

## Uzamış Piperasilin/Tazobaktam Tedavisine Bağlı Nötropeni ve Trombositopeni Gelişen Olgu Sunumu A Case Report of Neutropenia and Thrombocytopenia Due to Prolonged Piperacillin/Tazobactam Treatment

Kübra Yıldız<sup>1</sup>, Ahmet Rıza Şahin<sup>2</sup>, Selçuk Nazik<sup>2</sup>, Nadide Mercan<sup>3</sup>, Selma Güler<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Arş.Gör.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Yrd.Doç.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup> Arş.Gör.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>4</sup> Doç.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

Piperasilin/tazobaktam (PT) hastane kökenli enfeksiyonlar, intraabdominal enfeksiyonlar, cilt-yumuşak doku enfeksiyonları ve diyabetik ayak enfeksiyonları gibi komplike ve uzun tedavi gerektiren ağır enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. PT uzun süren kullanımı esnasında kemik iliği baskılanması sonucu nötropeni, trombositopeni veya pansitopeniye yol açabilir. Bu yan etki çoğu zaman geri dönüşümlüdür. Bu çalışmada osteomyelit tanısı ile PT tedavisi almakta iken nötropeni ve trombositopeni gelişen bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Kemik iliği süpresyonu, nötropeni, piperasilin, tazobaktam, trombositopeni

### Abstract

Piperacillin/tazobactam (PT) is frequently preferred for the treatment of severe infections requiring complex and long treatment such as hospital-acquired infections, intraabdominal infections, skin-soft tissue infections and diabetic foot infections. PT can cause neutropenia, thrombocytopenia or pancytopenia due to bone marrow suppression when used for a long time. This side effect is often reversible. In this study, a patient diagnosed with osteomyelitis who developed neutropenia and thrombocytopenia during PT treatment, was presented.

**Key words:** Myelosuppression, neutropenia, piperacillin, tazobactam, thrombocytopenia

Kabul Tarihi: 03.12.2017

### Giriş

Piperasilin bir yarı sentetik üreidopenisilindir. Piperasilin bakterilerce sentezlenen çoğu beta laktamaz ve genişletilmiş beta laktamazlarca inhibe edilebildiğinden betalaktamaz inhibitörleri ile kombine edilmesi gerekmektedir (1).  $\beta$ -laktamaz inhibitörü ile oluşturduğu kombinasyon (piperasilin-tazobaktam) penisilinlerin en geniş antibakteriyel spektrumuna sahiptir (1,2).

*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ailesi, birçok *Bacteroides* suşu ve *Enterococcus faecalis*'i kapsayacak şekilde ampisilinin spektrumunu genişletmiştir. Piperasilin/tazobaktam (PT) intraabdominal enfeksiyonlar

(peritonit, apandisit, kolanjit, kolesistit), cilt-yumuşak doku enfeksiyonları, diyabetik ayak enfeksiyonları, duyarlı bakterilerin etken olduğu ağır enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir (2). PT genellikle iyi tolere edilir, kullanımında hipersensitivite, gastrointestinal şikayetler, nörolojik semptomlar, elektrolit anormallikleri, kas içi enjeksiyonlarda enjeksiyon yerinde ağrı, tekrarlanan damar içi enjeksiyonlarda tromboflebit görülebilir (3). Hastaların %3'ünden azında karaciğer enzim yüksekliği olabilir. Uzamış kullanımı sırasında toplam kullanılan doza bağlı olarak hematolojik yan etkileri nötropeni, trombositopeni veya pansitopeni gelişebilir (4). Bu çalışmada osteomyelit nedeniyle uzamış PT tedavisi

alırken nötropeni ve trombositopeni gelişen bir olgu incelenmiştir.

## Olgu

Altmışbeş yaşında, özgeçmişinde 27 yıldır diabetes mellitus tanısı olan erkek hasta sol ayağında kızarıklık, ağrı ve akıntı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Başvurusundan yirmibeş gün önce ayak deformitesi nedeni ile opere edilmiş ve internal fiksator konmuştu. Fizik muayenesinde ayak sırtında bileğe yakın bölgede 4x5 cm boyutunda eritemli lezyon ve akıntının geldiği bir adet sinüs ağzı görüldü. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu izlenmedi. Hasta, manyetik rezonans görüntülemesi ve alınan derin doku kültürü sonucu değerlendirilerek, talusta akut osteomyelit tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Derin doku kültüründe PT ve siprofloksasin duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* izole edildi. Hastanın ilk gelişinde kan değerleri; eritrosit sedimentasyon hızı 82 mm/h, C-reaktif protein 124 mg/dl, lökosit 6490/mL, nötrofil 4890/mL, trombosit  $225 \times 10^3$  /mL, hemoglobin 9.1 g/dl, hematokrit %26.1, aspartataminotransferaz 51 U/L, alaninaminotransferaz 43 U/L, kan üre azotu 25 mg/dl, kreatinin 1.33 mg/dl olarak tespit edildi. Hastaya PT 8 saatte bir 4.5 g olmak üzere başlandı. Tedavi takibinde hastanın C-reaktif proteini 4.74'e kadar düştü, operasyon alanında akıntı azaldı. Hastaya belirli aralıklarla yapılan hemogram takibinde PT'nin 24. gününde nötropeni ve trombositopeni gelişti. Yapılan laboratuvar analizinde lökosit 1290/mL, nötrofil 430/mL, trombosit  $122 \times 10^3$  /mL, hemoglobin 10.5 g/dl, hematokrit %31.6 idi. Tedavinin 25. gününde ise lökosit 810/mL, nötrofil 270/mL, trombosit  $88 \times 10^3$  /mL, hemoglobin 10.6 g/dl, hematokrit %30.1, olarak tespit edildi. Aynı gün PT tedavisi sonlandırıldı. Antibiyoterapisi teikoplanin 1x400 mg ve siprofloksasin 2x500 mg olarak değiştirildi. Hastanın nötrofil ve trombosit sayısı PT kesildikten 1 gün sonra artmaya başladı ve takiplerde normal seviyesine ulaştı.

## Tartışma

Beta laktam antibiyotikler iyi tolere edilebilmelerine rağmen birçok yan etkiden sorumlu tutulmuşlardır (4). Nozokomiyal pnömoni, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, febril nötropeni ve sepsisin empirik tedavisi ile klinikte kendine

geniş bir kullanım alanı bulan PT'nin beklenen istenmeyen yan etkileri; hipersensitivite, nefrotoksisite, gastrointestinal ve hematolojik etkilendir (1). Kemik iliğini geri dönüşümlü olarak baskılaması farklı yayınlarla dökümente edilmiş olsa da bunun nasıl gerçekleştiği tartışmalıdır (5,6,7). Nötropeni, coombs testi pozitif hemolitik anemi, trombosit agregasyonunda bozulma, trombositopeni ve gecikmiş tipte trombositopeni PT'nin bildirilen diğer hematolojik yan etkileridir (8).

Pansitopeni gelişen bir olguya yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesinin sonucunda kan elemanlarının öncül serisinin duraksadığı gösterilmiştir (5). PT'ye bağlı bu baskılanmanın genetik predispozisyonla veya immünolojik mekanizmalarla gerçekleştiği öne sürülmüştür (5,6). Gelişen hematolojik yan etkilerde genç yaşta olmanın ve düşük vücut kitle endeksine sahip olmanın risk faktörü olduğu belirtilmiştir (7,8). PT'nin eliminasyonu renal yolla gerçekleşmesine rağmen, böbrek yetmezliği nedeniyle doz azaltılmasının, kemik iliği baskılanmasının önlenmesinde etkili olmadığı düşünülmektedir (9). PT kullanımına bağlı gelişen nötropeniye sıklıkla trombositopeni eşlik ettiği bildirilmiştir (7,10,11). Bir olguda PT tedavisinin sonlandırılmasından 4 gün sonra gelişen trombositopeninin, gecikmiş tip yanıtı bağlı trombositopeni olduğu rapor edilmiştir (12). Vücut kitle endeksi 18, yaşı 65 olan olgumuzda literatürle uyumlu olarak nötropeniye trombositopeni eşlik ediyordu.

Kemik iliğinde bu baskılanmanın temel sebebi kullanım süresi ve buna bağlı gerçekleşen toplam antibiyotik dozudur (7,13,14). Peralta ve arkadaşları nötropenin, toplam alınan doza (204-612 gr) bağlı olduğunu göstermişlerdir (7). Nötropeni tedavinin 10. gününden, sıklıkla 2. haftasından sonra gelişmektedir (7,15,16). Uzun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 10. günden sonra nötropeni gelişmesi ihtimalini %19 olarak göstermişlerdir (15). Sunulan olguda literatürle uyumlu olarak PT tedavisinin 24. gününde, toplam doz 310.5 gr iken nötropeni ile beraber trombositopeni gelişmiştir.

PT'ye bağlı gelişen kemik iliği baskılanması geri dönüşümlüdür (8). Nötropeni ve trombositopeni antibiyotiğin kesilmesinin ardından hızla düzelme gösterir (15). PT tedavisine bağlı olarak nötropeni gelişen kistik fibrozisli çocuklarda, ilacın kesilmesini takip eden günde, periferik

kan hücrelerinin normale döndüğü bildirilmiştir (17,18). Olguda literatürle uyumlu olarak ilacın kesilmesini takip eden günde başka bir uygulamaya gerek kalmadan nötrofil ve trombosit sayısı yükselmeye başlamış, takip eden günlerde normale dönmüştür.

Osteomyelit, diyabetik ayak enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar gibi uzun süreli PT kullanımı öngörülen hastalarda, kemik iliği baskılanması ve kan hücrelerinin herhangi bir serisinde sitopeni görülebilir. Bu hastaların 10. günden itibaren hemogram takiplerinin daha sık yapılması gerekebilir. PT'nin kemik iliğini nasıl baskıladığı konusunda yapılacak yeni çalışmalar konuya açıklık getirebilir.

## Kaynaklar

1. Goodman LS, Brunton LL, Chabner BA, Knollman B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2011;1477-1504.
2. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam / betalactamase inhibitör combination. Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5(3):365-83.
3. Simon C & Stille W. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis: mit 93 Tabellen. Schattauer 1997.
4. Ozguler M, Akbulut A. Uzun süreli piperasilin tazobaktam tedavisiyle görülen notropeni: İki olgu sunumu. Ankem Derg 2014;28(1):37-40.
5. Shaik S, Kazi HA, Ender PT. Rapid-onset piperacillin-tazobactam induced thrombocytopenia. Journal of Pharmacy Practice 2015;28(2):204-6.
6. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia. Drug Saf 2007;30(4):295-306.
7. Peralta FG, Sanchez MB, Roiz MP et al. Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam, Clin Infect Dis 2003;37(11):1568-72.
8. Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. Br J Haematol 1996;95(4):611-2.
9. Julia A, Olona M, Bueno J et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes, Br J Haematol 1991;79(3):366-71.
10. Lambourne J, Kitchen J, Hughes C, Merry C. Piperacillin/tazobactam-induced paresthesiae. Ann Pharmacother 2006;40(5):977-9.
11. He ZF, Wu XA, Wang YP. Severe bone marrow suppression and hepatic dysfunction caused by piperacillin/tazobactam. Scand J Infect Dis 2013;45(11):885-7.
12. Macwilliam JL, Mistry R, Floyd MS, Baird AD. Piperacillin/tazobactam induced thrombocytopenia - a delayed response. BMJ Case Reports 2012;bcr0320125981.
13. Chen H, Fan Z, Guo F, Yang Y, Li J, Zhang J, Zhu J. Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: A case report. Experimental and Therapeutic Medicine 2016;11(4):1223-6.
14. Kumar A, Choudhuri G, Aggarwal R. Piperacillin induced bone marrow suppression: a case report. BMC Clinical Pharmacology 2003;3(1):2.
15. 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. Scand J Infect Dis 2013;45(1):73-6.
16. Lee KWC, Chow KM, Chan NPH, Lo AOS, Szeto CC. Piperacillin/tazobactam Induced myelosuppression. J Clin Med Res 2009;1(1):53-5.
17. 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;27:355-6.
18. Suntur MB, Kuşçu F, Kaya H, Dalkıran PA. Piperasilin/tazobaktama bağlı nötropeni gelişen bir olgu sunumu. Ege Tıp Dergisi 2015;54(3):148-50.

## İletişim:

Dr. Kübra Yıldız  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı  
Kahramanmaraş, Türkiye  
Tel: +90.506.2548784  
E-mail: kubratosunoglu25@gmail.com