



## قطره چشمی کلرامفنیکل و خطر وقوع آنمی آپلاستیک

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ تعداد گلبول‌های سفید خون به ۲۵۰۰ یا کمتر در میلی متر مکعب برسد.

■ تعداد پلاکت‌های خون به ۵۵۰۰ یا کمتر در میلی متر مکعب برسد.

■ میزان هموگلوبین خون  $10 \text{ g/dl}$  یا کمتر همراه با  $30/000$  در میلی متر مکعب یا کمتر رتیکولوسیت باشد.

مغز استخوان بایستی فاقد انفیلتراسیون

آنمی آپلاستیک ناشی از دارو به صورت پان سیتوپنی (کاهش همه عناصر سلولی خون محیطی) با کم سلولی مغز استخوان (کاهش تولید عناصر خونی توسط مغز استخوان) و فقدان شاهدهی دال بر افزایش تخریب عناصر خونی محیطی بیان می شود.

تشخیص آنمی آپلاستیک موقعی قطعی می شود که بیمار واجد ۲ تا از معیارهای زیر باشد:

(ارتشاح) نئوپلاستیک یا میلوفیبروز معنی دار بوده و سابقه مواجهه بیمار با داروهای ضد سرطان یا رادیوتراپی نیز باید منتفی باشد. آغاز آنمی آپلاستیک ناشی از دارو، غافلگیرانه بوده، سمپتوم‌های آن معمولاً ۶ هفته بعد از آغاز تماس با ماده ایجاد کننده آن ظاهر می‌شوند. این نشانه‌ها شامل خستگی، ضعف، استوماتیت، کبودی، پتشی و پورپورا می‌باشد. تظاهرات کمتر شایع شامل عفونت‌های ناشی از کاهش تعداد WBC و یا خون ریزی است که بعدها بر اثر ترومبوسیتوپنی می‌تواند رخ دهد. میزان وقوع آنمی آپلاستیک ناشی از کلرامفنیکل، حدود ۳ در یک میلیون نفر است ولی در بیمارانی که در حال مصرف ایندومتاسین و فنیل بوتازون هستند بالاتر است. در جدول (۱) فهرست داروهایی که در ایجاد آنمی آپلاستیک دخیل هستند ذکر شده است.

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| Oral antidiabetics | Acetazolamide      |
| Oxyphenbutazone    | Antihistamines     |
| Penicillamine      | Carbamazepine      |
| Pentoxifylline     | Chloramphenicol    |
| Phenobarbital      | Chloroquine        |
| Phenothiazines     | Chlorothiazide     |
| Phenyntion         | Felbamate          |
| Propylthiouracil   | Furosemide         |
| Quinidine          | Gold Salts         |
| Sulfonamides       | Indomethacin       |
| Ticlopidine        | Interferon (alpha) |
| Methimazole        |                    |

جدول ۱- داروهای دخیل در بروز آنمی آپلاستیک

سبب‌شناسی (اتیولوژی) این ناهنجاری خونی، به صدمه دیدن سلول‌های دودمان زای خون ساز اشاره دارد که ۳ مکانیسم متفاوت برای آن ذکر می‌شود:  
الف- سمیت وابسته به دوز که بر فرایند هماتوپوئز اثر می‌گذارد.  
ب- یک واکنش ایدیو سنکراتیک (که به پاسخ‌های فردی و هیپرسنسیویته سلول‌های دودمان‌زا در برابر تخریب ناشی از داروهای مؤثر (جدول ۱) اطلاق می‌شود).

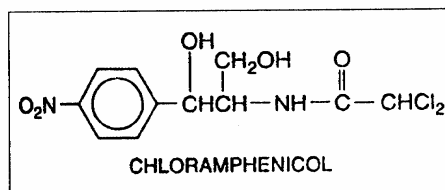
ج- مکانیسم سوم به پاسخ سیستم ایمنی ناشی از دارو یا متابولیت‌هایش برمی‌گردد که ویژه جمعیت سلول‌های دودمان‌زا می‌باشد.

در صدر فهرست داروهایی که به صورتی وابسته به دوز موجب این کم‌خونی می‌شوند، داروهای ضد سرطان قرار دارند. با ایجاد این نوع مسمومیت می‌توان در موقعیت‌های ویژه‌ای (مثل پیوند مغز استخوان) به نفع بیمار بهره‌برداری کرد. در این حالت دوزهای بالایی از داروهای شیمی درمانی تجویز می‌شود تا بیمار را برای انفوزیون مغز استخوان دهنده (donor marrow) آماده نمایند.

بیمارانی که آنمی آپلاستیک ناشی از دارو در آنها با دوزهایی بروز می‌کند که به وسیله اکثر بیماران بدون چنین عارضه‌ای تحمل می‌شود، در دسته افراد ایدیوسنکراتیک قرار می‌گیرند. این قبیل داروها می‌توانند در آن گروه اندک از بیماران، متابولیسم یا دفع غیر طبیعی داشته باشند. مثال قابل ذکر در این مورد، کلرامفنیکل است که محققان بروز آنمی آپلاستیک ناشی از آن را به متابولیسم غیر معمول دارو در بدن مبتلایان نسبت داده‌اند. تصور می‌شود که حلقه نیتروبنزن



موجود در کلرامفنیکل، احیا شده تشکیل گروه نیتروزو (Nitroso) روی ملکول کلرامفنیکل می‌دهد «به مولکول کلرامفنیکل توجه بفرمایید».



مولکول کلرامفنیکل

گروه مذکور سپس با DNA سلول‌های دودمان زا برخورد نموده، موجب وارد شدن صدمه به کروموزوم‌ها و سرانجام مرگ سلولی می‌شوند. فرضیه محققان دیگری مبتنی بر اینست که باکتری‌های مستقر در دستگاه گوارش افراد مستعد ممکنست موجب متابولیزه کردن کلرامفنیکل به متابولیت‌های سمی برای مغز استخوان بشوند.

از میان داروهایی که در جدول بالا فهرست شده، شاید کلرامفنیکل از جهت بروز آندی آپلاستیک شاخص‌تر باشد که این مسأله ارزانی و سهولت دستیابی به این دارو می‌تواند مربوط باشد. همان گونه که ذکر شد بروز این عارضه بر اثر مصرف کلرامفنیکل می‌تواند به صورت وابسته به دوز و یا پاسخ ایدیوسنکراتیک باشد که در حالت اخیر در موارد زیادی به پان‌سیتوپنی مهلک منجر شده است.

پاسخ ایدیوسنکراتیک مستقل از دوز مصرفی بوده اما بروز آن در افرادی شایع‌تر است که برای مدت طولانی‌تری تحت درمان با کلرامفنیکل بوده و خصوصاً بیش از یک بار در معرض این دارو قرار گرفته باشند. یک زمینه مساعد ژنتیکی پیشنهاد شده که علت آن وقوع

عارضه پان‌سیتوپنی در دو قلوهای همسان بوده است. اگر چه امکان تهوع این واکنش اندک است اما میزان مرگ و میر هنگامی که آپلازی مغز استخوان کامل باشد بالا بوده احتمال ابتلای بیماران بهبود یافته از این عارضه به لوکمی حاد نیز قابل توجه می‌باشد.

کلرامفنیکل در سال ۱۹۴۸ برای مصرف بالینی معرفی گردید. این دارو با اتصال به ساب یونیت‌های 50S ریبوزومی در باکتری‌های حساس، موجب مهار سنتز مواد حیاتی میکروب و نهایتاً ایجاد اثر باکتریواستاتیک می‌شود. این دارو در مقابل اکثر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت بیماری‌زا، ریکتزیا و مایکوپلاسما فعال است. بی‌هوازی‌های مهم مثل کلسترییدیوم و باکترئوئیدوس فراژیلیس نیز نسبت به آن حساس هستند. انتروباکترها مقاومت متغیری نشان داده‌اند و پسودومونآ ائروژینوزا و مایکوباکتری معمولاً به آن مقاوم می‌باشند.

### عوارض خونی کلرامفنیکل

از آنجا که در ساختمان دارو، رادیکال، «نیتروبنزن» وجود دارد، می‌تواند موجب اختلالات خون‌سازی بشود و در سال‌های اولی که دارو به بازار مصرف عرضه شد و به صورت سیستمیک مصرف گردید چنین عوارضی گزارش شد. ثابت شده که کلرامفنیکل می‌تواند دو نوع عارضه خونی ایجاد نماید:

- شکل نسبتاً شایع آن وابسته به دوز مصرفی بوده به صورت فوری و البته قابل برگشت موجب مهار تشکیل اریتروسیت‌ها، ترومبوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها می‌شود.
- شکل دوم و نادرتر عارضه خونی، زمینه

ایدیوسنکراتیک یا هیپرسنسوییتی داشته موجب آپلازی مغز استخوان می‌شود که در این حالت به دوز مصرفی بستگی نداشته، اغلب آغازش با تأخیر همراه است، معمولاً غیر قابل بازگشت بوده دارای میزان مرگ و میر بالایی است (آنمی آپلاستیک). گسترش تضعیف قابل برگشت مغز استخوان حاصل مهار سنتز پروتئین میتوکندری با تضعیف فعالیت فرو-چلاتاز (Ferrochelatase)، توقف سنتز هم (heam) و آسیب دیدن زنجیره تنفسی میتوکندری (به علت تضعیف سنتز سیتوکروم) است. واکنش ایدیوسنکراتیک احتمالاً به زمینه‌های ژنتیکی ارتباط دارد.

در یک بررسی، Wallerstein و همکارانش وقوع آنمی آپلاستیک ناشی از کلرامفنیکل را بین یک از ۲۴/۵۰۰ مورد تا یک از ۴۰/۰۰۰ مورد مواجهه با کلرامفنیکل گزارش نمودند که ۱۲ بار بیشتر از احتمال وقوع آنمی آپلاستیک ایدیوسنکراتیک است.

در سال ۱۹۷۲، Polak و همکارانش به بررسی ۵۷۶ گزارش چاپ شده و چاپ نشده در مورد ناهنجاری خونی منتسب به کلرامفنیکل پرداختند. آنها از بررسی خود چنین نتیجه گرفتند که آنمی آپلاستیک شایع‌ترین نوع ناهنجاری خونی ناشی از کلرامفنیکل است و سرانجام آن ارتباطی با مقدار مصرف، سن و جنس بیمار ندارد. به طور متوسط دو ماه طول کشیده بود تا در بیمارانی که کلرامفنیکل دریافت داشته بودند، اختلال ظاهر شود. البته بیمارانی که پس از یک سال، عارضه در آنها ظاهر شده بود، از این بررسی کنار گذاشته شدند چرا که احتمال مداخله عوامل دیگری در وقوع عارضه

وجود داشت. مواردی که تأخیر در ظهور عارضه هفت ماه و یا بیشتر بود، به فوت بیماران منجر شده بود.

این عارضه کلرامفنیکل خوراکی یا تزریقی اینک به خوبی شناخته شده است و توصیه شده که مصرف سیستمیک این دارو برای مواردی که زندگی بیمار در مخاطره قرار می‌گیرد، نخیره شود تازه در چنان شرایطی نیز در جریان درمان بایستی پایش عناصر خونی انجام شود.

### مصرف کلرامفنیکل چشمی

کلرامفنیکل، از جهات بسیار، داروی مطلوبی برای استفاده در چشم است. در بررسی Seal و همکارانش مشخص شد که از میان ۷۲۸ بیمار به عفونت‌های میکروبی بخش بیرونی چشم، میزان مقاومت به کلرامفنیکل ۶ درصد بود در حالی که در برابر تتراسیکلین و آمینوگلیکوزیدها به ترتیب ۹ درصد و ۲۰ درصد مقاومت ملاحظه شد.

این دارو پس از مصرف موضعی، به خوبی به داخل مایع زلالیه نفوذ کرده نیاز به درمان سیستمیک یا ساب کونژکتیویال را کاهش داده دارو سمیت چندانی در قسمت سطحی چشم نداشت و ندرتاً موجب گسترش مقاومت گردید. دارو به صورت قطره و پماد چشمی در دسترس قرار دارد. کلرامفنیکل داروی ارزانی است که به خوبی نیز تحمل می‌شود. قطره چشمی آن اگر در حرارت ۸-۲ درجه سانتیگراد نگهداری شود، تا ۱۸ ماه پایدار می‌ماند و در حرارت زیر ۲۵ درجه، پایداری آن ۴ ماه است. در کتاب دارونامه ملی انگلستان (BNF)، کلرامفنیکل به عنوان داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های چشم، توصیه شده است.

داروهایی که در چشم چکانده می‌شوند از طریق مویرگ‌های ملتحمه‌ای به داخل گردش عمومی خون وارد می‌شوند. بنابراین احتمال بروز عوارض خونی با فراورده‌های چشمی کلرامفنیکل می‌تواند وجود داشته باشد.

### عوارض خونی متعاقب مصرف کلرامفنیکل چشمی

بین سال‌های ۱۹۶۵ تا ۱۹۹۲ سیزده مورد گزارش در مورد بروز عوارض خونی متعاقب استفاده از کلرامفنیکل موضعی منتشر شده است. طول درمان با کلرامفنیکل در این گزارش‌ها از هفت روز تا ۵ سال بوده است. ضمناً تنها ۲ بیمار از هیچ داروی دیگری استفاده نکرده‌اند. به عبارتی اکثراً در این فاصله زمانی از داروهای دیگری مثل آنتی‌هیستامین‌ها، تتراسایکلین، تریامترن، آسپرین، مشتقات سولفا، هیدروکلروتیازید، استازولامید و چند داروی دیگر استفاده کرده‌اند. با وجود این توصیه‌های زیر صادر شد.

■ قطره چشمی کلرامفنیکل باید با احتیاط تجویز شود.

■ مصرف فرآورده‌های موضعی کلرامفنیکل با همه آن ملاحظات صورت بگیرد (از نظر مقدار مصرف، طول درمان و داشتن اندیکاسیون) که برای فرآورده‌های تزریقی و خوراکی رعایت می‌شود.

■ استفاده از قطره چشمی کلرامفنیکل تنها در زمانی صورت بگیرد که میکروارگانیزم مولد عفونت چشمی به کلیه درمان‌های موجود مقاوم باشد و در این شرایط نیز مصرف کلرامفنیکل برای کسانی که خود یا خانواده‌شان سابقه بروز

مشکلاتی در خون‌سازی را بر اثر مصرف دارو ذکر کرده باشند، منع شده است.

■ مصرف طولانی مدت برای مشکلات مزمن چشمی عادلانه نیست و توصیه نمی‌شود.

■ درمان با کلرامفنیکل چشمی بایستی در کوتاه‌ترین مدت و با حداقل مقدار ضروری انجام گیرد و به بیماران هشدار داده شود که از مصرف دراز مدت و خودسرانه کلرامفنیکل خودداری نمایند.

■ مصرف طولانی و مکرر قطره چشمی کلرامفنیکل فقط هنگامی توصیه می‌شود که مطلقاً کاربرد داشته و هیچ‌گونه گزینه دیگری پیش رو نباشد.

مک وات و همکارانش تأکید کرده‌اند که بخش عمده موارد گزارش شده آنمی آپلاستیک مربوط به درمان با کلرامفنیکل یا استازولامید یا هر دو این داروها با هم بوده است. آنها توصیه کرده‌اند که اصولاً دوره‌های درمان با آنتی‌بیوتیک‌های موضعی بعد از جراحی بدون توجه به نوع آنتی‌بیوتیک به کار رفته بایستی حتی‌المقدور کوتاه در نظر گرفته شود. ایشان بر رعایت احتیاط در انتخاب و استفاده از داروهایی که عارضه آنمی آپلاستیک به آنها منتسب است تأکید بسیار ورزیده‌اند ضمن آن که در صورت گزینش این قبیل داروها بایستی وضعیت خونی بیماران تحت نظارت و پایش قرار گیرد.

در گزارش درج شده در نشریه Medical Letter بر نادر بودن آنمی آپلاستیک کشنده به علت مصرف قطره چشمی کلرامفنیکل اشاره شده و با وجود این بر استفاده از داروهای کمتر خطرناک برای درمان عفونت‌های چشمی سطحی تأکید شده است. در مقاله چاپ شده در مجله

مجدد واقع گردد.

### گزارش‌های دیگر

در سال ۱۹۸۷، بروز ۹ مورد ناهنجاری خونی بر اثر مصرف کلرامفنیکل در امریکا گزارش شد. اکثر این واکنش‌های خونی ظرف ۴ ماه پس از آغاز درمان با کلرامفنیکل رخ داده و در نیمی از موارد، واکنش مذکور مهلک بود ۶ سال بعد مقاله‌ای در مجله امریکایی چشم پزشکی (AJO) درج شد که خبر از بروز ناهنجاری خونی در ۲۳ بیمار می‌داد که ممکن بود مربوط به تجویز قطره چشمی کلرامفنیکل باشد. از این ۲۳ نفر، دوازده نفر دچار آنمی آپلاستیک، ۶ نفر گرفتار پان سیتوپنی شده بودند، یک نفر به تضعیف مغز استخوان، ۲ نفر به لکوپنی، دو نفر به ترومبوسیتوپنی و یک نفر به اگرانولوسیتوز مبتلا گردیده بودند. دو تن از بیماران سابقه خانوادگی ابتلا به آنمی پرنسیپوز داشتند. میانگین مجموع دوز به‌کار رفته به صورت قطره چشمی ۰/۵ درصد یا پماد چشمی یک درصد کلرامفنیکل ۹۰ میلی‌گرم و میانگین زمان تماس بیماران با دارو ۱۲۰ روز بود. دوازده نفر از ۲۳ بیمار یاد شده فوت کردند، در ۷ بیمار سمپتوم‌ها رفع شد و پیگیری وضعیت ۴ بیمار باقی مانده امکان‌پذیر نشد.

مؤلف در پایان مقاله چنین نتیجه‌گیری کرده بود که «ما تصور می‌کنیم تنها زمانی مجاز به استفاده از کلرامفنیکل هستیم که میکروارگانیزم به آنتی‌بیوتیک‌های موجود مقاوم باشد»

در سال ۱۹۹۵، نویسنده مقاله‌ای در مجله BMJ توصیه کرد که مصرف کلرامفنیکل محدود شود و در صورت لزوم از Framycetin و Fusidic acid استفاده شود که هم سالم‌تر هستند

Pharmacy Internatioal هشدارهایی در مورد ارتباط میان استفاده از قطره چشمی کلرامفنیکل و آنمی آپلاستیک تکرار گردیده است. قصد نویسنده مقاله جلب توجه پزشکان و داروسازان کشورهای جهان سوم، یعنی جاهایی که کلرامفنیکل به نحوی گسترده مصرف می‌شود (به علت ارزانی و قابل دسترس بودن دارو) است. نویسنده اضافه می‌کند که خطر هنوز به طور کامل ثابت نشده است اما باید محتاط بود زیرا احتمال بروز این خطر وجود دارد بنابراین پیشگیری از آن ضروری است.

Dutro اظهار می‌کند که بیماران دریافت کننده قطره چشمی کلرامفنیکل در معرض عارضه جانبی نادر اما خطرناک و مهلک آنمی آپلاستیک هستند علی‌رغم این‌که فرآورده‌های ضد میکروبی چشمی کمتر سمی، در دسترس قرار دارند.

Moriarty و همکارانش در پاسخ به سؤال وجود رابطه میان قطره چشمی کلرامفنیکل و آنمی آپلاستیک، اظهار می‌دارند از آنجا که آنمی آپلاستیک ناشی از کلرامفنیکل خوراکی و احتمالاً تزریقی یک پاسخ ایمنوسنکراتیک بوده و ارتباطی با میزان مصرف ندارد، می‌تواند به وسیله کلرامفنیکل چشمی نیز رخ دهد. لذا قطره چشمی کلرامفنیکل را بایستی برای عفونت‌هایی ذخیره کرد که عامل ایجاد آنها به سایر آنتی‌بیوتیک‌های چشمی مقاوم هستند.»

پژوهشگران دیگر توصیه کرده‌اند که مطالعات بیشتری در مورد جذب سیستمیک این دارو پس از مصرف موضعی آن در چشم صورت بگیرد و نیز تجویز این دارو برای مقاصد پیشگیرانه خصوصاً در کودکان مورد بررسی

و هم به اندازه کلرامفنیکل در درمان عفونت‌های سطحی و غیر سطحی چشم مؤثرند.

## درمان

احتمال ۲ سال زندگی برای کسانی که دچار آنمی آپلاستیک ناشی از داروها می‌شوند ۶۲ درصد است. قطع هر چه زودتر عامل ایجاد کننده به احتمال رفع آنمی آپلاستیک کمک خواهد کرد. مبتلایان به آنمی آپلاستیک نیاز به درمان علامتی برای رفع عفونت و خونریزی دارند. گلوبولین آنستی- تیموسیت (Anti thymocyte) با دوز ۲۰ mg/kg/day به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۸ روز متوالی برای رفع آنمی آپلاستیک به کار رفته است.

کورتیکواستروئیدها نیز در این مورد به کار گرفته شده‌اند اما کارایی آنها مورد تردید است. گروهی از پژوهشگران نیز سیکلوسپورین را با نتایج رضایت بخشی در این زمینه آزموده‌اند هر چند در مطالعه دیگری که بر روی ۱۲ بیمار انجام شده پاسخی نسبت به سیکلوسپورین مشاهده نگردید، فاکتور رشد کلنی-گرانولوسیت ماکروفاژ (GM-CSF) و اینترلوکین-۱ (IL-1) در بررسی‌های تحقیقاتی موفقیت‌هایی از خود نشان داده‌اند اما اگر هیچ کدام از این روش‌ها کارساز نشد و توقف فعالیت مغز استخوان ادامه یافت، چاره آخر توسل به پیوند مغز استخوان است که بعضی از صاحب نظران آن را درمان انتخابی قلمداد کرده‌اند مشروط بر آن که امکان استفاده از «دهنده سازگار» وجود داشته باشد.

## جمع‌بندی

با توجه به مقالات ضد و نقیضی که در مورد

عوارض خونی مربوط به قطره چشمی کلرامفنیکل وجود دارد و به پاره‌ای از آنان اشاره شد، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد:

۱- نشان داده شده که کلرامفنیکل موضعی، متعاقب تجویز در چشم به صورت سیستمیک جذب می‌شود.

۲- گزارشات منتشر شده در مورد بروز آنمی آپلاستیک اشاره دارد به مصرف همزمان داروهای بالقوه خطرناک دیگر، وجود زمینه و بیماری مساعد کننده، وجود سابقه فامیلی که بر مبنای آن مصرف کلرامفنیکل در این گروه ممنوع بوده و سرانجام طولانی بودن دوره درمان با کلرامفنیکل.

۳- معود بودن گزارشات در مورد ایجاد ناهنجاری خونی ناشی از کلرامفنیکل در مقایسه با تعداد بسیار زیاد نسخه‌های صادر شده حاوی این دارو (ظرف یک سال، تنها در انگلستان ۳/۸ میلیون نسخه در این مورد نوشته شده است)

۴- و سرانجام این که آنمی آپلاستیک یک اختلال ایدیوسنکراتیک است که در هر سال تنها ۳ نفر از یک میلیون نفر جمعیت احتمال ابتلا به آن را دارند.

## منبع:

1. Parr M.D. and Doukas M. Drug - induced hematologic disorders. In: Dipiro J.T etal. Pharmacotherapy , A Pathophysiologic approach 3 th. Ed Connecticut. Appleton & Lange 1997 , pp: 1916 - 1918.
2. Shu X.O. , Gao Y.T., Linet M.S. Chloramphenicol use and childhood leukemia in Shanghai Lancet , 1987; 2: 934 - 937.
3. Titacomb L. Ophthalmic Chloramphenicol and blood dyscrasias. The Pharmaceutical J. Jun 4 1997; 258: 28 - 34.