

D-Penicillamine'in Bazı Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkisinin Deneysel Olarak Araştırılması



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ
DR. AHMET TUNALI
1989

D-Penicillamine'in Bazı Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkisinin Deneysel Olarak Araştırılması

Ahmet TUNALI*

ÖZET

Bu çalışmada, sıçanlarda D-penicillamine'in bazı hematolojik parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla sıçanlar 6 gruba bölünmüş ve birinci grup kontrol grubu, diğerleri test grubu olarak ayrılmıştır. Kontrol grubu dışındaki sıçanlara 50-100-150-200 ve 300 mg/günde gibi değişik dozlardaki D-penicillamine 10 hafta süre ile oral olarak uygulanmıştır. Tedaviden sonra kontrol grubu dışındaki sıçanlarda anlamlı bir trombositopeni ve nötrofil ve mutlak lenfosit artışı ile birlikte giden bir lökositoz saptanmıştır. Kontrol grubu dışındaki tüm sıçanlarda kemik iliği hipersellüler ve megakaryositlerden zengin olarak bulunmuştur.

SUMMARY

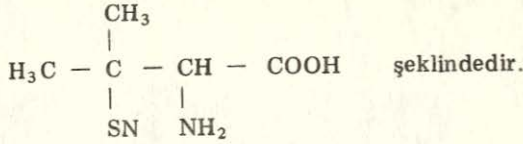
The Effect of D-Penicillamine on Some Hematologic Parameters: Experimentally Designed Investigation

In this study we searched the effects of D-penicillamine on some hematologic parameters on the rats. The animals were divided into six groups. The first group was the control group, the second to sixth groups were the test groups. They were given 50 mg/day, 100 mg/day, 150 mg/day, 200 mg/day and 300 mg/day D-penicillamine respectively for 10 weeks orally. We found a significant thrombocytopenia and neutrophilic leucocytosis with absolute lymphocyt dominance in all groups except the control group after the treatment. In all the groups except the control group the bone marrow was hypercellular and rich in megakaryocyt.

D-penicillamine, D-3-Mercaptocaline, B', B''-Dimethylcysteine gibi değişik adlarla anılan penicillamine, beyaz, ince, suda kolayca eriyebilen kristal halinde bir toz olup, acımsı bir tadı ve kendine özgü bir kokusu vardır. 25°C'yi geçmeyen sıcaklıkta, uzun süre aktivitesinden bir şey kaybetmeksizin saklanabilir^{1,2}.

* Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Kimyasal formülü $C_5H_9NO_2S$ ve açık formülü



İlk defa 1941 yılında Abraham tarafından, penicilline-G'nin hidrolizasyonu ile elde edildiği bildirilmektedir^{3,4}. Penicillamine'in D-, L-, ve DL- şeklinde üç izomeri vardır. Tedavi amacı ile klinik kullanımda, diğerlerine göre çok daha az toksik olması nedeniyle, D-izomeri önerilmektedir^{1,2}.

D-penicillamine, tiol grubu içeren bir aminoasittir. İnsanlarda D-penicillamine'in metabolik etkileri aktif tiol grubunun kimyasal özelliklerine bağlanmaktadır. Bu özellikler, metal bağlama ve diğer tiol içeren serbest veya protein yapılarındaki aminoasitlerle "disulphide" ve "thiazolidine" oluşturmaz⁵.

Birinci özelliği dikkate alınarak D-penicillamine, karaciğer, böbrekler ve beyinde bakır birikimi ile karakterize olan Wilson hastalığında ilk defa Walshe tarafından denenmiş ve başarılı sonuçlar alınması üzerine, bu hastalığın tedavisinde temel ilaç haline gelmiştir^{6,7}. Yine aynı özelliğine dayanarak, D-penicillamine ağır metal zehirlenmelerinde kullanılmaya başlanmıştır⁸. Son zamanlarda bakır, civa, çinko, kurşun ve arsenik gibi ağır metal zehirlenmelerinde D-penicillamine, BAL'ın yerini alabilecek en etkin ilaç olarak kabul edilmektedir⁹.

İkinci özelliğinden dolayı D-penicillamine, ilk defa Crawhall tarafından sistinüri tedavisinde denenmiştir¹⁰. Başarılı sonuçlar alınması üzerine sistinüri tedavisinde de D-penicillamine en etkin tedavi halini almıştır^{11,12}. D-penicillamine'in sistinüri daha çözülebilir hale getirerek mevcut taşları erittiği ve hatta yeni taşların oluşmasını önlediği ileri sürülmektedir¹³.

Andrews ve ark.³'ün naklettiğine göre, 1957'de Deutsch ve Morton'un sistinüri ve diğer tiollerin in vitro olarak bazı makroglobulinleri parçaladıklarını göstermeleri, bazı araştırmacıları romatoid artritli hastalarda D-penicillamine'i kullanmaya yöneltmiştir. İlk defa 1964 yılında Jaffe¹⁴ tarafından romatoid artritli hastalarda D-penicillamine ile başarılı sonuçlar alındığının bildirilmiş olmasına rağmen, bu konudaki çalışmalar her nedense ancak 1970'li yıllarda yoğunlaşmış ve D-penicillamine romatoid artrit tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır^{15,16,17,18}. Olumlu sonuç alınan vak'alarda, genellikle latent bir dönemden sonra klinik iyileşmenin başladığı, buna paralel olarak kan çökme hızında azalma ile birlikte serumda romatoid faktör, ANA (anti-nükleer antikor) ve immünoglobulin düzeylerinde düşme görüldüğü bildirilmektedir. 24 merkezi içeren bir tarama çalışmasında, D-penicillamine tedavisi uygulanan 1.343 romatoid artritli hastanın % 62'sinde iyi sonuç alındığı bildirilmektedir¹⁹. D-penicillamine juvenil romatoid artritte de kullanılmaktadır²⁰.

D-penicillamine tedavisi ile ayrıca primer biliyer siroz^{21,22,23}, kronik aktif hepatit²⁴, yeni doğan sarılığı²⁵ ve skleroderma^{26,27,28} gibi hastalıklarda da başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

D-penicillamine, kullanım kolaylığı ve uzun süreli parenteral tedavinin sakıncaları nedeniyle genellikle oral olarak kullanılır. Besinlerdeki ağır metallerle kolaylıkla birleştiği için tercihen aç karına alınmalıdır. Ayrıca pyridoxine antagonisti olması nedeni ile Pyridoxine'den zengin bir diyetle birlikte kullanılması önerilmektedir².

Ağız yoluyla alınan D-penicillamine barsaklardan kolaylıkla absorbe olur. Barsaklardan emilen D-penicillamine'in büyük çoğunluğu süratle idrarla, daha az bir kısmı ise yavaş olarak feçesle metabolitler şeklinde atılır. İdrarla atılan başlıca metabolitleri cysteine-penicillamine ve penicillamine-disulphide'dir⁵.

D-penicillamine tedavi amacı ile genellikle 250 mg ile 3 gr. arasında değişen günlük dozlarda kullanılmaktadır^{1.2.10.13}. Tedaviye günde 250 mg ile başlayıp ikişer hafta ara ile doz tedricen artırılarak 1,5-2 ve bazen gerektiğinde 3 gr.'a kadar yükseltilir. Doz arttıkça ilacın toksit etkileri de arttığı için en uygun dozun günde ortalama 250-500 mg olduğu bildirilmektedir²⁹. Bu arada günde 125 mg gibi çok düşük dozlarda da D-penicillamine'in etkili olduğunu ve yan etkiler asgariye indiği için bu dozda kullanılması gerektiğini ileri sürenler de vardır³⁰.

Sıçanlarda tedavi edici etkin doz günde 50 mg olarak bildirilmektedir³¹.

D-penicillamine penicillin'den elde edildiği için, penicillin'e karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmaması gerektiği önerilmektedir².

Çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılmaya başlandıktan sonra, olumlu etkileri yanında D-penicillamine'e bağlı çeşitli yan etkiler de görülmeye başlanmıştır. Kullanım sahası genişledikçe, D-penicillamine tedavisine bağlı yan etki ve komplikasyonlara ilişkin vak'a bildirimlerinin sayısı da buna paralel olarak artmaktadır.

D-penicillamine tedavisine bağlı olarak ortaya çıkabilen yan etkiler erken ve geç olmak üzere iki grupta toplanabilir. Erken yan etkiler, genellikle tedavinin ilk günlerinde (ortalama 10'uncu gün) ortaya çıkar ve kaşıntılı morbiliform veya ürtiker şeklinde makülo-papüller, adenopati, tat alma duyusu bozukluğu, bulantı, kusma, eozinofili ve genel durum bozukluğu şeklinde kendini belli eder^{2.3.4.15.30.32.33.34}.

Geç yan etkiler ise, genellikle dördüncü haftadan sonra başlayan ve geç deri döküntüsü, ağız ülserleri, alopesi, nötropeni ve/veya trombositopeni^{2.3.6.10.15.16.30.33.35} ile proteinüri^{4.13.16.30.34.35.36.37}, Nefrotik sendrom^{4.6.10.16.36.38}, Glomerülo nefrit^{4.15}, Good pasteur sendromu^{36.39}, Lupoid sendrom^{10.17.34}, Sistemik lupus eritematozus^{4.36.40}, LE hücre pozitifliği^{6.10}, Büllü deri döküntüleri⁴, Pemphigus^{4.41.42.43.44}, Vaskülit⁶, IgA eksikliği⁴⁵, Myastenia gravis^{46.47} ve Tiroidit^{4.46} gibi çoğu tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi komplikasyonlardır.

Bu geç komplikasyonların büyük bir çoğunluğu çeşitli immün bozukluklarla birlikte seyreden hastalıklardır. Nitekim D-penicillamine'in hücrel immünite üzerine baskılayıcı bir etki yaptığını gösteren çalışmalar vardır⁴⁸.

Geç komplikasyonlar arasında pemphigus ve sistemik lupus eritematozus seyrek görülen, fakat ciddi komplikasyonlardır. Ülkemizde yapılan deneysel bir çalışmada, D-penicillamine uygulanan sıçanların % 57'sinde LE hücresi pozitifliği, % 42'sinde histopatolojik olarak doğrulanmış lupus eritematozus ve % 22,8'inde pemphigus saptanmıştır⁴⁹.

Geç yan etkiler arasında en sık nötropeni ve/veya trombositopeni ile proteüri ve nefrotik sendrom görüldüğü bildirilmektedir¹⁶. Proteinüri, D-penicillamine uygulanan hastaların yaklaşık olarak % 15'inde ve genellikle tedavinin en az 4. ayından sonra ortaya çıkar ve bu vak'aların da 1/3'ünde nefrotik sendrom gelişir. Proteüri genellikle immünkompleks nefriti sonucu oluşur^{36, 50}.

D-penicillamine'e bağlı hematolojik yan etkiler içinde en çok trombositopeni (% 16-27) bildirilmektedir^{16, 36}. Nötropeni daha seyrek görülmektedir³⁶. Nadir olarak fatal kemik iliği aplazisi ile sonuçlanan vak'alar da bildirilmektedir^{51, 52, 53, 54}. Buna karşılık hiçbir hematolojik yan etki saptanmayan çalışmalar da vardır³².

Yukarıda özetlemeye çalıştığımız literatür verilerinin ışığında, değişik hastalıkların tedavisinde çok etkin bir ilaç gibi gözüken D-penicillamine'in bazı hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini, dolayısıyla hemopoetik sistem üzerinde ne gibi değişiklikler yaptığını sıçanlarda deneysel olarak araştırmayı uygun bulduk.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Eski Deney Hayvanları Merkezinde yetiştirilen ve homojeniteleri % 99 olan, F7 jenerasyonundan, ağırlıkları 290-310 g arasında değişen 60 adet Albino tipi yakın akraba (imbred rat) erkek sıçan üzerinde yapılmıştır.

Hayvanlar nikel kaplama paslanmaz madeni kafeslerde aynı koşullar altında tutulmuş ve hepsi standart yemle beslenmiştir. Her kafese 10'ar sıçan konmak suretiyle deney için, hayvanlar 10'ar sıçandan oluşan VI gruba ayrılmıştır.

Kafesler ve her gruptaki sıçanlar tek tek işaretlendikten sonra, I. gruptaki sıçanlara 50 mg/günde, II. gruptaki sıçanlara 100 mg/günde, III. gruptaki sıçanlara 150 mg/günde, IV. gruptaki sıçanlara 200 mg/günde ve V. gruptaki sıçanlara ise 300 mg/günde D-penicillamine verilmeye başlanmıştır. D-penicillamine distile suda eritilerek, sıçanlara her gün aynı saatte, aç karına ve ağız yoluyla gavaj yapılarak verilmiştir. Kontrol grubu olarak alınan VI. gruptaki sıçanlara ise sadece D-penicillamine'i eritmek için kullandığımız distile sudan 1'er cc. ağız yolundan aynı şekilde verilmiştir.

D-penicillamine'e bağlı geç yan etkiler genellikle 4. haftadan sonra görülmeye başladığından, tedaviye ara verilmeksizin 75 gün süre ile devam edilmiştir.

Tedaviye başlamadan önce ve tedavi bitiminde her sıçanın kuyruk ucu alkollü pamukla temizlendikten sonra steril bistüri ile kesilerek kuyruk veninden kan alındı⁵⁵ ve her sıçanın eritrosit, hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayımları yapıldı. Ayrıca lökosit formülü yapılarak, mutlak nötrofil, lenfosit ve eozinofil değerleri hesaplandı. Kan alımı bittikten sonra her sıçan deserebre edilerek otopsi yapıldı. İlyak kemikten açık biopsi ile ilik materyeli alınıp lâm üzerine yayılarak sitolojik inceleme için yayma preparat hazırlandı. Hematolojik incelemeler standart yöntemlere göre yapıldı⁵⁶.

Tedavi süresince her gün sıçanlar özellikle enfeksiyon ve kanama belirtileri ile genel durum bozukluğu yönünden yakından izlendi. Çalışma sırasında ölen sıçanlara otopsi yapıldı.

Çalışmada elde edilen bulguların ortalamaları, aritmetik ortalama ve standart sapma olarak gösterildi ve farkların istatistiki değerlendirilmesi "paired t" istatistik testine göre yapıldı.

BULGULAR

Tedavinin 6. ve 7. günleri birer, 8. ve 9. günleri ikişer ve yine 10. ve 15. günleri birer olmak üzere V. gruptan toplam 8 sıçan öldü. Ölen sıçanların otopsilerinde akciğerlerinde ve karaciğerde yaygın kanama odakları saptandı. 20. günde II. gruptan bir sıçanda kanlı diyare görüldü. 22. günde IV. gruptan bir sıçan öldü. Otopsisinde yine akciğerlerde ve karaciğerde kanama odakları mevcuttu. 23., 32. ve 36. günlerde IV. gruptan birer sıçan daha öldü ve otopsilerinde bir öncekilere benzer bulgular vardı. Tedavinin 46. günü II. gruptan bir sıçan öldü, otopsisinde önemli bir bulgu yoktu. 50. günde kontrol grubundan, 60. günde I. ve III. gruptan birer sıçan öldü ve bunların otopsilerinde de pnömoni saptandı.

Böylece 60. günden sonra I., II., III. gruplarda ve kontrol grubundan 9'ar, IV. gruptan 6 ve V. gruptan 2 adet sıçan sağ kalmıştı.

Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki eritrosit sayımları tablo I'de gösterilmektedir. Tedaviden sonra eritrosit sayısında bütün gruplarda görülen azalma istatistiki yönden anlamsız bulunmuştur ($0,05 < p < 0,10$).

Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki hematokrit değerleri tablo II'de gösterilmektedir. Tedaviden sonra ortalama hematokrit değerlerindeki azalma sadece IV. grupta istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Diğer gruplarda ise bu azalma anlamsız bulunmuştur. İlaç miktarındaki artış ile hematokrit değerlerindeki azalma arasındaki ilişki katsayısı $b = 0,028$ bulunmuştur. "t" testine göre ($t = 5,58$) regresyon katsayısının anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$).

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki hemoglobin değerleri tablo III'de gösterilmektedir. Tedaviden sonra hemoglobin değerlerindeki azalma bütün gruplarda istatistiki yönden anlamsız bulunmuştur ($0,20 < p < 0,30$).

Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki trombosit değerleri tablo IV'de gösterilmektedir. Tedaviden sonra kontrol grubuna göre diğer gruplarda trombosit sayısındaki azalmalar IV. grupta % 1 önemlilik derecesinde anlamlı ($p < 0,01$), diğer gruplarda ise % 5 önemlilik derecesinde anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur. İlaç miktarındaki artma ile trombosit sayısındaki azalma arasındaki ilişki katsayısı $b = 402$ bulunmuştur. "t" testine göre ($t = 2,23$) regresyon katsayısının anlamsız olduğu görülmüştür ($0,05 < p < 0,10$). Yani ilaç miktarının artması ile trombosit sayısındaki azalma arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki lökosit verileri tablo V'de gösterilmektedir. Tedaviden önce ve tedaviden sonraki lökosit değerleri arasında, kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadığı halde, I. gruptan başlayarak bütün çalışma gruplarında tedaviden sonra lökosit sayısında anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0,05$). V. grupta sadece 2 sıçan sağ kaldığı için bu grup istatistiki değerlendirmeye alınmamıştır. İlaç miktarındaki artma ile lökosit sayısındaki artma arasındaki ilişki katsayısı $b = 0,04$ olarak bulunmuş ve t testine göre regresyon katsayısının anlamsız olduğu saptanmıştır ($p > 0,05$). Yani ilaç miktarındaki artma ile lökosit sayısındaki artma arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Tablo: I
Tedaviden Önce ve Sonraki Eritrosit Değerleri

Tedaviden Önce Eritrosit (mm ³ 'te)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
6.400.000	6.200.000	5.200.000	6.300.000	6.800.000	6.060.000	
6.800.000	6.000.000	6.100.000	5.800.000	6.200.000	5.460.000	
6.200.000	6.660.000	6.060.000	6.100.000	6.060.000	6.210.000	
6.300.000	5.600.000	7.820.000	5.900.000	5.960.000	6.370.000	
6.700.000	5.560.000	6.600.000	6.240.000	6.100.000	5.840.000	
6.800.000	6.100.000	5.400.000	6.480.000	5.800.000	6.120.000	
6.360.000	6.080.000	7.200.000	6.080.000	5.660.000	5.660.000	
5.800.000	7.200.000	5.210.000	6.060.000	5.420.000	6.200.000	
6.780.000	6.000.000	5.120.000	5.460.000	6.020.000	6.420.000	
5.500.000	6.120.000	5.400.000	6.210.000	6.240.000	6.020.000	
\bar{x}	6.364.000	6.152.000	6.011.000	6.063.000	6.026.000	6.036.000
	± 442.598,38	479.462,66	935.906,57	287.520,04	370.950,73	304.711,15
n	10	10	10	10	10	10
Tedaviden Sonra Eritrosit (mm ³ 'te)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
5.180.000	4.840.000	5.060.000	4.940.000	—	—	
5.060.000	5.200.000	4.820.000	5.400.000	—	—	
5.260.000	5.180.000	5.160.000	5.200.000	—	—	
4.980.000	5.060.000	4.900.000	4.860.000	5.300.000	—	
5.800.000	5.300.000	5.000.000	4.780.000	5.180.000	—	
5.420.000	5.600.000	4.920.000	4.500.000	5.300.000	—	
4.940.000	5.860.000	4.860.000	4.790.000	4.700.000	—	
5.180.000	5.300.000	3.960.000	5.100.000	5.000.000	6.020.000	
4.640.000	5.460.000	5.200.000	4.580.000	4.860.000	5.880.000	
\bar{x}	4.646.000	5.311.111	4.875.555	4.905.555	5.056.666	5.950.000
	± 325.798,17	300.351,23	367.393,23	289.798,21	246.062,34	98.994,94
n	9	9	9	6	2	

Tablo: II
Tedaviden Önce ve Sonra Hematokrit

Tedaviden Önce Hematokrit (% olarak)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
61	59	48	57	60	58	
63	58	56	52	59	48	
60	61	54	54	58	59	
60	56	64	56	53	60	
61	54	61	59	58	51	
62	59	51	60	52	58	
60	60	68	56	50	50	
59	64	48	54	48	58	
61	59	49	51	54	60	
53	58	49	56	56	58	
\bar{x}	60 ± 2,7	65,2 ± 3,0	54,8 ± 7,25	55,5 ± 2,83	54,8 ± 4,04	56 ± 4,49
n	10	10	10	10	10	10
Tedaviden Sonra Hematokrit (% olarak)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
47	46	47	46	—	—	
48	50	46	52	—	—	
48	48	49	49	—	—	
46	49	47	47	48	—	
47	51	48	45	51	—	
52	52	47	42	49	—	
46	54	46	45	44	—	
47	48	38	47	48	56	
45	50	48	43	47	55	
\bar{x}	47,3 ± 2,0	49,7 ± 2,38	46,2 ± 3,23	46,2 ± 3,03	47,8 ± 2,31	55,5 ± 0,70
n	9	9	9	6	2	2

Tablo: III
Tedaviden Önce ve Sonra Hemoglobin Değerleri

Tedaviden Önce Hemoglobin (% gr)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
17,6	18,0	16,0	16,8	18,2	17,6
17,4	17,2	17,2	16,0	18,0	16,2
16,4	18,4	17,0	16,4	17,6	18,0
16,2	16,4	21,2	16,2	16,2	18,2
16,5	16,2	18,0	17,2	18,0	17,2
17,2	17,0	16,2	18,6	17,4	17,6
16,4	18,0	21,0	17,2	16,4	16,4
15,9	20,0	16,0	16,4	16,2	18,0
16,7	17,4	16,0	15,6	17,0	18,0
16,8	17,4	16,2	17,4	18,2	17,4
\bar{x}	16,72±0,54	17,60±1,09	17,46±2,03	16,78±0,86	17,46±0,68
n	10	10	10	10	10
Tedaviden Sonra Hemoglobin (% gr)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
16,0	15,0	15,4	15,0	—	—
17,0	16,0	14,6	16,0	—	—
15,2	16,0	16,2	15,6	—	—
15,0	15,6	15,0	14,4	17,0	—
15,0	16,6	16,0	17,0	16,0	—
16,4	17,6	15,4	13,6	16,0	—
15,8	18,0	15,0	14,6	14,0	17,6
14,6	16,0	12,6	14,0	15,6	19,0
14,4	16,7	16,2	15,8	15,6	—
\bar{x}	15,48±0,86	16,38±0,94	15,15±1,11	15,7±0,97	18,3±0,98
n	9	9	9	6	2

Tablo: IV
Tedaviden Önce ve Sonra Trombosit Değerleri

Tedaviden Önce Trombosit (mm^3 'te)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
280.000	290.000	210.000	240.000	210.000	210.000
300.000	280.000	300.000	310.000	320.000	310.000
180.000	310.000	200.000	290.000	190.000	190.000
220.000	210.000	290.000	210.000	190.000	280.000
210.000	200.000	190.000	190.000	300.000	300.000
290.000	190.000	310.000	280.000	240.000	220.000
210.000	240.000	280.000	200.000	210.000	210.000
290.000	300.000	240.000	220.000	310.000	290.000
230.000	360.000	260.000	330.000	200.000	190.000
460.000	210.000	210.000	210.000	210.000	200.000
\bar{x} 267.000	259.000	249.000	248.000	238.000	240.000
\bar{f} 79.728.7	57.047.7	44.833.02	50.288.05	51.811.62	48.762.46
n 10	10	10	10	10	10
Tedaviden Sonra Trombosit (mm^3 'te)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
300.000	130.000	100.000	60.000	—	—
160.000	150.000	60.000	80.000	—	—
200.000	80.000	90.000	70.000	—	—
180.000	100.000	100.000	100.000	50.000	—
280.000	100.000	150.000	50.000	100.000	—
240.000	130.000	100.000	70.000	100.000	—
280.000	150.000	110.000	50.000	50.000	—
250.000	120.000	110.000	60.000	140.000	50.000
320.000	80.000	100.000	100.000	100.000	60.000
\bar{x} 287.000	104.000	102.222	71.111	90.000	55.000
\bar{f} 79.728.7	26.977.3	23.333.3	19.002.9	34.641.01	7.071
n 9	9	9	9	6	2

Tablo: V
Tedaviden Önce ve Sonra Lökosit Değerleri

Tedaviden Önce Lökosit (mm ³ 'te)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
13.200	8.400	6.600	21.200	6.200	20.000
11.200	13.400	7.000	11.600	19.600	16.800
9.600	8.400	9.000	14.000	26.000	15.600
7.600	10.800	5.600	9.600	17.200	6.200
10.400	10.200	5.200	10.200	14.200	26.000
16.400	10.200	10.000	14.600	17.600	15.200
4.200	7.200	10.800	8.800	12.000	11.200
8.400	6.800	10.600	15.200	30.000	13.000
11.200	10.000	10.000	12.200	21.200	14.200
24.800	8.200	10.800	11.200	14.600	10.400
\bar{x} 11.700	9.360	8.560	12.860	17.840	14.860
\mp 5.642	1.961	2.232	3.625	6.852	5.447
n 10	10	10	10	10	10
Tedaviden Sonra Lökosit (mm ³ 'te)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
20.000	16.600	13.600	31.200	26.200	25.600
16.800	21.000	26.400	31.400	64.000	26.200
15.600	15.200	16.200	23.600	40.400	—
11.200	54.000	19.000	35.200	—	—
15.200	26.000	14.400	23.200	42.400	—
6.200	40.400	16.200	39.600	27.600	—
13.000	6.200	10.600	40.400	—	—
14.200	9.600	21.000	20.000	24.200	—
26.000	10.600	14.000	19.200	—	—
—	—	—	—	—	—
\bar{x} 15.355	22.177	16.866	29.311	37.466	25.900
\pm 5.534	15.764	4.684	8.141	15.081	424
n 9	9	9	9	9	9

— İşaretli olanlar çalışma esnasında ölenlerdir.

Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki mutlak nötrofil sayıları tablo VI'da gösterilmektedir. Tedaviden önce ve sonra kontrol grubundaki sıçanlarda mutlak nötrofil sayıları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Tedaviden sonra I. gruptan itibaren mutlak nötrofil sayılarında belirgin bir artış görülmeye başlanmış ve bu artış II. gruptan itibaren istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). İlaç miktarındaki artma ile mutlak nötrofil sayısındaki artma arasındaki ilişki katsayısı $b = 0,004$ olarak bulunmuş ve "t" testine göre regresyon katsayısının anlamsız olduğu anlaşılmıştır ($p > 0,05$). Yani ilaç miktarındaki artma ile mutlak nötrofil sayısındaki artma arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Tablo: VI
Tedaviden Önce ve Sonra Mutlak Nötrofil Değerleri

Tedaviden Önce Mutlak Lenfosit (mm^3 'te)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
3.822	3.024	3.828	16.112	2.480	6.400
6.160	6.566	4.970	5.452	7.840	8.568
5.376	2.604	5.580	5.460	6.760	8.112
4.940	4.752	3.024	3.360	3.784	1.860
2.600	4.896	2.808	5.202	9.656	22.880
6.560	5.304	5.600	5.986	2.640	10.488
8.820	4.392	4.644	4.752	3.960	3.136
1.764	3.264	5.830	8.208	5.700	4.030
4.704	6.600	6.700	4.880	5.512	4.118
13.640	3.022	4.536	4.120	2.920	2.600
\bar{x} 5.839	4.442	4.752	6.353	5.125	7.219
\pm 3.396	\mp 1.453	\mp 1.251	\mp 3.657	\mp 2.409	\mp 6.198
n 10	10	10	10	10	10
Tedaviden Sonra Mutlak Lenfosit (mm^3 'te)					
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)
9.920	7.304	5.712	12.480	12.838	11.776
7.300	10.080	15.048	9.734	32.000	5.764
4.200	3.952	7.938	8.968	13.736	—
6.160	14.040	7.980	10.912	—	—
8.400	14.040	6.480	9.512	14.840	—
2.400	16.968	8.262	19.800	6.072	—
4.000	3.038	5.194	18.584	—	—
4.200	2.784	13.230	9.400	11.132	—
14.000	3.922	4.060	7.872	—	—
\bar{x} 6.478	8.458	8.211	11.918	15.103	8.770
\pm 3.515	\mp 5.490	\mp 3.668	\mp 4.328	\pm 8.830	\mp 4.251
n 9	9	9	9	6	2

— İşaretli olanlar çalışma esnasında ölenlerdir.

Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki mutlak lenfosit sayıları tablo VII'de gösterilmiştir. Tedaviden önce ve sonra kontrol grubundaki sıçanların mutlak lenfosit sayıları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Buna karşılık tedaviden sonra I. gruptan itibaren mutlak lenfosit sayılarında belirgin bir artış görülmeye başlamış ve bu artış IV. grup dışında bütün gruplarda istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

İlaç miktarındaki artma ile mutlak lenfosit sayısındaki artış arasındaki ilişki katsayısı $b = 0,005$ olarak bulunmuş ve "t" testine göre regresyon katsayısının anlamsız olduğu anlaşılmıştır ($p > 0,05$). Yani ilaç miktarındaki artma ile mutlak lenfosit sayısındaki artma arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Tablo: VII
Tedaviden Önce ve Sonra Mutlak Lenfosit Değerleri

Tedaviden Önce Mutlak Lenfosit (mm ³ 'te)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
9.108	4.200	2.574	4.452	3.472	11.200	
4.480	5.092	1.680	5.452	8.820	7.056	
4.128	4.956	3.150	5.040	17.680	6.396	
2.280	4.644	2.464	5.856	12.728	3.162	
6.136	5.100	2.080	4.590	3.692	3.900	
6.888	4.284	4.100	7.592	12.320	3.648	
3.066	2.754	5.184	3.696	7.920	6.384	
5.628	3.196	3.286	6.232	22.500	7.410	
4.592	2.600	2.600	5.490	13.992	7.100	
9.920	4.100	6.048	6.300	6.716	6.100	
\bar{x}	5.622	4.092	3.316	5.470	10.984	6.235
\bar{f}	2.467	938	1.398	1.108	6.084	2.335
n	10	10	10	10	10	10
Tedaviden Sonra Mutlak Lenfosit (mm ³ 'te)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
7.800	7.802	6.800	15.600	12.314	13.312	
7.200	8.820	11.352	17.270	28.800	10.480	
8.800	9.272	7.452	14.160	24.644	—	
4.560	29.160	9.500	20.768	—	—	
3.600	8.840	6.480	12.528	25.440	—	
3.500	20.604	7.290	19.800	11.040	—	
7.100	2.542	4.240	17.776	—	—	
7.000	6.720	6.090	6.600	12.580	—	
10.200	5.936	7.980	10.560	—	—	
—	—	—	—	—	—	
\bar{x}	6.633	11.077	9.746	15.006	19.136	11.896
\bar{f}	2.318	8.367	2.038	4.563	7.981	2.002
n	9	9	9	6	2	2

— İşaretli olanlar çalışma esnasında ölenlerdir.

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki mutlak eozinofil sayıları tablo VIII'de gösterilmektedir. Tedaviden önceki ve tedaviden sonraki mutlak eozinofil sayıları arasında kontrol grubu ile birlikte tüm gruplarda anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$). Bununla birlikte tedaviden sonra, sağ kalan 35 sıçanın 14'ünde (% 40) % 3-13 arasında değişen oranlarda eozinofil artışı gözlenmiştir. Ayrıca tedaviden sonra sağ kalan sıçanların % 45'inde % 5-27 arasında değişen oranlarda monosit artışı saptanmıştır.

Tablo: VIII
Tedaviden Önce ve Sonra Mutlak Eozinofil Değerleri

Tedaviden Önce Mutlak Eozinofil (mm ³ 'te)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
528	756	198	0	248	1.600	
336	804	140	696	2.940	1.176	
960	840	180	420	0	312	
456	432	56	288	688	62	
208	204	156	306	0	780	
1.968	714	300	1.022	1.056	760	
87	360	324	264	240	560	
756	408	318	760	300	780	
1.680	320	500	1.830	0	142	
744	752	0	504	730	204	
\bar{x}	772 ± 617	559 ± 235	217 ± 146	609 ± 518	620 ± 889	637 ± 488
n	10	10	10	10	10	
Tedaviden Sonra Mutlak Eozinofil (mm ³ 'te)						
Kontrol Grubu	Grup I (50 mg)	Grup II (100 mg)	Grup III (150 mg)	Grup IV (200 mg)	Grup V (300 mg)	
400	332	0	0	1.048	0	
204	420	0	1.570	640	262	
580	608	648	472	404	—	
330	1.620	950	0	—	—	
690	520	1.440	232	424	—	
245	1.616	162	0	276	—	
700	62	530	808	—	—	
150	96	210	600	0	—	
860	424	1.820	576	—	—	
—	—	—	—	—	—	
\bar{x}	462 ± 253	633 ± 586	640 ± 649	473 ± 508	465 ± 354	131 ± 185
n	9	9	9	9	6	2

— İşaretli olanlar çalışma esnasında ölenlerdir.

Kemik İliği Bulguları:

Tedavi sırasında ölen sıçanlar ile birlikte, tedaviden sonra bütün sıçanlara otopsi uygulanarak, bu sırada kemik iliğinden basma şeklinde yayma preparatlar hazırlanmıştır. Kemik iliği sitolojik incelemeleri sonunda 2 sıçanda normo-sellüler, ölen sıçanlar dahil diğer bütün sıçanlarda ise hiper-sellüler olarak bulunmuştur. Yine tüm sıçanlarda megakaryositler artmış veya normal sayıda bulunmuştur. Ayrıca miyeloid hücrelerde, artma yanında, bazı sıçanlarda lenfosit ve eozinofillerde ve daha az oranda bazofillerde artma dikkati çekmiştir. Ölenler dahil hiçbir sıçanda hiposellüler veya aplazik kemik iliği saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kontrol grubu olarak alınmış 10 sıçan dışında 10'ar hayvandan oluşan gruplar halinde toplam 50 adet Albino cinsi sıçana 75 gün süre ile, her gruba ayrı olarak ağız yolu ile günde 50 - 100 - 150 - 200 - 300 mg gibi değişik dozlarda D-penicillamine uygulanarak, bazı hematolojik parameterler üzerinde ne gibi değişiklikler yaptığı araştırıldı.

Çalışmanın 6. gününden başlayarak, değişik aralıklarla çalışma sonuna kadar V. gruptan 8, IV. gruptan 4, I., II., III. gruplardan ve kontrol grubundan birer sıçan ileri derecede genel durum bozukluğu ile kendini belli eden bir tablo içerisinde ölmüşlerdir. Böylece çalışma sonunda kontrol grubunda 9, diğer gruplarda ise toplam 35 sıçan sağ kalmıştır.

Ölen sıçanların otopsisinde, biri kontrol grubundaki olmak üzere üçünde pnömoni, geri kalan 13'ünde ise yaygın kanama odakları saptanmıştır. İlaç dozu arttıkça ölüm görülme sıklığı da artmıştır. Bu bulgu, D-penicillamine dozu arttıkça toksik ve yan etkilerinin de arttığı yolundaki bazı klinik gözlemleri desteklemektedir^{2,9,57}.

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki eritrosit değerleri tablo I'de görülmektedir. Tedaviden önce kontrol grubu ve diğer gruplarda saptanan ortalama eritrosit değerleri literatürde sıçanlar için bildirilen normal değerlere uygunluk göstermektedir^{5,58}. Klinik çalışmalara paralel olarak, Renoux ve ark. çalışmalarında sıçanlarda da D-penicillamine'in eritrosit değerlerinde anlamlı bir azalma yapmadığını göstermişlerdir⁵⁹. Bizim bulgularımızda literatür verileri ile uygunluk göstermektedir. Tedaviden sonra eritrosit sayısında bütün gruplarda hafif bir azalma görülmele beraber, bu azalma istatistiki yönden anlamsız bulunmuştur ($0,05 < p < 0,10$).

Tedaviden önce ve sonraki ortalama hematokrit değerleri tablo II'de görülmektedir. Tedaviden önceki ortalama hematokrit değerleri literatürde sıçanlar için bildirilen normal değerlere uygunluk göstermektedir^{5,58}. Tedaviden sonra ortalama hematokrit değerlerinde görülen azalmalar, sadece günde 200 mg D-penicillamine alan IV. gruptaki sıçanlarda % 1 önemlilik derecesinde anlamlı ($p < 0,01$) bulunmuş ve bu azalmanın dozla ilişkili olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$). Bu bulgu Renoux ve ark.⁵⁹'nın D-penicillamine'in sıçanlarda hematokrit değerlerinde anlamlı bir azalma yapmadığı şeklindeki bulguları ile farklılık göstermektedir. Bu farklılık ortalama hematokrit değerlerindeki azalmanın sadece yüksek dozda D-penicillamine alan IV. gruptaki sıçanlarda görülmesi ve bizim çalışmamızda sıçanlara Renoux ve ark. na göre daha yüksek dozda D-penicillamine uygulamış olmamız ile açıklanabilir.

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki hemoglobin değerleri Tablo III'de görülmektedir. Tedaviden önce kontrol grubu ve diğer gruplarda saptanan ortalama hemoglobin değerleri, literatürde sıçanlar için bildirilen normal değerlere uygunluk göstermektedir^{5,58}. Tedaviden sonra ortalama hemoglobin değerlerindeki azalmalar istatistiki yönden anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bulgularımız literatür verileri ile uygunluk göstermektedir^{4,59}.

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki trombosit değerleri Tablo IV'de görülmektedir. Kontrol grubunda ve diğer gruplarda tedaviden önce saptanan ortalama trombosit değerleri literatürde sıçanlar için bildirilen normal değerlere uygunluk göstermektedir^{5,58}. Tedaviden sonra kontrol grubu dışındaki gruplarda trombo-

sit sayısındaki azalma IV. grupta % 1 önemlilik derecesinde anlamlı ($p < 0,01$), diğer gruplarda ise % 5 önemlilik derecesinde anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur. İlaç miktarındaki artış ile trombosit sayısındaki azalma arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($0,05 < p < 0,10$).

D-penicillamine'e bağlı hematolojik yan etkiler içinde en çok trombositopeniye rastlandığı bildirilmektedir^{3.36}. Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda bildirilen trombositopeni sıklığı % 2,56 ile % 27 arasında değişmektedir^{35.36}. Bizim deneysel çalışmamızda ise bu oran oldukça yüksek bulunmuştur. Çalışma sonunda sağ kalan 35 sıçanın 32'sinde yani % 91'inde trombositopeni saptanmıştır.

D-penicillamine'in hangi yolla trombositopeni yaptığı iyi bilinmemektedir. Genel kanı kemik iliği depresyonu yaptığı şeklindedir^{15.34}. Jaffe⁶⁰ D-penicillamine'e bağlı yan etkilerin idiosenkrazi sonucu oluştuğunu ve sitostatik ilaçlarda olduğu gibi doza bağlı olmadığını ileri sürmektedir. Çalışmamızda ölenler dahil bütün sıçanlarda kemik iliğinin hipersellüler ve megakaryositlerin normal veya artmış sayılarda bulunmuş olması, trombositopeninin kemik iliği depresyonundan ziyade trombositlerin çevre kanında muhtemelen immün mekanizma ile aşırı yıkıma bağlı olduğunu düşündürmektedir. Literatürde D-penicillamine'e bağlı nadir fatal kemik iliği aplazisi ve aplastik anemi vak'aları bildirilmekte ise de^{52.53.54} çalışmamızda, ölen sıçanlar dahil olmak üzere böyle bir bulguya rastlamadık.

Tedaviden önce ve tedaviden sonraki lökosit değerleri Tablo V'de görülmektedir. Kontrol grubunda ve diğer gruplarda tedaviden önce saptanan ortalama lökosit değerleri literatürde sıçanlar için bildirilen normal değerlere uygunluk göstermektedir^{55.58}. Tedaviden sonra I. gruptan başlayarak bütün gruplarda lökosit sayısında istatistiki yönden anlamlı bir artma saptanmıştır. Buna karşılık ilaç miktarındaki artma ile lökosit sayısındaki artma arasında istatistiki yönden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($b = 0,004$, $p > 0,05$)

D-penicillamine'in lökositler üzerine etkisi ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmektedir. Nadir lökopeni yaptığını bildiren yayınlar^{4.35.36} olduğu gibi, lökositleri etkilemediğini bildiren yayınlar da vardır^{32.61}. Renoux ve ark.⁵⁹ ise, D-penicillamine'in sıçanlarda hafif bir lökositoz yaptığını ve bunun infeksiyon ile birlikte olduğunu bildirmektedirler. Bizim sonuçlarımız bu sonucu literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.

Tedaviden önce ve sonraki mutlak nötrofil değerleri Tablo VI'da görülmektedir. Tedaviden önce kontrol grubu ve diğer gruplardaki ortalama mutlak nötrofil değerleri, sıçanlar için literatürde bildirilen normal değerlere uygunluk göstermektedir^{55.58}. Tedaviden sonra II., III. ve IV. gruplarda mutlak nötrofil sayılarında istatistiki yönden anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0,05$). Fakat doz artışı ile, mutlak nötrofil artışı arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ($p > 0,05$). Literatürde D-penicillamine'e bağlı olarak daha ziyade nadir lökopeni vak'aları bildirilmektedir^{4.35.36}). Renoux ve ark.⁵⁹ ise D-penicillamine'in sıçanlarda infeksiyonla birlikte olan nötrofil artışına neden olduğunu bildirmektedirler. Bizim sonuçlarımız da bu sonucu literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.

Tedaviden önce ve sonraki mutlak lenfosit değerleri Tablo VII'de görülmektedir. Tedaviden önce kontrol grubu ve diğer gruplardaki ortalama mutlak lenfosit değerleri, literatürde sıçanlar için bildirilen normal değerlere uygunluk göstermek-

tedir^{55.58.59}. Tedaviden sonra I. gruptan itibaren bütün gruplarda mutlak lenfosit sayılarında bir artış gözlenmiş ve bu artış I. II. ve III. gruplarda istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Fakat mutlak lenfosit artışı ile doz artışı arasında bir ilişki saptanamamıştır ($b = 0,004$, $p > 0,05$). Renoux ve ark.⁵⁹ sıçanlarda D-penicillamine'in hafif lenfopeni yaptığını bildirmektedirler. Bizim bulgularımız Renoux ve ark.'ninkine uymamaktadır. Literatürde D-penicillamine'in mutlak lenfosit sayısı üzerine etkisi ile ilgili başka bir yayına rastlayamadık.

Tedaviden önce ve sonraki mutlak eozinofil değerleri Tablo VIII'de görülmektedir. Tedaviden önce kontrol grubu ve diğer gruplarda saptanan ortalama mutlak eozinofil değerleri, literatürde sıçanlar için bildirilen normal değerlere uygunluk göstermektedir^{55.58}. Tedaviden önceki ve tedaviden sonraki eozinofil değerleri arasındaki farklar istatistiki yönden anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte tedaviden sonra sağ kalan 35 sıçanın 14'ünde (% 40) % 3-13 arasında değişen oranlarda eozinofili gözlenmiştir. Literatürde D-penicillamine'e bağlı olarak % 2-4 oranında eozinofili bildiren yayınlar vardır^{4.35}. Bizim sonuçlarımız daha yüksek olmakla birlikte literatür bulgularına paralellik göstermektedir.

SONUÇ

- D-penicillamine uygulanan sıçanların % 91'inde anlamlı bir trombositopeni saptanmıştır. Bu sıçanların kemik iliği megakaryositlerden zengin bulunduğu için trombositopeninin, muhtemelen immün bir mekanizma ile, trombositlerin periferde yıkımının artmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.
- Tedaviden sonra sıçanlarda nötrofili ve lenfosit artışı ile birlikte giden anlamlı bir lökositoz saptanmıştır. Ayrıca sıçanların % 40'ında hafif bir eozinofili saptanmıştır.
- Tedaviden sonra hematokrit değerlerinde, dozla ilişkili bir azalma saptanmıştır. Diğer parametreler üzerindeki değişiklikler dozla ilişkili bulunmamıştır.
- Tedaviden sonra, eritrosit ve hemoglobün değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
- Çalışma sırasında 16 sıçan ölmüş, ölen sıçanların otopsilerinde, üçünde pnömoni, geri kalan 13'ünde ise yaygın kanama odakları saptanmıştır. İlaç dozu arttıkça ölüm görülme sıklığı da artmıştır.
- Ölen sıçanlar dahil, D-penicillamine alan tüm sıçanlarda kemik iliği hiper-sellüler veya normosellüler bulunmuş. Hiçbir sıçanda hiposellüler veya aplazik kemik iliğine rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. MARTINDALE: The Extra Pharmacopeia. 27 Ed., Edited by Wade Ainley, London, The Pharmaceutical press, 1978, p. 334.
2. GOODMAN, L.S., GIELMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 4 Ed., The MacMillan Comp., London, 1971, p. 953.

3. ANDREWS, F.M., GOLDING, D.N., FREEMAN, A.M., GOLDING, J.R., DAY, A.T., HILL, A.G.S., CAMP, A.V., FANING, E.L., LYLE, W.H. (Multi-centric trial group): Controlled trial D-penicillamine in severe rheumatoid arthritis, *Lancet*, 1: 280, 1973.
4. CHAUSSE, D.J., DEHAIS, J., BULLIER, R.: Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la D-penicillamine, *Bordeaux Med.*, 14: 1239, 1978.
5. PERRET, D.: An outline of D-penicillamine metabolism, *Proc. R. Soc. Med.*, (suppl. 3), 70: 61, 1977.
6. WALSH, J.M.: Brief observations on the management of Wilson's disease, *Proc. R. Soc. Med.*, (suppl. 3), 70: 1, 1977.
7. SCHEINBERG, I.H.: Wilson's Disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* Editors: Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. Eleventh Edition. McGraw-Hill Book Comp., Ljubljana, 1987, p. 1637.
8. BEATTIE, A.D.: The use of D-penicillamine for lead poisoning, *Proc. R. Soc. Med.*, (suppl. 3), 70: 43, 1977.
9. GRAEF, J.W., LOVEJOY, JR, F.H.: Heavy metal poisoning - Arsenic, lead and mercury. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Editors: Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. Eleventh Edition. McGraw-Hill Book Comp., Ljubljana, 1987, p. 850.
10. CRAWHALL, J.C.: Canadian experience with penicillamine therapy for cystinuria, *Proc. R. Soc. Med.*, (suppl. 3), 70: 34, 1977.
11. ROSENBERG, L.E., SHORT, E.M.: Inherited defects of membrane transport-cystinuria. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* Editors: Braunwald, E., Isselbacher, K.S., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. Eleventh Edition, McGraw-Hill Book Comp., Ljubljana, 1987, p. 1619.
12. PREMINGER, G.M.: Renal calculi, cystinuria. In *Conn's Current Therapy*. Editor: Robert E. Rakel. W.B., Saunders Comp., Philadelphia, 1988, p. 615.
13. STEPHENS, A.D.: The management of cystinuria in 1976, *Proc. R. Soc. Med.*, (suppl. 3), 70: 24, 1977.
14. JAFFE, I.A.: Rheumatoid arthritis with arteritis. Report of a case treated with penicillamine, *Ann. Intern. Med.*, 61: 556, 1964.
15. DAY, A.T., GOLDING, J.R., LEE, P., BUTTERWORTH, A.D.: Penicillamine in rheumatoid disease: A long term study, *Br. Med. J.*, 1: 180, 1974.
16. GIBSON, T., HUSKISSON, E.C., WOJTULOWSKI, J.A., SCOTT, P.J., BALME, H.M., BURRY, H.C., GRAHAME, R., HART, F.D.: Evidence that D-penicillamine alters the course of rheumatoid arthritis, *Rheumatol. Rehabil.*, 15: 211, 1976.
17. MOHAMMED, J., BARRA LOUGH, D., HOLBOROW, E.J., ANSETH, B.M.: Effect of penicillamine therapy on circulating immune complexes in rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis.*, 35: 458, 1976.
18. LIPSKY, P.E.: Rheumatoid Arthritis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Editors: Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. Eleventh Edition. McGraw-Hill Book Comp., Ljubljana, 1987, p. 1427.

19. BAUM, J.: Editorial. A continuing look at Penicillamine, *J. Rheumatol.*, 6:1, 1979.
20. SPENCER, C.H.: Juvenil rheumatoid arthritis. In: *Conn's Current Therapy*. Editor: Robert E. Rakel. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1988, p. 836.
21. JAIN, S., SCHEUER, P.J., SAMOURIAN, S., McGEE, J.O.D., SCHERLOCK, S.: A controlled trial of D-penicillamine therapy in primary billiary cirrhosis, *Lancet*, 1: 831, 1977.
22. EPSTEIN, O., LEE, R.G., BOSS, A.M., JAIN, S., COOK, D.G., SCHEURER, P.J.: D-penicillamine treatment improves survival in primary biliary cirrhosis, *Lancet*, 1: 1275, 1981.
23. JAMES, O.: Gastroenterology. In, *Progress in Clinical Medicine*. Vol. 8, Editors: Horler, A.R., Foster, J.B., Churchill Livingstone Edinburg, 1983, p. 241.
24. WILLIAMS, R.: D-penicillamine as maintenance therapy for active chronic hepatitis, *Proc. R. Soc. Med.*, (suppl. 3), 70: 82, 1977.
25. CHARRITAT, J.L.: Traitement des ictere neonataux par la D-penicillamine, *Nouv. Presse Med.*, 24: 2106, 1977.
26. JAYSON, MIV., LEVELL, C., BLACK, C.M., WILSON, R.S.A.: Penicillamine therapy in systemic sclerosis, *Proc. R. Soc. Med.* (suppl. 3): 70: 82, 1977.
27. NASSONOVA, V.A., IVANOVA, M.M.: Progressive systemic sclerosis. Management: D-penicillamine. *Clinics in Rheumatic Diseases*, 5(1): 277, 1979.
28. CALLEN, J.P.: The Connective Tissue Diseases: Lupus Erythematosus, Scleroderma and Dermatomyositis. In: *Conn's Current Therapy*. Editor: Robert E. Rakel, W.B., Saunders Comp., Philadelphia, 1988, p. 678.
29. JAFFE, I.A.: The technique of penicillamine administration in rheumatic arthritis, *Arthritis Rheum.*, 5: 513, 1975.
30. DAY, A.T., GOLDING, J.R.: A ultra low dose regimen for the treatment of rheumatoid arthritis with D-Penicillamine, *Drugs Exp. Clin. Res.*, 2: 197, 1977.
31. BAUMGARTNER, R., OBENAU, H., STOERK, H.C.: Suppression of adjuvant arthritis by penicillamine in pyridoxine deficient rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 146: 241, 1974.
32. TAUSCH, G., BROLL, H., EBERL, R.: Treatment a long terme de la polyarthrite rhumatoid par la D-penicillamine, *Schweiz. Rundschau med. (PRAXIS)*, 66: 1427, 1977.
33. BALME, H.W., HUSKISSON, E.C.: Chronopharmacology of penicillamine and gold, *Scand. J. Rheumatol.*, (suppl. 4), 8: 21, 1975.
34. CORKE, C.F., HUSKISSON, E.C.: Factors affecting the development of penicillamine side effects, *Rheumatol. Rehabil.*, 17: 34, 1978.
35. CROUZET, J., CAMUS, J.P.: Essai d'une D-penicillamine semi-synthetique dans la traitement de la polyarthrite rhumatoide, *Rhumatol.*, 30: 67, 1978.
36. HUSKISSON, E.C.: Penicillamine and the rheumatologist: A review *Pharmatherapeutica*, 1: 24, 1976.
37. DIXON, A.S.J., DAVIES, J., DORMANY, T.L., HAMILTAN, E.B.D., HOLT, P.J.T., MASON, R.M., THOMPSON, M., WEBER, J.C.P., ZUTSHI, D.W.:

- Synthetic D-penicillamine in rheumatoid arthritis. Double-blind controlled study of a high and low dosage regimen, *Ann. Rheum. Dis.*, 34: 416, 1975.
38. GUMPEL, J.M.: Cyclophosphamide, gold and penicillamine disease modifying drugs in rheumatoid arthritis tailored dosage and ultimate success, *Rheumatol. Rehabil.*, 15: 217, 1976.
 39. STERNLIEB, I., BONNET, B., SCHLINBERG, I.H.: D-penicillamine induced Good Pasteur's syndrome in Wilson's disease, *Ann. Intern. Med.*, 82: 673, 1975.
 40. CAMUS, J.P., CROUZET, J., GUILLIEN, P., BENICHO, C., LIEVRE, J.A.: Cent cas polyarthrite rhumatoïde commune traitée par la D-penicillamine, *Ann. Intern. Med.*, 9: 125, 1974.
 41. HEWITT, J., BENVENISTE, M., LEIBOWITZ, L.M.: Pemphigus induced by D-penicillamine, *Br. Med. J.*, 3: 371, 1975.
 42. COLLIARD, H., SAURAT, J.H.: Pemphigus induit par la penicillamine *Rev. Stomatol.*, 77: 741, 1976.
 43. MARSDEN, R.A., RYAN, T.J., VANHEGAN, R.I., WALSHE, M.J., HILL, H., MOWAT, A.G.: Pemphigus foliaceus induced by penicillamine, *Br. Med. J.*, 2: 1423, 1976.
 44. MARSDEN, R.A., HILL, H., MOWAT, A.G., WALSHE, M.J., VANHEGAN, R.I., RYAN, T.J.: Penicillamine induced pemphigus, *Proc. R. Soc. Med.*, (suppl. 3), 70: 103, 1977.
 45. HJALMARSON, O., HANSON, L.A., NILSON, L.A.: IgA deficiency during D-penicillamine traitement, *Br. Med. J.*, 1: 549, 1977.
 46. DELRIEU, F., MENKES, C. J., SAINTE - CROIX, A., DELBARE, E., BABINET, P., CHENEAU, A.M.: Myastenia et thyroïdite autoimmune au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par la D-penicillamine, *Nouv. Presse Med.*, 40: 2890, 1975.
 47. MASTERS, C.L., DAWKINS, R.L., ZILKO, P.J., SIMPSON, A.J., LEEDMAN, R.J., LINDSTROM, J.: Penicillamine associated myastenia gravis antiacetylcholine receptor and antistriational antibodies, *Am. J. Med.*, 63: 689, 1977.
 48. MICHEL, F.B., BOUSQUET, J., LEVY, R.M., MARY, P.: Deficit immunitaire lors d'un traitement par D-penicillamine, *Nouv. Presse Med.*, 38: 3546, 1977.
 49. TUNALI, Ş.: D-penicillamine'e bağli deri değişikliklerinin ve çeşitli yan etkilerinin deneysel olarak araştırılması. Doçentlik tezi, Bursa 1980.
 50. DISCHE, F.E., SWINSON, D.R., HAMILTON, E.B.D., PARSONS, V.: Immunopathology of penicillamine induced glomerular disease, *J. Rheumatol.* 3: 145, 1976.
 51. BARNET, A.J., WHITESIDE, M.G.: Marrow aplasia and penicillamine, *Lancet*, 1: 682, 1976.
 52. BOURKE, B., MAIMI, R.N., GRIFFITS, J.D., SCOTT, J.T.: Fatal marrow aplasia in patients on penicillamine, *Lancet*, 1: 515, 1976.
 53. WEIS, A.S., MARKENSON, J.A., WEIS, M.S., KAMMERER, W.H.: Toxicity of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. A report of 63 patients including two with aplastic anemia and one with the nephrotic syndrome, *Am. J. Med.*, 64: 114, 1978.

54. ERSLEV, A.S.: Aplastic anemia. In: Hematology. Editors: Williams, W.J., Lichtman, M.A., 3rd. Edition, McGraw-Hill Book Comp. New-York, 1983, p. 157.
55. MERDİVENÇİ, A.: Laboratuvar hayvanı bakımı, üretimi ve deney tekniği: İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, Kurtuluş Matbaası, İstanbul, 1971, s. 61, 73, 84.
56. SULTAN, C., PRIOLET, G., BENZARD, Y., ROSA, R., JOSSE, F.: Techniques en hematologie. 2. Ed., Paris, Flammarion, 1978, p. 107.
57. JAFFE, I.A.: The treatment of rheumatoid arthritis and necrotising vasculitis with penicillamine, Arthritis Rheum., 13: 435, 1976.
58. SMITH, J.E.: Comparative hematology. In: Hematology. Editors: Williams, W.J., Beutler, E., Ersev, A.J., Lichtman, M.A., 3rd. Edition. McGraw-Hill Book Comp., New-York, 1983, p. 119.
59. RENOUX, G., RENOUX, M., GUILLAUMIN, J.M.: Effects de la prednisone, de la penicillamine et du levamisole sur quelques parametres hematologique, Nouv. Presse Med., 41: 3863, 1977.
60. JAFFE, I.A.: The treatment of rheumatoid arthritis with D-penicillamine. In: Der Rheumatismus, Editors: Prof. Dr. Victor R. Ott, Doz. Dr. Klaus L. Schmidt, Dr. Dietrich Steinkopff, Verlag, Darmstadt, 1974, p. 84.
61. BERRY, H., LIYANAGE, S.P., DURANCE, R.A., BARNES, C.G., BERGER, L.A., EVANS, S.: Azathioprine and penicillamine in treatment of rheumatoid arthritis: A controlled trial, Br. Med. J., 1: 1052, 1976.

Doç. Dr. Ahmet TUNALI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA