

Kanama: Üç Olgu Sunumu

Gastrointestinal Hemorrhage due to Cefoperazone-sulbactam in Chronic Kidney Disease: Three Cases Report

<sup>1</sup>Şafak Şahin, <sup>1</sup>Türker Taşlyurt, <sup>1</sup>Ahmet Demirtaş, <sup>1</sup>İbrahim Taştan, <sup>1</sup>Yeliz Bilir

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı

**Yazışma Adresi:**

**Yrd. Doç. Dr. Şafak Şahin**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı

Tel: 05073404452

E-

mail:drsafaksahin@gmail.com

**Özet**

Geniş spektrumlu klinikte sık kullanılan 3. kuşak sefalosporin grubunun nadir de olsa ciddi yan etkilerinden biri de kanamadır. Bu olgu sunumunda bilinen kronik böbrek hastalığı öyküsü olan, kliniğimizde farklı zamanlarda enfeksiyon nedeniyle sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlanmasından ortalama bir hafta sonra aktif gastrointestinal sistem kanaması gelişen üç vakayı sunduk. Kronik böbrek hastalığı gibi hipokoagülopatik hastalıklarda, sefoperazonun K vitamini bağımlı karboksilasyonu bozarak hipoprotrombinemiye bağlı kanamaya bir yatkınlık olduğu ve uzun süreli kullanımlarda profilaktik K vitamini desteği yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar sözcükler:** sefoperazon, kanama, kronik böbrek hastalığı

**Abstract**

Although third generation cephalosporins have wide-spectrum effect, its rare but severe side effect is bleeding. We present three cases that had hemorrhage. All patients suffered from chronic kidney disease and combination of cefoperazone-sulbactam drugs had been administrated to all patients due to inflammation. Active gastrointestinal bleeding developed in those patients after taking this combination therapy. In the setting of coagulopathy such as chronic kidney disease, cefoperazone may deteriorate carboxylation of vitamin K, leading to the tendency to bleeding due to hypoprothrombinemia. We suggest that in setting of long-term using of cefoperazone, patients should take a prophylactic supplement of K vitamin.

**Key words:** cefoperazone, hemorrhage, chronic kidney disease

## Giriş

Sefoperazon-sulbaktam, ülkemizde yıllardır kullanılmakta olan psödomonlar da dahil Gram negatif ve Gram pozitif etkinliğe sahip geniş spektrumlu bir antibiyotik kombinasyonudur. Sefoperazonun plazma yarılanma ömrü 1.5-2 saattir ve %15-25 oranında böbrek yoluyla, %70 oranında safra yoluyla atılmaktadır. (1). Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekmemektedir (2). Sefoperazon K vitamini bağımlı karboksilasyonunu inhibe ederek hipoprotrombinemiye neden olur ve bunun sonucu olarak kanama komplikasyonu görülebilir (3). Bu olgu sunumunda, bilinen kronik böbrek hastalığı (KBH) öyküsü olan, kliniğimizde ayrı zamanlarda enfeksiyon nedeniyle sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlanmasından ortalama bir hafta sonra aktif gastrointestinal sistem (GİS) kanaması gelişen üç olgu paylaşılmıştır.

### Olgu 1

83 yaşında KBH ve diabetes mellitus nedeniyle takipli erkek hasta hastanemize nefes darlığı, ağızda kuruma şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Hasta kan şekeri regülasyonu amaçlı hastaneye yatırıldı. Klinik takiplerinde öksürük ve balgam şikayeti olan hastada çekilen akciğer grafisinde sağ alt zonda non homojen dansite artışı tespit edilmesi üzerine pnömoni tanısı konularak enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle sefoperazon-sulbaktam 2x2 gr IV tedavisi başlandı. O tarihteki tetkiklerinde hastanın C-reaktif protein (CRP):121mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH):57 mm/sa, alanin aminotransferaz (ALT):27 IU/L (10-40 IU/L), aspartat aminotransferaz (AST):43 IU/L (10-38 IU/L), kreatinin:2.7 mg/dL (0.7-1.2 mg/dL), INR:1.5, platelet

sayı:188x10<sup>3</sup>/µL ve viral hepatit markerleri negatifti. Antibiyotik tedavisinin 7. günü hastanın epistaksisi olması üzerine yapılan tetkiklerinde CRP:55 mg/L, ALT:5 IU/L, AST:44 IU/L, platelet sayısı:80x10<sup>3</sup>/µL, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT):70 sn, protrombin zamanı (PT):140 sn ve INR>20 olarak tespit edildi. Yapılan sistemik muayenesi sırasında rektal tuşede melenaya rastlandı. Sefoperazon-sulbaktam tedavisi stoplandı ve hastaya IV K-vitamini ve taze donmuş plazma (TDP) tedavisi başlandı. Hastanın INR değeri 1.2'ye geriledi ve takiplerinde yükselme olmadı.

### Olgu 2

85 yaşında KBH nedeniyle takipli erkek hasta öksürük, balgam, yüksek ateş, uykuya meyil şikayetiyle acil servise başvurdu. Çekilen akciğer grafisinde bilateral non homojen dansite artışı olan ve oskültasyonda ralleri olan hasta pnömoni, KBH ve genel durum bozukluğu nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın yatışındaki tetkiklerinde CRP:167 mg/L, ESH:57 mm/sa, ALT:12 IU/L, AST:25 IU/L, alkalen fosfataz (ALP):88 IU/L (35-270 IU/L), gama glutamil transferaz (GGT):41 IU/L (5-61 IU/L), kreatinin:6.0 mg/dL, platelet sayısı:133x10<sup>3</sup>/µL, INR:1.0 ve viral hepatit markerleri negatifti. Hastaya sefoperazon-sulbaktam ve ciprofloksasin tedavisi başlandı. Tedavinin 9. günü melena tarifleyen hastanın yapılan tetkiklerinde CRP:93 mg/Lt, ESH:56 mm/sa, ALT:4 IU/L, AST:12 IU/L, ALP:63 IU/L, GGT:40 IU/L, platelet sayısı:83x10<sup>3</sup>/µL, aPTT:200 sn, PT:140 sn ve INR>20 olarak tespit edildi. Hastada sefoperazona bağlı INR yüksekliği düşünülerek antibiyoterapisi değiştirildi ve GİS kanama protokol tedavisi başlandı. PT:20.4 sn, aPTT:36 sn ve INR:1.8 olan hastanın kanaması durdu. Koagülasyon

parametreleri gerileyen hasta takiplerinde çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

### **Olgu 3**

75 yaş erkek hasta KBH nedeni ile takip edilen hasta yaklaşık 15 gündür olan nefes darlığı, öksürük ve balgam nedeni ile acil servise başvurdu. Çekilen akciğer grafisinde bilateral bazallerde minimal homojenite artışı saptandı. Ateşleri olmayan dinlemekle bazallerde solunum sesi alınamayan, orta zonlarda ralleri olan hasta pnömoni ve KBH olması nedeni ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın yatışındaki tetkiklerinde CRP:33 mg/L, ESH:33 mm/sa, ALT:23 IU/L, AST:21 IU/L, ALP:62 IU/L, GGT:31 IU/L, kreatinin:3.8 mg/dL, platelet sayısı:182x10<sup>3</sup>/µL, INR:1.3 ve viral hepatit markerleri negatifti. Hastaya sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlandı. Tedavinin 5. gün epistaksis ve GİS kanaması olan hastanın yapılan tetkiklerinde CRP:33 mg/L, ESH:33 mm/sa, ALT:5 IU/L, AST:19 IU/L, ALP:59 IU/L, GGT:27 IU/L, platelet sayısı:124x10<sup>3</sup>/µL, aPTT:39.3 sn, PT:17.1 sn ve INR:15.3 olarak tespit edildi. Hastada sefoperazona bağlı INR yüksekliği düşünülerek antibiyoterapisi değiştirildi. Hastaya IV K-vitamini ve TDP tedavisi başlandı. Tedavi sonrası PT: 16.1 sn ve INR:1.2' ye geriledi. Ancak hasta ilerleyen takiplerinde sepsis nedeniyle kaybedildi.

### **Tartışma**

Sefoperazon-sulbaktam yaygın olarak kullanılmakta olan anti-psödomonal etkili geniş spektrumlu bir antibiyotik kombinasyonudur. Sefoperazon %70 oranında safra yoluyla atıldığı için renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekmez (2). Sefoperazon'da N-metil-tiyo-tetrazol (NMTT) yan zinciri bulunmaktadır, NMTT içeren sefalosporinler hepatik glutatyon

redüktaz durumunda değişikliğe yol açarak, doz bağımlı oksitlenmiş glutatyonda artışa neden olur ve K vitamininin epoksit oksitlenmesini bozar. Böylece, K vitamini bağımlı karboksilasyonunu inhibe ederek, protrombin düzeyinde azalmaya neden olurlar. Neticede protrombin zamanı uzar, INR düzeyi yükselir (4).

Bu yazıda, KBH tanısı olan çeşitli nedenlerden dolayı kliniğimizde takipleri esnasında hastane kökenli pnömoni için sefoperazon- sulbaktam antibiyoterapisi uygulanan, takiplerinde koagülasyon testleri bozulan ve GİS kanaması gelişen üç olgu tartışılmıştır. Olgularımızda hastane kökenli pnömoni nedeniyle K vitaminine bağlı karboksilazı inhibe edip hipoprotrombinemi yapabilen sefoperazon-sulbaktam kombinasyonu verilmiş. Tedaviden önce koagülasyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Viral hepatit markerleri negatifti, tıkanma ikteri veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi K vitamini emilimini bozacak klinik tablo ve öykü yoktu. Ayrıca koagülasyonu etkileyecek bir ilaç kullanımı yoktu. Hastalarda gelişen INR yüksekliği sefoperazon kesildikten sonra verilen K vitamini ve TDP ile normal seviyelere indi, sonrasında da yeniden yükselme olmadı. Bu nedenle koagülasyon testlerindeki bozulma sefoperazon kullanımına bağlandı.

Literatürde, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sefoperazon kullanımına bağlı hipoprotrombinemi nedeniyle gelişen kanama bozukluklarını bildiren olgu sunumları mevcuttur (5-7). Ayrıca böbrek fonksiyonları normal olup, başka bir nedenle hipoprotrombinemiye yatkınlığı olan hastalarda da sefoperazon kullanımını inceleyen çalışmalar mevcuttur. Paulo ve arkadaşlarının

yaptıkları bir çalışmada 41 malignite hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş, bu hastalarda başlanan sefoperazon-sulbaktam tedavisinden sonra INR yüksekliği geliştiği bildirilmiş ve bu durumun mevcut hipoproteinemi ve protein-enerji malnütrisyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir (8). Başka bir çalışmada, Mueller ve arkadaşları 71 sefoperazon-sulbaktam tedavisi almış olan hastayı taramışlar ve bu hastaların 14'nde INR yüksekliği tespit edilmiş. INR yüksekliği olan hastaların 5'nde GİS kanama geliştiği, 2'sinin bu nedenle kaybedildiği ve geri kalan hastalarda sefoperazon kesildikten ve K-vitami tedavisi başladıktan sonra INR düzeylerinin hızla düzeldiği bildirilmiştir (9).

Alagözlü ve arkadaşlarının yaptıkları olgu sunumunda kolelitiazisi olan transaminazları ve kolestaz enzimleri yüksek bir hastada, sefoperazon-sulbaktam tedavisi başladıktan sonra gelişen INR yüksekliğini bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda kolestazi olan olgularda sefoperazon klirensinin önemli ölçüde azaldığını ve yarılanma ömrünün uzadığını buna bağlı yan etkilerin görülme sıklığının arttığını vurgulamışlardır (10). Sefoperazonun büyük bir bölümü safra yoluyla atıldığı için bu beklenen bir sonuçtur. Ancak bizim ve daha önce sunulan KBH hastalarında, böbrek sefoperazon atılımına daha az katkı sağladığı için hipoprotrombinemiye başka etkenlerde katkı sağlaması olasıdır.

KBH hastaları antibiyotik ilişkili hipoprotrombinemi gelişimine özellikle yatkındırlar. Bu muhtemelen, hipoproteinemi, protein kalori malnütrisyonu, düşük K vitamini depoları, alım ve emilim eksikliği, barsak florasının

yetersizliği ve koagülopatik olaylara olan yatkınlıklarıyla açıklanabilir (11).

Sonuç olarak, KBH tanımlı olan hastalarda sefoperazon kullanımına bağlı koagülasyon testlerinde bozulma ve buna bağlı kanamalar oluşabilmektedir. KBH gibi hipokoagülopatik hastalıklarda, sefoperazonun K vitamini bağımlı karboksilasyonu bozarak INR değerini yükseltmesi durumuna bir yatkınlık olduğu ve uzun süreli kullanımlarda proflaktik K vitamini desteği yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Bu ilaç kullanılırken koagülasyon testleri yakın kontrol edilip, bozukluk tespit edilmesi durumunda ilaç kesilip K vitamini ve gerekliliği durumunda TDP ile tedavi edilmelidir.

## **Kaynaklar**

1. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Cefoperazone: A review of its in vitro antimicrobial activity, pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1981;22(6):423-460.
2. Spyker DA, Richmond JD, Scheld WM, Bolton WK. Pharmacokinetics of multiple-dose cefoperazone in hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 1985;5(5):355-360.
3. Wong RS, Cheng G, Chan NP, Wong WS, Ng MH. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency. *American journal of hematology*. 2006;81(1):76.
4. Freedy HR, Jr., Cetnarowski AB, Lumish RM, Schafer FJ. Cefoperazone-induced coagulopathy.

- Drug intelligence & clinical pharmacy. 1986;20(4):281-283.
5. Korkmaz AE ÜA, Sipahioğlu MH, Korkmaz Z, Tokgöz B, Oymak O, Utaş C. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Bir Hastada Sefoperazon/Sulbaktam Kullanımına Bağlı Gelişen Koagülopati : Olgu sunumu. Erciyes Tıp Dergisi. 2010;32(1):45-48.
  6. Cilan HÜ, Sipahioğlu MH, Coşkun R, Tokgöz B, Oymak O, Utaş C. Bir Periton Diyalizi Hastasında Sefoperazon-sulbaktam Kullanımına Bağlı Gelişen Koagülopati. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2009;19(1):59-61.
  7. Shenkenberg TD, Mackowiak PA, Smith JW. Coagulopathy and hemorrhage associated with cefoperazone therapy in a patient with renal failure. Southern medical journal. 1985;78(4):488-489.
  8. Jones PG, Strother SV, Rolston KV, Fainstein V, Bodey GP. Hypoprothrombinemia in patients with cancer receiving cefoperazone and mezlocillin. Archives of internal medicine. 1986;146(7):1397-1399.
  9. Mueller RJ, Green D, Phair JP. Hypoprothrombinemia associated with cefoperazone therapy. Southern medical journal. 1987;80(11):1360-1362.
  10. Alagozlu H CM, Ünal S, et al. . Severe INR elevation in a patient with choledocholithiasis receiving cefoperazone. Clinical drug investigation. 2006;26(8):481-484.
  11. Clark J, Hochman R, Rolla AR, Thomas S, Miller DG, Kaldany A, et al. Coagulopathy associated with the use of cephalosporin or moxalactam antibiotics in acute and chronic renal failure. Clinical and experimental dialysis and apheresis. 1983;7(3):177-190.