

Yenidoğan Döneminde Gelişen Vankomisine Bağlı Trombositopeni Olgusu

Vancomycin Induced Thrombocytopenia in a Newborn

Nilgün Çöl ARAZ¹, Ayşe BALAT¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD

Özet

Vankomisine bağlı ciddi trombositopeni hem pediatrik, hem de erişkin popülasyonda bildirilen nadir bir komplikasyondur. Bu makalede yenidoğan döneminde gelişen vankomisine bağlı bir trombositopeni olgusu sunulmuştur. Yirmi günlük erkek olguya bronkopnömoni+sepsis tanılarıyla ampicilin-sulbaktam ve seftriakson tedavisi başlandı. Tedavinin 7.gününde klinik bulguların kötüleşmesi üzerine tedaviye vankomisin 30 mg/kg/gün eklendi. 48 saat sonra klinik bulgularda düzelme gözlemlendi, ancak vankomisin tedavisinin 4. gününde trombositopeni gelişmesi üzerine ($25000/\text{mm}^3$) vankomisin kesildi. Antitrombosit antikorları negatif olarak bulundu. Trombosit sayısı vankomisin kesildikten 4 gün sonra $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktı. Yenidoğan döneminde bildirilmiş vankomisine bağlı trombositopeni olgusu yoktur. Pediatrik popülasyonda vankomisine bağlı trombositopeni nadir gelişen, fakat fatal olabilen bir durumdur. Bu nedenle vankomisin kullanan olgular trombositopeni açısından yakın olarak takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Vankomisin, Trombositopeni, Yenidoğan

Abstract

Severe thrombocytopenia due to vancomycin is a rare complication reported in both the pediatric and adult population. In this paper, we present a case of thrombocytopenia due to vancomycin in a newborn. Ceftriaxone and ampicillin-sulbactam were administered to a 20-day-old boy with diagnosis of bronchopneumonia and sepsis. On the 7th day, vancomycin was added to the treatment because of worsening clinical picture. 48 hours later, the patient showed significant clinical improvement; however, on the 4th day of the vancomycin treatment, thrombocytopenia was developed ($25,000$ cells per mm^3). The antithrombocyte antibodies were negative. After stopping the vancomycin treatment, the thrombocyte count rose to more than $100,000$ within four days. In newborns, no thrombocytopenia case has been reported to date. In the pediatric population, thrombocytopenia is rare, but it can be a fatal condition. So newborns who have been given vancomycin should be closely followed for vancomycin-induced thrombocytopenia.

Key words: Vancomycin, Thrombocytopenia, Newborn

Gaziantep Tıp Dergisi 2007, 34-35.

GİRİŞ

Vankomisin, *Streptomyces (Norcadia) orientalis*'den elde edilen glikopeptit yapılı bir antibiyotiktir. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar gibi ciddi gram pozitif bakteriyel infeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (1). En önemli ve sık görülen istenmeyen yan etkisi kırmızı adam sendromudur; ayrıca nefrotoksisite, ototoksisite ve reversibl nötropeni görülebilir (2). Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve dengelessiz yürüyüş gibi merkezi sinir sistemi belirtileri meydana gelebilir. Göğüs ağrısı, hipotansiyon ve kas spazmı olabilir (3). Ciddi trombositopeni ise nadir görülen bir komplikasyondur ve tedavi kesildikten sonra düzeler (4). Literatürde bildirilen en küçük vaka 2 yaşındadır. Bu makalede vankomisine bağlı trombositopeni gelişen bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

✉ Yazışma Adresi:
Dr.Nilgün Çöl ARAZ Gaziantep Üniversitesi Pediatri ABD
Adres: Gaziantep Üniversitesi Şehitkamil / Gaziantep
Tel:0.342.3606060/76440
Fax: 0342 3603928
E-mail: naraz@gantep.edu.tr

Sunulduğu Kongre : 42. Türk Pediatri Kongresi, Antalya, 15-20 Mayıs 2006

OLGU SUNUMU

Yirmi günlük erkek bebek acil servise solunum sıkıntısı, emmeme, morarma şikayetleri ile başvurdu. Yapılan fizik muayenede genel durum kötü, dispneik, takipneik, siyanoze bulundu. Hastanın solunum dakika sayısı 70 olup; burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmesi vardı. Dinlemekle bilateral yaygın krepitan ralleri duyuluyordu. Kalp tepe atımı 140/ritmik, S1 ve S2 normaldi, ek ses ve üfürüm yoktu. Batın muayenesinde özellik saptanmadı. Dış genitaler haricen erkek fenotipinde idi. Nörolojik muayenede yenidoğan refleksleri zayıf olarak alınıyordu. Hastanın yapılan tetkiklerinde hemoglobin: 15.7 g/dL , hct: 45.0 , lökosit: $9.600/\text{mm}^3$, trombosit: $658.000/\text{mm}^3$ bulundu. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normaldi. CRP 0.805 mg/L bulundu. PA akciğer grafisinde bronkopnömonik infiltrasyonlar vardı. Hasta genel durumunun kötü olması, yenidoğan reflekslerinin zayıf olarak alınması, taşikardi ve taşipnesinin olması, CRP pozitifliği gibi bulgularla sepsis olarak değerlendirildi. Hasta bronkopnömoni+sepsis +kalp yetersizliği ön tanıları ile yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak ampicilin-sulbaktam 100 mg/kg/gün ve seftriakson 100 mg/kg/gün başlandı. Tedavinin 7. gününde hastanın klinik bulgularının düzelmemesi, taşikardi ve taşipnesinin devam etmesi, yenidoğan reflekslerinin aktif olarak alınmaması ve CRP değerlerinin başlangıç değerine

göre yükselmesi (6.19 mg/L) üzerine antibiyoterapiye vankomisin 30 mg/kg/gün eklendi. Vankomisin tedavisinden 48 saat sonra taşikardi ve taşipnesi gerileyen hastanın kreptan ralleri azaldı; CRP değeri 2.59 mg/L'ye düştü. Ancak vankomisin tedavisinin 4. gününde trombositopeni gelişmesi üzerine (25.000/mm³) vankomisin kesildi. Bakılan antitrombosit antikoru negatif bulundu. Hastaya trombosit transfüzyonu yapıldı. Olgunun trombosit sayısı vankomisin kesildikten 4 gün sonra 100.000/mm³'nin üzerine çıktı. Bu sırada hastanın ampisilin-sulbaktam ve seftriakson tedavisine ara verilmeden devam edildi. Genel durumu ve klinik bulguları düzelen hasta tedavinin 20. gününde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hospitalize olgularda antibiyotiklere bağlı istenmeyen etkiler siktir. Metisilin ve izoksazozolil penisilinlerin özellikle çocuklarda granülositopeni yaptığı bildirilmiştir. Karbenisilin, tikarsilin ve piperasilinin yüksek dozları trombositlerde adenosin difosfatı bağlayarak anti-agregan etki yapar ve kanama süresini uzatır. Bütün üçüncü kuşak sefalosporinler barsak mikroflorasını azaltarak göreceli K vitamini eksikliği yapabilirler ve bu nedenle protrombin zamanını uzatabilirler. İmipenem+silastatin sodyum nadir olarak trombositopeni yapabilir. Linezolid uzun süreli uygulandığında geçici trombositopeniye yol açabilir. Kloramfenikol kemik iliği depresyonu yaparak anemi, lökopeni ve trombositopeniye neden olabilir; kloramfenikolle bazen agranülositoz gelişebilir. Sulfonamidler anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni ve agranülositoz yapabilir. Vankomisine bağlı trombositopeni ise nadirdir (5).

Vankomisinin indüklediği trombositopeni için tasarlanan mekanizma haptan oluşumudur (4). Haptan oluşumunda, trombosit membranıyla kompleks oluşturarak antikor oluşumunu uyaran bir ilaç vardır. İlaç-trombosit kompleksine bağlanarak kompleman aktivasyonu yoluyla trombosit yıkımına yol açan antikorlar oluşur (4).

Literatürde vankomisine bağlı trombositopeni hem erişkin, hem de pediatrik popülasyonda nadir olarak bildirilmiştir (6,7). İlk tanımlanan, peritonit için vankomisin kullanan sürekli ayaktan periton diyalizi yapılan bir olgudur. Olguda antibiyoterapinin 6. gününde trombosit sayısı 9.000/mm³'e düşmüş; trombosit ilişkili IgG antikor düzeyi artmıştır (6). Bir başka olgu ise her iki ayağında şişme ve kızarıklık nedeniyle vankomisin kullanmış ve trombositopeni gelişmiştir. Vankomisin kesildikten sonra trombositopeni düzelmiş, ancak trombositopeninin sistemik enfeksiyona bağlı olabileceği düşüncesiyle vankomisin tekrar başlanınca ikinci kez ciddi trombositopeni atağı olmuştur. Bu nedenle vankomisin trombositopeninin en olası nedeni olarak düşünülmüştür (8).

Literatürde bildirilen en küçük vaka 2 yaşındadır (4). Postnasal pürülan akıntısı, akciğer bazallerinde bilateral ralleri, 3 cm hepatomegalisi ve mitral odakta 3-4. derece sistolik üfürümü olan hastada ekokardiografide subaortik ventriküler septal defekt saptanmış ve hastaya pnömoni + konjestif kalp yetmezliği tanılarıyla penisilin ve kloramfenikol başlanmıştır. Üç gün sonra kan kültüründe S.aureus üremesi üzerine antibiyoterapi vankomisin ile değiştirilmiştir (60 mg/kg/gün). Tedavinin 14. gününde trombosit değeri 11.000/mm³'e

düşmüştür. Vankomisine bağlı antitrombosit antikoru saptanmamasına rağmen hastaya ilacın indüklediği trombositopeni tanısı konulmuştur. Vankomisin teikoplanin ile değiştirildikten 2 gün sonra trombosit sayısı yükselmeye başlamış ve 4 gün içinde 122.000/mm³'e ulaşmıştır.

Olgumuzda da trombositopeninin sepsise bağlı olarak gelişmiş olabileceği ileri sürülebilir. Olgumuzda tedaviye vankomisin eklendikten sonra klinik düzelme gözlenmiş, ancak aynı zamanda trombositopeni gelişmiştir. Bu nedenle antitrombosit antikoru negatif olmasına rağmen trombositopeninin sepsise değil vankomisine bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.

Literatürde bildirilen olgularda da antitrombosit antikoru negatif olan olgular mevcuttur. Vankomisin kesildikten sonra diğer antibiyotiklere devam edilmesine rağmen trombositopeni düzelmiştir. Bu nedenle trombositopeninin kullanılan diğer antibiyotiklere bağlı olması olası değildir.

Literatürde vankomisine bağlı trombositopeni nadirdir. Pediatrik popülasyonda vankomisine bağlı trombositopeni bildirilmekle birlikte olgumuz yenidoğan döneminde bildirilmiş tek olgudur. Pediatrik popülasyonda vankomisine bağlı trombositopeni nadir gelişen, fakat fatal olabilen bir durumdur. Bu nedenle vankomisin kullanan olgular trombositopeni açısından yakın olarak takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1.Lundstrom TS, Sobel JD. Vancomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and rifampin. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:747-767.
- 2.Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:235-241.
- 3.Farber BF, Moellaring RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:138-141.
- 4.Bay A, Oner AF, Dogan M, Çaksen H. A child with vancomycin induced thrombocytopenia. *The Journal of Emergency Medicine* 2006;30:99-100.
- 5.Gilbert ND, Moellering CM, Eliopoulos MG, Sande AM. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2006 (36th ed). Sperryville, Antimicrobial Therapy, Inc., 2006:64-66.
- 6.Walker RW, Heaton A. Thrombocytopenia due to vancomycin. *Lancet* 1985;1:932.
- 7.Howard CE, Adams LA, Admire JL, Chu MA, Alred GL. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a challenge and rechallenge. *Ann Pharmacother* 1997;31:315-318.
- 8.Zenon GJ, Cadle RM, Hamil RJ. Vancomycin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1991;151:995-996.