



Linezolid Tedavisi Alan Hastalarda Trombositopeni Gelişimi ve Risk Faktörleri: Tek Merkezli Kesitsel Bir Çalışma

Risk Factors for Linezolid-Associated Thrombocytopenia: A Single-Center Cross-Sectional Study

Muammer ÇELİK¹([iD](#)), Şeyma EROL¹([iD](#)), Ahmet Naci EMECEN²([iD](#)), Arzu NAZLI¹([iD](#)), Vildan AVKAN OĞUZ¹([iD](#))

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Epidemiyoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Çelik M, Erol Ş, Emecen AN, Nazlı A, Avkan Oğuz V. Linezolid tedavisi alan hastalarda trombositopeni gelişimi ve risk faktörleri: Tek merkezli kesitsel bir çalışma. FLORA 2025;30(4):414-422.

ÖZ

Giriş: Linezolid (LZD), başta komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonları ve pnömoni olmak üzere dirençli gram-pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir. Yaygın advers etkilerinden biri kemik iliği baskılanması ya da trombosit yıkımına bağlı gelişen trombositopenidir. Trombositopeni gelişimi ciddi kanamalara yol açabileceğinden çoğu zaman tedavinin sonlandırılmasını gerektirir. Bu çalışmada, LZD tedavisi sırasında trombositopeni gelişme sıklığının ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu tek merkezli kesitsel çalışmaya 2020-2024 yılları arasında hastanede yatarak üç günden uzun süreyle LZD tedavisi alan, başlangıç trombosit sayısı $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan erişkin hastalar dahil edilmiştir. Trombositopeni, trombosit sayısının $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması olarak tanımlanmıştır. Hastalara ait demografik, klinik, laboratuvar ve tedaviye ilişkin veriler hastane bilgi sistemi üzerinden toplanmıştır. Trombositopeni gelişiminde etkili olabilecek faktörler lojistik regresyon analizi ve karar ağacı analiziyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 265 hastanın %22.3 (n= 59)'ünde trombositopeni geliştiği saptanmıştır. Trombositopeni ortalama 10. günde ortaya çıkmıştır. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, kronik böbrek yetmezliği [odds ratio (OR)= 4.15; %95 güven aralığı (GA)= 1.39-12.54], yoğun bakım yatışı (OR= 3.14, 1.19-8.28), LZD kullanım süresi (OR= 1.15, 1.10-1.22) ve başlangıç trombosit düzeyi (OR= 0.92, 0.88-0.95) trombositopeni gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Karar ağacı analizine göre, başlangıç trombosit sayısı $217 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin altında olan ve LZD kullanım süresi 12 gün ve üzerinde olan hastalarda trombositopeni sıklığı %88 olarak belirlenmiştir. Trombosit sayısı $\geq 217 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalarda, linezolid süresi 12 günden kısa ise trombositopeni sıklığı %3'tür.

Sonuç: Çalışmada LZD ilişkili trombositopeni hastaların yaklaşık beşte birinde saptanmış olup, risk artışı başlangıç trombosit düzeyi, uzun tedavi süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve kronik böbrek yetmezliğiyle ilişkilidir. Bulgular, LZD tedavisi sırasında risk grubu hastalarda trombosit sayısının yakından izlenmesi ve tedavi süresinin dikkatle planlanması gerektiğini göstermektedir. Bu doğrultuda, bireyselleştirilmiş doz ayarlamaları ve terapötik ilaç düzey izleminin önem kazandığı, daha geniş örneklemli ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Linezolid; Trombositopeni; Yan etki; Risk faktörleri

Geliş Tarihi/Received: 04/06/2025 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 18/07/2025



ABSTRACT

Risk Factors for Linezolid-Associated Thrombocytopenia: A Single-Center Cross-Sectional Study

Muammer ÇELİK¹, Şeyma EROL¹, Ahmet Naci EMECEN², Arzu NAZLI¹, Vildan AVKAN OĞUZ¹¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye² Division of Epidemiology, Department of Public Health, Dokuz Eylül Üniversitesi Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

Introduction: Linezolid (LZD) is an oxazolidinone antibiotic commonly used to treat serious bacterial infections caused by gram-positive bacteria, particularly complicated skin and soft tissue infections and pneumonia. Thrombocytopenia is a common adverse effect of LZD and results from bone marrow suppression or platelet destruction. Thrombocytopenia may lead to serious complications, such as bleeding, and often requires the discontinuation of treatment. In this study, we aimed to determine the incidence of LZD-associated thrombocytopenia and identify risk factors.

Materials and Methods: This single-center cross-sectional study included adult inpatients who received LZD for more than three days between 2020 and 2024 and had a baseline platelet count $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Thrombocytopenia was defined as a platelet count $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Demographic, clinical, and laboratory data were retrospectively obtained from the hospital information system. Potential risk factors for thrombocytopenia were evaluated using logistic regression and decision tree analysis.

Results: Thrombocytopenia occurred in 22.3% ($n= 59$) of 265 patients, with a median onset on day 10 of therapy. In multivariate analysis, chronic kidney disease [odds ratio (OR)= 4.15; 95% confidence interval (CI)= 1.39-12.54], intensive care unit (ICU) admission (OR= 3.14; 95% CI= 1.19-8.28), duration of LZD therapy (OR= 1.15; 95% CI= 1.10-1.22), and baseline platelet count (OR= 0.92; 95% CI= 0.88-0.95) were independently associated with thrombocytopenia. Decision tree analysis revealed that in patients with baseline platelet counts $< 170 \times 10^3/\mu\text{L}$ and LZD therapy duration ≥ 12 days, thrombocytopenia occurred in 88% of cases. In contrast, the incidence was only 3% among patients with platelet counts $\geq 170 \times 10^3/\mu\text{L}$ and treatment duration < 12 days.

Conclusion: In this study, LZD-associated thrombocytopenia was observed in approximately one in five patients. The risk was significantly associated with low baseline platelet counts, prolonged therapy duration, ICU admission, and chronic kidney disease. These findings highlight the importance of close platelet monitoring and careful treatment planning in high-risk patients receiving LZD. The results support the need for personalized dosing strategies and therapeutic drug monitoring. Further large-scale, prospective studies are warranted to strengthen the evidence in this field.

Key Words: Linezolid; Thrombocytopenia; Adverse effect; Risk factors

GİRİŞ

Linezolid (LZD), dirençli gram-pozitif patojenlere karşı etkinliği nedeniyle, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) kaynaklı ciddi infeksiyonlarda tercih edilen bir oksazolidinon antibiyotiktir. Klinik pratikte, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarıyla toplum kökenli ve hastane kökenli pnömoniler LZD'nin en sık kullanıldığı endikasyonlardır^[1,2]. Bununla birlikte, hematolojik toksisiteler başta olmak üzere bazı ciddi yan etkiler, uzun süreli kullanımda tedavi kısıtlamalarına neden olabilmektedir. Sık görülen yan etkilerden birisi trombositopenidir ve kemik iliği baskılanması veya trombosit yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir^[3,4]. Trombositopeni, özellikle ciddi olgularda spontan kanamalarla seyredebilir ve bu durum, tedavinin kesilmesine,

trombosit transfüzyonu ihtiyacına ve mortalite artışına neden olabilir^[5,6]. Bu nedenlerle, trombositopeni gelişen hastalarda LZD tedavisine ara verilmesi ya da sonlandırılması gerekebilmektedir.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, LZD ilişkili trombositopeni oranları %14-60 aralığında değişen oranlarda bildirilmiştir^[7]. Çalışmalarda, LZD kaynaklı trombositopeni için yaş, vücut ağırlığı, LZD tedavi süresi, başlangıç trombosit sayısı, karaciğer hastalığı varlığı, LZD konsantrasyonu ve eş zamanlı ilaç kullanımı gibi risk faktörleri olduğu belirtilmiştir^[8-13]. Ancak çalışmalardaki sınırlı hasta popülasyonu, çalışma tasarımlarının değişkenliği ve trombositopeni tanımı arasındaki farklılıklar nedeniyle sonuçlar tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, hastanemizde yatarak tedavi gören ve LZD alan hastalarda trombositopeni gelişme oranı ve ilişkili risk faktörlerinin

belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma sonuçlarına göre LZD kullanımının optimizasyonu, ilaç ilişkili istenmeyen etkilerin azaltılması için antimikrobiyal yönetim stratejilerinin iyileştirilmesi ve literatüre bu konuda katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

MATERYAL ve METOD

Etik Onay

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 21.05.2025 tarih ve 2025/17-03 karar numarasıyla onay alındı. Veriler retrospektif olarak değerlendirildiği için hasta onamı alınmamıştır.

Bu kesitsel araştırmaya, Ocak 2020-Aralık 2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde yatarak tedavi gören ve en az üç gün süreyle LZD tedavisi almış erişkin (18 yaş ve üzeri) hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda LZD tedavisi, standart önerilere uygun olarak intravenöz yolla 2x600 mg/gün dozunda uygulandı. Pediatrik hastalar, ayaktan tedavi görenler, üç günden daha kısa LZD alan, başlangıç trombosit değeri $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalar ve verileri eksik olan hastalar dışlama kriteri olarak belirlendi ve çalışma dışı bırakıldı.

Örnekleme büyüklüğü, Türkiye'den daha önce yapılan bir çalışmaya göre trombositopeni gelişme sıklığı %30 olarak alındığında, ± 7.5 hata payı ve %95 güven düzeyi esas alınarak 144 kişi olarak hesaplandı (OpenEpi, Version 3.01)^[14]. İstatistiksel gücün artırılması ve sonuçların genellebilirliğinin sağlanması amacıyla belirlenen tarih aralığında hastanemizde yatarak tedavi gören ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu nedenle, hedeflenen örneklem büyüklüğünün üzerine çıkmıştır.

Hasta verilerine, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar belirlendi. Araştırmaya dahil edilen hastalara ait veriler, hasta dosyaları ve laboratuvar sonuçları üzerinden retrospektif olarak elde edildi.

Araştırmada Kullanılacak Değişkenler

Demografik veriler: Yaş, cinsiyet.

Klinik veriler: Yattığı servisi, LZD kullanım endikasyonu, eşlik eden hastalıklar, sepsis varlığı, yoğun bakım yatışı, cerrahi operasyon varlığı,

LZD kullanım süresi, eş zamanlı antibiyotik veya diğer ilaç kullanımı.

Laboratuvar verileri: Hastaya LZD başlanmadan önceki ve tedavi süresince izlenen hemogram (lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi) ve biyokimya [üre, kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)] parametreleri

Trombositopeni, trombosit sayısının $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması olarak tanımlandı. Başlangıç trombosit sayısı $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalarda, LZD tedavisi sırasında trombosit sayısının bu değerin altına düşmesi ve bu durumu açıklayacak başka bir neden olmaması (aktif hematolojik malignite, kemoterapi öyküsü, hipersplenizm, trombositopeni ile seyreden otoimmün hastalıklar ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi) durumunda "linezolid ilişkili trombositopeni" olarak kabul edildi. Trombositopeni gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veri analizi, R programlama dili versiyon 4.4.3 (A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org/>) ile yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu ve Pearson ki-kare veya Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu histogramlar ile görsel olarak, ayrıca Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analitik olarak değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca ve %25-%75 persentilleri ile sunuldu; gruplar arasında karşılaştırmalar Mann-Whitney U testiyle yapıldı. Aynı grubun farklı zaman noktalarındaki ölçümleri Wilcoxon işaretli sıra testiyle değerlendirildi.

Grup karşılaştırmalarının ardından trombositopeni gelişimiyle ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Modellere, grup karşılaştırmalarında anlamlı olan değişkenler alındı. Değişken seçiminde klinik olarak neden-sonuç ilişkisi de göz önüne alındı ve bağımsız değişkenler arası olası etkileşimlere bakıldı. Etkileşim saptanmaması üzerine nihai çok değişkenli model oluşturuldu. Ek olarak, çok değişkenli modelde yer alan değişkenlerle karar ağacı analizi (recur-

sive partitioning) uygulanarak sınıflandırma yapısı görselleştirildi. P değerinin ≤ 0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 265 hastanın %55.8 (n= 148)'i erkek olup ortalama yaş 63 (50-74)'tü. Hastaların %63.4 (n= 168)'ü dahili, %29.1 (n= 77)'i cerrahi birimler ve %7.5'i (n= 20) yoğun bakım ünitesinde izlendi. Çalışmada LZD, en sık sırasıyla kemik-eklem infeksiyonu (n= 82, %30.9), cerrahi alan infeksiyonu (n= 65, %24.5)

ve pnömoni (n= 61, %23) tedavisinde kullanıldı. Başlangıç trombosit değeri ortalama $294 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($207-409 \times 10^3$) iken tedavi sonrası $232 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($207-409 \times 10^3$) idi ve değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Hastaların %22.3 (n= 59)'ünde trombositopeni gelişmiş olup ortalama 10 (6-14) günde trombositopeni geliştiği tespit edildi.

Trombositopeni olan ve olmayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Linezolid ilişkili trombositopeni gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Trombositopeni Olmayan, n= 206	Trombositopeni Olan, n= 59	p
Yaş, ortalama (%25-%75)	62.5 (49-73)	68 (56-76)	0.079
Cinsiyet (Erkek)	112 (54.4)	36 (61)	0.365
Komorbid hastalıklar			
Hipertansiyon	98 (47.6)	33 (55.9)	0.258
Diyabetes mellitus	81 (39.3)	24 (40.7)	0.851
Kanser	32 (15.5)	14 (23.7)	0.143
Kronik kalp hastalığı	47 (22.9)	20 (33.9)	0.088
Kronik akciğer hastalığı	33 (16)	14 (23.7)	0.172
Kronik böbrek yetmezliği	13 (6.3)	14 (23.7)	<0.001
Sepsis	24 (11.7)	15 (25.4)	0.008
Yoğun bakım yatışı	39 (18.9)	23 (39)	0.001
Cerrahi operasyon	133 (64.6)	32 (54.2)	0.149
Hemodiyaliz	8 (3.9)	10 (16.9)	0.001
Kullanılan diğer ilaçlar			
Heparin	117 (57.1)	40 (67.8)	0.139
Asetilsalisilik asit	35 (17)	7 (11.9)	0.342
Karbapenem	60 (29.1)	24 (40.7)	0.093
Piperasilin-tazobaktam	49 (23.8)	15 (25.4)	0.796
Sefalosporin	36 (17.6)	12 (20.3)	0.626
Kinolon	9 (4.4)	1 (1.7)	0.466
Antifungal	19 (9.3)	11 (18.6)	0.046
Hemogram (tedavi başlangıcı), ortalama (%25-%75)			
Lökosit sayısı, hücre/ μL	9500 (7375-13025)	9000 (6700-12300)	0.205
Kırmızı kan hücresi, $10^6/\mu\text{L}$	3.58 (3.21-4.01)	3.08 (2.67-3.62)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	10 (8.7-11.2)	9.3 (8.2-10.2)	0.004
Ortalama trombosit hacmi, fL	8 (7.4-8.8)	8.2 (7.7-9.1)	0.242
Trombosit, $10^3/\mu\text{L}$	338.5 (269.8-465.3)	239 (192-314)	<0.001
Biyokimya (tedavi başlangıcı), ortalama (%25-%75)			
Üre azotu (BUN), mg/dL	15.9 (11.5-23.4)	25.9 (14.8-35.5)	0.002
Kreatinin, mg/dL	0.76 (0.62-1.10)	1.05 (0.68-2.44)	<0.001
eGFR (CKD-EPI)	92 (58-111)	64 (24.5-99)	<0.001
Linezolid süresi, ortalama (%25-%75)	9 (6-14)	14 (13-18)	<0.001

BUN: Kan üre azotu, CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration.

Tablo 2. Linezolid ile ilişkili trombositopeni gelişimi için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Kategori	OR, %95 GA (tek değişkenli)	OR, %95 GA (çok değişkenli)
Kronik böbrek yetmezliği	Yok	Ref.	Ref.
	Var	4.62 (2.03-10.63)*	4.15 (1.39-12.54)*
Sepsis	Yok	Ref.	Ref.
	Var	2.59 (1.23-5.30)*	1.09 (0.36-3.25)
Yoğun bakım yatışı	Yok	Ref.	Ref.
	Var	2.74 (1.45-5.13)*	3.14 (1.19-8.28)*
Hemodiyaliz	Yok	Ref.	-
	Var	5.05 (1.90-13.88)*	1.49 (0.39-5.57)
Antifungal kullanımı	Yok	Ref.	Ref.
	Var	2.24 (0.97-4.97)	2.23 (0.73-6.71)
Trombosit sayısı	Her 10.000/ μ L artış	0.93 (0.90-0.96)*	0.92 (0.88-0.95)*
Linezolid süresi	Her gün artış	1.09 (1.05-1.13)*	1.15 (1.10-1.22)*

OR: Odds ratio, %95 GA: %95 güven aralığı, *p< 0.05

Çok değişkenli modele alınan değişkenler: Kronik böbrek yetmezliği, sepsis, yoğun bakım yatışı, hemodiyaliz, antifungal kullanımı, tedavi başlangıcındaki trombosit sayısı ve linezolid kullanım süresi.

Kronik böbrek yetmezliği olanlarda ($p < 0.001$), hemodiyaliz uygulananlarda ($p = 0.001$), sepsis olanlarda ($p = 0.008$), yoğun bakımda yatanlarda ($p = 0.001$), antifungal tedavi alanlarda ($p = 0.046$) trombositopeni gelişme sıklığı daha yüksekti. Trombositopeni gelişen grubun başlangıç trombosit değeri ortancası daha düşüktü ($p < 0.001$). Trombositopeni gelişen hastalarda ortalama LLD kullanım süresi 14 (13-18) gün olup, trombositopeni gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.001$).

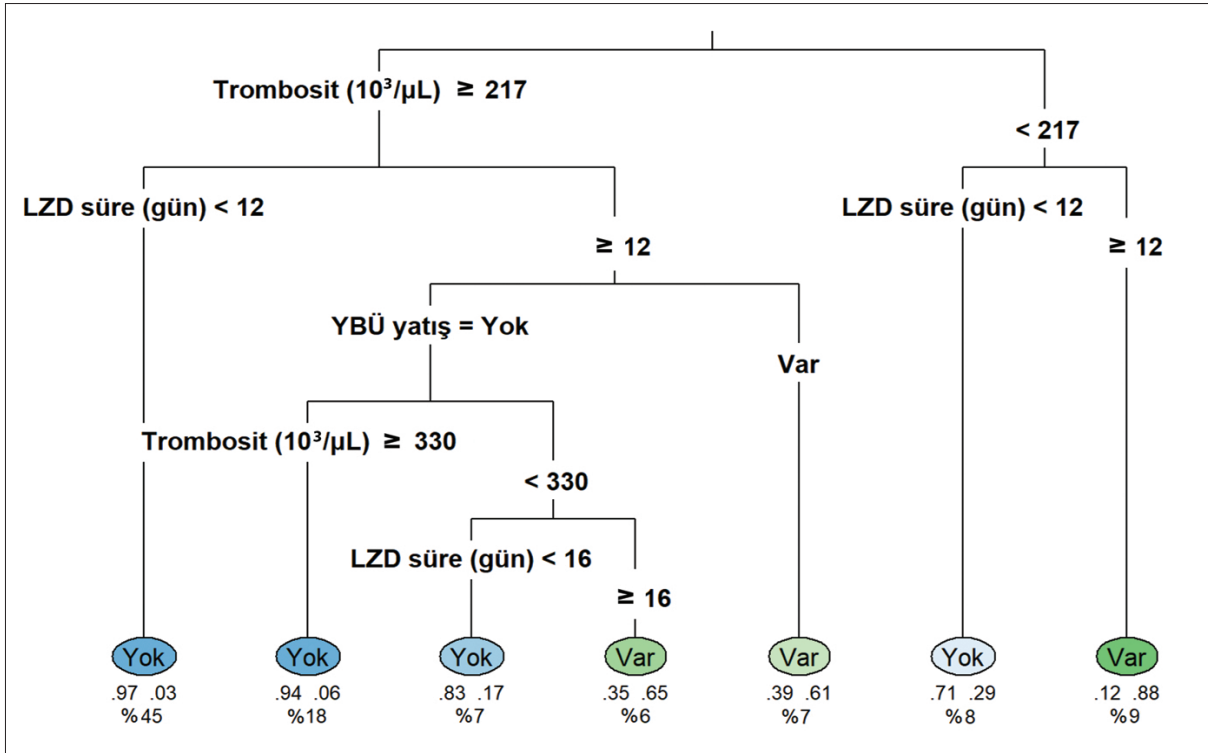
Linezolid ile ilişkili trombositopeni gelişimine ilişkin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 2’de sunuldu. Çok değişkenli analizde, kronik böbrek yetmezliği [odds ratio (OR)= 4.15; %95 güven aralığı (GA)= 1.39-12.54] ve yoğun bakım yatışı öyküsü (OR= 3.14; %95 GA= 1.19-8.28) trombositopeni gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Tedavi başlangıcındaki trombosit sayısında her 10.000/ μ L artış, trombositopeni riskini %8 oranında azaltırken (OR= 0.92; %95 GA= 0.88-0.95), LLD süresindeki her bir günlük artış bu riski %15 arttırmaktadır (OR= 1.15; %95 GA= 1.10-1.22). Sepsis, hemodiyaliz ve antifungal kullanımının ise çok değişkenli modelde anlamlı bir etkisi görülmedi.

Karar ağacı analizine göre, tedavi başlangıcındaki trombosit sayısı ve LLD tedavi süre-

si, trombositopeni gelişimini öngörmede temel belirleyiciler olarak öne çıktı. Trombosit sayısı $217 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ’nin altında olan ve LLD süresi 12 gün ve üzerinde olan hastalarda trombositopeni sıklığı %88 olarak belirlendi (Şekil 1). Aynı trombosit düzeyinde, LLD süresi 12 günden kısa olan hastalarda ise bu sıklık %29 idi. Trombosit sayısı $\geq 217 \times 10^3 / \mu\text{L}$ olan hastalarda, LLD süresi 12 günden kısa ise trombositopeni sıklığı %3’tü. Bu trombosit düzeyinde olup LLD süresi 12 günün üzerinde olan hastanın aynı zamanda YBÜ yatışı da varsa trombositopeni sıklığının %61’e yükseldiği belirlendi.

TARTIŞMA

Çalışmada, hastanede yatarak LLD tedavisi alan erişkin hastalarda trombositopeni gelişme oranı %22.3 olarak bulundu ve bu durumun özellikle kronik böbrek yetmezliği, yoğun bakım yatışı, başlangıç trombosit düzeyi ve LLD kullanım süresinin uzamasıyla ilişkili olduğu gösterildi. Bulgular, daha önce farklı popülasyonlarda bildirilen trombositopeni sıklığıyla uyumludur. Yakın zamanda yayımlanan bir sistematik derlemede, 10 farklı ülkeden 40 çalışma incelenmiş ve LLD ilişkili trombositopeni insidansının %14 ile %60 arasında değiştiği; tüm hasta gruplarının birlikte değerlendirilmesiyle ortalama sıklığın %37 olduğu bildirilmiştir. Meta-analiz sonucuna göre, LLD ilişkili trombositopeni için risk faktörlerinin ileri yaş,



Şekil 1. Linezolid ilişkili trombositopeniyi öngören karar ağacı modeli.

Modelle alınan değişkenler: Kronik böbrek yetmezliği, sepsis, yoğun bakım yatışı, hemodiyaliz, antifungal kullanımı, trombosit sayısı ve linezolid kullanım süresi

Not: Karar ağacının uç noktalarında yer alan ilk değer, trombositopeni gelişmeyen (sol, mavi) ve gelişen (sağ, yeşil) olguların oranını; alt kısımdaki yüzde ise, ilgili alt grubun tüm çalışma popülasyonu içindeki oranını göstermektedir.

artmış vücut kitle indeksi, eşlik eden böbrek veya karaciğer disfonksiyonu ile lökosit sayısı, serum kreatinin, başlangıç trombosit sayısı, albümin düzeyi, kreatinin klirensi ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı gibi anormal laboratuvar parametreleri olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, tedavi süresinin uzaması ve renal replasman tedavisi uygulanması da artmış risk ile ilişkilendirilmiştir^[7]. Türkiye’de yürütülen tek merkezli bir çalışmada, LZD ilişkili trombositopeni insidansı yaklaşık %30 olarak bildirilmiş; trombositopeni gelişiminde başlangıç trombosit düzeyinin düşük olması ve eş zamanlı meropenem kullanımı anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır^[14].

Çalışmanın çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, LZD tedavi süresinin uzaması, trombositopeni gelişiminde en güçlü belirleyici etkenlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Linezolid süresindeki her bir günlük artışa bağlı trombositopeni gelişim riskinin %15 arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, LZD'ye bağlı kemik iliği baskılanmasının

kümülatif toksisite ile ilişkili olabileceğini gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır. Çalışmalarda trombositopeni gelişim riskinin yedinci günden itibaren arttığı belirtilmekle birlikte, genel yaklaşım 10-14 gün sonra riskin belirgin arttığıdır^[7,10,12,15,16]. Çalışmada yapılan karar ağacı analizine göre başlangıç trombosit düzeyiyle LZD tedavi süresi, LZD ilişkili trombositopeni gelişimini öngörmeye en güçlü belirleyici faktörler olarak öne çıktı. Başlangıç trombosit değeri $<217 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalarda, LZD kullanım süresi 12 gün ve üzerine çıktığında trombositopeni gelişme oranı yaklaşık olarak %90'a ulaşmaktadır. Buna karşılık, başlangıç trombosit değeri $\geq 217 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalarda ve LZD tedavi süresi 12 günden kısa olduğunda trombositopeni oranı yalnızca %3 gibi oldukça düşük bir seviyede kalmaktadır.

Çalışmamızda başlangıç trombosit düzeyi sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde trombositopeni gelişimini öngörmde bağımsız bir belirleyici

olduğu gösterildi. Başlangıç trombosit değerinde her 10.000/ μ L artışın trombositopeni gelişiminde %8 azalmaya neden olduğu tespit edildi. Elde edilen sonuçlar, başlangıç trombosit düzeyinin trombositopeni gelişimiyle istatistiksel olarak ters yönlü ilişkili olduğunu ve daha düşük başlangıç düzeylerinin artmış trombositopeni riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada, başlangıç trombosit değeri sürekli değişken olarak değerlendirilmiş ve hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir^[17]. Buna karşılık, iki ayrı çalışmada başlangıç trombosit düzeyi tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olmakla birlikte, çok değişkenli analizde bağımsız bir risk faktörü olarak doğrulanamamıştır^[15,18]. Öte yandan, başlangıç trombosit değerini kategorik değişken olarak inceleyen çalışmalarda, <150-200x10³/ μ L altındaki değerlerin trombositopeni riskinde anlamlı artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^[7,14,16,19]. Bu veriler ışığında, LZD tedavisine başlanmadan önce başlangıç trombosit düzeyinin değerlendirilmesi ve özellikle 200x10³/ μ L'nin altında olan hastaların trombositopeni açısından yakından izlenmesi veya alternatif tedaviler açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda LZD kullanımı sonrası trombositopeni gelişim riskinin yaklaşık dört kat arttığı tespit edildi. Trombositopeni gelişen hastalarda ortalama eGFR değeri anlamlı olarak daha düşük, kreatinin değeri daha yüksek saptandı. Çalışmada elde edilen bulgular, mevcut literatürle paralellik göstermekte olup; önceki çalışmalarda da kreatinin klirensi <60 mL/dk olan hastalarda trombositopeni gelişme riskinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir^[10,16,19]. Japonya'da yapılan bir çalışmada, hastaların LZD ilaç düzeyleri ölçülmüş ve ilk bakılan çukur (through) düzeyi normal terapötik aralıkta olan hastalarda, terapötik düzeyin üzerinde saptanan hastalara göre trombositopeni gelişme oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir^[20]. Çin'de yapılan bir çalışmada ise, kreatinin klirensi <60 mL/dk ve LZD çukur düzeyi >7.5 mg/L olan hastalarda trombositopeni gelişme riski daha yüksek bulunmuştur^[17]. Merkezimizde LZD serum düzey ölçümü yapılamadığından, çalışmada bu veriye yer verilememiştir.

Çalışmada tüm hastalara önerilen standart LZD dozu (12 saatte bir 600 mg) uygulanmış olup, doz değişikliği ile trombositopeni gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Son dönemde yapılan çalışmalar, özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda LZD'nin standart doz yerine hastaya özgü bireyselleştirilmiş dozlarda verilmesinin, trombositopeni gibi hematolojik istenmeyen etkilerin sıklığını anlamlı şekilde azalttığını ortaya koymaktadır^[21]. Laarhuis ve arkadaşlarının çalışmasında, eGFR <50 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda trombositopeni oranı %42 olarak bildirilmiş ve bu durum, linezolidin yüksek çukur düzeyleri (>10 mg/L) ile ilişkilendirilmiştir. Renal klirensi azalmış bireylerde, ilacın böbrek yoluyla atılan metabolitleri (PNU-142300 ve PNU-142586) birikebilir ve bu birikimin potansiyel olarak miyelotoksositeye neden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, kreatinin klirensi düşük olan hastalarda linezolid serum düzeyine göre yapılan %50 doz azaltımının trombositopeni gelişim riskini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir^[22]. Benzer şekilde, hemodiyaliz hastalarında da doz azaltımının trombositopeni insidansını düşürdüğü bildirilmiştir^[23]. Ancak bu bulgular ağırlıklı olarak hasta sayısı sınırlı gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle, konuya ilişkin doz önerilerinin güncellenbilmesi için daha geniş örneklemli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri, örneklem büyüklüğünün yeterli olması ve çok değişkenli analiz ile karar ağacı modelinin birlikte kullanılmasıyla risk faktörlerinin detaylı değerlendirilmesidir. Ancak çalışmanın tek merkezde retrospektif tasarım ile yapılmış olması, LZD serum düzeylerinin ölçülmesi ve LZD doz modifikasyonunun trombositopeni gelişimine etkisinin değerlendirilmemesi başlıca kısıtlılıklardır. Linezolid ile ilişkili trombositopeni, nadir olmakla birlikte ciddi kanama gibi hayatı tehdit eden advers olaylara yol açabilmektedir. Bu nedenle, bu tür reaksiyonlar ciddi advers etkiler kapsamında değerlendirilerek Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığına bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesindeki Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmelidir. Ancak çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle olguların TÜFAM'a raporlanıp raporlanmadığına dair bilgiye ulaşılamamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada, LZD tedavisi alan her beş hastanın birinde trombositopeni geliştiği saptandı ve tedavi süresinin uzaması, kronik böbrek yetmezliği, yoğun bakım yatışı ve düşük başlangıç trombosit düzeyi, trombositopeni gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Karar ağacı analizinde ise LZD tedavi süresi ve başlangıç trombosit sayısı temel belirleyiciler olarak öne çıktı. Bu bulgular, LZD ilişkili hematolojik toksisite riskinin kümülatif doza ve hastaya özgü faktörlere bağlı olduğunu ortaya koymakta ve tedavi süresi ile dozun bireyselleştirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca, yüksek riskli hasta gruplarında LZD tedavisi süresince yakın hematolojik izlem yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 21.05.2025 tarih ve 2025/17-03 karar numarasıyla onay alındı.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MÇ, ANE, AN, VAO

Analiz/Yorum: MÇ, ANE, AN, VAO

Veri Sağlama: MÇ, ŞE

Yazım: MÇ, ANE, ŞE, VAO

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Paterson DL, Pascual AW, McCurry K. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;139:863-4. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00017>
2. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multi-drug-resistant, gram-positive infections: Experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68. <https://doi.org/10.1086/345744>
3. Nishijo N, Tsuji Y, Matsunaga K, Kutsukake M, Okazaki F, Fukumori S, et al. Mechanism underlying linezolid-induced thrombocytopenia in a chronic kidney failure mouse model. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8:8-13. https://doi.org/10.4103/jpp.JPP_167_16
4. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection* 2014;42:1007-12. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0674-5>
5. Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: Mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:264-74. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697930>
6. Kim HS, Lee E, Cho YJ, Lee YJ, Rhie SJ. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:84-90. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12762>
7. Zhang D, Xu Y, Wang X, Hou L, Xing M, Xu S, et al. Risk factors for thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79:1303-14. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03542-z>
8. Qin Y, Chen Z, Gao S, Shen Y, Ye Y. Development and validation of a risk prediction model for linezolid-induced thrombocytopenia in elderly patients. *Eur J Hosp Pharm* 2024;31:94-100. <https://doi.org/10.1136/ejh-pharm-2022-003258>
9. Niwa T, Watanabe T, Suzuki A, Ohmori T, Tsuchiya M, Suzuki T, et al. Reduction of linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:93-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.012>
10. Thi Phuong Thao L, Duc Trung N, Thi My L, Minh Hong L, Viet Hoan B, Quang Hung V, et al. Association of clinical factors with thrombocytopenia in patients receiving linezolid treatment: A retrospective study. *J Infect Dev Ctries* 2024;18:285-90. <https://doi.org/10.3855/jidc.18488>
11. Giunio-Zorkin N, Brown G. Real-life frequency of new-onset thrombocytopenia during linezolid treatment. *Can J Hosp Pharm* 2019;72:133-8. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v72i2.2883>
12. Rabon AD, Fisher JP, MacVane SH. Incidence and risk factors for development of thrombocytopenia in patients treated with linezolid for 7 days or greater. *Ann Pharmacother* 2018;52:1162-4. <https://doi.org/10.1177/1060028018783498>
13. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2128-33. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt133>
14. Kaya Kılıç E, Bulut C, Sönmezer MÇ, Özel Ö, Ataman Hatipoğlu Ç, Tuncer Ertem G, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia and negative effect of carbapenem combination. *J Infect Dev Ctries* 2019;13:886-91. <https://doi.org/10.3855/jidc.10859>

15. Maray I, Rodríguez-Ferreras A, Álvarez-Asteinza C, Alague-ro-Calero M, Valledor P, Fernández J. Linezolid induced thrombocytopenia in critically ill patients: Risk factors and development of a machine learning-based prediction model. *J Infect Chemother* 2022;28:1249-54. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.05.004>
16. Thabit AK, Alghamdi AA, Alsaed AK, Magbool NM, Alsowaida YS, Mahrous AJ, et al. Linezolid-associated thrombocytopenia: Assessment of risk factors in patients without hemato-oncologic diseases. *J Clin Med* 2024;13:2380. <https://doi.org/10.3390/jcm13082380>
17. Zhang L, Yan Y, Liao R, Dong H. Effect of platelet parameters on linezolid-related thrombocytopenia in hospitalized patients. *Infect Drug Resist* 2023;16:6145-54. <https://doi.org/10.2147/IDR.S408102>
18. Thiot H, Fage D, Leonhardt A, Clevenbergh P, Besse-Hammer T, Yombi JC, et al. Towards a better detection of patients at-risk of linezolid toxicity in clinical practice: A prospective study in three Belgian hospital centers. *Front Pharmacol* 2024;15:1310309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1310309>
19. Choi GW, Lee JY, Chang MJ, Kim YK, Cho Y, Yu YM, et al. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;124:228-34. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13123>
20. Komatsu T, Nakamura M, Uchiyama K, Inoue G, Sakanoue K, Kawamura A, et al. Initial trough concentration may be beneficial in preventing linezolid-induced thrombocytopenia. *J Chemother* 2022;34:375-80. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2043538>
21. Oda K, Tsuruta T, Hanai Y, Yamada T, Komatsu T, Kondo S, et al. Personalized dosing of linezolid to reduce the risk of thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Ther Drug Monit* 2025;47:529-36. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001300>
22. Laarhuis SRE, Kerskes CHM, Nijziel MR, van Wensen RJA, Touw DJ. Linezolid-induced thrombocytopenia in patients with renal impairment: A case series, review and dose advice. *Drugs R D* 2024;24:109-15. <https://doi.org/10.1007/s40268-024-00458-6>
23. Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Kaneda M, Murai Y, Kimoto K, et al. Initially reduced linezolid dosing regimen to prevent thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:496. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050496>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Muammer ÇELİK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir, Türkiye
E-posta: muammer.celik@deu.edu.tr