



Piperasilin-Tazobaktam(TZP)'a Bağlı Hematolojik İstenmeyen Etkiler

Aysun Sarıbuğa, Serap Şimşek Yavuz, Seniha Başaran,
Atahan Çağatay, Halit Özsüt, Haluk Eraksoy

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

E-mail adresi:aysunsb@gmail.com

Giriş

- Piperasilin
 - Üreidopenisilin grubu
 - Geniş spektrumlu antibiyotik
 - Gram-pozitif ve negatiflere etkili
 - Enterokoklara
 - *P.aureginosa*'ya <16µg/mL'den az konsantrasyonlarda suşların %60-90'ının üremesini inhibe eder
 - Anaeroblara
 - Sınıf C beta-laktamazlarla parçalanır, ancak bunların indükleyicisi olmadığından etkinliğini korur

Giriş

- Piperasilin
 - Tazobaktam ile birlikte (TZP)
 - Sınıf C beta laktamaz üreten suşlara karşı ek bir katkı sağlamaz
 - Sınıf A beta laktamaz üreten suşlara karşı etkinlik
 - Aminoglikozid ve kinolonlarla kombinasyon
 - *P.aureginosa* ve *Enterobacteriaceae* türlerine karşı sinerjistik etkinlik

Giriş

- TZP klinik kullanımı
 - Nozokomiyal pnömoni
 - Ciddi deri ve yumuşak doku inf.
 - Batın içi inf.
 - Polimikrobiyal inf.
 - Febril nötropeni
- TZP İstenmeyen etkiler
 - Hipersensitivite reaksiyonları
 - Gastrointestinal
 - Renal
 - Hematolojik

Giriş

- TZP hematolojik istenmeyen etkiler
 - Nötropeni
 - Myeloid hücre proliferasyonunda duraksama
 - Geri dönüşümlü
 - Penisilinlere karşı IgG antikoruna saptanmış
 - Coombs-pozitif hemolitik anemi
 - Trombosit agregasyonunu bozulur, kanama bildirilmiş

Amaç

- Hasta takibi sırasında uzun süre TZP kullanımıyla gözlenen hematolojik yan etkilerin gelişmesine etki eden risk faktörleri
- Bu istenmeyen etkinin gelişmesinden kaçınılabilecek kullanım süresinin belirlenmesi

Gereç-Yöntem

- Ocak 2013 – Aralık 2014
- 10 günden fazla süreyle TZP kullanmış yatan hastalar
 - İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
 - Göğüs Hastalıkları
 - Ortopedi ve Travmatoloji
 - Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp
- Toplam 136 hasta
- HIV enfeksiyonu ve hematolojik malignitesi olan 33 hasta çalışma dışı
- 103 hastanın 113 TZP tedavi epizodu değerlendirildi

Gereç-Yöntem

Kaydedilen parametreler:

- Yaş, cinsiyet
- Charlson komorbidite skoru (CKS)
- Tanı
- Kullanılan diğer antibiyotikler
- TZP toplam tedavi süresi (gün)
- Toplam TZP tedavi dozu (gr)
- Başlangıç ve devam eden haftalarda lökosit, trombosit ve nötrofil sayıları, hemogloblin değeri

Gereç-Yöntem

- **Lökopeni** = lökosit sayısı < 4000 hücre/mm³
- **Nötropeni** = nötrofil sayısı < 2000 hücre/mm³
- **Trombositopeni** = trombosit sayısı < 150.000 hücre/mm³
- **Anemi** = erkeklerde Hb değeri < 13.5 g/dl
kadınlarda Hb değeri < 12 g/dl
ya da Hb değerinde > 2 gram düşüş
- Verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 21 programıyla yapıldı
 - Tek değişkenli analizler: Ki-kare, Student's t testi, Mann-Whitney U testi
 - Çok değişkenli analiz: Lojistik regresyon analizi

Bulgular

- 60 erkek (%58.2)
- 43 kadın (%41.8)
- Ortalama yaşları = 59.9

- Hastalarda en sık görülen infeksiyonlar:
 - Pnömoni
 - Komplike deri yumuşak doku infeksiyonu (KDYDi)
 - * Diyabetik ayak infeksiyonu (DAİ)

- 65 (%57.5) tedavi epizodu >> kombinasyon tedavisi
 - 39(%34.5)'u siprofloksasin

Bulgular

- **Lökopeni**
 - 20 hasta (%19.4)
- **Nötropeni**
 - 12 hasta (%11.6)
- **Anemi**
 - 21 hasta (%20.3)
- **Trombositopeni**
 - 7 hasta (%6.7)

Bulgular

- **Lökopeni ve nötropeni gelişiminde;**
 - **Tek değişkenli analizlerde anlamlı**
 - TZP ile kombine bir başka antibiyotiğin kullanımı
 - TZP ile birlikte siprofloksasin kullanımı
 - TZP toplam dozu
 - TZP toplam süresi
 - **Çok değişkenli analizlerde (bağımsız risk faktörü)**
 - Kombinasyon tedavisi (OR 1.084)
 - TZP toplam süresi
 - Lökopeni için >19 gün (OR 5.77)
 - Nötropeni için >20 gün (OR 4.97)

Özellikler	Lökopeni Gelişen Hastalar (n=20)	Lökopeni Gelişmeyen Hastalar (n=93)	Tek Değişkenli Analiz P	Çok Değişkenli Analiz p (OR, %95 CI)
Kadın cinsiyet (n)	6	41	0.246	
Yaş (ortalama ± SD)	53.2±18.4	61±15.1	0.124	
Charlson komorbidite skoru (ortalama ± SD)	1.9±10.5	2.5±10.2	0.082	
KOAH (n)	2	22	0.236	
Diabetes mellitus (n)	10	29	0.108	
Deri yumuşak doku infeksiyonu (n)	14	24	<0.001	
Pnömoni (n)	5	55	0.006	
TZP tedavi süresi (gün) (ortalama ± SD)	27.70±14.38	20.28±14.23	0.037	
TZP toplam doz (gr) (ortalama ± SD)	332.4±172.08	230.9±145.07	0.001	
Kombinasyon tedavisi(n)	18	48	0.002	0.042 (1.084, 1.064-28.82)
-Siprofloksasin	12	27	0.008	
-Glikopeptid	3	14	1.000	
TZP tedavi süresi>14 gün (n)	18	70	0.235	
TZP tedavi süresi>15 gün (n)	18	51	0.004	
TZP tedavi süresi>16 gün (n)	17	43	0.002	
TZP tedavi süresi>17 gün (n)	17	41	0.001	
TZP tedavi süresi>18 gün (n)	17	37	0.001	
TZP tedavi süresi>19 gün (n)	16	33	0.001	0.06 (5.77, 1.66-20.02)
TZP tedavi süresi>20 gün (n)	16	31	0.001	

Özellikler	Nötropeni Gelişen Hastalar (n=12)	Nötropeni Gelişmeyen Hastalar (n=101)	Tek Değişkenli Analiz P	Çok Değişkenli Analiz p (OR, %95 CI)
Kadın cinsiyet (n)	4	43	0.758	
Yaş (ortalama ± SD)	53.1±18,4	60.4±15,5	0.213	
Charlson komorbidite skoru (ortalama ± SD)	2±1,3	2.5±1,2	0.202	
KOAH (n)	2	22	1	
Diabetes mellitus (n)	6	33	0.233	
Deri yumuşak doku infeksiyonu (n)	6	32	0.204	
Pnömoni (n)	5	55	0.401	
TZP tedavi süresi (gün) (ortalama ± SD)	25.64±13.50	21.11±14.57	0.305	
TZP toplam doz (gr) (ortalama ± SD)	308±161,99	241.9±152,84	0.037	
Kombinasyon tedavisi(n)	11	55	0.014	
-Siprofloksasin	8	31	0.022	
-Glikopeptid	1	16	0.69	
TZP tedavi süresi>14 gün (n)	10	78	1	
TZP tedavi süresi>15 gün (n)	10	59	0.123	
TZP tedavi süresi>16 gün (n)	9	51	0.134	
TZP tedavi süresi>17 gün (n)	9	49	0.126	
TZP tedavi süresi>18 gün (n)	9	45	0.066	
TZP tedavi süresi>19 gün (n)	9	40	0.029	
TZP tedavi süresi>20 gün (n)	9	38	0.026	0.021 (4.97, 1.26-19.52)

Sonuç

- Çalışmamızda
 - **TZP tedavi süresi**
 - **TZP ile birlikte ek antibiyotik (özellikle siprofloksasin) kullanımı**

lökopeni veya nötropeni gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır

Sonuç

- 10 günden uzun süre tedavi alan hastaların verileri yetersiz
 - Nötropenin gerçek insidansı??
- TZP kullanan kistik fibrozisli çocuklarda gelişen nötropenide tedavi dozu ve süresi tek değişkenli analizlerde risk faktörü olarak saptanmış
 - 14.2 vs. 11.3 gün; $p < 0.05$
 - 4919 ± 1975 mg/kg vs. 3161 ± 1635 mg/kg; $p < 0.02$

Sonuç

- DAİ tanısıyla 18 günden ve 204 gramdan fazla TZP kullanan hastalarda nötropeni geliştiğini gösteren çalışmada
 - İstatistiksel anlamı olmasa da nötropeni gelişen grup daha genç ve ek antibiyotik kullanımı daha fazla
 - Nötropeni insidansı, %34

Peralta FG, Clin Infect Dis. 2003; 37:1568-72.

- Çocuklarda, TZP ile tikarsilin klavulanatın karşılaştırıldığı bir çalışmada, 2 haftadan fazla TZP kullanımı artmış nötropeni riskiyle ilişkili
 - Nötropeni insidansı, %10.8
 - Nötropeni gelişme süresi: 17.6 gün

Lemieux P Clin Infect Dis. 2015; 60:203-7.

Son Söz

- Gerekmedikçe kombine tedavilerden kaçınmalı
- TZP tedavisi iki haftadan uzun sürerse hematolojik istenmeyen etkilerle karşılaşacağımız unutulmamalı
- Bu hastalar özellikle genç olanlar daha sık aralıklarla kan sayımı yapılarak takip edilmeli