

## کم خونی همولیتیک ناشی از پنی سیلین

دکتر عباس بوستی

بحث :

مقدمه :

در سال ۱۹۵۸ Ley و همکارانش [۸] باین نکته پی بردند که سرم حاصل از شستشوی یک گروه گلبولهای قرمز معمولی موجب آگلوتیناسیون گلبولهای قرمز شاهد آزمایشگاه میشوند، در حالیکه این سرم با گلبولهای قرمز دهنده‌های دیگری از گروه O سازگار است. و تست‌هایی که با گلبولهای قرمز معمولی در آزمایشگاه انجام میگرفت با این گلبولهای قرمز اتفاقی تفاوت داشت، زیرا اینها در محلولی نگهداری میشدند که حاوی مقادیر کمی از پنی سیلین و استرپتومیسین بود و نشان دادند که این سرم، گلبولهای قرمزی را که ۳-۴ ساعت در مجاورت پنی سیلین (با غلظت یک میلی گرم در سانتیمتر مکعب) بوده و سپس شسته شده و در محلول سرم فیزیولوژیک قرار گرفته باشند آگلوتینه میکند و بدین ترتیب میتوان گلبولهای قرمز را با تمام مشتقات طبیعی و صنایعی پنی سیلین حساس کرد، و آنوقت این گلبولهای قرمز حساس شده، توسط بیمار قابل آگلوتینه شدن هستند. حساسیت گلبولهای قرمز را میتوان با قراردادن قبلی پنی سیلین در حضور پنی سیلیناز مهار کرد.

در حقیقت پنی سیلین مثل یک هاپتن عمل کرده و محکم به غشاء های گلبولهای قرمز می چسبد [۲] و در نتیجه آنتی کورهای ضد پنی سیلین از نوع IgG تشکیل میشود و به کمپلکس غشاء گلبول قرمز و پنی سیلین چسبیده و باعث ایجاد یک قسمت آنتی گلبولین میگردد که میتواند گلبولهای قرمز را در بدن توقیف کند و بدین ترتیب موجب یک ایمنو نیتة تخریبی گلبولهای قرمز میشوند. Lai و همکارانش [۶] نشان دادند که چنانچه پنی سیلین

پنی سیلین آنتی بیوتیک پر مصرفی است که واکنش‌های آلرژی با آن زیاد دیده میشود [۱۰] برای اولین بار Ley و همکارانش در سال ۱۹۵۸ [۹ و ۸] در سرم خون بیماری که با پنی سیلین درمان میشد، وجود آنتی کورهای آگلوتینه کننده گلبولهای قرمز را نشان دادند و سپس در همان سال ۲۷ مورد کم خونی همولیتیک را بعد از مصرف پنی سیلین گزارش کردند. توسعه این نوع کم خونی بیشتر در بیماران با اتفاق می افتاد که مقادیر زیادی پنی سیلین از راه تزریق داخل وریدی دریافت میکردند، بدین ترتیب رابطه بین مقدار پنی سیلین و بروز کم خونی اهمیت دارد یعنی هر چه در مقدار تجویز پنی سیلین افزوده گردد، همولیزم شدید تر میشود [۱]. ایجاد این عارضه بدو عامل بستگی دارد، یکی اشغال گلبولهای قرمز بیمار توسط پنی سیلین و دیگری قدرت بیمار در سنتز مقادیر زیاد آنتی کورهای از نوع ایمنو گلوبولین G (IgG) است [۱۵]. ولی باید اضافه کرد که نزد بعضی بیماران حتی با مقادیر کم پنی سیلین هم بعد از چند روز تا چند هفته همولیز رخ داده است [۱۳].

علت شایع نبودن این کم خونی در بعضی کشورها شاید عدم توجه و شناخته نشدن موارد آن و یا کمتر مصرف کردن پنی سیلین است (البته مقادیر زیاد پنی سیلین را در درمان بعضی بیماریها مثل اندوکاردیت تحت حاد با سپتی سمی ها بکار میبرند که در این صورت کم خونی همولیتیک پنی سیلینی هم در بین چنین بیماران شایعتر است).

\* بخش طب تجربی و فارماکولوژی - دانشگاه تهران

موارد پنی سیلین چند بار پشت سر هم تجویز شده که اغلب از راه تزریق داخل وریدی بوده است ولی راه عضلانی هم ذکر شده است لکن باید خاطر نشان کرد که هرگز از راه خوراکی چنین عارضه‌ای گزارش نشده است.

مقادیر استعمال شده روزانه پنی سیلین (باستثنای نوزادان) بین ۲/۴-۱۰۰ میلیون واحد بوده است که حد اقل آن به يك ميليون واحد در روز رسیده است و در ۲۴ مورد از ۲۷ مورد ذکر شده مقدار متوسط روزانه ۳۰ میلیون واحد و مقدار کلی آن از ۲۴ میلیون تا ۵۰۰ میلیون واحد گزارش گردیده است.

مدت درمان با پنی سیلین را بین ۶-۱۱۹ روز و بطور متوسط ۳۹ روز ذکر کرده اند. ۱۱ مورد فقط از پنی سیلین تنها استفاده شده است و در ۱۷ مورد همراه با داروهای دیگری مثل استرپتومیسین، پردنیزولون، اریترومايسين، تتراسیکلین، سفالوتین و يك مورد همراه با الفامپیل دوبا، نوبیوسین، آنتی هیستامینیک، کلرامفنیکول، کانامیسین، دی‌پیتالین، و کینیدین بوده است.

#### ایمونولوژی:

آنتی ژن مسئول این عارضه يك کمپلکس هاپتن پروتئین است که از ترکیب پنی سیلین با پروتئین تشکیل شده است که هم در غشاء گلبولهای قرمز و هم در سرم موجود است و میتواند اصولاً فکر کرد که این هاپتن ایزومر پنی سیلین، د- بنزیل پنی سیلینیک اسید است که نشان داده شده است بطور *in Vitro* با گلبولهای قرمز ترکیب میشود [۷]. و از طرفی تأیید شده است که پنی سیلین بطور مستقیم میتواند با پروتئینهای گلبول قرمز واکنش تولید کند که احتمالاً از راه حلقه بتالاکتام از هسته، ۶- آمینوپنی- سیلینیک است [۴] و بنظر نمیرسد که در بیمارانی که مقادیر کمی از پنی سیلین دریافت میکنند که خونی همولیتیک اتفاق افتد. به علاوه فراورده‌های فاسد پنی سیلین میتوانند تشکیل مشتقات آنتی ژنیک بدهند و نقش يك هاپتن را بازی کنند که احتمالاً در ایجاد يك کم خونی همولیتیک قابل اهمیت است.

آنتی کوردهای مسئول اینکار همانطوریکه ذکر شد تنها از نوع IgG است [۳] ولی در بعضی گزارشها يك ایمونو گلوبولین (IgM) را نیز دخیل دانسته اند [۱۴]. ولی میتوان گفت در حقیقت همان آنتی کوردهای IgG هستند که ایجاد کم خونی همولیتیک مینمایند که البته این آنتی کوردهای فعالیت با کتریسید پنی سیلین بطور *in Vitro* اثری ندارند.

تست کومبس مستقیم در کلیه بیماران مورد آزمایش مثبت و تست کومبس غیر مستقیم منفی بوده است.

از راه خوراکی یا تزریق عضلانی مصرف شود نمیتواند روی گلبولهای قرمز تثبیت شود و برای تثبیت آن روی گلبولهای قرمز تقریباً به ۲۵ میلیون واحد پنی سیلین از راه تزریق وریدی و یا بطور *in Vitro* به ۱۰ هزار واحد در هر سانتیمتر مکعب از پنی سیلین احتیاج است.

Swanson و همکارانش [۱۳] نشان دادند که در بیماری که بطور کلینیکی به پنی سیلین آلرژی داشت همولیز با پنی سیلین توسعه یافته و سرم او حاوی آنتی کوردهای آگلوتینه کننده از نوع 7S 19S بوده است. در سال ۱۹۶۸ Nesmith و همکارانش [۱۱] يك واکنش متقاطع بین آنتی کوردهای ضد پنی سیلین و سفالوتین را خاطر نشان ساختند، در حالیکه بیمارشان هرگز از این آنتی بیوتیک استفاده نکرده بود.

Rossiter و همکاران [۱۲] در بیماری که مبتلا به کم خونی همولیتیک با پنی سیلین بود، نشان دادند که در عین حال از اگرانو- لوسیستوز و تره مویسیتوز نیز رنج میبرد و بطور مساوی حاوی آنتی کورهای ضد لوکوسیت و پلاکت سرم نیز میباشد که با قطع پنی سیلین بیمار بهبودی یافت.

داروهای از قبیل کینین و استیبوفن و الفامپیل- دو پا نیز ممکن است ایمونیته تخریبی گلبولهای قرمز را باعث شوند، اگرچه این داروها در اتصال به غشاء گلبولهای قرمز هم تمایل غیر عادی ندارند [۲]. از آنجائیکه آنتی کوردهای موجود در سرم بیماران مبتلا به همولیز در محلولهای استخراج شده از گلبولهای قرمز، اختصاصی بودن پنی سیلین را نشان میدهند بنابراین شکی نیست که پدیده همولیز توسط پنی سیلین بوجود میاید [۵]. عامل جنس و سن در بروز این عارضه دخالت زیادی ندارند و با آزمایشات رادیو ایزوتوپ به ثبوت رسیده است که پیشرفت این کم خونی همولیتیک منظم و آهسته بوده و خوشبختانه با قطع پنی سیلین نیز قابل برگشت است.

در امتحانات سیتولوژیک گاهی اسفروسیتوز و پولی کروما- توفیلی گلبولهای قرمز و در يك مورد اریتروبلاست نیز مشاهده شده است. و بیشتر موارد با افزایش ریتیکولوسیت همراه بوده است. و از طرفی باید دانست که این همولیز همیشه خارج عروقی است و کم خونی ناشی از آن اگرچه اغلب اوقات قابل تحمل بوده و با قطع پنی سیلین درمان میشود ولی گاهی آنمی آنقدر شدید است که احتیاج به ترانسفوزیون پیدا میکند و تقریباً در تمام موارد، نوع پنی سیلین استعمال شده از پنی سیلین G بوده است. ولی گاهی اوقات مشتقات صنایع پنی سیلین مثل متی سیلین، امپی سیلین و فنتی سیلین نیز بکار رفته است.

راه تجویز پنی سیلین و یا مشتقاتش نیز مهم است. بیشتر

علائم آلرژی همراه با این همولیز زیاد مشخص نبوده است. گاهی علائمی مانند کبیر، بثورات جلدی با خارش، تب و درد عضلانی جلب توجه کرده است.

تست جلدی با پنی سیلین در این موارد بطور ناادر مثبت بوده است.

#### خلاصه

در جریان بعضی آزمایشات خونی، کمخونی همولیتیک با پنی سیلین باثبات رسید. نوع پنی سیلین مسئول این کمخونی بیشتر از نوع پنی سیلین G بوده که مقدار آن بطور متوسط بین ۲/۴-۱۰۰ میلیون واحد در روز از راه تزریق داخل وریدی

گزارش شده است که در نتیجه میزان گلبولهای قرمز، همو گلوبین و هماتوکریت سقوط پیدا میکنند. ومدت لازم برای بروز چنین عارضه ای بطور متوسط ۳۹ روز بحساب آمده است. همولیز حاصله ایمونولوژیک بوده و تست کومبس مستقیم آنتی ایمونو گلوبولین G در تمام موارد مثبت نشان داده شده است. آنتی کورهای ضد پنی سیلین سرم گلبولهای قرمز را اگلو تینه میکند. باوقفه درمان، تست کومبس منفی شده و کمخونی اصلاح میشود.

بنا بر این در هر بیماری که مقادیر زیادی پنی سیلین از راه وریدی دریافت میکند باید از نظر همولیز گلبولهای قرمز مشکوک شده و سقوط میزان همو گلوبین را بررسی کرد.

### References

- 1\_ Cazenave, JP., Oberling, Fr., Rodier, L., Mayer, S., and Waitz, R., Saem. Hôp. Paris. 49:307 1973
- 2\_ Croft, JD. Jr., Swisher, SN. Jr., Gilliland, BC., Backemeier, RF. and Leddy, JP. Ann. Intern. Med. 68:176 1968
- 3\_ Dawson, RB. Jun., and Segal, BL., Arch. Int. Med. 118:575 1966
- 4\_ Josephson, AS., and Kaplan, AP., J. Immunol. 98:293 1967
- 5\_ Kerr, RO., Cardamon, J., Dalmaso, AP. and Kaplan, ME., New. Engl. J. Med. 287:1322 1972
- 6\_ Lai, M., Rosner, F., and Ritz, ND., J. A. M. A. 198:249 1966
- 7\_ Levin, BB., Fed Proc. 24:45 1965
- 8\_ Ley, AB., Cahan, A., and Mayer, K., J. Clin. Invest. 37:911 1958
- 9\_ Ley, AP., Harris, JP., Brinkley, M., Liles, B., Jack, JA., and Cahan A., Science. 127:1118 1958
- 10\_ McGovern, JP., Roberson, CE., and Stewart, GT., In: Penicillin allergy, clinical and immunological aspects, 3, First Ed. Charles. E. Thomas. Springfield. 1970
- 11\_ Nesmith, Lw., and Davis, Jw., J. A. M. A. 203: 27 1968
- 12\_ Rossiter, MA., Gray, IR., and Shinton, NK., Brit. Med. J. 3:616 1968
- 13\_ Swanson, MA., Chanmougan, D., and Schwartz, RS., New. Engl. J. Med. 264:178 1966
- 14\_ Van Arsdell, PP. Jun., and Gilliland, BC., J. Lab. Clin. Med. 65:277 1965
- 15\_ White, JM., Brown, DL., Hepner, Gw., and Worledge, SM., Brit. Med. J. 3:26 1968