

HEMOLİTİK ANEMİ VE HEMOLİTİK ANEMİYE NEDEN OLAN ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI

Nurettin ABACIOĞLU *

Tuncay DEMİRYÜREK *

İlker KANZİK *

1- TANIM:

Eritrosit yıkımında artma sonucu oluşan anemilere hemolitik anemi denir. Normal koşullarda, eritrositlerin yaşam süresi 100-200 gündür. Hemolitik anemide bu süre kısalmıştır. Normal kemik iliği, erken eritrosit yıkımına, eritrosit yapımını artırmak suretiyle cevap verir ve gerektiğinde eritrosit yapımını 6-7 kat artırabilecek yedek bir güce sahiptir. Eritrosit yıkımındaki artmayı karşılayabildiği sürece anemi görülmez. Bu durumda "kompanse hemolitik hastalık"tan söz edilir. Anemi, sadece eritrosit yıkım hızının, kemik iliğinin kompensasyon kapasitesini aştığı zaman ortaya çıkar.

2- SINIFLANDIRMA

Eritrositler başlıca iki genel mekanizmayla erken gelişen yıkıma uğrarlar.

Bunlar:

1. İntravasküler hemoliz: Eritrositlerin sirkülasyonda lizise uğraması ve içeriklerinin direkt perifer kanına salınmasıdır. Komplema-

nın eritrositlere yapışması ve bu hücrelerde travma oluşturmasıyla veya eksojen toksinlerle bu tip hemoliz görülebilir.

2. Ekstravasküler hemoliz: Eritrositlerin, yıkım ve sindirimini yapıldığı (Ekstravasküler lizis) dalak ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından tutulmasıdır.

Bu tanımlamalar çerçevesinde, hemolitik anemiler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

1- Konjenital ~ Edinsel

2- Intrakorpüsküler ~ Ekstrakorpüsküler

3- Eritrosit defektlerinin anatomik yerleşimine bağlı olarak

Hemolitik anemiler, etiyopatogenik olarak sınıflandırıldığında eritrosit bozukluklarına bağlı (intrakorpüsküler) ve eritrosit dışı nedenlere bağlı olmak üzere temel iki gruba ayrılmaktadır. Aşağıdaki sınıflandırma biçiminde de bu iki ana grup esas alınmıştır. Ancak, ayrıca eritrositlerin anatomik defektleri ile bu anomalilerin konjenital veya sonradan kazanılmış olup olmadıkları da tablo içinde belirtilmeye çalışılmıştır.

* Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakolojik Anabilim Dalı, Etler - ANKARA

Tablo 1. Hemolitik Anemilerin Sınıflandırılması

INTRAKORPÜSKÜLER HEMOLİTİK ANEMİLER

	KONJENİTAL	EDİNSEL
I. ERİTROSİT MEMBRAN ANOMALİLERİ	<ol style="list-style-type: none">1. Herediter Sferositoz2. Herediter Elliptositoz (ovalositoz)3. Herediter Stomatositoz4. Konjenital Eritropoietik Porfiri	<ol style="list-style-type: none">1. Stomatositoz2. Hipofosfatemiye Bağlı Anemi3. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri (Marchia-Fava-Micheli Sendromu)
II. ERİTROSİT İÇİ ANOMALİLER		
A) ENZİM DEFEKTLERİ	<ol style="list-style-type: none">1. Heksoz Monofosfat Şanti<ol style="list-style-type: none">1.1. Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G-6PD)1.2. 6-Fosfoglukonat Dehidrogenaz (6-PED)2. Nonglikolitik Enzimler<ol style="list-style-type: none">2.1. Glutation Redüktaz (GSSG-R)2.2. Glutation Peroksidaz (GSH-Px)2.3. Glutation Sentetaz2.4. ATP az2.5. Adenilat Kinaz (AK)2.6. Ribafosfatpirofosfokinaz (RPK)3. Embden-Meyerhof Yolağı<ol style="list-style-type: none">3.1. Hekzokinaz (HK)3.2. Glukozfosfat İzomeraz (GPI)3.3. Fosfofruktokinaz (PFK)3.4. Triozfosfat İzomeraz (TPI)3.5. 2,3-Difosfogliseromutaz (2,3-DPGM)3.6. Fosfogliserat Kinaz (PGK)3.7. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	

B) HEMOGLOBİNOPATİLER

1. Orak Hücreli Anemi
(HbS Hastalığı; Drepanositik Anemi, Meniskositoz)
2. Hemoglobin C Hastalığı
3. Hemoglobin S-C Hastalığı
4. Talassemi'ler
(Akdeniz Anemisi, Herediter Leptositoz, Thalassemia Major ve Minor)
5. Hemoglobin S-Beta Talassemi Hastalığı

EKSTRA KORPÜSKÜLER HEMOTİLİK ANEMİLER**1. İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİLER**

1. İzo-Antikorlara Bağlı İmmün Hemolitik Anemi
 - 1.1.Yeni Doğanın Hemolitik Hastalığı
(Eritroblastozis Fetalis)
 - 1.2.Hemolitik Transfüzyon Hastalığı
2. Oto-İmmün Hemolitik Anemiler
 - 2.1.Sıcak Antikor (IgG) Hemolitik Anemileri
 - 2.2.Soğuk Antikor (IgM) (Aglutinin) Hemolitik Hastalığı
 - 2.3.Soğuk Antikor (IgG) Hemolitik Anemisi (Paroksizmal Soğuk Hemoglobinürisi) (Donath-Landsteiner Sendromu)
3. İlaça Bağlı İmmün Hemolitik Anemiler
 - 3.1.Hapten Mekanizması
 - 3.2.İmmün Kompleks Mekanizması
 - 3.3.Oto-Antikor Mekanizması
 - 3.4.Membran Değişiklikleri Mekanizması



II. İMMÜN OLMAYAN HEMOLİTİK ANEMİLER

1. Retiküloendotelial Sistemin Aşırı Etkinlik Göstermesine Bağlı Anemiler
 - 1.1. Hipersplenizm-Konjestif Splenomegali
2. Travmatik (Mikroanjyopatik) Hemolitik Anemiler
 - 2.1. Prostetik Valv, Vasküler Graflar
 - 2.2. Hemolitik Üremik Sendrom
 - 2.3. Trombotik Trombositopenik Purpura
 - 2.4. Diffüz İntravasküler Koagülasyon
3. İnfeksiyon Etkenler
4. Kimyasal Ajan ve Venomlar, Termal Etki

3- KLİNİK BULGULAR:

Hemolitik anemilerin hepsinde görülebilen ortak laboratuvar bulgularını iki grupta toplayabiliriz;

1- Eritrosit yıkımının artmasına bağlı bulgular:

- Kanda indirek bilirubinde artma.
- İdrarda ürobilinojen artışı
- Fekal ürobilinojen artışı (sterkobilinojen)
- Hemoglobinemi
- Hemolobinüri
- Hemosiderinüri
- Methemalbuminemi
- Serum haptoglobin düzeyinde artma
- Serum hemopeksin düzeyinde azalma
- Serum laktik dehidrojenaz düzeyinde artma
- Eritrosit yaşam süresinde kısalma.

2- Eritrosit yapımının artmasına bağlı bulgular.

- a) Çevre kanında
 - Retikülositoz
 - Polikromazi
 - Anizositoz
 - Makrositoz
 - Eritroblastoz
 - Lökositoz
 - Trombositoz
- b) Kemik iliğinde
 - Eritroid hiperplazi

4- İNTRAKORPÜSKÜLER HEMOLİTİK ANEMİLER

İntrakorpüsküler Hemolitik anemiler konjenital ve edinsel olmak üzere başlıca iki özellik gösterir. Bu özelliklerde eritrosit membran anomalilerinde şekillenmektedir. Eritrosit içi anomaliler ise yalnızca konjenitaldir. Bunlar enzim defektlerine bağlı veya hemoglobino-

pati şeklindeki eritrosit içi anomaliler olarak tiplenmektedir.

Bu bölümde, sadece enzim defektlerinden glikoz-6 fosfat dehidrogenaz (G-6 PD) eksikliğine bağlı hemolitik anemiden bahsedilecek ve bu defekte bağlı olarak hemolize neden olan ilaçlar üzerinde durulacaktır.

4.1. Glikoz-6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği:

Dünyada en yaygın şekilde bulunan eritrosit enzim eksikliğidir. Heksoz monofosfat şantındaki bir bozukluk nedeniyle oluşur. Enzim eksikliğinde neden olan kusurlu gen (x) kromozomunda bulunduğundan sekse bağlı resesiftir. Bu nedenle eksiklik (xy) kromozom dizisi nedeniyle erkeklerde görülür. Kadınlarda normal (x) kromozomu hasta (x) kromozomunun eksikliğini telafi eder ve ancak nadir olarak her iki (x) kromozomunun da hasta olması halinde eksiklik ortaya çıkabilir.

Eritrosit membran bütünlüğünün korunması için glutationun indirgenmiş durumda tutulması gerekir. Bunun için NADPH'ya, NADPH oluşumu için de Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6PD) enzimine gereksinme vardır. G-6PD eksikliğinde eritrositler oksitleyici bir strese uğradıklarında (oksidan ilaçların kullanılması) glutationu indirgenmiş durumda tutamazlar. Bunun sonucu olarak hemoglobin 3 değerli demir içeren methemoglobine dönüşerek denatüre olur ve eritrosit içinde çöker. Bu çökelti özel boyalarla Heinz cisimciği şeklinde gösterebilir. Eritrositteki diğer proteinler de aynı şekilde oksitlenerek bozulurlar ve sonuçta eritrosit parçalanır. Bazı bakteri ve virüs enfeksiyonları da hemolizi başlatabilir. Ayrıca diabetik asidoz da hemolize neden olabilir.

G-6PD'nın 250'nin üstünde varyansı olduğu bildirilmiştir. Elektroforetik iki büyük tip ayırtdılır. Bunlar A ve B tipleri olup beyazlarda sadece B tipi bulunur. Zencilerde ise % 70'inde B % 30'unda A tipi bulunur. Normal A mutanti (A+) ile normal B mutanti ise (B+) ile gösterilir. Beyazlarda hastalık yapan mutant (B-)'dir ve Akdeniz tipi olarak adlandırılır.

4.2. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hasta oksidan strese maruz kaldığı saatlerde akut hemolitik krize deneyim kazanabilir. Bir çok durumda hemoglobinüri ve periferel vasküler kollaps gelişebilir. Eritrositlerin sadece yaşlı popülasyonları hızla tahrip olduğundan hemolitik kriz, oksidan maddeye maruz kalmaya devam etse bile kısmen sınırlıdır. Akut hemoliz periyodu esnasında hematokritte hızlı bir düşme, plazma hemogloblin ve konjuge olmayan bilirübinde yükselme ve plazma haptoglobilinde düşme görülür. Heinz cisimciklerinin gösterilmesi, kristal viyole gibi supravital boyama kullanımını gerektirir.

Heinz cisimcikleri genelde ilk gün veya daha sonraki günlerde görülmez, çünkü dalak tarafından uzaklaştırılırlar.

Akdeniz tipi G-6PD eksikliği olan bireyler daha çok, stabl olmayan enzime sahiptirler ve sonuçta daha şiddetli klinik belirtiler gösterirler. Bazıları herhangi bir oksidan maddeye maruz kalmaya bile kronik hemolitik anemi olabilirler.

G-6PD eksikliğinin teşhisi için bir çok tarama testleri bildirilmiştir. Kesin tanı, enzim eksikliğinin saptanmasıyla konur. Hasta kortarıldıktan sonra diagnostik testleri tekrar etmek gerekebilir.

4.3. G-6PD Eksikliği Olan Hastalarda Hemolize Neden Olan İlaçlar:

Hemoliz ilacın ya da metabolitlerinin oksitleyici etkisine bağlıdır. G-6PD eksikliğinde hemolize yol açan oksidan ilaçların başlıcaları şunlardır:

- | | |
|----------------------|--|
| Antimalaryal ilaçlar | : Primakin, Pamakin, Kinakrin, Pentakin, Klo-rokin. |
| Sulfonamidler | : Sulfonamid, Sulfasok-sazol, Sulfasetamid, Sulfametoksazol, Sülfapiridin, Sulfazosala-zin |
| Sülfonlar | : Dapson, Tiyazosülfün, Sülfoksan |



Nitrofuranlar	: Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Furazolidon
Analjezikler	: Fenasetin, Aspirin, Asetanilid
Çeşitli ilaçlar	: Vitamin K, Probenesid, Metilen Mavisi, P-aminosalisik asid, Nalidiksik asid, Kinin, Kinidin, Kloramfenikol.

İlacın alınmasından 2-3 gün sonra değişik şiddetle akut hemoliz belirtileri görülür. Hafif vakalarda bulgu olarak sadece idrar renginde koyulaşma olabilir. Ağır vakalarda, karın ve bel ağrısı, halsizlik ve sarılık görülür. Hemoglobüri nedeniyle idrar siyaha yakın bir renk alır. Anemi ve Retikülositoz vardır.

G-6PD eksikliğinde tedavi, kan transfüzyonu ve akut böbrek yetmezliğinin önlenmesiyle yapılır. Kronik Akdeniz Anemisi olan hastalarda splenektominin yardımcı olmadığı görülmektedir. G-6PD eksikliği olan hastalar oksidan ilaçları kullanmaktan kaçınmalıdırlar.

5- EKSTRA KORPÜSKÜLER HEMOLİTİK ANEMİLER

Ekstra korpüsküler hemolitik anemiler başlıca iki tiptir. Bunlar, immün ve immün olmayan hemolitik anemilerdir.

Bu bölümde özellikle immün hemolitik anemi tipi üzerinde durulacak ve ilaçların neden olduğu hemolitik anemilerden bahsedilecektir.

5-1 İmmün Hemolitik Anemiler :

Eritrositlere karşı yönelmiş antikorlarla oluşan hemolitik anemilere, immün hemolitik anemiler adı verilir. Antikorlar eritrosit antijenleri ile birleşerek hücre yüzeyine yapışırlar. Bu arada, aktive olan serum komplemanı hücre zarına yapışarak, burada delikler açılmasına ve böylece eritrositin yıkılmasına neden olmaktadır. Bazı antikorlar ise, eritrosit yüzeyindeki antijenlere bağlanmakla beraber, komplemanı aktive etmezler. Bunlar eritrositlerin birbiriyle birleşerek aglütine olmalarına ve bu kümelerin retikülo endotelial sistemde

yıkılmalarına neden olurlar. Eritrosit antikorları, doğal veya immün, soğuk veya sıcak, komplet veya inkomplet olabilirler.

i. Doğal ve İmmün Antikorlar:

A kan grubundaki kişilerde bulunan Anti-B, ve B kan grubundaki kişilerde bulunan Anti-A antikorları "doğal" antikorlara örnektir. Kan transfüzyonu, otomimmünite ve gebelik gibi bir uyarı sonucu gelişen antikorlara ise "immün antikorlar" adı verilir. Rh uyumsuzluğunda oluşan anti-D antikorları immün antikorlara örnektir.

ii. Soğuk ve Sıcak Antikorlar:

Soğuk antikorlar maksimum etkiyi düşük sıcaklıkta (0-4°C), sıcak antikorlar ise vücut sıcaklığında (37°C) gösterirler. Genellikle doğal antikorlar soğuk, immün antikorlar ise sıcak tiptedir.

iii. Komplet ve İnkompaket Antikorlar:

Serum fizyolojik ortamında eritrositleri aglütine eden antikorlara "komplet", etmeyenlere de "inkompaket" antikorlar denir. Komplet antikorlar genellikle IgM, inkompaket antikorlar ise IgG sınıfındadır.

İmmün hemolitik anemiler için klinik tanıda başlıca üç test kullanılır.

Bunlar:

i. Coombs Testi: Eritrositlerin üzerine yapışmış ya da serumda serbest dolaşan inkompaket antikorların ortaya konması için çok kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Antiglobulinlerine karşı tavşanlardan elde edilen antiserum (coombs serumu, antiglobulin serumu) kullanılır. Coombs testi, direk veya indirek olarak iki şekilde yapılır.

ii. Direk Coombs testi: Bu test eritrositlere yapışmış olan inkompaket antikorların saptanmasında kullanılır. Hasta eritrositlerinin tuzlu sudaki süspansiyonu üzerine bir kaç damla Coombs serumu eklendiğinde aglütinasyon oluşursa direk Coombs testi pozitifdir denir.

iii. İndirek Coombs testi: Bu test hasta serumunda bulunan, eritrositlere yapışmamış serbest inkompaket antikorların arasında kullanılır. Burada hasta serumu sıfır grubu normal

eritrositlerle inhibe edildikten sonra eritrositler yıkanır tuzlu suda süspansiyonları yapılır ve üzerine Coombs serumu ilave edilir. Aglutinasyon oluyorsa indirek coombs testi pozitifdir.

İmmün Hemolitik Anemiler Sınıflandırılmasına gelince bunlar genelde

i. İzo-Antikorlara bağlı immün hemolitik anemiler

ii. Oto-İmmün hemolitik anemiler

iii. İlaça bağlı immün hemolitik anemiler olmak üzere üçe ayrılırlar.

5.1.1. İlaçlara Bağlı İmmün Hemolitik Anemiler:

İlaçlar, başlıca dört ayrı tipte hemolitik reaksiyona neden olurlar. Bunlar:

i. İlaç-antikor adsorbsiyonuna bağlı hemolitik anemiler (Penisilin tipi, haptentipi):

Başlıca örnek olarak Penisilin G, Sefalotin (Sefalosporinler), Streptomisin ve Tetrasiklin verilebilir. İlaç kendisinin veya metabolitinin eritrosit membranına bağlanarak haptentipi rolü oynadığı ve IgG tipinde antikor oluşumuna neden olduğu ve böylece hemolize yol açtığı kabul edilmektedir. Seyrek olarak uzun süre yüksek doz penisilin ve penisilin tipi antibiyotikler (günde 15-20 milyon ünite) alan hastalarda sferositoz ve hemoliz oluşur. Klinikte kronik bir hemolitik anemi tablosu görülür. Direk Coombs testi pozitifdir. Hemoliz genellikle penisilin tedavisinin başlamasından 7-14 gün sonra başlar ve hiperbilirubinemi ve sferositozla birlikte görülür. Penisilin tedavisi kesilince hemoliz kısa zamanda durur. Seyrek olarak sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefalotin ve kanser ilaçlarından sisplatininde benzer mekanizmayla hemoliz yaptığı bildirilmektedir.

ii. Oto-Antikor indüksiyonuna bağlı hemolitik anemiler (α -metil dopa tipi):

α - Metil dopa, levodopa ve mafenemik asit başlıca örneklere oluşturmaktadır.

İlaçlara bağlı otoimmünhemolitik reaksiyonlar içinde en sık görülenidir. IgG tipinde

sıcak otoantikörlere bağlıdır. Alfa-metil dopa kullananların % 15-20'sinde 3-4 ay içinde direk Coombs testi pozitifleşirse de bu oran, belirgin bir hemolitik anemi gelişme insidansının altındadır. İlaçın bırakılmasından sonra hızlı bir düzelme görülür. Direk Coombs testinin bir yıldan daha fazla pozitif kalmasına rağmen, ilaç tedavisinin kesilmesinden birkaç hafta sonra hemoliz azalır. Seyrek olarak bazı vakalarda anemi şiddetlidir ve ilacın kesilmesinden sonra çabuk düzelmez. Bu durumlarda kortikosteroidler etkilidir. Hemolizden sonrulu antikor eritrosit antijenlerine yöneliktir ve herhangi bir şekilde alfa-metil dopa ile reaksiyona girmez. Çalışmalar ilacın baskılayıcı (supressör) lenfosit fonksiyonlarını bozduğunu göstermektedir.

Hemofilili hastaların hemen hemen hepsinde indirek Coombs testinin pozitif olması ve eritrositlerin IgG ile kaplanması fakat C3 ile kaplanmaması ayırıcı iki özelliştir. Levodopa ve mafenemik asit alan hastalarda da aynı mekanizmayla hemolitik anemi gelişmektedir.

iii. İmmün kompleks tipi hemolitik anemiler (suçsuz seyirci -innocent bystander- tipi; kinidin, stibofen tipi)

İlaç serumda taşıyıcı bir proteine bağlanarak antijen rolü oynar. Antijen-antikor kompleksleri non-spesifik olarak eritrosit zarına çöker ve komplemanı aktive ederek hemolize neden olurlar. Görüldüğü gibi burada eritrositler suçsuzdur. Antikorlar IgG veya IgM sınıfından olabilir. Klinikte daha çok akut intravasküler hemoliz tablosu görülür (hemoglobüni). İlaç kesilince kısa sürede hemoliz durur. Bu tipte hemoliz yapabilen ilaçlar: Stibofen, kinidin, kinin, PAS, INH, fenasetin, sülfonamidler, dipiron, aminopirin, tiazidler ve çeşitli insektisitlerdir.

iv. Membranda değişiklik sonucu oluşan hemolitik anemiler

Sefalotin ve ibuprofen örnek verilebilir.

İlaçlarla oluşan hemolitik anemilerin tedavisi ise şöyle olur.

Birincil değerlendirme ve en önemli yapılacak işlem, immün hemolitik anemiye sebep

olduğu bilinen ilaçların bırakılmasıdır. Hafif derecede hemolizi olanlar genellikle tedaviye gereksinim göstermezler. Klinik olarak önemli hemolizlerin hepsinde başlıca tedavi kortikosteroidlerle (prednizon) Hemoglobindeki artış 3-4 günde, birçok hastada bir hafta içinde görülür. Prednizon tedavisine, hemoglobin düzeyi normal düzeyine ulaşana kadar devam edilir. Takip eden birkaç hafta zarfında da yaşça azaltılır. Hastaların % 75'inden daha fazlasında, hemolizde anlamlı ve sürekli azalma meydana gelir. Fakat hastaların yarısında, steroid tedavisinin azaltılma periyodu esnasında veya tedavinin kesilmesinden sonra hastalık yeniden ortaya çıkabilmektedir.

Steroidler iki şekilde etki gösterirler. Bunlar mononükleer fagosit sistem tarafından IgG kaplanmış eritrositlerin temizlenmesinin inhibisyonundan dolayı derhal oluşan etki ve antikor sentezinin steroidle inhibisyonundan dolayı olan sonraki (gecikmiş) etkidir.

Şiddetli anemili hastalar, kan tranfüzyonuna gereksinim gösterebilir.

Sıcak antikorlu immün hemolitik anemili hastalarda, transfüzyona zorunlu kalırsa, gruplarına uyan eritrositler küçük miktarlarda verilir ve sık sık plazmadaki serbest hemoglobin düzeyi kontrol edilir.

Tedavide splenektomi ikinci sırayı alır. Splenektomi steroid tedavisinin tolere edilemediği hastalığın ilerlemesinin kontrolünde yetersiz olduğu veya normal hematolojik durumun sadece yüksek doz steroidle sağlanabildiği hastalar için önerilir. Herediter sferositoza benzemeyen biçimde, splenektomi, daha az hastalığa yakalanma ve ölüm oranını gösterir.

Son yıllarda, Splenektomiye ve steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda immüno-süpresif ilaçlar uygulanmıştır. En çok kullanılan azotioprin ve siklofosfanidtir.

5.1.2. Hemolitik anemi oluşturabilen ilaçların farmakolojik olarak sınıflandırılması:

Analjezik-antipiretikler:

Asetanilid, aspirin, dipiron, fenasetin, mefenemik asid, Nalidiksik asid

Antiarritmik ilaçlar:

Kinidin, prokainamid

Antidiyabetikler:

İnsülin

Antihipertansif ilaçlar:

Alfa metil dopa

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Probenesid

Kemoterapötikler:

– Antibiyotikler

Kloramfenikal, Penisilinler, sefalosporinler, sulfonamidler

– Antihelmintik ilaçlar

Stibofen

– Antimalaryal ilaçlar

Kinin, kinakrin, klorokin, pamakin, pentakin, primakin

– Antineoplastik ilaçlar

Melphalan, sisplatin

– Antitüberküloz ilaçlar

İzoniazid, PAS, Rifampin

– Lepraya karşı kullanılan ilaçlar

Dapson, sülfokson, tiyazosülfon

– Üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar

Furazolidon, Nitrofurantoin, nitrofurazon

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Levodopa

Tranklizan ilaçlar:

Kloropromazin

Vitaminler:

C vitamini, K vitamini

Tablo II. Hemolitik Anemi Oluşturan İlaçlar

İlaç	Oluşturduğu Hemolitik Anemi Tipi ve Anemiyle İlgili Diğer Durumlar
Amfoterisin B	Seyrek: renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha fazla görülebilir.
Aminopirin	G-6PD eksikliğinde (zencilerde görülmez) İmmun reaksiyon sonucu olabilir.
ANTİPİRİN	G-6PD eksikliğinde (zencilerde görülmez)
ASETAMİNOFEN	Az sayıda bildirilmiştir. İmmun reaksiyon olabilir.
ASKORBİK ASİT	G-6PD eksikliğinde
ASPİRİN	G-6PD eksikliğinde; genellikle enfeksiyona veya diğer karmaşık faktörlere gereksinim gösterir.
DİAZOKSİT	G-6PD eksikliğinde
DİMERKAPROL	G-6PD eksikliğinde
ETANOL	En fazla kronik alkolizmde rastlanır.
FENASETİN	G-6PD eksikliğinde; genellikle enfeksiyona veya diğer karmaşık faktörlere gereksinim gösterir. Hemoliz, İmmun reaksiyon veya direk ilaç toksisitesi sonucu da olabilir.
FENAZOPİRİDİN	Mekanizması bilinmiyor. Renal yetersizlik veya aşırı doz katkıda bulunan faktörler olabilir.
KİNAKRİN	G-6PD eksikliğinde; genellikle enfeksiyon veya diğer karmaşık faktörlere gereksinim gösterir.
KİNİDİN	G-6PD eksikliğinde (zencilerde görülmez) İmmun mekanizmada bildirilmiştir.
KİNİN	G-6PD eksikliğinde (zencilerde görülmez)
KLORAMFENİKOL	G-6PD eksikliğinde; genellikle enfeksiyon veya diğer karmaşık faktörlere gereksinim gösterir.
KLOROKİN	Sadece az sayıda hastada bildirilmiştir. Mekanizması belli değildir.
LEVODOPA	Otoimmün reaksiyon; pozitif direkt ve indirekt Coombs testleri görülür fakat hemoliz nadirdir. Levodopa-karbidopa kombinasyonlarında hemoliz oluştururlar.
MEFENEMİK ASİT	Otoimmün
METİLDOPA	Otoimmün reaksiyon hastaların % 5-25'inde doza bağımlı olarak pozitif direk Coombs testi görülür. Hemoliz % 1'den daha azdır ve hemolizin başlaması, tedavinin 6 ay veya daha fazlasından sonra kademelidir. İlaç alımının kesilmesinden sonra önceki duruma dönüş hızlıdır.
METİLEN MAVİSİ	G-6PD eksikliğinde
NALİDİKSİK ASİT	G-6PD eksikliğinde, Hemoliz diğer sebeplerle de olabilir.
NİTROFURANTİON	G-6PD eksikliğinde; enolaz eksikliğinde de rastlanır. (Mekanizması bilinmiyor.)
PENİSİLAMİN	Sadece az sayıda bildirilmiştir. G-6PD eksikliği veya Wilson's

PENİSİLİNLER

hastalığının tedavisi sırasında bakır düzeylerindeki düzensiz değişimlerden dolayı olabilir.

**PRİMAKİN
RİFAMPİN**

Hemolitik nadirdir. Pozitif direk Coombs testleri geniş miktardaki i.v. dozlarda görülür.

SEFALOSPORİNLER

G-6PD eksikliğinde Hemolitik anemi nadirdir fakat önemli sayıda hastalarda pozitif Coombs testi görülür, bazı duyarlı hastalarda saatler içinde başlar.

**STİBOFEN
SULFONAMİDLER
Antibakteriyel**

Pozitif direk Coombs testleri görülür, (Bildirilenlere göre % 3-75 oranında) ve tedavinin kesilmesinden sonra 2 aya kadar kalabilir. Hemoliz nadirdir.

**SULFONLAR
TİAZİD DİÜRETİKLERİ
YAĞ EMÜLSİYONLARI**

İmmün mekanizma, yüksek ölüm oranı. G-6PD eksikliğinde; G-6PD eksikliği olmayan hastalarda da görülür. Sulfasalazin kullanılan oksidatif sulfonamidlerin başlıcalarındandır ve hemolizi yavaş asetilatörlerde daha çok görülür.

G-6PD eksikliğinde; diğer mekanizma(ları) içerebilir. Kesin mekanizma belli değildir. İmmun reaksiyon olabilir. Sadece az miktarda bildiri vardır.

KAYNAKLAR:

1. Cooper, R.A., Bunn, H.F.: Hemolytic Anemias; in Harrison's Principles of Internal Medicine (Ed.by Petersdorf et.al.) (Tenth edition) pp. 1862-75 (McGraw-Hill International Book Company), (1983)
2. Rudd, P., Blaschke, T.F.: Antihypertensive Agents and the Drug Therapy of Hypertension; in: Gilman et.al. (Eds) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Seventh edition) pp. 784-805 (Macmillan Publishing Company), (1985)
3. Webster, L.T.: Drugs Used in the Chemotherapy of Protozoal Infections; in: Gilman et.al. (Eds) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Seventh edition) pp. 1029-1048 (Macmillan Publishing Company), (1985).
4. Tunal, A.: Kan Hastalıkları; in: Öbek, A. et.al. (Eds) İç Hastalıkları pp. 685-858, (1986).
5. Moya, C.E., Shah, S., Sodeman, T.M.: The Erythrocyte in Sodeman's Pathologic Physiology (Ed.: Sodeman, W.A., Sodeman, T.M.) 7th Ed. pp. 648-703, W.B. Saunders Comp. (1985).
6. Thompson, R.B.: The Haemolytic Anemias A Short Textbook of Haematology. 4th Ed. pp. 77-131 Pitman Medical (1977).
7. Rosse, W.F.: Hemolytic Disorders: Introduction in Cecil Textbook of Medicine (Ed.by Wyngaarden, J.B., Smith, L.H.) 17th Ed., Vol. 1, pp. 860-863, W.B. Saunders Comp. (1982).
8. Jacob, H.S.: Hemolysis Due to Intracorporeal Abnormalities. In Cecil Textbook of Medicine (Ed.by Wyngaarden, J.B. Smith, L.H.) 17th Ed., Vol. 1, pp. 863-869, W.B. Saunders Comp. (1982).
9. Rosse, W.F.: Hemolysis Due to Acquired Abnormalities of Erythrocytes or Their Circulation in Cecil Textbook of Medicine (Ed.by Wyngaarden, J.B., Smith, L.H.) 17th Ed., Vol. 1, pp. 869-876, W.B. Saunders Comp. (1982).
10. Dinçol, G.: İmmun Hemolitik Anemilerin Temel Tedavisi (Ed. Koor. Kınıkoğlu, M.M. ef.al.) pp. 375-377 (Fidan Kitabevi-Ankara) (1983).
11. Abacıoğlu, N., Demiryürek, T., Kançık, İ.: İlaçlarla Oluşan Renk Bozuklukları TEB Haberler Sayı: 27, 28-36, (1987).
12. Drug-Induced Blood Dyscrasias in Handbook of Clinical Drug Data (Ed.by Knoben, J.E., Anderson, P.O.) 5th Ed. pp. 63-73, Drug Intel. Pub. Inc., Hamilton, Ill. (1983).