

Bir Periton Diyalizi Hastasında Sefoperazon-sulbaktam Kullanımına Bağlı Gelişen Koagülopati

Cephoperazone-sulbactam Induced Coagulopathy in a Peritoneal Dialysis Patient

ÖZ

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle 5 yıldır sürekli ayaktan periton diyalizi yapan elli dört yaşında kadın hasta *Candida albicans*'ın neden olduğu peritonit sebebiyle yatırıldı. Hastanın yapılan ultrasonografisinde; batında cilt altı dokuda loküle mayi saptandı. Kültürde *E. coli* üremesi olması üzerine sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlandı. Tedavisinin 9. gününde burun kanaması olan hastanın protrombin zamanı 61.1 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 159.2 sn, INR 5.55 olarak saptandı. Hastanın bilinen karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı veya K vitamini emilimini bozacak hastalığı yoktu. Hepatit belirteçleri negatif ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Koagülasyon testlerini bozacak varfarin, klasik heparin kullanmıyordu. Koagülasyon bozukluğu sefoperazon-sulbaktam tedavisine bağlandı ve tedavi kesildi. Tedavilerle kanaması durdu ve koagülasyon testleri normal aralıklara döndü. Ateşi devam eden hastaya, ampirik olarak meropenem ve vankomisin başlandı. Aspirasyon pnömonisi sonucu solunum yetmezliği gelişen hasta mekanik ventilatöre bağlandı. Yoğun bakım ünitesindeki takipleri sırasında aspirasyon pnömonisi nedeniyle hasta kaybedildi. Sefoperazon-sulbaktam, vitamin K metabolizmasını etkileyerek koagülopatiyeye neden olması sebebiyle klinisyenler bu ilacı kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Koagülopati, Periton diyalizi, Sefoperazon-sulbaktam

ABSTRACT

A 54-year-old female who had been receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy for 5 years because of end-stage renal disease, was admitted to hospital because of peritonitis due to *Candida albicans*. Ultrasonography showed locular fluid in abdominal subcutaneous tissue. *E. coli* was isolated from the peritoneal fluid culture and cephoperazone-sulbactam therapy was started. Nose bleeding manifested on the 9th day after initial treatment. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and INR were found to be 61.1 sec, 159.2 sec, and 5.55, respectively. She had no liver disease, obstructive jaundice, or other disease disrupting the intestinal absorption of vitamin K. Hepatitis markers were negative and liver function tests were normal. Warfarin and conventional heparin were also not used. The coagulation disorder was attributed to treatment with cephoperazone-sulbactam and the treatment was discontinued. The bleeding stopped with intravenous vitamin K and fresh frozen plasma and the coagulation tests returned to normal range. Empirical meropenem and vancomycin were started due to ongoing fever. She was connected to a mechanical ventilator because of respiratory failure due to aspiration pneumonia. She later died due to aspiration pneumonia. Cephoperazone-sulbactam may lead to coagulopathy by affecting the metabolism of vitamin K. Clinicians should therefore be careful if they use this drug.

KEY WORDS: Cephoperazone-sulbactam, Coagulopathy, Peritoneal dialysis

Havva CİLAN¹

Aydın ÜNAL¹

Murat Hayri SİPAHİOĞLU¹

Ramazan COŞKUN²

Bülent TOKGÖZ¹

Oktay OYMAK¹

Cengiz UTAS¹

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi : 14.09.2009

Kabul Tarihi : 07.10.2009

Yazışma Adresi:

Havva CİLAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi,

Kayseri, Türkiye

GSM : 0533 630 52 31

E-posta : havvacilan@hotmail.com

GİRİŞ

Geniş etki spektrumuna ve diğer birçok antibiyotik grubu ile karşılaştırıldığında iyi derecede, iyi güvenlik profiline sahip 3. kuşak sefalosporinlerin en ciddi ve nadir yan etkilerinden biri koagülasyon bozukluğu nedeniyle olan kanamadır (1). Bizim bu olguyu sunmaktaki amacımız 3. kuşak sefalosporin olan sefoperazon-sulbaktam tedavisi alan ve özellikle beslenme yetersizliği olan hastalarda koagülasyon bozukluğunun meydana gelebileceğini dikkat çekmektir.

OLGU

Elli dört yaşında kadın hasta 5 yıldır son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) yapmaktaydı. Hasta daha önce iki kez bakteriyel peritonit atağı geçirmiş olup, tedavilerinde üçüncü kuşak sefalosporin kullanılmamıştı. Hasta karın ağrısı ve diyalizat sıvısında bulanıklaşma nedeniyle başvurdu. Vücut sıcaklığı 36,5°C, kan basıncı 160/90 mmHg, nabız sayısı 82/dk idi. Fizik muayenesinde batında yaygın hassasiyet ve defans saptandı, rebound yoktu. Kan beyaz küre (BK) sayısı 8.840 /mm³, diyalizat mayi BK sayısı 2940 /mm³ idi. Yapılan batın ultrasonografide apse veya loküle mayi saptanmadı. Peritonit tanısıyla tedavi verilmek üzere yatırıldı. Hastanın diyalizat mayi ve kan kültür örnekleri gönderildi. Ampirik olarak intraperitoneal Vankomisin 2 gr haftada bir başlandı. Önce periton mayi lökosit sayısında azalma oldu fakat daha sonra lökosit sayısı arttı, hastanın karın ağrısında bir azalma olmadı. Hastanın periton mayi kültüründe maya üremesi bildirildi. Kan kültüründe üreme olmadı. Bunun üzerine vankomisin tedavisi kesilerek, intravenöz flukanazol 2x100 mg/gün tedavisi başlandı ve SAPD kateteri çekildi. Kateter materyali kültüre gönderildi. Hastaya sağ juguler venden geçici hemodiyaliz kateteri takılarak düzenli hemodiyalize alındı. Hastanın intravenöz flukanazol tedavisinin 6. gününde hastanın hala ateşinin devam etmesi ve genel durumda kısmi bozulma olması üzerine tedavi intravenöz varikanazole değiştirildi (2x6 mg/kg/gün yükleme dozunun ardından, 2x4 mg/kg/gün idame dozu). Geçici hemodiyaliz çekilerek kateter ucu kültüre gönderildi. Periton mayi maya tiplendirmesi *Candida Albicans* olarak rapor edildi. Üreyen *Candida Albicans* flukanazole duyarlı olduğu için tedavi tekrar intravenöz flukanazol 2x100 mg/gün olarak değiştirildi. Antifungal tedavinin 12. gününde hastanın ateşi devam ediyordu. Çekilen hemodiyaliz kateter ucunda üreme olmadı yine ateşli dönemlerde periferik venlerden gönderilen kan kültürlerinde üreme olmadı. Bunun üzerine hastaya batın içi apse açısından ultrasonografi yapıldı. Batında insizyon hattı çevresinde, cilt altı dokuda loküle mayi saptandı ve bu mayiden aspirasyon yapıldı. Bu mayinin gram yaymasında bol polimorf nüveli lökosit ve bol gram negatif basil görüldü ve siprofloksasin 2x100 mg/gün intravenöz başlandı. Mevcut tedavi aspirasyon kültüründe siprofloksasine dirençli *E. coli* üremesi olması üzerine antibiyotik duyarlılığına göre intravenöz sefoperazon-sulbaktam 2x2 gr/gün olarak değiştirildi. Sefoperazon-

sulbaktam tedavisinin 9. gününde burun kanaması olan hastanın yapılan tetkiklerinde trombosit sayısı 144 10³ /µL, protrombin zamanı (PT) 61,1 sn (normal aralık 10,1-14,9), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 159,2 sn (normal aralık 20-36), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 5,55 (normal aralık 0,8-1,2) olarak saptandı. Hastanın bilinen karaciğer hastalığı yoktu ve karaciğer fonksiyon testleri (alanin aminotransferaz: 32 IU/L, aspartat aminotransferaz: 2 IU/L, total protein: 5,5 g/dL, albümin: 2,6 g/dL) normaldi. Hepatit belirteçleri negatif olarak saptandı. Tıkanma sarılığı (total bilirubin: 0,51 mg/dL, direkt bilirubin: 0,2 mg/dL, alkalen fosfataz: 90 IU/L, gama glutamil transferaz: 27 IU/L) veya Crohn hastalığı gibi K vitamini emilimini bozacak hastalık öyküsü ve kliniği yoktu. Koagülasyon testlerini bozacak warfarin ve/veya klasik heparin kullanmıyordu. Rutin hemodiyaliz seansında antikoagülasyon için düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanıyordu. Sonraki seanslarda antikoagülasyon uygulanmadan hemodiyalize alındı. Koagülasyon bozukluğu sefoperazon-sulbaktam tedavisine bağlandı ve tedavi kesildi. Hastaya intravenöz K vitamini, taze donmuş plazma verildi. Bu arada hastada şuur değişikliği meydana geldi. Çekilen beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi. Genel durumu kötü ve ateşi devam etmekte olan hastaya, kan kültürlerinde üreme olmaması üzerine antifungal tedavi devam ederken, meropenem 1x500 mg/gün ve 72 saatte bir vankomisin 1x500 mg intravenöz ampirik olarak başlandı ve yoğun bakım ünitesine devir edildi. Buradaki takiplerinde koagülasyon testleri normal aralıklara döndü (PT: 13 sn, aPTT: 33 sn, INR: 1,14). Trombosit sayısı 140-160 10³/µL değerlerinde seyretti. Hastanın takiplerinde aspirasyon pnömonisi gelişti. Gönderilen kültürlerde üreme olmadı. Sonrasında solunum yetmezliği gelişti ve mekanik ventilatöre bağlandı. Yoğun bakımdaki takipleri sırasında aspirasyon pnömonisi nedeniyle hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

İyi derecede güvenlik profiline ve geniş etki spektrumuna sahip olan sefalosporin grubu ilaçlar klinikte oldukça sık kullanılmaktadır (2). Bu grup ilaçlardan olan sefoperazon, primer olarak hepatik metabolizma ve bilier atılım ile elimine edilen 3. kuşak semisentetik sefalosporindir. Bu nedenle yarılanma ömrü SDBY'li hastalarda veya diyaliz hastalarında önemli değişiklik göstermez (3). Sefoperazon bileşiminde bulunan yan dal zinciri N-metil-tiotetrazol (NMTT) nedeniyle, vitamin K metabolizmasında önemli yeri olan vitamin K-epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek; K vitaminiye bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) yetmezliğine ve hipoprotrombinemiye neden olur (4). Bununla birlikte antibiyotiğe bağlı hipoprotrombinemi normal insanlarda ya da beslenmesi yeterli hastalarda nadiren meydana gelir (5). Literatürde bu ilacın kullanımı sırasında oluşmuş koagülasyon bozukluğu ile ilgili az sayıda çalışma bildirilmiştir (6-10). Bu ilacın kullanımı sırasında böbrek yetmezlikli hastalarda koagülasyon bozukluğu yaptığına dair birkaç çalışma bulunmaktadır (11,12).

Bizim hastamızda batında, cilt altı absede *E. coli* üremesi olması nedeniyle sefoperazon-sulbaktam tedavisi başladık. Hastada tedavinin 9. gününde burun kanaması nedeniyle bakılan koagülasyon testlerinde uzama saptandı. Hastanın bilinen karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı veya K vitamini emilimini bozacak hastalığı yoktu. Hepatit belirteçleri negatif ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Koagülasyon testlerini bozacak warfarin ve/veya klasik heparin kullanmıyordu. Hemodiyaliz sırasında antikoagülasyon amaçlı, koagülasyon kaskatında önemli bir faktör olan iyonize kalsiyumu bağlayarak kanamaya eğilim oluşturabilen sitrat değil düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmıştı (13). Taze donmuş plazma ve K vitamini ile koagülasyon testleri düzelme eğilimine girmişti. Bu nedenle koagülasyon testlerindeki bozukluk bu ilacın kullanımına bağlandı.

Sefoperazonun 4 gr/gün'ün üzerinde kullanımında artmış yarılanma ömrü nedeniyle kanama riski artmaktadır (1). Bizim hastamızda günlük bu dozdan alıyordu ve beslenmesi yeterli değildi (hemoglobün: 7,3 gr/dL, albümin: 2,6 gr/dL). Bu nedenlerin varlığı bizim hastamızda antibiyotiğe bağlı hipoprotrombinemi için bir risk faktörü idi.

Sonuç olarak, sefoperazon-sulbaktam vitamin K metabolizmasını etkileyerek özellikle beslenmesi bozuk hastalarda koagülopatiye neden olabilir. Bu nedenle klinisyenler SDBY'li ve/veya beslenmesi bozuk hastalarda bu ilacı kullanırken dikkatli olmalıdırlar. İlacın kullanımı sırasında PT ve aPTT gibi koagülasyon testleri kontrol edilmelidir. Bu testlerde uzama veya hastada kanama saptanırsa ilaç kesilmeli, K vitamini ve taze donmuş plazma infüzyonu tedavisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fekety FR: Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1990; 88: 38S-(4A): 44S
2. Neu HC: Third generation cephalosporins: safety profiles after 10 years of clinical use. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 396-403
3. Spyker DA, Richmond JD, Scheld WM, Bolton WK: Pharmacokinetics of multiple-dose cefoperazone in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1985; 5: 355-360
4. Matsubara T, Touchi A, Harauchi T, Takano K, Yoshizaki T: Depression of liver microsomal vitamin K epoxide reductase activity associated with antibiotic-induced coagulopathy. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 2693-2701
5. Schentag JJ, Welage LS, Williams JS, Wilton JH, Adelman MH, Rigan D, Grasele TH: Kinetics and action of N-methylthiotetrazole in volunteers and patients. Population-based clinical comparisons of antibiotics with and without this moiety. *Am J Surg* 1988; 155: 40-44
6. 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(1): 76
7. Bodey GP, Elting LS, Narro J, Koller C, O'Brien S, Estey E, Benjamin R: An open trial of cefoperazone plus sulbactam for the treatment of fever in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 141-152
8. Mueller RJ, Green D, Phair JP: Hypoprothrombinemia associated with cefoperazone therapy. *South Med J* 1987; 80: 1360-1362
9. Ozen IO, Moralioglu S, Karabulut R, Bagbanci B, Turkyilmaz Z, Demirogullari B, Sonmez K, Basaklar AC, Kale N: Cefoperazone induced gastro-intestinal haemorrhage. A case report. *Acta Chir Belg* 2008; 108: 777-778
10. Alagozlu H, Cindoruk M, Unal S: Severe INR elevation in a patient with choledocholithiasis receiving cefoperazone. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 481-484
11. Burgess E: Intraperitoneal cefoperazone treatment resulting in coagulation abnormality. *Perit Dial Int* 1990; 10: 180-181
12. Sattler FR, Colao DJ, Caputo GM, Schoolwerth AC: Cefoperazone for empiric therapy in patients with impaired renal function. *Am J Med* 1986; 81: 229-236
13. Mann KG, Whelihan MF, Butenas S, Orfeo T: Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2055-2561