

Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle piperasilin/tazobactam tedavisi alan hastalarda nötropeni insidansı: retrospektif kohort çalışma

Güenalp Uzun (*), Mesut Mutluoğlu (**), Asım Ülçay (**), Hakan Ay (**), Ali Memis (**), Ahmet Karakas (***), Adem Özdemir (****), Vedat Turhan (*****)

ÖZET

Piperasilin/tazobactam (PTZ) diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. PTZ uzun süre kullanımında ciddi nötropeni oluşturabilmektedir. Bununla birlikte diyabetik ayak enfeksiyonlarında PTZ kullanımını öneren kılavuzlar bu ciddi yan etki hakkında çok az bilgi sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda PTZ kullanımına bağlı nötropeni gelişim insidansının tespit edilmesidir. 1 Ocak 2006 ve 31 Aralık 2012 yılları arasında diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle PTZ tedavisi alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. On günden daha uzun süreli PTZ kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tam kan sayımında nötrofil sayısının 2000 hücre/mm³'den az olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. PTZ kullanımına bağlı nötropeni gelişimi: PTZ tedavisi sırasında gelişen, PTZ kesilmesi ile kaybolan ve nötropeniye açıklayacak başka bir nedenin bulunmadığı durumlarda tanımlanmıştır. Çalışma döneminde 30 hastanın (13 erkek/17 kadın, yaş ortalaması: 66.2 ± 9.4) on gün veya daha uzun süre PTZ tedavisi aldığı tespit edildi. Bir hasta iki farklı dönemde PTZ tedavisi almıştı. Nötropeni 31 PTZ tedavisinin 6'sında (%19) tespit edildi. Üç hastada, ayrıca, trombositopeni gözlemlendi. PTZ kesildikten 1-10 gün sonra nötrofil sayıları normale döndü. Sonuç olarak uzun süreli PTZ tedavisi nötropeni riski taşımaktadır. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle PTZ tedavisi planlanan hastalar nötropeni yan etkisi açısından sıkı takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nötropeni, ilaç reaksiyonu, kemik iliği süpresyonu, yan etki, diyabetik ayak

SUMMARY

INCIDENCE OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM-INDUCED NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT INFECTION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Piperacillin/tazobactam (PTZ) is frequently used in patients with diabetic foot infections (DFI). Prolonged use of PTZ may induce severe neutropenia. The aim of this study was to investigate the prevalence of PTZ induced neutropenia in patients with DFI. We retrospectively reviewed the hospital records of patients who received PTZ for DFI between January 1st, 2006 and December 31st, 2012. Patients who received PTZ for 10 days or more were included. Neutropenia was defined as an absolute neutrophil count of <2000 cells/mm³. PTZ-induced neutropenia was defined as neutropenia which developed during PTZ treatment, disappeared after the cessation of PTZ, and if differential diagnosis revealed no other cause of neutropenia. Thirty patients (13 females/17 males, mean age: 66.2 ± 9.4 years) with DFI had received PTZ for 10 days or more. One patient received PTZ at 2 different times. Overall, PTZ-induced neutropenia was identified in 6 of 31 treatments (19%). Additionally, thrombocytopenia accompanied neutropenia in three patients. Following the cessation of PTZ, within 10 days, neutropenia disappeared in all patients. In conclusion, prolonged PTZ use may induce neutropenia. Clinicians should follow patients with prolonged PTZ use.

Key words: : Neutropenia, drug reaction, myelosuppression, adverse event, diabetic foot,

* GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD İstanbul, Türkiye.

*** GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Ankara, Türkiye

**** GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

***** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye

Ayrı Basım İsteği: Güenalp Uzun
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD, Ankara, Türkiye
e-mail: gunalpuzun@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: Dec 17, 2014 • Kabul Tarihi: Jan 09, 2015 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Aralık 2015

Giriş

Diyabetik ayak enfeksiyonu (DAE) diyabetin en ciddi komplikasyonların birisidir. DAE, diyabetik hastalarda hastaneye yatış ve amputasyon riskini artırır (1). Antibiyoterapi, metabolik kontrol, yara bakımı ve yükten kurtarma ile birlikte DAE tedavisinin vazgeçilmez bir parçasıdır (2). Bununla birlikte, DAE tedavisi ile ilgili kılavuzlarda antibiyotiklere bağlı yan etkilerden nadiren bahsedilmektedir (3).

Piperasilin/tazobactam (PTZ), DAE tedavisinde sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir. Piperasilin bir ampisilin türevidir ve çoğu Gram(+), Gram(-) ve aerobik bakteriye karşı bakterisidal etki gösterir (4). Etkisi bakteri hücre duvar sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. Piperasilin çoğu beta-laktamazlar ve geniş spektrum beta laktamazların tamamı tarafından hidrolize edildiği için bir beta laktamaz inhibitörü olan tazobactam ile kombine edilir. PTZ genellikle iyi tolere edilmektedir. Anafilaktik reaksiyonlar ve gastrointestinal yakınmalar en sık karşılaşılan yan etkileridir (5). Daha az sıklıkla olmakla birlikte nörotoksisite, nefrotoksisite, elektrolit ve asid-baz bozukluğu, nötropeni, trombositopeni, kanama bozuklukları ve hemolitik anemi bildirilmiştir (5-9). PTZ'ye bağlı nötropenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İmmün mekanizmalar veya kemik iliği-ne doğrudan toksik etki ile olabileceği düşünülmektedir. (9-11).

DAE tedavisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen, bu hastalarda PTZ'ye bağlı nötropeni sıklığı hakkında elimizde çok az bilgi bulunmaktadır. DAE nedeniyle kliniğimizde tedavi gören bir hastada PTZ'ye bağlı ciddi nötropeni gelişmesi üzerine bu konu dikkatimizi çekti (12). PubMed veritabanında "diabetes", "piperacillin", "neutropenia" anahtar kelimeleri kullanılarak yaptığımız literatür taraması sonucunda DAE tedavisi nedeniyle PTZ alan hastalarda nötropeni insidansını inceleyen tek bir çalışma olduğunu fark ettik (13). Peralta ve ark. 10 günden uzun süreli PTZ tedavisi alan DAE olan 30 hastanın 6'sında nötropeni tespit etmiştir (13). Bu çalışmanın amacı DAE tanısıyla PTZ kullanan hastalarda nötropeni gelişim insidansının tespit edilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Klinik hasta kayıt defteri incelenerek 1 Ocak 2006 ve 31 Aralık 2012 tarihleri arasında DAE tanısı ile PTZ kullanan hastalar tespit edildi. On gün ve daha uzun süreli PTZ kullanımı olan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Hematolojik hastalığı olanlar, PTZ başlamadan önce nötropeni saptananlar, yatış süresince kan transfüzyonu alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü Etik Kurul tarafından onaylandı.

Enfeksiyon tanısı Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneğinin (IDSA) DAE tedavi kılavuzuna göre yapıldı (3). Bu kıla-

vuzda DAE tanısı pürülan akıntı veya kızarıklık, ısı artışı, ağrı, şişlik belirtilerinden en az ikisinin birlikte varlığı durumunda konmaktadır (3). Orta ve şiddetli enfeksiyonu olan hastalar kliniğimize yatırılarak tedavi edildi. DAE tedavisinde IDSA kılavuzu takip edilmiştir. Gerekli durumlarda hafif değişiklikler yapıldı. Pseudomonas aeruginosa gibi Gram (-) mikroorganizmalar Türkiye'de batılı ülkelere göre daha sık diyabetik yaralardan izole edildiğinden ampirik antibiyotik tedavisinde bu bakteride hedeflenmek şeklinde genişletildi (14,15) Metisilin dirençli Staphylococcus aureus toplumumuzda rölaf olarak az olduğu için ampirik tedavide bu bakteri hedeflenmedi. (14,15). Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi kültür ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre modifiye edildi.

Laboratuvar incelemeleri tedavi yanıtını değerlendirmek için haftalık yapıldı. Tam kan sayımında nötrofil sayısının 2000 hücre/mm³'den az olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Nötrofil sayısının 500 hücre/mm³'den az olması ciddi nötropeni olarak tanımlandı. Nötropenin PTZ tedavisi sırasında gelişmesi, PTZ kesildikten sonra düzelmesi ve nötropeniye açıklayacak başka bir nedenin bulunamaması durumunda PTZ kullanımına bağlı geliştiği kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve yara özellikleri

Özellik	Sonuç [Ortalama $\pm$ standart sapma veya n (%)]
Yaş (yıl)	66.2 $\pm$ 9.4
Cinsiyet (E/K)	17/13
Diyabet yaşı (yıl)	12.6 $\pm$ 7.5
HbA1c (%)	9.0 $\pm$ 1.9
Beyaz küre sayısı	9674 $\pm$ 2964
Nötrofil sayısı	6517 $\pm$ 2509
Platelet sayısı	346 $\pm$ 141
Hemoglobin	11.2 $\pm$ 1.3
Yara sınıflaması	
Wagner 2	7
Wagner 3	20
Wagner 4	4
Yara lokalizasyonu	
Parmak	20
Metatars	7
Tarsal	1
Topuk	3

Hasta verileri Microsoft Office Excel programında oluşturulan bir tabloya girildi. Kategorik veriler yüzde olarak ve sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (çeyreklikler) olarak gösterildi.

Bulgular

Çalışma döneminde 35 hastanın DAE tanısıyla 10 gün veya daha uzun süreli PTZ tedavisi aldığını tespit edildi. Bu hastalardan dördü tedavi döneminde kan transfüzyonu yapıldığından, biri ise PTZ tedavisine başlamadan önce nötropeni olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta farklı yaralar için iki defa yatırılmıştı. Geriye kalan 30 hastanın 31 hastane yatışı analiz edildi. Hastaların 13'ü kadın, 17'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 66.2 $\pm$ 9.4 yıldır. Hastaların ortalama diyabet süresi ise 12.6 $\pm$ 7.5 yıldır. Hastalara ait diğer tanımlayıcı veriler Tablo 1 de verilmiştir.

Ortalama PTZ kullanım süresi 21.3 $\pm$ 8.5 gündü (en az 10; en fazla 44 gün). PTZ uygulama dozu hastanın kreatin klirensine göre hesaplandı. Bir hastada 2x4.5 gram/gün, diğer tüm hastalar 3x4.5 gram/gün dozunda kullanıldı. Kümülatif PTZ dozu ortalaması 285 $\pm$ 119 gram olarak bulundu. Sekiz hasta (%25) eş zamanlı olarak başka antibiyotikler de kullanıyordu.

Nötropeni 31 tedavi epizodunun 6'sında gelişti (%19). Nötropeni gelişen hastaların özellikleri Tablo 2 de sunulmuştur. Nötropeni PTZ tedavisinin en erken 21 en geç ise 44. gününde ortaya çıkmıştır. Hastaların %83'ünde nötropeni gelişimi tedavinin 4. haftasında (21-28. günler) gerçekleşmiştir. Tüm hastalarda nötropenin ortaya çıkışıyla PTZ tedavisi sonlandırılmıştır. PTZ tedavisinin kesilmesinden itibaren 1-10 gün içinde nötropenin düzeldiği gözlemlendi. Tüm hastalarda PTZ tedavisi öncesi ile karşılaştırıldığında trombosit sayılarında anlamlı düşüş tespit edildi. Üç hastada trombositopeni gözlemlendi. Trombosit sayıları da PTZ tedavisinin kesilmesine müteakip normal değerlere yükselmiştir. Hastaların hiçbirisinde kan transfüzyonuna veya granüloist koloni stimüle edici faktör kullanılmasına gerek olmamıştır.

Tartışma

Beta-laktam antibiyotiklerin nadir olarak kemik iliği süpresyonu yaptığı bilinmektedir. Çok az çalışma DAE tedavisinde PTZ'ye bağlı nötropeni gelişimi olasılığını araştırmıştır. Schaper ve ark. moksifloksasin (IV/PO) ve PTZ (IV) + amoksisilin/klavulonat (PO) tedavisinin DAE'de etkinliğini ve güvenliğini inceledikleri çalışmada 110 hastaya 7.5 $\pm$ 3.3 gün PTZ tedavisi (3x4.5 g/gün) uygulamışlardır (16). PTZ tedavisi alan hastalarda nötropeni bildirilmemiştir. Benzer şekilde, Lipsky ve ark.

Tablo 2. Piperasilin/tazobaktam (PTZ) tedavisi sonrası nötropeni gelişen hastaların özellikleri

Sıra	Cinsiyet-Yaş	PTZ Süresi	Kümülatif Doz	Yara özellikleri		Hemoglobin (mg/dl)		Toplam Beyaz Küre (hücre/mm ³)		Nötrofil sayısı (hücre/mm ³)		Platelet sayısı (x10 ³ hücre/mm ³)	
				Wagner derecesi	Osteomyelit	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	K-66	22	297,0 g	3	+	10,8	9,5	5000	3800	3100	1800	424	74
2	K-65	23	310,5 g	2	-	12,6	13,6	14600	3540	9800	1830	342	130
3	K-66	25	337,5 g	3	+	10,7	10,1	9290	2330	5960	1420	369	193
4	E-67	21	283,5 g	3	+	11,6	11	7900	1090	5000	551	554	75,6
5	E-67	44	594,0 g	4	-	9,02	10,2	14100	5530	10800	1630	450	276
6	K-72	28	472,5 g	3	+	11,8	11,8	9340	4780	5220	1950	170	154

DAE tedavisinde ertapenem ve PTZ'nin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada 219 hastaya 7-14 gün süreyle PTZ tedavisi (4x3.375 g/gün) uygulanmış ve hiçbir hastada nötropeni gelişmemiştir (17). Diğer taraftan, Saltoglu ve ark. (8) PTZ ve imipenem/silastatin'in ciddi DAE olan hastalarda etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada PTZ grubundaki 30 hastanın ikisinde lökopeni ve trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada verilen günlük toplam PTZ miktarı Schaper (16) ve Lipsky'nin (17) çalışmaları ile aynı olmasına rağmen kullanım süresi (gün olarak) belirgin şekilde daha uzundur (14-45 gün, ortalama 21 gün) (8). Nötropeni gelişimi tedavi süresinin uzunluğu ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde, Peralta ve ark. kemik enfeksiyonu tanısıyla 10 günden uzun süre PTZ tedavisi alan hastalarda nötropeni olasılığını inceledikleri çalışmada DAE olan 30 hastanın altısında (%20) nötropeni geliştiğini bildirmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda 10'günden uzun süreli PTZ tedavisi alındığında nötropeni olasılığı %19 (6/31) olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki ortalama tedavi süresinin (21.3± 8.5gün) düşünüldüğünde, bu değerin literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

PTZ nötropenisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. PTZ nötropenisinin asıl olarak piperasilin içeriğine bağlı olduğu düşünülmektedir. PTZ nötropenisinde immün mekanizmalar rol alabileceği gibi myeloid öncül hücrelere doğrudan toksik etki ile olduğu da öne sürülmüştür (10,18-21). Nötropeni antibiyotik tedavisinin 10. gününden itibaren (sıklıkla ise 15. gününden sonra) ortaya çıkmaktadır (12,13,18,19,21-23). Peralta ve ark. PTZ nötropenisinin toplam ilaç dozuna bağlı olduğunu (204-612 g) gösterdiler ve nötropeninin en az 18 günlük PTZ tedavisinden sonra geliştiğini rapor ettiler (13). Bizim çalışmamızda da nötropeni tüm hastalarda 21. günden sonra ortaya çıktığı tespit edildi. Bir hasta hariç, diğer tüm hastalarda PTZ tedavisinin 4. haftasının içinde gerçekleşmiştir. Ancak daha erken kemik iliği süpresyonu ve yavaş gelişim gözden kaçırılmamalıdır.

PTZ ye bağlı nötropeni antibiyotiğin kesilmesi ile hızla düzelmektedir (19,21,22). Lee ve ark. 26 gün PTZ kullanım sonrası mielosüpresyon gelişen bir hastada antibiyotik kesildikten iki gün sonra değerlerin yükselmeye başladığını bildirmişlerdir. Ancak hastada kan transfüzyonu da yapılmıştır (19). Reichardt et al. kistik fibrozis nedeniyle PTZ alan çocuklarda antibiyotik yan etkilerinin tedavinin 11.- 15. günlerinde ortaya çıktığını, PTZ kesildikten sonra ilk 24 saat içinde ateşin düştüğünü ve periferik kan hücrelerinin normale döndüğünü bildirdiler (22). Bizim hastalarımızda da PTZ kesilmesinden sonra nötrofil sayısı hızla normale dönmüştür. Hastalarda günlük kan değeri takibi yapılmadığı için nötrofil sayılarının PTZ tedavisi sonlandırdıktan kaç gün sonra normale döndüğü tam olarak bilinmemektedir. Ancak 1 hastada PTZ kesildikten bir gün sonra yapılan tam kan sayımında nötrofil sayısının yükseldiği gözlenmiştir. Diğer hastalarda ise tam kan sayımı nötropeni tespiti ve PTZ kesilmesinden 5-10 gün sonra yapılmıştır. Tüm hastalarda kontrol değerlendirmelerinde nötropeninin düzeldiği gözlenmiştir. Sonuç olarak PTZ nötropenisi, tedavinin kesilmesiyle spontan olarak normale dönmektedir.

PTZ'nin kemik iliği süpresyon etkisi, nötrofillerle sınırlı değildir, trombositlerde etkilenebilir (21,23,24). Bizim hastalarımızda da trombositopeni nötropeniye eşlik etmiştir. Nötropeni gelişen altı hastanın üçünde (%50) trombositopeni (<150x10³ hücre/mm³) gözlemlendi. Trombosit sayıları da PTZ tedavisinin kesilmesine müteakip normal değerlere yükseldiği tespit edildi.

Sonuç

İki haftadan uzun süreli PTZ tedavisinde kemik iliği süpresyonu gelişebileceği unutulmamalıdır ve uzun süreli PTZ tedavisi planlanan hastalarda mutlaka tam kan sayımı takibi yapılmalıdır. Ayrıca PTZ tedavisi alan hastalarda klinik olarak açıklanamayan ateş veya döküntü varlığında nötropeni açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1288-1293.
2. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:497-503.
3. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: e132-73.
4. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007; 5(3): 365-83.
5. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 1999;57:805-43.
6. Gerber L, Wing EJ. Life-threatening neutropenia secondary to piperacillin/tazobactam therapy. *Clin. Infect. Dis*. 1995;21:1047-8.
7. Salıhoğlu M, Turhan V, Önem Y, Ulcay A, Uzun G, Ay H. Sudden hearing loss in a patient receiving piperacillin/tazobactam and daptomycin for diabetic foot infection. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(3):239-40.
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(8):1252-7.
9. Weston BJ, Spackman VM, Dewdney JM. Beta-lactam antibiotics inhibit human in vitro granulopoiesis and proliferation of some other cell types. *Cell Biol Toxicol*. 1986;2(4):549-57.
10. Neftel KA, Hauser SP, Müller MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis*. 1985;152:90-8.
11. Behbahani R, Kostman JR. Hypersensitivity reaction during prolonged use of piperacillin/tazobactam in treatment of osteomyelitis. *Ann Pharmacother*. 1995;29:936-7.
12. 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 Jan;45(1):73-6.

13. 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.
14. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Jun;33(6):871-8.
15. 15. Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, et al. Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(10):707-12.
16. Schaper NC, Dryden M, Kujath P, et al. Efficacy and safety of IV/PO moxifloxacin and IV piperacillin/tazobactam followed by PO amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of diabetic foot infections: results of the RELIEF study. *Infection.* 2013;41(1):175-86.
17. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgens-tern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet.* 2005;366(9498):1695-703.
18. Ruiz-irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. *British Journal of Haematology.* 1996;95:611–2.
19. Lee KWC, Chow KM, Chan NPH, Lo AOS, Szeto CC. Piperacillin/tazobactam Induced myelosuppression. *J Clin Med Res.* 2009;1(1):53-5.
20. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy.* 2010;30:57-69.
21. Lambourne J, Kitchen J, Hughes C, Merry C. Piperacillin/tazobactam-induced paresthesiae. *Ann Pharmacot-her.* 2006;40(5):977-9.
22. 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;27:355–6.
23. He Z-F, Wu X-A, Wang Y-P. Severe bone marrow suppression and hepatic dysfunction caused by piperacillin/tazobactam. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(11):885-7.
24. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP, et al. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia. *Drug Saf.* 2007;30:295–306.