

## کم خونی همولیتیک ناشی از پنی سیلین

دکتر عباس پوستی

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 پنی‌سیلین 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 پنی‌سیلین (باستثنای نوزادان) بین ۲/۴-۱۰۰ میلیون واحد بوده است که حد اقل آن به یک میلیون 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 پنی‌سیلین را بین ۶-۱۱۹ روز و بطور متوسط ۳۹ روز ذکر کرده‌اند. ۱۱ مورد فقط از پنی‌سیلین تنها استفاده شده است و در ۱۷ مورد همراه با داروهای دیگری مثل استرپتومیسین، پردنیزولون، اریترومایسین، تتراسیکلین، سفالوتین و یک مورد همراه با الفامپیل دوبا، نوبیوسین، آنتی هیستامینیک، کلرامفنیکول، کانامیسین، دی‌پیتالین، و کینیدین بوده است.

#### ایمونولوژی:

آنتی‌ژن مسئول این عارضه یک کمپلکس هاپتن پروتئین است که از ترکیب پنی‌سیلین با پروتئین تشکیل شده است که هم در غشاء گلبولهای قرمز و هم در سرم موجود است و میتوان اصولاً فکر کرد که این هاپتن ایزومر پنی‌سیلین، د- بنزیل پنی‌سیلینیک اسید است که نشان داده شده است بطور *in Vitro* با گلبولهای قرمز ترکیب میشود [۷]. و از طرفی تأیید شده است که پنی‌سیلین 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 پنی‌سیلین دریافت میکنند که خونی همولیتیک اتفاق افتد. به علاوه فراورده‌های فاسد پنی‌سیلین میتوانند تشکیل مشتقات آنتی‌ژنیک بدهند و نقش یک هاپتن را بازی کنند که احتمالاً در ایجاد یک کم‌خونی همولیتیک قابل اهمیت است.

آنتی‌کودهای مسئول اینکار همانطوریکه ذکر شد تنها از نوع IgG است [۳] ولی در بعضی گزارشها یک ایمونوگلوبولین (IgM) را نیز دخیل دانسته‌اند [۱۴]. ولی میتوان گفت در حقیقت همان آنتی‌کودهای IgG هستند که ایجاد کم‌خونی همولیتیک مینمایند که البته این آنتی‌کودها روی فعالیت باکتری‌سید پنی‌سیلین 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 پنی‌سیلین از راه تزریق وریدی و یا بطور *in Vitro* به ۱۰ هزار واحد در هر سانتیمتر مکعب از پنی‌سیلین احتیاج است.

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

Rossiter و همکاران [۱۲] در بیماری که مبتلا به کم‌خونی همولیتیک با پنی‌سیلین بود، نشان دادند که در عین حال از اگرانو- لوسیتوز و تره‌میوسیتوز نیز رنج میبرد و بطور مساوی حاوی آنتی‌کود های ضد لوسیت و پلاکت سرم نیز میباشد که با قطع پنی‌سیلین 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 آنتی‌کودهای موجود در سرم بیماران مبتلا به همولیز و در محلولهای استخراج شده از گلبولهای قرمز، اختصاصی بودن پنی‌سیلین را نشان میدهند بنابراین شکی نیست که پدیده همولیز توسط پنی‌سیلین 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 کم‌خونی همولیتیک منظم و آهسته بوده و خوشبختانه با قطع پنی‌سیلین نیز قابل برگشت است.

در امتحانات سیتولوژیک گاهی اسفروسیتوز و پولی کروما- توفیلی گلبولهای قرمز و در یک 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 کم‌خونی ناشی از آن اگرچه اغلب اوقات قابل تحمل بوده و با قطع پنی‌سیلین درمان میشود ولی گاهی آنمی آنقدر شدید است که احتیاج به ترانسفوزیون پیدا میکند و تقریباً در تمام موارد، نوع پنی‌سیلین استعمال شده از پنی‌سیلین G بوده است. ولی گاهی اوقات مشتقات صنایع پنی‌سیلین مثل متی‌سیلین، امپی‌سیلین و فنتی‌سیلین نیز بکار رفته است.

راه تجویز پنی‌سیلین 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، هموگلوبین و هماتوکریت سقوط پیدا میکنند. ومدت لازم برای بروز چنین عارضه ای بطور متوسط ۳۹ روز بحساب آمده است. همولیز حاصله ایمنو نولوژیک بوده و تست کومبس مستقیم آنتی ایمنو نوگلوبولین 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 هموگلوبین 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