



Propiltiourasil Kullanımına Bağlı Agranülositoz: Olgu Sunumu

Tevfik Sabuncu, Mehmet Ali Eren, Fatih Kurnaz, Ayşe Nur Torun,
Umut Batuk Sert

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

ÖZET

Propiltiourasil kullanımına bağlı agranülositoz: Olgu sunumu

Propiltiourasil (PTU) Graves hastalığına bağlı hipertiroidinin tedavisinde sıklıkla kullanılan antitiroid bir ilaçtır. PTU kullanımı sırasında nadir de olsa agranülositoz gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Graves hastalığına bağlı hipertiroidi nedeniyle propiltiourasil tedavisi başlandıktan 2 ay sonra tipik agranülositoz belirtileri ile başvurup tanı koyduğumuz ve granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı ile başarıyla tedavi ettiğimiz bir olguyu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Propiltiourasil, agranülositoz, hipertiroidizm

ABSTRACT

Agranulocytosis due to propylthiouracil treatment: a case report

Propylthiouracil (PTU) is a commonly used anti-thyroid drug in the treatment of hyperthyroidism due to Graves disease. Life-threatening complications such as agranulocytosis may occur during the treatment of PTU. We present a case of hyperthyroidism due to Graves disease who was admitted with the typical signs of agranulocytosis at two months after the initiation of therapy and treated successfully with granulocyte colony stimulating factor.

Key words: Propylthiouracil, agranulocytosis, hyperthyroidism

Bakırköy Tıp Dergisi 2015;11:167-169

GİRİŞ

Graves hastalığı iyot yeterli bölgelerde en sık görülen hipertiroidi nedenidir ve propiltiourasil (PTU) Graves hastalığına bağlı hipertiroidinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (1,2). PTU'nun birçok sistemle ilişkili yan etkileri vardır; ancak bunlardan agranülositoz nadir görülmesine rağmen en ciddi olanıdır (3). Bu hayatı tehdit eden komplikasyon genellikle tedavi başladıktan 1-4 ay sonra ortaya çıkmaktadır ve görülme ihtimali dozdan bağımsızdır (4).

Biz de PTU tedavisine bağlı agranülositoz gelişen ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı ile başarılı şekilde tedavi ettiğimiz Graves hastalığına bağlı hipertiroidisi olan bir olguyu sunmayı amaçlıyoruz.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Mehmet Ali Eren
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

Telefon / Phone: +90-532-436-3127

Elektronik posta adresi / E-mail address: drmalieren@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 5 Haziran 2012 / June 5, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Eylül 2012 / September 21, 2012

OLGU SUNUMU

39 yaşında bayan hasta yaklaşık 3 gün önce başlayan boğaz ağrısı ve buna eşlik eden ateş yüksekliği nedeniyle başvurdu. Hasta yaklaşık 2 yıl önce dış merkezde Graves hastalığına bağlı hipertiroidi tanısı aldığını ve bu nedenle 3 ay kadar PTU tedavisi kullanıp tedavisinin kesildiğini belirtti. İki ay önce aşırı terleme, çarpıntı ve sıcak basması şikayetleriyle endokrinoloji polikliniğimize başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde hipertiroidisinin nüks ettiğinin saptanması üzerine PTU 300 mg/gün şeklinde antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde hipertiroidinin devam etmesi ve ilaca bağlı herhangi bir komplikasyonun olmaması nedeniyle tedavisi- ne aynı dozda devam edildi.

Hastanın fizik muayenesinde canlı bakışlarının ve hafif derece egzoftalmusunun olduğu, cildinin terli ve sıcak olduğu, boğazının hiperemik, tonsillerinin hipertrofik ve kriptik olduğu tespit edildi. Hastanın 40.2°C ateşinin olduğu, nabız dakika sayısının 110 ve kan basıncının 120/60

Tablo 1: Hastanın hastaneye yatış sırasındaki laboratuvar değerleri

Parametre	Referans değer	
Üre (mg/dL)	19	10-50
Kreatinin (mg/dL)	0.59	0.2-1.2
AST (U/L)	16	5-42
ALT (U/L)	21	5-40
Sodyum (mEq/L)	137	135-150
Potasyum (mEq/L)	3.5	3.5-5.1
TSH (mIU/L)	0.004	0.5-5.0
ST3 (pg/mL)	4.12	2.3-4.2
ST4 (ng/dL)	1.47	0.89-1.76

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, ST3: serbest triyodotironin, ST4: serbest tiroksin, TSH: tiroit stimulan hormon.

Tablo 2: Propiltiourasil ile tedavi sırasında lökosit ve granülosit sayılarının seyri

	PTU öncesi	Yatış sırasında	2. günde	4. günde	5. günde
Lökosit sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.6	0.59	1.84	4.04	5.20
Granülosit sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	3.2	0.048	0.061	1.31	2.00

mmHg olduğu saptandı. Kan sayımında lökosit sayısı $0.59 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve granülosit sayısı $0.048 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $201 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin 10.2 g/dL ve hemotokrit %32.6 olarak bulundu. Diğer laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterildi.

Hasta nötropenik ateşin tedavisi amacıyla hastanemize yatırıldı. PTU tedavisi sonlandırılarak seftriakson 1x2 gr IV şeklinde antibiyoterapi ve profilaktik nistatin oral solüsyon 3x10 damla başlandı. Ayrıca G-CSF 30 MU/gün subkutan yolla ardışık 3 gün boyunca uygulandı. Tedavinin 48. saatinde ateşi düştü. Yine tedavinin 5. gününde lökosit sayısının $5.20 \times 10^3/\text{mm}^3$ ve granülosit sayısının $2.00 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu görüldü. Hastanın lökosit ve granülosit sayısının tedavi sırasındaki seyri Tablo 2'de gösterildi. Tedavi başlangıcında 2 kez alınan kan kültürleri steril kaldı, boğaz kültürlerinde ise normal flora bakterileri üredi. G-CSF ve antibiyoterapi ile nötropenik ateş tablosu tedavi edilen hastaya radyoaktif iyot ablasyon tedavisi planlanarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

En sık kullanılan tionamid grubu antitiroid ilaçlar PTU ve metimazoldur. Tionamid kullanımı ile en sık görülen yan etkiler raş oluşumu, kaşıntı, ilaç ateşi, artralji ve lenfadenopatidir. Daha nadiren kolestatik sarılık, hepatit, lupus benzeri sendrom, hipergamaglobulinemi ve hematolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Hematolojik yan etkilerden agranülositoz, nötropeni ve aplastik ane-

mi nadiren görülmesine rağmen tedavi edilmezse ölüme yol açabilmektedir (5,6). Agranülositoz seçici olarak nötrofil sayısında belirgin azalma (sıklıkla $0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması) ile birlikte ateş ve/veya enfeksiyonun işaretlerinin bulunmasıdır (7). PTU kullanımına bağlı agranülositozun insidansı %0.37'dir (8). Sıklıkla ilk 3 ay içerisinde görülmesine rağmen daha geç dönemde de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (5). Her ne kadar metimazolun kullanım dozu ile agranülositoz gelişim riski arasında ilişki gösterilmişse de bu ilişki PTU için geçerli değildir (9). Ateş yüksekliği ve boğaz ağrısı antitiroid ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan

agranülositozun en sık semptomlarıdır (3). Bizim olgumuzda da ilaç kullanımından 2 ay sonra ortaya çıkan nötrofil sayımında belirgin düşüklük, ateş yüksekliği ve boğaz ağrısı şikayeti ile agranülositoz tanısı konuldu.

Antitiroid ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan agranülositozun mekanizması tam olarak bilinmese de direkt toksik etkilerle ve immünolojik mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (3,10). Dolaşımdaki olgun nötrofiller ve kök hücreler direk toksik etki nedeniyle zarar görürken, immünglobulin E ilişkili hipersensitivite reaksiyonu, ilaç ilişkili immünglobulin G ve M cevabı ve nötrofil-ilaç komplekslerinin oluşumu immünolojik hasarın nedenleri olduğu düşünülmektedir (3,10).

Antitiroid ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan agranülositoz %21.5 gibi yüksek bir mortalite oranına sahiptir (11). İleri yaş (özellikle >65 yaş), nötrofil sayısının $< 0.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ olması ve sepsis gelişimi kötü prognostik faktörlerdir (12). Olgumuzun nötrofil sayısı çok düşük olmasına rağmen diğer kötü prognostik özellikleri barındırmıyordu. Özellikle asemptomatik kişilerde G-CSF kullanımının granülosit sayısının düzelleme zamanı, enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonlar ve ölüm oranını azalttığı gösterilmişse de, semptomatik ve granülosit sayısı $< 0.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ olanlarda bu yarar net değildir (8,13). G-CSF kullanımı ile ortalama granülosit sayısının düzelleme zamanı 6.8 gün olarak bildirilmiştir (14). Bizim olgumuzda G-CSF kullanımı sonrası beşinci günde nötrofil sayısında düzelleme sağlandı. Antitiroid ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan agranülositozu önlemek için rutin kan sayımı takibi önerilmemek-

tedir. Bunun yerine hastaların boğaz ağrısı ve ateş yüksekliği olduğunda ilacı bırakarak sağlık merkezine başvurmaları konusunda uyarılmaları daha iyi bir yöntem olarak önerilmektedir (5,15).

Sonuç olarak, antitiroid ilaçlar hipertiroidinin tedavisinde sık kullanılmakta ve nadir de olsa önemli yan etki-

lere neden olmaktadır. Bu tür ilaçları kullanırken yan etkilerinin iyi bilinmesi, ortaya çıkacak muhtemel yan etkilere karşı tedbir alınması ve özellikle hastanın boğaz ağrısı ve ateş yüksekliği geliştiğinde ilacı keserek agranülositoz açısından uygun yerlere başvurması konusunda bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229: 415-420.
2. Wing SS, Fantus IG. Adverse immunologic effects of antithyroid drugs. *CMAJ* 1987; 136: 121-127.
3. Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 438-441.
4. Mutharasan P, Oatis W, Kwaan H, Molitch M. Delayed antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Endocr Pract* 2012; 18: e 69-72.
5. Khaliq W, Ponor L, Cheripalli P, Tangella K, Chaudhry Z. Agranulocytosis secondary to propylthiouracil. *QJM* 2012; 105: 1109-1111.
6. Frenkel J, Tellez R, Reyes C, Gonzalez G, Michaud P. Major adverse reactions to propylthiouracil in 586 cases of hyperthyroidism. *Rev Med Chil* 1993; 121: 1289-1294.
7. Andrés E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 15-21.
8. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150: 621-624.
9. Copper DS. The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist* 1999; 9: 457-467.
10. Wall JR, Fang SL, Kuroki T, Ingbar SH, Braverman LE. In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 868-872.
11. Julia A, Olona M, Bueno J ve arkadaşları. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 1991; 79: 366-372.
12. Andre`s E, Maloisel F, Kurtz JE, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 324-328.
13. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657-665.
14. Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, et al. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF). *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1356-1360.
15. Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1. Baskı, Ankara: Aysun Yayıncılık, 2012: 21-24.