

کم خونی همولیتیک فاصلی از پنی سیلین دکتر عباس پوستی

بحث :

مقدمه :

در سال ۱۹۵۸ Ley و همکارانش [۸] باین نکته پی برند که سرم حاصل از شستشوی یک گروه گلبولهای قرمز معمولی موجب آگلوتیناسیون گلبولهای قرمز شاهد آزمایشگاه میشوند، درحالیکه این سرم با گلبولهای قرمذده‌های دیگری از گروه O سازگار است. و تست‌هایی که با گلبولهای قرمز معمولی در آزمایشگاه انجام میگرفت با این گلبولهای قرمذده‌ای 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 ۴-۳ ساعت درمجاورت پنی سیلین (با غلظت یک میلی گرم درساننیترکلوب) بود و سپس شسته شده و در محلول سرم فیزیولوژیک قرار گرفته باشند آگلوتینه میکند و بد نیز ترتیب میتوان گلبولهای قرمز را با تمام مشتقات طبیعی و صناعی پنی سیلین حساس کرد، آنوقت این گلبولهای قرمز حساس شده، توسط بیماران با قراردادن قبلی پنی سیلین در حضور گلبولهای قرمز را میتوان با قراردادن قبلی پنی سیلین در حضور پنی سیلین ازمهارد کرد.

در حقیقت پنی سیلین مثل یک هاپتن عمل کرده و محکم به غشاء های گلبولهای قرمزی چسبید [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 يك ایمونیت خربی گلبولهای قرمز میشوند. Ley و همکارانش [۶] نشان دادند که چنانچه پنی سیلین

پنی سیلین آنتی بیوتیک پر مصرفی است که واکنش‌های آлерجی با آن زیاده بده میشود [۱۰] برای اولین بار Ley و همکارانش در سال ۱۹۵۸ [۹] 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 بیمارانی اتفاق میافتد که مقادیر زیادی پنی سیلین از راه تزریق داخل وریدی دریافت میگردند، بدین ترتیب رابطه بین مقدار پنی سیلین و بروز کم خونی اهمیت دارد و یعنی هر چقدر بمقدار تجویز پنی سیلین افزوده گردد، همولیزه شدیدتر میشود [۱]. ایجاد این عارضه بدو عامل بستگی دارد، یکی اشغال گلبولهای قرمز بیمار اتوس طی پنی سیلین و دیگری قدرت بیمار درسترن مقادیر زیاد آنتی کورهای از نوع ایمونو گلبولین 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 همولیزه داده است [۱۳].

علم شایع نبودن این کم خونی در بعضی کشورها شاید عدم توجه شناخته نشدن موارد آن و یا کمتر مصرف کردن پنی سیلین است (البته مقادیر زیاد پنی سیلین را در درمان بعضی بیماریها مثل اندوکارڈیت تحت حادی اسپتی سی ها باکارمیبرند که در این صورت کم خونی همولیتیک پنی سیلینی هم در بین چنین بیماران شایعتر است).

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 با یاد خاطر نشان کرده که هر گز از راه خوراکی چنین عارضه ای گزارش نشده است.

مقادیر استعمال شده روزانه پنی سیلین (با استثنای وزدان)

بین ۰۰۰-۲۰۰ میلیون واحد بوده است که حد اقل آن به يك 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 ۲۶ میلیون تا ۵۰۰ میلیون واحد گزارش گردیده است.

مدت درمان با پنی سیلین را بین ۱۹-۶ روز و بطور متوسط ۳۹ روز ذکر کرده اند. در ۱۱ مورد فقط از پنی سیلین تنها استفاده شده است و در ۱۷ مورد همراه با داروهای دیگری مثل استرپتومایسین، پردنیزولون، ادیقرومایسین، تراسیکلین، سفالوتین و یا که مورد همراه با الفامتیل دوپا، نوبوسین، آنتی هیستامینینیک، کلرامفینیکول، کانامایسین، دیزینالین، و کینیدین بوده است.

ایمو نولوژی:

آنتی زن مسئول این عارضه يك کمپلکس هاپتن پروتئین است که از ترکیب پنی سیلین با پروتئین تشکیل شده است که هم در غشاء گلوبولهای قرمز و هم در سرم موجود است و میتوان اصولاً فکر کرد که این هاپتن ایزو میسر پنی سیلین، د- بنزیل پنی سیلینیک اسید است که نشان داده شده است بطور in Vitro با گلوبولهای قرمز ترکیب میشود [۷]. و از طرفی تأیید شده است که پنی سیلین بطور مستقیم میتواند با پروتئین های گلوبول قرمز و اکنش تولید کند که احتمالاً از راه حلقه بتلاکتام از هسته، ۶- آمینو پنی- سیلینیک است [۴] و بنظر نیمر سد که در بیمارانی که مقادیر کمی از پنی سیلین دریافت میکنند کم خونی همولیتیک اتفاق افتاد. بعلاوه فراورده های فاسد پنی سیلین میتوانند تشکیل مشتقات آنتی زنیک بدنه و نقش يك هاپتن را بازی کنند که احتمالاً در ایجاد يك کم خونی همولیتیک قابل اهمیت است.

آنتی کورهای مسئول اینکار همانطوری که ذکر شد تنها از نوع IgG است [۳] ولی در بعضی گزارشها يك ایمو نو گلوبولین (IgM) را نیز دخیل دانسته اند [۱۴]. ولی میتوان گفت در حقیقت همان آنتی کورهای IgG هستند که ایجاد کم خونی همولیتیک مینمایند که البته این آنتی کورهاروی فعالیت باکتریسید پنی سیلین بطور in Vitro دارد.

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

از راه خوراکی یا تزریق عضلانی مصرف شود نمیتواند روی گلوبولهای قرمز ثبت شود و برای ثبت آن روی گلوبولهای قرمز تقریباً به ۲۵ میلیون واحد پنی سیلین از راه تزریق وریدی و با 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 آлерژی داشت همولیز با پنی سیلین توسعه یافته و سرم او حاوی آنتی کورهای آکلولوئینه کننده از نوع ۷S ۱۹S بوده است. در سال ۱۹۶۸ Nesmith و همکارانش [۱۱] يك واکنش مقاطع بین آنتی کورهای ضد پنی سیلین و سفالوتین را خاطر نشان ساختند، در حالیکه بیماران هر گز از این آنتی بیوتیک استفاده نکرده بود.

Rossiter و همکاران [۱۲] در بیماری که مبتلا به کم خونی همولیتیک پانی سیلین بود، نشان دادند که در عین حال از اگرانو- لوسيتوزو قربوپنی فیز رفع میپرسد و بطور مساوی حاوی آنتی کورهای ضد لوکوسیت پلاکت سرم نیز میباشد که باقطع پنی سیلین بیمار بهبودی یافته.

داروهای اذقپیل کینین و استیبوفن والفاتیل. دو پا نیز ممکن است ایمو نیته تخریبی گلوبولهای قرمز را باعث شوند، اگرچه این داروها در اتصال به غشاء گلوبولهای قرمز هم تمایل غیر عادی ندارند [۲]. از آنجاییکه آنتی کورهای موجود در سرم بیماران مبتلا به همولیز و در محلولهای استخراج شده از گلوبولهای قرمز، اختصاصی بودن پنی سیلین را نشان میدهدند بنابراین شکی نیست که پدیده همولیز تو سط پنی سیلین بوجود میاید [۵]. عامل جنس و سن دربروز این عارضه دخالت زیادی ندارند و با آزمایشات رادیو ایزو توب به ثبت رسیده است که پیشرفت این کم خونی همولیتیک منظم و آهسته بوده و خوشبختانه باقطع پنی سیلین نیز قابل برگشت است.

در امتحانات سیتو لولوژیک گاهی اسپرسیتوزو پولی کرومای توفیلی گلوبولهای قرمز و دریک مرور داریتر و بلاست نیز مشاهده شده است. و بیشتر موارد با افزایش دتیکولو سیت همراه بوده است. و از طرفی باید دانست که این همولیز همیشه خارج عرقی است و کم خونی ناشی از آن اگرچه اغلب اوقات قابل تحمل بوده و با قطعه پنی سیلین درمان میشود ولی گاهی آنمی آنقدر شدید است که احتیاج به ترا اسپوژیون پیدا میکند و تقریباً در تمام موارد، نوع پنی سیلین استعمال شده از پنی سیلین G بوده است. ولی گاهی اوقات مشتقات صناعی پنی سیلین مثل متی سیلین، امپی سیلین و فنتی سیلین نیز بکار رفته است.

داه تجویز پنی سیلین ویسا مشتقاً اتش نیز مهم است. بیشتر

گزارش شده است که در نتیجه میزان گلوبولهای قرمز، همو گلوبین و هماتوکریت سقوط پیدا می کنند . و مدت لازم برای بروز چنین عارضه ای بطور متوسط ۳۹ روز بحساب آمد است . همولیز حاصله ایمونولوژیک بوده و تست کومبیس مستقیم آنتی ایمو نو گلوبولین G در تمام موارد مثبت نشان داده شده است . آنتی کورهای ضد پنی سیلین سرم گلوبولهای قرمز را اگلوتینه می کند . با وق�효 درمان، تست کومبیس منفی شده و کمخونی اصلاح می شود .
بنابراین در در بیماری که مقادیر زیادی پنی سیلین از راه وریدی دریافت می کند باید از نظر همو گلوبولهای قرمز مشکوک شده و سقوط میزان همو گلوبین را بررسی کرد .

علاوه آن رژی همراه با این همولیز زیاد مشخص نبوده است .
گاهی علائم مانند کهپر، بشورات جلدی با خارش ، تب و درد عضلانی جلب توجه کرده است .
تست جلدی با پنی سیلین در این موارد بطور نادر مثبت بوده است .

خلاصه :

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

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., Dalmasso, 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, AB , 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 Arsdel, PP. Jun., and Gilliland, BC., J. Lab. Clin. Med. 65,277 1965
15. white, JM , Brown, DL , Hepner, Gw., and worlledge, SM., Brit.Med.J. 3:26 1968