

## Pyrimethamine'e Bağlı Megaloblastik Anemi\*

Ahmet Tunalı\*\*, Rıdvan Ali\*\*\*, Osman Manavoğlu\*\*\*\*, Fahir Özkalemkaş\*\*\*, Türkkhan Evrensel\*\*\*\*\*

**ÖZET.** Toksoplazmozis tanısıyla pyrimethamine tedavisi uygulanan hasta, anemi ve hemorajik diatez bulgularıyla müracaat etti. İncelemeler sonunda pansitopeni tablosu ile kendini gösteren megaloblastik anemi saptandı.

**Anahtar Kelimeler** .megaloblastik anemi .pyrimethamine .toksoplazmozis pansitopeni.

### Megaloblastic Anaemie Due to Pyrimethamine

**SUMMARY.** The patient with toxoplasmosis who has been treated with pyrimethamine had complaints of anemia and hemorrhagic diathesis. After a series of studies, pancytopenic due to megaloblastic anemia were observed.

**Key Words** .megaloblastic anemia .pyrimethamine .toxoplasmosis pancytopenia.

Megaloblastik eritropoez; normalde görülmeyen patolojik bir eritropoez olup, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi bozukluğu sonucu oluşur. Bu sentezin yapılabilmesi için de B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit mutlaka gereklidir<sup>1,2</sup>.

Çeşitli ilaçlar folik asit metabolizmasının değişik kademelerini etkileyerek megaloblastik anemiye neden olabilmektedirler<sup>1,2,3</sup>. Pyrimethamine tedavisi esnasında birlikte folinik asit kullanılmadığında gelişen megaloblastik aneminin, bazen çok ağır tabloyla seyredebilmesi dolayısıyla, bu konuyu bir olguyla gündeme getirmeyi uygun gördük.

### Olgu

20 yaşında, ev hanımı hasta (Prot. No: 232348-Y), burun kanaması, vücudunda çürükler, kırmızımsı döküntüler, renk solukluğu, çarpıntı, efor kapasitesinde azalma şikayetleriyle müracaat etti. Anamnezinde 1 yıl önce spontan düşüğü yaptığı ve daha sonra gebe kalamadığı öğrenildi. Müracaat ettiği doktor tarafından tetkik edilmiş ve toksoplazmozis tanısıyla Daraprim Tabl 3x1 tedavisi verilmiş. 10 gün tedaviyi sürdürmüş ve halsizlik şikayetinin belirmesiyle, doktoru tedaviye ara vermiş. 20 günlük aradan sonra tekrar aynı tedaviye başlanmış ve tedaviyi 16 gün sürdürmüş. Bu arada hastada giderek artan halsizlik, renk solukluğu, efor kapasitesinde azalmayla hemorajik diatez semptomları başgöstermiş. Hastanın fizik muayenesinde; ileri derecede soluk görünümde olduğu, şuurun açık, pupillaların izokorik olduğu, anterior nazal tampon yapıldığı, üst ve alt ekstremitelerde değişik evrelerde çok sayıda ekimozların ve alt ekstremitelerde daha az olmakla birlikte tüm vücutta yaygın

\* XXII. Ulusal Hematoloji Kongresinde tebliğ edildi. 21-25 Ekim 1991; İstanbul.

\*\* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

\*\*\*\* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

\*\*\*\*\* Araş. Gör.; Uludağ Ü. Tıp F. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

Geliş Tarihi: 20.10.1992

Kabul Tarihi: 13.5.1993

peteşilerin bulunduğu gözlemlendi. Sistemlerin muayenesinde kalp frekansının 120/dk olması haricinde patolojik bulgu saptanmadı. Tetkiklerinde Hb: 7.4 gr/dl, Hmt: 24 %, lökosit: 1200/mm<sup>3</sup>, trombosit: 114.000/mm<sup>3</sup>, kanama zamanı: 15 dakika üzerinde, pıhtılaşma zamanı: 5 dakika olduğu, periferik yaymada: 15 lenfosit, 20 parçalı nötrofil, 15 çomak nötrofil (50 hücre sayılabildi) olduğu, dev çomakların, 6 loblu nötrofillerin bulunduğu, eritrosit morfolojisinde makrositozun hakim olduğu gözlemlendi. Tam idrar tetkikinde mikroskopik hematüri saptandı. Kan biyokimyası tetkikinde patolojik değer tesbit edilmedi. Coombs testleri, VDRL, ANA 1/20 dilüsyonda, CMV negatif bulundu. Toksoplazma CF 1/5 dilüsyonda pozitif saptandı. Yapılan myelogramda; eritrositer serinin hiperaktivasyonu ve belirgin megaloblastik özelliği ile granülositer serinin makrositik özelliği gözlemlendi.

Hastada pyrimethamine kullanımına bağlı megaloblastik anemi düşünüldü. 2 ünite taze kan transfüzyonu, 3 ünite trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı ve parenteral 3 mg/gün folinik asit (Rescuvolin FL) tedavisi başlandı. Tedavinin 7. günü retikülosit krizi saptandı. Trombosit 312.000/mm<sup>3</sup>, lökosit 7.000/mm<sup>3</sup>, Hb 10.2 gr/dl, Hmt 34 % bulundu. 15 mg/gün oral folik asit tedavisiyle poliklinik takibine alındı.

### Tartışma

Pyrimethamine; malarya profilaksisinde, chloroquine'e dirençli malarya tedavisinde ve toksoplazmosis tedavisinde sık kullanılan bir ilaçtır<sup>4-7</sup>. Ancak pyrimethamine, folak metabolizmasında dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asit antagonist etki gösterir<sup>1,2,3,8</sup>. Folinik asit; folik asitin biyolojik etkin formudur. Pyrimethamine; dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asitin folinik asite dönüşmesini engeller. Sonuçta metilen tetrahidroolat, timidilat dolayısıyla DNA sentezi engellenir ve akut bir megaloblastik anemi gelişir<sup>3,8,9</sup>.

Pyrimethamine'nin barsaktan yavaş, doza ve süreye bağımlı olarak absorbe olduğu gözlemlenmiştir 2 gün alınmasıyla 7 günden fazla süreye serumda saptandığı, idrarda 11. güne kadar bulunduğu tespit edilmiş, folik asit antagonisti etkisinin ise ilacın kesilmesinden 1 hafta içinde kaybolduğu gözlemlenmiştir<sup>10</sup>. Pyrimethamine kullanımı esnasında tedaviye folinik asit ilave edilirse, anti-folik asit etki ortadan kaldırılmış olur<sup>8</sup>. Keza folinik asitin, pyrimethamine'nin anti-paraziter etkinliğini engellemediği gözlemlenmiştir<sup>11</sup>.

Ülkemizde de; daha önce tarafımızdan, Müftüoğlu ve arkadaşları, Dündar ve arkadaşları, Karaca ve

arkadaşları tarafından da, pyrimethamine kullanılmasıyla oluşan ağır megaloblastik anemi olguları bildirilmiştir<sup>12</sup>. Takdim ettiğimiz olguda da; anamnezinde pyrimethamine kullanımı tespit edilmiş ve megaloblastik aneminin ağır klinik ve laboratuvar bulgularının geliştiği gözlemlenmiştir. Parenteral folinik asit tedavisiyle klinik ve laboratuvar iyileşme sağlanmıştır.

Literatür verilerinde de belirtildiği gibi, pyrimethamine tedavisinde, fatal seyredebilecek megaloblastik anemi gelişmesini önlemek için, folinik asit kullanımı gerektiğini vurgulamak amacıyla, bu olgu takdim edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet TUNALI  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD  
Tel. No: 4428400 (1090)  
16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Tunalı A: Kan Hastalıkları: İç Hastalıkları kitabında (ed. Öbek A) 4. Baskı, Atlas Ofset, Bursa 1990, s. 718.
2. Babior BM: The Megaloblastic Anemias, in: Hematology (ed. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA), 4. Edition, Mc Graw-Hill Book Co, New York, 1991, p. 453.
3. Eicher ER: Drug Induced Megaloblastosis, In: Fundamentals of Clinical Hematology (Ed. Jerry L Spivak) Second Edition, Harper and Row. Publishers, Philadelphia, 1984, p. 31.
4. Merdivenci A: Toksoplazmoz: Medikal Protozooloji Kitabında, Hilal Matbaacılık Koll Şti, İstanbul, 1974, s. 138.
5. Murray HW: Toxoplasmosis: In: Harrison's Principles of Internal Medicine (ed. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Favci AS, Root RK) Twelfth Edition, Mc Graw-Hill, Inc New York, 1991, Vol 1, p. 795.
6. Unat EK: Toksoplazmosis: Tıp Parazitolojisi Kitabında. 3. Baskı, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, İstanbul, 1982, s. 609.
7. Goldsmith RS: Malaria, In: Current Medical Diagnosis and Treatment 1987 (Ed. Kupp MA, Schroeder SA, Tierney LM) Appleton and Lange, Norwalk Connecticut/Los Altos California, 1987, p. 900.
8. Waxman S, Herbert V: Mechanism of Pyrimethamine Induced Megaloblastosis in Human Bone Marrow, N Engl J Med: 280, 1316, 1969.
9. De Gruchy GC: Clinical Hematology in Medical Practice, Fourth Edition, Blackwell Scientific, Publications, Oxford, 1978, p. 145.
10. Diehl K, Berlinger R: Pyrimethamine-Induzierte megaloblastüre Anemie bei Florider Toxoplazmosis, Med Welt 27: 315, 1976.
11. Giles CL et al: Experimental Use of Folinic Acid in the Treatment of Toxoplazmosis with Pyrimethamine, Arch Opth 72: 82, 1964.
12. Tunalı A, Manavoğlu O, Günöven E, Nak SG: Pyrimethamine (Daraprim)'e Bağlı Megaloblastik Anemi, Hematoloji IX, 1987, Uycan Matbaası, İstanbul, 1988, s. 380.