



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Yenidoğanlarda seftriakson kullanımının yan etkilerinin değerlendirilmesi

Evaluation of side effects of ceftriaxone use in newborns

Mustafa Akçalı<sup>1</sup>, Hüseyin Şimşek<sup>1</sup>, Ferda Özlü<sup>2</sup>, Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş<sup>2</sup>, Mehmet Satar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Mersin, Turkey

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bilim Dalı, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2022;47(4):1641-1649*

**Abstract**

**Purpose:** Ceftriaxone is used sparingly in newborns due to its side effects. There are limited studies about its use in neonatal infections. In this study, it was aimed to evaluate the side effects that may occur after ceftriaxone therapy in newborns.

**Materials and Methods:** The clinical and laboratory data before (baseline) and after ceftriaxone treatment of newborns hospitalized in the Newborn Intensive Care Unit of Cukurova University Medical Faculty, Balcalı Hospital between 2015 - 2016 were retrospectively analyzed.

**Results:** Thirty cases were included in the study. The mean gestational age of these babies was  $37 \pm 3.1$  (30-41) weeks, and mean duration of ceftriaxone treatment was  $7.2 \pm 2.2$  (2-12) days. Urine cultures were obtained from all patients and microorganism growth was detected in 17 (56.6%) infants. *Escherichia coli* grew in 11 (36.6%) cultures while other bacteria were identified in 5 (16.7%) cases. Compared to baseline, significant decreases were found in blood urea nitrogen, total bilirubin and hematocrit values after ceftriaxone therapy. No side effects related to the use of ceftriaxone were observed.

**Conclusion:** The fact that no complications were observed after ceftriaxone in our study may be encouraging, both for the use of ceftriaxone in term or near-term newborns and for conducting extensive studies. More research is needed to investigate the side effects of ceftriaxone in newborns and to determine whether it can be an alternative to other antibiotics.

**Keywords:** Neonatal infections, ceftriaxone, side effect

**Öz**

**Amaç:** Seftriakson yan etkileri nedeniyle yenidoğanda sınırlı kullanıma sahiptir. Yenidoğan enfeksiyonlarında kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışma ile seftriakson alan yenidoğanlarda seftriakson sonrası oluşabilecek yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 2015-2016 yılları arasında yatan bebeklerin seftriakson tedavisi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 30 olgu alınmıştır. Bu bebeklerin ortalama gebelik yaşı  $37 \pm 3,1$  (30-41) hafta, seftriakson aldığı süre  $7,2 \pm 2,2$  (2-12) gün bulunmuştur. 30 olgudan alınan idrar kültürlerinde; 17 (%56,6) bebekte üreme saptanmıştır. Bunların 11'inde (%36,6) *Escherichia coli* (*E. coli*), 5'inde (%16,7) diğer bakteriler üremiştir. Olguların seftriakson öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinde kan üre azotu (BUN), total bilirubin (TB) ve hematokrit değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Seftriakson kullanımına bağlı herhangi bir yan etki izlenmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda seftriakson sonrası komplikasyon görülmemiş olması term veya yakın yenidoğanlarda seftriakson kullanımı için cesaret verici olabilir. Fakat, yenidoğanda seftriaksonun yan etkilerinin ve sıklıklarının kesinleştirilmesi ve yenidoğanda kullanılan diğer antibiyotiklere karşı alternatif olup olmayacağını belirlenmesi için daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan enfeksiyonları, seftriakson, yan etki

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Akçalı, Mersin Şehir Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Mersin, Turkey E-Mail: akcali\_mustafa@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 24.08.2022 Kabul tarihi/Accepted: 28.11.2022

## GİRİŞ

Bakteriyel enfeksiyonlar, yenidoğanlarda, özellikle prematüre bebeklerde ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve ölüm nedenidir. Enfeksiyonlar komplikasyonlarla ve hastanede kalış süresinin artmasıyla ilişkilidir<sup>1,2</sup>. Yenidoğanlarda, özellikle prematüre bebeklerde, perinatal enfeksiyonlar, serebral kortikal lezyonların başlaması ve büyümesinde çok önemlidir ve nöromotor gelişim üzerinde kalıcı olumsuz etkiler bırakabilirler<sup>3</sup>. Grup B Streptococcus (GBS) gibi gram (+) bakterilerin yanı sıra Escherichia coli (E. Coli), Pseudomonas aeruginosa ve Klebsiella spp gibi gram (-) bakteriler bu enfeksiyonların etiolojisinde önemlidir<sup>4</sup>. Antibiyotik tedavisi altında bile, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enfeksiyonlar için ölüm oranı %26'dır<sup>2,5</sup>.

Seftriakson  $\beta$ -laktam gurubu, antimikrobiyal spektrumu geniş, 3. kuşak bir sefalosporindir<sup>6</sup>. Seftriaksonun önceki kuşaklara göre Gram (-) etkinliği daha fazla olsa da, Gram (+) bakterilere karşı da etkilidir<sup>7</sup>. Seftriakson diğer çoğu sefalosporinlerin aksine, enfeksiyon durumunda sefotaksim gibi özellikle meninklere penetre olabilir<sup>8</sup>.

Seftriakson ağır pnömoni, akut bakteriyel menenjit, kemik enfeksiyonları, karın enfeksiyonları, yumuşak doku ve cilt enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, yenidoğan ve çocuklarda sepsis dahil bir çok farklı bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır<sup>9</sup>.

Seftriakson, etkinlik alanının geniş olması, yanlanma ömrünün uzun olması, dokulara iyi penetrasyonu ve yüksek güvenilirlik gibi üstünlüklerinden dolayı çocukluk çağında sıkça tercih edilir<sup>6</sup>. Özellikle erken ve geç başlangıçlı sepsis tedavisinde ilk seçenek olarak sefalosporin (en yaygın olarak seftriakson) kullanımı giderek artmıştır<sup>1</sup>. Bazı merkezlerde, akut bakteriyel enfeksiyonu olan çocukların ampirik olarak seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporin ile tedavi edildiği bildirilmiştir<sup>1</sup>.

Seftriaksonun en sık yan etkileri gastrointestinal ve kutanözdür<sup>10,11</sup>. Nadirde olsa sistemik anafilaksi görülür. Lökopeni, trombositoz ve karaciğer fonksiyon testi değişkenlikleri %5'den daha az görülebilir<sup>10</sup>. Kolelitiazis ve nadir de olsa kendini sınırlayan nefrolitiazis yapabilir<sup>11,12</sup>.

Yenidoğanlarda seftriaksonun yarı ömrü 9-15 saattir<sup>13</sup>. Esas olarak idrar yoluyla, kalan kısmı ise safra yoluyla metabolize olmadan atılır<sup>6</sup>. Preterm ve term yenidoğanlarda seftriakson kalsiyum ile

etkileşime girerek seftriakson-kalsiyum çökmesi yapabilir<sup>14</sup>. Peditride seftriaksonla ilişkili biliyer advers olaylar biliyer psödotiazise neden olur ve aşırı dozda seftriakson alan on sekiz yaşından küçük çocuklarda nadiren nefrolitiazis görülür<sup>7</sup>. Peditrik pratikte ilaca bağlı kolelitiazisin başlıca sebebi seftriaksondur<sup>15</sup>. Seftriakson kullanan hastalarda safra kesesinde geçici taş veya çamur oluşumu (psödotiazis) %46 olarak bildirilmiştir<sup>15</sup>. Seftriaksona bağlı kolelitiazis genellikle klinik bulgu vermez. Ancak bazı vakalarda ölüm dahil ciddi reaksiyonlara sebep olabilir<sup>16,17</sup>. Kolelitiazis ve safra çamuru tedavi başladıktan 2-9 gün sonra görülür ve genellikle tedavi sonlandırdıktan 8 ile 23 gün içinde düzelir<sup>18</sup>. Peditride seftriakson ile ilişkili renal advers olaylar, on sekiz yaşından küçük çocuklarda akut böbrek hasarına da neden olabilen ürolitiazis ile sonuçlanabilir<sup>7</sup>.

Seftriakson genellikle iyi tolere edilmesine rağmen en korkulan yan etkisi aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Seftriaksonun neden olduğu hipersensitivite oranı %1-3'dür. Anafilaksi çok nadirdir. Penisiline karşı gelişen anafilaksilerden daha az görülür ve genellikle kardiyak arrest ile birlikte<sup>10,19</sup>. Risk faktörleri arasında en önemlisi sefalosporin ve penisilin grubu antibiyotiklere karşı alerjik reaksiyon öyküsü olmasıdır. Penisilin alerjisi ve penisilin deri testi pozitif olanların %2'sinde sefalosporin alerjisi raporlanmış olup bunların bir kısmı fatal anafilaksilerdir<sup>20</sup>.

Seftriakson albümine bağlanmak için bilirubinle yarışır, bu da serbest bilirubin miktarının artmasıyla ve kan bilirubin düzeyinin artmasıyla sonuçlanır. Bilirubin artışı ensefalopatiye yol açabileceği için, özellikle preterm yenidoğanlarda seftriakson kullanımı, bazı otörler tarafından kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir<sup>7,17,21</sup>.

Yenidoğanlarda seftriakson ile ilgili ileriye dönük güvenli çalışma yapmak etik ve bilimsel zorluklar içerir<sup>22</sup>. Mevcut literatür, esas olarak seçici raporların sunulduğu gözlemsel çalışmalar ve pasif gözetim veri tabanları ve vaka sunumları ile sınırlıdır. Bu durum yenidoğan bebeklerde seftriakson kullanımıyla ilgili risklerin net bir şekilde anlaşılmasını zorlaştırmaktadır<sup>17</sup>.

Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda seftriaksonun güvenliği konusunda endişeler vardır ve mevcut çalışmalar özellikle yenidoğanlarda güvenilir bir şekilde kullanımı ile ilgili tatmin edici bilgiler sunmamaktadır. Bu çalışma da üçüncü düzey

yenidoğan yoğun bakım ünitesinde farklı endikasyonlarla seftriakson tedavisi alan yenidoğanların dosyaları retrospektif olarak gözden geçirilerek, klinik ve laboratuvar verileri analiz edilmiştir. Seftriaksonun yenidoğanlarda rapor edilmiş olası yan etkilerine ilaveten bu olgu serisindeki yan etkilerin gözden geçirilmesi planlanmıştır. Seftriaksonun yeni doğanlarda, endikasyon dahilinde kullanılabilecek güvenilir bir antibiyotik olabileceği hipotezize edilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi 3. düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) 2015-2016 yılları arasında yatan postnatal 30 günü geçmemiş yenidoğanların seftriakson tedavisi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 22.07.2022 tarih ve 124/2 sayılı karar ile çalışma için onay alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uyulmuştur. Hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alınmıştır.

## Örneklem

Araştırma yapılan sürede seftriakson alan 35 olgu tespit edildi. Olgulardan 2'si önceden seftriakson tedavisi aldığından, 3 olgunun tıbbi kayıtlarında eksiklik olduğu için araştırma dışı tutuldu.

Çalışmaya dahil olma kriterleri şu şekildedir;

- 1- Postnatal 30 günü geçmemiş olmak.
- 2- Seftriakson başlanmadan önce hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopati riski olmaması.
- 3- Seftriaksona karşı hipersensitivite reaksiyonu olmaması.
- 4- Son 48 saatte total parenteral nutrisyon (TPN) dahil Ca++ içeren sıvı almamış olmak.
- 5- Seftriakson başlamadan önce kolestaz olmaması.

Çalışmaya alınmama kriterleri şunlardır;

- 1- Tıbbi kayıtların eksik olması.
- 2- Hastaneye yatış öncesinde seftriakson almış olmak.
- 3- Postnatal 30 günü geçmiş olmak.
- 4- Seftriakson başlanmadan önce kolestaz olması.
- 5- Seftriakson başlanmadan önce hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopati riski olması.
- 6- Seftriaksona karşı hipersensitivite reaksiyonu öyküsünün olması.

7- Son 48 saatte TPN dahil Ca++ içeren sıvı almış olmak.

Shen X. ve arkadaşları<sup>23</sup> tarafından yayınlanan araştırmada yer alan tanımlayıcı istatistikler (etki büyüklüğü=0,890) kullanılarak, çalışmamızın %95 güven düzeyi ( $\alpha=0,05$ ) ve %90 güç ile tamamlanabilmesi için gerekli olan en düşük hasta sayısı 16 olarak bulunmuştur. Çalışmanın daha genellenebilir olması amacıyla bu sayının üzerinde hasta ile çalışılmıştır. Güç analizi eşli ortalamalar güç analizi kullanılarak PASS 11 programı (Hintze, J. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA) ile gerçekleştirilmiştir.

## Verilerin toplanması

Yenidoğan Ünitemizde enfeksiyon düşünülen hastalara çalışmanın yapıldığı süre içinde Türk Neonatoloji Derneği'nin "Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi 2014"ün önerileri uygulanmaktaydı<sup>24</sup>. Buna göre, tam kan sayımı, biyokimya, C-reaktif protein (CRP), direk akciğer grafisi, gaita tetkiki, tam idrar tahlili rutin bakılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) şüphesi olanlardan idrar sondası ile idrar kültürü alınmaktadır. YYBÜ' deki tüm işlemler, yenidoğan yoğun bakım sorumlusu öğretim görevlileri ve yoğun bakım rotasyonundaki araştırma görevlileri pediatristler tarafından yapılmaktadır. İdrar sondası ile alınan idrarda 50.000 CFU/mL üzeri mikroorganizma veya pyüri varlığında idrar sondası ile alınan idrar tetkikinde 10.000–50.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi, santrifüj edilmiş spot idrarda her sahada 5' ten fazla lökosit saptanması anlamlı kabul edilmiştir. Tüm idrar tetkikleri hastanemizin biyokimya laboratuvarında rutin laboratuvar cihazları ve protokolleri kullanılarak yapılmıştır.

Olgulara seftriakson ampirik olarak başlanmış, kültür hassasiyeti olduğu için tedaviye devam edilmiştir. Seftriakson almadan önce kolestazi olan, hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopati riski taşıyanlar, seftriaksona karşı hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olan yenidoğanlara seftriakson verilmemiştir. Seftriakson kullanımı için ilaç rehberi olarak kullanılan NEOFAX®'in<sup>25</sup> önerilerine göre, 25-50mg/kg günde tek doz, kalsiyum içeren ilaç ve sıvı almayan hastalara 50 mg/mL seftriakson serum fizyolojik ile seyreltilerek 30 dk sürede intravenöz (IV) yolla verilmiştir. Seftriaksonun olgulara uygulanması üçüncü düzey YYBÜ de ilaç uygulaması konusunda tecrübeli, neonatal resüsitasyon programı (NRP) sertifikası olan deneyimli hemşireler

tarafından yapılmıştır. Ünitelerde olgulara seftriakson başlamadan ve başladıktan rutin olarak 7 gün sonra tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total bilirubin (TB), direk bilirubin (DB), albumin, total kalsiyum (Ca<sup>++</sup>), iyonize Ca<sup>++</sup>, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) bakılmaktadır. İYE tanısı konan hastalara tedaviye başlanılan aynı günde ve tedavi başladıktan sonraki 7-14 gün içinde batın ultrasonografi (USG) planlanmış ve yapılmıştır.

Olguların son adet tarihine göre gebelik haftası, cinsiyeti, doğum kilosu, doğum şekli, başvuru postnatal yaşı (gün), 1 ve 5. dakika APGAR skoru, seftriakson alma süresi (gün), tanıları, hiperbilirubinemi öyküsü, IV kalsiyum içeren sıvıların veya ilaçların uygulanması, pozitif kültür sonuçları, diğer sistemik antibiyotiklerin kullanılması, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, TB, DB, albumin, total Ca<sup>++</sup>, iyonize Ca<sup>++</sup>, AST, ALT, batın USG sonuçları kaydedildi. Kurumsal elektronik sağlık kayıtlarının aralığına göre alt ve üst limitler belirlendi. Normalin üst sınırının üzerindeki laboratuvar

değerleri anormal olarak kabul edildi. DB seviyeleri > 1.0 mg/dL anormal olarak tanımlandı.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için Windows ile uyumlu Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 programı (Chicago, SPSS Inc.) kullanılmıştır. Veriler yüzde oran, ortanca, ortalama  $\pm$  standart sapma, en küçük değer, en büyük değer olarak gösterilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile denetlenmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygun olmaması nedeniyle seftriakson öncesi ve sonrası değerler tüm değişkenler için "Wilcoxon İşaretili Sıra Testi" kullanılarak karşılaştırılmıştır.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya 30 olgu alındı. Olguların 10'u kız, 20'si erkek bebek idi. Demografik veriler Tablo 1 de verilmiştir.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

Olgu sayısı	30
Kız/Erkek	10/20
Doğum şekli (vajinal/sezaryen)	12/18
Doğum ağırlığı (gram)	3000/2876 $\pm$ 803 (1250-4550)
Gebelik yaşı (hafta)	38/37 $\pm$ 3,1 (30-41)
APGAR 1. dk	8/7,3 $\pm$ 2,2 (2-9)
APGAR 5. dk	8,5/8,9 $\pm$ 1,6 (5-10)
Postnatal yaş (gün)	10/12,2 $\pm$ 8,2 (6-34)
Seftriakson aldığı süre (gün)	7/7,2 $\pm$ 2,2 (2-12)

Değerler ortanca/ortalama  $\pm$  SD olup parantez içinde en düşük ve en yüksek değerler verilmektedir.

Çalışmaya alınan olguların tamamında İYE vardı. İYE'ye ek olarak 1 olguda (%3,3) üreteropelvik darlık, diğer bir olguda (%3,3) ise İYE'ye ek olarak pnömoni vardı.

Toplam 30 olgudan sonda ile idrar kültürü alındı. İdrar kültürlerinde 17 (%56,6) olguda üreme oldu. E. Coli 11 (%36,6) olguda, Enterobacter fecalis 2 (%6,6) olguda, Klebsiella pneumonia 2 (%6,6) olguda, Citrobacter koseri 1 (%3,3) olguda, Staphylococcus hemolyticus 1 (%3,3) olguda üredi (Tablo 3).

Olguların seftriakson tedavisi başlamadan önce ve tedavi sonlandırıldıktan sonra elde edilen laboratuvar verilerinin değerlendirilmesinde; kreatinin, DB, albumin, total Ca<sup>++</sup>, İyonize Ca<sup>++</sup>, AST, ALT düzeyleri benzer bulundu. Olguların seftriakson

tedavisi başlamadan önceki ortalama BUN değerleri 9,5  $\pm$  7,3 (1-30) mg/dL, TB değerleri 5,8  $\pm$  4,83 (2,7-14) mg/dL iken, seftriakson tedavisi sonrası ortalama BUN değerleri 5,7  $\pm$  3,5 (1-12) mg/dL, TB değerleri 4  $\pm$  4,2 (0,3-10) mg/dL olup istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. (sırasıyla  $p = 0,03$ ,  $p = 0,025$ ).

Olguların tam kan sayımında ortalama hematokrit değerleri tedavi öncesinde % 48,4  $\pm$  1,1 (median, 24-73), tedavi sonrasında 37  $\pm$  1,2 (median, 24-67) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0,009$ ). Olguların tedavi öncesi ve sonrası lökosit ve trombosit değerlerinde anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4). Yapılan ultrason sonuçlarına göre olguların hiç birinde safra çamuru ve nefrolitiazis görülmedi.

**Tablo 2. Olguların idrar kültür sonuçları**

Etken	Hasta Sayısı (%)
Escherichia coli	11 (36,6)
Enterobacter fecalis	2 (6,6)
Klebsiella pneumonia	2 (6,6)
Citrobakter koseri	1 (3,3)
Staphylococcus hemoliticus	1 (3,3)
Üreme yok	13 (43,3)
Toplam	17 (56,6)

**Tablo 3. Olguların biyokimyasal değerleri**

	Seftriakson öncesi Median/mean $\pm$ SD (min-max)	Seftriakson sonrası Median/mean $\pm$ SD (min-max)	P değeri
BUN (mg/dL)	8/9,5 $\pm$ 7,3 (1-30)	5/5,7 $\pm$ 3,5 (1-12)	0.03
Kreatin (mg/dL)	0,48/0,58 $\pm$ 0,33 (0,1-1,5)	0,4/0,45 $\pm$ 0,23 (0,2-1,07)	0.10
TB (mg/dL)	6/5,8 $\pm$ 4,83 (2,7-14)	2,1/4 $\pm$ 4,2 (0,3-10)	0.025
DB (mg/dL)	0,37/0,53 $\pm$ 0,39 (0,19-1,85)	0,38/0,65 $\pm$ 0,61 (0,02-1,8)	0.44
Albumin (mg/dL)	3,1/3,06 $\pm$ 0,37 (2,3-3,8)	2,8/2,88 $\pm$ 0,19 (2,6-3,1)	0.78
T. Ca (mg/dL)	9,1/9,13 $\pm$ 0,74 (8,16-10,6)	10,1/9,86 $\pm$ 0,79 (8,6-10,6)	0.12
İ. Ca (mg/dL)	1,16/1,12 $\pm$ 0,16 (0,7-1,28)	1,33/1,3 $\pm$ 0,07 (1,18-1,38)	0.11
AST(mg/dL)	42/29 $\pm$ 13,7 (21-72)	30/84 $\pm$ 15,21 (9-59)	0.33
ALT mg/dL)	53/53 $\pm$ (53-53)	3,3/3,3 $\pm$ 2,8 (131-530)	0.21

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, DB: Direk bilirubin, TB: Total bilirubin, T. Ca: Total kalsiyum, İ. Ca: İyonize Ca

**Tablo 4. Olguların tam kan sayımı sonuçları**

	Seftriakson öncesi Median/mean $\pm$ SD (min-max)	Seftriakson sonrası Median/mean $\pm$ SD (min-max)	P değeri
Lökosit (/ $\mu$ l)	11845/13055 $\pm$ 5,7 (7090-3500)	1070/38060 $\pm$ 10 (4430-38700)	0.87
Hematokrit (%)	48,5/48,4 $\pm$ 1,1 (24-73)	36/39 $\pm$ 1,2 (24-67)	0.009
Trombosit (x103 / $\mu$ l)	282000/293380 $\pm$ 1,1 (93000-529000)	288000/311130 $\pm$ 1,8 (56000-730000)	0.509

Değerler ortanca/ortalama  $\pm$  SD olup parantez içinde en düşük ve en yüksek değerler verilmektedir.

## TARTIŞMA

Seftriakson alt ve üst solunum yolları, deri, eklem, kemik, yumuşak doku, genitoüriner sistem enfeksiyonlarında, yanıklarda, bakteriyel menenjit, endokarditte ve ameliyat öncesi profilaksi de kullanılabilir<sup>17</sup>. Ayrıca yenidoğan ve çocuklardaki sepsis, bakteriyel menenjit ve İYE tedavisinde de sıklıkla tercih edilen bir antibakteriyeldir<sup>1</sup>. Çalışmamızdaki olguların tamamına (%100) İYE nedeniyle seftriakson verildiği izlenmiştir. İki ayrı olguda İYE'ye ek olarak, ureteropelvik (UP) darlık ve pnömoni olduğu saptanmıştır.

Seftriakson kullanımı klinik ve laboratuvara yansıyan sorunlar yapabilir. Sindirim sisteminde ishal, kusma,

hazımsızlık, transaminazlarda geçici artış, bilirubin düzeyinin yükselmesi, sarılık safra stazı görülebilir<sup>26</sup>. Genitoüriner sistemde; BUN ve kreatinin artışı, hematüri, glikozüri görülebilir. Alerjik reaksiyonlara neden olabilir; isilik, kaşıntı, ateş veya titreme, anafilaksi, bronkospazm, serum hastalığı, hipersensitivite pnömonisi yapabilir. Ayrıca hiperbilirubinemi ve kardiyopulmoner sorunlar yapabilir<sup>27-29</sup>.

Yenidoğanda seftriakson kalsiyum presipitasyonuna bağlı olarak safra çamuru, psödolitiazis ve kardiyopulmoner olumsuz etkiler gelişebilmektedir<sup>7</sup>. Gıda ve İlaç Dairesi (The Food and Drug Administration, FDA) 2007 yılında prematüre doğan üç bebeğin otopsi incelemelerinde pulmoner ve renal

damarlarda seftriakson-kalsiyum çökeltileri tespit edilmesi nedeniyle yaşına bakılmaksızın tüm hastalara 48 saat içinde seftriakson ve TPN gibi kalsiyum içeren çözeltilerin aynı anda kullanılmaması konusunda uyarıda bulunmuştur<sup>28</sup>. Ancak FDA bu uyarıyı Nisan 2009 yılında yeniden düzenleyerek yayınlamıştır ve buna göre; seftriakson ve kalsiyum içeren solüsyonlar, infüzyon hatları infüzyonlar arasında uygun bir sıvı ile tamamen yıkandıktan sonra 28 günden büyük hastalara sırayla uygulanabileceğini şeklinde değiştirmiştir<sup>27</sup>. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, seftriakson ve IV kalsiyumun 48 saat içinde birlikte uygulamasını takiben oluşan ölüm riskinin (sadece IV kalsiyum, sadece IV seftriakson, sadece IV sıvı ve sadece IV parenteral nutrisyona kıyasla) sadece yenidoğanlarda değil, aynı zamanda daha büyük bebeklerde de yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>30</sup>. Bununla beraber, kalsiyum ve seftriakson arasındaki etkileşimin uygulama yolundaki değişikliklerle azaltılıp azaltılamayacağına ait veri yoktur<sup>16,17</sup>. Bu bağlamda IV ile intramuskuler seftriakson veya oral kalsiyum ile intravenöz seftriakson gibi kombinasyonların kullanımı net değildir<sup>16,17</sup>. Çalışmamızdaki hastalara seftriakson kalsiyum içeren ilaçlarla farklı zamanlarda, 50 mg/mL olacak şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek 30 dk sürede IV verilmiştir.

1986'dan beri geri dönüşümlü safra çamuru ve psödotiazis seftriaksona bağlı tedavilerde rapor edilmektedir. Kalsiyum bilirubin at granülleri, seftriakson kalsiyum presipitatları gibi maddeler safrada çamur oluşumuna yol açabilmektedir. Safra çamuru genellikle asemptomatik seyreder ancak bazen biliyer kolik, kolelitiazis, kolanjit ve pankreatit gibi bulgulara yol açabilmektedir<sup>29</sup>. Patrick ve ark. seftriakson alan yenidoğanların biliyer ve kardiyopulmoner sorunları değerlendirmek için dokuz tane çalışmayı içine alan çok kapsamlı bir literatür incelemesi gerçekleştirdiler. 80 bebeğin altı tanesinde seftriakson uygulamasından sonra kendi kendine çözülen safra çamuru, yedi bebekte kardiyopulmoner sorunlar, bir bebekte yüksek bilirubine bağlı antibiyotik değişikliği gereksinimi tanımlamışlardır<sup>17</sup>. Çalışmamızdaki alınan olgularda kardiyopulmoner, santral sinir sistemi, karaciğer ve safra yolları ile ilgili komplikasyonlar izlenmemiştir.

Seftriaksonun uzun yarı ömrü albumine bağlanmasıyla da ilişkilidir. Seftriakson albumine bağlanmak için bilirubinle yarışır, bu da serbest bilirubin miktarının artmasına yol açar, bilirubin düzeyi terapötik aralıkta olmasına rağmen bu artış

görülebilir. Bilirubin artışı ensefalopatiye yol açar. Kernikterus riski nedeniyle özellikle prematüre bebeklerde seftriakson kullanımından kaçınılmalıdır<sup>17</sup>. Hafif veya geçici hiperbilirubinemili yenidoğanlarda seftriakson düşünülebilir. Ancak, uygulayıcılar olası riskler nedeniyle genellikle hiperbilirubinemili olgularda seftriakson uygulamak kaçınırlıdır<sup>16,17</sup>. Bunların aksine Hile GB ve arkadaşları, 2013 ve 2018 yılları arasındaki sefotaksim yerine seftriakson verilen 14 günlükten büyük yenidoğanlarda yaptıkları retrospektif bir çalışmada, seftriakson alanların, sefotaksim alanlara kıyasla hiperbilirubinemi geliştirme olasılığının daha yüksek olmadığını rapor etmişlerdir<sup>31</sup>. Aynı şekilde başka bir çalışmada, seftriaksonun, hafif konjuge olmayan hiperbilirubinemisi olan term yenidoğanlarda bilirubin yer değiştirme etkisinin olmadığını hafif konjuge olmayan hiperbilirubinemisi olan asemptomatik bebeklerde sepsis tedavisi için günde bir kez intramusküler seftriakson ile evde tedavinin alternatif bir seçenek olabileceğini bildirilmiştir<sup>32</sup>. Çalışmamızdaki tüm olguların bilirubin seviyesinin fizyolojik sınırlarda olduğu izlenmiştir. Seftriakson sonrası 'TB' de anlamlı bir düşüklük saptanmış olup, bu anlamlı düşmenin bebeklerin postnatal yaşının artışı ile artan karaciğer matürasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür, Albumin ve DB' de bir miktar düşüş izlenmiş ancak bu düşüklük istatistiksel bir fark oluşturmamıştır. Hiçbir hastada ensefalopati tablosu kaydedilmemiştir.

Seftriaksona bağlı pansitopeni ve agranülozitoz bildirilmiştir<sup>17</sup>. Birçok çalışma, seftriaksonun otoantikör gelişimine, immün kompleks mekanizması yoluyla hemolitik anemiye neden olduğu kanıtlamış ve ayrıca %50'ye varan ölüm oranları bildirilmiştir<sup>33-35</sup>. Seftriakson alınmasından sonra direkt coombs pozitifliği, klinik ve laboratuvarında hemoliz bulgularının olması seftriaksona bağlı immün hemolitik anemi tanısı düşündürmelidir<sup>34,35</sup>. Seftriaksona bağlı hemolitik anemi vakalarının çoğu yetişkinlerde de rapor edilmiştir, bununla birlikte beş yaşından küçük çocukluk döneminde ölümcül hemolitik reaksiyonlar bildirilmemiştir. Lu J. ve ark, seftriakson sonrası ölümlü sonuçlanan beş yaşında bir olgu rapor etmişlerdir<sup>36</sup>. Ayrıca eozinofili (%6), trombositoz (%5.1), lökopeni (%2.1) ve daha az sıklıkla (<%1) nötropeni, lenfopeni, trombositopeni ve protrombin süresinin uzaması, seftriaksonun karşılaşılabilen diğer hematolojik yan etkileridir<sup>21</sup>. Çalışmamızda seftriakson kullanma sonrası hemolitik anemi olan hasta saptanmamıştır. Hematokritte anlamlı düşüş izlenirken, trombosit ve lökositlerde

değişiklik görülmemiştir. Seftriakson alırken bir hastada anemi gelişirse, sefalosporin ilişkili anemi tanısı düşünülmeli ve etiyojoloji belirlenene kadar seftriakson durdurulmalıdır<sup>21</sup>.

Geç başlangıçlı ürtiker ve anjiödem sefalosporine bağlı sık görülen yan etkilerdir<sup>37</sup>. Sefalosporin gurubu antibiyotiklere bağlı nadir görülen yan etkiler arasında ise: Stevens-Johnson sendromu, anafilaktik reaksiyon, hiper eozinofili ile seyreden sistemik reaksiyonlar, serum hastalığı benzeri reaksiyon sayılabilir<sup>37,38</sup>. Sefalosporinlere karşı anafilaksi gelişme oranı farklı çalışmalarda %0.0001-0.1 arasında değişmektedir<sup>37</sup>. Seftriaksona bağlı nadirde olsa fatal anafilaktik reaksiyon görülmektedir. Literatürde seftriakson sonrası anafilaksi gelişen bir çok olgu bildirimi yapılmış olup, bunların yaklaşık yarısını çocuk ve yenidoğan yaş grubu oluşturmaktadır. Yayınlanan olguların bir kısmı ilk doz, bir kısmı da tekrarlayan seftriakson kullanımı sonrası gelişen anafilaksilerdir<sup>39-42</sup>. Bir olguda intradermal test sonrası fatal anafilaktik reaksiyon geliştiği bildirilmiştir<sup>43</sup>. Bizim olgularımızın hiç birinde allerji ve/veya anafilaksi saptanmamıştır fakat biz yine de seftriakson ile tedaviye başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları olup olmadığını belirlemek için dikkatli bir araştırma yapılmasını öneriyoruz. Bu ürün penisiline duyarlı hastalara dikkatle verilmelidir. Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, bir hasta alerjik olduğu bilinmese veya daha önce maruziyete maruz kalmasa bile, ölümcül sonuçlanan anafilaktik reaksiyonlar bildirildiği dikkate alınmalıdır<sup>21</sup>.

Çalışmamızda seftriakson alan yenidoğanların tamamı İYE tanısı nedeniyle bu antibiyotiği aldığı ve idrar kültürlerinde literatürle uyumlu şekilde en sık E. Coli ürettiği saptanmıştır. Seftriaksonun albumine bağlanması serbest bilirubinin artmasına neden olsa da, TB deki anlamlı düşüş, bilirubin metabolizmasındaki fizyolojik sürece bağlı olabilir. Diğer laboratuvar verilerinde seftriakson sonrası BUN ve hematokrit düşüklüğü haricinde hiçbirinde anlamlı düşüklük izlenmiştir. BUN değerindeki bu düşüklüğe sıvı açığının kapatılması katkı sağlamış olabilir. Hematokritteki düşüklük ise yenidoğanlardaki eritrositlerin yaşam ömrünün kısalığı ve tahliller için kan almaya bağlı olabilir. Çalışmamızda herhangi bir komplikasyon olmaması seftriaksonun uygun solüsyonlarla seyreltilip, Ca++ içeren solüsyonlarla beraber verilmemesine bağlı olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Tek merkezli

bir çalışma olması ve vaka sayısının az olması, sonuçların tüm popülasyona genellenmesini sınırlandırmıştır. Ayrıca veriler retrospektif olarak kayıtlı bilgilerden toplandığı için, yeni değişkenler eklenilememiştir. Katılımcıları yenidoğanlar olduğu için ve yeni doğanlarla ilgili bu tür çalışmaların uygulama zorlukları nedeniyle sonuçların kıyaslanabileceği çalışma sayısı kısıtlı kalmıştır. Bizim çalışmamızın retrospektif ve vaka sayısının az olması zayıf noktaları olsa da, yenidoğanda seftriakson ile ilgili çalışmanın zorlukları ve yeterli çalışma olmaması, yenidoğanda seftriakson kullanımı ile ilgili verilerin yetersiz olması nedeniyle çalışmamızdan çıkan sonuçlar literatüre katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak, olguların seftriakson sonrası BUN, TB ve hematokrit değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Seftriakson kullanımına bağlı herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Seftriaksonun yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda kardiyopulmoner, safra yolları, böbrek ve diğer sistemlerdeki yan etkileri bilinmeli, intravenöz seftriakson ve kalsiyum içeren solüsyonların sıralı veya birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Yenidoğanda safra stazı ve hiperbilirubinemi riski nedeniyle sefotaksim, seftriaksona tercih edilse de, sefotaksim bulunamaması veya zorunlu olarak kesilmesi durumunda, seftriakson bir alternatif olabilir. Bu bağlamda seftriaksonun yenidoğanda kullanımı ile ilgili protokoller oluşturulabilir. Çalışmamızda seftriakson sonrası komplikasyon görülmemiş olması term veya terme yakın yenidoğanlarda seftriakson kullanımı için cesaret verici olabilir. Fakat, yenidoğanda seftriaksonun yan etkilerinin ve sıklıklarının kesinleştirilmesi ve yenidoğanda kullanılan diğer antibiyotiklere karşı alternatif olup olamayacağının belirlenmesi için daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: MS, HYY; Veri toplama: MA, HŞ; Veri analizi ve yorumlama: MS, FÖ, MA; Yazı taslağı: MA; İçeriğin eleştirel incelenmesi: MS, FÖ, HYY; Son onay ve sorumluluk: MA, HŞ, FÖ, HYY, MS; Teknik ve malzeme desteği: HŞ; Süpervizyon: MS, FÖ, HYY; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik Onay:** Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.07.2022 tarih ve 7124/2 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Yazarın Notu:** Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balçalı Hastanesi 3. Düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YDYBU) 2015 ve 2016 yılları arasında, seftriakson alan yenidoğanların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif incelenerek yapıldı.

**Author Contributions:** Concept/Design : MS, HYY; Data acquisition: MA, HŞ; Data analysis and interpretation: MS, FÖ, MA; Drafting manuscript: MA; Critical revision of manuscript: MS, FÖ, HYY; Final approval and accountability: MA, HŞ, FÖ, HYY, MS; Technical or material support: HŞ; Supervision: MS, FÖ, HYY; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** Ethical approval was obtained for this study from the Ethics Committee of Non-Interventional Clinical Trials of the Faculty of Medicine of Çukurova University with the decision dated 22.07.2022 and numbered 7124/2.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

**Acknowledgement:** This study was conducted at Çukurova University Faculty of Medicine Balçalı Hospital 3. Clinical and laboratory data of newborns who received ceftriaxone between 2015 and 2016 in the Decadal Neonatal Intensive Care Unit (NICU) were retrospectively analyzed.

## KAYNAKLAR

- Dorobanțu FR, Hodoșan V, Tîrb AM, Carmen D. Pattern of newborn antibiotic use in a tertiary level maternity for five years *Pharmacophore*. 2022;13:57-63.
- Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1181-7.
- Andersen M, Pedersen MV, Anelius TCK, Kyng KJ, Henriksen TB. Neurological outcome following newborn encephalopathy with and without perinatal infection: A systematic review. *Front Pediatr*. 2021;9:787804.
- Khan HA, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2015;5:509-14.
- Birrie E, Sisay E, Tibebe NS, Tefera BD, Zeleke M, Tefera Z. Neonatal sepsis and associated factors among newborns in woldia and dessie comprehensive specialized hospitals, North-East Ethiopia, 2021. *Infect Drug Resist*. 2022;15:4169-79.
- Bereda G. Clinical pharmacology of ceftriaxone in paediatrics. *J Biomed Bio Sci*. 2022;2:1-8.
- Bereda G. Ceftriaxone in pediatrics: Indication, adverse drug reaction, contraindication and drug interaction. *J Addict Ther Res*. 2022;6:7-9.
- Von Martels JZ, Van De Meeberg EK, Holman M, Ligtenberg JJ, Ter Maaten JC. Pseudolithiasis after recent use of ceftriaxone: an unexpected diagnosis in a child with abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2013;31:1294.e5-6.
- Ayele AA, Gebresillassie BM, Erku DA, Gebreyohannes EA, Demssie DG, Mersha AG et al. Prospective evaluation of Ceftriaxone use in medical and emergency wards of Gondar university referral hospital ethiopia. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6:e00383.
- Ozturk A, Kaya M, Zeyrek D, Ozturk E, Kat N, Ziyilan SZ. Ultrasonographic findings in ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. *Acta Radiol*. 2005;46:112-6.
- Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet*. 1988;2:1411-3.
- Ustyoğlu L, Bulut MD, Agengin K, Bala KA, Yavuz A, Bora A et al. Comparative evaluation of ceftriaxone- and cefotaxime-induced biliary pseudolithiasis or nephrolithiasis: A prospective study in 154 children. *Hum Exp Toxicol*. 2017;36:547-53.
- Brown JS, Sawaya G, Thom DH, Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. *Lancet*. 2000;356:535-9.
- Schmutz HR, Detampel P, Bühler T, Büttler A, Gyga B, Huwyler J. In vitro assessment of the formation of ceftriaxone-calcium precipitates in human plasma. *J Pharm Sci*. 2011;100:2300-10.
- Riccabona M, Kerbl R, Schwinger W, Spork D, Millner M, Grubbauer HM. [Ceftriaxone-induced cholelithiasis--a harmless side-effect?]. *Klin Padiatr*. 1993;205:421-3.
- Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. 2009;123:e609-13.
- Donnelly PC, Sutich RM, Easton R, Adejumo OA, Lee TA, Logan LK. Ceftriaxone-associated biliary and cardiopulmonary adverse events in neonates: A systematic review of the literature. *Paediatr Drugs*. 2017;19:21-34.
- Papadopoulou F, Efreimidis S, Karyda S, Badouraki M, Karatza E, Panteliadis C et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr*. 1999;88:1352-5.
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract*. 2006;55:106-12.
- Kim MH, Lee JM. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6:485-95.
- Khan MY, Roy M, Rawal RK, Bansal UK. A review-ceftriaxone for life. *Asian Pharma Press*. 2017;7:35-48.
- Coppini R, Simons SHP, Mugelli A, Allegaert K. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2016;108:80-7.
- Shen X, Liu W, Fang X, Jia J, Lin H, Xu M et al. Acute kidney injury caused by ceftriaxone-induced urolithiasis in children: a single-institutional experience in diagnosis, treatment and follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1909-14.
- Satar M, Ae A. Yenidoğan enfeksiyonları tedavi ve izlem rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2014;8.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:116-26.



26. Arpacık M, Yıldız ZA. Effect of ceftriaxone on intestinal transit time. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022;1-5.
27. Herzog AR, Diokno AC, Fultz NH. Urinary incontinence: medical and psychosocial aspects. *Annu Rev Gerontol Geriatr*. 1989;9:74-119.
28. Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2002;13:256-60; discussion 60.
29. Demirci F, Yuçel N, Özden S, Delikara N, Yaltı S, Demirci E. A retrospective review of perioperative complications in 360 patients who had Burch colposuspension. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39:472-5.
30. Christensen ML, Zareie P, Kadiyala B, Bursac Z, Reed MD, Mattison DR et al. Concomitant ceftriaxone and intravenous calcium therapy in infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26:702-7.
31. Hile GB, Musick KL, Dugan AJ, Bailey AM, Howington GT. Occurrence of Hyperbilirubinemia in Neonates given a short-term course of ceftriaxone versus cefotaxime for sepsis. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26:99-103.
32. Amin S. Bilirubin Displacing Effect of Ceftriaxone in term infants with Unconjugated Hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2022;S0022-3476:00991-X.
33. Seltsam A, Salama A. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. *Intensive Care Med*. 2000;26:1390-4.
34. Neuman G, Boodhan S, Wurman I. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother*. 2015;49:616.
35. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:635-42.
36. Lu J, Li Q, Li X, Li Z. Case Report A fatal case report of ceftriaxone-induced hemolytic anemia and literature review in pediatrics. *Int J Pharmacol*. 2018;14:896-900.
37. Yerushalmi J, Zvulunov A, Halevy S. Serum sickness-like reactions. *Cutis*. 2002;69:395-7.
38. Lam A, Randhawa I, Klaustermeier W. Cephalosporin induced toxic epidermal necrolysis and subsequent penicillin drug exanthem. *Allergol Int*. 2008;57:281-4.
39. Saritas A, Erbas M, Gonen I, Candar M, Ozturk O, Kandis H et al. Asystole after the first dose of ceftriaxone. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1321.e3-4.
40. Aygün F, Aygül FD, Nepesov S, Halit Ç, Camcioğlu Y. İlk doz seftriakson kullanımı sonrası anafilaktik şok gelişimi. *Çocuk Dergisi*. 2014;14:128-30.
41. Çifçi S. Fatal Anaphylactic Reaction Following The First Dose Administration of Ceftriaxone. *Selçuk Medical Journal*. 2015;32:25-6.
42. Calapai G, Imbesi S, Ventura-Spagnolo E, Cafeo V, Milone L, Navarra M et al. Fatal anaphylactic shock ceftriaxone-induced in a 4-year-old child. *pediatr emerg care*. 2016;32:32-3.
43. Riezzo I, Bello S, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy*. 2010;65:130-1.