

Çoklu İlaça Dirençli Gram Negatif Patojen  
Enfeksiyonlarında Fosfomisin Tedavisi ve Yan Etkileri  
BİR RETROSPEKTİF ÇALIŞMA



Ast. Dr. Deniz KAKALIÇOĞLU

Uzm. Dr. Sinem AKKAYA IŞIK

Uzm. Dr. Semiha ÇELİK EKİNCİ

# Amaç

- Gram negatif enfeksiyonlarda antibiyotik direnci sık rastlanan bir sorundur.
- Yeni antimikrobiyal ilaçların sınırlı mevcudiyeti göz önüne alındığında, eski antibiyotiklerin yeniden kullanımı diğer bir seçenektir.



# Amaç

- Fosfomisin oral formu üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Ancak bir dizi MDR ve XDR patojenlere karşı yeniden ilgi çekmektedir.
- Tedavinin kesilmesini gerektirmeyen hafif advers olaylarla olumlu bir güvenlik profili göstermektedir.



# Amaç

- Bu nedenle hastanemizde dirençli Gram negatif etkenlere ikincil kan dolaşım enfeksiyonu, pnömoni, osteomyelit varlığında kombinasyon rejimi şeklinde Fosfomisin IV başlanan olgularda gelişen yan etkiler, tedavi yanıtı incelenmesi amaçlanmıştır.



# Gereç-Yöntem

- 01.06.2019 ile 18.03.2021 tarihleri arasında 110 olgu çalışmamıza dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir.



Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Karakteristikler	Total (N=110)	Hayatta (N=29)	Exitus (N=81)	p-değeri
	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	
Yaş, yıl	72 (30-99)	69 (37-95)	73 (30-99)	0,127
Cinsiyet				1,000
Erkek	65 (59,1)	17 (58,6)	48 (59,3)	
Kadın	45 (40,9)	12 (41,4)	33 (40,7)	
Komorbiditeler				
KBY	18 (16,4)	3 (10,3)	15 (18,5)	0,391
KKY	15 (13,6)	4 (13,8)	11 (13,6)	1,000
HT	59 (53,6)	14 (48,3)	45 (55,6)	0,647
DM	32 (29,1)	6 (20,7)	26 (32,1)	0,356
Fosfomisin süresi, gün	10 (3-34)	13 (3-30)	8 (3-34)	0,045
Fosfomisin Dozu	15 (4-24)	24 (8-24)	12 (4-24)	0,241
Karbapenem ile kombine	106 (96,4)	28 (96,6)	78 (96,3)	1,000
Tigesiklin ile kombine	6 (5,5)	1 (3,4)	5 (6,2)	1,000
Kolistin ile kombine	7 (6,4)	1 (3,4)	6 (7,4)	0,673
Ex nedeni				NA
Yanıt alınamadı	31 (38,3)	0 (0,0)	31 (38,3)	
Yan etkiler	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Diğer enfeksiyon etkiler	40 (49,4)	0 (0,0)	40 (49,4)	
Diğer	10 (12,3)	0 (0,0)	10 (12,3)	
Yan Etkiler				
Akut böbrek yetmezlik gelişimi	42 (38,2)	1 (3,4)	41 (50,6)	<0,001
Hipernatremi	81 (73,6)	16 (55,2)	65 (80,2)	0,017
Hipokalemi	65 (59,1)	20 (69,0)	45 (55,6)	0,298
Hipertansiyon	25 (22,7)	8 (27,6)	17 (21,0)	0,639
Kardiyak etki	8 (7,3)	2 (6,9)	6 (7,4)	1,000
Lökopeni	17 (15,5)	2 (6,9)	15 (18,5)	0,230
Trombositopeni	74 (67,3)	13 (44,8)	61 (75,3)	0,006
Eozinopeni	45 (40,9)	8 (27,6)	37 (45,7)	0,139
Diyare	5 (4,5)	3 (10,3)	2 (2,5)	0,113
Mide bulantısı, kusma	2 (1,8)	2 (6,9)	0 (0,0)	0,068
Yüksek KCFT	63 (57,3)	12 (41,4)	51 (63,0)	0,072
Baş ağrısı	1 (0,9)	1 (3,4)	0 (0,0)	0,264

Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Karakteristikler	Total (N=110)	Hayatta (N=29)	Exitus (N=81)	p-değeri
	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	
Yaş, yıl	72 (30-99)	69 (30-99)	73 (30-99)	0,127
Cinsiyet				1,000
Erkek	65 (59,1)	17 (58,6)	48 (59,4)	İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).
Kadın	45 (40,9)	12 (41,4)	33 (40,6)	
Komorbiditeler				
KBY	18 (16,4)	3 (10,3)	15 (18,5)	0,391
KKY	15 (13,6)	4 (13,8)	11 (13,6)	1,000
HT	59 (53,6)	14 (48,3)	45 (55,6)	0,647
DM	32 (29,1)	6 (20,7)	26 (32,1)	0,356

Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Karakteristikler	Total (N=110)	Hayatta (N=29)	Exitus (N=81)	p-değeri
	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	
<u>Fosfomisin süresi, gün</u>	10 (3-34)	13 (3-30) >	8 (3-34)	0,045
<u>Fosfomisin Dozu</u>	15 (4-24)	24 (8-24) >	12 (4-24)	<u>0,241</u>
Karbapenem ile kombine	106 (96,4)	28 (96,6)	78 (96,3)	1,000
Tigesiklin ile kombine	6 (5,5)	1 (3,4)	5 (6,2)	1,000
Kolistin ile kombine	7 (6,4)	1 (3,4)	6 (7,4)	0,673
Ex nedeni				NA
Yanıt alınamadı	31 (38,3)	0 (0,0)	31 (38,3)	
Yan etkiler	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Diğer enfeksiyon etkiler	40 (49,4)	0 (0,0)	40 (49,4)	
Diğer	10 (12,3)	0 (0,0)	10 (12,3)	



Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Yan Etkiler	Total (N=110)	Hayatta (N=29)	Exitus (N=81)	p-değeri
	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	Medyan (Min-Maks) veya n(%)	
ABY gelişimi	42 (38,2)	1 (3,4)	< 41 (50,6)	<0,001
Hipernatremi	81 (73,6)	16 (55,2)	< 65 (80,2)	0,017
Hipokalemi	65 (59,1)	20 (69,0)	45 (55,6)	0,298
Hipertansiyon	25 (22,7)	8 (27,6)	17 (21,0)	0,639
Kardiyak etki	8 (7,3)	2 (6,9)	6 (7,4)	1,000
Lökopeni	17 (15,5)	2 (6,9)	15 (18,5)	0,230
Trombositopeni	74 (67,3)	13 (44,8)	< 61 (75,3)	0,006
Eozinopeni	45 (40,9)	8 (27,6)	37 (45,7)	0,139
Diyare	5 (4,5)	3 (10,3)	2 (2,5)	0,113
Mide bulantısı, kusma	2 (1,8)	2 (6,9)	0 (0,0)	0,068
Yüksek KCFT	63 (57,3)	12 (41,4)	51 (63,0)	0,072
Baş ağrısı	1 (0,9)	1 (3,4)	0 (0,0)	0,264

Tablo 2. Sağ kalımı Etkileyen Risk Faktörlerinin İncelenmesi (lojistik regresyon analizi)

Karakteristikler	Univariate Analyses (Tek değişken analizleri)		Multivariate Analyses	
	Odds Oranı (%95 GA)	p-değeri	Odds Oranı (%95 GA)	p-değeri
Fosfomisin süresi, gün	0,95 (0,90-1,01)	0,122		
Akut böbrek yetmezliği	28,7 (3,7-221,1)	0,001	25,0 (3,1-203,8)	0,003
Hipernatremi	3,30 (1,32-8,23)	0,010	2,33 (0,76-7,15)	0,138
Trombositopeni	3,75 (1,54-9,13)	0,004	2,60 (0,88-7,61)	0,083

Tek değişken analiz sonucunda ABY, hipernatremi ve trombositopeninin sağ kalım üzerine etkisinin olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

ABY gelişimi 28,7 kat, hipernatremi gelişimi 3,3 kat ve trombositopeni gelişimi de 3,75 kat ölüm riskine neden olmaktadır.

Tablo 2. Sağ kalımı Etkileyen Risk Faktörlerinin İncelenmesi (lojistik regresyon analizi)

Karakteristikler	Univariate Analyses (Tek değişken analizleri)		Multivariate Analyses (Çok değişken analizleri)	
	Odds Oranı (%95 GA)	p-değeri	Odds Oranı (%95 GA)	p-değeri
Fosfomisin süresi, gün	0,95 (0,90-1,01)	0,122		
Akut böbrek yetmezliği	28,7 (3,7-221,1)	0,001	25,0 (3,1-203,8)	0,003
Hipernatremi	3,30 (1,32-8,23)	0,010	2,33 (0,76-7,15)	0,138
Trombositopeni	3,75 (1,54-9,13)	0,004	2,60 (0,88-7,61)	0,083

Tek değişkenli modelde anlamlı çıkan değişkenler çok değişkenli modelde değerlendirildiğinde **sadece ABY'nin** istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür

ABY gelişimi 25 kat ölüm riskine neden olmuştur.

# Sonuç

Yan etki gelişimi açısından yeterli çalışma olmayan fakat güvenli bir profil çizen fosfomisin ileri yaşı, komorbid hastalıkları ve yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda advers olaylarla ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, hali hazırda YBÜ ihtiyacı olan ileri yaş hastada kurtarma terapisi şeklinde kullanımına zorunlu kalındığından mortaliteye etkisinin değerlendirilmesinin inefektif olduğu şeklindedir.

