

## TETRASİKLINLER VE KLORAMFENİKOL

Gaye USLUER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
ESKİŞEHİR  
gusluer@ogu.edu.tr

### ÖZET

*Tetrasiklinler ve kloramfenikol en eski antimikrobiyal ilaçlar arasında bulunmaktadır.*

*Tetrasiklinler geniş spektrumlu ve bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Günümüzde bu grup içinde en çok kullanılan doksisiklidir. Birçok aerob Gram pozitif ve Gram negatif bakteriye etkilidirler. Bunun yanı sıra intraselüler mikroorganizmalara, klamidya, mikoplazma, riketsiya ve protozoonlara da etkilidirler. Ucuz olmaları ve yan etkilerinin az olması en önemli avantajlarıdır. Yan etki spektrumları nedeniyle gebelerde ve sekiz yaşın altındaki çocuklarda kullanımları uygun değildir. Kullanıma girişlerinden itibaren hayvan yemlerinde kullanılmaları direnç sorununu da birlikte getirmiştir. Ancak yeni jenerasyon tetrasiklinlerde etki spektrumunda genişleme yanı sıra, dirençli bakterilere de etkinlik sağlanması bu gruba yeni bir bakış açısı getirmiştir.*

*Kloramfenikol de en eski ve en ucuz antibiyotiklerden biridir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde enterik ateş tedavisinde kullanılmaktadır. Veba, tularemi ve şarbon kloramfenikolün kullanılabilirdiği enfeksiyonlardır. Son yıllarda çoğul dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.*

**Anahtar sözcükler:** etki mekanizması, klinik uygulama, kloramfenikol, farmakodinamik/farmakokinetik, tetrasiklin, yan etkiler

### SUMMARY

#### Tetracyclines and Chloramphenicol

*Tetracyclines and chloramphenicol are among the oldest antimicrobial agents.*

*Tetracyclines are a class of broad-spectrum bacteriostatic antibiotics active against gram-positive and gram-negative bacteria as well as against intracellular organisms such as chlamydiae, mycoplasma, rickettsiae, and protozoan parasites. These characteristics, together with the low cost and the paucity of major side effects -except in children and pregnant women- have made the tetracyclines a widely used class of antibiotics. Moreover, the discovery that tetracyclines can be used as growth promoters has resulted in their use in animal feeds. Because of this, tetracycline-resistant pathogens has limited their usefulness in clinical practice. However, a new generation that retains the broad spectrum of activity and is also active against resistant bacteria is being developed.*

*Chloramphenicol is also one of the oldest and the cheapest antimicrobial agents. Especially it is used to treat enteric fever. Plaque, tularemia and anthrax are other infections which it is used. Recently it can be used as alternative agent to treat multiple resistant bacterial infections.*

**Keywords:** adverse effects, chloramphenicol, clinical uses, mechanisms of action, pharmacodynamics/pharmacokinetics, tetracycline

### TETRASİKLINLER

Bu grupta ilk kullanıma giren ilaç klortetrasiklidir (1948). Ardından 5 farklı tetrasiklin üretilmiştir; oksitetrasiklin, tetrasiklin, demeklosiklin, doksisiklin ve minosiklin. Tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklin kısa etkili bileşiklerdir. Doksisiklin ve minosiklin ise ikinci jenerasyon tetrasiklinler olup uzun etkilidirler.

1990 yılında mevcut tetrasiklinlere direncin artmasıyla üçüncü jenerasyon tetrasiklinler, glisiklinler geliştirilmiştir. Bu grup minosiklin devreleri olup, tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalara etkilidir.

Tetrasiklinler geniş spektrumlu, bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Birçok aerob Gram pozitif ve Gram negatif bakteri enfeksiyonunda kullanılırlar. Aynı zamanda atipik patojenlere

karşı etkilidirler; *Riketsiya*, *Borrelia* spp., *Coxiella burnetti*, *Treponema* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Plasmodium* spp. ve *Entamoeba histolytica* gibi. Fungus ve virüslere etkinlikleri azdır<sup>(15)</sup>.

### Etki mekanizması

Bakteri hücre duvarından içeri iki şekilde geçer: pasif difüzyon ve enerji-bağımlı aktif transport sistemi. Hücre içine giren tetrasiklinler reversibl olarak 30S ribosomal subunite bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. Bakteriyoostatik etki gösterirler<sup>(27)</sup>. Hayvan çalışmalarında etkinliğin 24 saatte konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın MİK değerine bölünmesiyle elde edilen değerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Post antibiyotik etkileri en 3 saat süreyle mevcuttur<sup>(6)</sup>.

### Absorbsiyon

Mide ve ince barsakların proksimal kısmında absorbe edilir. Doksisisiklinin biyoyararlanımı % 95 olup, besinlerden etkilenmez. Bu da besinlerle birlikte alınabilme avantajı oluşturur. Pik serum konsantrasyonuna 1-3 saat sonra ulaşılır. Diğer tetrasiklinler ise yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanım % 50 azalır. Multivalan katyonlarla (alüminyum, kalsiyum, demir, magnezyum) birlikte alındıklarında tüm tetrasiklinlerin absorpsiyonu azalır. Bu katyonlar şelat oluşturarak tetrasiklinlerin absorpsiyonunu bozar<sup>(25)</sup>. Tetrasiklinler plasenta ve anne sütüne geçerler. Umbilikal kord ve amniyotik sıvıda % 60 ve % 20 oranlarına ulaşır. Fötüsün kemik ve dişlerinde depolanır. Anne sütüne yüksek konsantrasyonda geçerler. Fakat bebekteki konsantrasyon muhtemelen anne sütündeki kalsiyum nedeniyle düşüktür<sup>(25)</sup>.

Akciğerler, karaciğer, böbrek, beyin, balgam ve mukozal sıvı dahil olmak üzere bir çok doku ve sıvıda düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. BOS konsantrasyonları serum konsantrasyonlarının % 10-26'sı kadardır. Sinovyal sıvı ve maksillar sinüs mukozasında ise serum düzeyleriyle aynı düzeyde bulunur. Safrada se-

rum düzeyinin 5-20 katı kadar yüksek düzeyde bulunur<sup>(19)</sup>.

### Etki spektrumu

Birinci ve ikinci kuşak tetrasiklinler aerob ve fakültatif anaerob mikroorganizmalara etkilidirler. Tigesiklin ise daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Pnömonokoklar ve *Haemophilus influenzae*'nin etken olduğu sinüzit ve kronik bronşitlerin akut alevlenmelerinin tedavisinde kullanılabilirler. Penisiline dirençli pnömonokoklar genel olarak tetrasiklinlere de dirençlidir. Gonokok ve meningokoklar genel olarak tetrasiklinlere duyarlıdır. Ancak burada da penisiline dirençli gonokoklar tetrasiklinlere de dirençlidir. Toplum kökenli *Escherichia coli*'ler tetrasiklinlere duyarlıdır. Üriner konsantrasyonlarının da iyi olması nedeniyle akut komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları ve akut üretritlerin tedavisinde etkilidirler. Atipik pnömoni etkenlerine, diyareyle seyreden hastalıklara ve akne olgularına etkilidirler. Bunların yanı sıra *Chlamydia* spp., *Vibrio cholerae*, *Vibrio vulnificus*, *Brucella* spp., *Calymmatobacterium granulomatis*, *Leptospira*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Burkholderia pseudomallei* ve *Mycobacterium marinum*'a etkilidirler. Genellikle primer tedavide kullanılan ilaçlara alerjik olan kişilerde kullanılırlar (beta-laktamlar, sulfonamidler veya kinolonlar)<sup>(19)</sup>.

Anaerob mikroorganizmaların çoğuna etkilidirler. Cerrahi öncesi barsak temizliğinde neomisin-tetrasiklin kombinasyonu ya da doksisisiklin alternatif tedavi olarak düşünülebilir. Protozoonlara etkisi sınırlı olup, *Plasmodium* spp. ve *Entamoeba histolytica* infeksiyonlarında kullanılabilir<sup>(19)</sup>.

Tigesiklin, diğer tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalar, VRE, MRSA ve dirençli pnömonokok infeksiyonlarında etkili bir antimikrobiyaldir. *Pseudomonas* ve *Proteus* infeksiyonlarında etkili değildir<sup>(19)</sup>.

### Direnç

Tetrasiklinlerin yaygın kullanımı -insan-

larda tedavi amaçlı ve hayvan yemlerinde- günümüzde direnç sorununda büyümeyi getirmiştir. Direnç hareketli elementlerle taşınabilir durumdadır. Nadiren direnç nokta mutasyon sonucunda ya da efluks proteinleri aracılığıyla oluşabilmekte, çoklu ilaç direnci içinde tetrasiklinler de yer alabilmektedir<sup>(19,29)</sup>.

Hastane kökenli bakteriler genellikle tetrasiklin direnç genlerinden en az bir tanesini taşırlar. Bu suşlara yeni geliştirilen tetrasiklin deriveleri etkilidir. Kullanımın artmasıyla bu grupta da direncin ortaya çıkabileceği düşünülmelidir. Bazı bakterilerde *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis* ve *Helicobacter pylori* normalden 1000 kat daha fazla mutasyonun görülmesi, bu hipermutatör suşların tüm klinik izolatların % 20'sini oluşturması, antibiyotik direncinin boyutlarına yeni bir bakış açısı getirmektedir. Protozoonlarda tetrasiklin direnci henüz tanımlanmamıştır. Burada en basit açıklama tetrasiklin kullanımının azlığı olabilir. Yine zorunlu hücre içi patojeni olan klamidy ve riketsiyalarda da tetrasiklin direnci görülmemiştir<sup>(11,19)</sup>.

### Klinik kullanım

Riketsiya, spiroket ya da basillerin oluşturduğu infeksiyonlarla, solunum sistemi infeksiyonları, gastrointestinal infeksiyonlar ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarda alternatif tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır<sup>(1,22)</sup>.

Günde iki doz kullanım kolaylığı, besinlerle birlikte alınabilme avantajı ve iv uygulamada doksisisiklin tercih edilmektedir. Viral ve fungal infeksiyonların tedavisinde primer rolleri olmamakla beraber amfoterisin-B'nin minosiklinle kombine edilmesi durumunda *Aspergillus*'lara etkinliğinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır<sup>(19)</sup>.

**Solunum yolu infeksiyonları** – Tetrasiklinler alt solunum yolu infeksiyonları, kronik bronşitlerin akut alevlenmeleri ve sinüzit tedavisinde etkilidir. Doksisisiklin ABD'de toplum kökenli pnömonilerin tedavi rehberlerinde immünkompetan hastalar ile 18-40 yaş arasındaki genç erişkinlerin ampirik tedavisinde yer al-

maktadır<sup>(14)</sup>. Özellikle *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'nin etken olduğu atipik pnömonilerde etkilidirler. Psittakoz tedavisinde de tetrasiklinler kullanılır.

**Riketsiya infeksiyonları** – Kayalık dağlar humması [Rocky Mountain spotted fever (RMSF)], epidemik tifüs (louse-borne), Brill-Zinsser hastalığı, scrub tifüs, endemik (murine) tifüs ve riketsiya çiçeği tedavisinde de etkilidir. Q ateşinde de bu ilaçlar kullanılabilir. Tek doz doksisisiklin scrub tifüs, endemik tifüs ve Brill-Zinsser hastalığında etkilidir<sup>(1,22)</sup>.

**Cinsel yolla bulaşan hastalıklar** – Tetrasiklinler klamidyaların oluşturduğu lenfogranuloma venerumda (LGV) etkilidir. 1998 rehberlerinde, doksisisiklin cinsel yolla bulaşan hastalıklarda primer ya da alternatif tedavi olarak aşağıdaki durumlarda önerilmektedir:

- Granuloma inguinale (Donovanosis)
- LGV ve diğer klamidyal infeksiyonlar
- Penisiline alerjik ve gebe olmayan hastalarda primer, sekonder veya latent sifiliz tedavisi
- Nongonokokal üretritler
- Serviks, üretra, rektum ve farenksin komplike olmayan gonokok infeksiyonları.

Doksisisiklin aynı zamanda gonokok ya da klamidyaların neden olduğu pelvik inflamatuvar hastalık ve akut proktit tedavisinde de kullanılabilir<sup>(3)</sup>.

**Spiroket infeksiyonları** – Doksisisiklin Lyme hastalığının erken döneminde ilk ilaç olarak ve geç döneminde alternatif tedavide kullanılabilir. Tetrasiklinler *Borrelia*'ların neden olduğu endemik (tick-borne) veya epidemik (louse-borne) dönek ateş tedavisinde de kullanılabilir. Yaws, pinta, leptospirosis ve bejel hastalıklarında da tetrasiklinler kullanılabilir. Özellikle penisilin G'nin etkisiz ya da kontrendike olduğu durumlarda düşünülmelidirler<sup>(1,22)</sup>.

**Basil infeksiyonları** – Rifampin veya streptomisin ile tetrasiklin kombinasyonu akut ya da kronik *Brucella* spp. infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Özellikle *Vibrio cholerae* ve *Vibrio vulnificus* infeksiyonlarının tedavisinde etkilidir<sup>(1,22)</sup>.

Son zamanlarda *Helicobacter pylori* ilişkili

gastrit ya da peptik ülser tedavisinde üçlü tedavi içinde yer almaktadır. Sıtında özellikle mefloquin dirençli *Plasmodium falciparum* profilaksisinde önem taşımaktadır<sup>(19)</sup>.

### İnfeksiyon dışı kullanım alanları

Antiinflamatuvar özellikleri, immünsupresif etkileri ve lipaz ve kollajenaz inhibitör etkileri nedeniyle infeksiyon dışı endikasyonlarda da kullanılmaktadır. Gingival fibroblast hücre tutunmasını arttırmakta ve yara iyileşmesini hızlandırmaktadırlar. Tüm bu nedenlerle akne rosacea ve periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İnflamasyonu azaltmaları nedeniyle subterapötik dozlarda akne tedavisinde kullanılmaktadır. Minosiklin erken dönem romatoid artrit (hastalığın ilk yılı içinde) kullanılabilir. Malign plevral efüzyonda tetrasiklin intraplevral verildiğinde efüzyon kontrolü sağlanabilmektedir<sup>(19)</sup>.

### Yan etkiler/toksisite

Tetrasiklinler genellikle güvenilir ilaçlardır.

**Gastrointestinal yan etkiler** – Oral tetrasiklin kullanımında doz ilişkili yan etkiler görülebilir. Karında rahatsızlık hissi, epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve anoreksia olabilir. Besinlerle birlikte alınırsa bu yan etkileri azaltabilir ama aynı zamanda absorpsiyonda % 50 azalma meydana gelir. Doksisisiklin kullanımında besinlerle birlikte alma absorpsiyonu etkilemez.

Tetrasiklinler barsak florasını değiştirerek sulu dışkılamaya ya da ishale neden olabilir. İshal genellikle ilacı kesince durur. İshalin devam etmesi ve dışkıda beyaz küre sayısında artış olması durumunda *Clostridium difficile*'ye bağlı antibiyotik ilişkili ishal düşünülmelidir. Yeterli suyla alınmadıkları takdirde ya da gece yatarken kullanma durumunda özefageyal ülserasyonlar gelişebilmektedir<sup>(1)</sup>.

**Allerji ve deri reaksiyonları** – Tetrasiklinlerin kullanımında aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilmektedir. Tetrasiklin grubunda bir ilaca allerji durumunda hepsine allerji düşünülmelidir.

dir. Güneş ışığına maruz kalma durumunda deride büller tarzında fotosensitivite reaksiyonları oluşabilmektedir. Bu reaksiyonlar en sık demekloksasin kullanımında görülmektedir. Güneşe direk maruziyetten kaçınma ve koruyucu kremlerle bu reaksiyonlar azaltılabilir<sup>(22)</sup>.

**Dişler ve kemikler** – Sekiz yaş altındaki çocuklarda dişlerde kahverengi sarı renk değişikliği ve bazen hipoplazi olabilmektedir. Bu nedenle 8 yaş altında kullanılmamalıdır. Mutlak kullanma durumunda doksisisiklin seçilmelidir. Tetrasiklinler aynı zamanda kalsiyumla şelat oluşturarak kemik gelişimini olumsuz etkilerler<sup>(22)</sup>.

**Karaciğer ve böbrek** – Hepatotoksik değildir ancak fatal seyirlidir. En sık tetrasiklin ve minosiklin kullanımında görülür. Protein sentezini inhibe etmeleri nedeniyle azotemi arttırarak renal yetmezliği şiddetlendirebilirler. Demekloksasilin uygunsuz ADH salınımına neden olarak nefrojenik diabetes insipidusa neden olur. Reversibl Fanconi-benzeri sendrom ve renal tubuler asidoz oluşturur; ancak yeni formülasyonlarda sitrik asit olmadığından bu yan etki olasılığı azalmıştır<sup>(19,22)</sup>.

**Nadir yan etkiler** – Spiroket infeksiyonlarının tedavisi sırasında Jarisch-Herxheimer reaksiyonu gelişebilir. Ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrıları, lökositoz ve deri lezyonlarında alevlenme ortaya çıkar. Bu konuda hastalar uyarılmalıdır. Aspirin ve yatak istirahati ile tedavi sağlanmalıdır.

Minosiklin kullanımında doz ilişkili baş dönmesi görülebilir. Kadınlarda daha sık rastlanır. Genellikle ilacın 2-3. gününde ortaya çıkar ve ilaç kesildiğinde düzelir. Kulak çınlaması, ataksi, bulantı, kusma eşlik eden semptomlardır.

Hematolojik yan etkiler sık değildir. Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni ve eoznofili görülebilir.

Çok nadir olmakla beraber minosiklin-ilişkili lupus<sup>(5,17)</sup> ve perikardiyal efüzyonlar olabilir<sup>(4)</sup>.

### Özel gruplarda kullanım

Fetal toksisite nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır. Bazı infeksiyonlarda risk/yarar değerlendirmesi yapılarak kullanılabilir. Genel

kaide olarak gebelerde ve sekiz yaş altında kullanılmamalıdır.

### Topikal kullanım

Topikal antibiyotik tedavisinin çeşitli avantajları bulunmaktadır. Daha uzun süreli kullanılabilir, infeksiyon yerinde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilme, sistemik yan etkilerin daha az görülmesi ve direnç gelişme olasılığının daha az olması bu avantajlar arasında yer almaktadır. Tetrasiklinlerin topikal formları yüzeysel deri infeksiyonları, orta ve hafif dereceli akne tedavisinde ve nazal stafilokok taşıyıcılarında kullanılabilir. Ancak uzun süreli topikal kullanımda özellikle deride dirençli sfafilokok kökenlerinin seleksiyonu ile karşılaşılabilir(19).

## KLORAMFENİKOL

İlk kez 1949'da kullanıma girmiş olan kloramfenikol ucuz bir antibiyotiktir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde enterik ateş tedavisinde ve diğer birçok infeksiyonun tedavisinde ilk seçenek olarak yer almaktadır. Yüksek dirençli bakteri infeksiyonlarının tedavisinde hâlâ alternatif tedaviler arasında yer almaktadır. Şarbon ve veba tedavisinde de alternatif tedavi ilaçlarındandır.

### Etki mekanizması

Kloramfenikol hücre içine enerji bağımlı girer. Protein sentez inhibitörü olup, bakteriyostatik bir antibiyotiktir. *H.influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *N.meningitidis* gibi menenjyal patojenlere bakterisidal etkilidir. Dozla ilişkili olarak kemik iliğini suprese eder(19).

### Etki spektrumu

Bakteriler, spiroketler, riketsiya, klamidya ve mikoplazmalar dahil bir çok mikroorganizmaya etkilidir. *Salmonella* spp., *Salmonella typhi* dahil olmak üzere genellikle kloramfenikole duyarlıdır. Ancak 1989'dan beri Kore, Vietnam,

Peru, Meksika ve Tayland'da kloramfenikol direnci hızla artmaktadır(21). Direnç genleri plasmidaldir. Ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim/sulfametoksazol direnci birliktedir. 1990-1991'de, Hindistan'da *S.typhi* izolatlarında % 78.4 oranında çoğul direnç saptanmıştır(23).

Çocukluk döneminde en önemli menenjit etkenleri olan (*H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis*) genellikle kloramfenikole duyarlıdır(19). Klinikte *H.influenzae* direnci yaklaşık olarak % 0.6 civarındadır(11). Kanada'da, izolatların % 99.2'den fazlası beta-laktamaz varlığına bakılmaksızın kloramfenikole duyarlıdır. *S.aureus* ve *S.pneumoniae* solunum izolatları % 81.6 ve % 91 oranında kloramfenikole duyarlıdır(10). Kloramfenikol anaerob bakterilere etkili -*Bacteroides fragilis* dahil- en önemli antibiyotiklerden biridir(19).

### Endikasyonlar

Tifoid ateş dışında primer tedavide yer alan ilaçlardan değildir. Asya ve Güney Amerika ülkelerinde yıllardan beri kloramfenikole dirençli tifoid ateş söz konusu olup, yüksek molekül ağırlıklı plasmidlerle transfer edilebilmektedir(21). Ancak kloramfenikol kullanımında azalmayı takiben yeniden ilaca duyarlı suşlar ortaya çıkmıştır(28,30).

İnfantlarda ve çocuklarda bakteriyel menenjitlerin tedavisinde 3. kuşak sefalosporinler kullanılmakla beraber penisilin alerjisi durumunda kloramfenikol kullanılabilir. Kloramfenikole dirençli *H.influenzae* ise bir başka global problemdir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada menenjitlerde ampisilin ve kloramfenikol direnci % 6.7 olarak saptanmıştır(19). *Salmonella* menenjitlerinde kloramfenikol ile iyileşme oranı % 41.2, relaps oranı % 11, ilişkili mortalite % 44.7; florokinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinler ile ise iyileşme oranı % 88.9 ve % 84.6 bulunmuş, mortalite ile ilişkili bulunmamıştır(20). Vietnam ve Fransa'da meningokoklar kloramfenikole dirençli bulunmuştur(9,16). Bazen kloramfenikol çoğul dirençli organizmaların tedavisinde kullanılabilir(18,19). Penisiline dirençli pnömokok menenjitlerinin tedavisinde kloram-

fenikol etkin bulunmamıştır<sup>(2,8)</sup>.

Kloramfenikol vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* üzerine etkili bulunmuştur<sup>(19)</sup>. Retrospektif bir çalışmada vankomisine dirençli *E. faecium* bakteremili 6 hastada kloramfenikol etkin ve tedavide seçenek olarak bulunmuştur<sup>(24)</sup>.

Kloramfenikol veba, şarbon ve tularemide etkilidir<sup>(7,12,13)</sup>.

### Yan etkiler

**Hematolojik yan etkiler** - Kloramfenikolün en önemli yan etkileri kemik iliği üzerinedir. Bu etki iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. En sık rastlanan şekli kemik iliği depresyonudur. Bu etki antibiyotiğin direk farmakolojik etkisi sonucunda ve mitokondrial protein sentezi sonucunda oluşmaktadır. Bunun sonucunda retikulositopeni, anemi, lökopeni, trombositopeni veya bunların kombine şekilleri oluşmaktadır. Serum demir düzeylerinin azalması sonucunda hemoglobün sentezinin bozulması ise bir başka şekildir. Bu tip toksisite tedavisi sırasında ve doz ilişkili olarak meydana gelmektedir<sup>(19)</sup>. Özellikle günde 4 g ve üzerinde kloramfenikol kullanılan hastalarda görülür. Antibiyotik kullanımı bırakıldığında geri dönüşü olan bir yan etkidir<sup>(19)</sup>.

İkinci tipteki hematolojik yan etki idiosenkrotik reaksiyon olarak ortaya çıkar. Aplastik anemi gelişir. Bu hastalarda aplastik anemi gelişme riski normal popülasyondan 13 kat daha fazladır. Doz ilişkili bir yan etki değildir. Tedavi kesildikten haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkabilir. Patogenezi bilinmemektedir. Genetik predispozisyon düşünülmektedir. 1967'de, aplastik aneminin ilacın oral alımından sonra ortaya çıktığına işaret edilmiştir. Kloramfenikolün metabolitlerinden birisi olan dehidrokloramfenikolün 10-20 kat daha fazla sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı olgularda parenteral hatta göz damlası formunda kullanımı takiben de aplastik anemi geliştiği bildirilmiştir<sup>(19)</sup>.

Aplastik anemi genellikle kloramfenikol tedavisi bittikten sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak olguların % 22'sinde tedavi sırasında geliştiği gösterilmiştir. Kloramfenikol tedavisi sırasında beyaz küre sayısı 2500/mm<sup>3</sup> altına düşü-

ğünde tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Burada da tifoid ateşte hastalık ilişkili lökopeni ile karıştırmamak gerekmektedir.

Çocuklarda kloramfenikol kullanımı sonrasında gelişen lösemi olguları bulunmaktadır. Özellikle 10 günü aşan kloramfenikol tedavilerinde aplastik anemi gelişimi ile ilişkili olmaksızın akut lenfositik ve non lenfositik lösemi gelişimi bildirimleri bulunmaktadır<sup>(19)</sup>.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemolitik anemiye neden olabilmektedir.

**Yeşil bebek sendromu** - Bu sendrom bebelerde abdominal distansiyon, kusma, siyanoz, sirkülatuar kollaps ve ölümlerle karakterizedir. Bu yan etki kloramfenikol konjugasyonunun bozulması ve idrarda aktif formda eksresyon sonucunda ortaya çıkar. Bu grupta kloramfenikol kullanımı gerektiğinde doz 25 mg/kg/gün şeklinde ayarlanmalı ve antibiyotik düzeyi monitorize edilmelidir. Genellikle kloramfenikolün serum konsantrasyonu 50 µg/mL üzerine çıktığında meydana gelir ve açıklanamayan metabolik asidoz ile birlikte gider. İlacı uzaklaştırmak için "exchange" transfüzyon ve "charcoal" hemoperfüzyon gereklidir. Bu sendromda miyokard doku respirasyonu ve oksidatif fosforilasyonun bozulması nedeniyle miyokard kontraktilesi bozulur.

**Optik nörit** - Uzun süren kloramfenikol tedavisinde görülebilir. Genellikle geriye dönüşümlüdür ama görme keskinliği kaybolur. Diğer nörolojik sekeller periferik nörit, baş ağrısı, depresyon, oftalmopleji ve mental konfüzyondur<sup>(19)</sup>.

**Diğer yan etkiler** - Nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaksi meydana gelebilir. Sifiliz, bruselloz ve tifoid ateş tedavisi sırasında Herxheimer-benzeri cevap gelişebilir. Uzun süreli kullanımda kanama yapabilir. Akut porfiria ataklarına neden olabilir; bu nedenle bu grup hastada kullanılması güvenli değildir. Aşılama sırasında kullanımı immün cevabı bozabilir.

### KAYNAKLAR

1. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr: Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for

- management. The Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 1998;26(4):811-38.
2. Bradley JS, Scheld WM: The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: Current antibiotic therapy in the 1990s, *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 2):S213-21.
  3. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002, *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2002;51(No.RR-6):1.
  4. Christe C, Ricou F, Stoller R, Vogt N: Minocycline-induced pericardial effusion, *Ann Pharmacother* 2000;34(7-8):875-7.
  5. Colmegna I, Perandones CE, Chaves JG: Minocycline induced lupus and autoimmune hepatitis, *J Rheumatol* 2000;27(6):1567-8.
  6. Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
  7. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA et al: Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management, *JAMA* 2001;285(21):2763-73.
  8. Friedland IR, Klugman KP: Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis, *Lancet* 1992;339(8790):405-8.
  9. Galimand M, Gerbaud G, Guibourdenche M, Riou JY, Courvalin P: High level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*, *N Engl J Med* 1998;339(13):868-74.
  10. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN: Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):279-85.
  11. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN: Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999, *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S81-93.
  12. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA et al: Plague as a biological weapon: Medical and public health management, *JAMA* 2000;283(17):2281-90.
  13. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA et al: Consensus statement: Anthrax as a biological weapon, 2002; updated recommendations for management, *JAMA* 2002;287(17):2236-52.
  14. Joshi N, Miller D: Doxycycline revisited, *Arch Intern Med* 1997;157(13):1421-8.
  15. Klein NC, Cunha BA: Tetracyclines, *Med Clin North Am* 1995;79(4):789-801.
  16. Klugman KP, Madhi SA: Emergence of drug resistance: Impact on bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(3):637-46.
  17. Lawson TM, Amos N, Bulgen D, Williams BD: Minocycline-induced lupus: clinical features and response to rechallenge, *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(3):329-35.
  18. Messick CR, Pendland SL: In vitro activity of chloramphenicol alone and in combination with vancomycin, ampicillin, or RP 59500 (quinupristin/dalfopristin) against vancomycin-resistant enterococci, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29(3):203-5.
  19. Meyers B, Salvatore M: Tetracyclines and chloramphenicol, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed." kitabinda s.357-66, Churchill Livingstone, New York (2005).
  20. Owusu-Ofori A, Scheld WM: Treatment of *Salmonella* meningitis: two case reports and a review of the literature, *Int J Infect Dis* 2003;7(1):53-60.
  21. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ: Typhoid fever, *N Engl J Med* 2002;347(22):1770-82.
  22. Perdue BE, Standiford HC: Tetracyclines, "Yu VL, Merigan TC, Barriere SL (eds): Antimicrobial Therapy and Vaccines" kitabinda s.981, Williams and Wilkins, Baltimore (1999).
  23. Rao PS, Rajashekar V, Varghese GK, Shivananda PG: Emergence of multidrug-resistant *Salmonella typhi* in rural southern India, *Am J Trop Med Hyg* 1993;48(1):108-11.
  24. Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW: Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(1):17-21.
  25. Saivin S, Houin G: Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline, *Clin Pharmacokinet* 1988;15(6):355-66.
  26. Schlienger RG, Bircher AJ, Meier CR: Minocycline-induced lupus. A systematic review, *Dermatology* 2000;200(3):223-31.
  27. Schnappinger D, Hillen W: Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms, *Arch Microbiol* 1996;165(6):359-69.
  28. Sood S, Kapil A, Das B, Jain Y, Kabra SK: Re-emergence of chloramphenicol-sensitive *Salmonella typhi*, *Lancet* 1999;353(9160):1241-2.
  29. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA: Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance, *Clin Microbiol Rev* 1992;5(4):387-99.
  30. Wasfy MO, Frenck R, Ismail TF, Mansour H, Malone JL, Mahoney FJ: Trends of multiple-drug resistance among *Salmonella* serotype Typhi isolates during a 14-year period in Egypt, *Clin Infect Dis* 2002;35(10):1265-8.