

Sık Kullanılan İlaçların Hematolojik Yan Etkileri

Zafer BAŞLAR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Hem toplam spektrumu genişleyen hem de sınıflardaki üye sayıları artıp giderek daha yüksek sayılara ulaşan ilaçların tıbbi tedavideki önemleri tartışılmazdır. Aynı şekilde tartışılmaz olan bir başka nokta ise ideal ilacın henüz üretilmediği, büyük olasılıkla da üretilmeyeceğidir. Dolayısıyla esas olarak beklenen etki için kullanılan ilaçların istenmeyen, beklenmeyen, ters veya yan etkileri olmaya devam edecektir. Bu türden, hematolojiyi ilgilendiren yan etkiler geniş bir alana yayılmış durumdadır. Bunların bir kısmı klinik olarak da önem kazanırken diğer bir kısmı ise yalnızca laboratuvar değişikliği olarak kalmaktadır. Bu yazıda, kullanılabilecek ilaçların hematolojik yan etkileri, hücre dizeleri ile sayısal/işlevsel değişiklikler gözönüne alınarak, alt başlıklar halinde incelenmiştir. Belirli bir yan etkiye konu olan ilaçların listesi dar tutulmamaya çalışılmışsa da tüm ilaçların verilmesi düşünülmemiştir. Listelerdeki ilaçların mekanizma, tamı veya tedavi açısından özelliği olan bazıları ilgili alt bölümün metninde olabildiğince az ayrıntı ile ayrıca belirtilmiştir.

DEMİR EKSİKLİĞİ (ANEMİSİ) YAPABİLECEK İLAÇLAR

Nonsteroidal antiinflatuar grubundan ilaçlar mide-barsak mukozasında yapabildikleri irri-

tasyon sonucu gelişen kanamalara ikincil olarak demir depolarında eksilmeye ve giderek demir eksikliği anemisine neden olabilirler.

APLASTİK ANEMİ İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

İlaçlar aplastik anemi (AA) etyolojisinde ikinci sırada yer almaktadırlar (olguların % 15-25'i). İlaçlar iki şekilde AA yapabilirler: 1- doza-bağımlı aplazi ve 2- idiyosenkrazi reaksiyonu. İlk yolla, yeterli doz ile bir süre sonra herkeste aplazi gelişmesi beklenirken, ikinci yolla aplazi ilacı kullanan kişilerin çok azında, herhangi bir zamanda ve çoğunlukla nedeni belirsiz bir şekilde ortaya çıkmaktadır.

İdiyosenkratik reaksiyon grubunda farklı risk alt-gruplarından söz edilebilir. Bazı olgularda ilaçların altta yatan metabolik yatkınlıktan ötürü duyarlı kişilerde aplaziye neden oldukları (1), bazı olgularda ise ilaçlar arasında etkileşim, sinerjistik etki sonucunda aplazi geliştiği sanılmaktadır (2).

AA ile ilişkilendirilen ilaçların bir kısmı tek dize sitopenilerine de neden olabildiği gibi bu sitopeni ilacın kesilmesi ile düzelmektedir. Bu geri-dönebilir sitopeniler ile AA riski arasında bir bağlantı gösterilememesi kan sayımlarının izlenmesinin değerini azaltmaktadır.

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
Analjezik		Fenasetin, aspirin, salisilamid
Antiaritmik		Kinidin, tokainamid
Antiartritrik	Altın tuzları	Kolşisin
Antikonvülsan	Karbamazepin, difenilhidantoin	Etosuksimid, primidon, trimetadion
Antihistaminik		Klorfeniramin, pirilamin
Antihipertansif		Kaptopril, alfametildopa
Antiinflamatuvar	Penisilamin, fenilbutazon,	Diklofenak, ibuprofen, oksifenbutazon
		indometasin, naproksen
Antimikrobiyal		
Antibakteriyel	Kloramfenikol	Dapson, metisilin, penisilin, streptomisin, beta-laktamlar
Antifungal		Amfoterisin B, flusitozin
Antiprotozoal	Kinakrin	Klorokin, mepakrin, pirimetamin
Antineoplastik		
Alkilleyiciler	Busulfan, siklofosfamid, melfalan, mustargen	
Antimetabolitler	Florourasil, merkaptopürin, metotreksat	
	Daunorubisin, doksorubisin, mitoksantron	
Antitrombosit		Tiklopidin
Antitiroid		Karbimazol, metimazol, potasyum perklorat, propiltiourasil
Sedatifler		Klordiazepoksid, lityum, klorpromazin (ve diğer fenotiazinler), meprobamat
Sulfonamidler ve türevleri		
Antimikrobiyal		Pek çok sulfonamid
Diüretik	Asetazolamid	Klorotiyazid, furosemid
Antidiabetik		Klorpropamid, tolbutamid
Diğerleri		Allopurinol, interferon, pentoksifilin

AKUT SAF ERİTROID DİZİ APLAZİSİ (APLASTİK KRİZ) İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

Saf eritroid dizi aplazisi (SEDA) ile pek çok ilacın ilişkilendirilmiş olmasına karşın azatiyoprin, difenilhidantoin, izoniazid ve klorpropamid için kanıtlar daha sağlamdır. Sorumlu olduğu düşünülen ilaç kesilince eritropoez çoğunlukla toparlanmaktadır; bir ay sonra düzelmez ise olayın idiyopatik olduğu düşünülebilir.

Açıklama olarak, difenilhidantoin örneğinde hasta serumunun eritropezi baskılayabildiği (3), rifampisin haptan rolü oynadığına (4) dair bulgular elde edilmekle birlikte, bazı ilaçlarda da toksik etki ile hematopoezin genel olarak baskılandığı ve eritroid aplazinin olayın erken bir işareti olarak or-

taya çıkması üzerine ilacın kesilmesiyle aplastik anemi gelişiminin önlenemediği de ileri sürülmektedir. Özel bir durum olarak, son yıllarda, eritropoetin verilen hastaların bir kısmında anti-eritropoetin antikörlerin gelişmesi sonucunda SEDA ortaya çıktığı bildirilmeye başlanmıştır.

Alfametildopa	Fenoprofen	Penisilin
Allopürinol	Gamabenzen heksaklorid	Prokainamid
Altın tuzları	İndometasin	Rifampisin
Aminopirin	İzoniazid	Sefalotin
Azatiyoprin	Karbamazepin	Sulfasalazin
Aztreonam	Kloramfenikol	Takrolimus
Dapson	Klorpropamid	Tiamfenikol
Difenilhidantoin	Kotrimoksazol	Tolbutamid
Eritropoetin	Östrojenler	Valproik asid
Fenilbütazon	D-Penisilamin	Zidovudin
Fenobarbital		

MEGALOBLASTİK ANEMİ YAPABİLEN İLAÇLAR

Bazı ilaçlar folat metabolizmasını karıştırarak megaloblastik anemiye (MA) neden olabilir. Mekanizmanın anlaşılmadığı bir grupta MA nadiren gelişirken dihidrofolat redüktaz (DHFR) inhibisyonu yapanlarda ise doz-süre ilişkisi yeterli ise mutlaka gelişir. Her durumda ek faktörler varlığında olasılık artmaktadır (5).

DHFR inhibitörleri böbreklerden atıldıklarından renal fonksiyon bozulmuş ise bu yan etki daha belirgin olur. Dolayısıyla renal fonksiyon düzeyine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Bu ilaçların toksisitesinden korunmada, engellenen redüktaz tarafından aktif forma dönüştürülemeyeceğinden folat etkisiz, zaten tetrahidro formda olduğu için folinik asid etkilidir.

Proton pompası inhibitörlerinin uzun süreli kullanımında serum kobalamin düzeyinin azaldığı görülmekte ve bu da ilacın paryetal hücre fonksiyonunu inhibe etmesine bağlanmaktadır. Kısa süreli kullanımlarda bu yan etki gözlenmemiştir (6).

Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri

Metotreksat, aminopterin, pirimetamin, trimetoprim, sulfasalazin, triamteren

Pürinanalogue

6-merkaptopürin, 6-tiyoguanin, azatiyopürin, asiklovir

Pirimidin analogue

5-florourasil, **zidovudin**

Ribonükleotid redüktaz inhibitörleri

Hidroksiüre, sitarabin

Proton pompası inhibitörleri

Omeprazol, lansoprazol

Antikonvülsanlar

Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon

Diğerleri

Oral kontraseptifler, sikloserin, simetidin*, kolestiramin*, p-aminosalisilik asid*, metformin*, fenformin*, kolşisin*, neomisin*, nitröz oksid

* İşaretli ilaçlar B 12 vitamini emilimini bozarak etkirler; çoğunlukla düşük vitamin düzeylerine neden olurlar, MA gelişimi daha nadirdir.

METHEMOGLOBİNEMİ YAPABİLEN İLAÇLAR

Hem kompleksindeki demirin oksitlendiği (iki değerlilikten üç değerliliğe geçtiği) durum. Methemoglobin, oksijen ile birleşmediği için oksijen taşımaya yaramaz. Methemoglobin miktarına göre daha çok siyanoz görülür, miktar daha çoğaldığında yanına doku hipoksisi belirti ve bulguları eklenir.

Amil nitrit	İzobütil nitrit	Parakuat
Benzokain	Klofazimin	Prilokain
Dapson	Nitrat	Sulfametoksazol
Fenazopiridin	Nitrogliserin	Sodyum nitrit

HEMOLİTİK ANEMİ YAPABİLEN İLAÇLAR

İlaçla ilgili hemolizde birkaç ana grup ayırdedilebilir: 1- eritrosite doğrudan toksik etki; doza bağımlı olarak normal insanlarda da ilaç yeterli dozda verildiğinde hemoliz olur, 2- eritrositlerde altta yatan, başta glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) olmak üzere enzim eksikliği ya da durağan olmayan hemoglobin gibi anormal hemoglobin varlığı gibi, bir bozukluk olduğunda hemoliz olur, 3- immünolojik mekanizma ile hemoliz oluşur, 4- az sayıda ilaç ile de mikroanjyopatik hemoliz gelişebilir.

FİZİKSEL ETKİ İLE HEMOLİTİK ANEMİ YAPABİLEN İLAÇLAR

Amil nitrit	Omeprazol
Fenazopiridin	Pentaklorofenol
Mefenesin	Salisilazosulfapiridin
Metilen mavisi	

G6PD EKSİKLİĞİNDE HEMOLİZ YAPABİLEN İLAÇLAR

İlaçların bir kısmı normal dozlarda hemolize neden olmazken yüksek dozları hemoliz yapabilmektedir. İlaçların metabolizması ve atılımı ile ilgili bireysel farklılıklar yanında esas olarak enzim eksikliğinin tipi hemolitik durumun ağırlığını belirlemektedir (7). Bir kısım eksiklik durumlarında, ilacın kullanılmaya devam edilmesinde bile tablo derinleşmeyebilir; çünkü, hemolize karşılık üretilen genç eritrositlerin enzim içerikleri normale daha

yakın, dolayısıyla da hemolize karşı daha dayanıklıdır.

Asetanilid	Metilen mavisi
Doksorubisin	Nalidiksik asi
Fenazopiridin	Niridazol
Fenilhidrazin	Nitrofurantoin
Furazolidon	Primakin
Glibenklamid	Sulfa antibiyotikler
İzobütil nitrit	

İMMÜN HEMOLİZ İLE BAĞLANTILI İLAÇLAR

İlaç ile ilişkili immün hemolizde birkaç mekanizma ayırdeilmektedir.

Hapten tipi reaksiyonda, eritrosit membranı üzerindeki proteinlere sıkıca bağlanan ve düşük molekül ağırlıklı bir molekül olarak tek başına immün yanıt uyarmayan ilacın, adsorbe olduğu yapı ile birlikte immünojen özellik kazanması sonucu üretilen antikorun eritrosit membranı üzerindeki bu komplekse bağlanması immünolojik eritrosit yıkımına neden olur. Hemoliz ağırlıkla ekstrasvaskülerdir, yavaş gelişir, nadiren ağır tabloya neden olur ve ilacın kesilmesiyle hemen biter.

Masum seyirci tipi reaksiyon-üçüncül kompleks oluşumunda, plazmadaki proteinlere sıkıca bağlanan ilaç yine tek başına uyaramadığı bir immün yanıtı başlatır. Protein-ilacın kompleksine karşı üretilen antikorların da bağlanmasıyla ortaya çıkan immün kompleks immünolojik ya da başka bir yolla eritrosit membranına bağlanır ve eritrosit, immün yıkımın hedefi haline gelir. Hemoliz intravasküler ve akut da olabilir; ilacı kestikten 1-2 gün sonra biter.

Alfametildopa tipi reaksiyonda, ilaç, eritrosit antijenlerine karşı bir immün yanıt (uyarılmış otoimmünite) başlamasına neden olur. Hemoliz ilacın uzun süreli kullanımında yavaşça gelişir ve ilacı kestikten sonra da yavaşça söner.

İlacın aracılık ettiği immün hemoliz durumları yanında ilacın eritrosit membranında neden olduğu değişiklik sonucu bazı plazma proteinlerinin immün olmayan bir yolla, nonspesifik olarak erit-

Tablo. İlaçla ilişkili immün hemolizde mekanizmalar

<i>Reaksiyon tipi (mekanizma)</i>	<i>Örnek ilaç</i>	<i>Antikor sınıfı (özgülülüğü)</i>	<i>DAT* sonucu</i>
Hapten (ilaç adsorpsiyonu)	Penisilin	Ig G	+ (ilaca)
Masum seyirci (immün kompleks)	Kinidin	Ig G / Ig M (ilaca)	+
Alfametildopa (otoimmün)	Alfametildopa	Ig G (Rh antijenlerine)	+

* DAT= Direkt antiglobülin testi

rosit membranına bağlanmaları söz konusu olmaktadır. Sefalosporinlerle gözlemlenen bu durumda hemoliz oluşmamasına karşı antiglobulin testi pozitif çıkmaktadır.

Anlatılan mekanizmalar için ilaç örnekleri verilmiş olmakla birlikte ilaç-hemoliz ilişkisi her zaman kolaylıkla belirlenmemektedir. Literatürdeki bildirilerde hemoliz mekanizmasının her zaman açıklanabilmiş olmadığı gibi nedensellik ilişkisi de her zaman tartışmasız değildir. Ancak bu bildiriler hekimin bu yöndeki olası bir reaksiyon açısından uyanık olmasına hizmet etmektedirler. İlaçla ilişkili immün hemoliz çoğunlukla selim bir süreç olmakla birlikte bazen de ağır seyredebilmekte, hatta ölümcül olabilmektedir. Oysa ki farkına varıldığında kolaylıkla tedavi edilebilir ve ilaçtan sakınılarak olası reaksiyonların önüne geçilebilir.

HAPTEN / İLAÇ ADSORPSİYONU

Penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklin, tolbutamid.

ÜÇÜNCÜL KOMPLEKS OLUŞUMU

Stibofen, **kinin**, **kinidin**, klorpropamid, rifampisin, antazolin, tiyopental, tolmetin, probenesid, sefalosporinler, dietilstilbestrol, amfoterisin B, doksepin, diklofenak.

OTOANTİKOR

Sefalosporinler, tolmetin, **alfametildopa**, L-dopa, mefenamik asid, prokainamid, diklofenak, fludarabin, klorodeoksiadenozin.

İMMÜNOLOJİK OLMAYAN ABSORPSİYON

Sefalosporinler, sisplatin.

BİLİNMEYEN

Fenasetin, klorpromazin, melfalan, izoniazid, p-aminosalisilik asid, asetaminofen, tiyazidler, streptomisin, ibuprofen, triamteren, eritromisin, 5-florourasil, nalidiksik asid, omeprazol, karboplatin.

MİKROANJİYOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ/ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA YAPABİLEN İLAÇLAR

Mitomisin C

Kinin

Siklosporin

Oral kontraseptifler

Tiklopidin

Klopidogrel

SİDEROBLASTİK ANEMİ YAPABİLEN İLAÇLAR

Bu gruptaki ilaçlar piridoksin antagonisti olarak etkiyebilmekte ve yavaş asetilleyici kişilerde sorun gelişebilmektedir (8). Yan etkinin gelişmesi izoniazid örneğinde olduğu gibi piridoksin verilerek engellenebilir.

Bu tür anemi çoğunlukla ilaç kesilince veya piridoksin verilince hızla düzelse de tablo bazen ağır olup transfüzyon bile gerekli olabilir.

İzoniazid Kloramfenikol (doza bağımlı; > 2g/gün-uzun süreli)

Pirazinamid D-penisilamin

Sikloserin Progesteron

ERİTROSİTOZ YAPABİLEN İLAÇLAR

Eritropoetinde esas etkinin uzantısı olarak, androjenlerde ikincil bir etkinin suistimali şeklinde çoğunlukla doping amacıyla kullanım söz konusu da olsa eritrositoz ayırıcı tanısında bu iki olasılık ta akla getirilmelidir.

NÖTROPENİ / AGRANÜLOSİTOZ YAPABİLEN İLAÇLAR

İki ana tip ilaca bağlı nötropeni reksiyonu tanımlanmıştır. Biri, doza bağımlı toksisite olup, çoğunlukla seçici olmayan bir şekilde protein sentezi veya hücre bölünmesi etkilenmektedir. Sorun, dozun yüksekliği, yavaş metabolize olma, yavaş atılım, vb. nedenlerle gelişebilmektedir. Diğer tip reaksiyonda ise allerjik / immünolojik mekanizmalar söz konusudur ve nötropeni çoğunlukla kısa bir sürede gelişir.

Sorumlu ilacın kesilmesi ile gelecek toparlanma destek / semptomatik tedavilerin başarısı yanında kemik iliği aplazisinin düzeyine bağlıdır.

Analjezik – antinflamatuar ilaçlar

İndometasin, ibuprofen, altın tuzları, fenasetin, ASA, salisilamid, fenilbutazon, oksifenbutazon, dipiron, aminopirin, pentazosin.

Antimikrobiyal ilaçlar

Kloramfenikol, sulfonamidler, penisilinler ve semisentetik penisilinler, sefalosporinler, streptomisin, klindamisin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, izoniazid, rifampisin, vankomisin, tetrasiklinler.

Antikonvülsan

Karbamazepin, fenitoin.

Antidepresan

Amitriptilin, dezimipramin, imipramin, doksepin.

Antihistaminik

Simetidin, ranitidin, bromfeniramin, tripelenamin.

Antimalaryaller

Dapson, klorokin, pirimetamin, kinin.

Antitiroid

Karbimazol, metimazol, propiltiourasil.

Kardiyovasküler

Kaptopril, kinidin, tokainamid, diazepoksid, dizopiramid, hidralazin, alfametildopa, nifedipin, prokainamid, propafenon, propranolol.

Diüretikler

Asetazolamid, klorotiyazid, klortalidon, hidroklortiyazid, etakrinik asid.

Antidiabetik

Klorpropamid, tolbutamid.

Sedatifler

Klordiazepoksid ve diğer benzodiazepinler, meprobamat.

Diğerleri

Klorpromazin ve diğer fenotiazinler, penisilamin, tiklopidin, allopurinol, klozapin, levamizol.

NÖTROFİL İŞLEV BOZUKLUĞU YAPABİLEN İLAÇLAR

Antitimositik globülin

NÖTROFİLİ YAPABİLEN İLAÇLAR

Pek çok ilacın nötropeni yapabilmesine karşılık nötrofili yapabilenler çok az sayıdadır. Adrenalin, ve diğer katekolaminler marjinal havuzdaki (damar çeperlerine tutunmuş olarak durmakta olan) nötrofilleri dolaşıma çekerlerken, glukokortikoidler dokuya geçişi azaltmalarının yanı sıra kemik iliğindeki depo nötrofilleri kana mobilize ederler. Lityumun büyüme faktörü düzeyini arttırabildiği bilinse de, listede yer alan diğerlerinin (ranitidin ve kinidin) nasıl etkili oldukları belirsizdir.

MONOSİTOPENİ

Glukokortikoidler

MONOSİTOZ

Klorpromazin
Ampisilin

MONOSİT İŞLEV BOZUKLUĞU YAPABİLEN İLAÇLAR

Glukokortikoidler

LENFOSİTOZ YAPABİLEN İLAÇLAR

Adrenalin ve diğer katekolaminler
Fenobarbital
Meksiletin

LENFOSİTOPENİ YAPABİLEN İLAÇLAR

Glukokortikoidler

TROMBOSİTOPENİ YAPABİLEN İLAÇLAR

Genel olarak kemik iliği baskılanmasına neden olanların yanı sıra tek başına trombositopeni yapabilen ilaçlar da bilinmektedir. İlişki bazı ilaçlarda daha güçlü, diğerlerinde ise daha zayıftır. Çoğunlukla hemolizdekine benzer yollarla gelişen ilaç-antikor etkileşimi trombositlerin immünolojik yıkımına neden olmaktadır.

Durumun tanısı, ilacın kesilmesi ile trombositopeninin 5-7 gün içinde hızla düzelmesiyle konula-

bilir ve ilaç tekrar uygulandığında yeniden trombositopeninin yeniden gelişmesi ile doğrulanabilir. İlaça bağımlı antikorların gösterilmesi mümkün ise de kararın verilmesi gerektiği anda sonuç alınmadığından yardımcı olamamaktadır.

Özel bir durum olarak altın tuzları ile oluşan trombositopeni, ilacın vücutta uzun süre retansiyonundan dolayı aylarca sürebilir.

İlacın kesilmiş olması çoğunlukla yeterli olurken majör kanaması olanlarda acil tedaviler (intravenöz immünglobülin, yüksek doz steroid, trombosit transfüzyonu) uygun olabilir.

Kinidin	Nalidiksik asid	İzoniazid
Kinin	Simetidin	Sefalotin
Rifampisin	Klorotiyazid	Piperasilin
Trimetoprim-sülfametoksazol	İnterferon alfa	Dietilstilbestrol
Alfametildopa	Sulfasalazin	Metisilin
Asetaminofen	Etambutol	Deferoksamin
Digoksin	İyopanoik asid	Altın tuzları
Danazol	Sulfisoksazol	Prokainamid
Diklofenak	Tamoksifen	Karbamazepin
Aminoglutetimid	Amrinon	Hidroklorotiyazid
Amfoterisin B	Lityum	Ranitidin
Aminosalisilik asid	Diazepam	Klorpropamid
Oksprenolol	Haloperidol	Oksifenbutazon
Vankomisin	Tolmetin	Glibenklamid
Levamisol	Nitrogliserin	Difenilhidantoin
Meklofenemat	Minoksidil	Oksitetrasiklin
Diyatrizoat meglumin	Diyazoksit	Kaptopril
Amiodaron	Klorpromazin	Ampisilin

Heparin ile ilişkili trombositopeni-trombositoz (HİT) özel bir durum oluşturmaktadır (9). Heparin kullananların % 20-30'unda trombositopeni gelişmekte ve hastanede yatırılan hastalarda en sık trombositopeni nedenini oluşturmaktadır. Çoğunlukla görülen tip I reaksiyon olup immün olmayan yolla aktifleşen trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılması söz konusudur. Uygulamanın ilk günlerinde gözlenir, genellikle hafif derecededir ve ilacı kesmeyi gerektirmez. % 3-5 olguda karşılaşılan tip II reaksiyonda ise heparin ile bir trombosit faktöründen (PF4) oluşan komplekse yönelik Ig G sınıfından bir antikor aracılığıyla trombositler aktif hale geçmekte ve sonuçta bu immün kompleksleri taşıyan trombositler immün yollarla yıkılmaktadırlar. Heparin-PF4 kompleksinden endotel hücreleri de zarar görmekte ve arteryel/venöz trombotik olaylar gelişmektedir. Bu tablo ise uygulamanın 5.-14.

günlerinde gelişir. Heparin mutlaka kesilmeli ve yerine hem primer endikasyon açısından hem de mevcut ya da heparin kesilse bile gelişebilecek trombotik komplikasyonlar açısından danaparoid veya trombin inhibitörü (hirudin, argatroban) konmalıdır. Oral antikoagülanlar bu zeminde iyi bir seçenek değildir.

TROMBOSİTOZ YAPABİLEN İLAÇLAR

Vinkristin

Adrenalin

All-trans retinoik asid

TROMBOSİT İŞLEV BOZUKLUĞU YAPABİLEN İLAÇLAR

Trombosit işlev bozukluğunun en sık nedeni ilaçlardır. Tek doz 100 mg aspirin bile bir erişkinin tüm trombositlerindeki prostaglandin sentezini inhibe edebilmektedir (10). Aspirin siklooksijenazı inhibe ederek etkili olur; sonuçta, trombositlerin ADP, epinefrin, arasıdonik asid ve düşük doz kolajene agregasyon yanıtı bozulur.

Bu etki etkilenmemiş yeni trombositlerle yenilene dek bir haftaya kadar sürebilmektedir. Aspirin kanama zamanını uzatabilen ilaçların başında gelmektedir; test normal kişilerde de uzayabildiği halde daha çok başka hemostatik sorunu olanlarda kanama diyatezine neden olmaktadır. Kanama zamanı ilaç kesildikten sonra 1-4 gün daha uzun kalabilmektedir.

Diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar siklooksijenazı inhibe ederler ama aspirinin tersine bunların etkileri geçici ve daha kısa sürelidir (11).

Tiklopidin ve klopidoğrel de kanama zamanını uzatır ve ADP'ye agregasyonu bozarlar ve etkileri ilacı kestikten 4-10 gün sonraya dek sürebilir (12).

Antibiyotiklerin etkisi de çoğunlukla dönüşüm-süzdür (13).

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar

Aspirin, sülfipirazon, indometasin, ibuprofen, naproksen, fenilbutazon, meklofenemik asid, mefenemik asid, piroksikam, tolmetin.

Antimikrobiyaller

Penisilinler

Penisilin G, karbenisilin, tikarsilin, metisilin, ampisilin, piperasilin, azlosilin, mezlosilin.

Sefalosporinler

Sefalotin, sefoksitin, sefotaksim, sefazolin, moksalaktam.

Nitrofurantoin

Mikonazol

Tiyenopiridinler

Tiklopidin, klopidoğrel.

GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri

Absiksimab, tirofiban, eptifibatid.

Trombositteki siklik AMP'yi arttıran ilaçlar

Prostasiklin, iloprost, dipiridamol.

Antikoagülanlar, fibrinolitik / antifibrinolitik ajanlar

Heparin

Streptokinaz, doku plazminojen aktivatörü (t-PA)

Epsilon aminokaproik asid

Kardiyovasküler ilaçlar

Nitrogliserin, izosorbid dinitrat, nitroprusid, propranolol, nifedipin, verapamil, diltiazem, kinidin.

Hacim genişleticiler

Dekstran, hidroksietil nişasta (HES)

Psikotrop ajanlar

İmipramin, amitriptilin, nortriptilin, klorpromazin, haloperidol.

Anestezikler

Dibukain, tetrakain, prokain, kokain, halotan.

Onkoloji ilaçları

Mitramisin, daunorubisin, BCNU.

Antihistaminikler

Difenhidramin, klorfeniramin.

Radyografik kontrast maddeler

İyopamidol, iyotalamat, iyoksalat, meglumin diatrizoat, sodyum diatrizoat.

Ketanserin, guaifenesin

VARFARİN VE DİĞER K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİ İLE ETKİLEŞİMLER

Bu etkileşime konu olan ilaçlar koagülasyon faktörlerinin katabolizmasını hızlandırmak/sentezlerini yavaşlatmak, warfarinin emilimini arttırmak/azaltmak veya metabolizmasını hızlandırmak/yavaşlatmak, proteinlere bağlanmasını etkilemek ya da reseptöre etkisini potansiyalize etmek yollarından biri ya da birkaçını kullanarak önem kazanmaktadır.

VARFARİN VE DİĞER K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİNİN ETKİSİNİ ARTTIRAN İLAÇLAR*

Akarboz	Fluoksetin	Norfloksasin
Allopürinol	Fluvastatin	Ofloksasin
Aminoglikozidler	Gemfibrozil	Oksifenbutazon
Aminosalisilik asid	Glukagon	Omeprazol
Amiyodaron	İndometasin	Piroksikam
Amoksisilin	İnterferon	Pravastatin
Androjenler	İtrakonazol	Propafenon
(17 alkilli)		
Asetaminofen	İzoniazid	Propranolol
Azatiyoprin	Karboplatin	Ranitidin
Azitromisin	Ketokonazol	Salisilatlar
		(yüksek dozlar)
Beta blokerler	Kinidin	Sefamandol
Bezafibrat	Klaritromisin	Sertralin
Danazol	Klofibrat	Simetidin
Diazoksit	Kloramfenikol	Simvastatin
Difenilhidantoin	Kortikosteroidler	Siprofloksasin
	(yüksek dozlar)	
Disülfiram	Levamisol	Sülfonamidler
Dizopramid	Lovastatin	Sülfipirazon
Eritromisin	Mefenemik asid	Tamoksifen
Etakrinik asid	Meklofenemat	Terbinafin
Etoposid	Mesna	Tetrasiklinler
E vitamini	Metronidazol	Tiroid hormonları
Fenilbutazon	Mikonazol	Trimetoprim-sülfametoksazol
		Trisiklik
5-florourasil	Moksalaktram	antidepresanlar
Flukonazol	Nalidiksik asid	

* Koyu basılmış olanlarda etki daha belirgindir.

VARFARİN VE DİĞER K VİTAMİNİ ANTAGONİSTLERİNİN ETKİSİNİ AZALTAN İLAÇLAR*

Aminoglutetimid	*Karbamazepin	Rifampin
*Antitiroid ilaçlar	*Kolestiramin	Siklofosfamid
Askorbik asid	Merkaptopürin	Simetikon
Azatiyoprin	Mianserin	Spiroloakton
*Barbitüratlar	Nafsilin	Sukralfat
Furosemid	Oral kontraseptifler	Teikoplanin
Glukokortikoidler	Propofol	Tiyazidler
Griseofulvin		

* Koyu basılmış olanlarda etki daha belirgindir.

PSÖDOLENFOMA

Fenitoin ve mezantoin ile lenfadenomegali, ateş, döküntü, splenomegali ile klinik olarak ve histolojik olarak da Non Hodgkin lenfomaya benzer tablolar görülebildiği, bazen de ilacı kestikten sonra bile aşikar lenfomaya ilerleme olabildiği bildirilmiştir (14).

K VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Genel olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımında barsak florasında oluşan değişiklikler sonucunda K vitamini ile ilişkili faktörlerin emilimi etkilenecek kanama diyatezi gelişebilmektedir.

HİPERKOAGÜLABİLİTE

Oral kontraseptiflerin kullanılması ile trombotik olay gelişme riski yükselmektedir. Bunda ilaçların östrojen içerikleri doğrudan suçlandığı gibi diğer sessiz kalmış minör / heterozigot hiperkoagülabilitate nedenlerini potansiyalize ettikleri de ileri sürülmektedir. Diğer yandan HİT tablosu da bir anlamda hiperkoagülabilitate örneği olmaktadır.

KOAGÜLASYON FAKTÖRLERİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

Lupus antikoagülanına neden olan
Fenotiyazin, prokainamid

Faktör VIII antikorlarına neden olan
Penisilin

Faktör V antikorlarına neden olan
Aminoglikozidler

Faktör XIII antikorlarına neden olan
İzoniazid

Fibrinojen sentezini inhibe eden
L-asparaginaz

YARARLANILAN KAYNAKLAR - KİTAP BÖLÜMLERİ

1. Williams Hematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (editors). Sixth edition, Mc Graw Hill, New York, 2001.
2. de Gruchy's Clinical Haematology in Medical Practice. Firkin F, Chesterman C, Pennington D, Rush B (editors). Fifth edition, Blackwell Science Publications, Londra, 1989.
3. PDQ Hematology. Kern WF. First edition, BD Decker Inc, Hamilton, 2002.
4. İmmün hemolitik anemiler. Başlar Z. sayfa 61-67, Anemiler. Soysal T. ve L. Y. Soykan (editörler), İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no.25, Kaya Basım, 2001.
5. Manual of Clinical Hematology. Mazza JJ (editor), Third edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002.
6. Shuman M. Hemorrhagic disorders: abnormalities of platelet and vascular function. Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (editors). Nineteenth edition, WB Saunders Co., Philadelphia, 1992.
12. Hardisty RM, Powling MJ, Nokes TJC. The action of ticlopidine on human platelets. Studies on aggregation, secretion, calcium mobilization and membrane glycoproteins. Thromb Haemost 65:504,1991.
13. Hyman GA, Sommers SC. The development of Hodgkin's disease and lymphoma during anticonvulsant therapy. Blood 28:416, 1966.

KAYNAKLAR

1. Cunningham JL, Leyland MJ, Delamore IW, Price-Evans DA. Acetanilide oxidation in phenylbutazone-associated hypoplastic anaemia. Br Med J 3:313, 1974.
2. West BC, deVault GA Jr, Clement JC, Williams DM. Aplastic anemia associated with chloramphenicol: Review of 10 cases, including the second case of possible increased risk with cimetidine. Rev Inf Dis 10:1048, 1988.
3. Dessypris EN, Redline S, Harris JW, Krantz SB. Diphenylhydantoin-induced pure red cell aplasia. Blood 65:789, 1985
4. Mariette Y, Mitjavila MT, Moulinie PR, et al. Rifampicin-induced pure red cell aplasia. Am J Med 87:459, 1989.
5. Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic changes. Clin Haemat 9:587, 1980.
6. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin and vitamin B 12 during prolonged omeprazole therapy. J Clin Gastroenterol 14:288, 1992.
7. Magon AM, Leipzig RM, Zannoni VG, Brewer GJ. Interactions of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency with drug acetylation and hydroxylation reactions. J Lab Clin Med 97:764, 1981.
8. Lowe JG, Johnston RN. Anti-tuberculous drugs and sideroblastic anemia. Br J Clin Pract 44:706, 1990.
9. Caiola E. Heparin-induced thrombocytopenia. How to manage it, how to avoid it. Cleve Clin J Med 67:621, 2000.
10. Patrignani P, Filabozzi PQ, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. J Clin Invest 69:1366, 1982.
11. Fass RJ, Copelan EA, Brandt ML, et al. Platelet mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. J Infect Dis 155:1242, 1987.