



Metamizol Sodyum Kullanımına Bağlı Agranülositoz

Agranulocytosis after Metamizole Sodium Use

Eren Çağan¹, Havva Hasret Çağan², Duygu Sürmelihindi³

¹Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, GAZİANTEP

²Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmunolojisi, BURSA

³Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, GAZİANTEP

Cukurova Medical Journal 2015;40(3):580-583.

ABSTRACT

Metamizole sodium (Novalgine) is commonly used as an antipyretic, analgesic, and spasmolytic agent in some parts of the world and our country; however, it is banned in developed countries because of severe side effects. Here we present a case of a three-years- four- months-old girl who developed life-threatening agranulocytosis in his bone marrow after metamizole sodium use for fever, which resolved with granulocyte colony-stimulating factor therapy.

Key words: Agranulocytosis, Metamizole, Child, Fever.

ÖZET

Metamizol sodyum (Novalgine) ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde antipiretik, aneljezik ve spazmolik olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak gelişmiş ülkelerde şiddetli yan etkilerinden dolayı kullanılmamaktadır. Bu yazıda ateş nedeni ile metamizol sodyum kullanılan ve metamizol sodyum sonrasında kemik iliğinde agranülositoz gelişen ve granülosit koloni-uyarıcı faktör ile tedavi edilen üç yaş dört aylık bir kız hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Agranülositoz, Metamizol, Çocuk, Ateş.

GİRİŞ

Nötropeni büyük çoğunlukla nötrofil üretiminde azalma veya yıkımında artış sonucunda ortaya çıkar. Nötropeni sitotoksik kemoterapi gibi doz ile ilişkili olabileceği gibi idiyosenkratik reaksiyon olarak da ortaya çıkabilir. Metamizol sodyum Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde aneljezik, antipiretik ve spazmolitik olarak çok sık kullanılmaktadır¹⁻³. Metamizol sodyuma bağlı agranülositopeni ise yıllık bir milyon nüfusda 2-3 olarak bildirilmektedir^{3,4}. Türkiye’de ise ilaca bağlı granülositopeni sıklığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu yazıda tek doz metamizol sodyum sonrası agranülositoz ortaya çıkan üç yaş dört aylık bir kız hastayı sunuyoruz.

OLGU

Daha önce sağlıklı olan üç yaş dört aylık kız hasta 20 gündür devam eden ateş ve son yedi gündür ağız içinde meydana gelen aftlar şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın daha önce beş gün kadar oral antibiyotik tedavisi aldığı, ateşinin devam etmesi üzerine bir hafta kadar IM seftriakson tedavisi verildiği öğrenildi. Hastanın bu tedaviye rağmen ateşinin düşmediği gibi ateş sıklığının arttığı ve ağız içinde ve dilinde aftöz lezyonların olduğu öğrenildi. Fizik muayenede genel durumu iyi, halsiz görünümde idi. Vücut sıcaklığı 39°C, kalp tepe atımı: 120/dk, solunum sayısı:28/dk idi. Diş etlerinde yaygın kızarıklık-şiklik ve frajil görünüm yanında dilinde ve yumuşak

yamakta yaygın aftöz lezyonlar vardı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Tam kan sayımında Hgb:12 gr/dL, total lökosit sayısı (WBC): 2060 mm³, mutlak nötrofil sayısı (ANC):0 mm³, lenfosit:1960 mm³, monosit:70 mm³, trombosit:754.000 mm³, CRP:20.5 (0-0.5) mg/dL, sedimentasyon:102 mm/saat, Na:130 mEq/L, K:5.1 mEq/L, Ca:9.7 mg/dL, kreatinin:0.4 mg/dL, üre:20 mg/dL, ürik asit:4 mg/dL, AST:17 U/L, ALT:20 U/L, trigliserid:117 mg/dL, LDL kolesterol:124 mg/dL, fibrinojen: 450 mg/dL, ferritin:191 mg/dL idi. Hastanın anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Daha önce benzer hastalık öyküsünde yoktu. Hastaya meropenem tedavisi başlandı.

İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV), Epstein Baar Virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV), Kızamıkçık, Parvovirus B19, Tokoplazma ve Brusella serolojisi negatifti. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Üç gün sonraki kan sayımında total lökosit:3700 mm³, ANC:0 mm³, trombosit:1135000 mm³ idi. Ateşi halen devam etmekteydi. Kemik iliği incelemesinde myeloid seri elemanları izlenmedi. Lenfoid seri elemanlarının hakimdi ve yer yer hemofagositoz yapan makrofajlar vardı. Ancak kriterlerini doldurmadığı için hemofagositik sendrom olarak kabul edilmedi. Yüksek akut faz reaktanları trombositoz ve non-spesifik antibiyotik tedavisine yanıt alamadığı için hastaya 2gr/kg dan IVIG verildi. IVIG bitiminden 36 saat sonrasında ateşlerinde düşme olmayınca hastaya 2gr/kg dan ikinci doz IVIG verildi. IVIG uygulamasından 24 saat sonrasında hastanın ateşleri halen devam ettiği için ve Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılamadığı için Kawasaki hastalığından uzaklaştırıldı. Meropenem tedavisinin sekizinci gününde lökosit:3400 mm³, ANC:0 mm³, trombosit:1156000 mm³ olması ve ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine tedaviye vankomisin ve amfoterisin B eklendi. Vankomisin ilk dozundan sonra alerji gelişmesi üzerine vankomisin yerine linezolid başlandı. Bu sırada hastanın daha önceki hastane kayıtlarına ulaşıldı. Hastaya seftriakson tedavisi aldığı dönemde IM metamizol sodyum yapıldığı tespit edildi. Hastanın klinik tablosunun

metamizol sodyum enjeksiyonu sonrası gelişen agranülositoza bağlı olduğuna karar verildi. Ağır nötropenin halen devam etmesi üzerine meropenem tedavisinin onbirinci linezolid ve amfoterisin ve tedavisinin üçüncü gününde 10 µg/kg/gün bir dozda subkutan insan granülosit koloni-uyarıcı faktörü (G-CSF) tedavisi verilmeye başlandı. G-CSF tedavisinin 48. saatinde kan sayımında lökosit:17000 mm³, ANC:6830 mm³, trombosit:1024000 mm³ idi. Hastanın ateşi hızla düştü. G-CSF tedavisinin dördüncü gününde lökosit:18770 mm³, ANC: 9010 mm³, trombosit:1012000 mm³ idi. G-CSF tedavisi dördüncü günde kesildi. Ateşi olmayan aftöz lezyonlarında belirgin gerileme olan hasta meropenem tedavisinin 17. linezolid ve amfoterisin B tedavisinin onuncu gününde taburcu edildi. Bir hafta sonraki kontrolünde aftöz lezyonların tamamen iyileştiği görüldü. Bu sürede hiç ateşinin olmadığı öğrenildi. Tam kan sayımında lökosit:10850 mm³, ANC:4450 mm³, trombosit: 425500 mm³, ESR: 46 mm/saat, CRP: 0.13 mg/dL idi.

TARTIŞMA

Nötropeni büyük çoğunlukla nötrofil üretiminde azalma veya yıkımında artış sonucunda ortaya çıkar. Nötropeni sitotoksik kemoterapi gibi doz ile ilişkili olabileceği gibi idiyosenkratik reaksiyon olarak da ortaya çıkabilir. Nötropeni ANC'nin 1500 µL'nin altında olmasıdır. ANC sayısı 1000 µL altına düştüğünde enfeksiyon riski artar, ANC sayısı 500 µL'in altına düştüğünde bu risk çok daha belirgin olarak artar. Agranülositoz granülositlerin tam olarak sıfır olmasıdır. Ancak bu terim ağır nötropenileride ifade etmek için de kullanılmaktadır. Çoğunlukla ANC'nin 100-200 µL'in altında olması hatta bazen 500 µL'in altında olması durumunda da kullanılır⁵.

Agranülositoz yıllık olarak 1-5/1 000 000 sıklıkla görülmektedir⁶⁻⁹. Bunların %70'lik kısmı ilaçlar ile ilişkilidir⁴. Agranülositozun sadece yüzde onluk kısmı çocuklarda ve genç erişkinlerde meydana gelmektedir. Yarıdan fazlası 50 yaş

üzerindeki yetişkinlerde ortaya çıkmaktadır¹⁰. Kötü prognostik faktörler 65 yaş üzeri olma, tanı anında nötrofil sayısının 100 µL'in altında olması, eşlik eden şiddetli enfeksiyon (sepsis, septik şok) ve eşlik eden komorbid faktörlerin varlığıdır (renal, kardiyak, solunumsal vs.)^{11,12}.

Metamizol sodyum Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde aneljezik, antipiretik ve spazmolitik olarak çok sık kullanılmaktadır¹⁻³. Metamizol sodyum kullanımına bağlı agranülositoz sıklığı ile ilgili net veriler yoktur. Ancak Polonya ve Hollanda'da yapılan çalışmalarda sırası ile yıllık bir milyon nüfusta 2-3 olarak bildirilmiştir^{3,4}.

Ağır nötropeni veya agranülositoz ilaç aldıktan sonra ilk altı ay içinde büyük çoğunlukla ise ilk üç ay içinde ortaya çıkar. Hastaların büyük kısmı asemptomatiktir, yakın takip sırasında tespit edilir. Tipik klinik prezantasyon ateşli veya ateşsiz oral ülserasyonlardır. Agranülositozun ortaya çıkışı ani olduğu için hasta sepsis tablosu ile prezente olabilir¹³. Bizim hastamızda da düşmeyen ateş ile birlikte gingivitis ve ağız içinde yaygın aftöz lezyonlar vardı.

Enfeksiyon gelişme riski nötropeninin derinliği ve süresi ile ilgilidir. Nötrofil sayısının 100 µL'nin altında olması ile 100-500 µL arasında olmasını (non kemoterapi) mortalite açısından kıyaslayan bir çalışmada; mortalite oranları sırası ile %10 ve %3 bulunmuştur¹³.

Daha önceki bildirilen vakalarda metamizol sodyum sonrası nötropeni gelişimi ilaç uygulamasından ortalama 10 gün sonra ortaya çıkmıştır^{5,14}. Bizim hastamızda agranülositozun tam olarak ne zaman geliştiği bilinmemekle birlikte metamizol sodyum enjeksiyonu sonrasında yaklaşık 10 gün sonra semptomlar başlamıştır.

Nötropeninin ortaya çıkma süresi ilacın etki mekanizmasına da bağlıdır. İmmun aracılı agranülositozda tablo çok hızlı ve gürültülü olabilirken, kemik iliğine toksik etki gösteren ilaçlarda daha yavaş (hatta ayları bulan) bir klinik tablo ortaya çıkar. Bizim hastamızda ilacın indüklediği antikolar gösterilememiştir. Ancak hipergamaglobulinemi gösterilmiştir. Bunun

yanında G-CSF sonrası nötrofil sayısındaki hızlı düzelme immunolojik reaksiyonu desteklemektedir.

İlaça bağlı nötropeni geliştiğinde ilk olarak ilaç kesilmelidir¹¹. Genellikle nötropeni ilacın kesilmesinden 1-3 hafta sonra düzelir. Fakat hastalar arasında farklılıklar olabilir. Altmış bir hastada 63 epizot üzerinde yapılan bir çalışmada agranülositozdan çıkma süresi ortalama 12 (3-56) gün olarak tespit edilmiştir.

G-CSF tedavide kullanımı ile ilgili sonuçlar mükemmeldir¹³. Yirmi dokuz hafif-orta derecede nötropenisi olan hastanın 25'inin G-CSF sonrası dört saat sonra nötrofil sayısının normale geldiği, geri kalanların ise 2-11 gün içerisinde normale geldiği görülmüştür¹⁵. Bizim hastamızda ise iki gün sonrasında nötrofil sayısının normale geldiği görüldü. Belkide nötrofil sayısı saatler sonrasında normale gelmişti. Ancak kan sayımı daha öncesinde yapılmadığı için nötrofil sayısındaki yükselme tespit edilemedi.

SONUÇ

Hayatı tehdit eden yan etkilerinden dolayı metamizol sodyum özellikle küçük çocuklarda ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılmamalıdır. Metamizol sodyum kullanımı sonrasında ortaya çıkan agranülositoz immunolojik bir hadisedir. Klinik tablo ağır ve gürültülü olabilir. Metamizol sodyum sonrasında agranülositoz gelişen hastaların tedavisinde G-CSF oldukça etkindir.

KAYNAKLAR

1. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD004842.
2. Arellano F, Sacristan JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. Eur J Clin Pharmacol. 1990;38:617-9.
3. Basak GW, Drozd-Sokolowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. J Int Med Res. 2010;38:1374-80.

4. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999;159:369-74.
5. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146:657-65.
6. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996;60:23-30.
7. Billekop K, Mosbech J. [Mortality from agranulocytosis in Denmark during the period 1958-1972]. *Ugeskr Laeger* 1976;138:1697-9.
8. Wiholm BE, Emanuelsson S. Drug-related blood dyscrasias in a Swedish reporting system, 1985-1994. *Eur J Haematol Suppl.* 1996;60:42-6.
9. Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, Laporte JR, Anderson T, Levy M, et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol.* 2006;81:65-7.
10. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996;60:23-30.
11. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146:657-65.
12. Andres E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br J Haematol.* 2010;150:3-8.
13. Thomas D Coates.UpToDate_2014. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. Topic 8374 Version 20.0Topic 8374 Version 20.0. Jennifer S Tirnauer, editor. 7-4-2014. Ref Type: Online Source.
14. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:265-74.
15. Tajiri J, Noguchi S, Murakami N. Usefulness of granulocyte count measurement four hours after injection of granulocyte colony-stimulating factor for detecting recovery from antithyroid drug-induced granulocytopenia. *Thyroid.* 1997;7:575-8.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Eren Çağan
Gaziantep Çocuk Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
GAZİANTEP
E-mail: erencagan@gmail.com

Geliş tarihi/Received on :17.08.2014

Kabul tarihi/Accepted on: 13.10.2014