

Trimetoprim Bağı Gelişen Tip IV Renal Tübüler Asidoz

İrfan Yavaşoğlu¹, Gökhan Sargın², Gürhan Kadıköylü¹, Ali Zahit Bolaman¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

Çeşitli maligniteler, primer immün yetmezlik, HIV/AIDS, organ/kemik iliği nakli, kortikosteroid, immünsüpresif ajanlar ve bazı ilaçların kullanımı bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açarak pnömosistis jiroveci pnömonisine zemin hazırlar. Pnömosistis jiroveci pnömonisinde trimetoprim- sülfametoksazol (TMP- SMX) kullanılır. Tedavide kullanılan TMP'e bağı gelişen Tip IV renal tübüler asidoz (Tip IV RTA) nadirdir. Burada TMP'e bağı Tip IV renal tübüler asidoz gelişen 71 yaşında bayan hastayı sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: trimetoprim, tip iv renal tübüler asidoz.

TYPE IV RENAL TUBULAR ACIDOSIS DUE TO TRIMETHOPRIM TYPE IV RTA DUE TO TRIMETHOPRIM

ABSTRACT

Various malignancies, primary immune deficiency, HIV/AIDS, organ / bone marrow transplantation, corticosteroids, immunosuppressive agents and the use of some drugs lead to the weakening of the immune system and prepare the ground for pneumocystis jiroveci pneumonia. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) is used in pneumocystis jiroveci pneumonia. Type IV renal tubular acidosis (RTA) due to TMP that used in treatment is rare. We present 71 years old female patient who had Type IV RTA due to TMP.

Key words: trimetoprim, type iv renal tubular acidosis.

Giriş

Çeşitli maligniteler, primer immün yetmezlik, HIV/AIDS, organ/kemik iliği nakli, kortikosteroid, immünsüpresif ajanlar ve bazı ilaçların kullanımı bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açarak pnömosistis jiroveci pnömonisine zemin hazırlar (1).

Tedavide ilk seçenek trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) olup pürin, timidin, metionin ve glisin sentezi için gerekli olan tetrahidrofolik asid sentezini bloke eder ve bakterisid etki oluşturur. En sık görülen yan etkisi ciltte oluşan döküntüler; en korkulan, ciddi yan etkisi renal toksisitedir (2).

Tedavide kullanılan TMP'e bağı gelişen Tip IV renal tübüler asidoz (Tip IV RTA) nadirdir (3-7). Olgu nedeni ile ve literatür verileri ışığında pnömosistis jiroveci pnömonisinde

trimetoprim bağı gelişen Tip IV RTA tarafımızdan tekrardan irdelenmiştir.

Olgu

Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanısıyla takip edilmekte olan 71 yaşında bayan hastaya üçüncü kür R-CHOP (rituksimab 375 mg/ m², siklofosfamid 750 mg/ m², vinkristin 1.4 mg/ m², prednisolon 100mg/ gün, adriablastina 50 mg/ m²) tedavisi uygulandı.

Kemoterapinin onbirinci gününde hasta nötropenik ateş tablosunda hematoloji servisine yatırıldı. Nötropenik ateş protokolüne göre piperasilin-tazobaktam 4x4.5 gram ve kan kültürlerinde gram (+) kok üremesi olması nedeniyle vankomisin 4x500 mg başlandı.

Laboratuvar bulgularında Hb: 6.1 gr/dL, Htc: %17.5, beyaz küre 0.26.10³/mkrL, nötrofil 0.08/mkrL ve trombosit:



Şekil 1. Pnomosistis jirovecii pnomonisinde bilateral diffüz interstisyel infiltrasyonlar.

124.000/mkrL' idi (Advia 2120i). Kan gazında Ph: 7.49, HCO_3^- : 23.6 mmol/L, pO_2 : 97.4 mmHg, pCO_2 : 31.2 mmHg (RapidLap 1265) olup ALT: 9 İÜ/L, AST: 10 İÜ/L, LDH:165 U/L, Na: 134 mmol/L, K: 4.3 mmol/L, Cl: 107 mmol/L, albümin: 2.8 g/dL, üre: 83 mg/dL ve kreatinin: 1.0 mg/ dL' idi (Architect E8000).

Takiplerinde solunum sıkıntısı, takipne ve kan gazında Tip 1 solunum yetmezliği gelişti. Kan gazında Ph: 7.53, HCO_3^- : 23.1 mmol/L, pO_2 : 52.4 mmHg, pCO_2 : 28.3 mmHg idi. Çekilen akciğer grafisinde bilateral diffüz interstisyel infiltrasyonlar gözlemlendi (Şekil 1). Elektrokardiyogram (EKG) sinus ritmiydi. Ekografide (EKO) sağ kalp boşlukları, serbest duvar hareketleri normaldi. Hastada EKO ve D-dimer bulgularıyla pulmoner emboli düşünülmedi. İndüksiyon ile balgam örneği alınarak direkt bakı ve patoloji için örnek gönderildi. Histokimyasal metenemin gümüş boyası ile çalışılan örnekte yer yer küme yapmış kokobasil form mikroorganizmalar yanısıra pnömosistis jirovecii gözlemlendi. Hastaya 20mg/kg trimetoprim ve 100mg/kg sülfametoksazol her 6 saatte bir 4 eşit doza bölünecek şekilde başlandı.

TMP-SMX tedavisi başlanmasının yedinci gününde hastada hiperkalemi ve metabolik asidoz gelişti. Hastanın bu dönemde ALT: 15 İÜ/L, AST: 21 İÜ/L, LDH: 266 U/L, Na: 132 mmol/L, K: 5.9 mmol/L, Cl: 105 mmol/L, albümin: 3.2 g/dl, üre: 32 mg/dl ve kreatinin: 1.37 mg/ dl olup; kan gazında Ph: 7.28, HCO_3^- : 16 mmol/L, pO_2 : 68.4 mmHg, pCO_2 : 35.2 mmHg idi. Tam idrar tahlilinde dansite: 1021 ve pH: 5.0'di. Yapılan renal ultrasonda böbrek boyutları ve parankimi normaldi ve taş- ektazi izlenmemişti. Endojen yada ekzojen potasyum alımı yoktu. Takiplerinde potasyum seviyesi 8.3 mmol/L düzeylerine kadar ulaştı.

Bulgular ışığında Tip IV RTA tanısı konuldu. Etiyolojik faktörler değerlendirildi ve diğer nedenler ekarte edildikten sonra Tip IV RTA'nın TMP'e bağlı olduğu düşünüldü. Hastada TMP-SMX tedavi dozu azaltıldı. Metabolik asidoza yönelik 320 mg/mL IV sodyum bikarbonat ve hiperkalemiye yönelik olarak kalsiyum glukonat, sıvı destek tedavisi, tamponize insülin ve iyon değiştirici reçine polistiren sülfonat ile potasyumdan fakir diyet uygulandı. Hiperkalemi devam eden olguda TMP-SMX tedavisi 12. günde kesildi.

Ek laboratuvar bulgusu olarak; plazma renin aktivitesi 0.93 ng/ml/s (N: 0.7-3.3 ng/ml/s), serum aldosteron düzeyi 60 pg/mL (N: 70-300 pg/mL) ve aldosteron oranı: 6.45 (N: 0-25) idi.

Solunum sıkıntısı gerileyen, kan gazında hipoksisi düzelen hastanın takiplerinde potasyum seviyesi normal sınırlara geriledi.

Tartışma

TMP- SMX pirimetamin'in yapıcı benzeri olan trimetoprim ile bir sulfonamid olan sülfametoksazol' un sabit oranda (1/5; TMP/SMX) kombinasyonu ile oluşur (2).

Yan etkilerin %75'i deri ile ilişkilidir. Bunlar; kaşıntı ve ciltte genellikle makülopapüler/ morbiliform nitelikteki olan döküntülerdir. Hematolojik olarak pansitopeniye yol açabilir. Diğer bilinen yan etkileri glossit, stomatit, bulantıkusma, karın ağrısı, hepatit, hepatik nekroz, diyare, psödomembranoz kolit ve pankreatittir (2).

Renal toksisite genellikle sülfam bileşenine karşı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonu ve trimetoprim tarafından distal renal tübülden potasyum sekresyonunun inhibisyonu ile olmaktadır. Luminal TMP; amilorid ve triamteren gibi potasyum tutucu diüretikler gibi kortikal toplama kanallarında net Na reabsorpsiyonunu inhibe eder ve azalmış renal potasyum atılımına yol açar (3). Potasyum sekresyonunun inhibisyonu ile artan serum potasyumu ciddi klinik sonuçlara yol açabilir (8). SMX' ün bariyer voltaj ve direnci üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir. Eiam-Ong ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada TMP'nin adrenal aksı direkt etkilediği, belkide aldosteron sentez yada salımını engellediği ileri sürülmüştür. Bizim olgumuzda da aldosteron düzeyi düşük olarak saptanmıştır.

Tip IV RTA, hiperkalemik distal RTA olarak da bilinir. Burada potasyum ve hidrojen iyonunun distal tübülden sekresyonu anormaldir. Anormal sekresyon, aldosteron üretiminde

yetersizliğe yada intrinsik renal hastalığa bağlı aldosteron rezistansına bağlı olarak gelişen distal nefron disfonksiyonuna bağlıdır. Tip IV RTA'a benzer bulgular; kronik obstrüktif üropati, orak hücreli anemi yada amilorid-triamteren gibi potasyum tutucu diüretiklere bağlı olabilir. Biyokimyasal parametre olarak hiperkalemi ve normal anyon gapli metabolik asidoz bulunur. Tip 1 RTA ayırımında idrarın asidik olması ($\text{Ph} < 5.3$) ve hiperkalemi olması kullanılmaktadır (8). Hastamızda klinik- biyokimyasal- radyolojik olarak normal anyon gapli metabolik asidoz, hiperpotasemi, azalmış üriner pH (5.0), normal sınırlarda renal USG ve düşük aldosteron düzeyi bulunmaktaydı. Bizim olgumuzda hiperkalemi ve buna eşlik eden metabolik asidoz olması nedeniyle, ağırlıklı olarak Tip IV RTA düşünülmüştür.

Hiperkalemi serum potasyum konsantrasyonunun 5 mmol/ L üstüne çıkmasıdır. Nedenleri böbrek yetmezliği, azalmış distal akım, azalmış potasyum sekresyonu olarak üç büyük gruba ayrılabilir. Azalmış potasyum sekresyonu; ilaçlar, primer/ sekonder hipoaldosteronizm ve steroid yetersizliğine bağlı oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler, Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE- İ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), siklosporin, pentamidin, TMP-SMX, heparin hiperpotasemiye yol açar (8). Bizim olgumuzda hiperkalemi; diğer nedenler ekarte edildikten sonra kullanılan TMP-SMX'e bağlanmıştır. TMP-SMX tedavisi alan hastaların %20 -50' sinde hiperkalemi gelişmektedir ve bu genellikle tedavinin 7-10' uncu günlerinde olmaktadır (10). Bizim olgumuzda hiperkalemi, TMP-SMX tedavisinin 10. gününde

gelişmiştir. Standart dozlarda kullanılan peroral TMP yaşlı hastalarda tipik olarak hiperkalemiye yol açar ve kullanılan ACE-İ' leri hiperkalemi riskini daha da arttırır. Antoniou ve arkadaşlarının (11) 66 yaş ve üzeri hastalarda yaptıkları çalışmada; ACE-İ ve ARB' ler ile birlikte kullanılan TMP-SMX' ün hiperkalemi gelişme olasılığını daha da arttırdığı gösterilmiştir.

Hiperkalemide halsizlik, parestezi, paralizi, aritmiler olabilir. Hastalar gelişen ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest ile kaybedilebilir. EKG bulguları çoğu zaman potasyum düzeyine paralel ortaya çıksada; ciddi EKG değişikliği olmadan da kardiyak arrest yaşanan hastalarda tanımlanmıştır (8). Sunduğumuz vakada potasyum düzeyleri 8.3 mmol/L düzeyine kadar ulaşmasına rağmen EKG bulgusu saptanmamıştır.

Tip IV RTA tedavisi etiyolojiye göre yapılır. Renal patoloji varsa alkali tedavi ve diyetten potasyum kısıtlaması yapılır. Tedavide amaç serum potasyumunu azaltmaktır. Aldosteron yapımını ya da etkisini azaltan ilaçlarda mutlaka kesilmelidir (8).

Sonuç

İmmünsüpresif tedavi kullanılmasının yaygınlaştığı günümüzde sıklıkla pnömosistis jiroveci pnömonisiyle karşılaşmaktayız. Tedavide kullanılan TMP'e bağlı olarak, tek başına yada Tip IV RTA'nın eşlik ettiği hiperkalemi görülebilir. Bu konuda klinisyenler dikkatli olmalı ve akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487-98
2. William AP. Sulfonamides, Trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones. Brunton LL, Lazo ZS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. The McGraw- Hill Companies. 11th ed. 2006; 458-63.
3. Lin SH, Kuo AA, Yu FC, Lin YF. Reversible voltage- dependent distal renal tubular acidosis in a patient receiving standart doses of trimethoprim-sulphamethoxazole. Nephrol Dial Transplant. 1997;12:1031-3.
4. Murphy JL, Griswold WR, Reznik VM, Mendoza SA. Trimethoprim / sulphamethoxazole- induced renal tubular acidosis. Child Nephrol Urol. 1990;10:49-50.
5. Domingo P, Ferrer S, Cruz J, Morla R, Ris J. Trimethoprim- sulphamethoxazole-induced renal tubular acidosis in a patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1995;20:1435-7.
6. Sheehan MT, Wen SF. Hyperkalemic renal tubular acidosis induced by trimethoprim/sulphamethoxazole in an AIDS patient. Clin Nephrol. 1998;50:188-93.
7. Margassery S, Bastani B. Life threatening hyperkalemia and acidosis secondary to trimethoprim- sulphamethoxazole treatment. J Nephrol. 2001;14:410-4.
8. Singer GG, Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. The McGraw- Hill Companies. 17th ed. 2008;283-5.
9. Eiam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. Kidney Int 1996;49:1372-8.
10. Mohan S, Jaitly M, Pogue VA, Cheng JT. Influence of concomitant prednisolone on trimethoprim-associated hyperkalaemia. J Antimicrob Chemother. 2009;64:850-2.
11. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulphamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. Arch Intern Med. 2010;170:1045-9.