

EFFECT OF CHLORAMPHENICOL IN BLOOD AND BONE MARROW 20 CASES STUDY

เศอศกร วฒนณกุล พ.บ.

Chloramphenicol เป็น fairly wide spectrum antibiotic เริ่มใช้เป็นครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา เมื่อปี ค.ศ. ๑๙๔๘ สำหรับ therapeutic and prophylactic against infections (ส่วนมากสำหรับ gram negative bacterias) ระยะเวลาเพียง ๓ ปี ให้หลังจำนวนคนไข้ที่เป็น Aplastic anemia เพิ่มขึ้นอย่างน่าใจหาย ซึ่งในระยะแรก ๆ เข้าใจว่าเป็นเพียง co-incidence⁽¹⁾ ต่อมาทางสมาคมแพทยอเมริกันได้ตั้ง Registry on Blood Dyscrasia ขึ้นโดยส่งหนังสือเวียนไปทั่วสหรัฐอเมริกา และผลที่ได้จากการรวบรวมก็พบว่า Aplastic anemia นั้นพบในพวกที่เคยมีประวัติการรับประทานยามาก่อนแน่ ๆ^(2,3) ไม่ใช่ co-incidence อย่างที่เข้าใจกันในตอนแรก ทางสมาคมจึงได้มี Public warning เกี่ยวกับยาที่ให้ประชาชนทราบในปี ค.ศ. ๑๙๕๕ หลังจากนั้นไม่นานผู้ป่วยด้วย Aplastic anemia ก็ลดลงอย่างมาก

เมืองไทยเรานี้ การใช้ chloramphenicol เป็นกันอย่างแพร่หลายมาก โดยปราศจากความระมัดระวังขาดการควบคุม สามารถซื้อกันได้ตามสบายโดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ และส่วนมากเป็นการใช้โดยไม่มีควมจำเป็นเลย ถึงแม้ในแผนกคนไข้ภายนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากการ analyse 10,000 cases พบว่ามีถึง ๗.๗๒% ที่ให้ chloramphenicol

Materials and Methods

ประกอบด้วยคนไข้ทั้งหมด ๒๐ คนด้วยกัน ทุกคนไม่มีประวัติการรับประทานยาอะไรมาเลยในระยะเวลา ๒ เดือนก่อน study และขณะที่ทำการ study นอกจาก chloramphenicol และยาซึ่งเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปแล้วว่าเป็น "Innocent drugs" คือไขกระดูก เช่น Aspirin, Barbiturate, Digitalis, Penicillin และ Chloral hydrate.

* แผนกวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คนไข้ทั้ง ๒๐ นั้นเป็นชาย ๑๓ หญิง ๗ ได้มาจาก case ที่เป็น pneumonia 8, urinary tract infection 4, gonococcal urethritis 2, sinusitis 2, gastro-enteritis 1 และได้จาก Psychiatric cases ๓ ราย Age range ะหว่าง ๑๒-๒๑ มีอายุน้อยกว่า ๓๐ ปี มี ๒๒ ราย และสูงกว่า ๓๐ ปี มี ๗ ราย.

ทุกรายก่อนได้ยา (นอกจาก case ที่ ๑๘ และ ๒๐ ได้ complete blood count และ Bone marrow aspiration เป็น control หลังจากได้รับยา chloramphenicol 50 mg/Kg. B.W. day แล้วก็ทำ complete blood count และ Bone marrow aspiration ทุก ๓ วัน จนกว่าจะเกิดปฏิกิริยาใดหนึ่งขึ้น และเมื่อปฏิกิริยานั้น ๆ เริ่มลดลง ก็ยึดเวลาของการเจาะ complete blood count และ bone marrow ไปเป็นทุก ๆ ๗ วัน จนกว่าทุกอย่างจะกลับเข้าสู่สภาพปกติ

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ chloramphenicol นั้นไม่เท่ากันทุกราย ขึ้นอยู่กับเวลาที่ผู้ป่วยจะเกิดปฏิกิริยาจากยาขึ้นเมื่อใด ก็หยุดยานี้เองจากเกรงว่าจะเกิดปฏิกิริยาอันไม่เป็นที่ต้องการขึ้นทำให้ยาต่อ

Chloramphenicol นอกจากจะให้ side effects ดังที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยของเราในการ study ครั้งนี้แล้ว ยังมี serum iron เพิ่มขึ้น (4,5) ซึ่งบางท่านว่า serum iron ที่เพิ่มขึ้นเป็น early toxicity ของ chloramphenicol นอกนั้นก็ยังมีทราบว่ามีประปราย chloramphenicol อาจเกิด skin rashes, gastric-Intestinal disturbances, (nausea, vomiting, gas retention, slight change in stool consistency, rarely Pruritus ani) glossitis, optic neuritis (6)

Results

Table I แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของ hemoglobin ที่เกิดขึ้นจาก chloramphenicol 17 cases มี hemoglobin ลดลงจากค่าปกติถึง ๖ cases และมีถึง ๒ cases คือ cases ที่ ๔ และ ๘ ลดลงมากถึงจนเกิดอาการของ anemia ต้องให้ blood transfusion

Table II แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาว พบว่าหลังจากได้รับ chloramphenicol แล้วทุก case มีจำนวนเม็ดเลือดขาวลดน้อยลงกว่า control แต่ลดลงมาถึงขนาดที่เรียกว่า "leukopenia" คือมีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า ๓,๐๐๐ มีจำนวน ๕ cases ที่ต่ำสุดคือ case ที่ ๔ ลดลงจาก

Table I : Hemoglobin Gr%.

CASE	AGE/SEX	INDICATION	DAY OF STUDY												
			0	3	7	10	14	17	21	24	27	31	38	45	
1.	53/F	Gastro - enteritis	12.3	13.0	12.7	11.9	10.5	9.6	10.0	9.7	10.3	11.2	11.0	11.5	
2.	34/M	ILL Pneumonia	16.3	15.4	15.5	15.2	15.4	15.6	15.2	15.0	15.4	15.6	15.2	15.4	
3.	52/F	Chronic pyelonephritis	11.7	11.9	11.4	9.2	9.6	10.0	10.4	10.9	10.4	10.5	10.2	10.3	
4.	47/F	Urinary tract infection	11.8	11.4	11.9	8.0	7.6	3.2	6.2	9.8	9.9	9.5	10.0	9.4	
5.	23/M	ILL Pneumonia	14.9	13.2	12.8	13.6	13.0	13.2	13.4	13.2	13.5	13.2	13.5	13.0	
6.	40/F	Acute pyelonephritis	12.4	11.2	11.9	10.0	8.4	10.7	8.8	0.6	9.5	10.8	10.6	11.3	
7.	36/M	Urinary tract infection	12.0	11.8	11.5	12.0	11.5	12.0	11.8	11.9	12.2	11.8	12.0	12.4	
8.	61/M	ILL pneumonia	15.0	15.4	15.2	15.9	15.0	15.5	15.4	15.1	15.3	15.2	15.4	15.6	
9.	50/M	ILL pneumonia	11.4	11.8	11.2	10.4	9.4	9.0	6.4	9.0	9.6	9.6	10.4	11.0	
10.	15/M	Empyema of right chest	11.0	10.2	9.3	10.4	9.8	11.2	10.2	10.4	10.5	10.8	11.4	11.0	
11.	18/M	ILL pneumonia	12.0	12.4	11.9	11.8	11.4	11.6	11.2	11.8	11.2	11.7	11.9	11.3	
12.	19/M	Genococcal prethritic	13.2	13.5	13.2	13.4	13.0	13.2	13.0	12.9	13.4	12.8	12.9	13.0	
13.	24/F	ILL pneumonia	11.7	11.4	11.3	10.7	10.8	10.0	10.5	9.8	9.9	9.8	10.3	10.9	
14.	16/M	ILL pneumonia	12.6	13.0	13.0	12.9	12.8	12.4	12.8	12.2	12.7	12.9	12.7	12.8	
15.	17/F	None	13.5	14.7	14.6	13.3	12.9	13.1	13.2	14.0	13.0	13.4	13.1	13.4	
15.	20/M	None	12.9	13.0	12.8	12.4	11.5	11.3	11.2	11.0	11.8	11.6	12.0	12.0	
17.	29/M	None	12.2	12.2	12.0	12.4	12.5	12.0	11.8	11.9	11.8	12.4	12.3	12.0	

• Day of Chloramphenicol stopped.

Table II : White blood cell count / cu.mm.

CASE	AGE/SEX	INDICATION	DAY OF STUDY												
			0	3	7	10	14	17	21	24	27	31	38	45	
1.	53/F	Gastro - enteritis	4900	2400*	2200	2700	2030	2500	2300	2050	2900	3800	4500	5050	
2.	34/M	LLL Eneuritis	8900	8500	10000	6500	4200	4800*	4050	3600	4500	4000	5500	5000	
3.	52/F	Chronic pyelonephritis	11200	12000	12000	8100	7000	5000	3050	4500	6500	6000	7200	7000	
4.	47/F	Urinary tract infection	6000	5400	6450	1600*	1200	2500	2500	3200	3500	4000	5100	5500	
5.	25/M	PLL pneumonia	8850	16200	16000	7000	7100	7600	5000*	5500	5050	6000	7000	7300	
6.	40/M	Acute pyelonephritis	16000	14250	10100	11000	12700	9000	12300	10100	12000	9700	8000	8300	
7.	36/H	Urinary tract infection	9650	8000	8000	8150	14000	10500	9800	9000	10000	3900	9500	9000	
8.	61/M	PLL pneumonia	9300	9300	7500	7200	8500	7050	6000	6950	7500	6250	7250	8500	
9.	50/M	PLL pneumonia	7250	8000	6500	7000	6500	3500	4200	7200	7000	6800	6900	7500	
10.	16/M	Empyema of right chest	29500	19200	18700	10500	7100	8000	8100	7200	8100	7500	9250	8500	
11.	18/M	LLL pneumonia	16000	17100	15000	8000	5500	4000	3500	4500	4250	4600	4600	4000	
12.	19/M	Genococcal urethritis	19500	9700	11000	10000	9000	7500	8900	7500	8250	7900	9200	8450	
13.	24/F	PLL pcuronia	11000	12000	9500	7800	6500	5000	4500	6000	6500	5550	6750	7050	
14.	16/M	PLL pneumonitis	8200	8000	4000	4500	2500	2800	2300	2000	3500	4000	5200	5050	
15.	17/F	None	11900	8300	9300	8900	13700*	9000	9250	8500	7200	8000	8500	9500	
16.	20/M	None	6500	5000	3500	2000	1950	1500	2500	3000	4500	5750	5000	5250	
17.	29/M	None	6000	6500	7300	6000	5500	4500	2900*	2000	3500	3000	2800	3400	

* Day of Chloramphenicol stopped

๒,๐๐๐ เหลือเพียง ๑,๒๐๐ หลังจากได้รับ chloramphenicol วันละ ๒ grams มา ๑๐ วัน ส่วนมาก leukopenia ที่เกิดขึ้นนั้นค่อย ๆ ชนตามลำดับหลังจากหยุดยา และเป็นปกติภายในอาทิตย์ที่สองถึงสี่

Table III แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของ differential leukocyte count พบว่ามี Neutropenia 3 cases ลงมาต่ำสุดเหลือเพียง ๘% ของ mature polymorphonuclear cells ส่วน mature lymphocytes ที่เพิ่มขึ้นนั้นเป็นเพียง Relatively lymphocytosis ใน 17 cases ของเรา เพราะว่ามี eosinophilia ถึง 8 cases 5 cases จาก ๘ นั้นมี eosinophils ไข่มากกว่า ๓๐% ที่มากที่สุดคือ ๑๘%

Table IV แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของ Platelet count พบว่าไม่มี isolated Thrombocytopenia อย่างเดียวเลย จำนวน platelet ที่ลดลงนั้นพบ associate ไปกับการลดของจำนวนเม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาวด้วย พบ 3 cases ที่มี platelets ต่ำ และต่ำมากที่สุดคือเหลือเพียง ๒ หมื่นต่อ คิว. มม. และมีถึง 2 cases ที่มี purpura เกิดขึ้นตามผิวหนังให้เห็นด้วย ทั้ง 3 case นั้นค่อยดีขึ้นหลังจากให้

เลือด case ที่ 9 recover นานที่สุดคือถึง ๕ อาทิตย์หลังจากหยุดยา Table V แสดงถึงจำนวนเปอร์เซ็นต์ของ Vacuolization of cells ที่เกิดขึ้นใน Bone marrow ทั้ง 20 cases มีเพียง 2 cases เท่านั้นเองที่ไม่พบ vacuolization ของ cells case หนึ่ง เป็นรายอายุ ๑๖ ปีมาโรงพยาบาลด้วยโรค Empyema of the right chest ได้รับ chloramphenicol วันละ 2 gms. ทางปากพร้อมไปกับ Penicillin injections ได้รับ chloramphenicol ไปทั้งหมด ๒๗ วัน ซึ่งเท่ากับ 54 gms. (216 capsules) ผู้ป่วยหายดีจากโรคที่เข้ามา และตลอดเวลาของการเจาะ complete blood count & Bone marrow aspiration พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเลย และ case นี้ ได้ทำ complete blood count และ Bone marrow aspiration อีกครั้งหนึ่ง ๓ เดือนหลังจากผู้ป่วยกลับบ้าน ก็ยังไม่มียะไรผิดปกติ

Vacuolization นี้พบได้ทั้งใน cytoplasm & nucleus ของ erythroid & myeloid cell. (รูปที่ 1, 2, 3)

ระยะเวลาที่เร็วที่สุดที่ทำให้เกิด vacuolization of cells คือวันที่ ๗ หลังจากได้ยา พบใน case ที่ ๔ และ ๑๖ พบมากที่สุดถึง ๑๑% ในอาทิตย์ที่ ๓

Table III Differential white blood cell count - Polymorphonuclearcells / Eosinophils %

CASE	AGE/SEX	INDICATION	DAY OF STUDY													
			0	3	7	10	14	17	21	24	27	31	38	45		
1.	53/F	Gastro. enteritis	52/0	23/0	25/0	9/2	24/0	56/0	50/0	52/0	60/0	69/0	60/0	64/0		
2.	34/M	LLL pneumonia	65/2	64/4	53/10	55/15	58/17	52/12	54/16	50/10	55/5	54/5	60/6	60/4		
3.	52/F	Chronic pyelonephritis	77/0	86/1	86/4	69/5	60/16	62/19	52/10	50/14	55/8	64/5	65/5	75/2		
4.	47/F	Urinary tract infection	65/0	66/0	70/0	37/3	37/3	66/7	64/1	60/10	62/8	65/3	65/3	67/0		
5.	23/M	RLL pneumonia	67/0	86/0	75/0	62/1	65/1	60/8	58/9	60/8	62/8	65/3	67/1	65/2		
6.	40/F	Acute pyelonephritis	89/0	80/3	82/0	85/0	83/2	78/2	80/0	70/0	75/1	75/1	83/1	78/0		
7.	35/M	Urinary tract infection	70/0	68/1	81/4	78/0	73/12	70/10	68/8	73/8	75/4	75/1	72/2	75/2		
8.	51/M	RLL pneumonia	82/0	52/2	63/2	68/0	65/5	65/0	63/2	67/5	70/1	72/0	75/0	74/0		
9.	50/M	RLL pneumonia	80/0	92/0	79/0	75/2	77/0	80/0	78/0	75/0	78/0	72/0	70/0	74/0		
10.	16/M	Empyema of right chest	90/0	83/0	87/0	74/4	78/0	76/2	77/2	72/5	75/0	73/1	75/0	73/1		
11.	49/M	LLL pneumonitis	89/0	92/0	84/0	79/0	68/0	65/0	62/0	60/0	63/0	67/0	64/2	68/0		
12.	19/M	Gonococcal urethritis	80/0	78/0	32/0	80/0	75/2	76/0	74/0	72/2	80/0	75/0	73/2	74/1		
13.	44/F	RLL pneumonia	85/0	83/0	80/0	76/2	73/7	72/8	70/10	70/4	72/3	75/2	76/0	79/0		
14.	16/M	RLL pneumonitis	60/0	64/0	60/0	58/0	59/0	45/2	52/0	50/0	43/0	52/0	80/0	55/0		
15.	17/F	None	72/2	70/0	55/4	44/17	53/19	54/10	60/9	61/8	65/4	70/4	70/4	71/1		
16.	20/M	None	60/0	58/0	50/5	45/5	42/3	43/3	49/6	49/6	52/4	55/4	58/2	55/1		
17.	29/M	None	70/0	65/0	68/0	70/0	60/0	60/0	55/0	45/3	48/0	45/0	49/0	55/0		

N.B. The rest of the differential count are mature lymphocyte mostly.

Table IV : Platelet count $\times 10^5$ / cu.mm.

CASE	AGE/SEX	INDICATION	DAY OF STUDY														
			0	3	7	10	14	17	21	24	27	31	38	45			
1.	53/F	Gastro - enteritis	3.2	2.8	2.1	1.0	0.7	0.9	1.3	1.9	1.8	2.7	2.5	2.6			
2.	34/M	ILL pneumonia	2.5	2.4	3.0	2.6	2.4	2.5	-	3.0	-	-	2.8	2.6			
3.	52/F	Chronic pyelonephritis	3.4	3.1	3.1	2.8	3.0	-	2.9	-	3.2	3.4	-	3.2			
4.	47/F	Urinary tract infection	3.5	2.8	2.1	0.3	0.4	0.8	1.4	1.2	2.0	2.2	3.0	2.5			
5.	23/M	ILL pneumonia	2.6	2.4	3.0	2.6	2.7	-	2.8	-	2.9	-	2.6	2.7			
6.	40/F	Acute pyelonephritis	2.7	2.4	2.4	2.2	2.4	2.6	-	2.4	2.5	-	-	2.3			
7.	36/M	Urinary tract infection	2.3	2.4	2.4	3.0	2.3	-	2.4	-	2.1	2.5	-	2.4			
8.	61/M	ILL pneumonia	3.1	2.8	2.9	2.8	2.7	3.0	-	2.8	-	3.1	-	2.7			
9.	50/M	ILL pneumonia	3.5	2.2	0.9	0.2	0.3	-	0.5	0.9	0.2	0.3	1.5	2.3			
10.	16/M	Empyema of right chest	4.5	3.8	4.2	4.2	5.6	-	4.0	-	3.6	-	3.5	3.8			
11.	18/M	ILL pneumonitis	3.5	3.2	3.6	3.8	3.2	-	3.2	-	3.4	-	3.6	3.8			
12.	19/M	Streptococcal urethritis	4.0	3.8	3.8	3.5	4.1	-	-	4.0	-	3.7	-	3.9			
13.	24/F	ILL pneumonia	2.5	3.2	2.7	2.0	3.5	-	3.5	-	-	3.7	-	3.5			
14.	16/M	ILL pneumonitis	3.0	2.8	2.7	3.2	3.0	-	2.9	-	3.3	-	-	3.0			
15.	17/F	None	2.7	3.2	2.9	2.8	-	2.8	-	2.9	-	3.0	-	3.2			
16.	20/M	None	2.8	2.9	3.0	2.8	3.2	-	3.0	-	2.8	-	3.2	2.9			
17.	29/M	None	3.0	3.5	3.2	2.7	2.8	-	2.9	-	3.0	-	3.1	2.9			

Table V : Vacuolization of erythroid and myeloid cells in bone marrow %

CASE	AGE/SEX	INDICATION	DAY OF STUDY													
			0	3	7	10	14	17	21	24	27	31	38	45		
1.	53/F	Gastro-enteritis	0	0	0	2	4	2	3	2	1	0	0	0		
2.	34/M	LLL pneumonia	0	0	0	0	1	4	6	2	2	1	0	0		
3.	52/F	Chronic pyelonephritis	0	0	0	0	2	5	6	4	1	1	0	0		
4.	47/F	Urinary tract infection	0	0	1	3	9	10	8	9	3	2	1	0		
5.	23/M	LLL pneumonia	0	0	0	0	0	0	1	2	3	1	0	0		
6.	40/F	Acute pyelonephritis	0	0	0	1	3	5	3	1	1	0	0	0		
7.	36/M	Urinary tract infection	0	0	0	1	1	4	2	2	1	1	0	0		
8.	61/M	LLL pneumonia	0	0	0	2	5	8	11	9	4	0	1	0		
9.	50/M	LLL pneumonia	0	0	0	1	1	2	1	1	0	0	0	0		
10.	16/M	Empyema of right chest	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
11.	18/M	LLL pneumonia	0	0	0	1	1	2	2	1	1	0	0	0		
12.	19/M	Genococcal urethritis	0	0	0	0	0	1	2	2	1	1	0	0		
13.	24/F	LLL pneumonia	0	0	0	0	0	1	3	3	1	1	1	0		
14.	16/M	LLL pneumonia	0	0	0	2	5	8	11	5	4	1	1	1		
15.	17/F	None	0	0	0	2	3	6	2	3	1	1	0	0		
16.	20/M	None	0	0	1	3	5	3	3	1	1	0	0	0		
17.	29/M	None	0	0	0	0	0	2	5	6	3	2	1	1		

ของการ study ทั้ง 18 cases นั้นพบว่า vacuolization of cells หายไปในอาทิตย์ที่ ๗ ของการ study เป็นอันมากมี 2 cases ที่หายไปช้ากว่าคนอื่นนิดหน่อยคือ case ที่ หายไปช้ากว่าคนอื่นนิดหน่อยคือ case ที่ ๑๔ และ ๑๗ หายไปในอาทิตย์ที่ ๘ และ ๑๓ ตามลำดับ.

ผลที่ได้ตาม Table I, II, III, IV และ V นั้นเป็น Reversible reaction ที่เกิดขึ้น หลังจากให้ chloramphenicol ซึ่ง pathogenesis ของการเกิดปฏิกิริยานี้ยังไม่มีใคร เข้าใจกลไกอย่างแน่นอน แต่ผู้ศึกษา เกี่ยวกับ การเกิด vacuolization of cells in bone marrow ซึ่งคงเป็นผลที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ใน peripheral blood ดังกล่าวแล้วหลายท่าน (7,8,9) สรุปได้ว่ากลไกของ chloramphenicol ที่ทำให้เกิด vacuolization of cells นั้นคง อาจเนื่องมาจากยาไป interact to messenger RNA มีผลทำให้การสร้างโปรตีนของ cells ถูก inhibit ไป

Ingall (10) ได้รายงานว่าถ้าให้ Phenylalanine กับผู้ป่วยที่มี vacuolization of cells secondary to chloramphenicol จะทำให้ defected cells

เหล่านั้นหายไป และจะคงไม่ปรากฏถึง และจะให้ chloramphenicol ต่อ

ใน 20 cases ที่ study นั้นมีถึง 3 cases ที่ให้ Irreversible reaction สองรายแรกที่จจะกล่าวเป็น case ที่ได้ ยามาจากข้างนอกโดยไปซื้อยารับประทาน เอง และเป็น case ที่เราไม่ได้มี control blood study ไว้ก่อน แต่ถึงอย่างไร ก็ตาม chloramphenicol เป็นยาอย่าง เดียวที่ผู้ป่วยรับประทานก่อนที่จะเกิดการ เปลี่ยนแปลงของโลหิตตั้งจะกล่าวต่อไป

Case แรกเป็นชายอายุ ๑๘ ปี มา โรงพยาบาลทางแผนก ENT เมื่อวันที่ ๑๑ พฤศจิกายน ๒๕๑๑ ด้วยเรื่องเลือด ออกทางจมูกมากถึงกับต้องใส่ posteria packing ประมาณ ๒ เดือนก่อนผู้ป่วย ไปซื้อยา chloramphenicol ๑๖ เม็ด รับประทานเองจากร้าน สำหรับรักษา เจ็บคอของเขาตรวจร่างกาย ๑๐ กรัม พบ ว่าซีตมาก มีเลือดซึมออกมาตลอดเวลา จากจมูกทำ complete blood count พบว่ามี hemoglobin 4.9 gm% Rbc 1.8×10^6 Wbc 1600 P 44% L 56% Reticulocyte count 1.0% platelets O ได้ทำ Bone marrow aspiration พบว่ามี hypocellularity น้อยทุก elements-

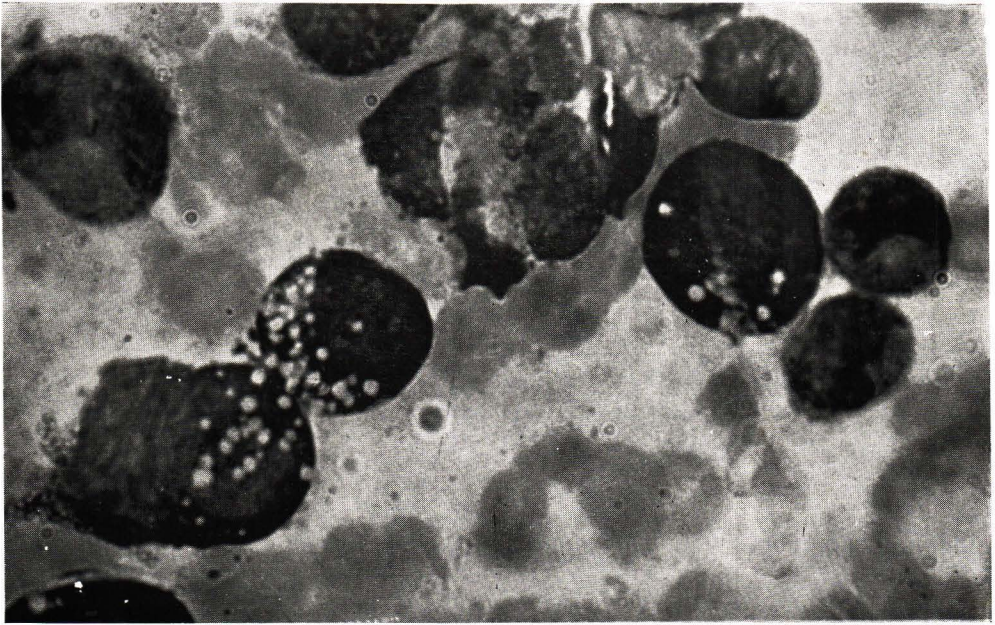
of blood cells. และพบ ๕% ของ vacuolization of erythroblasts & myeloid cells, only few megakaryocytes seen ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่าง Aplastic anenia คือ Prednisone 60 mg/day, Testoviron 75 mg/day พร้อมกับการให้เลือด และเพ็ดทเลทตาม เวลาอันสมควร อาการเลือดออกที่จมูกดีขึ้น แต่ตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ ยังคงมี pancytopenia เสมอใน peripheral blood ส่วน Bone marrow มี cellularity มากขึ้น แต่ส่วน megakaryocytes นั้นไม่ค่อยพบ ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ ขณะนี้ก็ยังต้องให้เลือดและเพ็ดทเลทกันเสมอ ประมาณเดือนละ ๒ - ๔ ครั้ง

Case ที่สองเป็นหญิงอายุ ๒๖ ปี ได้รับ chloramphenicol 60 capsules สำหรับ Sinusitis ในเวลา ๓ อาทิตย์ ปลายอาทิตย์ที่ ๓ ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย ชีตลงอย่างมาก จึงมาโรงพยาบาล ตรวจ และพบว่าผู้ป่วยมี Hb 4.8 gm% Rbc 1.8×10^6 Wbc 5000 P 60% L 33% M 5% และ E 1% Reticulocyte 0.4% Platelets 250,000 Bone marrow aspiration พบว่ามีจำนวน cells ปกติ แต่พวก Erythroid cells น้อยลงเล็กน้อย

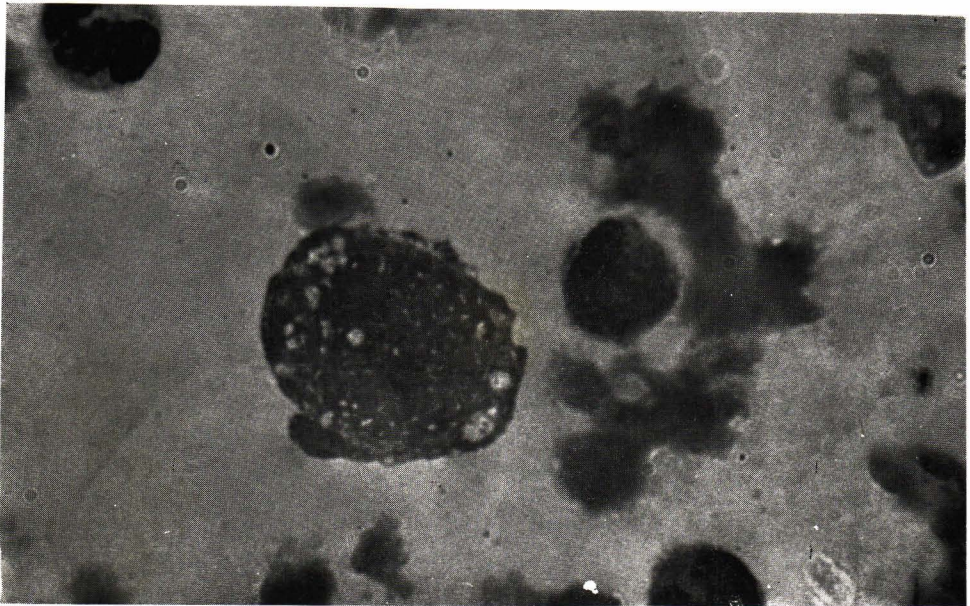
พร้อมกันมี Vacuolization of Erythroblast ถึง ๗% ของพวก myeloid cells และ megakaryocytes เป็นปกติ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ Prednisolone 60 mg/day, Testoviron 50 mg/day พร้อมกับการให้เลือด รายนี้ติดต่อกันไปเพียง ๑ เดือนเท่านั้น หลังจากเริ่มการรักษา ทั้งใน peripheral blood และ bone marrow ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเลย จากนั้นเราก็ขาดการติดต่อไป

อีก case หนึ่งที่ทำให้ Irreversible reaction ซึ่งเป็นผลจาก chloramphenicol เป็นชายอายุ ๑๘ ปี มาโรงพยาบาลเมื่อวันที่ ๒๒ พฤศจิกายน ๒๕๑๑ ด้วยเรื่อง ชีต, เลือดออกตามเงือก, จมูก และผิวหนัง

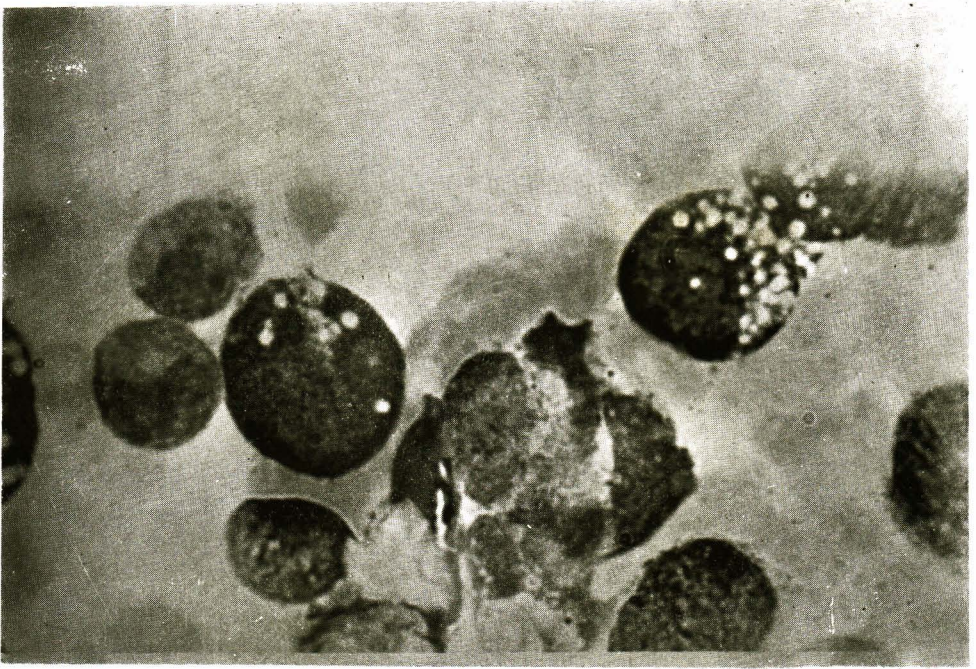
เมื่อ ๒ เดือนก่อนมาโรงพยาบาลครั้งนั้น ผู้ป่วยไปมาที่ OPD ด้วยเรื่อง gonococcal urethritis ได้รับ chloramphenicol 30 capsules เพราะผู้ป่วยแพ้ penicillin จากนั้นผู้ป่วยได้ไปซื้อเองจากร้าน โดยเอาตัวอย่างไปให้ดู ได้มาอีก ๒ ครั้งๆ ละ 30 capsules รับประทานทั้งหมดไปได้ 80 capsules ในเวลา ๒ เดือน ผู้ป่วยหายจาก gonococcal urethritis แต่



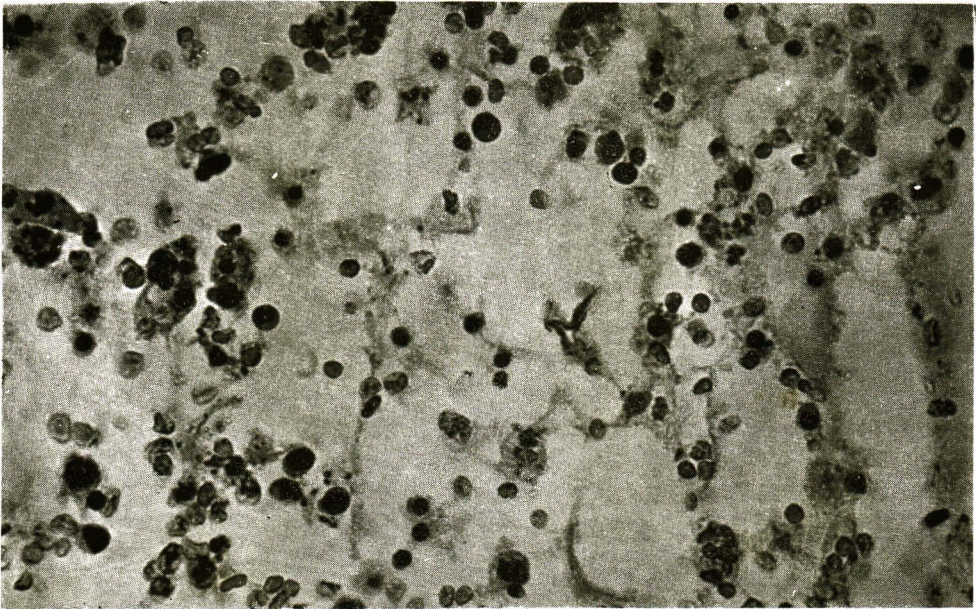
รูปที่ ๑ Vacuolization of Myelocytes and Erythroblast



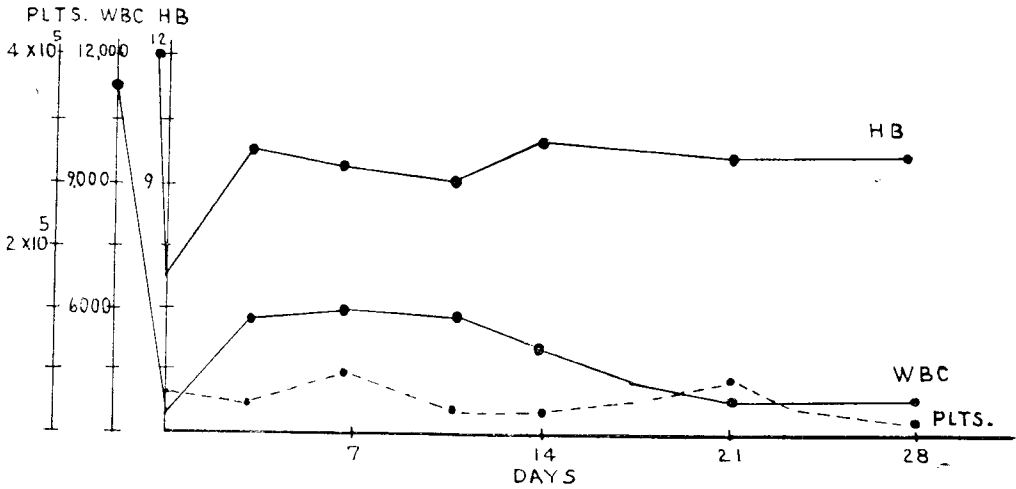
รูปที่ ๒ Oil immersion Picture Vacuolization of Erythroblast



ပုံ ၈ ။ Oil immersion Picture of Vacuolization of Pro-Myelocyte



ပုံ ၉ ။ Bone Marrow Aspiration of 18 years old man who took 88 capsules of Chloramphenicol, shows only fat replace the whole marrow.



เริ่มมีอาการดังกล่าวข้างต้น ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วมาก จนต้องมาโรงพยาบาลอีก

รายนี้ได้ทำ Hb 12 gm% Wbc 11,500 P 82% L 18% ก่อนจะเริ่มให้ยาครั้งแรก แต่ไม่มี Platelet count และ Bone marrow aspiration เป็น control แต่เมื่อมาวันที่ ๒๒ พฤศจิกายน พบว่ามี Hb 6.2 gm% Rbc 1.8×10^6 Wbc 950 P 46% L 50% M 3% E 1% Reticulocyte 0.1% และ platelets 1,800 /cumm. Bone marrow aspiration เกือบจะเรียกว่าไม่มี cells ให้เห็นเลย (รูป ๑) ได้รับ Frest blood และ platelet tronsfusion พร้อมกับ prednisolone 100 mg/day Testoviron 100 mg/day ตั้งในกรร่าพที่ แสดงให้เห็น ผู้ป่วย response ดีในอาทิตย์

แรกเท่านั้นเอง จากนั้นเพียง Hb อย่างเดียวเท่านั้นที่เราสามารถ maintain ไปได้ สดอบเม็ดเลือดขาว และเพ็ดทเลทนั้น อยู่ในระดับต่ำกว่าปกติตลอดเวลา และได้ repeat Bone marrow อีกครั้งหนึ่งเมื่อ ๓ อาทิตย์หลังจากการศึกษา (รูป ๒) ไม่แสดงว่าผู้ป่วยดีขึ้นจากการรักษาเลย ปลายอาทิตย์ที่ ๓ นี้เอง ผู้ป่วยมีเลือดออกมากชนิด Hematemesis, melena, epistaxis & purpura เต็มตัว coagulogram ในระยะนี้ไม่แสดงอะไรสำคัญออกมา สุดท้ายผู้ป่วยมีไข้สูงมาก, mental-confusion แสดงว่ามีเลือดออกในสมอง ผู้ป่วยเสียชีวิตในวันที่ ๒๘ ของการอยู่ในโรงพยาบาล ใน autopsy พบว่าทกอวัยวะมีเลือดออกเต็มไปหมด รวมทั้ง หัวใจ, สมอง, ไต, ลำไส้, ปอด และ

Bone marrow ก็ยังเป็น acellular marrow

ยังไม่มีใครรายงานว่า Reversible reaction นั้นมีความสัมพันธ์อย่างไรกับ Irreversible reaction. แต่มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่า ผู้ที่เคยมีประวัติ allergic manifestation ต่อ chloramphenicol มาก่อนเช่นมี eosinophils ในภายหลังได้รับยา ถ้าได้รับยาอีกในตอนหลัง ๆ พบว่าพวกที่มีโอกาสเป็น aplastic anemia ได้มาก

Comments

เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ของเม็ดเลือดที่เป็นผลเกิดจาก chloramphenicol กับของต่างประเทศเขา (11), (12), (13), (14) จะพบว่า Pancytopenia ของเขาพบมากกว่าของเรา พอ ๓ วัน vacuolization of cells ของเราพบมากกว่าของเขา ส่วน Isolate thrombocytopenia นั้นใน 20 cases ของเราไม่พบเลย พวกเม็ดเลือดของคน ไทยมี allergic manifestation ต่อ chloramphenicol มากกว่าของเขาถึง ๒๒% (ดูรายละเอียดใน Table VI)

เมื่อให้ chloramphenicol จะทำให้

เกิดปฏิกิริยาชนิดใดขั้นนั้นไม่มีใครทราบ แล้วกลไกที่ทำให้เกิด Irreversible reaction นั้นก็ยังไม่มีการทราบกันอย่างแน่นอนเพียงแต่มีผู้ศึกษาและงานเรา (3), (9) ไว้ว่าอาจจะเกี่ยวกับ

1. Individual susceptibility.
2. High percentage of stem cells damaged
3. Involvement of essential metabolic pathway.
4. Chloramphenicol Specific antibody.
5. Hereditary factor.

ระยะเวลาที่ยาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงนั้น ส่วนมากของเราก็พบขณะที่ให้ยาอยู่ ส่วนของเขาส่วนมากพบหลังจากหยุดยาแล้ว ดังแสดงให้เห็นใน Table VII หลังจากเกิดปฏิกิริยาแล้วทุก case กินเวลานานถึง ๗ อาทิตย์ เป็นอย่างน้อยที่จะ recover เป็นปกติ

Summary

ผลของการ study ทั้งหมด ได้แสดงให้เห็นใน Table VII และ IX เกี่ยวกับ peripheral blood และ Bone marrow ตามลำดับ จะเห็นว่ามีเพียง ๓ ราย เท่านั้น

Table VI :

Reversible reaction compare to U.S.A. reports 11, 12, 13, 14.

Type of reaction	%	
	Thai	U.S.A.
Vacuolization of cells	90	50
Pancytopenia	20	70.3
Thrombocytopenia	—	6.5
Neutropenia	15	20.4
Falling of hemoglobin	20	17.6
Eosinophilia	40	18

Table VII :

Time of reaction as related to therapy	%	
	Thai	U.S.A.
During therapy — 1 st week	20	—
— 2 nd week	40	14
— 3 rd week	25	8
— 8 th week	5	—
After therapy — 1 month	—	50
— 2 month	5	18
— 3 month	—	10

Table VIII:

Effect of Chloramphenicol on peripheral blood in 20 cases.

	<u>No. of cases</u>
All 3 major types were jointly depressed	4
Two cell type pas depressed	-
- Erythroid & Myeloid	-
- Erythroid & Platelet	1
- Myeloid & Platelet	-
Isolated cell type depressed	-
- Erythroid	4
- Myeloid	3
- platelet	-
Isolated cell changed	-
- Increased eosinophils	8
- Increased lymphocyte	5
- Vacuolization of cell	1
No effect at all	5

Table IX:

Effect of Chloramphenicol on bone marrow aspiration

	<u>No. of cases</u>
Vacuolization of cell	-
- Erythroid	4
- Myeloid	3
- Erythroid & Myeloid	11
* - None	2
Cellularity change	-
- Normal to hyper.	15
** - Decreased	5
Other changes	-
- Increased eosinophils	8
- Increased lymphocyte	4
No effect at all	1

* One case of aplastic anemia and the other one of no effect at all.

** All cell type 2. Two cell type 1 (erythroid & megakaryocyte) and isolated cell type 2 (erythroid & megakaryocyte)

นเองจาก ๒๐ รายที่ได้รับ chloramphenicol แล้วไม่มีการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด

Dose ที่น้อยที่สุดที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา
ชนิดคือ 16 Capsules

Dose ที่มากที่สุดไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยา
ชนิด คือ 216 Capsules

ตายหนึ่งรายภายหลังได้รับ Chla-
ram-phenicol 88 Capsules

มีถึง ๔ รายที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน
peripheral blood มีแต่ใน bone mar-

row ดังนั้นการทำ complete blood
count อย่างเดียวไม่ได้เป็นเครื่องบอก
อย่างแน่นอนว่าผู้ป่วยจะเกิดอันตรายต่อยา
หรือไม่ ดังได้แสดงให้เห็นในการ study
ครั้งที่แล้วว่า Bone marrow toxicity เกิด
ขึ้นได้ตลอดเวลา ไม่ว่าจะได้รับยาเป็น
จำนวนน้อยหรือมาก หรือได้รับ chlo-
ramphenicol อย่างเดียวหรือร่วมกับยา
อื่น ชนิดที่ให้ยากก็ไม่เกี่ยว คือจะเกิดได้
เสมอไม่ว่าจะให้ เป็นระยะเวลาสั้นหรือยาว
หรือให้ ๆ หยุด ๆ

Effect of Chloramphenicol on Blood and Bone Marrow 20 Cases Study

Puebsri Watananukul, M.D.

Chloramphenicol, an effective broad spectrum antibiotic, was introduced in 1949. Only three years after extensive use dit it become evident that this drug was capable of seriously depressing bone marrow activity. Most experts would consider Chloramphenicol the treatment of choice in Typhoid & paratyphoid infections and some would include Haemophilus influenza meningitis. Chloramphenicol is also indicated in certain

other serious acute and chronic infections depending an in vitro sensitivities and particluar features of a patient's course.

Lately it seems to be a serious problem in Thailand because everybody can buy Chloramphenicol from any drug store without a prescription.

Included in this study were 20 cases, reported from 1967 through 1069, who were known to have received only Chloramphenicol during the prior 6

months. The other drugs were given considered to be generally "innocent" e.g. aspirin, barbiturate, digitalis and penicillin.

Every patient had complete blood count and bone marrow aspiration before the drug was started, then they were received 50 milligram per Kilogram body weight per day. (one capsule of Chloramphenicol contains 250 milligrams). Average doses were 6-8 capsule daily.

Results

4 cases developed blood dyscrasia was related to 1 wk. of therapy with Chloramphenicol.

8 cases developed blood dyscrasia was related to 2 wk. of therapy with Chloramphenicol.

5 cases developed blood dyscrasia was related to 3 wk. of therapy with Chloramphenicol.

1 cases developed blood dyscrasia was related to 8 wk. of therapy with Chloramphenicol.

1 cases developed blood dyscrasia was related to 2 months after the therapy stopped.

1 cases has no effect at all from Chloramphenicol both in peripheral blood and bone marrow.

Death is known to have occurred in one case who took 88 capsules of Chloramphenicol by his own for

gonococcal urethritis and died from complications of blood dyscrasia—Aplastic anemia.

It was specifically reported in several instances that recovery followed withdrawal of the drug, and it is presumed that this occurred within 7 weeks. Most of these instances were associated with depression of a single blood cell type. On the other hand, of the two patients known to be alive with persistent evidence of the dyscrasia despite cessation of the drug.

This study does, however, present a good deal of quantitative information relative to the type of drug course which have been associated with this complication. Marrow toxicity has been seen after low doses (16 capsules) and high doses, Chloramphenicol alone and in combination with other drugs, short course and long course, continuous therapy and intermittent therapy, and single course and repeated courses.

References

1. Smiley R.K., Cartlight G.E. and Wintrobe M.M.: Fatal aplastic anemia following Chloramphenicol (Chloromycetin) administration. JAMA. 149, 914: 1952.
2. Scott J.L., Cartlight G.E. and Wintrobe M.M.: Acquired aplastic anemia: an analysis of 39 cases and

review of the literature. *Medicine* 38, 119: 1959.

3. Best W.R.: Chloramphenicol associated blood dyscrasias. A review of cases submitted to the American Medical Association Registry. *JAMA*. 201, 181-8: 1967.

4. Rubin D. et al.: Changes in iron metabolism in early Chloramphenicol toxicity. *J. Clin. Invest.* 37, 1286: 1958.

5. Rubin D. et al.: Changes in iron metabolism in early Chloramphenicol toxicity. *J. Lab. & Clin. Med.* 56, 453: 1960.

6. Gocke J.G.Jr.: Chloramphenicol optic neuritis, apparent protective effects of very high doses of pyridoxine and B₁₂. *Amer. J. Dis. Child.* 114, 424-6: Oct. 1967.

7. Weisberger A.S., Wolfe S. and Armentrout S.: Inhibition of protein synthesis in mammalian cell-free systems by Chloramphenicol. *J. Exp. Med.* 120, 161: 1964.

8. Ward H.P.: The effect of Chloramphenicol on RNA and Heme

synthesis in bone marrow cultures.: *J. Lab. & Clin. Med.* 68, 400: 1966.

9. Hamberger R.N.: Chloramphenicol-specific antibody.: *Science* 162, 203: 1966

10. Ingall D. et al.: Amelioration by ingestion of Phenylalanine of toxic effect of Chloramphenicol on bone marrow. *New Eng. J. Med.* 272, 180: 1965.

11. Gussoff B.D. and Lee S.L.: Chloramphenicol-induced hematopoietic depression, a controlled comparison with Tetracycline. *Am. J. Med. Sc.* 251, 8: 1966.

12. Das P.K. et al.: Bone marrow depression due to Chloramphenicol. *J. Indian Med. Ass.* 48, 231-4: March, 1967.

13. Saidi P., Wallertein R.O. and Aggeler P.M. Effect of Chloramphenicol on erythropoiesis-sis. *J. Lab. & Clin. Med.* 57, 247: 1961.

14. Fraumine J.F. Jr. Bone marrow depression induced by Chloramphenicol or Phenylbutazone Leukemia and other sequelae. *JAMA*. 201, 828-34: Sept. 1967.
