

Olgu Sunumu

Seftriaksona Bağlı Hemolitik Anemi: Olgu Sunumu

Ahmet Selim Özkan

Özet

İlaça bağlı hemolitik anemi çocuklarda oldukça nadir görülür. Sefalosporin grubu ilaçlar hemolitik aneminin en sık nedenlerindedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin yol açtığı hemolitik anemili olguların %50'sinden fazlasında sorumlu ilaç seftriaksondur. Biz bu sunuda seftriakson tedavisi sırasında hemolitik anemi gelişen sekiz yaşındaki bir erkek hastayı sunuyoruz. Aftöz stomatit düşünülerek seftriakson ve ornidazol antibiyotik tedavisine başlanan olgu taburcu olduktan 3 gün sonra konvülzyon geçirmesi nedeni ile acil servise getirildi. Kardiyak arrest gelişmesini takiben yoğun bakıma alınan ve 3 saat sonra kaybedilen olgu, ağır hemolitik anemisinin de olması nedeniyle literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Hemolitik anemi, seftriakson, ilaç

İmmün hemolitik anemi, eritrosit yüzey antijenlerine bağlanan antikorların indüklediği ve eritrosit yıkımı ile karakterize immünolojik bir durumdur (1). İlaça bağlı otoimmün hemolitik anemi, eritrosit membranı ve immün sistem arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan ve çocuklarda seyrek görülen bir durumdur (2, 3). İlaça bağlı en sık hemolitik anemi nedeni üçüncü kuşak sefalosporinlerdir ve yüksek mortalite oranına sahip olduğu bildirilmektedir (4, 6). Bu yazıda aftöz stomatit tanısı ile seftriakson tedavisi uygulanan ve ilaca bağlı otoimmün hemolitik anemi geliştiği düşünülen bir hastaya tanı ve tedavi yaklaşımı sunulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

8 yaşında erkek hasta, ağız içinde 3 gündür geçmeyen yaraları olması ve yemek yiyememesi nedeniyle acil servise getirildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, cilt soluk, akciğer sesleri kaba, ateş 37.5 °C, kan basıncı 110/60 mmHg, solunum sayısı 18/dk, kalp hızı 104 atım/dk ritmik, orofarenks hiperemik, oral

mukozalar hiperemik, dilde ve damakta ülserasyon, gingiva ödemli ve hiperemik olarak saptandı. Laboratuvar incelemelerinde; Hb 12.6 gr/dL, lökosit sayısı 5600/mm³, trombosit sayısı 290000/mm³, CRP 3.6 mg/dL idi. Açlık kan şekeri 105 mg/dL, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Serum demir seviyesi ve immün globülin seviyeleri normaldi. Hastada aftöz stomatit düşünülerek seftriakson 50 mg/kg/gün ve ornidazol 30 mg/kg/gün olarak antibiyotik tedavisine başlandı. Takiplerinde ateşi olmayan hasta, oral beslenmeye başlanması, ağız içindeki yaralarının iyileşmesi sonrası 10 gün sonra kontrol önerilerek taburcu edildi. Hastaya 3 gün seftriakson 40 mg/kg/gün ve 7 gün metronidazol 30 mg/kg/gün reçete edildi. Taburcusu sonrası 3. günde, son seftriakson dozunun intramuskuler olarak uygulanmasından yaklaşık yarım saat sonrası evde havale geçirirken bulunan hasta yakınları tarafından 20 dakika içerisinde acil servise getirilişi. Postiktal dönemde olan hasta müşahadeye alındı. Monitörizasyon sonrası bradikardik ve hipotansif olan hastaya acil serviste kardiyak arrest tanısı alması üzerine kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) başlandı. 1 saat KPR sonrası yanıt alınan hasta yoğun bakıma alındı. Yapılan tetkiklerinde arter kan gazında pH 6.8, pCO₂ 19.7 mmHg, pO₂ 75 mmHg, sPO₂ %61, HCO₃ 3.1 mmol/L, AST 929 U/L, ALT 580 U/L, kan şekeri 511 mg/dL, potasyum 7.3 mmol/L, hemoglobin 1.7 g/dL, trombosit 187000/mm³ ve idrarında hemoglobinüri saptandı. Mekanik ventilatöre bağlanan hastanın hipotansif olması, idrar çıkışında azalma ve oligüri gözlenmesi nedeniyle agresif sıvı resüsitasyonu ve 10 mcg/kg/dk dozunda dopamin infüzyonu başlandı.

Kırklareli Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı, Kırklareli, TÜRKİYE

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Ahmet Selim Özkan

Kırklareli Devlet Hastanesi Anesteziyoloji

ve Reanimasyon Uzmanı,

Kırklareli, TÜRKİYE

Tel: +90 505 772 90 60

E-mail: asozkan61@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 02.10.2012

Makalenin Kabul Tarihi: 12.12.2012

Ağır metabolik asidoz nedeniyle 1 meq/kg dozunda NaHCO₃ infüzyonu uygulandı. Hasta yatışının 1. saatinde glaskow koma skalası (GKS) 3, IR -/- fix dilate idi. Hastanın yoğun bakıma alınmasından 3 saat sonra tekrar kardiyopulmoner arrest gelişti. Hastaya uygulanan KPR'a yanıt alınamadı. Hastanın öyküsü sorgulandığında daha önceden bilinen akut hemoliz hikayesi olmadığı, kendisinde ve ailesinde alerji hikayesi olmadığı anlaşıldı. Hastanın, seftriaksona bağlı hemolitik anemi gelişimi sonucu kaybedildiği düşünüldü.

Tartışma

İlaça bağlı gelişen hemolitik anemi nedenlerinin başında üçüncü kuşak sefalosporinler gelmektedir (2). İlaça bağlı hemolitik anemiler değerlendirildiğinde mortalite oranının %40 olduğu, bunlar içerisinde seftriaksona bağlı hemolitik aneminin daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmektedir (3). Bell ve ark. (7) sefalosporin kullanımına bağlı olarak intravasküler hemolizle seyreden hemolitik anemi gelişen 10 vakadan 7'sinin öldüğünü (%70) bildirmişlerdir.

İlaçlara bağlı olarak gelişen hemolitik anemide farklı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır; birincil olarak ilaca karşı oluşan antikörlerin, eritrosit membranı üzerinde adsorbe edilmiş ve zayıf halde bağlanmış olan ilaca bağlanması, dolaşımda bulunan ilaca karşı gelişen antikörlerin antijen-antikör kompleksi oluşturması ve bu kompleksin eritrosit membranına tutunması ile ya da kompleman kaskadının aktive edilerek intravasküler hemolize yol açması veya antikörlerin çapraz bir reaksiyonla eritrosit membranına bağlanması sonucunda ekstravasküler hemoliz gelişebildiği düşünülmektedir (8).

İlaçlar bağlı hemolitik anemi gelişen tüm olgularda immün kompleks tip reaksiyonun sorumlu olduğu bildirilmektedir (9). Tüm dünyada ve ülkemizde çok sık kullanılan üçüncü kuşak sefalosporin olan seftriaksonla ilişkili hemoliz, dakikalar sonra gelişebildiği gibi günler sonra da gelişebilmektedir (9). Çocuklarda seftriakson kullanımı sonrası gelişen hemolizin, daha erken ortaya çıktığı, daha hızlı ve ciddi seyrettiği bildirilmiştir (2). Seftriaksonla ilişkili hemolitik anemi olguları sırt ağrısı, hemoglobinüri, böbrek yetmezliği, bilinç bulanıklığı, konvülzyon, kardiyak arrest, şok gibi ciddi semptom ve bulgularla gelmektedir (7). Tedavide hafif olgularda ilacın kesilmesi, ciddi olgularda ise kortikosteroidler ve destek tedavisi önerilmektedir (9). Hastamızda ani kardiyak arrest tablosu gelişmiş ve destek tedavi uygulanmasına rağmen başarılı olunamamıştır.

Hastamızda ilaca bağlı hemolitik anemi tanısı hikaye, klinik belirti ve bulgulara dayanılarak konulmuştur. Parçalanmış eritrositlerin varlığı ve hemoglobini intravasküler hemolizi düşündürmüştür. Aftöz stomatit nedeniyle seftriakson kullanan olgumuzun kendisinin ve ailesinin öyküsü sorgulandığında daha önceden bilinen glukoz fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde görüldüğü gibi bir hemoliz ya da başka bir hemoliz hikayesi yoktu. Akut hemoliz tablosu, ilacın uygulanmaya ilk başladığı dönemde değil, seftriakson tedavisinin 9. gününde görülmüştür. Seftriaksonun intramusküler verilmesinden yaklaşık 15 dakika sonra, genel durum bozulması ve konvülzyon benzeri bir tablo gelişmiştir. İlacın uygulanımı sırasında hastada herhangi ürtiker benzeri bir döküntü görülmemiştir. Seftriakson kullanımı sonrası akut hemoliz gelişen olgularda en sık ölüm nedeninin akut böbrek yetmezliği olduğu bildirilmiştir (10). Olgumuzda böbrek fonksiyonlarının hiperakut dönemde normal bulunması akut hemolizin oluşturduğu tubulopatinin üre ve kreatinin değerlerini artıracak kadar henüz yeterli sürenin geçmemiş olmasına bağlanmıştır. Bununla birlikte hastada hemoglobini varlığı ile birlikte oligüri ve potasyum değerinin yüksek saptanması böbrek fonksiyonlarının gelişen akut hemolizden etkilendiğini düşündürmektedir. Olgumuzda seftriakson kullanımı sonrası, literatürde belirtilen seftriakson ilişkili hemolitik anemilerde gözlenen belirti ve bulgulara benzer şekilde (7), konvülzyon ve sonrasında kardiyak arrest gelişmiş, hipotansiyon, asidoz, hemoglobini gibi bulgular görülmüştür.

Sonuç olarak seftriakson tedavisi kullanan olgularda ilaç kullanımını takiben ilk dozdan hemen sonra akut hemolitik anemi gelişebileceği gibi olgumuzda olduğu gibi daha sonraki dozlarda aynı tablonun gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Seftriaksona bağlı hemolitik anemi her ne kadar az görülse de hafif hemoliz görülen olguların tanı almadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çok sık kullanılan üçüncü kuşak sefalosporin olan seftriakson kullanımı sonrası, akut hemolitik anemi gelişebileceği, ciddi komplikasyonlarla ve mortaliteye seyredebileceği akılda tutulmalıdır. Hafif olgularda sadece ilacın kesilmesi ile hemolitik anemi düzelebileceği gibi özellikle ciddi vakalarda zaman kaybetmeden kortikosteroidlerin kullanımı, kardiyak, renal ve merkezi sinir sistemi gibi hayati organlara yeterli perfüzyonun ve oksijenizasyonun sağlanmasının yanı sıra, akut böbrek yetmezliğine yönelik olarak toksik

metabolitlerin uzaklaştırılması ve asidozun düzeltilmesi gerekmektedir.

Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia: A Case Report

Abstract

Drug-induced hemolytic anemia (HA) is an uncommon manifestation in childhood. Cephalosporins are the most common cause of drug-induced HA. More than 50% of all reported cases of HA are associated with third-generation cephalosporins. We herein report an eight-year-old boy who developed HA during ceftriaxone treatment. He received intravenous ceftriaxone, which was combined with ornidazole for aphthous stomatitis. On third day after being discharged from the hospital, the patient was brought to the emergency room with complaint of convulsions. cardiac arrest depending on the implementation of ceftriaxone. The patient was taken into intensive care unit after the development of cardiac arrest, and died 3 hours later.

Key words: Hemolytic anemia, ceftriaxone, drug

Kaynaklar

1. Neff TA. Autoimmune hemolytic anemias. In: Greer PJ, Foerster J, Rodgers MG, Paraskevas F, Glader B. (eds) Wintrobe's Clinical Hematology (11th ed): Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2003: 1157-1182.
2. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia-the last decade. *Immunohematol* 2004; 20:38-46.
3. Bradley CG, Richard CF. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002; 69: 258-271.
4. Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serology of antibodies to second and third generation cephalosporins associated with immun hemolytic anemia and/or positive direct antiglobulin tests. *Transfusion* 1999; 39:1239-1246.
5. Salama A, Götttsche B, Schleiffer T, Mueller-Eckhardt C. 'Immune complex' mediated intravascular hemolysis due to IgM cephalosporin-dependent antibody. *Transfusion* 1987; 27(6):460-463.
6. Seltsam A, Salama A. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. *Intensive Care Med* 2000; 26(9):1390-1394.
7. Bell MJ, Stockwell DC, Luban NL, Shirey RS, Shaak L, Ness PM, et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin SC disease. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(3):363-366.
8. Garratty G. Immune Cytopenia associated with antibiotics. *Transfus Med Rev* 1993; 7(4):255-267.
9. Citak A, Garratty G, Ucsel R, Karabocuoğlu M, Uzel N. Ceftriaxone induced hemolytic anemia in a child with no immun deficiency or hematological disease *J Pediatr Child Health* 2002; 38(2):209-210.
10. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 1989; 256(3):446-455.