

Araştırma

Yoğun Bakımda Sefoperazon/Sulbaktam Kullanımının Koagülasyon Sistemi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Mine ALTINKAYA ÇAVUŞ*[Ⓞ], Seha AKDUMAN**[Ⓞ], Sema TURAN*[Ⓞ]

ÖZ

Amaç: Yoğun bakımda infeksiyon çok sık karşımıza çıkan bir sorundur. Sefoperazon/sulbaktam, yoğun bakımda solunum yolu infeksiyonlarında sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdendir. Çalışmamızda, 3. basamak dâhili yoğun bakımda, sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlanan hastalarımızın koagülasyon parametrelerinde oluşan değişiklikleri retrospektif olarak değerlendirdik ve bu gelişen komplikasyonun mortalite üzerine etkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 3. basamak yoğun bakımda tedavi gören, sefoperazon/sulbaktam tedavisi alan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve pnömoni tanılı, 18 yaşından büyük, 39 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların tanıları, demografik verileri ve takip parametreleri retrospektif olarak incelenip mortalite ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamız 29 erkek, 10 kadın olmak üzere toplam 39 hastadan oluşmaktadır. Altmış altı yaş ve altı 12, 66-76 yaş arası 13, 76 yaş ve üzeri 14 hasta vardı. APACHEII ölçümleri yaşamsal duruma göre karşılaştırılarak incelenmiştir. Elden edilen sonuçlar Tablo 2'de yer almaktadır. Tablo 2'ye göre, APACHEII ölçüm yaşamsal duruma göre anlamlı bir şekilde farklılaşmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, exitus olan hastaların APACHEII ölçümleri exitus olmayan hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksektir.

Sonuç: Hastalarımızın mortalitesi yüksek APACHE II değerleri ile uyumlu olarak bulundu. Sefoperazon/sulbaktam kullanan hastalarımızda gözlenen koagülasyon bozuklukları mortaliteyi arttırmaktadır. Belirlenen bu komplikasyon kullanılan dozdan bağımsızdır.

Anahtar kelimeler: sefoperazon / sulbaktam, koagulopati, pnömoni

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Cefoperazone / Sulbactam Usage in Intensive Care Unit on the Coagulation System

Objective: Infection is a very frequently encountered problem in intensive care units. Cefoperazone / sulbactam are frequently preferred antibiotics in respiratory tract infections in intensive care unit. In our study, we retrospectively evaluated the changes in coagulation parameters of our patients who were treated with cefoperazone and sulbactam in the 3rd stage ICU of internal diseases, and examined the effects of this developing complication on mortality.

Material and Methods: A total of 39 patients with the diagnose chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or pneumonia, aged over 18 years who received cefoperazone/sulbactam treatment in the third stage intensive care unit were included in our study. Patients' diagnoses, demographic data and follow-up parameters were evaluated retrospectively and their relationship with mortality was assessed.

Results: Our study consisted of 39 patients (29 male, 10 female) aged ≤ 66 years ($n=12$), 66-76 ($n=13$), and ≥ 76 years ($n=14$). APACHEII measurements were compared by comparison with the vital parameters of the patients. The results obtained are given in Table 2. According to Table 2, the APACHE II measurement differs significantly according to the vital parameters ($p<0,05$). Accordingly, APACHE II measurements of exited patients were significantly higher than those of survived patients.

Conclusion: The mortality of our patients was found to be consistent with high APACHE II values. Coagulopathies observed in our patients using cefoperazone / sulbactam increased mortality rates. This specified complication is independent of the dose used.

Keywords: cefoperazone / sulbactam, coagulopathy, pneumonia

*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Bölümü

**Medikalpark Hastanesi

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mine Altinkaya Çavuş, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kızılay Sok. Sıhhiye / Ankara

e-mail: minealtinkaya@yahoo.com

ORCIDLER: M. A. Ç. 0000-0003-2584-0463, S. A. 0000-0002-9606-6834, S. T. 0000-0003-2443-0390

Alındığı tarih: 29.09.2017

Kabul tarihi: 06.02.2018

GİRİŞ

İnfeksiyon, yoğun bakımda karşımıza çıkan en büyük sorunlardan biridir. Pnömoni, yoğun bakımda yatan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir^[1,2]. Etkin tedavi için, dirençli mikrobiyal ajanlara yönelik uygun antibiyotik en kısa sürede başlanmalıdır. Mortaliteyi arttıran ve birçok ilaca dirençli bakteri infeksiyonu olasılığı için risk faktörleri bulunan pnömonili hastaların ampirik tedavisinde sefoperazon/sulbaktam kombinasyonu önerilen antibiyotikler arasında yer almaktadır^[3]. Tedavide kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri ve onlara karşı gelişen direnç en büyük sorunlardır. Birçok sistemin infeksiyonunda kullanılan sefoperazon/sulbaktam, yoğun bakımda solunum yolu infeksiyonlarında da sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdendir. Sefoperazon/sulbaktamın koagülasyon sistemi üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Sefoperazon/sulbaktam, β -laktam antibiyotik grubu sefalosporinlerin 3. kuşak bir üyesi olan sefoperazon ile sefoperazona direnç gelişmesini önleyen β -laktamaz inhibitörü sulbaktamın kombinasyonudur ve geniş spektrumlu anti-mikrobiyal etkinliğe sahiptir. Sefoperazon/sulbaktam, anti-psödomonal etkinliğin yanında *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (metisilin dirençli suş hariç) ve *Staphylococcus epidermidis* gibi Gram-pozitif aerop bakteriler, Gram-negatif aerop olan *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* ailesinden *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*; nonfermentatif basil *Acinetobacter*, anaeroplara üzerine etkilidir^[4-6]. Sefalosporinler geniş spektrumlu, çoğu zaman yan etkiler açısından iyi tolere edilebilen ilaç gruplarından biridir. Birçok antibiyotik gibi Sefoperazon da, N-metil-tiotetrazol (NMTT) yan zincirine sahip hipoprotrombinemi gelişimi ile ilişkilidir^[7]. Sefoperazon NMTT yan zinciri nedeni ile vitamin K metabolizmasında çok önemli bir yeri olan vitamin K-epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek K vitamini bağımlı olan pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) yetmezliğine ve hipoprotrombinemiye neden olur^[8]. İnsidansı %4 ila %68 arasında değişmektedir. Sefoperazonun 4 g/günden fazla kullanımında, intrabdominal infeksiyonlarda, kanserli hastalarda ve böbrek yetmezliğinde risk oldukça artmaktadır^[9,10]. Bu çalışmada, amacımız nazokomiyal pnömoni nedeniyle yoğun bakımda takip ettiğimiz ve ampirik sefoperazon-sulbaktam tedavisi başlanan hastalarımı-

zın koagülasyon parametrelerinde oluşan değişiklikleri retrospektif olarak değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 3. basamak dâhili yoğun bakımda 2014-2015 tarihleri arasında tedavi gören, sefoperazon/sulbaktam tedavisi alan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılı, 40 yaşından büyük, 39 pnömoni hastası dâhil edildi. Diabetes mellitus, koagülasyonu etkileyen ilaç kullanımını gerektiren hastalığı olanlar (kalp kapak hastalığı, derin ven trombozu, serebrovasküler olay vb.) çalışma dışı bırakıldı. Hastaların incelenen laboratuvar ve anamnez verilerinde herhangi bir koagülopatiye rastlanmadı. Hastaların tanıları, demografik verileri ve takip parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait APACHE II, INR, aptt, CRP değerleri kayıt edildi. Aptt değerleri; 0 antibiyotiğin başlandığı gün olarak kaydedildi. Sonraki 1, 2, 3, 4'te kadedilen ölçümler 4 gün arayla tetkik edildi. Hastaların sefoperazon/sulbaktam kullanım dozları da kayıt altına alındı. Dozun koagülasyona ve mortaliteye etkileri değerlendirildi. Hastaların bir kısmı 2x1 g, diğer kısmı 2x2 g dozda sefoperazon/sulbaktam kullanıyordu.

İSTATİSTİK

Analizler gerçekleştirilmeden önce, ölçümlerin gruplara göre dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, ölçümlerin gruplara göre normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır. Bu doğrultuda CRP, aptt, INR ve APACHE II ölçümlerini gruplara göre karşılaştırmak için parametrik olmayan testlerin (Mann-Whitney U testi) kullanılmasına karar verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız 29 erkek, 10 kadın olmak üzere toplam 39 hastadan oluşmaktadır. Altmış altı yaş ve altı 12, 66-76 yaş arası 13, 76 yaş ve üzeri 14 hasta vardı. Tablo 1'de hastalar arasında cinsiyet açısından farklılık gözlenmektedir. İstatistiksel olarak erkek hastalar daha fazladır. APACHE II ölçümleri mortaliteye göre karşılaştırılarak incelendi. APACHE II ölçüm mortaliteye göre anlamlı bir şekilde farklılaşmaktadır (Tablo 2) ($p<0.05$). Buna göre, exitus olan ve olmayan has-

Tablo 1. Demografik özellikler.

Cinsiyet	Erkek	Kadın	p
N	29	10	0,03

Tablo 2. APACHEII ölçümlerinin mortaliteye göre karşılaştırılması.

Ölçüm	Mortalite	n	Ortalama	p
APACHEII	Yaşayan	33	17,65±0,65	,002
	Exitus	6	32,92±6,88	

Tablo 3. INR ölçümlerinin mortaliteye göre karşılaştırılması.

Ölçüm	Mortalite	n	Ortalama	p
INR 0	Yaşayan	33	3.16±7.8	0.76
	Exitus	6	1.36±0.4	
INR 1	Yaşayan	33	1.56±0.8	0.41
	Exitus	6	1.41±0.27	
INR 2	Yaşayan	33	1.84±1.16	0.27
	Exitus	6	1.49±0.24	
INR 3	Yaşayan	33	2,07±1,45	0.63
	Exitus	6	1,79±0,5	
INR 4	Yaşayan	33	2,39±2,14	0.97
	Exitus	6	2,39±1,64	

INR: international normalized ratio

Tablo 4. CRP ölçümlerinin mortaliteye göre karşılaştırılması.

Ölçüm	Mortalite	n	Ortalama	p
CRP 0	Yaşayan	33	2,85±3,1	0.77
	Exitus	6	3,08±1,3	
CRP 1	Yaşayan	33	2,56±3,8	0.68
	Exitus	6	3,12±3,26	
CRP 2	Yaşayan	33	2,23±4,05	0.74
	Exitus	6	1,44±0,92	
CRP 3	Yaşayan	33	2,26±4,59	0.74
	Exitus	6	1,21±0,90	
CRP 4	Yaşayan	33	2,01±4,78	0.31
	Exitus	6	1,02±0,86	

CRP: C-reaktif protein

olarak INR, CRP ölçümlerinin birbirine yakın olduğu söylenebilir (Tablo 3, 4). Aptt, INR ölçümlerinin her biri doz miktarına göre değişmemektedir ($p>0.05$). Doz miktarı ile aptt, INR ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Tablo 5'e göre, aptt 0,

Tablo 5. aptt ölçümlerinin mortaliteye göre karşılaştırılması.

Ölçüm	Mortalite	n	Ortalama	p
aptt 0	Yaşayan	33	27.39±5.8	0.24
	Exitus	6	25.08±7.4	
aptt 1	Yaşayan	33	31.22±8.7	0.00
	Exitus	6	44.9±28.6	
aptt 2	Yaşayan	33	36.58±21.3	0.08
	Exitus	6	28.6±2.7	
aptt 3	Yaşayan	33	36.95±20.9	0.27
	Exitus	6	36.28±8.7	
aptt 4	Yaşayan	33	39.21±23.4	0.17
	Exitus	6	42.38±13.1	

Aptt: activated partial thromboplastin time

aptt 2, aptt 3 ve aptt 4 ölçümlerinin her biri mortaliteye göre değişmemektedir ($p>0.05$). Diğer yandan aptt 1 ölçümleri mortaliteye göre anlamlı bir şekilde farklılaşmaktadır ($p<0.01$). Sonuç olarak, exitus olan hastaların aptt 1 ölçümleri exitus olmayan hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, sefoperazon/sulbaktam kullanan, 3. basamak dâhili yoğun bakımda tedavi gören, KOAH tanılı pnömoni hastalarda görülen koagülopati mortaliteyi arttırmaktadır. Bulunan bu sonuç dozdan bağımsızdır.

Sefoperazon/sulbaktam, β -laktam antibiyotik grubu sefalosporinlerin 3. kuşak bir üyesi olan sefoperazon ile sefoperazona direnç gelişmesini önleyen β -laktamaz inhibitörü sulbaktamın kombinasyonu ve geniş spektrumlu anti-mikrobiyal etkinliğe sahiptir^[4-6].

Sefalosporinler geniş spektrumlu, iyi tolere edilebilen bir ilaç grubudur. Sefoperazon gibi N-metil-tiotetrazol (NMTT) yan zincirine sahip olan birçok antibiyotik hipoprotrombinemi gelişimi ile ilişkilidir^[7]. Sefoperazon NMTT yan zinciri olduğu için vitamin K metabolizmasında önemli yeri bulunan vitamin K-epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) yetmezliğine ve hipoprotrombinemiye neden olmaktadır^[8]. Sıklığı %4 ila %68 arasında değişmektedir. Sefoperazonun günde 4 gr'dan fazla kullanılması

dığı taktirde intraperitoneal infeksiyonlarda, kanserli debil hastalarda, böbrek yetmezliğinde risk oldukça artar^[9,10].

Literatürde sefalosporinlerin kullanımı sırasında oluşan koagülasyon bozukluğu ile ilişkili az sayıda rapor bildirilmiştir^[11-13]. Sefoperazon kullanımında ciddi koagülasyon bozukluğu ve buna bağlı kanama meydana gelebilir. Özellikle risk faktörü bulunan hastalarda, sefalosporinlerin kullanımı sırasında PT ve INR testleri ile yakın takip yapılmalı, testlerde bozulma olursa ilacı kesip K vitamini ve taze donmuş plazma verilmeli ve normal hemostaz sağlanmaya çalışılmalıdır^[14].

Kırk yaşından büyük popülasyonda KOAH prevalansının %19.2 (erkeklerde %29.3, kadınlarda %9.9) olduğu belirlenmiştir^[15]. Bu durum, bizim çalışmamızla da korelasyon gösterdi ve erkek popülasyon fazla bulundu.

SONUÇ

Çalışmamıza aldığımız hastaların mortalitesi yüksek APACHE- II değerleri ile uyumluydu. Sefoperazon/sulbaktam kullanan hastalarımızda gözlenen koagülasyon bozuklukları mortaliteyi arttırmaktaydı. Gözlenen bu komplikasyon kullanılan ilaç dozdan bağımsızdı. Mortalitenin verilen ilaç dozu ile ilişkisini belirlemek için daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılan çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2009.
2. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C, Canadian Critical Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1249-56. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.159.4.9807050>
3. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia This official statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America was approved by the ATS Board of Directors, December 2004 and the IDSA Guideline Committee, October 2004.
4. Ishii Y, Alba J, Kimura S, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of β -lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2004) *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55:143-8. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.001>.
5. Ishii Y, Tateda K, Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial susceptibility for β -lactams using the Etest method against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2006) *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60:177-83. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.08.006>.
6. Krapivina IV, Galeeva EV, Veshutova NS, et al. Resistance epidemiology of gram negative nonfermenting pathogens of nosocomial infections in intensive care units and surgical departments. *Antibiot Khimioter.* 2006;51:9-14.
7. Lipsky JJ. N-methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic-associated hypoprothrombinemia. *Lancet.* 1983;2:192-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90174-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90174-5)
8. 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. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90556-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90556-X)
9. Fekety FR. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med.* 1990;88:38-44. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90326-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90326-9)
10. Sattler FR, Weitekamp MR, Ballard JO Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med.* 1986;105:924-31. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-6-924>
11. 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. <https://doi.org/10.1002/ajh.20449>
12. Bodey GP, Elting LS, Narro J, Koller C, O'Brien S, Estey E, et al. An open trial of cefoperazone plus sulbactam for the treatment of fever in cancer patients. *J Antimicrob Chemother.* 1993;32:141-52. <https://doi.org/10.1093/jac/32.1.141>
13. Mueller RJ, Green D, Phair JP. Hypoprothrombinemia associated with cefoperazone therapy. *South Med J.* 1987;80:1360-2. <https://doi.org/10.1097/00007611-198711000-00007>
14. Özkayar N, Koç E, Pişkinpaşa S, Yenigün E. Late Onset Retroperitoneal Hemorrhage Associated with Cefoperazone-Sulbactam: Case Report. *İstanbul Med J.* 2014;15:66-7. <https://doi.org/10.5152/imj.2014.87699>
15. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burmeyer P, Mannino DM, et al, Nizakowska-Mognicka A on behalf of the BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)