

## Seftriaksonla ilişkili hemolitik anemi: Bir vaka takdimi

Hakan Döneray<sup>1</sup>, Zuhâl Keskin Yıldırım<sup>1</sup>, Mustafa Büyükavcı<sup>2</sup>, Zerrin Orbak<sup>3</sup>

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Döneray H, Yıldırım ZK, Büyükavcı M, Orbak Z. (Department of Pediatrics, Atatürk University Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey). Ceftriaxone-induced hemolytic anemia: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 154-158.

Drug-induced hemolytic anemia (HA) is a very rare state in childhood. Second- and third-generation cephalosporins are the most common cause of drug-induced HA. More than 50% of all reported cases of HA associated with third-generation cephalosporins are related to ceftriaxone. We herein report a six-year-old girl who developed HA during ceftriaxone treatment. She received intravenous ceftriaxone, which was combined with vancomycin and teicoplanin for purulent meningitis. Vancomycin treatment was withdrawn because she developed a maculopapular rash. When she appeared pale and had vomiting, tachypnea, and back pain, laboratory investigations revealed: hemoglobin 4.3 g/dl, reticulocytes 1%, lactate dehydrogenase (LDH) 1346 U/L, total bilirubin 11.8 g/dl, direct bilirubin 2.9 g/dl, haptoglobin 13.9 mg/dl, urobilinogen (+2), and direct Coombs test (positive). HA was assumed to be induced by ceftriaxone and ceftriaxone treatment was withdrawn. Therapy was completed with teicoplanin. By the second week after discharge from the hospital, her hemoglobin level was stable.

**Key words:** Key words: hemolytic anemia, ceftriaxone.

**ÖZET:** İlaça bağlı hemolitik anemi çocuklarda oldukça seyrek görülen bir durumdur. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler ilaca bağlı hemolitik aneminin en sık nedenleridir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerle ilişkili hemolitik anemi saptanan olguların %50'sinden fazlasında yer alan ilaç seftriaksondur. Biz bu yazıda seftriakson tedavisi sırasında HA gelişen altı yaşındaki bir kız hastayı sunuyoruz. Hastaya vankomisin ve teikoplanin ile kombine edilen seftriakson tedavisi verilmişti. Makülopapüler döküntünün gelişmesi üzerine vankomisin tedavisi kesilmişti. Hastada solukluk, kusma, takipne ve sırt ağrısı geliştiğinde yapılan laboratuvar incelemede hemoglobin 4.3 gr/dl, retikülosit oranı %1, LDH 1346 U/l, total bilirubin 11.8 gr/dl, direkt bilirubin 2.9 gr/dl, haptoglobin 13.9 mg/dl, urobilinojen (+2), and direkt Combs testi pozitif olarak bulunmuştu. HA'nin seftriaksonla ilişkili olduğu düşünüldü. Seftriakson tedavisi kesildi. Tedavi teikoplanin ile tamamlandı. Taburcu edildikten sonraki ikinci haftada hemoglobinin kararlı düzeyini koruduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler:** hemolitik anemi, seftriakson.

İlaça bağlı hemolitik anemi (İBHA), ilaca karşı oluşan antikorların eritrositlerle reaksiyona girmesi sonucu eritrositlerin intravasküler veya ekstravasküler yıkımı ile karakterize bir immünolojik durumdur. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin İBHA'nin en sık nedeni olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Seftriakson, üçüncü kuşak sefalosporinlerle ilişkili intravasküler hemolitik anemi saptanan olguların %50'sinden fazlasında sorumludur<sup>2</sup>. Seftriakson ilişkili hemolitik anemi (SİHA) diğer ilaçlara bağlı

gelişen hemolitik anemilere oranla daha yüksek mortalite oranına sahiptir<sup>2</sup>. Bu yazıda pürülan menenjit nedeniyle seftriakson tedavisi verilen ve izlemde hemolitik anemi gelişen bir hasta sunulmaktadır.

### Vaka Takdimi

Altı yaşında kız hasta üç gündür devam eden ateş ve kusma yakınmaları ile getirildi. Fizik muayenesinde kalp tepe atımı dakikada 102, solunum sayısı dakikada 22, aksiler ateş 38.5 °C

ve kan basıncı 110/60 mmHg olarak bulundu. Meninks irritasyon bulguları dışında sistem bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde de; hemoglobin 12.5 gr/dl, lökosit sayısı 13000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 254000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 35 mm/saat ve CRP 2.5 mg/dl idi. Serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Göz dibi incelemesi normal bulunan hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Alınan beyin-omurilik sıvısının (BOS) mikroskopik incelemesinde mm<sup>3</sup>'te 110 polimorf nüveli lökosit ve 30 lenfosit görüldü. BOS biyokimyasında protein 78 mg/dl, glukoz 50 mg/dl, Cl-123 mmol/l olarak saptandı. Eş zamanlı kan şekeri 100 mg/dl idi. Pürülan menenjit tanısı konularak 100 mg/kg/gün dozunda seftriakson ve 0.6 mg/kg/gün dozunda deksametazon tedavisi başlandı. Deksametazon tedavinin dördüncü gününde kesildi. Hastanın ateşi tedavinin dördüncü gününde normale döndü, ancak tedavinin onuncu gününde yeniden 38.9 °C'ye kadar yükseldi. Lomber ponksiyon tekrarlandı. İkinci BOS'nın mikroskopisinde mm<sup>3</sup>'te 20 polimorf nüveli lökosit ve 30 lenfosit görüldü. BOS biyokimyasında protein 64 mg/dl, glukoz 66 mg/dl, Cl-122 mmol/L idi. Eş zamanlı kan şekeri 123 mg/dl bulundu. İlk BOS kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremedi. Çekilen beyin tomografisinde meninkslerin kontrast madde tuttuğu saptandı. Seftriaksona dirençli pnömokok enfeksiyonu düşünüldü. Vankomisin 40 mg/kg/gün dozunda tedaviye eklendi. Bu tedavinin ikinci gününde antibiyotiklerin uygulanmasından hemen sonra hastanın göz kapaklarında ödem ve derisinde ürtiker benzeri döküntüler oluştu. O dönemde hemogram normaldi. Döküntülerin vankomisin ile ilişkili olduğu düşünüldü. Vankomisin tedavisi kesildi; 8 mg/kg/gün dozunda teikoplanin, seftriakson tedavisine eklendi. Bu tedavinin ikinci gününde ve seftriakson uygulamasından 15 dakika sonra titreme, kusma, hızlı soluma, solukluk ve bel ağrısını içeren akut bir tablo gelişti. Kan basıncı 70/40 mmHg, kalp tepe atımı dakikada 120 ve solunum sayısı dakikada 35 idi. Acil olarak 1 mg/kg prednizolon ve 0.1 mg/kg adrenalin damar yoluyla verildi. Bu dönemdeki laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 4.3 gr/dl, retikülosit oranı %1, LDH 1346 U/l (normali 150-500 U/l), total bilirübin 11.8 gr/dl, direkt bilirübin 2.9 gr/dl, haptogloblin 13.9 mg/dl (normal 30-175 mg/dl), ürobilinojen (+2)

ve direkt Combs testi pozitif idi. Periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler görüldü. Sorgulamada daha önce geçirilmiş akut hemoliz öyküsü yoktu. Seftriakson tedavisi kesildi. İzotonik içinde %5 dekstrozu sıvı 3000 ml/m<sup>2</sup>/gün hızında verildi. Metilprednizolon damar yoluyla 5 mg/kg/gün dozunda başlandı. Bir kez eritrosit süspanasyonu verildi. Steroid tedavisinin üçüncü gününden itibaren hemoglobin düzeyi kararlı bir gidiş gösterdi. Metilprednizolon ve teikoplanin tedavisi on güne tamamlanarak kesildi. Hastanın taburcu edildikten sonraki haftalık izlemlerinde laboratuvar incelemelerinin normal sınırlarda olduğu bulundu (Tablo I).

### Tartışma

İlaçlarla ilişkili hemolitik anemi üç temel mekanizmadan birisi ile oluşmaktadır<sup>3-5</sup>: (1) İlaç adsorbsiyon mekanizması, "penisilin tip reaksiyon" olarak adlandırılan ve en iyi bilinen mekanizmadır. İlaça karşı oluşan antikorlar, eritrosit mebranı üzerinde adsorbe edilmiş halde olan ilaçla reaksiyona girmektedir. Eritrosit mebranı üzerinde oluşan antijen-antikor kompleksi retiküloendotelial sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılmakta böylece ekstravasküler hemoliz oluşmaktadır. (2) İmmün kompleks mekanizması ilaç-antikor kompleksi eritrosit mebranına bağlanmakta ve kompleman kaskatını aktive etmektedir. Bu süreç akut intravasküler hemolizle sonuçlanmaktadır. (3) Otoantikor tip, ilaca karşı oluşan antikorların çapraz bir reaksiyonla eritrosit mebranına bağlanması sonucunda ekstravasküler hemoliz gelişmektedir. SİHA gelişen tüm olgularda immün kompleks tip reaksiyonun sorumlu olduğu bildirilmektedir<sup>6</sup>. Parçalanmış eritrositlerin varlığı, hemoglobüri ve haptogloblin düzeyinin düşüklüğü olgumuzdaki intravasküler hemolizi gösteren bulgulardır. Direkt Combs testi pozitifliği ise hemolizin immün kompleks tip reaksiyon sonucunda gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda seftriaksona karşı oluşan antikorlar in vitro olarak gösterilmiştir<sup>2,3,7</sup>. Biz antikor varlığını test edemedik. Böylece, hastamızda SİHA tanısı hemolizin laboratuvar bulguları temelinde konuldu.

Pürülan menenjit nedeniyle seftriakson, vankomisin ve teikoplanin tedavileri verilen olgumuzda daha önce geçirilmiş akut hemoliz öyküsü yoktu. Literatürde vankomisinle

Tablo I. Hastanın başvuru ve izlemlerindeki laboratuvar değerleri.

	Hemoglobin (gr/dl)	Hematokrit (%)	Retikülosit (%)	LDH (IU/l)	Direkt Coombs testi	Haptogloblin (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Direkt bilirubin (mg/dl)	Hemoglobini (gr/dl)	Ürobilinojen
Başvuru sırasında	12.5	37	1	270						
Steroid tedavisi 1. gün	4.3	13	1	1346	(+)	13.9	11.8	2.9	0.5	(+2)
Steroid tedavisi 3. gün	9	27	4	714	(+)	14.6	1.5	0.3	0.5	(-)
Steroid tedavisi 5. gün	10.2	29.6	4	464	(+)	35.8	0.7	0.2	0.2	(-)
Steroid tedavisi 8. gün	9.2	29.1	3	380	(+)	66.2	0.8	0.3	(-)	(-)
Steroid tedavisi 10. gün	11.1	33	2	331	(-)	72			(-)	(-)
Taburcu sonrası 1. hafta	12.2	36	1	328						
Taburcu sonrası 2. hafta	12.4	36	1	330						

ilişkili hemolitik anemi bildirilmemiştir. Akut hemoliz olgumuzda vankomisin tedavisinin kesilmesinden sonraki dönemde gelişmişti. Ayrıca hemoliz sonrası seftriakson tedavisi kesilirken teikoplanin tedavisine devam edildi. Buna rağmen hemoglobin düzeyinin kararlı bir seyir gösterdiği görüldü. Bu nedenlerle olgumuzdaki akut hemolizin vankomisin ve teikoplanin ile değil seftriakson ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastamızda seftriakson tedavisi onuncu ve vankomisin tedavisi ikinci gününde iken ürtiker benzeri döküntüler gelişmişti. Ateşi olan bir hastanın klinik izlemi sırasında karşılaşılan deri döküntüsü virus veya bakteri kaynaklı bir enfeksiyona ikincil olarak da gelişebilir. Bununla birlikte, hastamızdaki deri reaksiyonunun antibiyotiklerin son uygulanmasından hemen sonra ortaya çıkması bu olasılığı zayıflatmakta ve reaksiyonun ilaçlarla ilişkili olma olasılığını güçlendirmektedir. Hastamızdaki deri bulguları tedaviye vankomisin eklenmesinden sonra geliştiği için reaksiyonun seftriaksonla ilişkili olmadığı düşünülmüş ve vankomisin tedavisi sonlandırılmıştı. Bununla birlikte, SİHA gelişen bir vaka bildirisinde seftriakson tedavisinin üçüncü dozundan sonra makülopapüler döküntü oluştuğu, ardından hemolitik anemi geliştiği bildirilmektedir<sup>8</sup>. Bu bildiri hastamızdaki ürtiker benzeri döküntülerin seftriaksonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hastamızda bulgularının neden daha geç geliştiği sorusu seftriakson tedavisi altında hemolitik aneminin en geç geliştiği hasta olması ile açıklanabilir (Tablo II).

SİHA'li olgularda, akut intravasküler hemolize bağlı plazmaya geçen çok miktardaki hemoglobinin böbrek tubuluslarını tıkararak akut böbrek yetmezliğine neden olabilir<sup>9</sup>. Bu komplikasyon SİHA gelişen olguların %41'ndeki ölüm nedenidir (Tablo II). Garratty<sup>10</sup> SİHA'nin çocuklarda erişkinlere göre daha hızlı geliştiğini ve daha ciddi seyrettiğini belirtmektedir. SİHA'li olgularda mortalite oranı erişkinlerde %40, çocuklarda %63'tür<sup>8</sup>. Günümüze kadar bildirilen 13 çocuk olgunun yedisinde klinik gidiş ölümle sonuçlanmıştır<sup>5,8,11</sup>. Hastamız seftriaksonla ilişkili hemolitik anemi tespit edilen çocuklar içinde yaşayan yedinci olgudur. Literatürde bildirilen olgular bilinç kaybı, nöbet, kardiyak arrest ve şok gibi ciddi belirti ve bulgularla getirilmişlerdir. Bu olguların büyük bir bölümünde yaygın

damar içi pıhtılaşma, akut böbrek yetmezliği ve mekanik ventilasyon gereksinimi gibi ciddi komplikasyonlar gelişmiştir (Tablo II). Hastamızda son seftriakson dozundan sonra gelişen akut tablo için acil olarak prednizolon ve adrenalin uygulanmıştı. Hidrasyon tedavisine hemen başlanmıştı. İzlemede herhangi bir komplikasyon da gelişmemişti. Bu durum SİHA'de erken tanı ve hızlı tedavinin yaşam kurtarıcı olduğunu düşündürmektedir.

Çocuklarda SİHA genellikle ilacın uygulanmasından 1-10 gün sonra gelişmektedir (Tablo II). Hemoliz son seftriakson uygulamasını takiben genellikle hemen ya da ilk 45 dakika içinde görülür (Tablo II). Hastamızda hemoliz, seftriakson tedavisinin 14. gününde ve son ilaç uygulamasından 15 dakika sonra gelişti. Bununla birlikte, klinik gidiş şiddetli idi. Bu durum SİHA geç dönemde gelişse bile, ortaya çıkan reaksiyonun ciddi olabileceğini düşündürmektedir.

SİHA genel olarak ilacın intravenöz kullanımı ile ilişkilendirilmiştir<sup>6</sup>. Bununla birlikte, intramusküler uygulamayı takiben de geliştiği bildirilmiştir<sup>5,6</sup>. Hastamızda da seftriakson intravenöz yolla verilmişti.

Haptoglobulin düzeyindeki azalma ve LDH, indirekt billürübin ve retikülosit sayısındaki artış hemolitik anemiyi düşündüren laboratuvar bulgularıdır<sup>6</sup>. Retikülosit sayısı erken dönemde artmayabilir. Kemik iliği aspirasyonunda genellikle eritroid hiperplazi saptanır ancak olguların yaklaşık %10'unda eritroid hipoplazi de bulunabilir<sup>6</sup>. Hastamız hemolitik anemi düşündüren laboratuvar bulguların tamamına sahipti. Retikülosit oranı akut hemoliz sırasında %1 bulunmasına karşılık hemoliz sonrası üçüncü günde %4 idi. Bu nedenle kemik iliği aspirasyonu yapılmadı.

İlaçla ilişkili hemolitik aneminin tedavisinde ilaç kesilmelidir. Hasta hedef – organ zedelenmesinin işaretleri için yakın olarak izlenmelidir. Şiddetli olgularda destek tedavisi yanında steroid tedavisi önerilmektedir. Bununla birlikte, steroid tedavisinin ilaçla ilişkili hemolitik anemili olgularda başarı oranının sınırlı olduğu da belirtilmektedir<sup>4,6</sup>.

Sonuç olarak seftriakson tedavisi sırasında hemoliz gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Seftriaksonla ilişkili hemoliz ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyondur. Akut hemolitik aneminin klinik ve laboratuvar

**Tablo II.** Seftriaksonla ilişkili hemolitik anemili çocuk olguların literatür özeti<sup>5,8,11</sup>

Yazar ve yılı	Yaş/Cinsiyet	Primer tanı	Seftriakson tedavi günü (ilaç sonrası hemoliz başlangıç zamanı)	Klinik bulgular	Komplikasyonlar	Sonuç
Borgna-Pignati ve ark. (1995)	8/Erkek	Perinatal HIV (+)	3 (20 dk)	Sırt ağrısı, hemoglobiniüri	DIC, ABY	Ölüm
Lascari ve ark. (1995)	5/Erkek	Juvenil KML	1 (45 dk)	Bilinç kaybı, anemi, şok	Intravasküler hemoliz	Ölüm
Bernini ve ark. (1995)	2/Erkek	Orak hücreli anemi	1 (20 dk)	Bilinç kaybı, anemi, şok	Multiple organ yetmezliği	Ölüm
Scimeca ve ark. (1996)	3/Kız	Eozinofilik sendrom	1 (5 dk)	Bilinç kaybı, anemi, şok	DIC, oligüri	Ölüm
Moallem ve ark. (1998)	14/Kız	Perinatal HIV	1 (30 dk)	Sırt ağrısı, şok	DIC	Ölüm
Meyer ve ark. (1999)	16/Kız	Tekrarlayan menenjit	7 (30 dk)	Kas spazmları, anemi	ABY	Ölüm
Viner ve ark. (2000)	6/Erkek	Orak hücreli anemi	6 (30 dk)	Sırt ağrısı, anemi	?	Yaşyor
Çatak ve ark. (2002)	5/Kız	Tekrarlayan İYE	3 (30 dk)	Nöbet, anemi, kardiyak arrest	Mekanik ventilasyon	Yaşyor
Kakaiya ve ark. (2004)	10/Erkek	Orak hücreli anemi	3	Nöbet, anemi, şok	Mekanik ventilasyon	Yaşyor
Bell ve ark. (2005)	17/Kız	Hemoglobin SC	4	Anemi, hemoglobiniüri, mental durum değişikliği	ABY, hepatit	Ölüm
Kapur ve ark. (2006)	10/Erkek	Kraniostenoz	3 (hemen)	Makulopapüler raş, anemi	ABY	Yaşyor
Demirkaya ve ark. (2006)	5/Kız	Pnömoni	10 (?)	Anemi, solukluk, kırıklık	ABY	Yaşyor
Candemir ve ark. (2006)	8 ay/Erkek	Tekrarlayan İYE	10 (?)	Anemi	Yok	Yaşyor
Mevcut rapor (2008)	6/Kız	Pürülan menenjit	14 (15 dk)	Anemi, bel ağrısı, titreme, kusma	Yok	Yaşyor

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma; ABY: Akut böbrek yetmezliği; KML: Kronik myelosit lösemi; İYE:İdrar yolu enfeksiyonu.

bulguları hemen tanınmalıdır. SİHA saptanan hastalar süratle hidrate edilmeli ve akut böbrek yetmezliği yönüyle yakın izlenmelidir. Şiddetli hemoliz saptanması durumunda steroid tedavisi verilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serology of antibodies to second- and third-generation cephalosporins associated with immune hemolytic anemia and/or positive direct antiglobulin tests. *Transfusion* 1999; 39: 1239-1246.
2. Seltsam A, Salama A. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1390-1394.
3. Garratty G. Immune cytopenia associated with antibiotics. *Transfus Med Rev* 1993; 7: 255-267.
4. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316: 1295-1298.
5. Candemir M, Polat A, Kılıç İ, Balcı YI, İnan M, Halis H. Sefalosporinlerle ilişkili otoimmün hemolitik anemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 315-318.
6. Cıtak A, Garratty G, Ucsel R, Karabocuoglu M, Uzel N. Ceftriaxone-induced haemolytic anaemia in a child with no immune deficiency or haematological disease. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 209-210.
7. Salama A, Götttsche B, Schleiffer T, Mueller-Eckhardt C. 'Immune complex' mediated intravascular hemolysis due to IgM cephalosporin-dependent antibody. *Transfusion* 1987; 27: 460-463.
8. Kapur G, Valentini RP, Mattoo TK, Warriar I, Imam AA. Ceftriaxone induced hemolysis complicated by acute renal failure. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 139-142.
9. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 1989; 256: F446-455.
10. Garratty G. Review: drug-induced immune hemolytic anemia-the last decade. *Immunohematol* 2004; 20: 138-146.
11. Demirkaya E, Atay AA, Musabak U, Sengul A, Gok F. Ceftriaxone-related hemolysis and acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 733-736.