

UZUN SÜRELİ PİPERASİLİN TAZOBAKTAM TEDAVİSİYLE GÖRÜLEN NÖTROPENİ: İKİ OLGU SUNUMU

Müge ÖZGÜLER¹, Ayhan AKBULUT²

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, ELAZIĞ
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Beta-laktam bir antibiyotik olan piperasilin ve piperasilin/tazobaktamın uzun süreli kullanımı, tüm diğer beta-laktamlar gibi kemik iliği süpresyonuna sebep olup nötropeni, trombositopeni veya pansitopeniye yol açabilmektedir. Bu etki kümülatif dozla ilgili olduğundan bu tedaviyi uzun süre alacak olan hastalarda dikkatli olunmalı ve hasta düzenli olarak tam kan sayımıyla kontrol edilmelidir. Bu çalışmada uzun süreli piperasilin/tazobaktam tedavisi almış ve nötropeni gelişmiş iki olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: beta-laktam, kemik iliği süpresyonu, nötropeni, piperasilin/tazobaktam

SUMMARY

Development of Neutropenia During Treatment of Long Term Piperacillin/Tazobactam Therapy: Report of Two Cases

Long term use of piperacillin and piperacillin/tazobactam which are beta-lactam antibiotics, may cause bone marrow suppression and lead to neutropenia, thrombocytopenia or pancytopenia. This effect is related to the cumulative dose in patients who receive this treatment, care must be taken for a long term use and whole blood cell counts of patients should be monitored regularly. This paper presents two cases who had long term piperacillin/tazobactam therapy and developed neutropenia.

Keywords: beta-lactams, bone marrow suppression, neutropenia, piperacillin/tazobactam

GİRİŞ

Piperasilin/tazobaktam, Gram pozitif etkinliği yanında Gram negatif ve anaerobik etkinliği olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir⁽⁶⁾. Dört gram (gr) piperasilin sodyum ve 0.5 gr tazobaktam sodyumdan oluşan semisentetik bir antibiyotiktir. Piperasilin hücre duvarı sentezini inhibe ederek, bakterisidal aktivite gösterir. Tazobaktam ise, beta-laktamaz üretimi nedeniyle piperasiline dirençli olan mikroorganizmalara da etkinlik sağlayarak spektrumun genişlemesini sağlar^(5,6).

Piperasilin/tazobaktamın hipersensitivite reaksiyonu, nörotoksisite, hepatotoksisite, diyare, elektrolit ve asit baz dengesizliği, kanama bozuklukları, trombositopeni, nadiren nötropeni ve hemolitik anemi gibi yan etkileri mevcuttur^(1,4-8).

Kemik iliği baskılanması, tüm beta-laktam antibiyotiklerin önemli bir istenmeyen etkisidir. Piperasilin/tazobaktama sekonder gelişen nötropeni, immün yıkıma ve matürasyonda durmaya bağlı gelişmektedir. Ateş ve döküntüler, beta-laktamların neden olduğu nötropeninin öncül belirtileridir^(1,4-8).

Beta-laktam tedavisiyle hayatı tehdit ede-

cek düzeyde ciddi nötropeni gözlenen (nötrofil düzeyinin sıfır olduğu) vakalar bildirilmiştir⁽²⁾.

Bu yazıda osteomyelit ve pnömoni nedeniyle piperasilin/tazobaktam tedavisi başlanan ve derin nötropeni gelişen iki erkek hasta sunulmuştur.

OLGU 1

Elli beş yaşında erkek hasta sağ bacakta yara yeri akıntısı şikayeti ile polikliniğimize başvurmuştur. Hastanın anamnezinden, iki yıl önce trafik kazası sonrası bacağına parçalı kırık geliştiği ve en son yedi ay önce olmak üzere toplam beş kez bu nedenle opere olduğu, yara yeri akıntısının ilk operasyondan sonra başladığı, 1.5 yıldır akıntısının devam ettiği, akıntı nedeniyle değişik antibiyotikler aldığı, ancak akıntıda gerileme olmadığı öğrenilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde; vital bulguları stabil, ateş 37.2°C olarak saptanmıştır. Diğer sistem muayeneleri normal olan hastanın, sağ bacakta medial malleolün yaklaşık 3 cm üzerinde ekimoz ve hassasiyeti olan, ısı artışı olmayan yaklaşık 10x8 cm'lik bir alan, yaklaşık 1x1 cm'lik fistül ağzı ve fistül ağzında seropürülan vasıfta akıntı olduğu gözlenmiştir.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı (WBC) 13,600 K/mm³ (nötrofil (Ne) 8,810 K/mm³, lenfosit (Ly) 3,850 K/mm³, monosit (Mo) 0.86 K/mm³, eozinofil (Eo) 0.02 K/mm³), hemogloblin (Hgb) 14.5 g/dl, hematokrit (Htc) % 44.5, platelet (Plt) 323,000 K/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 50 mm/h, C reaktif protein (CRP) 5.6 IU/ml bulunmuştur.

Biyokimyasal değerleri; Laktat dehidrojenaz (LDH) 268 IU/L, alkalen fosfataz (ALP) 128 IU/L, gama glutamil transferaz (GGT) 66 IU/L, üre: 35 mg/dl, kreatinin 1.7 mg/dl olarak saptanmıştır. Diğer biyokimyasal tetkikleri ile tam idrar tetkikinin normal olduğu görülmüştür.

Hastanın sağ bacak grafileri çekilmiş, radyoloji ve ortopedi kliniklerince konsülte edilmiştir. Konsültasyon sonucunda, çok sayıda cerrahi operasyon geçiren kemik dokuda kronik osteomyelit ile uyumlu olabilecek görüntü olduğu belirtilmiştir. Hastanın yara yerinden aseptik teknikte alınan kültüründe *P.aeruginosa* üremiştir. Antibiyogram yapılan etkenin; sefoperazon/sulbaktam, seftriakson, seftazidim, piperasilin/

tazobaktam ve siprofloksasine duyarlı olduğu saptanmış ve bu antibiyogram sonucuyla hastaya piperasilin/tazobaktam 3x1 tedavisi başlanmıştır. Diyabetik olan hastaya eş zamanlı olarak insülin tedavisi uygulanmıştır.

Tedavinin 5. günü akıntısı gerileyen ve seröz vasfa dönen hastanın ESR ve CRP değerlerinde gerileme saptanmıştır. ESR 18 mm/h'e gerilemiştir. Hastanın tedavisinin 21. gününde yapılan tetkiklerde WBC 3,110 K/mm³, (Ne 89 K/mm³, Ly 2,000 K/mm³, Mo 976 K/mm³), Hgb 12.5 g/dL, Htc % 38.7, Plt 280,000 K/mm³ olduğu gözlenmiştir. Hasta toplam 252 g piperasilin aldıktan sonra tedavisi kesilerek yerine siprofloksasin tedavisi başlanmıştır. Takiplerinde 38.5°C ateşi olan, nötropeni derinleşen ve nötrofil düzeyi 12 K/mm³'ye gerileyen hastanın yapılan muayenesinde sol üst göz kapağında hordeolum gelişmesi dışında bir bulguya rastlanmamıştır. Hastanın mevcut tedavisine devam edilip Filgrastim (Neupogen) tedavisi başlanmıştır. Filgrastim tedavisinin 4. gününde WBC 2,990 K/mm³ (Ne 243 K/mm³ ve Mo 1,530 K/mm³)'e yükselen hasta 5. gün nötropeniden çıkmış ve genel durumu düzelmiştir.

OLGU 2

Otuz beş yaşında erkek hasta ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı şikayetleri ile kliniğimize başvurmuştur. Anamnezinden bir hafta önce tatilden döndüğü, başka herhangi bir hastalığı olmadığı öğrenilmiştir. Hastanın yapılan fizik muayenesinde ateş 38.2°C, nabız 126/dk, tansiyon arteriyel 100/60 mmHg olarak saptanmıştır. Hastanın dinlemekle sağ akciğer bazalde inspiratuvar raller olduğu belirlenmiştir.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde WBC 15,500 K/mm³ (Ne 10,850 K/mm³, Ly 3,770 K/mm³, Mo 0.81 K/mm³, Eo 0.04 K/mm³), Hgb 13.5 g/dl, Htc % 44.5, Plt 386,000 K/mm³, ESR 45 mm/h, CRP 57 IU/ml bulunmuştur.

Biyokimyasal değerlerinden LDH 278 IU/L, AST 56, ALT 45 mg/dl iken, diğer biyokimyasal tetkikleri ve tam idrar tetkikinin normal olduğu gözlenmiştir.

Hastaya akciğer grafisi çekilmiş, sağ akciğer bazalde infiltrasyon ile uyumlu nonhomojen bir dansite alanı saptanmıştır.

Hastaya dış merkezde ampirik başlanmış

olan moksifloksasin tb 400 mg 1x1 tedavisine devam edilmiştir. Hastanın kan kültürleri ve balgam kültürü alınmış, balgamın mikroskopik incelemesinde polimorfonükleer hücre/epitel oranının artmış olması (>2.5), Gram negatif çomakların görülmüş olması ve balgam kültüründe *P.aeruginosa* üremesi üzerine antibiyogram sonucuna uygun olarak moksifloksasin tedavisi kesilip, piperasilin/tazobaktam 3x4.5 g tedavisi başlanmıştır. Hastaya, ateşini düşürmek amacıyla parasetamol dışında bir medikal tedavi uygulanmamıştır. Tedaviyle ateşi gerileyen CRP düzeyi 8 IU/ml'ye dönen hastanın tedavisinin 21 güne tamamlanması planlanmış ancak, tedavinin 16. gününde tekrar genel durumda bozulma, üşüme titremeye yükselen ateş, yaygın kas eklem ağrıları, döküntü şikayetleri gelişmiştir. Ateşi 38.6°C olarak ölçülmüştür. Vücudunda basmakla solan makülopapüler tarzda döküntü gözlenmiştir.

Hastanın yapılan tetkiklerinde; WBC 3,230 K/mm³ (Ne 1,020 K/mm³, Ly 1,190 K/mm³, Mo 0.21 K/mm³, Eo 1. 0 K/mm³), ESR 56 mm/h, CRP 36 IU/ml olarak bulunmuştur. Diğer biyokimyasal ve idrar tetkiklerinin normal olduğu gözlenmiştir.

Hastada ilaç ateşi düşünülmüş, piperasilin/tazobaktam tedavisi kesilerek semptomatik tedavi başlanmıştır. İlaç kesildikten iki gün sonra ateşi ve hemogram değerleri normale dönen hasta takip altına alınarak taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Lökopeni, piperasilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin nadir görülen, fakat ciddi bir yan etkisidir. Piperasilinin kemik iliğini baskılaması geri dönüşümlü bir yan etki olarak bildirilmiştir. Diğer beta-laktam antibiyotikler gibi nötropeni etkisi daha fazla ve sıklıkla trombositopeni ile beraberdir. Trombositopeni nadiren tek başına görülür, ancak izole anemi bildirilmemiştir. Kemik iliği toksisitesinin nasıl geliştiği halen tartışmalıdır, ancak piperasilinin myeloid hücrelerin proliferasyonunu durdurduğu düşünülmektedir⁽⁴⁻⁷⁾.

Piperasilin kemik iliğini baskılayıcı etkisinin gerçek insidansı, iki haftadan daha uzun

tedavi alan hastaların verilerinin yetersizliği nedeniyle henüz bilinmemektedir. Yine bu hematolojik yan etkinin genetik predispozisyonla alakalı olduğu da bilinmektedir^(4,8).

Piperasilin/tazobaktam ile pansitopeni gelişmiş yalnızca bir olguda kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve kemik iliği aspirasyonunda prekürsör hücrelerin durakladığı gösterilmiştir⁽⁴⁾. Bu konuyla ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Bununla beraber bu hastalarda penisilinlere karşı oluşan IgG türü antikorların varlığı gösterilmiş, hemolitik anemi ve trombositopeninin immünolojik olarak meydana geldiği belirtilmiştir⁽⁸⁾.

Hematolojik yan etkilerin 10 günden önce nadiren oluşmakta olduğu bildirilmektedir. Önceki yayınlarda nötropenin tedaviden başladıktan 11-17 gün içinde oluştuğu belirtilmiştir⁽⁵⁻⁷⁾. Kemik infeksiyonu olup piperasilin/tazobaktam verilen 41 hastayla yapılan bir çalışmada nötropenik olan ve olmayan grup arasında ortalama tedavi süresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır⁽⁵⁾. Aynı çalışmada, nötropenik grupta ortalama yaşın daha genç olduğunu, özellikle çocukların nötropeniye daha hassas olduğunu göstermiştir.

Yayınlanmış üç olgu sunumunda da yaş aralığı 18 ile 27 arasındadır^(1,3,7). Beş tanesi 18 yaş altında olan, tedavide piperasilin kullanılan 25 hastalık vaka serisinde dördü çocuk olan altı hastada sonradan nötropeni gelişmiştir⁽⁶⁾. Çocuklarda yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha erken sürede hematolojik toksisite meydana gelmektedir. Bir vaka sunumunda, bu durumun vücut ağırlığıyla alakalı olduğu ve zayıf insanlarda doz azalmak gerektiğine değinilmiştir⁽⁷⁾.

Bu yan etkinin oluşmasında kümülatif yüksek doz gerektiği için 10 günden önce nadiren nötropeni geliştiği belirtilmiştir⁽⁹⁾. Bir çalışmada, kemik iliği toksisitesi gelişmesine neden olan kümülatif dozun, piperasilin/tazobaktam için 4,919±1,975 mg/kg ve piperasilin için ise 4,372±1,755 mg/kg olduğu saptanmış, tedavi sürelerinin 14±11.3 gün olduğu belirtilmiştir⁽⁶⁾.

Piperasilinin klirensi renal yolla olmasına rağmen, renal yetmezlikli hastalarla yapılan çalışmalarda doz azaltılması ile myelotoksisite arasında bir ilişki saptanmamıştır⁽²⁾.

Sonuç olarak; uzayan piperasilin/tazobaktam tedavisiyle myeloid hücrelerin herhangi bir serisinde sitopeni gelişebilmektedir. On günden uzun süreli piperasilin tedavisi uygulanan hastalarda düzenli olarak kan sayımının yapılması sitopeninin erken tanınmasına faydalı olmaktadır. Nötropeni gelişmesi durumunda diğer nötropeni, trombositopeni ve ya pansitopeni nedenlerinin de araştırılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bressler RB, Huston DP. Piperacillin-induced anemia and leukopenia, *South Med J* 1986;79(2):255-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-198602000-00031> PMID:3945861
2. 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08042.x> PMID:1751364
3. Kumar A, Choudhuri G, Aggarwal R. Piperacillin induced bone marrow suppression: a case report, *BMC Clin Pharmacol* 2003;3:2. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6904-3-2> PMID:12791166 PMCID:PMC165417
4. Neftel KA, Hauser SP, Müller MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics, *J Infect Dis* 1985;152(1):90-8. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/152.1.90> PMID:4008995
5. 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. <http://dx.doi.org/10.1086/379519> PMID:14614681
6. 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s150100050042> PMID:10624596
7. Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam, *Br J Haematol* 1996;95(4):611-2. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1952.x> PMID:8982034
8. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia, *Drug Saf* 2007;30(4):295-306. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200730040-00002> PMID:17408306
9. Singh N, Yu VL, Miele LA, Wagener MM. Beta-lactam antibiotic-induced leukopenia in severe hepatic dysfunction: risk factors and implications for dosing in patients with liver disease, *Am J Med* 1993;94(3):251-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90056-U](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(93)90056-U)