



# Sefoperazon-Sulbaktam Kullanımına Bağlı Geç Dönemde Gelişen Retroperitoneal Hemoraji: Olgu Sunumu

## Late Onset Retroperitoneal Hemorrhage Associated with Cephoperazone-Sulbactam: Case Report

Nihal Özkayar, Eyüp Koç, Serhan Pişkinpaşa, Ezgi Coşkun Yenigün, Didem Turgut, Fatih Dede

### Özet / Abstract

Sefoperazon çeşitli düzeylerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarında genel olarak güvenle kullanılabilen etkili bir antibiyotiktir. Bu grup antibiyotiklerin en ciddi yan etkileri kanamaya neden olabilmeleridir. Yetmiş üç yaşında erkek hastaya böbrek yetmezliği nedeni ile renal biyopsi yapıldı. Hasta üriner sistem enfeksiyonu nedeni ile sefoperazon-sulbaktam kullanmaktaydı. Biyopsi öncesinde hastanın trombosit sayısı ve INR düzeyleri normal aralıkta idi. Biyopsiden 7 gün hastanın hemoglobin düzeylerinde düşme olması nedeniyle bakılan abdominal ultrasonografide retroperitoneal hematoma saptandı. Hastanın INR düzeyinin 5.8 olduğu görüldü. Sefoperazon kullanımı dışında koagülasyon bozukluğuna neden olabilecek bir neden saptanmadı. Bu vaka raporu ile, sefoperazon kullanımında koagülasyon bozukluğu gelişebileceği ve buna bağlı olarak ciddi kanamalar görülebileceği akıld tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, kanama, sefoperazon

Generally, cephoperazone is an effective class of antibiotic that can be used safely at any level of renal function deterioration. The most serious side effect with these antibiotics is bleeding disorders. Our patient was a 73 year-old man with acute kidney injury and renal biopsy was performed for the etiology. Because of urinary tract infection he was using cephaloperazone/sulbactam. Before the biopsy procedure, coagulation parameters-platelet count and prothrombin time / international normalized ratio (INR)- were all checked as normal. Seven days after the biopsy, the hemoglobin level of the patient started to decline. Abdominal ultrasonography was performed and retroperitoneal bleeding was detected. INR was 5.8 when coagulation parameters were checked, We did not find any reason for a coagulation parameter change other than cephaloperazone usage. With this case report, coagulation problems and serious bleeding disorders must be kept in mind with cephaloperazone usage.

**Key Words:** Chronic kidney disease, hemorrhage, cephaloperazone

### Giriş

Sefoperazon, geniş spektrumlu antipsödomonal etkili 3. kuşak sefalosporindir. Böbrek yetmezlikli hastalarda doz ayarı yapılarak kullanıldığında genel olarak güvenli ve etkilidir. 3. kuşak sefalosporinlerin en ciddi yan etkilerinden biri protrombin zamanını uzatarak koagülasyon bozukluğuna ve dolayısıyla nedeniyle kanamaya yol açabilmesidir (1). Bu vaka raporunda, üriner enfeksiyon nedeniyle sefoperazon-sulbaktam uygulanan ve sonrasında koagülasyon bozukluğu ve hemoraji gelişen kronik böbrek hastalıklı (KBH) bir olgu, seyrek görüldüğü için sunulmaktadır.

### Olgu Sunumu

Beş yıldır evre 3 KBH'sı olan 73 yaşında erkek hasta 1 haftadan beri devam eden sol yan ağrısı ve ateş yüksekliği şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Primer böbrek hastalığı bilinmemekteydi. Başka bir hastalık veya herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; kan basıncı: 130/90 mmHg, nabız: 78/dk, vücut ısısı: 38,8°C idi. Solda kosta vertebral açı hassasiyeti ve alt ekstremitede 2 + pretibial ödem dışında fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri; hemoglobin (Hb): 10,1 gr/dL, BK:21200 mm<sup>3</sup>, PLT: 238x10<sup>3</sup>/µl, üre:150 mg/dL, kreatinin: 7,2 mg/dL, protrombin zamanı (PT) 13 sn (normal aralık 10,1-14,9), INR 1,1 (normal aralık 0,8-1,2), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 29 sn (normal aralık 20-36) olarak bulundu. Renal ultrasonografide sağ böbrek boyutu normal, ekjenitesinde ise grade 1-2 artış, sol böbrekte ise belirgin pyonefroz olduğu rapor edildi. Bakılan idrar kültüründe Pseudomonas aeruginosa üremesi olması nedeni ile hastaya sefoperazon/sulbaktam 2x1 gr/gün IV başlandı. Pyonefroz nedeni ile sol böbreğe nefrostomi kateteri yerleştirildi. Antibiyotik tedavisine rağmen hastanın böbrek fonksiyon testlerinde düzelme olmadı. KBH üzerine gelişen akut böbrek hasarı etyolojisine yönelik olarak sefoperazon/sulbaktam başlangıcından beş gün sonra sağ böbrekten renal biyopsi yapıldı. Bu dönemde INR düzeyi 1,26 idi. Takiplerinde Hb değerlerinde düşme olmadı. Yaklaşık bir hafta sonra hastada makroskobik hematüri gelişti. Hemogram takiplerinde düzeylerinde Hb düzeylerinde düşme olduğu gözlemlendi. Bakılan hemostaz panelinde INR: 5,8, aPTT: 66 sn, PTZ: 71 sn, PLT:349x10<sup>3</sup>/µl olarak saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri; ALT: 32 IU/L, AST: 2 IU/L, total protein: 5,5g/dL, albümin: 2,6 g/dL, total bilirubin: 0,51 mg/dL, alkalen fosfat: 90 IU/L, GGT: 27 IU/L olup normal aralıkta belirlendi. Yapılan renal ultrasonografide sağ böbrek komşuluğunda hematomla uyumlu görünüm olması nedeni ile hastaya abdominal

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

#### Yazışma Adresi

#### Address for Correspondence:

Nihal Özkayar, Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara,  
Türkiye

Tel.: +90 312 508 45 60

E-posta: nihalozk@gmail.com

Geliş Tarihi/Received:

18.06.2013

Kabul Tarihi/Accepted:

14.11.2013

© Copyright 2014 by Available online at  
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2014 Makale metnine  
www.istanbulmedjergisi.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

tomografi çekildi. Abdominal tomografide de sol böbrek parankimini baskılayan 9x3,5x5 cm boyutlarında subkapsüler yerleşimli hematoma ve sağ böbrek lojunda subhepatik bölgeden pelvise uzanan transvers çapı 10 cm, ön-arka çapı 11,5 cm'ye ulaşan retroperitoneal hematoma saptandı.

Hastanın klinik takibinde gelişmiş olduğu görülen koagülasyon bozukluğunun 12 gündür almakta olduğu sefoperazon/sulbaktam tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü. Ateş, lökositozu olmaması ve CRP değerinin düşmesi nedeni ile hastanın sefoperazon/sulbaktam tedavisi kesildi. Hastaya 3 gün süreyle günde 4 ünite taze donmuş plazma ve intravenöz K vitamini verildi. Daha sonra yapılan kontrolde INR:1,1 olarak ölçüldü. Hb değerleri stabil olan hastaya yapılan abdominal ultrasonografide retroperitoneal hematoma organize olduğu, büyüme eğiliminde olmadığı rapor edildi. Hastanın retroperitoneal hematoma için hemogram ve ultrasonografi kontrolleri ile takibine devam edildi. Hastadan isminin gizli kalması koşulu ile vaka takdiminde yazılı olarak sunulmak üzere onam formu alındı.

## Tartışma

Sefalosporinler geniş spektrumlu, genellikle iyi tolere edilebilen bir ilaç grubudur. Komplike ve komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında etkin ve güvenilirlerdir. Sefoperazon da dahil N-metil-tiotetrazol (NMTT) yan zincirine sahip bir çok antibiyotik hipoprotrombinemi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (2). Sefoperazon NMTT yan zinciri nedeni ile nedeniyle, vitamin K metabolizmasında önemli yeri olan vitamin K-epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek; K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) yetmezliğine ve hipoprotrombinemiye neden olur (3). İnsidansı %4 ila %68 arasında değişmektedir ve özellikle sefoperazonun 4g/gün'den fazla kullanımında, kanserli debil hastalarda, intarabdominal infeksiyonlarda ve böbrek yetmezliğinde risk artmaktadır (1,4).

Literatürde bu ilacın kullanımı sırasında oluşmuş koagülasyon bozukluğu ile ilgili az sayıda rapor bildirilmiştir (5-7). Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda da bu ilacın kullanımına bağlı protrombin ve kanama zamanlarında uzamayı içeren koagülasyon bozukluğu ve kanama gelişebileceğini gösteren birkaç yayın mevcuttur (8-10).

Bizim hastamıza komplike üst üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlandı. Hastada tedavinin 11. gününde hematüri nedeniyle bakılan hemostaz testlerinde bozulma saptandı. Hastanın bilinen karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı veya K vitamini emilimini bozacak hastalığı yoktu. Antikoagulan bir tedavi almıyordu. Hemodiyaliz sırasında antikoagülasyon amaçlı düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmıştı. Koagülasyon testlerinde yeni gelişen bozukluğu açılacak başka bir neden bulunmamıştı. Bu nedenle koagülasyon bozukluğu hastanın almakta olduğu sefoperazon-sulbaktam tedavisine bağlandı.

## Sonuç

Sefoperazon kullanımında ciddi koagülasyon bozukluğu ve buna bağlı kanama meydana gelebilir. İlacı kullanırken özellikle risk faktörü bulunan hastalarda PT ve INR testleri ile takip yapılmalı, testlerde bozulma mevcutsa ilacı kesip, K vitamini ve taze donmuş plazma ile normal hemostaz sağlanmalıdır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - F.D.; Tasarım - N.Ö.; Denetleme - E.K., D.T.; Malzemeler - N.Ö.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - N.Ö.; Analiz ve/veya yorum - N.Ö.; Literatür taraması - E.C.Y., S.P., E.K.; Yazıyı yazan - N.Ö.; Eleştirel inceleme - F.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamışlardır.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

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

**Author Contributions:** Concept - F.D.; Design - N.Ö.; Supervision - E.K., D.T.; Materials - N.Ö.; Data Collection and/or Processing - N.Ö.; Analysis and/or Interpretation - N.Ö.; Literature Review - E.C.Y., S.P., E.K.; Writing - N.Ö.; Critical Review - F.D.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Fekety FR. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1990; 88: 38-44. [\[CrossRef\]](#)
2. Lipsky JJ. N-methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic-associated hypoprotrombinaemia. *Lancet* 1983; 2: 192-3. [\[CrossRef\]](#)
3. 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: 2693-701. [\[CrossRef\]](#)
4. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1986; 105: 924-31. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
6. 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: 141-52. [\[CrossRef\]](#)
7. Mueller RJ, Green D, Phair JP. Hypoprotrombinemia associated with cefoperazone therapy. *South Med J* 1987; 80: 1360-62. [\[CrossRef\]](#)
8. Royer JM, Freysz M, Sgro C, Dupont G, Honnart D. Prolonged bleeding time in 2 patients with acute renal insufficiency during treatment with cefoperazone (2<sup>nd</sup> generation cephalosporin) Therapie 1988; 43: 485-88.
9. Andrassy K, Koderisch J, Fritz S, Bechtold H, Sonntag H. Alteration of hemostasis associated with cefoperazone treatment. *Infection* 1986; 14: 27-31. [\[CrossRef\]](#)
10. Burgess E. Intraperitoneal cefoperazone treatment resulting in coagulation abnormality. *Perit Dial Int* 1990; 10: 180-1.