

Böbrek Nakli Hastasında Ertapenem Kullanımına Bağlı Gelişen Konvülsiyon: Olgu Sunumu

Convulsion due to Ertapenem in Renal Transplant Patients: Case Report

ÖZ

Ertapenem yeni jenerasyon bir karbapenem olup, günde tek doz kullanılıyor olması önemli bir üstünlüğüdür. Karbapenem grubu ilaçlardan imipenemin nörotoksik olduğu ve böbrek hasta popülasyonunda nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir. Ertapenem ile ilgili olarak da literatürde nadir olgu sunumları bildirilmiştir. 53 yaşındaki renal fonksiyonları bozuk olan ve üriner enfeksiyon nedeniyle ertapenem kullanan böbrek nakli hastasında görülen jeneralize konvülsiyonu sunuyoruz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, Ertapenem, Konvülsiyon

ABSTRACT

Ertapenem is a new generation carbapenem and has the important advantage of being administered once a day. It is known that imipenem, another carbapenem, has neurotoxic side-effects and reduces the seizure threshold in the kidney patient population. There are also rare case reports of Ertapenem neurotoxicity. We present a 53-year-old kidney transplant recipient with generalized convulsion who had renal dysfunction and had used Ertapenem for a urinary tract infection.

KEY WORDS: Renal transplantation, Ertapenem, Convulsion

GİRİŞ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavisidir. Hastaların immüsupresif olmaları nedeniyle fırsatçı ve tedaviye dirençli enfeksiyonlar sık görülmektedir ve karbapenem grubu antibiyotikler bu grup hastalarda oldukça sık tercih edilmektedir. Bu ajanlar arasında ertapenem Avrupa'da 2002 yılında lisans almış ve diğer ajanlara göre daha dar spektrumu olan yeni bir karbapenemdir (1). Penisilinaz, sefalosporinaz ve geniş spektrumlu B-laktamazlar ile hidrolize karşı dirençli olması nedeniyle Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizmalara karşı etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (2). Komplike cilt enfeksiyonları, toplum kökenli pnömoniler, komplike üriner sistem enfeksiyonları, intra-abdominal ve pelvik enfeksiyonlarda kullanılabilir. Ertapenemin diğer karbapenemlere göre en büyük avantajı uzun yarı-ömrü nedeniyle

günde tek doz olarak uygulanabilmesidir. Bu nedenle sık tercih edilmektedir.

Ertapenemin de içinde bulunduğu karbapenem grubu antibiyotikler, nadir görülse de nörotoksik etkileri olabilen ajanlardır ve karbapenemlerin nörotoksik yan etkilerinin diğer B-laktam grubu antibiyotiklere göre daha fazla olduğu bilinmektedir (3). En sık görülen nörotoksik yan etkileri konvülsif nöbetlerdir, non-konvülsif nörotoksik yan etkiler olarak da görsel-işitsel halüsinasyonlar, ajitasyon ve bilinç durumunda değişiklikler görülebilmektedir (3). Karbapenemler arasında en sık konvülsiyonlara neden olan ajan %3-33 oran ile imipenem-silastatindir. Ertapenemin ise daha nadir olarak %0.5 (4) oranında konvülsiyonlara neden olduğu bilinmektedir; ancak böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, polifarmasi gibi bazı durumlarda ertapenem ilişkili nöbet riskinin arttığı bildirilmiştir (5).

Egemen ŞENEL¹
Fatma Betül GÜZEL¹
Ahmet Burak AĞAOĞLU¹
Selçuk NAZİK²
Ertuğrul ERKEN¹
Orçun ALTUNÖREN¹
Özkan GÜNGÖR¹

- 1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş Tarihi : 25.01.2018

Kabul Tarihi : 17.02.2018

Yazışma Adresi:
Özkan GÜNGÖR
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye
Tel : +90 506 664 80 54
E-posta : ozkan.gungor@yahoo.com

Biz burada, böbrek nakil hastasında ertapenem kullanımı ile ilişkilendirdiğimiz konvülsiyon ve nörotoksisiteyi çok nadir olması nedeniyle sunmaktayız.

OLGU

3 yıl önce canlı vericiden böbrek nakli olan 53 yaşındaki erkek hasta 3 gündür devam eden ishal şikayeti nedeniyle hastanemize başvurdu. Son 1 yıldır serum kreatinin değerlerinin 2.5 mg/dL civarında olduğu görüldü. Başvuruda yapılan laboratuvar tetkiklerinde BUN: 27 mg/dL, kreatinin:5.5 mg/dL, Na⁺: 140 mEq/L, K⁺:4 mEq/L, WBC:8400/ mm³, Hgb:9.9 mg/dL, platelet: 180.000 /mm³, CRP: 11.3 mg/dL (0-5) olarak saptandı. Hasta takrolimus 1,5 mg/gün, mikofenolat mofetil 2 gr/gün ve prednizolon 5 mg/gün tedavisi almaktaydı. Hastaneye yatırılıp yapıldı, gastroenterite bağlı dehidratasyon nedeniyle 2000cc/gün % 0.9 NaCl ile intravenöz (IV) hidrasyon başlandı. Düzenli kullandığı ilaçlarına aynı dozda devam edildi. Hastanın takiplerinde serum kreatininini 8.13 mg/dL'ye yükseldi. Hidrasyona devam edildi. İzleminde hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonu gelişen ve idrar kültüründe 100.000 koloni ESBL (+) (Extended spectrum beta-lactamases) *Escherichia Coli* üremesi saptanan hastaya yatışının 7. gününde ertapenem, IV 500mg/gün renal dozda başlandı. Bilinen epileptik hastalığı olmayan hastada 3 gün ertapenem tedavisi sonrasında jeneralize konvülsif nöbet gelişti. Diazepam 5 mg IV uygulanarak konvülsiyonu durdurulan hastanın aynı gün yapılan tetkiklerinde serum BUN:42 mg/dL, kreatinin: 7.4 mg/dL, Na:137 mEq/L, K: 3.7 mg/dL AST:16 U/L ALT: 11U/L olarak saptandı. Metabolik asidozu yoktu. Nöroloji bölümü tarafından değerlendirilen hastanın beyin tomografisi ve diffüzyon MR'ı normal olarak

saptandı. Geçirdiği konvülsiyon için herhangi bir metabolik veya organik patoloji saptanmayan hastanın durumunun ertapenem kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünüldü, tedavisi kesildi ve üriner sistem enfeksiyonu için IV Meropenem 500 mg/gün'e geçildi. Hastanın geçirdiği konvülsif nöbetlerin ertapenem ile ilişkisini değerlendirmek için Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalası kullanıldı. Hastamızın skorunun 6 olması nedeniyle kuvvetle muhtemel ilaç reaksiyonu olarak yorumlandı (Tablo I). Ertesi gün hastada konvülsiyonun tekrarlaması üzerine hastaya Nöroloji bölümünün önerisiyle valproik asit 2 gr IV yükleme sonrası 2 gr 24 saatte IV infüzyon olarak başlandı. Hasta aynı gün 2 kez daha konvülsiyon geçirdi. 3 gün boyunca toplam 5 kez jeneralize konvülsif nöbet geçiren hastanın 3. gün sonrasındaki takiplerinde tekrar nöbet gelişmedi. Oral 2x500 mg valproik asit tedavisine devam edildi. İzleminde renal fonksiyonlarında düzelme olmayan ve idrar çıkışı az olan hasta hemodiyalize alındı. Takiplerinde hastane kökenli pnömoni gelişen hasta 1 ay sonra eksitus oldu.

TARTIŞMA

Burada böbrek nakli olan ve üriner enfeksiyon nedeniyle renal fonksiyonları daha da kötüleşmiş bir hastada ertapenem kullanıma bağlı olduğunu düşündüğümüz konvülsif nöbet sunulmuştur.

Böbrek nakil hastaları immünsupresif ilaç kullanım gerekliliği nedeniyle enfeksiyonlara yatkındırlar ve bu grup hastalarda cilt enfeksiyonları, toplum kökenli pnömoniler ve komplike üriner sistem enfeksiyonları sık olarak görülmektedir. Bu enfeksiyonlarda hastaların sık enfeksiyon geçirmeleri, hastane yatış sürelerinin uzun olması ve uzun

Tablo I: Naranjo ilaç yan etki olasılığı skalası.

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Olgu Skoru
Reaksiyon hakkında daha önce bildirilen kesin raporlar mevcut mu?	+1	0	0	+1
Yan etki, şüphelenilen ilaç uygulandıktan sonra mı gelişti?	+2	-1	0	+2
Yan etkide ilaç kesildiği veya spesifik antagonist uygulandığı zaman düzelme oldu mu?	+1	0	0	+1
Yan etki ilaç tekrar uygulandığı zaman tekrar ortaya çıktı mı?	+2	-1	0	0
Gözlenen reaksiyona sebep olabilecek alternatif sebepler (ilaç dışında) mevcut mu?	-1	+2	0	+2
Reaksiyon, plasebo verildiği zaman tekrar ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	0
İlaç, kanda (veya diğer vücut sıvılarında) toksik olarak bilinen dozlarda tespit edildi mi?	+1	0	0	0
Gözlenen reaksiyon ilaç dozu artırıldığı zaman ciddileşip, azaltıldığı zaman hafifledi mi?	+1	0	0	0
Hastanın aynı veya benzer ilaçlara daha önceki maruziyetlerinde benzer reaksiyonlar gelişmiş miydi?	+1	0	0	0
Yan etki objektif bir kanıt ile doğrulandı mı?	+1	0	0	0
*Toplam skor:				6

Naranjo Yan Etki Olasılığı Skalası; toplam skor ≤0: şüpheli ilaç reaksiyonu, 1-4: olası ilaç reaksiyonu, *5-8: kuvvetli ihtimal ilaç reaksiyonu, 9-13: kesin ilaç reaksiyonu olarak yorumlanmaktadır. 10 numaralı kaynaktan alınmıştır.

sürekli antibiyotik kullanımları nedeniyle çoklu antibiyotik direnci mevcut mikroorganizmalar izole edilebilmektedir. Bu mikroorganizmaların tedavisinde karbapenemler sıklıkla kullanılmaktadır. Karbapenemler arasında ertapenem ise dar etki spektrumu ve günde tek doz uygulanabilmesi nedeniyle hekimlerin sık olarak tercih ettiği bir ajandır.

Karbapenemler nörotoksik olabilmektedir. Karbapenemlerin nörotoksitelerinin C-2 amino gruplarının GABA_A reseptörüne bağlanma dereceleri ile ilişkili olduğu ve bu nedenle C-2 amino grubu daha basit olan İmipenem'in daha yüksek oranda nörotoksitete neden olduğu düşünülmektedir. Aynı nedenle C-2 yan zincirinde asidik karboksil grubu bulunması nedeniyle ertapenemin en düşük nörotoksik etkiye sahip karbapenem olması beklenmektedir (6-8). En sık görülen nörotoksik yan etkileri konvülsif nöbetlerdir. En sık konvülsiyona neden olan ajan ise %3-33 oran ile imipenemdir. Ertapenem ise daha nadir olarak, %0.5 (4) oranında konvülsiyonlara neden olabilmektedir.

Karbapenem nörotoksitesisi için daha önceki çalışmalarda çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Hasta ile ilişkili en önemli risk faktörü hastada böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmasıdır. Diğer risk faktörleri; santral sinir sistemi hastalığı öyküsü, ileri yaş, düşük beden kitle indeksidir (6). Sağlıklı bireylerde ertapenemin yaklaşık %80'i böbrek yoluyla atılmaktadır (3). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 'nın 30 ml/dk'nin altında olduğu durumlarda ertapenem dozunun %50 azaltılması önerilmektedir ancak doz azaltımı yapılmasına rağmen ertapenem nörotoksitesisi için en önemli risk faktörü böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığıdır.

Ertapenemin nörotoksitesisinde ilaç etkileşimleri üzerinde de durulmaktadır. Ertapenemin de diğer B-laktam grubu antibiyotikler gibi renal tübüler sekresyonu mevcuttur. Bu nedenle probenid, salisilat, indometazin gibi renal tübüler sekresyonu yarışmalı olarak inhibe eden ilaçların serum ertapenem seviyesini artırabilmesi mümkündür ve bu durumun ertapenem nörotoksitesini artırabileceği düşünülmektedir (4,9). Bir diğer ilaç ilişkili durum ise ertapenemin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasıdır. Bu nedenle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlar ile beraber kullanımının serum serbest ertapenem düzeyini artırabileceği ve nörotoksitesinin artabileceği yönünde spekülasyonlar mevcut olup net bir kanıt bulunmamaktadır.

Böbrek nakil hastalarında uzun dönemde kronik rejeksiyon nedeniyle fonksiyon bozukluğu yaygındır. Bu durum olgumuzda da olduğu gibi ertapenem nörotoksite riskini artırmaktadır. Aynı zamanda kronik böbrek hastalığı ile birlikte düşük vücut ağırlığı olduğunda, ilaç dozu yüksek gelebilir ve nörotoksitesinin artmasına neden olabilir. Ek olarak ertapenemin serum takrolimus düzeyini azalttığı bilirse de böbrek nakli sonrasında kullanılan immünsupresif ilaçların ertapenem seviyesi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yakın zamanda Lee ve ark.nın yaptığı çalışmada böbrek fonksiyonları normal

olan hasta popülasyonunda ertapeneme bağlı konvülsiyon gelişimi konusunda risk faktörleri olarak; inme öyküsü olması, anemi, trombositopeni gösterilirken, steroid kullanımı koruyucu olarak tanımlanmıştır (5). Bizim hastamızda da ek risk faktörü olarak anemi mevcuttur.

Hastaya yatışı sonrası konvülsiyonların başladığı zamana kadar tedavisi boyunca böbrek nakli nedeniyle düzenli kullandığı ilaçlar ve ESBL (+) *E. Coli* etkenli üriner sistem enfeksiyonunu tedavi etmek için kullandığımız IV 500 mg/gün ertapenem dışında farmakolojik ajan verilmemiştir. Ertapenem tedavisinin başlangıcından 3 gün sonra gelişen ve 3 gün boyunca devam eden konvülsiyonların klinik olarak ertapenem kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Gelişen nöbetlerin ertapenem ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için, ilaç yan etki olasılığını değerlendirmek için kullanılan Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalası uygulanmıştır (10). Naranjo skalasında 6 puan alan hastanın nöbetlerinin kuvvetle muhtemel ilaç reaksiyonunu ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Ertapeneme bağlı nörotoksitesite renal hasta popülasyonunda oldukça nadir olup (11,12), olgu sunumları şeklinde sunulmuştur. Bizim olgumuz literatürde bu yan etkinin tanımlandığı ilk böbrek nakli hastasıdır.

Sonuç olarak; enfeksiyon gelişim riski artmış olan bu hasta popülasyonunda gerekli endikasyonlarda ya da ampirik olarak ertapenem tercih edilecekse; hastanın renal fonksiyonları, hemoglobin ve trombosit düzeyleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shah PM, Isaacs RD: Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538-542
2. Oo Y, Packham D, Yau W, Munckhof WJ: Ertapenem-associated psychosis and encephalopathy. *Intern Med J* 2014;44:817-819
3. Lee KH, Ueng YF, Wu CW, Chou YC, Ng YY, Yang WC: The recommended dose of Ertapenem poses a potential risk for central nervous system toxicity in haemodialysis patients - case reports and literature reviews. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:240-244
4. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ertapenem: An overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother* 2004;53 Suppl 2:ii23-28
5. Lee YC, Huang YJ, Hung MC, Hung SC, Hsiao CY, Cho HL, Lai LF, Tong SH, Wang JT: Risk factors associated with the development of seizures among adult patients treated with Ertapenem: A matched case-control study. *PLoS One* 2017;12:e0182046
6. Sutton SS, Jumper M, Cook S, Edun B, Wyatt MD: Ertapenem-induced encephalopathy in a patient with normal renal function. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2017;5:2324709616689376
7. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL: Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy* 2011;31:408-423

8. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA: The risk of seizures among the carbapenems: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2043-2055
9. Nierenberg DW: Drug inhibition of penicillin tubular secretion: Concordance between in vitro and clinical findings. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:712-716
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245
11. Lin H, Chew STH: Status epilepticus and delirium associated with ertapenem in a very elderly patient with chronic kidney disease and silent ischaemic cerebrovascular disease. *Drug Saf Case Rep* 2015;2:19
12. Wen MJ, Sung CC, Chau T, Lin SH: Acute prolonged neurotoxicity associated with recommended doses of Ertapenem in 2 patients with advanced renal failure. *Clin Nephrol* 2013;80:474-478