

PIPERASİLİN/TAZOBAKTAMA BAĞLI KEMİK İLİĞİ BASKILANMASI İLE SEYREDEN BİR OLGU SUNUMU

Dr. Ahmet Ekmekçi¹, Dr. Fatih Yakar², Dr. Fatih Tufan¹, Dr. Mustafa Demirtürk¹,
Doç. Dr. Atahan Çağatay³

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Piperasilin/tazobaktam (PT) genellikle güvenli kabul edilen ve sıkça reçete edilen bir antibiyotiktir. PT kullanımını sırasında nadiren de olsa ciddi bir yan etki olarak kemik iliği baskılanması ile karşılaşılabılır.

Burada PT'nin neden olduğu kemik iliği baskılanmasının görüldüğü bir olgu bildirilmektedir. Elli sekiz yaşında erkek hasta ampiyem sebebiyle PT ile tedavi edildi.

Tedavinin 20. gününde hastada kemik iliği baskılanmasına bağlı nötropeni ve trombositopeni gelişti. Piperasilin/tazobaktamın kesilmesinden sonra hastanın kan değerleri normale döndü. Bu hastada olayların gelişme zamanı dikkate alındığında kemik iliği baskılanmasının sebebi olarak PT öngörüldü.

• **Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, sessiz miyokardiyal iskemi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, egzersiz elektrokardiyografi testi. Nobel Med 2007; 4(1): 28-30

ABSTRACT

A CASE REPORT OF BONE MARROW SUPPRESSION CAUSED BY PIPERACILLIN TAZOBACTAM

Piperacillin/tazobactam (PT) is a commonly prescribed antibiotic and is generally considered safe. During treatment with piperacillin/tazobactam bone marrow suppression can rarely be seen as a serious adverse effect. We report here a case of PT induced bone marrow suppression. A

58 year old man was being treated with PT for empyema. After 20 days of treatment, he developed neutropenia and thrombocytopenia.

The findings reversed promptly after cessation of PT. The time of course of events suggested that PT was the cause of bone marrow suppression in this patient.

• **Key Words:** Piperacillin, tazobactam, bone marrow suppression, neutropenia, thrombocytopenia. *Nobel Med* 2008; 4(1): 28-30

GİRİŞ

Kemik iliği baskılanması betalaktam antibiyotiklerin önemli bir istenmeyen etkisidir.¹ Beta-laktam antibiyotiklerin bu komplikasyonu yaklaşık 60 yıldır bilinmektedir. Ateş ve döküntüler, beta-laktamların neden olduğu nötropeninin öncül belirtileridir.² Beta-laktam antibiyotiklerin hemen hepsi bu komplikasyona neden olabileceği de, son zamanlarda yapılan çalışmalar, gözleri özellikle piperasilin/tazobaktam (PT) üzerine çevirmiştir. Bu ilaçların kullanım süresi uzadıkça nötropeni görülme olasılığı artmaktadır.^{1,2} Bu yazıda, ampiyem nedeniyle PT tedavisi verilen bir hastada gelişen ve PT'ye bağlı olduğu düşünülen kemik iliği baskılanması sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşındaki erkek hastanın sağlık taraması amacı ile çekilen posteroanterior akciğer grafisinde şüpheli bir lezyon saptanmış ve malignite şüphesi ile bronkoskopi yapılarak uç biyopsisi alınmış. Aynı gece nefes darlığı ve sol göğüs ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Posteroanterior akciğer grafisinde solda hidropnömotoraks saptandı. Plevra sıvısı incelemesi eksüda karakterinde ve nötrofil hakimiyetinde olan hastaya toraks tüpü takıldı. Tüp sonrası hastada ampiyem gelişince ampicilin-sulbaktam 4x1 gr intravenöz (İV) olarak başlandı. Plevral sıvıdan gönderilen örnekte piperasilin, amikasin, siprofloksasiline duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* üreyince tedavi 3x1 gr IV PT ve 1x1 gr IV amikasin olarak değiştirildi. Hastanın yatışı esnasında lökosit 7600/mm³, hemoglobin 12,2 gr/dL, hematokrit %36, trombosit 329000/mm³, nötrofil 5300/mm³, lenfosit 1400/mm³, monosit 600/mm³, sedimentasyon 82 mm/saat ve C reaktif protein (CRP) 175 mg/L idi. Biyokimyasal testlerinde böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Antibiyotik tedavisi altında sedimentasyon 82mm/saatten

62 mm/saate ve CRP 175 mg/L'den 25 mg/L'ye geriledi. Antibiyotik tedavisinin 20. gününde ateşi 38,5°C oldu. Fizik muayenesinde ateşini açıklayacak infeksiyon odağı saptanmadı. Balgam incelemesinde az nötrofil, az epitel görüldü, mikroorganizma görülmedi. Balgam, kan ve idrar kültürü alındı. Kan sayımında lökosit 1100/mm³, hemoglobin 11,5 gr/dL, hematokrit %32, trombosit 60000/mm³, nötrofil 200/mm³, lenfosit 600/mm³, monosit 200/mm³ bulundu.

Kemik iliği aspirasyonunda hücreden zengin olan kemik iliğinde her üç seride matürasyon kusuru olduğu tespit edildi. Hastanın kemik iliği baskılanmasının PT'ye bağlı olduğu düşünülerek PT kesildi ve tedavisine siprofloksasin 400 mg 2x1 ve klindamisin 3x900 mg ile devam edildi. Amikasin devam edildi. Piperasilin/tazobaktam kesildikten sonraki 3. günde lökosit 2600/mm³, nötrofil 800/mm³, trombosit 100000/mm³ bulunurken 7.gün sonunda kan sayımında lökosit değeri 7000/mm³, nötrofil 4100/mm³, trombosit 180000/mm³ bulundu. Amikasin tedavisi 31 güne, siprofloksasin ve klindamisin ise 11 güne tamamlandı. Alınmış olan balgam, kan ve idrar kültürlerinde üremesi olmadı. Takipleri süresince ateşi tekrarlamadı ve şikayetleri geriledi. Çıkış öncesinde bakılan sedimentasyon 20 mm/saat, CRP 4 mg/L bulundu.

TARTIŞMA

Piperasilin, aminobenzil penisilin derivativesi olan ve klinikte *Esherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacteraceae* ailesi, *Citrobacter* infeksiyonlarında ve febril nötropeninin ilk basamak tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Beta-laktamazlara duyarlı olan piperasilin genellikle beta-laktamaz inhibitörü olan tazobaktamla kombine olarak kullanılmaktadır. Bu kombinasyon (Piperacillin 4 gr, Tazobactam 0,5 gr), beta-laktamaz üreten mikroorganizmalara karşı geniş etki spektrumuna sahiptir ve

→ PİPERASİLİN/
TAZOBAKTAMA BAĞLI
KEMİK İLİĞİ
BASKILANMASI İLE
SEVDENEN RİD OLGU

parenteral olarak kullanılır.³ Piperasilin tazobaktamın en sık görülen istenmeyen etkileri arasında aşırı duyarlılık, diyare, nörotoksisite, hepatotoksisite, elektrolit ve baz dengesizliği sayılabilir.³ Kemik iliği baskılanması, birçok beta-laktam antibiyotikte görülebilen ciddi bir istenmeyen etkidir.³ Piperasilin^{4,5} ve PT'nin^{1,7,8} de bu istenmeyen etkiye neden olduğu son zamanlarda bildirilmiştir. Bu istenmeyen etki, sıklıkla uzun süreli ve yüksek doz PT kullanımı sonucunda oluşur² ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Kemik iliği baskılanması muhtemelen kemik iliğindeki prekürsörlere olan direkt toksisiteye bağlıdır.⁸ Bu nadir görülen istenmeyen etki hemen her zaman tedavinin 10. gününden sonra görülür.⁸ Birlikte hafif trombositopeni ve immün aracılıklı hemolitik anemi görülebilir.⁹

Bizim vakamızda PT tedavisinin 20. gününde nötropeni gelişti. Hastamıza PT 13,5 gr/gün dozunda toplam 270 gr (240 gr piperasilin) verilmişti. Peralta'nın yapmış olduğu bir çalışmada toplam 198 gr altında piperasilin alan hastalarda hiç nötropeni görülmezken, 198-240 gr arasında alanlarda %33,3 , 240-324 gr arasında alanlarda %40 ve 324-612 gr arasında alanlarda %66,7

oranında nötropeni görülmüştür.²

Klinik pratiğimizde kemik iliği baskılanması gibi ciddi komplikasyonlardan korunmak için antibiyotik seçimi ve tedavi süresi iyi belirlenmelidir. Uzun süreli PT tedavisi uyguladığımız hastalarda, özellikle onuncu günden sonra seri kan sayımları yapmalı ve ateş ve döküntü gibi öncül belirtiler açısından hastalar yakından izlenmelidir.² Eğer klinik ve laboratuvar olarak iyileşme gözleniyorsa mümkün olan en kısa sürede tedavi kesilmelidir. Piperasilin tazobaktam tedavisi erişkinlerde kilodan bağımsız olarak kullanıldığı için özellikle zayıf olan hastalarda alternatif antibiyotiklerin seçimi aklımıza gelmelidir. Piperasilin tazobaktam tedavisi altında hücre sayılarında erken dönemde ve hızlı düşüşler görüldüğünde, immün aracılı mekanizmaların da buna katkıda bulunabileceği akılda tutulmalıdır.¹⁰

SONUÇ

Sonuç olarak, klinik pratiğimizde sık olarak kullanılan ilaçların bazı nadir ancak önemli yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Ahmet Ekmekçi , İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa/İSTANBUL ahmetekmekci@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 14 / 08 / 2007 • KABUL TARİHİ: 15 / 11 / 2007

KAYNAKLAR

- 1 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: 355-356.
- 2 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: 1568-1572.
- 3 Kaucers A, Crowe SM, Grayson ML, Holy JF. The use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. Hodder Arnold Publication; 5th edition (1997)
- 4 Kumar A, Choudhuri G, Aggarwal R. Piperacillin induced bone marrow suppression: a case report. *BMC Clin Pharmacol* 2003; 3: 2.
- 5 Wilson C, Greenhood G, Remington JS, Vosti KL. Neutropenia after consecutive treatment courses with nafcillin and piperacillin. *Lancet* 1979; 1: 1150.
- 6 Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. *Br J Haematol* 1996; 95: 611-612.
- 7 Gerber L, Wing EJ. Life-threatening neutropenia secondary to piperacillin/tazobactam therapy. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1047-1048.
- 8 Neftel KA, Hauser SP, Müller MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1985; 152: 90-98.
- 9 Thickett KM, Wildman MJ, Fegan CD, Stableforth DE. Haemolytic anaemia following treatment with piperacillin in a patient with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 435-436.

- 10 Pérez-Vázquez A, Pastor JM, Riancho JA. Immune thrombocytopenia caused by piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 650-651.