

# Antimikrobiklerin Kan Tablosuna İstenmeyen Etkileri

Yüksel Pekçelen

Antimikrobik ajanların çeşitli istenmeyen hematolojik etkilere yol açtığı bilinir. Bu istenmeyen ve bazen yaşamı tehdit edecek derecede tehlikeli de olabilen etkilerin çoğu kan elemanlarının yıkımının artışı ya da yapımının azalmasına bağlıdır. Antimikrobikler koagülopatilere ve trombosit fonksiyon bozukluklarına da neden olabilirler (1,2).

Bu yazıda antimikrobiklerin istenmeyen hematolojik etkileri kısaca gözden geçirilecektir.

## Aplastik Anemi

Aplastik anemi, çevre kanında pansitopeni, kemik iliğinde aplazi ya da hipoplazi ile kendini gösteren tehlikeli bir hastalıktır. Vakaların % 50'si 6 ay içinde kaybedilir. Aplastik anemi vakalarının yaklaşık yarısında ilaçlar ve kimyasal maddeler hastalık nedeni olarak suçlanır.

Kloramfenikol idyosinkrazi sonucu aplastik anemiye yol açan bir drogtur. Bu ilacı kullananlarda irreversibl kemik iliği aplazisi gelişme sıklığı 1/20.000-1/30.000 olarak bildirilmektedir (3). Doz ve kullanım süresi ile aplastik anemi arasında ilişki yoktur. Genellikle kullanımdan haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkar. Fakat bazen ilaç kullanımı sırasında aplastik anemi gelişebilir. Kloramfenikol seyrek de olsa mortalitesi yüksek bir hastalık olan aplastik anemiye neden olduğu için kesin bir indikasyon (tifo, *Haemophilus influenzae* menenjitisi) olmadıkça asla kullanılmamalıdır (1,3,4).

Kloramfenikolün kemik iliği üzerine doza bağlı, reversibl toksik etkisi de vardır. Bu drogu 50 mg/kg/gün kullanan erişkinlerin çoğunda 1-2 hafta içinde ön planda eritropoezin süpresyona uğradığı saptanır. Bu etki mitokondrilerde protein sentezi ve hem sentezinin bozulması sonucudur. Anemi, retikülositopeni, serum demir konsantrasyonunda yükselme ve kemik iliğinde vaktöllu eritroblastların görülmesi başlıca bulgularıdır. Çok seyrek olarak lökopeni ve trombositopeni de saptanabilir. Bunların tümü ilaç bırakıldıktan sonra tamamen düzelir (3,4).

Tablo 1'de aplastik anemiye neden olduğu bildirilen diğer antimikrobikler görülmektedir. Bunlar kloramfenikolden çok daha seyrek olarak suçlanan droglardır (3).

## Hemolitik Anemi

Antimikrobiklere bağlı hemolitik anemi ya direkt sitotoksikite ya da immünolojik mekanizmalarla gelişir.

Non-immün, yani direkt sitotoksikite sonucu oluşan hemoliz başlıca glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G-6-PD) eksikliği gibi konjenital eritrosit enzim eksikliği olan bireylerde görülür. Diğer daha seyrek rastlanan eritrositlerin metabolik anomalileri ve hemoglobin H ya da Zurich gibi stabil olmayan hemoglobinler de eritrositleri ilaçlarla hemolize duyarlı

kılan anomalilerdir. Sülfonamidler ve nitrofurantoin gibi bazı droglar, oksidan etkileriyle böyle metabolik bozuklukları olan eritrositlerin harabiyetine yol açarlar (Tablo 1). Oluşan akut hemolitik anemi tablosu (anemi, ikter, hemoglobüri, hiperbilirubinemi) 10-12 gün içinde, genellikle kendiliğinden iyileşir. Hasta aynı ilaçları alsa da bir süre anemi gözlenmez. Çünkü yeni eritrositlerin enzim içeriği yüksektir. Bazen renal komplikasyonlardan hasta kaybedilebilir (1,3,4,5).

Bazı antimikrobikler tekrarlanan kullanımlarından sonra immün hemolitik anemiye yol açabilirler. Droglara karşı gelişen antikorlar iki tiptir.

Birinci tipte, haptin gibi davranan ilaç ya da metaboliti eritrosite sıkıca bağlanır. Bu ilaç-membran kompleksi antikor yapımını uyarır. Antikor eritrositle sadece ilaç varlığında reaksiyona girer. Bu tür antikorlar, penisilin ve sefalotin ile meydana gelen immün hemolitik anemiden sorumludur. Penisilin ile immün hemolitik aneminin, bu ilacı yüksek dozlarda (10-20 megaünite/gün) 7-10 gün süreyle kullanan ve böbrek yetersizliği olan hastalarda ortaya çıkma olasılığı fazla olmakla birlikte, genelde seyrek bir komplikasyondur. Direkt Coombs testi sıklıkla pozitif bulunur. Sefalotin ile meydana gelen immün hemolitik anemi ilacın dozu ile ilgili değildir (1-5). Sefalosporin kullananlarda Coombs testinin, vakaların % 3'ünde pozitif bulunmasına karşın, üçüncü kuşak sefalosporinlerden sadece seftriakson ile hemolitik anemi bildirilmiştir (6).

İkinci tipte, ilaç veya metaboliti plazmada bir proteine bağlanarak antikor yapımını uyarır. İlaç tekrar alındığında oluşan ilaç-antikor kompleksi eritrosite (masum seyirci) yapışarak komplemanın fiksasyonuna ve eritrositlerin hemolizine yol açar. Sülfonamidler, rifampisin ve PAS bu tip immün hemolize neden olabilen droglardır. Bunlarla hemolitik reaksiyonlar birinci tipten daha seyrek, fakat ağır renal komplikasyonlarla birlikte olan masif hemolitik reaksiyonlar şeklinde kendini gösterir (1,4,5).

## Megaloblastik Anemi

Folik asid veya B<sub>12</sub> vitamini metabolizmasının inhibisyonu en başta olmak üzere dezoksiribonükleoprotein komponentlerinden (pürin, pirimidin veya protein) birinin sentezinin bloke edilmesi megaloblastik anemiye yol açar. Kemik iliğinde ve çevre kanında megaloblastik değişikliklerle birlikte pansitopeni megaloblastik aneminin başlıca bulgularıdır (3,4). Kotrimoksazol (trimetoprim-sülfametoksazol) ve pirimetamin folat antagonisti (dihidrofolat redüktaz inhibitörü) droglardır. Bu ajanların normal bireylerde terapötik dozlarda kullanımı genellikle folat eksikliğine yol açmaz. Ancak folat depoları fakir olan ya da folat gereksinimi artmış hastalarda, örneğin alkoliklerde, gebelerde, uzun süre yüksek dozlarda kullanıldığı zaman megaloblastik anemiye neden olabilirler. Böyle durumlarda tedaviye devam gerekiyorsa folik asid verilmelidir (1,2,4).

AIDS'te kullanılan antiviral bir ajan olan zidovudin bir pirimidin analogudur. Başlıca toksik etkisi ağır megaloblastik anemidir. Tedavi sırasında anemi veya nötropeni saptan-

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (30 Ekim-1 Kasım 1991, Adana) bildirilmiştir.

Tablo 1. Antimikrobiklerin Kan Tablosuna İstenmeyen Etkileri

(A) Aplastik anemi Kloramfenikol Kinakrin Organik arsenik bileşikleri Kotrimoksazol Sülfonamidler Tatrasiklinler Tiamfenikol Amfoterisin B	(D) Nötropeni-agranülositoz Kloramfenikol Sülfonamidler Kotrimoksazol Semisentetik penisilinler Metronidazol Nitrofurantoin Novobiosin Vankomisin Organik arsenik bileşikleri
(B) Hemolitik anemi √ G-6-PD eksikliğinde Nitrofurantoin Sülfonamidler Kotrimoksazol Nalidiksik asid Primakin Aminosalisilik asid √ İmmün Penisilin Sefalosporinler Sülfonamidler Rifampisin PAS Kinin	(E) Trombositopeni Kloramfenikol Kotrimoksazol Sülfonamidler Kinin Rifampisin Penisilinler Streptomisin Tetrasiklinler Sefalotin İzoniazid PAS
(C) Megaloblastik anemi Pirimetamin Pentamidin Kotrimoksazol Proguanil Zidovudin Asiklovir	(F) Trombosit fonksiyon bozukluğu Penisilin G Karbenisilin Tikarsilin Moksalaktam (G) Eozinofili Sülfonamidler Eritromisin Nitrofurantoin Aztreonam Aminosalisilik asid

ması bu ilacın kesilmesini veya azaltılmasını gerektirir (2,4).

Asiklovir, DNA polimerazı inhibe ederek etkili olan antiviral bir drogtur. Bu ilacın yüksek dozlarda megaloblastik anemi yaptığı bildirilmiştir (4).

### Nötropeni

Bazı antimikrobikler lökopeniye ve çok daha seyrek olarak da agranülositoza yol açabilirler. Lökopeni parçalı nötrofil lökositlerin azalmasına (nötropeni) bağlıdır. Nötropeni en sık görülen istenmeyen ilaç etkisidir; tüm istenmeyen etkilerin % 42'sini oluşturduğu bildirilmiştir (3).

Nötropeniye neden olan antimikrobikler iki grupta toplanabilir: [1] Bazı droglar yeterli bir dozda kullanıldıkları zaman granülopoczi etkileyerek daima nötropeni yapar. Bu nötropeniye genellikle anemi ve trombositopeni de eşlik eder. Megaloblastik anemiye yol açabilen antimikrobikler bu gruptandır (Tablo 1). [2] Bazı droglar ise kullananların küçük bir kısmında idyosinkrazik bir reaksiyon sonucu nötropeniye yol açarlar. Bu tip nötropenileri önceden tahmin etmek olası değildir.

Hastaların bazılarında, genellikle ilaçların aralıklı olarak tekrarlanan kullanımı nötrofillerin hızla saatler içinde (6-10

saat) kaybına yol açabilir (agranülositoz). İmmünolojik bir mekanizma nötrofillerin çevre kanında yıkımından sorumlu tutulur. Sülfonamidler ve kotrimoksazol çok seyrek olmakla birlikte böyle bir mekanizma ile agranülositoza neden olabilen antimikrobiklerdendir (3,4). Agranülositozda titreme, yüksek ateş, boğaz ağrısı, ağızda ülserasyonlar ve diğer sepsis bulgularıyla birlikte olan ağır bir klinik tablo görülür. Sorumlu ilaç uzaklaştırılmalı ve uygun antibiyotiklerle hemen tedavi edilmelidir.

Bazı duyarlı bireylerde nötrofiller, drogların haftalar ya da aylar boyu kullanımından sonra azalarak ilacın kesilmesini gerektirecek bir düzeye iner. Ancak seyrek olmayarak ilacın kullanımının devamına rağmen nötrofil sayısı azalmış düzeyde stabilize olur veya hatta normale doğru yükselir. Sülfonamidler bu tür geç ortaya çıkan nötropeniye yol açabilen antimikrobiklerdir. Granülopoezin süpresyonunun nötropeniden sorumlu olduğu ileri sürülür (3,4).

İdyosinkrazik reaksiyon sonucu nötropeniye yol açan diğer başlıca antimikrobikler Tablo 1'de görülmektedir.

Kloramfenikol nötropeni yapan droglardan biridir. Ancak bu ajanın nötropeni yapıcı etkisinden 6-7 kat daha fazla olarak aplastik anemiye yol açtığı bildirilmektedir (3).

Semisentetik penisilinler ve sefalosporinlerle nötropeni yüksek dozda haftalarca kullanımdan sonra granülopoezin reversibl olarak süpresyonu sonucu ortaya çıkar. Penisilin ile oluşan nötropenili vakaların bazılarında komplemana bağımlı olmayan bir antikorun varlığı da gösterilmiştir (3,6).

Sefalosporinleri kullananların % 5-15'inde nötropeni meydana geldiği bildirilmektedir (7).

Metronidazol kullananların % 2'sinde nötropeniye yol açan bir antimikrobiktir (3).

### Trombositopeni

Kotrimoksazol gibi megaloblastik anemiye yol açabilen antimikrobik ajanlar folat yetersizliği olan kişilerde aşırı dozda uzun süre kullanıldığında anemi ve nötropeni ile birlikte trombositopeniye neden olurlar (1).

Bazı antimikrobikler ise duyarlı kişilerde trombositopeniye yol açar. Droglara bağlı trombositopeni iki mekanizma ile gelişebilir: [1] Kemik iliği süpresyonu (örneğin kloramfenikol, sülfonamidler); [2] immünolojik olarak trombositlerin yıkımı, antikor yapımını uyarır. İlaç tekrar alındığında oluşan ilaç-antikor kompleksleri trombositlerin membranına yapışır ve komplemanı fikse ederek suçsuz seyirci durumundaki trombositlerin yıkımına neden olur (1,3,4). Kinin, rifampisin ve sülfonamidler gibi çeşitli antimikrobiklerin immünolojik ilaç trombositopenilerine yol açtığı bildirilmiştir (Tablo 1). İmmünolojik trombositopeniler akut başlayan, yaygın deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. Bu ağır klinik tablo ilaç kesildikten sonra 7-14 gün içinde kendiliğinden düzelir (3,4).

### Trombosit Fonksiyon Bozukluğu

Bazı antimikrobiklerin trombosit fonksiyonlarını etkilediği saptanmıştır. Bunlar, penisilin G ve alfa-karboksil gru-

bu içeren beta-laktam antibiyotiklerdir (karbenisilin, tikarsilin ve moksalaktam). Bu ajanlar yüksek dozda ve uzun süre kullanıldıkları zaman trombositlerin reseptörlerini bloke ederek trombosit agregasyonunu irreversibl bir şekilde inhibe ederler ve böylece kanama zamanının uzamasına yol açarlar. Kanama zamanındaki uzama çoğu kez belirgin derecededir (>20 dakika). İlaç kesildikten 72-96 saat sonrasında kadar trombosit fonksiyon bozukluğu devam eder (1,2,8,9).

Trombositopenik, üremik veya hemostazı etkileyen diğer ilaçları (örneğin, aspirin, non-steroid antiinflatuarlar, kumarin) kullanan vakalarda, böyle trombosit fonksiyon bozukluğu yapan antimikrobikler, kanamaya yol açabilir ya da kanamaları artırabilir. Böyle durumlarda ilaç kesilmeli ve trombosit transfüzyonları uygulanmalıdır (8,9).

### Koagülopati

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden metiltiotetrazol yan zinciri içeren moksalaktam, sefamandol ve sefoperazon hipoprotrombinemi yaparak kanamaya yol açabilen antimikrobiklerdir (5,6,8). Benzer molekül yapısına sahip olan seftriaksonun hipoprotrombinemi yapıcı etkisi ise tartışmalıdır (6,8). Sefalosporinlerle hipoprotrombinemi meydana gelme sıklığı % 4-68 arasında değişmektedir (8). Hipoprotrombineminin oluşum mekanizması aydınlanmış değildir. İntestinal mikrofloranın süpresyonu sonucu K vitamini eksikliğinin ya da K vitamini metabolizmasının bozulması sonucu, bu vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde mikrozomal karboksilasyonlarının ve dolayısıyla sentezlerinin inhibisyonunun, hipoprotrombinemi ve faktör VII, IX ve X eksikliğine yol açtığı ileri sürülmüştür (6,8). Sefalosporin tedavisine bağlandıktan birkaç gün sonra protrombin zamanında uzama gözlenir. Sefaperazonun 2-8 gün (ortalama 4-7 gün) kullanılması sonrası protrombin zamanının uzadığı saptanmıştır (8). K vitamini depoları tükenmiş olanlarda (malnütrisyonlu vakalarda, kısa süre önce gastrointestinal operasyon geçirenlerde, intraabdominal infeksiyonlu hastalarda) ve üremiklerde kanama riski yüksektir. K vitamini (10 mg, subkütan) protrombin zamanını genellikle birkaç saat içinde düzeltir. Bazen bu süre 24-36 saate kadar uzayabilir. Bu nedenle aktif kanaması olan hastalara taze dondurulmuş plazma verilmelidir. Kanama riski yüksek vakalarda profilaktik olarak K vitamini (10 mg, haftada 1-2 kez) uygulanmalıdır (8).

Moksalaktam hem hipoprotrombinemi hem de trombosit fonksiyon bozukluğu yaptığı için sefalosporinler arasında en fazla kanamaya neden olan drogtur (8).

### Fibrin Polimerizasyonunun İnhibisyonu

Birinci kuşak sefalosporinlerden sefazolinin fibrin polimerizasyonunu bozarak üremik hastalarda kanamaya yol açabileceği bildirilmiştir (10).

### Eozinofili

Bazı antimikrobikler eozinofiliye yol açabilirler. Bunların başlıcaları, eritromisin, sülfonamidler ve nitrofurantiondir (5).

### Kaynaklar

1. Avery GS. *Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2nd ed. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1980.
2. Gilman AG, Rall TW, Nies AL, Taylor P. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990.
3. Wintrobe MM, Lee RG, Boggs DR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Clinical Hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1981.
4. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology*. 4th ed. New York: McGraw Hill, 1991.
5. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Pauci AS, Root RK eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York: McGraw Hill, 1991.
6. Fekety R. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1990; 88 (supp 4A): 38S-44S.
7. Mazza JJ. *Manual of Clinical Hematology*. Boston: Little Brown, 1988.
8. Satler FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1986; 105: 924-31.
9. Shattil SJ, Bennett JS, McDonough M, Turnbull J. Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface. *J Clin Invest* 1980; 65: 329-37.
10. Lemer PI, Lubin A. Coagulopathy with cefazolin in uremia. *N Engl J Med* 1990; 290: 1324.