

SEFTRİAKSONA BAĞLI GELİŞEN CİDDİ TROMBOSİTOPENİ: BİR OLGU SUNUMU

CEFTRIAZONE INDUCED SEVERE THROMBOCYTOPENIA: A CASE REPORT

Selda SAYIN-KUTLU Suzan SAÇAR Semra TOPRAK-KAVAS
Derya HIRÇIN-CENGER Hüseyin TURGUT

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Anahtar Sözcükler: Seftriakson, trombositopeni, yan etki

Keywords: Ceftriaxone, thrombocytopenia, side effect

Geliş: 26 Ekim 2006

Kabul: 28 Kasım 2006

ÖZET

İlaçlar, çeşitli hastalıklar, kalıtsal bozukluklar ve toksinler trombositopeni etiyolojisinde yer almaktadır. Seftriakson ile ilişkili, ciddi trombositopeni nadir olarak görülmektedir. Bu yazıda, seftriaksona bağlı ciddi trombositopeni gelişen 22 yaşında bir kadın olgu sunulmuştur.

SUMMARY

A variety of diseases, hereditary conditions, toxins, and drugs may cause thrombocytopenia. Severe thrombocytopenia induced by ceftriaxone has been rarely reported. In this paper, a 22-year-old female case of ceftriaxone-induced thrombocytopenia is presented.

GİRİŞ

Kemik iliğinde üretiminin azalması, dalakta yıkımının artışı ve trombosit hasarı sonucu trombositopeni gelişebilmektedir (1). Trombositopeni etiyolojisinde çeşitli hastalıklar, kalıtsal bozukluklar, toksinler ve ilaçlar yer almaktadır (2). Birçok ilaç trombositopeniye neden olabilmektedir. Seftriaksona bağlı trombositopeni ise nadir olarak görülmektedir (3).

Bu yazıda, meninjit nedeniyle yüksek doz seftriakson tedavisi uygulanan ve ciddi trombositopeni gelişen bir olgu tartışılmıştır.

OLGU

Yüksek ateş, bulantı, kusma ve bilinç bulanıklığı yakınmaları nedeni ile Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran 22 yaşındaki kadın hastada; 38.9° C ateş, oryantasyon-kooperasyon güçlüğü ve ense sertliği

saptandı. Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu ön tanısı ile kliniğe yatırılan hastanın kan sayımında lökosit 12600/mm³, hemoglobin 13.9 g/dL, hematokrit %40.7, trombosit 205.000/mm³ olarak bulundu. Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın incelenmesinde; görünüm berrak, basınç normal, lökosit 40/mm³ (%90 PNL), protein 178 mg/dl, glukoz 58 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 102 mg/dL) olarak saptandı. Hastaya öykü, klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak, ampirik olarak seftriakson 4 g/gün ve asiklovir 2250 mg/gün tedavileri başlandı.

İlk BOS kültüründe üreme olmayan hastanın, üçüncü günde tekrarlanan BOS incelemesinde; lökosit 10/mm³, basınç normal, protein 137 mg/dL ve glukoz 82 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 96 mg/dL) olarak saptandı. Tedavinin dördüncü gününde hastanın kreatinin düzeyi 4 mg/dL, üre düzeyinin 66 mg/dL'ye yükseldiği saptandı. Bu durumun, bilinç bulanıklığı nedeniyle oral alımının az olması ve asiklovir tedavisine bağlı olabileceği düşünül-

dü. Hastaya hidrasyon desteği yapıldı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinin normal bulunması ve BOS'da Herpes simplex virus IgM negatif saptanması üzerine, hastanın asiklovir tedavisi beşinci günde kesildi. Hastanın iki gün içinde kreatinin düzeyi normale döndü. Klinik bulguları düzelmekte olan hastada, tedavisinin yedinci gününde yaygın peteşi-purpura, hematüri ve melena yakınmaları başladı. Yapılan kan sayımında, trombosit sayısının $5000/\text{mm}^3$ 'e düştüğü saptandı. İntravenöz immunglobulin (IVIG) 20 gr/gün ve düşük doz steroid tedavisi uygulanan hastanın trombosit sayısı $4000/\text{mm}^3$ 'e düştü. Seftriaksonun trombositopeniye neden olabileceği düşünülerek, seftriakson tedavisi 10. günde kesildi. Pulse steroid (500 mg/gün) ve IVIG tedavisi verildi. Seftriakson kesildikten üç gün sonra trombosit sayısı $129000/\text{mm}^3$ 'e yükselen hasta şifa ile taburcu edildi. Takiplerinde trombosit sayısı normal sınırlarda seyretti.

TARTIŞMA

İlaça bağlı trombositopeni, kemik iliğinin baskılanması ve periferik kandaki trombositlerin immün ve immün olmayan mekanizmalarla parçalanması sonucu meydana gelmektedir (4). Birçok ilaç immün trombositopeniye neden olabilmektedir. Bu mekanizmayla trombositopeniye neden olan ilaçların başında çinko alkaloitleri (kinin, kinidin), sulfonamidler, nonsteroid anti-inflamatuvar, antikonvülan, antiromatizmal ilaçlar ve di-üretikler yer almaktadır (5). Sefalosporinlerle yapılan tedavilerde trombositopeni sıklığı %1-3'ün altındadır. Yüksek dozda ve iki haftadan daha uzun süre sefalosporin kullanıldığında, hepatosellüler zedelenme, interstisyel nefrit, trombositopeni görülebilmektedir. Seftriakson immün mekanizma ile trombosit yıkımına neden olabilmektedir (3). Bununla birlikte, seftriakson kullanımına bağlı gelişen trombositopeniyle ilgili literatürde az sayıda yayın vardır. Baron ve ark. (6), seftriakson tedavisi alan bir hastada gelişen trombotik trombositopenik purpura olgusu bildirmişlerdir. Grossjohann ve ark. (7) ise, seftriaksona bağlı ciddi trombositopeni gelişen iki olgu ve immün hemolitik anemi gelişen ve ölümle sonlanan bir olguyu sunmuşlardır.

KAYNAKLAR

1. Kuwana M, Okazaki Y, Satoh T, Asahi A, Kajihara M, Ikeda Y. Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005; 118: 1026-33.
2. Starr JA, Ragucci KR. Thrombocytopenia associated with intravenous ciprofloxacin. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1030-4.
3. Andes DR, Craig WA. Cephalosporins. In: Gerald LM, John EB, Raphael D, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2005: 294-311.
4. Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology* 2005; 15: 149-53.
5. Van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004; 1243-52.

Trombositopeni gelişen her iki olguda seftriakson 2 g/gün kullanılmış ve olgulardan birinde tedavinin 10. gününde, diğesinde 13. günde trombositopeni geliştiği belirtilmiştir (7). Meninjit tedavisinde, sunulan olguda olduğu gibi, seftriakson yüksek doz kullanılmaktadır (8). Olguda seftriakson tedavisinin yedinci gününde trombositopeni gelişmiştir.

İlaça bağlı gelişen immün trombositopeni tanısında, klinik bulgular (ekimoz, peteşi, kanama) ve şüpheli ilaç ile trombositopeni ilişkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Kan sayımı, periferik yayma (yalancı trombositopeniyi ekarte etmek için) ve trombosit serolojik testleri tanıda yararlı olmaktadır (5). İlaça bağlı gelişen anti- trombosit antikolların serolojik testler ile saptanması tanıyı desteklemektedir. Serolojik testlerden glikoprotein (GP)-spesifik immunoassay, flov sitometri ve immunopresipitasyon gibi testler kullanılmaktadır. Ancak henüz bu testlerde standardizasyon sağlanamamıştır ve bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili kesin veriler yoktur (9). Örneğin, flov sitometri testi, ilaca bağlı trombosit IgG ve IgM antikollarının saptanmasında kolaylıkla uygulanmakta, ancak duyarlılığı ilaç konsantrasyonu ve ilacın trombositlere zayıf bağlanması gibi nedenlerden etkilenmektedir (7). Bu nedenlerle ilaca bağlı gelişen trombosit antikollar negatif bulunsa da, şüpheli ilaca devam edilmesi güvenli gözükmemektedir (10).

İlaça bağlı gelişen trombositopeninin klinik tanısı ise, şüpheli ilacın kesilmesi ile trombositopeninin düzelmesi ve takiplerde trombositopeni gelişmemesi ile konulmaktadır (10). Anti-trombosit antikollarını gösteren serolojik testler olguda yapılmadı. Bununla birlikte, olguda IVIG ve steroid tedavisine rağmen trombositopenide düzelmeme, seftriakson tedavisinin kesilmesi ile trombosit sayısının normal değerlere ulaşması ve hastanın takibinde tekrar trombositopeni gelişmemesi ile seftriaksona bağlı trombositopeni tanısı klinik olarak konuldu.

Sonuç olarak; olguda olduğu gibi, seftriaksona bağlı trombositopeni nadir de olsa görülebilmektedir. Trombositopeni etiyolojisinde seftriaksonun da yer aldığı akılda tutulmalıdır.

6. **Baron BW, Besien K, Hoffman PC, Kohn BF, Rossof AF, Baron JM.** Thrombotic thrombocytopenic purpura after cephalosporin administration: a possible relationship. *Transfusion* **2003**; 1317-21.
7. **Grossjohann B, Eichler P, Greinacher A, Santoso S, Kroll H.** Ceftriaxone causes drug-induced immune thrombocytopenia and hemolytic anemia: characterization of targets on platelets and red blood cells. *Transfusion* **2004**; 1033-40.
8. **Akova M, Kayaalp SO.** Beta laktam antibiyotikler II: Sefalosporinler ve dięerleri. Kayaalp SO, ed. *Rasyonel Tedavi Yönuinden Tıbbi Farmakoloji* de. Ankara: **2002**: 234-58.
9. **Nomura S.** Definition and mechanism of drug-induced thrombocytopenia. *Rinsho Byori* **2005**; 617-21
10. **George JN, Raskob GE, Shah SR et al.** Drug-induced thrombocytopenia, A systematic review of published case Reports. *Ann Intern Med* **1998**; 886-90.

İLETİŞİM

Dr. Selda SAYIN-KUTLU
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
DENİZLİ
e-posta: sayinkutlu@yahoo.com