

**Piperasilin/tazobaktama bağlı nütropeni gelişen bir olgu sunumu**

A case report of neutropenia caused by piperacillin/tazobactam

Bedia MUTAY SUNTUR Ferit KUŞCU Hava KAYA Perihan Aylin DALKIRAN

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

**Öz**

Piperasilin/tazobaktam (PT), nadiren kemik iliği baskılanmasına neden olabilecek beta laktam grubu bir antibiyotiktir. Bu olgu sunumunda yumuşak doku enfeksiyonu tanısı ile PT almakta iken tedavinin on altıncı gününde ateş, kemik iliği baskılanmasına bağlı olduğu düşünülen derin trombositopeni ve nütropeni gelişen bir olgu, ülkemizden bildirilen benzer olgular gözden geçirilerek sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Piperasilin, tazobaktam, kemik iliği baskılanması, nütropeni, trombositopeni.

**Abstract**

*Piperacillin/tazobactam (PT) is a beta lactam antibiotic which may rarely cause bone-marrow suppression. In this article, a case with fever, deep thrombocytopenia and neutropenia thought to be due to bone-marrow suppression on the sixteenth day of therapy with PT for the diagnose of soft tissue infection is presented by looking over the similar cases reported from our country.*

**Keywords:** Piperacillin, tazobactam, bone marrow suppression, neutropenia, thrombocytopenia.

**Giriş**

Piperasilin / tazobaktam (PT) günlük pratikte sık reçete edilen, birçok gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı aktif, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Genel olarak güvenli kabul edilmekle beraber PT kullanımı sırasında deri döküntüsü, ishal, bulantı-kusma gibi daha sık görülen yan etkilere ek olarak nadir de olsa ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, hepatotoksisite, kanama bozuklukları, hemolitik anemi ve kemik iliği baskılanmasına bağlı nütropeni ve trombositopeni gelişebilir. Beta-laktam antibiyotiklerin kemik iliği baskılanmasına bağlı nütropeniye yol açabileceği bilinmektedir (1,2). Nütropeni gelişme olasılığı bu ilaçların kullanım süresi ve dozu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Burada PT kullanımına bağlı kemik iliği depresyonu gelişen bir olgu sunulmuştur.

**Olgu Sunumu**

Elli üç yaşında, tip 2 DM tanısı ile insülin kullanan erkek hasta sağ omuz bölgesinde ağrılı şişlik yakınması ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurdu.

Diabetes mellitus ve yumuşak doku enfeksiyonu tanıları ile kliniğe yatırıldı. Hastanın kabulü sırasında lökosit 7870/mL, nötrofil 5225/mL, trombosit 182000/mL, C reaktif protein (CRP) 11.9 mg/dL, biyokimyasal testlerinde böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Yumuşak doku US'da sağ omuz deltoid bölgede 31x10 mm boyutunda inflame koleksiyon ile uyumlu hipoekoik lezyon rapor edildi. Ampirik olarak hastaya 4x4.5 g PT başlandı. Klinik takibinde ateşi olmayan hastanın üç gün sonra yapılan tetkiklerinde BK ve CRP değerinde anlamlı düşme saptandı. Hastanın fizik bakısında lezyonda belirgin gerileme olmasına rağmen ortopedi kliniğinin önerisi ile 10 gün sonra çekilen MR'da yumuşak doku enfeksiyonu rapor edildi. On altı günlük tedavi sonunda taburcu edimesi planlanırken hastanın 38 dereceye varan ateşi oldu. Fizik bakısında belirgin bir ateş odağı saptanamaması üzerine bu klinik tablo viral üst solunum yolu enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Ancak ertesi gün ateşin devam etmesi üzerine bakılan kan sayımında bisitopeni (lökosit: 1570/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 880/mm<sup>3</sup>, trombosit: 57000/mm<sup>3</sup>) ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (alanin aminotransferaz: 110 IU/L, aspartat transaminaz: 324 IU/L) saptandı. Hastanın periferik yayması hematoloji kliniği ile konsülte edildi. Hematoloji kliniğinin blast saptanmadığını bildirmesi üzerine, bu tablonun PT'ye bağlı kemik iliği baskılanması sonucu gelişen nütropeni ve trombositopeni olabileceği

Yazışma Adresi: Bedia MUTAY SUNTUR

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 24.04.2014 Kabul Tarihi: 03.06.2014

düşünülerek PT kesildi. İdrar ve kan kültürleri alınan hasta febril nötropeni kabul edilerek meropenem 3x1g ile tedaviye devam edildi. Hematoloji konsültanının önerisi ile tedaviye granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) eklendi. İkinci gün lökosit ve nötrofil sayısının normale döndüğü ve trombosit sayısında kısmi artış olduğu saptandı. Tek dozdan sonra G-CSF'ye devam edilmedi. Daha sonraki günlerde ateşi olmayan hastanın PT kesilmesinden sonraki yedinci gün trombosit sayısı normale döndü. Ateşli dönemde alınan kültürlerinde üreme olmayan hasta meropenem yedi güne tamamlanarak taburcu edildi.

### Tartışma

Geri dönüşümlü kemik iliği baskılanması piperasilin ve diğer betalaktam antibiyotiklerin nadir görülen ancak ciddi bir yan etkisidir. Lökeni ve buna sıklıkla eşlik eden ılımlı trombositopeni ilacın kesilmesinden sonra normale dönmektedir (2). Literatürde PT kullanımı sırasında lökeni geliştiğine dair olgu sunumlarının yanında bu yan etkinin görülme sıklığını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Piperasilin/tazobaktamın kemik iliğini nasıl baskıladığı tam olarak bilinmemekle beraber kemik iliğinin öncül hücrelerine direkt toksik etki ederek bu hücrelerin gelişimini durdurduğu düşünülmektedir (2,6). Lökeni gelişmesi uzun süreli ve kümülatif yüksek doz PT kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Lökeni olasılığı tedavinin 10. gününden sonra artmaktadır (2,3). FDA'nın advers olay bildirim sistemi (AERS) verilerinde lökeni gelişen olguların %69.7'sinin PT alan hastalar olduğu, bunlardan %7.4'ünde febril nötropeni geliştiği ve nötropeni için ortalama sürenin 17.7 gün olduğu bildirilmektedir (4). Perelta ve ark. (3) PT kullanımına bağlı

nötropeni görülme sıklığını araştıran çalışmada nötropeni gelişimi için ortalama süre 26.8 gün (18-51 gün) olduğu ve olguların hemen hepsinde 18. günden sonra nötropeni geliştiği saptanmıştır. Ancak nötropeni gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tedavi süresi açısından istatistiksel fark bulunmadığı ve toplam tedavi dozunun lökeni gelişimi için esas belirleyici olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada nötropeni, piperasilinin 330.3 g (204-612 g) ortalama toplam tedavi dozu ile ilişkili bulunmuştur (3).

Hastamızda ateş ve nötropeni, tedavinin 16. günü ortaya çıktı. Bu süre içinde toplam 240 g piperasilin verilmişti. Nötropeni gelişimi açısından hastanın aldığı toplam doz ve kullanılan süre literatürle uyumlu olarak yüksekti. Kistik fibrozisli çocuklarla yapılan bir çalışmada, PT kullanımına bağlı ortalama nötropeni gelişme süresinin yetişkinlere göre daha kısa olduğu belirtilmektedir (5). Bunu destekler şekilde, Perelta ve ark. (3) çalışmada yetişkin hastalarda nötropeni gelişen grubun yaş ortalaması gelişmeyen gruba göre daha düşük bulunmuştur. FDA'nın advers olay bildirim sistemi (AERS) verilerinde de nötropeni gelişen olguların ortalama yaşının 51 olduğu bildirilmiştir (3,4). *PubMed* ve *Google Scholar* veri tabanlarında; PT, kemik iliği baskılanması, nötropeni anahtar kelimeleri ile yapılan literatür taraması sonucunda, ülkemizden PT kullanımına bağlı lökeni geliştiği bildirilen hastaların özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur. Olguların hepsinin ilaç kullanım süresi 15 günün üzerindeydi ve toplam ilaç dozları 192-292 g arasında değişmekteydi. Hastaların ortalama yaşı ise 49.5 idi (7-10).

**Tablo-1.** PT Tedavisi Sırasında Kemik İliği Depresyonu Bildirilen Olgular.

	Yaş/Cinsiyet	lökosit/nötrofil miktarı (mL)	Trombosit miktarı (mL)	Tedavi süresi (gün)	Kümülatif Piperasilin Tedavi Dozu (g)
<b>Özgüler ve ark.(7) Olgu 1</b>	55/E	3110/89	28000	21	252
<b>Özgüler ve ark. (7) Olgu 2</b>	35/E	3230/1020	-	16	192
<b>Demiraslan ve ark. (8)</b>	29/K	1400/100	194000	25	292
<b>Uzun ve ark. (9)</b>	67/E	4300	129000	16	192
<b>Ekmekçi ve ark. (10)</b>	58/E	1100/200	60000	20	270
<b>Sunulan olgu</b>	53/E	1570/880	570000	16	240

PT'ye bağlı lökeni ve trombositopeni genellikle geri dönüşümlü olup ilacın kesilmesinden sonra 2-5 gün içinde düzelmektedir (3). Hastamıza G-CSF vermemiz nedeniyle, ertesi gün lökosit sayısı normale döndü ancak G-CSF kullanılmıyaydı bu süre daha uzun olabilirdi. Trombosit sayısı ise ilacın kesilmesinden yedi gün sonra normale döndü. Osteomyelit, diyabetik ayak enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyonlar gibi uzun

süreli PT kullanılan durumlarda hastanın klinik ve laboratuvar bulguları belirgin olarak düzelme gösterirken tedavinin ikinci haftasından sonra ortaya çıkan ateşin ayırıcı tanısında PT'a bağlı kemik iliği baskılanması da akılda bulundurulmalıdır. Piperasilin/tazobaktam ile iki haftayı geçen tedavilerde hastaların kan sayımı daha yakından takip edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: An updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999;57(5):805-43.
2. Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. *Br J Haematol* 1996;95(4):611-2.
3. Peralta FG, Sánchez MB, Roíz MP, Pena MA, Tejero MA, Arjona R. Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1568-72.
4. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP, et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia. *Drug Saf* 2007;30(4):295-306.
5. Reichardt P, Handrick W, Linke A, Schille R, Kiess W. Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin/tazobactam treatment--a retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis. *Infection* 1999;27(6):355-6.
6. Lee KW, Chow KM, Chan NP, Lo AO, Szeto CC. Piperacillin/tazobactam induced myelosuppression *J Clin Med Res* 2009;1(1): 53-5.
7. Özgüler M, Akbulut A. Uzun süreli piperasilin tazobaktam tedavisiyle görülen nötropeni: İki olgu sunumu. *Ankem Dergisi* 2014;28(1):37-40.
8. Demiraslan H, Gürbüz S, Tomul Z, Çelik İ. Piperasilin/tazobaktam tarafından uyarılmış nötropeni: Bir olgu sunumu. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2012;1(1):2.
9. Uzun G, Onem Y, Hatipoglu M, Turhan V, Mutluoglu M, Ay H. Piperacillin/tazobactam-induced neutropenia, thrombocytopenia, and fever during treatment of a diabetic foot infection. *Scan J Infec Dis* 2013;45(1):73-6.
10. Ekmekçi A, Yakar F, Tufan F, Demirtürk M, Çağatay A. Piperasilin/tazobaktama bağlı kemik iliği baskılanması ile seyreden bir olgu sunumu. *Nobel Medicus* 2007; 4(1):28-30.