

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Bir Hastada Sefoperazon/Sulbaktam Kullanımına Bağlı Gelişen Koagülopati : Olgu sunumu

Coagulopathy due to Cefoperazone/Sulbactam in a Patient with Chronic Renal Failure : Case Report

Ahmet Edip Korkmaz

Specialist, M.D.
Department of Internal Medicine
Erciyes University Medical Faculty
draek@mynet.com

Aydın Ünal

Specialist, M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty

Murat Hayri Sipahioğlu

Assist. Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty

Züleyha Korkmaz

Specialist, M.D.
Department of Internal Medicine
Erciyes University Medical Faculty

Bülent Tokgöz

Assoc. Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
tokgozb@erciyes.edu.tr

Oktay Oymak

Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
oktayo@erciyes.edu.tr

Cengiz Utaş

Prof., M.D.
Department of Nephrology
Erciyes University Medical Faculty
utas@erciyes.edu.tr

Submitted : December 15, 2008
Revised : January 05, 2009
Accepted : June 30, 2009

Corresponding Author:

Dr. Ahmet Edip Korkmaz
Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, University of eErciyes
38039 Kayseri – Turkey

Telephone : +90 - 352 437 49 37
E-mail : draek@mynet.com

Özet

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sürekli ayaktan periton diyalizi, böbrek yerine koyma tedavisi seçeneklerinden birisidir. Peritonit, periton diyalizi uygulayan hastalarda, hastaneyeye yatırılmaya ve artmış mortaliteye neden olması açısından ciddi bir klinik durumdur. Peritonitin tedavisinde olası etken mikroorganizmaya göre antibiyotik seçilmektedir. Geniş etki spektrumlu ve güvenilir antibiyotikler olan sefalosporinler klinikte oldukça sık kullanılmaktadır. Sefoperazon/sulbaktam kullanımı sırasında hastalarda hipoprotrombinemiye ikincil ciddi kanamalar meydana gelebilmektedir. Bu vakayı, sıklıkla atlanan bu klinik duruma dikkat çekmek için sunduk.

Anahtar Sözcükler: **Kan Pıhtılaşma Bozuklukları; Kronik Böbrek Yetmezliği; Peritonit; Sefoperazone.**

Abstract

Continuous ambulatory peritoneal dialysis is one of renal replacement treatment in patients with end-stage kidney disease. Peritonitis is a serious problem in peritoneal dialysis patients that leads to hospitalisation and increased mortality. In treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis, broad spectrum antibiotics have been used according to potential dominant microorganism. With the extended spectrum and a remarkably safe, third generation cephalosporins are used frequently in clinics. Cefoperazone/sulbactam, which is one of the third generation cephalosporins, causes bleeding because of it induces hypoprothrombinemia. We report that in a patient with peritoneal dialysis, bleeding by inducing hypoprothrombinemia developing during cefoperazone/sulbactam therapy.

Key Words: **Blood Coagulation Disorders; Cefoperazone; Kidney Failure, Chronic; Peritonitis.**

Giriş

Klinikte oldukça sık kullanılan 3ncü kuşak sefalosporinler, geniş etki spektrumuna ve iyi bir güvenlik profiline sahiptirler (1). Bu antibiyotik grubunun neden olabileceği en ciddi yan etkilerden biri kanamadır (2). Burada sefoperazon/sulbaktam tedavisi sırasında gelişen pıhtılaşma bozukluğu olgusunu sunarak, neden olabileceği önemli sonuçları ve kullanımını sırasında koagülopati oluşabileceğini vurgulamak istedik.

Olgu

Elli beş yaşında kadın, 4,5 yıldır son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) tedavisi görmekteydi. Bu süre içerisinde dört kez bakteriyel peritonit tanısı alan olgu, 3ncü kuşak sefalosporin içermeyen antibiyotik rejimleri ile tedavi edildi. Son tedavisinden 4 ay gün/ay sonra, ultrafiltrasyon yetmezliği nedeniyle, SAPD tedavisine hemodiyaliz tedavisi eklenmesi planlandı ve arteriyovenöz fistül açıldı.

Arteriyovenöz fistül açıldıktan 5 ay gün/ay sonra, olgu ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma yakınmaları ile başvurdu. Diyalizat lökosit sayısı 4300/mm³, kan lökosit sayısı 14.090/mm³ ve C-reaktif protein (CRP) 121 mg/l olarak saptandı. Peritonit tanısı alan olguya, kan ve periton sıvısı kültürleri alındıktan sonra, intraperitoneal vankomisin (1x2 g/gün; haftada bir) ve amikasin (1x500 mg/gün; beş günde bir) başlandı. Bu tedaviye rağmen karın ağrısı şikayeti geçmeyen ve periton mayi lökosit sayısı düşmeyen olgunun periton sıvısı kültüründe maya üremesi üzerine vankomisin + amikasin tedavisi kesilerek, intravenöz lipozomal amfoterisin-B (1x300 mg/gün) tedavisi başlandı ve SAPD katateri çekildi. Maya tiplendirilmesi sonucu Candida albicans olarak rapor edildi. Üreyen Candida albicans flukonazola duyarlı olduğu için amfoterisin-B tedavisi, intravenöz flukonazol (2x100 mg/gün) ile değiştirildi. Takipleri sırasında ateşi olunca, yapılan ultrasonografik görüntüleme batın içi abse ile uyumlu bulgu saptanmadı. Sağ akciğer bazalinde raller tespit edilen ve balgam çıkarmayan olguda hastane kökenli pnömoni tanısı ile geniş spektrumlu intravenöz sefoperazon/sulbaktam (2x2 g/gün) tedavisi başlandı. Kan kültüründe üreyen Klebsiella pneumoniae'nin sefoperazona duyarlı olması üzerine tedaviye devam edildi.

SAPD katateri çekildiğinden sonra sol koldaki arteriyovenöz fistülden haftada 3 kez (bikarbonatlı) hemodiyaliz tedavisine alınan olguda, sefoperazon/sulbaktam tedavisinin 11. günü, hemodiyaliz seansının

bitiminden sonra, fistülün venöz girişim yerinden sızıntı şeklinde kanaması oldu. Antikoagülasyon için heparinizasyon, düşük molekül ağırlıklı heparin ile yapıldı, sitrat kullanılmadı. Trombosit sayısı 245.000/mm³, serum kalsiyum düzeyi 8,8 mg/dl ve kanama zamanı 7,5 dk idi. Adrenalinli kompres, desmopressin infüzyonu, traneksamik asit infüzyonu uygulanmasına rağmen kanama sızıntı şeklinde devam etti. Bunun üzerine protobin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) çalışıldı. PT: 93,1 sn, aPTT: 55,4 sn, uluslararası normleştirilmiş oran (INR): 5,49 olarak saptandı. Hepatit belirteçleri negatifti. Hastanın daha önceden bilinen karaciğer hastalığı yoktu ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi (alanin aminotransferaz: 10 U/l, aspartat aminotransferaz: 15 U/l, total protein: 5,2 g/dl, albümin: 2,6 g/dl). Tıkanma sarılığı (total bilirubin: 0.61 mg/dl, direkt bilirubin: 0.12 mg/dl, alkalen fosfat: 89 U/l, gama-glutamil transferaz: 26 U/l) veya Crohn hastalığı gibi K vitamini emilimini bozacak hastalık öyküsü ve kliniği de bulunmuyordu. Ayrıca hasta koagülasyon testlerini bozacak varfarin veya standart heparin gibi ilaç kullanmıyordu.

Koagülasyon testlerini bozan nedenin sefoperazon/sulbaktam kullanımı olabileceği düşünüldü. Sefoperazon/sulbaktam tedavisi kesildi. Hastaya taze donmuş plazma infüzyonu ve intravenöz K vitamini yapıldı. Bu tedavilerle sızıntı şeklinde olan kanama durdu ve koagülasyon testleri normal aralıklara (PT: 16,6sn, aPTT: 33,5sn, INR: 1,33) döndü. Antifungal tedavisi 20 güne tamamlanarak kesilirken antibiyotik tedavisine piperasilin/tazobaktam eklendi. Kan kültürlerinde üreme olmaması, kan lökosit sayısının normale dönmesi (8.700/mm³), CRP değerinin düşmesi, akciğer dinleme bulgusunun gerilemesi ve kliniğinin düzelmesi üzerine antibiyotik tedavileri kesilerek haftada 3 kez arteriyovenöz fistülden hemodiyalize girmesi önerilerek hasta taburcu edildi.

Tartışma

SAPD, SDBY tedavisinde böbrek nakli yapılamayan hastalarda, böbrek yerine koyma tedavisi için uygun olan yaklaşımlardan biridir (3). Bu hastalarda özellikle diyalizat değişimi sırasında el hijyenine gerekli önemin verilmemesi durumunda gelişen peritonit, hastaların yatırılarak tedavi edilmesi gerekliliğine ve tedavisi zor enfeksiyonların gelişmesine neden olmaktadır (4). İyi derecede güvenlik profiline ve geniş etki spektrumuna sahip olan sefalosporin grubu ilaçlar klinikte oldukça sık kullanılmaktadırlar (1). Bu grup ilaçlardan olan sefoperazon, vitamin K metabolizmasında önemli yeri olan vitamin K-epoksit

redüktaz enzimini inhibe ederek, bu vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) yetmezliğine ve hipoprotrombinemiye yol açabilen bir yan zincir olan N-metil-tiotetrazol (NMTT) içerir. Bundan dolayı sefoperazon kullanımı sırasında yukarıdaki faktörlerin eksikliğine bağlı olarak hastalarda önemli kanamalar gelişebilmektedir (5). Özellikle sefoperazonun 4g/gün' den fazla kullanımında ve karaciğer yetmezliğinde uzamış yarılanma ömrü nedeniyle bu risk artmaktadır (2). Literatürde bu ilaçların kullanımı sırasında oluşmuş koagülasyon bozukluğu ile ilgili az sayıda vaka bildirilmiştir (5, 6, 7).

Bu yazıda, SAPD ilişkili peritonit tanısıyla yatırılan, klinikte takibi sırasında tespit edilen hastane kökenli pnömoni için sefoperazon/sulbaktam antibiyoterapisi uygulanan ve venöz girişim yerinden kanaması olan olguda, tespit edilen bozulmuş koagülasyon testleri ve klinik yansımaları tartışılmıştır. Olguya, vitamin K eksikliği oluşturarak bu vitamini bağımlı karboksilasyonu inhibe etme özelliği olan N-metil-tiotetrazol (NMTT) yan zinciri içeren ve hipoprotrombinemi yapabilen sefoperazon/sulbaktam kombinasyonu verilmekteydi (5). Bu tedaviden önce koagülasyon testleri normaldi. Hemodiyaliz sırasında antikoagülasyon amaçlı, koagülasyon kaskadında önemli bir faktör olan iyonize kalsiyumu bağlayarak kanamaya eğilim oluşturabilen sitrat değil düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmıştı (8). Özgeçmişinde kronik karaciğer hastalığı bulunmuyordu ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hepatit belirteçleri negatifti. Tıkanma sarılığı veya Crohn hastalığı gibi K vitamini emilimini bozacak hastalık öyküsü ve kliniği de bulunmuyordu. Ayrıca ilaç listesinde ve öyküsünde varfarin ve standart heparin gibi ilaç kullanımı da bulunmuyordu. Tedaviye eklenen K vitamini ve taze donmuş plazma ile koagülasyon testleri düzelme eğilimine girmişti. Bu nedenlerle koagülasyon testlerindeki bozukluk bu ilacın kullanımına bağlandı. Kanama kliniği meydana geldiğinde hasta yaklaşık toplam 46 gr sefoperazon kullanmıştı ve bu da yukarıda belirtildiği gibi, riskin artmasına yol açmıştı.

Sonuç olarak, sefoperazon kullanımında ciddi koagülasyon bozukluğu meydana gelebilir ve bu durum ciddi kanamalara yol açabilir. Klinisyenler bu ilacı kullanırken kanama meydana geldiğinde PT ve aPTT gibi koagülasyon testlerini kontrol etmeli ve şayet bu testlerde bozulma saptarlarsa ilacı kesip, K vitamini ve taze donmuş plazma ile tedaviyi düşünmelidirler.

Kaynaklar

1.Neu HC. Third generation cephalosporins: safety profiles after 10 years of clinical use. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:396-403.

2.Fekety FR. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1990;88:38S-44S.

3.Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004679.

4.Gokal R. Techniques, indications and complications of peritoneal dialysis. In: Massry SG, Glassock RJ, editors. *Textbook of Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia: 2001. p.1532-1542.

5.Wong RS, Cheng G, Chan NP, Wong WS, NG MH. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency. *Am J Hematol* 2006; 81:76.

6.Alagozlu H, Cindoruk M, Unal S. Severe INR elevation in a patient with choledocholithiasis receiving cefoperazone. *Clin Drug Investig* 2006; 26:481-484.

7.Shenkenberg TD, Mackowiak PA, Smith JW. Coagulopathy and hemorrhage associated with cefoperazone therapy in a patient with renal failure. *South Med J* 1985; 78:488-489.

8.Mann KG, Whelihan MF, Butenas S, Orfeo T. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2007;5:2055-2061.