

HEMOPOİETİK SİSTEM VE İLAÇLAR

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (x)
Dr. Nihat OKÇU (xx)
Dr. Güngör AKÇAY (xxx)

ÖZET :

Bu makalede çeşitli ilaçların hemopoietik sistem üzerine etkileri özet olarak sunuldu)

GİRİŞ :

Kemik iliği, kan hücrelerinin meydana geldiği vücudun büyük organlarından biridir. Normal erişkinde kemik iliği bir günde, vücudun herbir kilogramına karşılık, yaklaşık 2.5 milyon eritrosit, 2.5 milyon trombosit ve birmilyon granülosit üretmektedir (1).

Kemik iliğindeki kaviteler fetal 5. ayda meydana gelir ve bu kaviteler miyeloid ve megakaryositik proliferasyon sonucunda doldurulmaya başlanır. Aynı zamanda eritropoietik aktivite de karaciğerde ve dalakta devam etmektedir. Doğumda kemik kaviteleri hematopoietik hücrelerle tamamen dolu ve tek başına hematopoietik aktivite gösteren alanlar özelliğine kavuşmuşlardır (1).

Hematopoietik kemik iliği vertebrada, kostalarda, kafatasında, pel viste, femur ve hemurus'un proksimal epifizilerinde bulunur (1).

Kemik iliği fonksiyonel olarak iki kısma ayrılır;

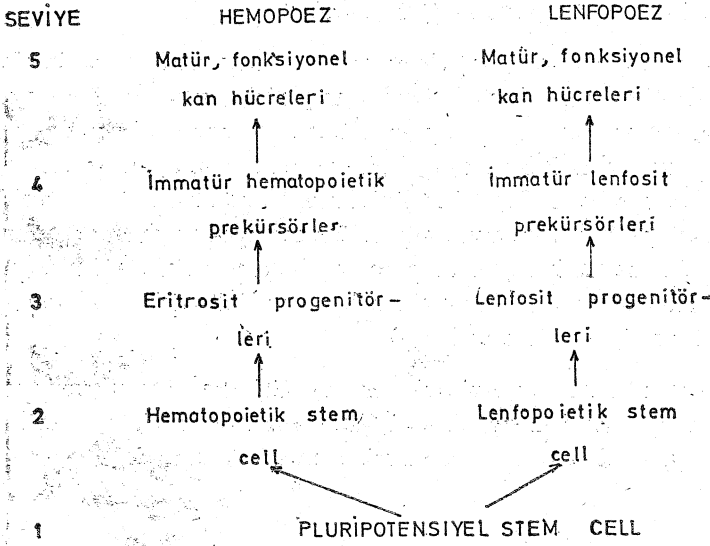
- 1- Kırmızı aktif kemik iliği,
- 2- Sarı inaktif kemik iliği.

Embriyo ve yenidoğanda sadece kırmızı aktif kemik iliği kısmı bulunur. Yaş ilerledikçe kemikiliğinin bir kısmı sarı inaktif kemik iliği haline dönüşür.

(x) Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hast. ABD., Doç Dr.
(xx): " " " " " " " Öğr. Gör.
(xxx) " " " " " " " Araş. Gör.

Kök hücreleri kendilerini yenileme özelliğinin dışında multipotansiyel olup, çeşitli kan hücrelerinin gelişimini sağlayan özelliğe sahiptir. Bunlar granülosit ve makrofaj progenitörü (GM-CFC), eritrosit-progenitörü (Eos-CFC), bazofil progenitörü (Bas-CFC)'dür (2).

ŞEMA : 2



Hematopoez'in uzun sürede idamesi ancak primitif kök hücrelerinin kendini yenilemesi ve farklılaşma (differansasyon) yeteneğine bağlıdır. Kök hücresi normal farklılaşma gösterdiği halde az yenilenme veya hiç yenilenmezse kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi), kök hücresi yenilendiği halde farklılaşma yeteneğini yitirirse, o zaman akut lösemi meydana gelir (2).

İlaçların kemik iliğine toksik etkiyle meydana getirdikleri klinik tablolar şunlardır;

1- APLASTİK ANEMİ: Kemik iliğinin herhangi bir nedenle baskılanması sonucunda meydana gelen pansitopeni ile karakterize, buna-bağlı semptom ve bulgularla kendini gösteren bir klinik tablodur.

İlk defa 1888 yılında Ehrlich tarafından tanımlanmış olup, bu hastalıktaki temel defekt eritrosit yapımındaki yetersizlikle birlikte, aynı zamanda lökosit ve trombosit yapımında da yetersizlik olmasıdır (3).

Kemik iliğinde kök hücresi normal farklılaşma gösterdiği halde az yenilenmekte veya hiç yenilenmemektedir (2).

ABD'de aplastik aneminin etiyoijisi konusunda yapılan çalışmalarda, aplastik anemili vakaların yaklaşık olarak yarısında herhangi bir sebep bulunamamıştır(5,6,17). Diğer sebeplerin yanısıra aplastik aneminin etiyoijisinde birçok ilaç ve kimyasal madde rol oynamaktadır. Bu ilişki doza bağlı veya idiyosenkrazik reaksiyonlar şeklindedir. Aplastik anemi gelişmesiyle ilgili olan ilaçlar ve kimyasal maddeler Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir (1,2,6).

Organizmaya giren kimyasal maddeler genetik mekanizmaya bağlı olarak özel enzim sistemleri ile detoksi fiye olurlar. Karaciğerdeki "sitokrom 450 sistemi" bu detoksifikasyonda en önemli rolü oynar. İşte bu enzimin mekanizmasındaki genetik bozukluk veya eksiklik birçok hastalığın sebebidir. Bir örnek vermek gerekirse; benzen karaciğerde detoksifiye olur. Bu kimyasal madde ayrıl hydroxylase enziminin aracılığı ile benzen epoksite döner. Benzen epoksit durağan olmayan bir ara üründür. Bu madde kolaylıkla makromoleküllere, bu arada DNA'ya yapışabilir ki, bu da mutasyonlara sebep olabilir. Benzen'in lökomojen ve konserojen etkisi bu mekanizma ile aydınlatılabilir (2).

Uluslararası Agranülositoz ve Aplastik Anemi Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmada Trimethoprin-Sülfametaksazol, sülfonamid ve Beta laktam antibiyotik kullananlarda aplastik anemi riski yüksek olarak bulunmuştur(7).

Pansitopeni ve Hipoplastik Kemik iliği Gelişmesi ile İlişkili Kimyasal ve ve Fiziksel Ajanlar :

A. Yeterli dozda verildiğinde aplazi ve kemik iliği hipoplazisi yapan ajanlar;

- 1— Benzen ve deriveleri
- 2— İyonize radyasyon
- 3— Sülfür veya nitrojen mustard, busulfan, melfalan, siklofosfamid
- 4— Antimetabolitler: 6-merkaptopürin, tioguanin, sitozin arabinozid
- 5— Antimitotik ajanlar: kolşisin, periwinkle alkaloidleri
- 6— Antibiyotikler: daunorubisin, adriamisin
- 7— Diğer toksik ajanlar: İnorganik arsenik, östrojenler

B. Hipoplazi ve aplazi ile ilişkili olan ajanlar,

	Birçok Vaka	Birkaç Vaka
Antimikrobiyal ajanlar	Kloramfenikol Organik arsenik	Streptomisin, penisilin, metisilin oksitetraskilin, klortetrasiklin, sülfonamidler
	Quinacrine	sülfisakzasol, sülfametoksipridazin, amfoterisin B
Antikonvülzanlar	Metilfeniletıl hidantoin Trimetaidion	metilfenil hidantoin, fenasemid, difenil hidantoin
Antitiroid ilaçlar		Carbimazol, metilmerkaptimidazol, potasyum perklorat, propil tiourasil
Antidiabetik ajanlar		Tolbutamid, klorpropamid, karbutamide,
Antihistaminikler		tripelonamine
Analjezikler	Fenil büztazon	ASA, indometazin, karbamazepin,
Sedatif ve trankilizanlar		Meprobamate, klorpromazin, klordiazepoksit, mepazin, metilpriion
İnsektisitler		DDT, paration, klordane pentaklorofenol
Çeşitli ajanlar	Altın tuzlar	asetazolamid, metozolamid, dinitrofenol, tiosiyanit, bizmut, civa, D-penisillamin, gümüş kolloidal, karbon tetraklorit, simetidin, metalazone

Tablo : 3

APLASTİK ANEMİ GELİŞMESİYLE İLGİLİ İLAÇLAR VE KİMYSA MADDELER :

Asetazolamid
Asetofentidin
Asetil salisilik asit
Amodiaquine hidroklorid
Amfoterisin B
Benzen
Carbamazepin
Carbimazol
Chloramphenicol
Chlordiazopoxide hidroklorid
Chlorothiazid
Chloroquine
Chlorpheniramine
Tiosiyanat
Chlorpromazin
Chlorpropamid
Cimetidine
Colchine
Difenilhidantoin sodyum
Epinefrin
Altın tuzları
İbuprofen
İndometazin
Lityum
Meprobamate
Metisillin
Metimazole
Metilfenilhidantoin
Metiltiourasil
Naproksen
Oksifenbutazon

Penisilin
Penisillamin
Fenilbutazon
Potasyum perklorat
primidone
Propiltiourasil
Kinidin
Streptomisin
Sülfametaksazol-trimetoprim
Sülfafenazol
Sülfatiazol
Sülfonamidler
Tiosiyanat

Tablo : 4

İngiltere'de 1964-1985 yılları arasında yapılan bir çalışmada antibiyotik olarak kloramfenikol kullananlarda aplastik anemi riskinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (8).

Yapılan bir diğer çalışmada ise, İsrail'de ve Avrupa'nın 7 ayrı bölgesinde, anal-jeziklerle aplastik anemi arasındaki ilişki incelenmiş, 5 aylık ilaç kullanım periyodu sonunda aplastik anemi gelişme oranı indometazin için % 12,7, diklofenak sodyum için % 8,8 butazonlar için % 8,7 bulunmuştur. Bu çalışmada aplastik anemi insidansı 2.2-2.8/milyon olarak tesbit edilmiştir (9).

Modan ve ark. 1961-1965 yılları arasında İsrail'de aplastik anemi insidansını 7.8/milyon (10), Wallerstein ve ark. 1962-1964 yılları arasında Kaliforniya'da 4.8/milyon (11), Böttiger ve ark. İsveç'te 1964-1963 yılları arasında 25/milyon, (13), Szkolo ve ark. 1970-1978 yılları arasında Baltimore'da, yalnız beyaz ırkta, yaptıkları çalışmada ise 4,1/milyon (14) bulunmuştur.

1980-1984 yılları arasında İsrail ve Avrupa'nın 7 farklı bölgesinde yapılan çalışmada bulunan aplastik anemi insidansı (3/milyon) ilk raporlardakine göre düşük bulunmuştur (15).

2- AGRANÜLOSİTOZ: Periferik kandaki nötrofil sayısının 1800/mm³ altına düşmesidir. Agranülositoz ve ilaca bağlı nötropeni olaylarında mümkün olan patogenetik mekanizmalar şu şekildedir;

1- Bazı vakalarda hasta ilacı kullandıktan sonra immünolojik yol la, hipersensitivite reaksiyonu şeklinde nötrofillerde ani düşme olmaktadır. Mesela, aminopirin ile olan agranülositoz bu şekildedir. İlaç alımını takiben 6-10 saat içerisinde atak şeklinde agranülositoz olmaktadır. İn vitro olarak hasta serumunda bu ilaç bulunduğu granülositlerin lizise uğradığı gösterilmiştir.

2-Diğer bir kısım hastalarda, ise, ilaç tedavisini takiben birkaç hafta içerisinde nötrofil sayısı yavaş olarak düşmeye başlamaktadır. Mesela klorpromazin tedavisi alan hastalarda, ilacı almaya başladıktan 3 hafta sonra nötrofil sayısı düşmeye başlamaktadır. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda klorpromazinin sensitif olan veya olmayan vakalarda nükleik asid sentezini inhibe etmek suretiyle kemikiliği hücrelerini deprese ettiği gösterilmiştir (3).

Nötropenik hastalıkların kinetik sınıflaması Tablo 5'de gösterilmiştir(1).

İdiyosenkretik ilaca bağlı nötropenilerin, kinetiğine göre, genel sınıflaması Tablo 6'de gösterilmiştir (1).

Yapılan bir çalışmada en az 3 gün süreyle devamlı trimethoprim-sülfametaksazol, makrolitler gibi antinfektif ajan kullanma ile a granülositoz arasında önemli bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. İki hafta süreyle bu antiinfektif ajanları kullananlarda agranülositoz insidansı 1.6-1.7/milyon olarak bulunmuştur (7).

NÖTROPENİK HASTALIKLARIN KİNETİK SINIFLAMASI

Tip 1 : Nötropenik granülositopoz'in azalması

1a : Kemoterapide ilaca bağlı nötrofilik granülositopeni

1b : Kemoterapide ilaca bağlı idiyosenkreatik nötrofilik granülositopeni

1c : İlaça bağlı hipersensitivite ve idiosenkreatik nötrofilik granülositopeni

Tip 2: İneftif nötrofilik granülositopoz'in artması

11a : Muhtemel inefktif ilaca bağı görünülositopeni

Tip 3 : Nötrofil yaşı süresinin kısalması

111a : İdiosenkreatik (İlaç-hapten-antikor) nötropeni

Tip 4 : Tip 1 veya Tip 111 ve Tip 11'nin kombinasyonu

IV a : İlaça bağı kombine nötropeni

Tip 5 : Pseudonötropeni

Va : İlaça bağı pseudonötropeni

Tabla : 5

İDİOSENKREATİK İLACA BAĞLI NÖTROPENİLERİN GENEL SINIFLANMASI :

Analjezikler	111a	Kardiyovasküler	ajanlar
Aminopirin	111a	Kaptopril	1b
Dipiron	111a	Disopramid	111a
Noraminopirin	111a	Metil dopa	111a
Antibiyotikler		Prokainamid	1bc
Ampisilin	1c	Propranolol	1c 111a
Karbenisilin	1b	Kinidin	1c
Sefalotin	1b 111a	Diüretikler	
Kloramfenikol	1abc 11a	Klortalidon	1c
Klindamisin	1c	Klortiazid	1c
Kloksasilllin	1b 1c	Etakrinik asid	1c
Diklosasilin	1b 1c	Hidrozklorotiazid	1c
Etambütöl	1b	Hipoglisemik ajanlar	
Griseofulvin	1b	Klorpromamid	1c 111a
İzoniazid	1bc	Anksiyolitik ajanlar	
Metisillin	1bc	Klorpromazin	1b 111a
Nafsilin	1bc	Promazin	1b
Nitrofurotain	1c	Trimeprazin	1b
Novobiosin	1b	Sedatifler	
Oksasilin	1bc	Klordiazepoksit 1b	1b
PAS	1. 111a	Diazepam	1b
Penisilin	1c 111a	Sülfonamidler	
Rifampin	1a	Sülfisokzasol	1bc
Ristosetin	1ab	Trimetoprim sülfametaksozol	1bc
Vankomisin	1bc	Diğerleri	
Antikonvülzanlar		Allopürinol	1c
Difenilhidantoin	1b 111a	Benzen	1ac
Mefenitoin	1b	Etanol	1a 11a
Primidone	1a		
Trimetadion	1b		
Antihistaminikler			
Simetidin	1b		
Metafenilen	1b		
Pribenzamin	1b		

Antienflamatuvarlar	
Aspirin	—
İbuprofen	—
Altın tuzları	1c 111a
İndometazin	1b
Oksifenbutazon	1b
Fenilbutazon	1b
Antimalarial ajanlar	
Hidroklorokin	1b
Kinin	1c
Antitiroid ajanlar	
Karbimazol	1bc
Metimazol	1b
Metiltiourasil	1b 111a
Propiltiourasil	1bc 111a
Tiourasil	1b

Tablo : 6

Diğer bir çalışmada ise, bir hafta süreyle kullanımda agranülositoz gelişme riski, analjezik ilaçlardan dipyrone'da % 23.7, indometazin için bu oran % 8.9, butazonlar için % 3.8 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar sonucunda 14 gün veya daha fazla süreyle salisilat kullanmanın da agranülositoz riskini artırdığı tesbit edilmiştir (9).

Genel olarak aplastik anemiye, agranülositozdan daha az rastlanıldığı, ancak mortalite oranının daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (9).

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Kliniği'nde hipertansiyonlu 66 hasta üzerinde yapılan karşılaştırmalı tedavi sırasında captopril kullanan bir hatada reversibl nötropeniye rastlandığı bildirilmiştir (16).

3—TROMBOSİTOPENİ : Dolaşımdaki trombosit sayısının azalmasıdır. Anormal kanamaların en genel sebebi de budur. Fizyopatolojisi diğer anemilerde olduğuna benzemektedir. Bunun yanısıra, trombositopeni 3 aşamada meydana gelmektedir;

- 1—Trombosit yapımında yetersizlik,
- 2— Aşırı trombosit yıkımı,
- 3—Vücutta trombositlerin anormal dağılımı (3).

Selektif trombositopeni yapan ilaçlar başlıca 3 mekanizma ile etki yaparlar;

1—Kemik iliğine direkt toksit etki ile : altın tuzları, sülfonamidler, kloramfenikol, fenilbutazon arsenik.

2— Megakaryositleri selektif olarak süprese ederek: tiazid, östrojen, etanol, tolbutamid, ristosetin.

3—İmmünolojik mekanizma ile trombositopeni yapan ilaçlar: ilaçlara bağlı trombositopenilerin en sık sebebinin oluşturmaktadır. Kinidin, kinin, digitoksin, sülfonamidler, tiazid, heparin, sedormid örnek göstereilebilir(17).

Trombositopeni yapabilen kimyasal ajanlar genel olarak Tablo 7'de gösterilmiştir(3).

4- OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ : Alyuvar içi bozukluğu olmadan, plazmada oluşan antikorların eritrosit membranına bağlanarak hücreyi tahrip etmesi sonucunda akkiz otoimmün hemolitik anemiler meydana gelir Tablo 8'de de görüldüğü gibi bu hastalıklarda da ilaçların rolü önemlidir.

TROMBOSİTOPENİ YAPABİLEN KİMYSAJ AJANLAR

I. Trombosit yapımını süprese eden ajanlar;

A. Genel olarak kemik iliğini süprese edenler

B. Selektif olarak megakaryositleri süprese edenler: klortiazid, etanol, tolbutamid, östrojenik hormonlar

II. Trombosit antikorlarının gelişmesi provake eden ajanlar

asetazolamid	Metil dopa
Karbamazepin	Novobiosin
Klorotiazid	Org. arsenikler
Klorpropamin	PAS
Desipramin	Kinidin
Diazepam	Kinin
Digitoksin	Rifampin
Difenilhidantoin	Sülfametazin
Altın tuzları	Sülfatiazol
Hidroksiklorokin	Sülfisakzasol
Lidokain	

III. Diğerleri

A. Dolaşımdaki trombositleri direkt hasara uğratanlar; ristosetin

B. Mekanizması bilinmeyenler;

Asetaminofen	Nitrofurantoin
Aminopirin	Nitrogliserin
Ampisilin	Oksifenbutazon
Aspirin	Oksitetrasiklin
Bizmut	Penisilin
Sefalotin	Fenasetin
Klorokin	Fenobarbital
Klorpromazin	Fenilbutazon
Klortalidon	Prednisone
Simetidin	Primidone
Klopamid	Propiltiourasil
Klonezepam	Pirazinamid
Kodein	Rezerpin
Gümüş koll.	Na salisilat
Bakır sülfat	Spironolactone

Diazoksit
Digitais
L-dopa
Ergot
Eritromisin
Furosemid
Heparin
Eroin
Telepaque
İnsektisitler
İsoniazid
Linkomisin
Meperidin
Meprobmate
Cıvalı diüretikler

Streptomisin
Sülfatiazin
Sülfametaksazol
Tetrasiklin
Tiourasil
Tiourea
Tolbütamid

Tablo : 7

TABLO 8 :

AKKİZ OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLERİN SEBEPLERİ

A. Sıcak Antikor Tipi : İg G

1—İdiopatik

2—Sekonder

a) Neoplazmlar

b) SLE, romatoid artirit, ülseratif kolit vb.

c) İlaçlar: metil dopa, L-dopa, mefenamik asid

B. Soğuk Antikor Tipi : İg M

C. İlaçlara Bağlı Tip :

Tip 1 : penisilin,sefalotin gibi eritrosit yüzeyine haptenlerin bağlanması aktifleyenler

Tip 2 : eritrosit yüzeyine immünkopleks absorbe olmasını sağlayanlar

Tip 3 : eritroitlerin Rh antijenlerine karşı antikor gelişir, burada T hücreleri süprese olur, İg G yapılır, metil dopa'dan üretilen c-AMP T hücrelerini inhibe etmektedir.

N R

SUMMARY :

THE EFFECT OF DRUGS ON HEMATOPOIETIC SYSTEM.

In this article, the effect of various drugs on the hemopoietic system were presenten briefly.

KAYNAKLAR :

- 1- William JW., Ermnest B., Allan JE., Marshall AL. Hematology. McGraw Hill Book Company, Third Edition, Copyright 1986, pp 75-83.
- 2- Aksoy M. Hematolojik hastalıkların oluşumunda kimyasal maddelerin rolü. Türk Hematoloji Derneği XIX. Kongresi, 23-25. Şubat. 1987, Bursa
- 3- Wintrobe MM., et al. Clinical Hematology. Eighth Edition, Copyright 1981, pp 698.
- 4- Berkow R., et al. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Thirteen Edition, Merck-Co Inc., Copyright 1977, pp 269-2701
- 5- Braunwald E., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine McGraw-Hill Book Company, Eleventh Edition, Copyright 1987, pp 356 and 1533-1535.
- 6- A Report From The International Agranulocytosis And Aplastic Anemia Study-Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. Arch Intern Med 1989; 149: 1036-1040.
- 7- Committe on Safety of Medicines Update: Anti-infective drugs: adverse effects reported on yellow cards. Br Med J 1986; 293: 1163.
- 8- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study; Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA, 1986; 256: 1749-1757.
- 9- Modan B., Segal S. et al. Aplastic anemia in İsrail: Evaluation of the etiologicale rol of chloramphenicol on a community-wide basis. Am J Med Sci. 1975. 270; 441.
- 10- Wallerstein RO., Condit PK. et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 1969; 208: 2045.
- 11- Böttiger LE., ŞWesterholm B. Aplastic anemia. Acta Med Scand 1972 192: 315.
- 12- Böttiger LE. Böttiger B. Incidence and cause of aplastic anemia, hemolytic anemia, agranulocytosis and thrombocytopenia. Acta Med Scand 1981; 210: 475.

- 13- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. *Blood*, 1987, 70 (6) 1718-1721.
- 14- Camitta BM. et al. Aplastic anemia (second of two parts). Pathogenesis, treatment and prognosis. *The New England Journal of Medicine*, 1982, 306 (12): 712-718.
- 15- Camitta BM., et al. Aplastic anemia (first of two parts). Pathogenesis, treatment and prognosis. *The New England Journal of Medicine* 1982; 306 (11): 645-652.
- 16- Alp N., Ateşal S., Selçuk Y. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kaptopril. *Atatürk Üni. Tıp Fak. Tıp Bülteni Cilt: 20, Sayı: 4, Ekim 1988 (Ayrı Basım.)*
- 17- Vicariot M., et al. Thrombopenies induites par des medicaments. Etude in vitro par le test d'immunofluorescence indirecte. *La Presse Medicale*, 1988; 17 (35): 1789-1792.