

Olgu Sunumu

Piperasilin/Tazobaktama Bağlı Kemik İliği Baskılanması ile Seyreden Bir Olgu Sunumu

Fatma KESMEZ CAN^{1,a}, Selma SEZEN², Eyüp ŞENOCAK³

¹Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzurum, Türkiye

²Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzurum, Türkiye

³Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Ortopedi Kliniği, Erzurum, Türkiye

ÖZET

Piperasilin/Tazobaktam (PT) beta-laktam gurubu bir antibiyotiktir. Kemik iliği baskılanması beta-laktam antibiyotiklerde nadiren görülen, istenmeyen bir yan etkidir. Bu olgu sunumunda, menisküs operasyonu sonrası yumuşak doku enfeksiyonu oluşan ve PT tedavisi verilen hastanın tedavisinin 16. gününde gelişen ateş, nötropeni ve trombositopeni tablosu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Piperasilin, Tazobaktam, Kemik İliği Baskılanması, Nötropeni, Trombositopeni

ABSTRACT

A Case Report of Bone Marrow Suppression Caused by Piperacillin/Tazobactam

Piperacillin/Tazobactam (PT) is a beta lactam group of antibiotics. Bone marrow suppression is rarely seen unwanted side effect of beta lactam antibiotics. In this case report, a clinical presentation of fever, neutropenia and thrombocytopenia in a patient on the 16 th day of PT therapy due to soft tissue infection after meniscus surgery.

Keywords: Piperacillin, Tazobactam, Bone Marrow Suppression, Neutropenia, Thrombocytopenia.

Piperasilin/ Tazobaktam (PT) birçok gram pozitif, gram negatif, aerobik ve anaerobik bakteriye karşı bakterisidal etki gösteren bir antibiyotiktir (1). Piperasilin bir ampisilin türevidir. Beta-laktamazlar tarafından hidrolize edildiği için bir beta-laktamaz inhibitörü olan tazobaktam ile kombine edilir ve bu şekilde etki spektrumunun genişlemesi sağlanır. PT hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkinlik gösterir (2).

PT'm hipersensitivite reaksiyonu, gastro intestinal yan etkiler, nörotoksisite, hepatotoksisite, diare, kanama bozuklukları, kemik iliği baskılanmasına bağlı trombositopeni ve nötropeni gibi yan etkileri olabilmektedir. Kemik iliği baskılanmasının nasıl geliştiği halen tartışmalı olmakla birlikte piperasilinin myeloid hücre artışı, maturasyonunu baskıladığı ve immün yıkıma sebep olduğu düşünülmektedir (3).

Bu olgu sunumunda menisküs operasyonu sonrası gelişen yumuşak doku enfeksiyonu tedavisinde PT kullanımına bağlı ortaya çıkan ateş, trombositopeni ve nötropeni tablosu irdelenmiştir.

OLGU SUNUMU

Elli beş yaşında kadın hasta, on beş gün önce menisküs operasyonu geçirdi. Operasyondan 10 gün sonra dizinde ağrı ve şişlik şikâyeti ile hastanemiz ortopedi polikliniğine başvurdu. Diz eklem sıvısı alınıp kültüre gönderildi ve kültür sonucunda *Pseudomonas sp.* üremesi oldu. Etkenin sefepim, seftazidim sefaperazon, Piperasilin/Tazobaktam, siprofiloksaşine duyarlı olduğu görüldü. Kliniğe yatırılan hastaya Piperasilin/Tazobaktam 4.5gr 3x1 başlandı. Hastanın fizik muayenesinde vital bulgular stabil ateş 37.2°C, sol dizde hassasiyet, şişlik ve hafif ısı artışı olduğu gözlemlendi.

Tedavinin 5. gününde ağrı ve hassasiyeti gerileyen hastanın sedimantasyon ve CRP değerlerinde gerileme saptandı. Tedavinin 16. gününde PT yapıldıktan sonra hastada titreme ve 38.5°C ateş görüldü. Yapılan fizik muayenesinde bir ateş odağı saptanmaması üzerine hastanın tetkikleri tekrarlandı. Hemogramda bisitopeni (lökosit:1030/mm³, nötrofil:630/mm³, trombosit:

^aYazışma Adresi: Fatma KESMEZ CAN, Palandöken Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzurum, Türkiye

Tel: 0442 235 5080

Geliş Tarihi/Received: 27.05.2016

e-mail: dr.fatmakesmezcan@yahoo.com.tr

Kabul Tarihi/Accepted: 30.09.2016

94000/mm³) görüldü. Hastanın periferik yayması yapıldı, dahiliye kliniği konsültasyonunda periferik yaymada blast saptanmadığı bildirilmesi üzerine tablonun PT'a bağlı kemik iliği baskılanması sonucu gelişen nötropeni-trombositopeni olabileceği düşünülerek PT tedavisi sonlandırıldı. Cipro 400 flakon 2x1 ile devam edildi. Hastanın ikinci günden sonra ateşi olmadı. Dahiliye konsültasyonu sonrası tedaviye

30 MIU/0.5 ml dozunda Filgrastim eklendi. Tedaviye başlandıktan bir gün sonra WBC 1750/mm³ PLT 126000 /mm³ olarak alındı. Filgrastim tedavisi 2 gün verildi. 5.gün WBC 4670/ mm³ PLT 225000/mm³ değerlerine yükselip nötropeniden çıktı. Tablo 1'de görüldüğü gibi tetkikleri normale dönen hastanın şikâyetleri gerilemiş olup, tedavisi kesilerek taburcu edildi.

Tablo 1. Hastamızın kan değerlerinin takibi.

| Gün | WBC (K/mm ³) | Ne (K/mm ³) | Ly (K/mm ³) | Mo (K/mm ³) | Hbg (K/mm ³) | Eo (K/mm ³) | Htc (%) | PLT (K/mm ³) | ESR (Kmm/h) | CRP (IU/ml) |
|---------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------|-----------------------------|----------------|----------------|
| 1. | 6800 | 5100 | 960 | 730 | 13.11 | 0.00 | 40 | 250000 | 71 | 12 |
| 5. | 6000 | 3500 | 1300 | 590 | 13.01 | 0.00 | 39 | 294000 | 65 | 5 |
| 8. | 5500 | 3400 | 1500 | 570 | 12.5 | 0.00 | 38.2 | 390000 | 63 | 4.2 |
| 10. | 5300 | 3200 | 1540 | 540 | 12.5 | 0.00 | 38 | 314000 | 55 | 0.9 |
| 13. | 4460 | 2620 | 1280 | 5300 | 12.4 | 0.00 | 38.4 | 254000 | 50 | 0.5 |
| 16. | 1030 | 630 | 420 | 100 | 12.5 | 0.00 | 38 | 94000 | 48 | 1.3 |
| 17. | 1750 | 1090 | 360 | 170 | 12.3 | 0.00 | 37.8 | 126000 | 45 | 1.03 |
| 18. | 2580 | 1170 | 1060 | 340 | 12.4 | 0.00 | 37.8 | 136000 | 42 | 0.9 |
| 19. | 3250 | 1510 | 1290 | 440 | 12.5 | 0.00 | 38.4 | 155000 | 40 | 0.7 |
| 20. | 4670 | 2500 | 1500 | 620 | 12.6 | 0.00 | 38.4 | 225000 | 30 | 0.8 |
| Taburcu | 4920 | 2760 | 1420 | 710 | 12.4 | 0.00 | 37.9 | 174000 | 25 | 0.8 |

TARTIŞMA

Piperasilin/ Tazobaktam ve diğer beta-laktam antibiyotiklerde görülen kemik iliği baskılanması, nadir görülen geri dönüşümlü bir yan etkidir. Lökopeni ve daha hafif şiddette trombositopeni görülür, ilaç kesiminden sonra normale döner. PT kemik iliği baskılanma mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte kemik iliğinin öncül hücrelerinde direkt toksik etki yaparak proliferasyonu durdurduğu düşünülmektedir (4). Yapılan bir çalışmada kan kültürlerinde izole edilen *Pseudomonas spp.* Suşlarında antibiyotik duyarlılığına bakılmış olup amikasin için % 98, piperasilintazobaktam için % 95, meropenem için % 88 ve siprofloksasin için % 85 oranında tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda PT nin

gram negatif bakterilerin duyarlı olduğu antibiyotik gurubunda yer aldığı görülmüştür (5). Kemik iliği baskılanmasının 10 günden uzun süreli ve yüksek doz PT kullanımıyla ilgili olduğu düşünülmüştür (6). Hastamızda 16. Günde gelişen nötropeni ve trombositopeni tablosunda 3x4.5 gr/gün dozunda toplam 216 g PT kullanılmıştır. Verilen dozun 192 g 'ı piperasilindir. Peralta ve arkadaşlarının (6) yapmış olduğu bir çalışmada toplam 198 gr'ın altında Piperasilin alan hastalarda hiç nötropeni görülmezken, 198-240gr alanlarda %33.3, 240-324 gr arası alanlarda %40 oranında nötropeni görüldüğünü bildirmiştir. Bizim çalışmamıza konu olan olgu da hastamıza Peralta ve arkadaşlarının (6) bildirmiş

olduğu çalışma dozlarının altında piperasilin verilmiş olmasına rağmen ateş, nötropeni ve trombositopeni görüldü. Lipsky ve ark. (7) Diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde ertapenam ve PT' nin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada 219 hastaya 7-14 gün süreyle PT tedavisi uygulanmış (4x3.375 gr/gün) ve hiçbir hastada nötropeni gelişmemiştir.

Saltoğlu ve ark. (8) PT ve imipenem /silasitatin etkinlik karşılaştırmasını diyabetik ayak enfeksiyonunun da yapmış olup 14-45 gün PT verilen 30 hastadan ikisinde nötropeni ve trombositopeni gelişmiştir. İki çalışmada hastalara verilen dozlar aynı olmasına rağmen Saltoğlu ve ark. yaptığı çalışmada sürenin uzun olmasının nötropeni gelişimini etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Tüm bu veriler dikkate alındığında kemik iliği baskılanmasının yüksek dozda piperasilin uygu-

lanması ve tedavi süresinin uzun olması ile ilgili olduğu düşünülmesine karşın sunduğumuz bu olguda daha düşük doz ve kısa tedavi süresinde nötropeni görülmesi, kemik iliği baskılanmasının sadece bu parametrelere bağlı olmadığını göstermiştir. PT tedavisi verilirken hücre sayılarında erken dönemde düşüşler görüldüğünde immün aracılı mekanizmalarında etkisinin olabileceği düşünülmelidir (9).

Sonuç olarak; uzun süre tedavi gerektiren enfeksiyonlarda özellikle 10. günden sonra kan değerleri düzenli olarak takip edilmelidir. Ateş ve döküntü yönüyle hastalar izlenmelidir. Klinik ve laboratuvar düzelmeye sağlandığında tedaviler en kısa sürede kesilmelidir. Pratikte kullandığımız antibiyotiklerin ciddi yan etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: An updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57: 805-43.
2. Gülay Z. Hücre duvar sentezini etkileyen antimikrobiyaller. *ANKEM Derg.* 2003; 17: 192-204.
3. Ekmekçi A, Yakar F, Tufan F, Demirtürk M, Çağatay A, Piperasilin/Tazobaktama bağlı kemik, iliği baskılanması ile seyreden bir olgu sunumu. *Nobel Med* 2007; 4: 28-30.
4. Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. *Br J Haematol* 1996; 95: 611-2.
5. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç S S. Kan Kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005; 19: 17-21.
6. 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: 1568-72.
7. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenam versus piperacillin/ tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366: 1695-703.
8. Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1252-7.
9. Pérez-Vázquez A, Pastor JM, Riancho JA. Immune thrombocytopenia caused by piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 650-1.