

ANTİBİYOTİKLERE BAĞLI HEMATOLOJİK YAN**ETKİLER****Fehmi TABAK, Ali DUMANKAR, Ali MERT***The hematological adverse effects associated with antibiotics.*

Antibiyotiklerin değişik sistemler üzerine olan yan etkileri yanında en korkulan yan etkileri hematolojik sistem üzerine olanlarıdır. Antibiyotiklerin doğru ve akılcı kullanımı yanında, sorumsuzca ve endikasyonsuz kullanımı nedeniyle bu sistem üzerine olan etkilerini daha yakından incelemeyi uygun gördük.

Antibiyotiklere bağlı hematolojik yan etkileri değişik nedenlere bağlı anemiler, nötrofeniler, trombositopeniler, trombosit fonksiyon bozuklukları veya koagülopatilere bağlı hemostaz defektları olarak ayrı bölümler halinde inceleyebiliriz.

ANEMİLER**Aplastik anemi**

Antibiyotiklere bağlı kemik iliği aplazisi doza bağımlı veya idiosenkrazi sonucu olarak gelişmektedir. Aplastik anemilerin yaklaşık % 75'i idiopatik olarak oluşmaktadır. İlaç toksisitesine bağlı olarak oluşan aplastik anemilerin oranı ise % 13 olarak bildirilmektedir (14).

Aplastik anemiye yol açan antibiyotiklerin en çok bilineni ve araştırılanı kloramfenikoldür. İlaçlar içinde pansitopeniye en fazla yol açan ajandır. Kloramfenikolün kemik iliği üzerine toksik etkileri iki yolla oluşmaktadır. İlki doz ile ilişkili, geriye dönüşümlü kemik iliği baskılanmasıdır. Antibiyotiğin direkt farmakolojik etkisine bağlı olarak mitokondrial protein sentezini inhibe etmesi sonucu ortaya çıkar. Kendini retikülositopeni, anemi, lökopeni, trombositopeni veya bunlardan birkaçının birlikte görülmesi şeklinde gösterir. Azalmış hemoglobin sentezinin sonucu olarak eritrositlere demir alımı azalır ve serum demiri artar. Eritroid ve myeloid öncü hücrelerde vakuolizasyon görülür. Bu toksik etki ilaç kullanımı esnasında meydana gelir ve dozla ilişkilidir. Günde 4 g veya daha fazla alanlarda, serum seviyesi 25 mg/ml'nin üzerinde bulunanlarda ve normal dozları almasına rağmen ciddi karaciğer hastalığı bulunanlarda bu tür toksisite beklenir (22).

İkincisi ise idiosenkrazi olarak ilacı aldıktan haftalar ve aylar sonra ortaya çıkan, doz, süre ve verilme şekli ile ilişkisiz, geriye dönüşümsüz seyreden aplastik anemi tablosudur (17). Bu antibiyotiği alanlar arasında aplastik anemi görülme sıklığı 1/24500-40800'dür. Aplastik anemi riski genel popülasyona göre 13 kat fazladır (24). İyileşenlerde ise akut lösemi riski artmaktadır (21).

Jimenez ve ark. (10) kloramfenikol metabolitlerinden biri olan dehidrokloramfenikolün kloramfenikolden 10-20 kat daha fazla toksik olduğunu göstermişler ve aplastik anemiden benzen halkasına bağlı nitro grubunun sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kloramfenikolün benzeri olan tiamfenikolde benzen halkası üzerindeki nitro grubu metilsülfon ile yer değiştirmiştir. Bu nedenden dolayı tiamfenikole bağlı geriye dönüşümlü kemik iliği baskılanması görülürken, aplastik anemi bildirilmemiştir (22).

Aplastik anemiye yol açması olası mekanizmalar ilacın toksik etkisi ile kemik iliği öncü hücrelerinde maturasyon ve proliferasyonun bozulması, stem hücrelerin genetik yapısını geriye dönüşümsüz zarara uğratması, granülosit-makrofaj kolonilerinin gelişiminin inhibisyonu, kloramfenikol karşı genetik veya edinilmiş hipersensitivitedir (1).

Kloramfenikol kullanırken haftada iki kez kan sayımı kontrolü ve lökosit sayısı 2500/mm³'ün altına düşünce tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Aplastik anemi riski gerekli durumda kullanımı için kontrendikasyon teşkil etmez. Fakat kesin endikasyon yoksa mevcut hastalık diğer antibiyotiklerle kolay, güvenilir ve etkili bir şekilde tedavi edilecekse kullanılmamalıdır.

Kloramfenikol dışında nadiren aplastik anemiye yol açtığı bildirilen antibiyotikler tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Aplastik anemiye yol açabilen antibiyotikler.

Kloramfenikol	Streptomisin
Sülfonamidler	Sulfametoksazol-trimetoprim(23)
Penisilinler	Amfoterisin-B
Metisilin	Flusitosin

Sülfonamidler direkt myelotoksik etki sonucu aplastik anemiye yol açarlar. Kemoterapi gören ve AIDS tanısı almış, sınırlı kemik iliği rezervi olan hastalarda sık olarak geriye dönüşümlü kemik iliği baskılanması yaptıkları bildirilmektedir (12).

Hemolitik anemi

Antibiyotiklere bağlı hemolitik anemiler herediter, metabolik eritrosit anormalitesi bulunan kişilerde direkt toksik etki sonucu veya immunolojik mekanizmalara bağlı olarak meydana gelebilmektedir.

Direkt toksik etki ile hemolizi en çok G-6-PD (glukoz-6 fosfat dehidrogenaz) eksikliği olanlarda antibiyotikleri büyük dozlarda kullandığımız zaman görmekteyiz. Daha küçük dozların kullanımı ile dayanıksız hemoglobinopatileri olanlarda hemoliz ortaya çıkabilmektedir. Güçlü oksidan etkileri olan antibiyotiklerde bu etkinin daha kolay ortaya çıktığı görülmektedir.

İmmunolojik mekanizmalarla hemolitik anemiye yol açan ajanların en çok bilineni penisilinlerdir. Penisilin ve sefalotin gibi antibiyotikler eritrosit membranlarına karşı kuvvetli bir afinite gösterirler. Büyük dozlarda verildiklerinde eritrosit membranlarına bağlanarak IgG sınıfından antikor oluşumuna neden olurlar. PAS ve rifampisin gibi antibiyotikler ise eritrosit membranlarına kuvvetle bağlanamazlar. Antikorlar direkt olarak bu ilaçlara karşı oluşur. Eritrosit yüzeyi oluşan bu immün kompleksi adsorbe ederek komplemanı aktive eder ve sonuçta eritrosit lizise uğrar. Bu şekilde oluşan antikorlar ise IgM sınıfındadır (4).

Hemolitik anemiye yol açabilen antibiyotikler ve hangi mekanizma ile hemolize yol açtıkları tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Hemolitik anemiye yol açabilen antibiyotikler.

G6PD eksikliği olanlarda hemolize yol açanlar:

Sülfonamidler	Nitrofurantoin
Nalidiksik asit	

İmmunolojik mekanizmalar ile hemolize yol açanlar:

Sefalosporinler	Penisilin
Eritromisin	Sülfonamidler
İsoniazid, PAS	Tetrasiklin

İlaça bağlı hemoliz tipik olarak ilaç veriminden 1-3 gün sonra başlar. İlk olarak eritrositlerde Heinz cisimcikleri görülmeye başlar. Hemogloblin konsantrasyonu düşer ve 4-6 gün içinde retikülosit sayısı artmaya başlar. İlacın kesilmesi ile 10-12 gün içinde kendiliğinden düzelmeye başlar.

Penisilin kullanılıyorsa aşikar hemolitik anemi olmadıkça tedavi kesilmez veya doz azaltılarak kombinasyona gidilir.

G-6-PD eksikliği olanlarda sülfonamidlerin hemolize yol açtığı bildirilmesine karşın Markowitz ve ark. (13)'ün yaptıkları bir çalışmada TMP-SMX alan ve G6-PD eksikliği olan hastalarda hemoliz gelişmediği gözlemlenmiştir.

Megaloblastik anemi

B12 vitamini ve folik asit metabolizmasının değişik kademelerde inhibisyonu megaloblastik anemiye yol açar. Neomisin ve PAS B12 vitamininin emilimini bozabilirler. Pentamidin ve trimetoprim de dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asidin folinik aside dönüşmesini engellemek suretiyle anemiye yol açabilir.

Antiviral ajanlardan vidarabin ve zidovudin de kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerle birlikte anemiye yol açtığı bildirilmiştir (5, 18).

NÖTROPENİLER

Antibiyotiklerin yol açtığı birçok yan etki arasında en tehlikeli olanlar kan diskrazileri ve bunların içinde de en fazla görüleni nötropenilerdir. Bu komplikasyona bağlı olarak ortaya çıkan infeksiyonlar hayatı tehdit edebilir.

Yol açan antibiyotiklerin kesilmesi ile hızla düzelen geçici selektif nötropeni aplastik aneminin bir parçası olarak ortaya çıkan nötropeniden oldukça daha fazla görülmektedir.

Nötropeniye yol açabilen antibiyotikler tablo 3'de toplu halde görülmektedir.

Tablo 3. Nötropeniye yol açabilen antibiyotikler.

Sülfonamidler	Tetrasiklinler	Metisilin
Sefalosporinler	Klindamisin	Dapson
Penisilinler	Gentamisin	Metronidazol
Semisentetik penisilinler	Streptomisin	Amfoterisin-B
TMP-SMX	Rifampisin	Flusitosin
Kloramfenikol	İzoniasid	Zidovudin
	Vankomisin	Gansiklovir

Antibiyotiklere bağlı nötropeniler iki mekanizma ile oluşabilmektedir. Birinci mekanizma doz ile ilişkili olup protein sentezi veya hücre replikasyonuna etki ile ortaya çıkmaktadır. Pluripotent stem hücreyi tuttuğu gibi diğer sistemlerin proliferasyonunu da tutar. Bu yolla nötropeniye yol açabilen antibiyotik olarak kloramfenikolü gösterebiliriz. İkinci mekanizma allerjik ve immunolojik nedenlerle ortaya çıkar. Bu yol kadınlar ve yaşlıları daha fazla etkilemektedir. Nötropeniye ateş, myalji ve boğaz ağrısı da eşlik eder. Genellikle ilaç kesildikten 4-7 gün sonra nötropeni düzelmeye başlar (2).

Penisilin ve sefalosporinlerin de üyesi oldukları beta-laktam grubu antibiyotiklere bağlı olarak ortaya çıkan nötropenileri inceleyen Nefel ve ark. (15) yüksek dozda kullanılan penisilin ve sefalosporinlerin hastaların % 15'e kadar çıkabilen bir bölümünde nötropeni yapabildikleri ve olguların büyük bir bölümünde nötropenin bu antibiyotiklerle on gün veya daha uzun süre tedavi edilen hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Elde ettikleri diğer bir sonuç da

sekonder infeksiyonların, bu hastaların yalnızca % 4.2'sinde görülmesidir.

Beta-laktam grubu antibiyotiklerin granülosit ana hücreleri üzerine doğrudan toksik etki ile nötropeniye yol açtıkları kabul edilmektedir (9,15).

Nötropeni geliştiğini uyarıcı işaretler ateş yükselmesi, deri döküntüleri ve eozinofilidir. Özellikle beta-laktam grubu antibiyotiklerle uzun süre ve yüksek dozda tedavi görmekte olan bakteriyel endokardit ve osteomyelit gibi olgularda lökosit sayısı dikkatle izlenmelidir.

KANAMALAR

Antibiyotik kullanımına eşlik eden kanamalardan sorumlu beş mekanizma tanımlanmıştır. Mekanizmalar ve sonuçlardan sorumlu antibiyotikler tablo 4'de görülmektedir(7).

Tablo 4. Antibiyotiklere bağlı kanama mekanizmaları.

Mekanizma	Antibiyotik	
Kemik iliği baskılanması	Kloramfenikol	
İmmunolojik trombosit yıkımı	Rifampisin Sülfonamidler Sefalotin Eritromisin	Penisilin G Tetrasiklin Streptomisin
Trombosit disfonksiyonu	Penisilin G Karbenisilin Tikarsilin	Piperasilin Moksalaktam
Koagülasyon faktörlerine karşı antikor oluşumu	Penisilinler Aminoglikozidler İzoniasid	
Vitamin K antagonizması	Moksalaktam Sefoperazon Sefamandol Sefoksitin Sefazolin	

Trombositopeni

Trombositopeni kemik iliği baskılanması veya immunolojik mekanizmalarla ortaya çıkan trombosit yıkımına bağlı olarak gelişir. Kemik iliği baskılanması sonucu ortaya çıkan trombositopenilerden en fazla kloramfenikol sorumludur. İdiyosenkrazik mekanizma ile oluşan aplastik anemi veya dozla ilişkili, geriye dönüşümlü trombositopeni kanamalara yol açabilir. Bazı yazarlar kloramfenikol kullananlarda takipte trombosit sayısı $100,000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşünce ilacın kesilmesini önermektedirler(8).

Trombositler antibiyotik-antikor kompleksleri ile kaplanırlarsa immunolojik mekanizmalarla trombosit yıkımı meydana gelmektedir. Bu yol ile trombositopeniye neden olan antibiyotiklere örnek olarak rifampisin, sülfonamidler, sefalotin, eritromisin, penisilin G, tetrasiklin ve streptomisini verebiliriz. Kendini deri ve mukoza kanamaları ile gösteren trombositopeniler ilacın kesilmesiyle 7-14 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Trombosit disfonksiyonu

Uzamış kanama zamanı veya bozulmuş trombosit agregasyonu ile kendini gösteren trombosit fonksiyon bozuklukları sefalosporin, penisilin (penisilin G, karbenisilin, tikarsilin, piperasilin) ve moksalaktam kullanımında ortaya çıkabilir.

Mekanizma tam anlaşılammakla birlikte trombosit membranına bağlanan antibiyotiklerin membran ile ADP gibi agregasyonu etkileyen agonistlerin ve von Willebrand faktörünün ilişkisini bozması sorumlu tutulmaktadır (20).

Trombosit agregasyon bozuklukları dozla ilişkilidir ve ilacın kesilmesinden sonra birkaç gün daha devam edebilir. Böbrek yetersizliği varsa tablo daha ağır seyredebilir.

Çoğu penisilinlerin normal gönüllülerde doza bağımlı olarak kanama zamanını uzattığı da gösterilmiştir (19). Penisilinler bu olayı trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu azaltarak, hem trombosit adhezyonunu hem de trombosit aktivasyonunu etkileyerek meydana getirirler. Trombosit agregasyon testleri karbenisilin, penisilin G, tikarsilin, ampisilin, nafsilin, azlosilinin büyük dozlarını alanların % 50-75'inde anormal bulunmuştur. Bu oran piperasilin, mezlosilin alanlarda % 25-50 olarak bulunmuştur (3).

Trombositopeni, vitamin K eksikliği, üremi gibi hemostatik defektleri olanlarda bu antibiyotikler oldukça dikkatli kullanılmalıdır.

Koagülopati

Değişik antibiyotikler pıhtılaşma faktörlerine karşı antikor oluşumuna neden olarak kanamalara yol açabilir. İzoniasidin F XIII, fibrinojen ve FV'e karşı, streptomisin ve sefalotinin FV'e karşı antikor oluşturduğu gözlemlenmiştir. Penisilin ve sülfonamid kullanımı sırasında ortaya çıkan allerjik olaylarda F VIII'e karşı dolaşan antikoagülanların gelişimi de bildirilmiştir (6).

Nadiren kanamalara yol açabilen hipoprotrombinemi özellikle sefalosporin kullanımı ile ortaya çıkabilmektedir. Kötü beslenme, böbrek yetersizliği ve uzun süreli yoğun bakım ünitesinde kalma gibi sorunları olanlarda da sefazolin, sefoksitin ve ampisilin gibi birçok antibiyotik hipoprotrombinemiye yol açabilmektedir.

Sefalosporinlerdeki N-metil tiotetrazole yan zinciri bu olaydan sorumlu tutulmuştur. Bu yan zincir moksalaktam, sefamandol, sefoperazon ve sefmenoksimde bulunmaktadır. Bu yan zincir protrombin sentezi için gerekli olan glutamik asidin gamma karboksilasyonunun intrahepatik adımını bloke etmektedir (11). Wold ve ark. (25) da bu olaya vitamin K üreten normal barsak florasının antibiyotiklerle eradikasyonunun sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sefalosporinlerin aspirin ve heparin ile birlikte kullanımı artmış kanama riskini, oral antikoagülanlar ile birlikte kullanımı artmış antikoagülan etkiyi beraberinde getirir. Eritromisinin oral antikoagülanlar ile birlikte kullanımı hipoprotrombinemiye potansiyalize eder. Rifampisinin oral antikoagülanlar ile birlikte kullanımı da artmış metabolizmaya bağlı olarak antikoagülan etkide azalmaya yol açar(16).

KAYNAKLAR

- 1- Adamson JW, Erslev AJ: Hemopoietic stem cell disorders: Aplastic anemia, "Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (Ed): *Hematology*", Forth ed, p 158, Mc Graw-Hill Inc, New York (1991).
- 2- Dale DC: Neutropenia, "Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (Ed): *Hematology*", Fourth ed, p 807, Mc Graw-Hill Inc, New York (1991).
- 3- Fass RJ, Copelan EA, Brandt ML: Platelet-mediated bleeding caused by broad spectrum penicillins, *J Infect Dis* 155:1242 (1987).
- 4- Firkin F, Chesterman C, Penington D, Rush B (Ed): The haemolytic anaemias, *Gruchy's Clinical Haematology in Medical Practice*, Fifth ed, p 172, Blackwell Sci Publ, Oxford (1989).

- 5- Friedman HM, Grasela T: Adenin arabinoside and allopurinol possible adverse drug interaction, *N Engl J Med* 304:424 (1981).
- 6- Furie B: Acquired anticoagulants, "Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (Ed): *Hematology*", Fourth ed, p 1514, Mc Graw-Hill Inc, New York (1991).
- 7- Gantz NM, Gleckman RA, Brown RA, Esposito AL (Ed): Bleeding associated with antimicrobial agents, *Manual of Clinical Problems in Infectious Diseases*, Second ed, p 378, Little Brown and Co, Boston (1986).
- 8- Hochman R: Bleeding in patients with infections: Are antibiotics helping or hurting?, *Arch Intern Med* 142:1440 (1982).
- 9- Homayount H, Gross PA, Sefia U, Lynch TS: Leukopenia due to penicillin and cephalosporin homologues, *Arch Intern Med* 139: 827 (1979).
- 10- Jimenez JJ, Arimura GK, Abou-Khalil WH: Chloramphenicol-induced bone marrow injury: Possible role of bacterial metabolites of chloramphenicol, *Blood* 70:1180 (1987).
- 11- Lipsky JJ: N-methyl thiotetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: Possible mechanism for antibiotic induced hypoprothrombinemia, *Lancet* 1:192 (1983).
- 12- Mandell GL, Sande ME: Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections, "Gilman AG, Rall TW (Ed): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*", 8th ed, p 1047, Pergamon Press Inc, New York (1991).
- 13- Markowitz N, Saravolatz LD: Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient population, *Rev Infect Dis* 9:218 (1987).
- 14- Mary JY, Baumelau ME, Guiguet M, and French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia: Epidemiology of aplastic anemia in France, *Blood* 75:1646 (1990).
- 15- Neftel KA, Hauser SP, Muller MR: Inhibition of granulopoiesis in-vivo and in-vitro by beta-lactam antibiotics, *J Infect Dis* 152:90 (1985).
- 16- Norris S, Nightingale C, Mandell GL: Tables of antimicrobial agent pharmacology, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Ed): *Principles and Practice of Infectious Diseases*", Third ed, p 434, Churchill Livingstone Inc, New York (1990).
- 17- Plaut ME, Best W: Aplastic anemia after parenteral chloramphenicol: Warning renewed, *N Engl J Med* 306:1486 (1982).
- 18- Richman DD, Feschl MA, Grieco NH: The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex, *N Engl J Med* 317:192 (1987).
- 19- Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO: Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics, *Ann Intern Med* 105:924 (1986).
- 20- Shath SJ: Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface, *J Clin Invest* 44:329 (1980).
- 21- Shu XO, Linet MS, Gao RN, Gao YT: Chloramphenicol use and childhood leukemia in Shanghai, *Lancet* 2:934 (1987).
- 22- Standiford HC: Tetracyclines and chloramphenicol, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (Ed): *Principles and Practice of Infectious Diseases*", Third ed, p 284, Churchill Livingstone Inc, New York (1990).
- 23- Tulloch AL: Pancytopenia in an infant associated with sulfamethoxazole-trimethoprim therapy, *J Pediatr* 88:499 (1976).
- 24- Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK: Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia, *JAMA* 208: 2045 (1969).
- 25- Wold JS, Buening MK, Hanasono GK: Latamoxef-associated hypoprothrombinemia, *Lancet* 1:408 (1983).