

ANTİBAKTERİYEL KEMOTERAPÖTİKLERİN BAŞLICA YAN TESİRLERİ

S Oğuz KAYAALP

The major side-effects of antibacterial chemotherapeutics.

Her ilaçla ortaya çıkan bir olay olan yan tesir oluşması kemoterapötikler yönünden önemli bir özellik gösterir. Şöyle ki, bu tür ilaçlar diğer tür ilaçların aksine insan vücudunda herhangi bir organ veya yapıyı etkilesin diye değil, vücutta yerleşmiş ve enfeksiyon etkeni olan bakteriler ve diğer mikroorganizmaları etkilesin diye verilirler. Bu nedenle ideal bir kemoterapötik ilacın hiçbir yan tesir yapmaması beklenir. Halbuki diğer tür ilaçlar verildiğinde, ilacın tedavi edici özelliğinin temelini teşkil eden farmakodinamik etkinin çeşitli organlarda ortaya çıkması, doz fazla geldiğinde şiddetlenmesi veya ilacın yüksek dozda başka türden ve terapötik etki ile ilişkisi olmayan tesirler oluşturması farmakodinamik veya toksik nitelikte birçok yan tesir çeşidine neden olur. Halen kullanılan antibakteriyel kemoterapötiklerle de belirtilen nitelikte yan tesirler ortaya çıkar. Bunlardan bir kısmı ile ortaya çıkan yan tesirlerin çoğu farmakodinamik veya toksik nitelikte değil, alerjik niteliktedir. Ancak alerjik nitelikteki yan tesirlerin bir kısmı vücutta güçlü farmakodinamik etkileri olan otakoid maddeleri (histamin, plazma kininleri, prostanoidler vb. gibi) salıverilmesine ve onların direkt etkilerine bağlı olduğundan alerjik yan tesirler de farmakodinamik yan tesirleri taklid edebilirler.

Konumuzu teşkil eden antibakteriyel kemoterapötikler için özel bir önem kazanan alerjik yan tesirler denilince çoğumuzun aklına cilt döküntüleri, anjiyoödem, bronkospazm ve benzeri belirtilerle kendini gösteren ve dokularda mast hücrelerinin ve bazofil lökositlerin antijen-antikor (IgE) reaksiyonu sonucu parçalanmasına bağlı belirtiler gelir. İlaça bağlı alerjik yan tesirlerin çoğu, bu şekildeki tip I alerji yani anafilaktik reaksiyonla ilgili olamakla beraber çeşitli organlarda yapısal bozukluklar ve inflamatuvar değişikliklerle ortaya çıkan tip II, tip III ve tip IV alerjilerin de hatırdta tutulması gerekir.

Antibakteriyel ilacın alerjik yan tesirler gibi dolaylı değil de nisbeten dolaysız bir şekilde oluşan farmakodinamik ve toksik yan tesirleri kendini farmakodinamik değişiklikler (bulantı, kusma, hipotansiyon, diyare vb. gibi), biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler (hipokalemi, hiperürisemi, hiperbilirubinemi, serum transaminazlarının ve alkalın fosfatazın yükselmesi gibi) ve organların yapısal değişmeleri (dejenerasyon, nekroz, mitozun azalması vb. gibi) ile gösterir. Bu tür yan tesirler ilacın antibakteriyel etki mekanizması ile genelde yakın ilişki gösterir. Şöyle ki penisilinler gibi bakteride bulunan, fakat insan hücresinde bulunmayan hücre duvarının sentezini bozan ilaçlar bu bakımdan sorun oluşturmadıkları halde, bakteride ribozomal protein sentezini bozan ilaçlar (kloramfenikol ve tetrasiklinler gibi) veya sitoplazma membranının permeabilitesini artıran ilaçlar (polimiksinler gibi) ve ara metabolizmayı bozan ilaçlar (sulfonamidler ve izoniazid gibi) önemli toksik etkiler oluşturabilirler.

Aşağıda antibakteriyel ilaçlar esas alınmak üzere antimikrobik ilaçların önem arzeden yan tesir türlerine ve bunları nisbeten sık bir şekilde yapan ilaçlara ana hatları ile değinilmiştir.

Klinik belirtilere göre başlıca yan tesir türleri

I. Anafilaktik tipte (tip I) ilaç alerjisi:

Kemoterapötiklerin hepsi, değişen oranlarda, tip I alerjik reaksiyonlara neden olurlar. Bu reaksiyonlar, ciltte basit bir döküntüden öldürücü anafilaktik şoka kadar değişen şiddette olabilirler. Penisilinler, sulfonamid ve ko-trimoksazol en sık alerjik reaksiyonlara neden olan kemoterapötiklerdir. Anafilaktik şok ve diğer ciddi alerjik reaksiyonlar kemoterapötiklerin özellikle parenteral verilmesi sonucu oluşur.

Penisilinlere bağlı alerjik yan tesirlere, penisilinlerin sık kullanılan antibiyotikler olmaları, diğer antibiyotiklerin çoğuna göre daha sık alerjik reaksiyonlara neden olmaları ve bu reaksiyonların seyrek de olsa bazen tehlikeli bir şekilde ortaya çıkması nedeniyle burada ayrıca değinilmesi uygun görülmüştür.

Alerjik reaksiyon yapma özelliği bütün penisilin türevlerinde vardır; başka bir deyişle bir penisilin türüne alerjik olan kimse diğer penisilinlere de alerjiktir (çapraz-alerji). Penisilin alerjisinin genel nüfusun %3-5'inde bulunduğu kestirilmiştir; daha önce penisilinlerle tedavi görmüş kimselerde ise bu oranın %10'a kadar yükseldiği bulunmuştur. Çocuklarda insidens, erişkinlerde olduğundan daha düşüktür. Şurası da vurgulanmalıdır ki, akut sistemik anafaksi şeklindeki ciddi alerjik reaksiyonun insidensi çok düşüktür.

Penisilin alerjisinde majör antijenik determinant, penisilinlerden oluşan penisiloid asid türevleri (örneğin penisilin G'den oluşan benzilpenisiloid asid)'dir. Bu madde vücutta penisilinlerden az miktarda oluşabileceği gibi, penisilin müstahzarları içinde kontaminasyon (bulaşma) ürünü olarak da bulunabilir. Geçmişte bazı firmaların yaptığı penisilinlerin fazla kontaminasyon ürünü içermesi nedeniyle mutaddan daha sık alerji insidensine neden oldukları görülmüştür. Vücutta penisiloyl-proteinlere dönüşerek antijenik özellik kazanır. Minör antijenik determinatları ise 6-aminopenisiloid asid, penisiloidler, sodyum benzilpenisiloylat vb.dir. Penisilinler alerjik reaksiyonların 4 tipini de oluşturabilirler. En sık görülenler, tip I alerjik reaksiyonlardır. Bunlar penisilinlere karşı antipenisilin İgE antikorların, mast hücrelerinin yüzeyine yerleşmesine ve vücuda giren penisilin yapıtı antijenlerle bu antikorların birleşmesi sonucu mast hücrelerinden aktif otakoid maddelerin salıverilmesine bağlıdır. Bu tür reaksiyonlar majör antijenik determinattan ziyade, minör antijenik determinantla ilişki gösterirler. Penisiline bağlı tip I reaksiyonlar daha ziyade ürtiker, kaşıntı ve anjiyoödem şeklinde hafif olurlar ve hemen (genellikle 30 dakika içinde) ortaya çıkarlar.

Akut anafilaksi şeklindeki tip I reaksiyon en az görülen, fakat oluştuğu zaman olguların %10'unda ölüme neden olan en ciddi alerjik yan tesirdir. Penisilin uygulananların %0.015-0.04'ünde meydana geldiği, akut anafilaksiden ölüm oranının ise %0.0015-0.002 olduğu bildirilmiştir. A.B.D.'de penisiline bağlı akut anafilaksiden ölen olgu sayısı yılda 300 olarak kestirilmiştir. Belirtiler injeksiyondan ve çok daha seyrek olarak, ağızdan ilaç alınışından sonra birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar değişen bir süre içinde ortaya çıkarlar. Başlangıç

belirtileri değişkindir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, dudakların, damağın ve ağız mukozasının şişmesi karakteristik başlangıç belirtileridir. Larenks ödemi de ilk belirtiler arasında ortaya çıkabilir ve kendini önce boğazda bir kitle duyumsama ve ses kısılması şeklinde belli eder. Daha sonra bunları bronkospazma bağlı olarak oluşan göğüste sıkışma duygusu, nefes darlığı ve hışırtılı solunum izler. Ciltte ürtiker şeklinde döküntü ve şiddetli kaşıntı, hipotansiyon, dolaşım kolapsı ve aritmiler oluşur.

Penisilinlere bağlı alerjik belirtilerin nisbeten az bir kısmı tip II, III veya IV reaksiyonlara bağlıdır. Bunlar arasında ciltte eritem şeklinde veya morbiliform döküntüler, serum hastalığı ve ilaç ateşi bulunur. Penisilinler, sefalosporinlerle birlikte, ilaca bağlı ateş olayını en sık oluşturan antibiyotiklerdir. Penisiline bağlı ürtiker olgularının az bir kısmı tip II ve III reaksiyonlara bağlıdır; bunların tip I'e bağlı olan ürtikerden farkı, genellikle ilaç verililişinden birkaç gün sonra ortaya çıkmalarıdır. Penisilinlere bağlı alerjik döküntüler ile, ampisilin ve daha seyrek olarak penisilin V'in infeksiyöz mononükleozlu hastalarda yaptıkları maküler veya makülopapüler nitelikteki kaşıntılı cilt döküntülerini ayırt etmek lazımdır. Bu hastaların %100'e yakın bir kısmında ampisilin aldıkları zaman ve yaklaşık %45'inde penisilin V aldıkları zaman adıgeçen döküntüler oluşur; bunların alerjik nitelikte olmadıklarına inanılmaktadır. Ancak, infeksiyöz mononükleoza eşlik eden immünite değişiklikleri bu tür reaksiyonun patojenezinde rol oynayabilir. Lenfositik lösemi olgularında, hiperürisemi olgularında ve özellikle bunlardan allopurinol alanlarda da ampisilin daha sık cilt döküntülerine neden olur.

Alerjik nitelikteki bazı yan tesirler, penisilin alanlarda seyrek olarak meydana gelebilirler. Bunların bir kısmı sadece bazı penisilin türleri ile gösterilmiştir. Bu yan tesirler arasında hepatit (oksasilin ve karbenisilin ile), interstisyel nefrit (özellikle metisilin ve nafsilin ile), sistemik vaskülit, granülositopeni, trombositopeni ve pansitopeni bulunur. Penisilin tedavisi yapılanlarda alyuvarlarda Coombs testi pozitif olabilir; fakat hemolitik anemi nadir görülen bir durumdur.

Penisilin alerjisi olan kişilerin yaklaşık %10'unun sefalosporinlere de alerjik olduğu saptanmıştır. Penisilinlere karşı hemen başlayan tipte alerjik reaksiyon gösteren kimselerde sefalosporinler de kullanılmamalıdır.

Aşağıdaki durumlar penisilinlere bağlı tip I alerjik reaksiyon insidensini etkilerler: i) Veriliş yolu: Oral uygulanan penisilinler daha seyrek alerjik reaksiyon oluşturlar (%0.3'ünde); ilaç i.v. verildiğinde ise daha sık alerjik yan tesir görülür (en az 9-10 kez daha fazla). İntramüsküler prokain-penisilin uygulananlarda ise insidens daha yüksektir (%5); bunda prokain alerjisinin de katkısı vardır. Penisilinlerin ağızdan alındıklarında daha seyrek alerji yapmaları çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Alerjiye neden olan bulaşık maddelerin bu yoldan absorpsiyonu mümkün olmayabilir; ayrıca barsak mukozasındaki bezlerden salgılanan IgA tipi antikorların ilaç içindeki antijenleri bağlayarak inaktive ettikleri ileri sürülmüştür. Penisilinler cilde lokal uygulandıklarında da alerjik reaksiyon insidensi yüksektir. Onun için lokal uygulanmaya özgü penisilin merhemleri, tozları, solüsyonları vb. yasaklanmıştır. ii) Alerjik bir hastalık (örneğin bronşiyal astma gibi) veya atopi bulunanlarda penisilin alerjisi insidensi bu bakımdan normal olan kimselerdekine göre daha sık ve bazen de daha şiddetli olur. Aynı şekilde, daha önce penisilin uygulandığında alerjik reaksiyon oluşturan kimselerde alerjik reaksiyon insidensi

yüksektir. iii) Kullanılan dozun yüksekliği ve tedavi süresinin uzunluğu: Bu faktörlerle orantılı olarak alerjik reaksiyon insidensi biraz artar.

2. Nörolojik belirtiler:

Kemoterapötiklerin yaptığı çeşitli nörolojik bozukluklardan başlıcalarını ve bunlara neden olan ilaçlar tabloda gösterilmiştir.

Tablo: Nörotoksik etki gösteren antimikrobik ilaçlar¹.

Sinirsel bozukluk	İlaç
Görme bozuklukları	Etambutol*, kloramfenikol (100mg/gün veya daha yukarı dozda), etionamid, izoniazid, nalidiksik asid.
Ototoksisite (işitme ve denge bozukluğu)	Aminoglikozidler*, eritromisin (4g i.v./gün veya daha yukarı dozlarda), minosiklin, vankomisin (serumda 80µg/ml'nin üstünde ise sağrlık yapabilir), kapreomisin, klorokin.
Paresteziler	Kolistin*, polimiksin B*, nalidiksik asid, kloramfenikol (parmaklarda parestezi yapar), streptomisin*, sulfonamidler, ko-trimoksazol, metronidazol, diiyodohidroksikin.
Periferik nöropati	İzoniazid*, etambutol*, etionamid, nitrofurantoin, diiyodohidroksikin, dapson, metronidazol.
Nöromüsküler blok	Aminoglikozidler, klindamisin, linkomisin, kapreomisin, kolistin.
Konvülsiyonlar	Penisilinler (böbrek yetmezliği halinde yüksek doz verildiğinde), nalidiksik asid, etionamid, sikloserin*, pirimetamin, piperazin, niridazol, DDT, gameksan, oksamnkin, metronidazol (nadir), fluorokinolonlar.
Pseudotumor cerebri ²	Tetrasiklinler, nalidiksik asid

1. Asterik ile işaretli ilaçları alan hastaların %1 veya daha fazlasında, belirtilen yan tesir oluşur. Diğer ilaçlar nadir veya çok nadir olarak o yan tesiri oluştururlar.

2. BOS basıncının artması ile karakterizedir.

Psişik bozukluğa neden olan antimikrobik ilaçların sayısı azdır. Sikloserin ve izoniazid gibi ilaçlar psikotik reaksiyonlara neden olurlar. Rifampin seyrek olarak mental konfüzyon yapabilir. Nalidiksik asid ve fluorokinolonlar nadiren halusinasyon yapabilirler.

3. Gastro-intestinal sistemde bozukluk:

Tetrasiklinler, sulfonamidler, sefalosporinler, ampisilin, linkomisin, izoniazid, kloramfenikol, nitrofurantoin ve PAS gibi ilaçlar sindirim kanalı mukozasını tahriş ederek bulantı, kusma ve diyare gibi belirtilere neden olurlar. Dozun fazlalaşması ile bu belirtiler daha sık oluşurlar. Barsaktan absorbe edilmediği bilinen bazı

antibiyotikler (neomisin ve kanamisin gibi) barsakta antisepsi yapmak için verildiklerinde iltihaplı barsak mukozasından absorbe edilip sistemik toksik belirti yapabilirler (özellikle böbrek fonksiyonu yetersiz olan kimselerde).

4. Barsak florasının bozulması ve süperinfeksiyon (diğer adıyla suprainfeksiyon):

Tetrasiklinler, ampicilin, imipenem gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, klindamisin ve linkomisin gibi dar spektrumlu bazı antibiyotikler ve bazı kombinasyonlar ağız yolundan ve bazen parenteral alındıklarında barsak florasında bulunan bazı patojen olmayan mikroorganizmaları yok ederek çeşitli patojen bakterilerin (*Clostridium difficile*, stafilokoklar, funguslar, *Proteus* türleri gibi) aşırı derecede çoğalması sonucu barsak infeksiyonlarına ve jeneralize infeksiyonlara neden olurlar (süperinfeksiyon). Süperinfeksiyon şeklinde oluşan barsak infeksiyonu veya infeksiyöz enterit üç tipte olur: Stafilokokal enterokolit, barsak kandidiyazisi ve psödomembranöz kolit. Psödomembranöz kolit oluşmasında enterotoksijenik bir bakteri olan *C. difficile*'nin, kolonda aşırı miktarda proliferasyonunun ve toksin salıverilmesinin rol oynadığı son zamanlarda anlaşılmıştır. Antibiyotiklerden başka, kolon florasını bozan antineoplastik ilaçlar da (fluorourasil, metotreksat vb. gibi) psödomembranöz kolit yapabilirler. Süperinfeksiyon stomatit, glossit, anal pruritus ve vulvovajinit şeklinde genellikle mantarlara bağlı olarak, diğer yerlerde de oluşabilir. Barsak florasının bozulması antibiyotik tedavisi uzun sürdüğü takdirde, B avitaminozu belirtileri meydana getirebilir.

5. Böbrek zedelenmesi:

Bazı antibiyotikler (penisilinler gibi) böbrek üzerine zararsızdır. Buna karşılık aminoglikozidler, vankomisin, polipeptidler (kolistin, polimiksinler ve basitrasin), amfoterisin B ve daha az derecede olmak üzere sulfonamidler nefrotoksik ilaçlardır. Bu ilaçlar alındığında önemli bir kısımları böbreklerden fazla bir değişikliğe uğramadan itrah edilir. Böbrek parenkimasında bozukluk bulunan olgularda bu ilaçların tercih edilmemesi gerekir. Böbrek fonksiyonu bozuk hastalar esas itibariyle böbreklerden itrah suretiyle elimine edilen ilaçların ilk dozuna dayanlıdır; ancak daha sonraki dozların arasındaki süre uzatılmalıdır. Dehidrate hastalarda da bu kurala uymak gerekir. Bu ilaçların, furosemid ve etakrinik asid gibi güçlü diüretiklerle veya diğer nefrotoksik ilaçlarla (metoksifluran ve sis-platin gibi) birlikte kullanılmaları nefrotoksik etki potansiyellerini artırır.

6. Karaciğer zedelenmesi:

Eritromisin estolat, izoniazid, pirazinamid, etionamid, triasetiloleandomisin, novobiosin, rifampin, nitrofurantoin, fusidik asid ve ketokonazol gibi ilaçlar hepatotoksik etki yapabilirler. Hepatotoksik bozukluklar genellikle direkt toksik etkiye değil, tip II veya tip III alerjiye bağlıdır ve uzun süre ilaç kullanıldığında ortaya çıkma olasılığı artar. Alerjik reaksiyon karaciğer parenkimasını tuttuğu takdirde karaciğerde nekroinflamatuvar tipte akut reaksiyon görülür. Akut hepatit belirtileri ortaya çıkar; hafif reaksiyonlarda veya hepatitin prelinik döneminde SGOT ve SGPT düzeyinde yükselme ve protrombin zamanında uzama olur. Alerjik

reaksiyon bazı ilaçlarla safra kanalliküllerini tutar ve kolestatik sendrom şeklinde ortaya çıkar.

7. Kemik iliği depresyonu ve diğer hematolojik bozukluklar:

Bazı kemoterapötikler direkt toksik etkileri ile veya tip II ya da III alerjik reaksiyon sonucu kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımını bozabilirler. Buna bağlı olarak lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi, agranülositoz veya aplastik anemi yapabilirler. Bazen de lökosit, trombosit veya alyuvar yüzeyinde meydana gelen alerjik sistotoksik reaksiyonlar sonucu bu hücrelerin lizisine ve kandaki sayılarının azalmasına neden olabilirler. Kemik iliği depresyonuna veya hücrelerin lizisine bağlı hematolojik bozukluklar genellikle seyrek veya nadir görülürler. Ancak kloramfenikol ile kemik iliği depresyonuna bağlı bozukluklar nisbeten sık görülür. Kloramfenikol kemik iliğini doza bağımlı bir şekilde direkt etkisiyle deprese edebilir; bu durum yüksek dozda ve uzun süren kloramfenikol tedavisi sırasında sık görülür. Bu ilaç ayrıca nadir olarak, kemik iliğini idiyosenkratik veya alerjik bir olay sonucu deprese edebilir ve fatal agranülositoz veya aplastik anemiye neden olabilir. Bu tür reaksiyon doza veya tedavi süresine bağlı değildir ve genetik predispozisyona bağlı olması muhtemeldir. Antifungal bir ilaç olan flusitozin ile de kemik iliği depresyonu belirtileri nisbeten sık görülür.

8. Hemolitik anemi:

Alyuvarlarında glukoz-6-fosfat dhidrojenaz eksikliği olan hastalarda aşağıdaki kemoterapötikler akut hemoliz yaparlar: dapson, izoniazid, PAS, nalidiksik asid, klorokin, kloramfenikol, nitrofurantoin ve diğer nitrofuranlar, sulfonamidler, kotrimoksazol, piperazin, kinin, primakin, kinakrin. Sözkonusu alyuvar bozukluğu Türkiye'de özellikle Akdeniz ve Ege kıyılarındaki illerin halkında nisbeten sık görüldüğünden ilaca bağlı hemolitik reaksiyon bu bölgelerde özel önem kazanır.

9. İlaç ateşi:

Gerçekte ilaca karşı alerjinin özel bir şeklidir. Burada alerjik reaksiyonlardan ayrı olarak belirtilmesinin nedeni, infeksiyon tedavisi sırasında meydana gelmesinin özel önemidir. Antimikrobik ilaçlarla tedavi sırasında infeksiyona bağlı ateşin düşmemesi, tedavinin yeterli olmadığını gösterir; ilaç ateşi oluşmuşsa tedavi yeterli olduğu halde ateş düşmeyebilir. İnfeksiyona bağlı ateş düştükten sonra ateşin yükselmesi genellikle nüksün veya süperinfeksiyonun belirtisidir; bu durumda düşük olasılıkla da olsa ilaç ateşi de düşünülmalıdır.

Yukarıda açıklanan nedenlerle ilaç ateşinin, infeksiyona bağlı ateşten ayırt edilmesi önemli bir konudur. İlaç ateşi olan hastaların genel durumu çoğu kez iyidir, ateşe rağmen taşikardi pek bulunmaz. Ciltte döküntüler veya alerjik nitelikli diğer belirtilerle birlikte olur; eozinofili ve başlangıçta ortaya çıkan kısa süreli bir lökositoz oluşur.

İlaç ateşi genelde seyrek görülen bir yan tesirdir. En sık ilaç ateşi yapan antibiyotikler penisilinler, sefalosporinler ve rifampindir. Ateş, bazen tip III alerjiye bağlı "serum hastalığı" şeklinde ciltte döküntüler, artrit ve lenfadenopati ile birlikte de ortaya çıkabilir.

10. Bir yan tesir olarak pozitif Coombs testi:

Bu testte, ilaca karşı oluşan antikorlarla kaplanmış eritrositler, antiglobulin serum eşliğinde aglütinasyona uğrarlar. Hemolitik anemi, eritroblastozis fötalis ve transfüzyon reaksiyonlarının tanınmasında kullanılan bir testtir. Antibiyotiklerin çoğunun alınması sonucu bu testin pozitif olduğu bildirilmiştir. Bu durum, alyuvarların ömrünün azaldığını gösterir ise de, klinik bir belirtiyeye neden olmamaktadır.

11. Lokal flebit:

Penisilinler, sefalosporinler, imipenem ve aztreonam gibi asidik ilaçlar veya bunların bazik tuzları, vankomisin ve amfoterisin B başta olmak üzere intravenöz infüzyonla verilen kemoterapötik ilaçlar injeksiyon yapılan venanın endotelini tahriş etmek suretiyle orada flebit ve tromboflebit yapabilirler. İnfüzyon ufak ve içindeki kan akım hızı düşük olan bir venden yapıldığında bu yan tesir daha sık görülür.

12. Hemostazın bozulması:

Geniş spektrumlu antibiyotiklerle (ampisilin dahil) yapılan uzun süreli tedavi, barsak florasını bozarak K vitamini yetersizliği eğilimi yaratır ve kanamaya neden olabilir. Özellikle K vitamini alımının azalması veya oral antikoagülan tedavisi gibi diğer risk faktörleri ile birlikte olduğunda sözkonusu ilaçların kanama yapma olasılığı artar.

Yüksek dozda uygulanan karbenisilin, tikarsilin, sulbenisilin, piperasilin ve üreidopenisilinler (mezlosilin ve azlosilin) trombositlerin agregasyonunu inhibe ederek kanama süresini uzatabilirler. Sefalosporinlerden moleküllerinde N-metil-tio-tetrazol yan zinciri bulunanlar (moksolaktam, sefamandol ve sefoperazon gibi) karaciğerde K vitamininin gama-karboksilasyonunu inhibe ederek protrombin zamanını uzatırlar ve seyrek de olsa kanamaya neden olabilirler.

Kloramfenikol ve metronidazol oral antikoagülanların hepatik metabolizmasını inhibe ederek ve nalidiksik asid ile uzun etkili sulfonamidler bu ilaçların plazma proteinlerine bağlanmasını azaltarak, etkinliklerini artırır ve onlarla tedavi edilen hastalarda kanama yapabilirler.

13. Teratojenik etki potansiyeli:

Penisilinler, sefalosporinler ve makrolidler gibi sık kullanılan antibakteriyel kemoterapötiklerin ve metronidazolun gebeler tarafından kullanılmalari sakıncalı değildir. Ancak tetrasiklinler, kloramfenikol, streptomisin, diğer aminoglikozidler, izoniazid, trimetoprim, antiviral ilaçlar ve sıtma tedavisinde kullanılan antifolat ilaçların (primetamin, kloroguanid ve sikloguanil gibi) gebeler tarafından kullanılması tavsiye edilmez.

Tetrasiklinler gebeliğin ilk üç ayında alındıklarında teratojenik etki potansiyelleri vardır, fakat fazla değildir; daha sonra alınırlarsa fötusta kemik ve süt dişi gelişmesini inhibe ederler ve diskolorasyon yaparlar. Tetrasiklinlerin gebelere verilmesi halinde hepatotoksik etki olasılığı artar. Kloramfenikolün prematürelere veya yenidoğana verilmesi gri sendroma neden olur. Gebe kadında uzun süren

streptomisin veya diğerk bir aminoglikozid uygulanması fütusta içkulağın gelişmesini bozar ve işitme kaybolur. İzoniazid antipiridoksin etkisi nedeniyle fütusta kofaktörü piridoksal olan enzimleri bozar ve SSS'de zedelenmeye neden olur. Sulfonamidlerin teratojenik etki potansiyeli yanında, doğuma yakın verildiklerinde yenidoğanda kernikterusa neden olma özellikleri de vardır. Nalidiksik asid ve fluorokinolonların yavru hayvanlarda kıkırdak erozyonu yaptıklarından gebelere, emziren annelere ve çocuklara verilmeleri tavsiye edilmez.

Yeni ilaçların tedaviye girmesi oranı, kemoterapötik ilaçlar grubunda diğerk ilaç gruplarının çoğuna göre daha fazladır. Yeni ilaçların teratojenik etki bakımından ihtiyatla karşılanması ilkesi, kemoterapötikler konusunda özel bir önem kazanır.

14. Herxheimer tipi reaksiyon:

Endotoksin içeren bakterilerle olan infeksiyonlarda yüksek dozda kemoterapötik vermek suretiyle tedaviye başlandığında, yok edilen bakterilerden çıkan toksine bağlı genel bir reaksiyondur. Tifonun kloramfenikolle, sifilizin penisilin ile, vebanın streptomisin ile, tüberkülozun izoniazid ile tedavisi sırasında meydana gelebilir.

15. Anafilaktoid reaksiyon:

Vücutta direkt etkisiyle mast hücrelerini ve bazofil lökositleri parçalayabilen bazı kemoterapötik ilaçların i.v. injeksiyonu veya hızlı i.v. infüzyonu histamin ve diğerk vazoaaktif otakoidlerin birden salıverilmesi sonucu yüzde ve boyunda kızarma, hipotansiyon, baş dönmesi ve bayılmaya neden olabilirler. Antijen-antikor birleşmesine bağlı gerçek anafilaktik şokla karıştırılmamalıdır. Bu tür reaksiyon amfoterisin, hidrokstisilbamidin, rifampin ve organik antimon bileşikleri ile meydana gelebilir. Eskiden sifiliz tedavisinde kullanılan organik arsenik bileşikleri ile de gözlenmiş ve o zamanlar nitritoid kriz diye adlandırılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Alanis A, Weinstein A J: Adverse reactions associated with the use of oral penicillins and cephalosporins, *Med Clin North Am* 67:113 (1983).
- 2- Best W R: Chloramphenicol-associated blood dyscrasias, *JAMA* 207:181 (1967).
- 3- Editorial: Chloramphenicol-induced bone marrow suppression, *JAMA* 213:1183 (1970).
- 4- Editorial: Antimicrobials and haemostasis, *Lancet* 1:510 (1983).
- 5- Kayaalp S O: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 1,4.Baskı, Toraman ve Ulucan Matbaası, Ankara (1987).
- 6- Lipsky J J: N-Methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic-associated hypoprothrombinaemia, *Lancet* 2:192 (1983).
- 7- Rudolph A H, Price E V: Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics, *JAMA* 213:1042 (1970).
- 8- Sanford J P: *Guide to Antimicrobial Therapy* 1983, P.O.B. 34456, W.Bethesda (1983).
- 9- Stewart G T: Allergy to penicillin and related antibiotics: antigenic and immunochemical mechanisms, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 13: 309 (1973).
- 10- Wilkowske C J, Hermans P E: General principles of antimicrobial therapy, *Mayo Clin Proc* 58: 6 (1983).
- 11- Wright A J, Wilkowske C J: The penicillins, *Mayo Clin Proc* 58: 21 (1983).