon için tekrar nöroşirurji servisine devredildi.

TARTIŞMA

Etiyolojik açıdan trombositopeninin ayırımı tedavi takip ve tedavi açısından önemlidir. Öncelikle

kemik iliğinde trombosit yapımını baskılayan hematolojik nedenler gözden geçirilmelidir. Hematolojik maligniteler, kemik iliğinde baskılanmaya (myelosupresyon) yol açan hastalıkların ve vitamin eksikliklerinin (folat, B12 eksikliği); periferik yayma ve kemik iliği incelemeleri ve serum düzeyleri ile ayırımı yapılmalıdır. Bu hastalıkların trombositopeni dışında görülebilen hematolojik bulguları unutulmamalıdır.

Yıkım artışına bağlı trombositopeni nedeni olabilecek immün veya immün olmayan (ITP, DIC, TTP-HUS vb) hemolitik hastalıklar gerekli tetkik ve değerlendirmeler yapılarak ekarte edilmelidir. Ayrıca immün olmayan nedenlerin arasında hipersplenizm de unutulmamalıdır. Olgumuzun da anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra çevre kanı incelenmesi ile ayırıcı tanısı yapıldı. Belirtilen hastalık gruplarının, incelemeler neticesinde ekarte edilmesinden sonra ilaç kullanımına bağlı trombositopeni araştırılmıştır. Sunduğumuz olguda da ilaç kullanımı dışında trombositopeni yapan tüm nedenler dışlandı. İlaç kullanımı gerek kemik iliği baskılanması gerekse immün mekanizmalar (antikor oluşumu) ile trombositopeni yapmaktadır⁽¹⁾. Olgumuzda fenitoin kullanımı dışında trombositopeni yapabilecek neden saptanmadı. Fenitoin tedavisi bırakıldıktan sonra, herhangi bir medikal tedaviye gerek olmaksızın trombosit sayısının artması da önemli bir bulguydu.

Fenitoin esas olarak karaciğerde hidroksilasyonla metabolize edilir. Bunun yanında yapılan bir çalışmada fenitoin metabolizmasında yer alan peroksidaz enziminin lökosit, trombosit ve deri hücrelerinde de bulunduğu ortaya konulmuştur. Peroksidaz, fenitoini aktif moleküllerine metabolize eder. Bu metabolitlerin ciltte duyarlılık reaksiyonları ve immün aracılıklı trombositopeniye neden olduğu düşünülmektedir⁽²⁾. Fenitoin kullanımına bağlı trombosit sayısı aşırı miktarda (<10.000/mm³) düşebilir⁽³⁾. Trombositopeni sık görülen bir yan etki değildir. Genellikle fenitoin tedavisine başladıktan 2-4 hafta içinde trombositopeni gelişir. Lökopeniye de rastlanabilir. Hematolojik yan etkiler ilaç bırakıldıktan sonra geri dönüşümlüdür⁽⁴⁾. Fenitoin dışında diğer anti-epileptik ilaçlar da hematolojik yan etkilere sebep olmaktadır. Özellikle cerrahi öncesi nörolojik hastalara profilaktik amaç-

la verilen anti-epileptik ilaçların kan sayımı ile takibi önemlidir. Trombositopeniye bağlı gelişebilecek intrakraniyal kanama, özellikle damarsal lezyon, sepsis ve trombositopeni yapan diğer ilaçların (heparin, valproat vb) kullanımı gibi risk faktörlerinin varlığında, mortalitede artışa neden olabilmektedir^(5,6). Fenitoinin teratojenik etkileri, nistagmus, ataksi, gingival hiperplazi gibi diğer yan etkileri vardır.

Tedaviye yönelik olarak öncelikle ilaç kesilmelidir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda intravenöz immün globulin (IVIG) uygulanabileceği belirtilmiştir. Uygulama dozu 1 mg/kg'dır. IVIG verilen hastalarda trombosit seviyeleri kısa sürede yükselmektedir^(7,8).

KAYNAKLAR

1. Schweiger FJ, Kelton JG, et al. Anticonvulsant induced marrow suppression and immune thrombocytopenia. *Acta Hematol* 1998; 80(1): 54-8
2. Utrecht J. Drug metabolism by leucocytes and its role in drug induced lupus and other idiosyncratic drug reactions. *Crit Rev Toxicol* 1990; 20(4): 213-35
3. Wong YY, Lichter T, et al. Severe thrombocytopenia associated with phenytoin and cimetidine therapy. *Surg Neurol* 1985 Feb; 23(2): 169-72
4. Alehan FK, Russel EC, et al. Phenytoin associated thrombocytopenia in a toddler. *J Child Neurol* 1999 Feb; 14(2): 130-1.
5. Cawley MJ, Wittbrodt ET, et al. Potential risk factors associated with thrombocytopenia in a surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 1999 Jan; 19(1): 108-13.
6. Bourg V, Lebrun C, et al. Nitros urea-cisplatin based chemotherapy associated with valproate. *Ann Oncol* 2001 Feb; 12(2): 217-9.
7. Salzman MB, Smith EM. Phenytoin induced thrombocytopenia treated with IVIG. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998 Mar-Apr; 20(2): 152-3.
8. Holtzer CD, Reisner-Keller LA. Phenytoin induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 1997 Apr; 31(4): 435-7.