

## Piperasilin Tazobaktama Bağlı Febril Nötropeni Olgusu\*

Yasemin ÇAKIR <sup>1</sup>, Nevin İNCE <sup>2</sup>

### ÖZ

Piperasilin tazobaktam (PTZ), güçlü antipseudomonal etkinliğe sahip olan ve pnömoni, sepsis, intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike deri, yumuşak doku enfeksiyonları gibi birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde sıklıkla kullanılan betalaktam grubu bir antibiyotiktir. Uzun süreli PTZ kullanımı ve yüksek doz PTZ kullanımına bağlı olarak kemik iliği baskılanması sonucu nötropeni, trombositopeni veya pansitopeni gibi yan etkiler gelişebilmektedir. Bu etki reversiblen bir yan etkidir ve bütün beta-laktam grubu antibiyotiklerin kullanımına bağlı görülebilmektedir. Kemik iliği baskılanması sonucu sıklıkla nötropeni görülmektedir ve genellikle trombositopeni tabloya eşlik etmektedir. Bu çalışmada osteomyelit tanısı ile takip edilen ve piperasilin-tazobaktam tedavisinin 21. gününden sonra ateş ve nötropeni gelişen bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nötropeni; piperasilin; tazobaktam; istenmeyen etkiler.

### A case of Piperacillin Tazobactam Induced Febrile Neutropenia

#### ABSTRACT

Piperacillin-tazobactam is a beta-lactam group antibiotic that is frequently used in the treatment of many infectious diseases such as pneumonia, sepsis, intra-abdominal infections, and complicated skin and soft tissue infections. Side effects such as neutropenia, thrombocytopenia or pancytopenia may develop because of bone marrow suppression due to long-term PTZ use and high-dose PTZ use. This effect is a reversible and can be seen due to the use of all beta-lactam group antibiotics. Neutropenia is frequently observed because of bone marrow suppression, and thrombocytopenia usually accompanies the neutropenia. In this study, a case had a diagnosis of osteomyelitis and developed fever and neutropenia after the 21st day of piperacillin-tazobactam treatment is presented.

**Keywords:** Febrile neutropenia; piperacillin; tazobactam; adverse effects.

#### GİRİŞ

Piperasilin tazobaktam (PTZ) gram pozitif, gram negatif, anaerob ve güçlü antipseudomonal etkinliğe sahip betalaktam grubu bir antibiyotiktir. PTZ, pnömoni, sepsis, intraabdominal enfeksiyonlar, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. PTZ'nin hipersensitivite, hepatotoksinite, bulantı, kusma gibi nonspesifik yan etkilerinin yanı sıra özellikle uzun süreli kullanımına bağlı ilaç ateşi ve kemik iliği baskılanması sonucu oluşan nötropeni, trombositopeni gibi yan etkileri de bilinmektedir (1). Bu olgumuzda da osteomyelit tanısı ile takip edilen ve uzun süreli PTZ kullanımına bağlı febril nötropeni gelişen bir olgu sunulmuştur.

#### OLGU

36 yaşında erkek hasta, sol dizde ağrı, akıntı ve hareket kısıtlılığı şikâyetleri ile hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hastanın anamnezinden, sekiz yıl önce trafik kazası sonrası sağ bacağına parçalı kırık geliştiği ve en son bir yıl önce olmak üzere toplam beş kez opere olduğu, yara yeri akıntısının bir buçuk yıldır devam ettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; sağ dizde, yaklaşık 1x1 cm'lik fistül ağzı ve fistül ağzında pürülan akıntı olduğu gözlemlendi. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit (WBC) 12300/mL, nötrofil 9760/mL, trombosit (PLT) 194000/mL, C reaktif protein (CRP) 27,4 mg/dL idi. Osteomyelit ön tanısı ile planlanan diz manyetik rezonans görüntüleme (MR)'si "tuberositas tibianın olduğu seviyede metafiz anteriorunda 4,2x2,6 cm boyutlarda sıvı koleksiyonu ve çevresel kontrastlanma

<sup>1</sup>Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

\* Bu olgu 22. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Kongresi 9-12 Mart 2022 Antalya'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yasemin ÇAKIR, e-mail: [yasemincakir2553@gmail.com](mailto:yasemincakir2553@gmail.com)  
Geliş Tarihi / Received: 08.08.2023, Kabul Tarihi / Accepted: 23.02.2024

gözlenmiştir, intraosseöz apse” olarak raporlandı. Hasta ortopedi tarafından opere edilerek apse kültürleri alındıktan sonra ampirik olarak piperasilin tazobaktam 3x4,5 gr iv ve teikoplanin 400 mg iv ilk üç dozu 12 saatte bir sonrasında 24 saatte bir olacak şekilde başlandı. Apse kültüründe metilisin duyarlı *S. aureus* (MSSA) üremesi olması üzerine teikoplanin tedavisi kesilerek PTZ tedavisine devam edildi. PTZ tedavisinin 21.gününde hastanın 38°C ateşi oldu. Fizik muayenede ve sistem sorgusunda ateş odağı saptanamayan ve genel durumunda kötüleşme olmayan hasta mevcut tedavi ile kültür sonuçları beklenecek şekilde devam edildi. PTZ tedavisinin 24. gününde yapılan tetkiklerinde nötropeni (WBC 1100/mL, nötrofil 200/mL, lenfosit 70/mL, PLT 210000) saptandı. PTZ tedavisi stoplanarak amoksisilin klavulanik asit 2x1 gr tablet ve siprofloksasin 2x500 mg tablet tedavileri başlandı. Periferik yayma istenerek hasta hematolojiye konsülte edildi. Periferik yayma sonucu hemogram ile uyumlu sonuçlanan hastada hematoloji tarafından da ilaca bağlı kemik iliği baskılanması düşünüldü. Antibiyotik değişikliği sonrası ikinci günde hastanın nötrofil ve lenfosit sayısı artmaya başladı. Antibiyotik değişikliği sonrası 4. günde WBC 4000/mL, nötrofil 1600/ mL, lenfosit 1400/mL PLT 244000/mL olarak sonuçlandı. Takiplerinde ateş yüksekliği olmayan, kan kültürlerinde üreme olmayan hasta toplam antibiyotik tedavisi 6 haftaya tamamlanacak şekilde oral antibiyotik tedavisi ile taburcu edildi.

#### TARTIŞMA

Piperasilin güçlü antipseudomonal aktiviteye sahip türeidopenisilin alt grubuna ait geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotiktir. Hastaların %3'ünden azında PTZ'a bağlı karaciğer enzim yüksekliği olabilmektedir. Uzamış PTZ kullanımı sırasında toplam kullanılan doza bağlı olarak kemik iliği baskılanması sonucu nötropeni, trombositopeni veya pansitopeni gibi yan etkiler gelişebilmektedir (2). PTZ'nin kemik iliğini baskılaması reversible bir yan etkidir. Diğer beta-laktam antibiyotikler gibi nötropeni etkisi daha fazla ve sıklıkla trombositopeni ile birlikte görülmektedir. Olgumuzda nötropeni tablosu PTZ kesildikten sonraki 48 saat içinde düzelmiş olup bu durum PTZ ilişkili nötropeni tanısını doğrulamıştır. PTZ' nin kemik iliğini nasıl baskıladığı tam olarak bilinmemekle beraber myeloid hücrelerin proliferasyonunu durdurduğu düşünülmektedir (3,4). Yapılan çalışmalarda, PTZ'nin uzun süreli kullanımı ve artan kümülatif dozlarının hematolojik yan etkiler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5,6). Nötropeniye neden olan PTZ kümülatif dozu 204 g ile 612 g arasında değişmekte ve sıklıkla 18 günden sonra kemik iliği baskılanması olmaktadır (6). Ülkemizden bildirilen çeşitli olgu sunumlarında PTZ'ye bağlı nötropenilerin çoğunlukla 20. günden sonra geliştiği bildirilmiştir (2,7,8). Bizim olgumuzda da tedavinin 21. gününde ilaç ateşi görülürken, 24. günden sonra da nötropeni tablosu görülmüş ve nötropeni gelişen PTZ dozu 324 g olarak hesaplanmıştır. Bu durum literatürde bildirilen diğer olgular ile uyumlu saptanmıştır.

PTZ ilişkili nötropenin 15 günlük tedaviden önce ortaya çıkması nadir görülmektedir. Ancak daha düşük kümülatif dozlarda (126 g) ve daha kısa tedavi süresinde (13. gün) bildirilen PTZ kaynaklı nötropeni vakaları vardır (9).

PTZ'nin daha kısa tedavi süreleri ve daha düşük kümülatif dozlar için bile miyelosupresyona neden olabileceği ihtimali akılda bulundurulmalıdır.

Literatürde PTZ kullanımı sırasında lökopeni ve trombositopeni geliştiğine dair olgu bildirimleri mevcuttur ancak bu yan etkinin görülme sıklığını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizden Uzun ve ark.'nın diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle PTZ tedavisi alan hastalarda nötropeni insidansını araştırdıkları çalışmada hastaların %19'unda nötropeni tespit etmişlerdir. Nötropeni, tedavinin en erken 21, en geç 44. gününde ortaya çıkarken, hastaların %83'ünde tedavinin 4. haftasında (21-28. günler) ortaya çıkmıştır. PTZ tedavisinin kesilmesinden itibaren 1-10 gün içinde nötropenin düzeldiği gözlenmiştir (10). Peralta ve ark.'nın diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle 10 günden uzun süre PTZ tedavisi alan hastaları değerlendirdikleri çalışmada da benzer şekilde nötropeni insidansı %20 olarak saptanmıştır (5).

#### SONUÇ

Osteomyelit, intraabdominal enfeksiyonlar ve diyabetik ayak enfeksiyonu gibi uzun süre PTZ kullanılan hastalarda yakın hemogram takibi yapılmalı, klinik iyileşme olmasına rağmen yeni gelişen ateş yüksekliği ve nötropeni gelişmesi durumunda PTZ'ye bağlı kemik iliği baskılanması ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Bu çalışma için hastadan aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: N.İ.; Tasarım: Y.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Y.Ç.; Analiz ve/veya Yorum: N.İ., Y.Ç.; Literatür Taraması: Y.Ç.; Makale Yazımı: N.İ., Y.Ç.; Eleştirel İnceleme: N.İ.

#### KAYNAKLAR

1. Seo YB, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 7(17): 404.
2. Ozguler M, Akbulut A. Uzun süreli piperasilin tazobaktam tedavisiyle görülen nötropeni: İki olgu sunumu. *Ankem Derg*. 2014; 28(1): 37-40.
3. 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.
4. Lee KW, Chow KM, Chan NP, Lo AO, Szeto CC. Piperacillin/tazobactam induced myelosuppression. *J Clin Med Res*. 2009; 1(1): 53-5.
5. Peralta FG, Sanchez MB, Roiz 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.
6. Benli A, Şimşek-Yavuz S, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Hematologic Adverse Effects of Prolonged Piperacillin-Tazobactam Use in Adults. *Turk J Haematol*. 2018; 35(4): 290-5.
7. Demiraslan H, Gürbüz S, Tomul Z, Çelik İ. Piperacillin/Tazobactam-induced neutropenia: a case report. *J Infect Microb Antimicrob*. 2012; 1(1): 2.

8. 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.
9. Chen CC, Lin HA, Hung YJ, Chen JH. Piperacillin-tazobactam induced bicytopenia in low cumulative treatment doses. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(12): e232944.
10. Uzun G, Mutluođlu M, Őlçay A, Ay H, Memis A, Karakas A ve ark. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle piperasilin/ tazobactam tedavisi alan hastalarda nōtropeni insidansı: retrospektif kohort çalışma. *GŐlhane Tıp Derg.* 2015; 57: 348-51.