



12. TÜRKİYE
EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ

18-22 Mayıs | Susesi Kongre Merkezi
2024 | **ANTALYA**

***PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA SEFTOLOZAN-TAZOBAKTAMA DİRENCİN PREDİKSİYON MODELİYLE BELİRLENMESİ MÜMKÜN MÜ?**

Eda KARADOĞAN, Ahmet SERTÇELİK, Gülçin TELLİ DİZMAN, Hanife UZAR, Gülşen Hazırolan, Banu Çakır
Gökhan Metan

Giriş

- Antibiyotik direnci büyük bir problem
- *Pseudomonas aeruginosa* bir çok yapısal ve edinsel mekanizma ile antibiyotiklere dirençli, eradikasyonu zor enfeksiyonlara yol açmakta
- Seftolozan-tazobaktama (C/T) direnç

Amaç

- Solunum yolu örneklerinde üreyen *P. aeruginosa* suşlarında C/T'ye direncin tahmin skoru ile belirlenmesi

- Araştırmanın yeri: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri
- Araştırmanın tipi: Vaka-kontrol tipinde, gözlemsel-analitik
- Hariç tutma kriterleri:
 - Hastane bilgi sisteminde epikrizi olmaması nedeniyle veri toplama formunun doldurulmasının mümkün olmadığı hastalar
 - 18 yaş altı hastalar
 - Bir ay içinde tekrarlayan *P. aeruginosa* üremesi olan hastalar
 - Kültürde C/T'ye orta duyarlı *P. aeruginosa* kökeni soyutlanan hastalar

- Vaka grubu

- 01.05.2019-31.05.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'ne başvuran ve balgam, derin trakeal aspirasyon veya bronkoalveoler lavaj kültürlerinde C/T'ye dirençli *P. aeruginosa* üremesi saptanmış olan 18 yaş ve üzeri hastalar

- Kontrol grubu

- 01.05.2019-31.05.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'ne başvuran ve balgam, derin trakeal aspirasyon veya bronkoalveoler lavaj kültürlerinde C/T'ye duyarlı *P. aeruginosa* üremesi saptanmış olan 18 yaş ve üzeri hastalar

Veri toplama formu

SEFTOLOZAN-TAZOBAKTAM DİRENCİ-VERİ TOPLAMA FORMU

Sıra no:															
Yaş:															
Cinsiyet:															
Yatış tarihi:															
Yattığı servis:															
Yatış nedeni:															
Örnek tarihi:															
Duyarlılık sonuçları:															
Direnç (MDR/XDR/PDR) sonuçları:															
Kronik Hastalık/Aldığı Tedaviler															
<input type="checkbox"/> KOAH <input type="checkbox"/> Astım <input type="checkbox"/> Bronşiektazi <input type="checkbox"/> COVID-19 Tarih:															
<input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Böbrek yetmezliği <input type="checkbox"/> Diyaliz <input type="checkbox"/> Krc yetmezliği															
<input type="checkbox"/> HT <input type="checkbox"/> Kalp yetmezliği <input type="checkbox"/> KVH															
Hematolojik malginite: ALL <input type="checkbox"/> KLL <input type="checkbox"/> KML <input type="checkbox"/> AML <input type="checkbox"/> Diğer:															
Allojenik kemik iliği transplantasyonu:															
Otolog kemik iliği transplantasyonu:															
Solid tümör (Türü):															
Diğer:															
<input type="checkbox"/> Transfüzyon <input type="checkbox"/> PPI															
Charlson Komorbidite İndeksi (.....)															
Son 1 ayda antibiyotik kullanım öyküsü															
<table><thead><tr><th>Antibiyotik</th><th>Başlama Tarihi</th><th>Kesme Tarihi</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	Antibiyotik	Başlama Tarihi	Kesme Tarihi												
Antibiyotik	Başlama Tarihi	Kesme Tarihi													

Steroid kullanımı ve tarihi		
Steroid dışı immünosüpresif tedavi öyküsü ve tarihi		
İnvaziv araç kullanım	Tarih	Süre
Trakeostomi		
İnvaziv mekanik ventilasyon		
Non invaziv mekanik ventilasyon		
Port		
SVK		
NG ve süresi		
Göğüs tüpü		
Diğer		
Cerrahi öyküsü, hangi işlem +tarihi		
Son 1 ay içinde geçirilen girişimsel radyoloji işlemleri ve tarihleri		

Bronkoskopi**Son 3 ayda 72 saatten uzun süreli hastaneye (servise) yatış öyküsü ve süresi**

Yatış Öyküsü	Süre

Son 3 ay içinde 72 saatten uzun süreli YBÜ'ye yatış öyküsü ve süresi

Yatış öyküsü	Süre

Albümin Düzeyi:

İzlem Bilgileri

Taburcu/Ex Tarihi:

Varsa YBÜ'ye devir tarihi

Örnek Büyüklüğü

- Vaka/kontrol oranı $\frac{1}{2}$ olarak hesaplandığında, %90 güçle gerekli olan minimum sayı olan 72 vaka ve 144 kontrol sayısına ulaşılmıştır.
 - (87 vaka, 386 kontrolün hepsi dahil edilmiştir)

İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistikler

- Kategorik değişkenler sayı ve yüzde
- Sayısal değişkenler için dağılım kontrol edilerek
 - Değişim katsayısı
 - Çarpıklık-basıklık istatistikleri
 - Histogram
 - Detrended Q-Q grafiğindeki paternler
 - Kolmogorov-Smirnov testi
- Ortalama \pm standart sapma veya ortanca (ÇADA)

İstatistiksel Analizler

İkili karşılaştırmalar

- Niteliksel veriler Pearson Ki-kare (varsayımları karşılanmadığında Fischer exact testi)
- Etkinin gücü odds oranı ve ilgili %95 güven aralığı
- Niceliksel veriler için
 - Normal dağılıma uyan → Bağımsız gruplarda t-testi
 - Normal dağılıma uymayan → Mann Whitney U testi

Çok değişkenli analizler

- Binary lojistik regresyon → Olası risk faktörleri ve karıştırıcı faktör olarak belirlenen değişkenler ile lojistik regresyon modeli kurulup direnç ile ilişkili risk faktörleri değerlendirilmiştir

Skor

C/T'ye direncin antibiyogram sonuçlanmadan prediksyonu için;

- Lojistik regresyon modelinde yer alan değişkenlerden istatistiksel olarak anlamlı olanlar ile yeni model oluşturuldu (*'Backward'* yöntemi)
- Beta katsayılarının en düşük olanı 1 olarak skorlanıp, diğer beta katsayılarına göreceli oranlara göre skorlar verilmiştir (bulunan sonuç en yakın üst tam sayıya yuvarlanarak skor elde edilmiştir).
- Lojistik regresyonun predikte ettiği değerlerin (Lojistik regresyon *'save'* menüsü → *'predicted values'* → *'probabilities'* seçilerek) ve elde edilen skorların performansı → ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) eğrileri; eğri altında kalan alan (AUC)
- Youden indeksi → Skorun kesim noktası
- Kesim noktasına göre → Pozitif ve negatif prediktif değerler, duyarlılık, seçicilik

Bulgular

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde takipli 01.05.2019-31.05.2023 tarihleri arasında balgam, BAL ve DTA örneklerinde seftolozan tazobaktama duyarlı/orta duyarlı/dirençli *P. aeruginosa* üreyen hastalar (n=1240)

18 yaş altı 92 hasta
Seftolozan tazobaktama orta duyarlı *P. aeruginosa* üremesi olan 5 hasta
Epikriz bilgisi olmayan, ayaktan takipli 212 hasta
İlk 30 gün içinde tekrarlayan üremesi olan 458 hasta

Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde klinik veya yoğun bakım ünitelerinde takipli olan, solunum yolu örneklerinde seftolozan tazobaktama duyarlı veya dirençli *P. aeruginosa* üremesi olan 18 yaş üstü hastalar (n=473)

Solunum yolu örneklerinde seftolozan tazobaktama dirençli *P. aeruginosa* üremesi olan hastalar (n=87)
(Vaka grubu)

Solunum yolu örneklerinde seftolozan tazobaktama duyarlı *P. aeruginosa* üremesi olan hastalar (n=386)
(Kontrol grubu)

Tablo 1. Vaka ve kontrollerin demografik bilgileri, komorbiditeleri, on dört ve otuz günlük fataliteleri

	Vaka Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=386)	p değeri	OR (%95 GA)
Yaş [Ortanca (ÇADA)] (yıl)	64 (16)	67 (19)	0,189 ^a	
Kadın n (%) ^b	34 (39,1)	144 (37,3)	0,758 ^c	1,1 (0,7-1,7)
Komorbidite n (%) ^b				
Kronik akciğer hastalığı	24 (27,6)	133 (34,5)	0,219 ^c	0,7 (0,4-1,2)
Kistik Fibrozis	3 (3,4)	16 (4,1)	1,000 ^e	0,8 (0,2-2,9)
Bronşiektazi	5 (5,7)	31 (8,0)	0,468 ^c	0,7 (0,3-1,9)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	14 (16,1)	84 (21,8)	0,239 ^c	0,7 (0,4-1,3)
Astım	6 (6,9)	24 (6,2)	0,814 ^c	1,1 (0,4-2,8)
İnterstisyel akciğer hastalığı	-	4 (1,0)		
Hematolojik malignite	10 (11,5)	29 (7,5)	0,223 ^c	1,6 (0,7-3,4)
Solid tümör	39 (44,8)	142 (36,8)	0,163 ^c	1,4 (0,9-2,2)
Diyabetes mellitus	26 (29,9)	98 (25,4)	0,389 ^c	1,3 (0,7-2,1)
Hipertansiyon	41 (47,1)	161 (41,7)	0,356 ^c	1,2 (0,8-2,0)
Kronik böbrek hastalığı	11 (12,6)	35 (9,1)	0,309 ^c	1,5 (0,7-3,0)
Kardiyovasküler hastalık	19 (21,8)	101 (26,2)	0,402 ^c	0,7 (0,5-1,4)
Kalp yetmezliği	8 (9,2)	56 (14,5)	0,191 ^c	0,6 (0,3-1,3)
Hepatobiliyer hastalık	6 (6,9)	15 (3,9)	0,246 ^e	1,8 (0,7-4,9)
Serebrovasküler olay	15 (17,2)	76 (19,7)	0,601 ^c	0,8 (0,5-1,5)
Diğer nörolojik hastalıklar ^d	5 (5,7)	46 (11,9)	0,094 ^c	0,5 (0,2-1,2)
Diğer ^f	31 (35,6)	139 (36,0)	0,947 ^c	1,0 (0,6-1,6)
Charlson Komorbidite İndeksi [Ortanca (ÇADA)]	3 (3)	3 (3)	0,257 ^a	
On dört günlük fatalite ^g	22 (25,6)	95 (26,2)	0,900 ^c	1,0 (0,6-1,7)
Otuz günlük fatalite ^h	45 (54,2)	139 (41,5)	0,037 ^c	1,7 (1,1-2,7)

C/T'ye direnç→%18,4

Vaka ve kontrollerin yaş, cinsiyet ve komorbiditeleri benzer tespit edilmiştir.

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, ÇADA: Çeyrekler arası dağılım aralığı

^aMann Whitney U testi

^bSütun yüzdesi

^cPearson Ki-kare testi

^dEpilepsi (n=18), amyotrofik lateral skleroz (n=3), alzheimer (n=4), demans (n=16), miyastenia gravis (n=2), polinöropati (n=1), parkinson (n=6), serebral palsi (n=2), multiple skleroz (n=1)

^eFisher exact test

^fAritmi (n=34), hipotiroidi (n=33), hipertiroidi (n=6), hiperlipidemi (n=14), benign prostat hipertrofisi (n=32), şizofreni (n=2), ülseratif kolit (n=3), von willebrand hastalığı (n=1), romatoid artrit (n=16), sjögren sendromu (n=1), skleroderma (n=2), takayasu arteriti (n=2), reynaud fenomeni (n=1), wegner granülomatozu (n=1), rosai dorfman hastalığı (n=1), osteoporoz (n=11), osteoartrit (n=1), poliarteritis nodoza (n=1), behçet hastalığı (n=1), nörofibromatozis (n=1), nieman pick sendromu (n=1), kombine immün yetmezlik (n=5), IgA vaskülit (n=2), hipogonadotropik hipogonadizm (n=1), sistemik lupus eritomatosis (n=1), evans sendromu (n=1), ailevi akdeniz ateşi (n=2), depresyon (n=1), çölyak hastalığı (n=1), psöriazis (n=1)

^g14 günden önce taburcu olup taburculuk sonrası sağkalım bilgisine ulaşılamayan 25 kişi analize dahil edilmemiştir.

^h30 günden önce taburcu olup taburculuk sonrası sağkalım bilgisine ulaşılamayan 55 kişi analize dahil edilmemiştir

Tablo 2. Vaka ve kontrollerin klinik bilgileri

	Vaka Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=386)	p değeri	OR (%95 GA)
Örnek alındığında yattığı klinik n (%) ^b			0,045^a	
Dahili Klinikler	17 (19,5)	118 (30,6)		referans
Cerrahi Klinikler	4 (4,6)	28 (7,3)		1,0 (0,3-3,2)
Acil Servis	-	7 (1,8)		
Yoğun bakım ünitesi ^c	66 (75,9)	233 (60,4)		2,0 (1,1-3,5)
Onkoloji Yoğun Bakım Ünitesi*	15 (22,7)	26 (11,2)	<0,014^d	
Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi	19 (28,8)	60 (25,8)		
Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi	5 (7,6)	29 (12,4)		
Koroner Yoğun Bakım Ünitesi	-	4 (1,7)		
Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi*	7 (10,6)	58 (24,9)		
Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	19 (28,8)	44 (18,9)		
Acil Servis Akut Bakım Kliniği	1 (1,5)	12 (5,2)		
Başvurudan örnek almaya kadar geçen süre (gün) [Ortanca (ÇADA)]	34 (51)	19 (39)	<0,001^e	
Birlikte gram negatif etken üreme varlığı n (%) ^b	37 (42,5)	156 (40,4)	0,717 ^a	1,1 (0,7-1,7)
Son üç ayda COVID-19 öyküsü n(%) ^f	17 (23,3)	63 (21,1)	0,689 ^a	1,1 (0,6-2,1)
Son üç ayda immünoşüpresif tedavi öyküsü ^g n (%) ^b	51 (58,6)	182 (47,2)	0,053 ^a	1,6 (1,0-2,5)

Vakalarda örnek alındığı tarihte **YBÜ'de takipli olma** durumunun daha fazla olduğu [Dahili klinikler referans alındığında OR (%95 GA)=2,0 (1,1-3,5), p=0,045] görülmüştür.

Hastaneye **başvurudan örnek almaya kadar geçen süre** vakalarda kontrollere göre daha uzun, [Ortanca (ÇADA) 34(51)], aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001)

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, ÇADA: Çeyrekler arası dağılım aralığı

^aPearson Ki-kare testi

^bSütun yüzdesi

^cNöroloji, dahiliye, anestezi ve cerrahi yoğun bakım üniteleri birlikte analiz edilmiştir.

^dFisher exact test

^eMann Whitney U testi

^f Örnek tarihi 11 Mart 2020 ve sonrası olan 371 hasta dahil edilmiştir.

^gSteroid, kemoterapi veya diğer immünoşüpresif ajanlardan herhangi biri

Tablo 2 (Devamı). Vaka ve kontrollerin klinik bilgileri

	Vaka Grubu (n=87)	Kontrol Grubu (n=386)	p değeri	OR (%95 GA)
İnvaziv işlemler/araçlar				
Bronkoskopi n (%) ^b	17 (19,5)	35 (9,1)	0,005 ^a	2,4 (1,3-4,6)
Toraks tüpü n (%) ^b	13 (14,9)	42 (10,9)	0,286 ^a	1,4 (0,7-2,8)
Toraks tüpü süresi (gün) ^h [Ortanca (ÇADA)]	18 (17)	8 (16)	0,037 ^e	
Trakeostomi n (%) ^b	30 (34,5)	101 (26,2)	0,117 ^a	1,5 (0,9-2,4)
Trakeostomi süresi (gün) ⁱ [Ortanca (ÇADA)]	33,5 (46)	30 (69)	0,502 ^e	
İnvaziv mekanik ventilasyon n (%) ^b	69 (79,3)	195 (50,5)	<0,001 ^a	3,8 (2,2-6,5)
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün) ^j [Ortanca (ÇADA)]	18 (22)	17 (23)	0,563 ^e	
Noninvaziv mekanik ventilasyon n (%) ^b	3 (3,4)	35 (9,1)	0,082 ^a	0,4 (0,1-1,2)
Nazogastrik sonda n (%) ^{b,k}	64 (75,3)	210 (54,4)	<0,001 ^a	2,6 (1,5-4,3)
Gastrostomi n (%) ^b	15 (17,2)	74 (19,2)	0,677 ^a	0,9 (0,5-1,6)
Gastrostomi süresi (gün) ^l [Ortanca (ÇADA)]	59,0 (99,0)	25,5 (88,0)	0,037 ^e	
Santral venöz kateter ^m n (%) ^b	67 (77,0)	187 (48,8)	<0,001 ^a	3,5 (2,1-6,0)
Santral venöz kateter süresi (gün) ⁿ [Ortanca (ÇADA)]	18,0 (17,0)	17,5 (22,0)	0,890 ^e	
Son üç ayda cerrahi öyküsü n (%) ^b	27 (31,0)	98 (25,4)	0,281 ^a	1,3 (0,8-2,2)
Son üç ayda girişimsel radyolojik işlem öyküsü n (%) ^b	28 (32,2)	102 (26,4)	0,277 ^e	1,3 (0,8-2,2)
Son üç aydaki 72 saatten uzun hastane yatış öyküsü				
Servis n (%) ^b	58 (66,7)	204 (52,8)	0,019 ^a	1,8 (1,1-2,9)
Serviste yatış süresi (gün) ^o [Ortanca (ÇADA)]	17,5 (22)	16 (24)	0,318 ^e	
Yoğun bakım ünitesi n (%) ^b	76 (87,4)	256 (66,3)	<0,001 ^a	3,5 (1,8-6,8)
Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi (gün) ^p [Ortanca (ÇADA)]	28,5 (32)	22 (29)	0,047 ^e	
Albümin düzeyi (g/dL) [Ortanca (ÇADA)]	2,6 (0,6)	2,6 (0,8)	0,072 ^e	

Hastaneye kabulden örnek almaya kadar geçen sürede vakalara **bronkoskopi, invaziv mekanik ventilasyon, nazogastrik sonda ve santral venöz kateter** uygulamalarının kontrollere göre daha çok uygulanmıştır.

Vakalarda kontrollere göre son üç ayda **klınikte yatış öyküsü** ve son üç ayda **YBÜ'de yatış öyküsü** daha fazla tespit edilmiştir.

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, ÇADA: Çeyrekler arası dağılım aralığı

^aPearson Ki-kare testi

^bSütun yüzdesi

^cNöroloji, dahiliye, anestezi ve cerrahi yoğun bakım üniteleri birlikte analiz edilmiştir.

^dFisher exact test

^eMann Whitney U testi

^hAnaliz toraks tüpü olan 55 hasta üzerinden yapılmıştır, 55 kişiden 2 kişinin toraks tüpü kullanma süresi verisine ulaşılamamıştır.

ⁱAnaliz trakeostomisi mevcut olan 131 hasta üzerinden yapılmıştır.

^jAnaliz invaziv mekanik ventilasyon öyküsü olan 264 hasta üzerinden yapılmıştır, 4 hastanın invaziv mekanik ventilasyon süresine ulaşılamamıştır.

^k2 hastanın nazogastrik sonda kullanım öyküsüne ulaşılamamıştır.

^lAnaliz gastrostomisi olan 89 kişi üzerinden yapılmıştır, 3 hastanın gastrostomi kullanım süresi verisine ulaşılamamıştır.

^m3 kişinin santral venöz kateter kullanım bilgisine ulaşılamamıştır

ⁿAnaliz santral venöz kateteri olan 254 kişi üzerinden yapılmıştır, 49 kişinin santral venöz kateter kullanım süresi bilgisine ulaşılamamıştır.

^oAnaliz son 3 ayda servis yatışı olan 263 kişi üzerinden yapılmıştır, 10 hastanın yatış verisine dış merkezde yatış öyküsü olması nedeniyle ulaşılamamıştır.

^pAnalizler son 3 ayda yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü bulunan 331 kişi üzerinden yapılmıştır.

Tablo 3. Vaka ve kontrollerin son bir ayda antibiyotik kullanımları

	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p değeri	OR (%95 GA)
Son bir ayda antibiyotik kullanımı n(%) ^a	82 (94,3)	298 (77,2)	<0,001 ^b	4,8 (1,9-12,3)
Karbapenem				
Meropenem/İmipenem n(%) ^a	66 (75,9)	164 (42,5)	<0,001 ^b	4,3 (2,5-7,2)
Meropenem/İmipenem kullanım süresi ^{d,e} [Ortanca (ÇADA)]	11 (8)	10 (8)	0,025 ^c	
Ertapenem n(%) ^a	4 (4,6)	7 (1,8)	0,125 ^f	2,6 (0,7-9,1)
Ertapenem kullanım süresi ^{e,g} [Ortanca (ÇADA)]	9 (12)	5 (3)	0,010 ^c	
Beta laktam-beta laktamaz inhibitörü				
Ampisilin-sülbaktam/Amoksisilin-klavulanat	10 (11,5)	76 (19,7)	0,073 ^b	0,5 (0,2-1,0)
Ampisilin-sülbaktam/Amoksisilin-klavulanat kullanım süresi ^{h,i} [Ortanca (ÇADA)]	10,5 (12,0)	7 (5)	0,038 ^c	
Piperasilin-tazobaktam n(%) ^a	22 (25,3)	98 (25,4)	0,984 ^b	0,9 (0,6-1,7)
Piperasilin-tazobaktam kullanım süresi ^{i,j} [Ortanca (ÇADA)]	7 (5)	5 (5)	0,233 ^c	
Sefaperazon-sülbaktam	3 (3,4)	12 (3,1)	0,745 ^f	1,1 (0,3-4,0)
Sefaperazon-sülbaktam kullanım süresi ^{e,k} [Ortanca (ÇADA)]	4 (-)	6 (6)	0,734 ^c	
Seftazidim-avibaktam n(%) ^a	4 (4,6)	2 (0,5)	0,012 ^f	9,3 (1,7-51,3)
Seftazidim-avibaktam kullanım süresi ^l [Ortanca (ÇADA)]	8 (8)	7,5 (-)	1,000 ^c	

Vakaların %94,3'ünün, kontrollerin ise %77,2'sinin son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü olduğu görülmüştür [OR (%95 GA)= 4,8 (1,9-12,3), p<0,001)].

Kullanılan antibiyotikler değerlendirildiğinde vaka grubunda meropenem/imipenem, seftazidim-avibaktam, kolistin/polimiksin B, tigesiklin, amikasin/gentamisin, florokinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazol kullanımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür.

^aSütun yüzdesi

^bPearson Ki-kare

^cMann Whitney U

^d Analize son 1 ayda imipenem/meropenem kullanım öyküsü olan 230 hasta dahil edilmiştir.

^e1 hastanın antibiyotik kullanım süresine ulaşamamıştır.

^f Fisher exact test

^gAnalize son 1 ayda ertapenem kullanım öyküsü olan 11 hasta dahil edilmiştir.

^hAnalize son 1 ayda amoksisilin-klavulanat/ampisilin-sülbaktam kullanım öyküsü olan 86 hasta dahil edilmiştir.

ⁱ3 hastanın antibiyotik kullanım süresine ulaşamamıştır.

^jAnalize son 1 ayda piperasilin-tazobaktam kullanım öyküsü olan 120 hasta dahil edilmiştir.

^k Analize son 1 ayda sefaperazon-sülbaktam kullanım öyküsü olan 15 hasta dahil edilmiştir.

^lAnalize son 1 ayda seftazidim-avibaktam kullanım öyküsü olan 6 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 3 (Devamı). Vaka ve kontrollerin son bir ayda antibiyotik kullanımları

	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p değeri	OR (%95 GA)
Sefalosporinler				
Seftriakson/Sefiksım n(%) ^a	3 (3,4)	29 (7,5)	0,173 ^b	0,4 (0,1-1,5)
Seftriakson/Sefiksım kullanım süresi ^m [Ortanca (ÇADA)]	4 (-)	5 (7)	0,383 ^c	
Seftazidim n(%) ^a	4 (4,6)	15 (3,9)	0,763 ^f	1,2 (0,4-3,7)
Seftazidim kullanım süresi ⁿ [Ortanca (ÇADA)]	10 (4)	8 (6)	0,307 ^c	
Sefepim n(%) ^a	2 (2,3)	8 (2,1)	1,000 ^f	1,1 (0,2-5,3)
Sefepim kullanım süresi ^o [Ortanca (ÇADA)]	14 (-)	10 (6)	0,218 ^c	
Polimiksinler				
Kolistin/Polimiksin n(%) ^a	52 (59,8)	92 (23,8)	<0,001^b	4,7 (2,9-7,7)
Kolistin/Polimiksin kullanım süresi ^p [Ortanca (ÇADA)]	9 (7)	12 (8)	0,213 ^c	
Glisilsiklin				
Tigesiklin n(%) ^a	16 (18,4)	29 (7,5)	0,002^b	2,8 (1,4-5,4)
Tigesiklin kullanım süresi ^r [Ortanca (ÇADA)]	7 (7)	10 (8)	0,041 ^c	
Aminoglikozidler				
Amikasin/Gentamisin n(%) ^a	16 (18,4)	32 (8,3)	0,005^b	2,5 (1,3-4,8)
Amikasin/Gentamisin kullanım süresi ^s [Ortanca (ÇADA)]	10 (7)	7 (5)	0,075 ^c	
Florokinolonlar				
Levofloksasin/Moksifloksasin/ Siprofloksasin n(%) ^a	16 (18,4)	34 (8,8)	0,009^b	2,3 (1,2-4,5)
Levofloksasin/Moksifloksasin/ Siprofloksasin kullanım süresi ^t [Ortanca (ÇADA)]	7 (6)	7 (3)	0,747 ^c	
Trimetoprim-sülfametoksazol n(%) ^a	11 (12,6)	16 (4,1)	0,004^f	3,3 (1,5-7,5)
Trimetoprim-sülfametoksazol kullanım süresi ^{e,u} [Ortanca (ÇADA)]	7 (5)	7 (8)	0,897 ^c	
Diğer ^v	3 (3,4)	16 (4,1)	1,000 ^f	0,8 (0,2-2,9)

^aSütun yüzdesi

^bPearson Ki-kare

^cMann Whitney U

^mAnalize son 1 ayda seftriakson/sefiksım kullanım öyküsü olan 32 hasta dahil edilmiştir.

ⁿAnalize son 1 ayda seftazidim kullanım öyküsü olan 19 hasta dahil edilmiştir.

^oAnalize son 1 ayda sefepim kullanım öyküsü olan 10 hasta dahil edilmiştir.

^pAnalize son 1 ayda kolistin(polimiksin B kullanım öyküsü olan 144 hasta dahil edilmiştir.

^rAnalize son 1 ayda tigesiklin kullanım öyküsü olan 45 hasta dahil edilmiştir.

^sAnalize son 1 ayda amikasin/gentamisin kullanım öyküsü olan 48 hasta dahil edilmiştir.

^tAnalize son 1 ayda levofloksasin/moksifloksasin kullanım öyküsü olan 50 hasta dahil edilmiştir, 8 hastanın antibiyotik kullanım süresine ulaşamamıştır.

^uAnalize son 1 ayda trimetoprim-sülfametoksazol kullanım öyküsü olan 27 hasta dahil edilmiştir.

^vDoksisiklin, fosfomisin, sefuroksim

Tablo 4. Solunum yolu örneklerinde izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftolozan-tazobaktam direnci ile ilişkili risk faktörleri; çok değişkenli analiz (Lojistik regresyon) sonuçları

	OR	%95 GA	p değeri
Yaş (yıl)	0,9	0,9-1,0	0,561
Başvurudan örnek almaya geçen süre (gün)	1,0	1,0-1,1	0,054
Trakeostomi	0,6	0,3-1,1	0,115
Toraks tüpü	1,1	0,5-2,2	0,895
Bronkoskopi	2,1	1,1-4,3	0,035
İnvaziv mekanik ventilasyon	2,4	1,2-4,5	0,009
Son bir ayda kolistin/polimiksin B kullanımı	3,2	1,8-5,7	<0,001
Son bir ayda florokinolon kullanımı	2,3	1,1-4,8	0,024

Bronkoskopi öyküsü [OR (%95 GA)=2,1 (1,1-4,3), p=0,035], invaziv mekanik ventilasyon [OR (%95 GA)=2,4 (1,2-4,5), p=0,009], son bir ayda kolistin/polimiksin B kullanımı [OR (%95 GA)=3,2 (1,8-5,7), p <0,001] ve son bir ayda florokinolon kullanımı [OR (%95 GA)=2,3 (1,1-4,8), p=0,024] C/T'ye direnç ile ilişkili saptanmıştır.

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, Her bir model için vaka sayısı:87, toplam sayı:473

Model 1; Hosmer-Lemeshow Testi p=0,762

Nagelkerke R²=0,140

-2 log likelihood=408,802

Model 2; Hosmer-Lemeshow Testi p=0,304

Nagelkerke R²=0,201

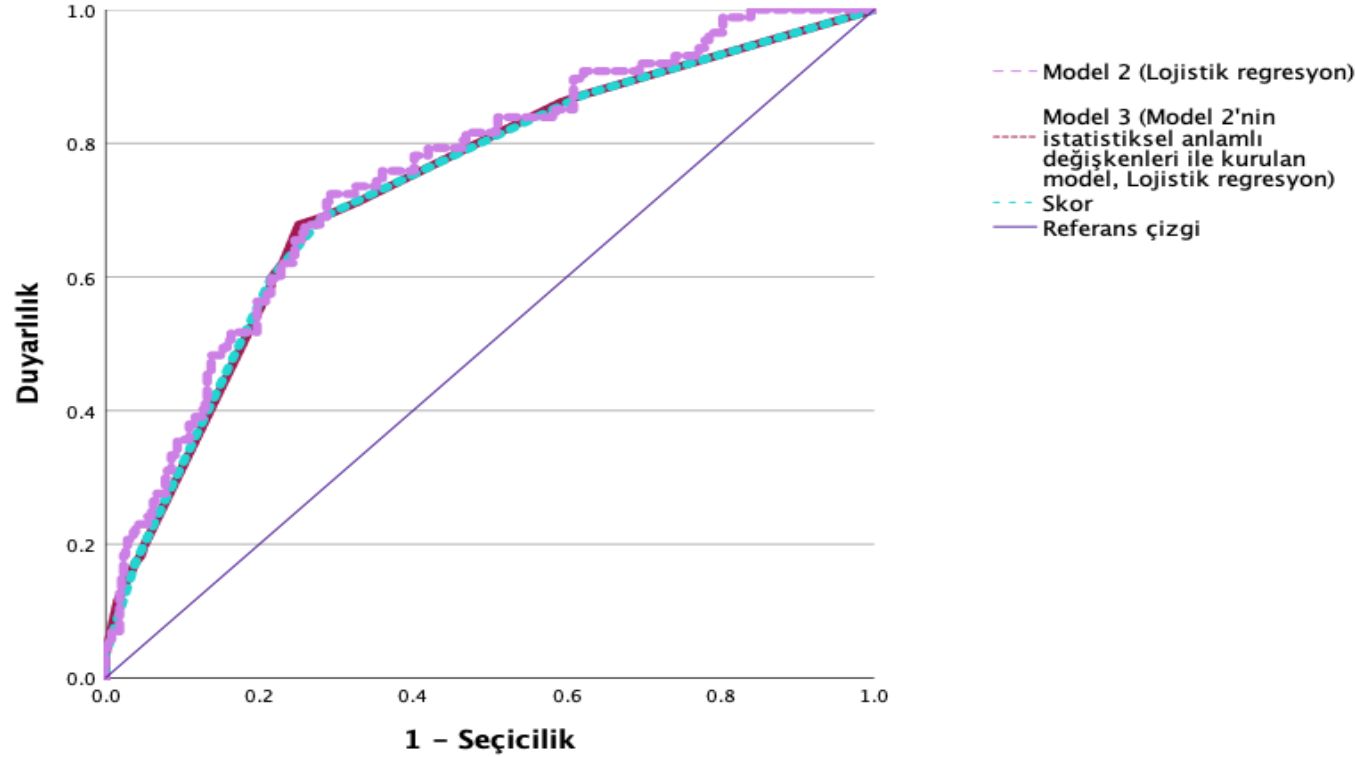
-2 log likelihood=389,068

Tablo 5. Solunum yolu örneklerinde izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftolozan-tazobaktama direncin prediksyonu için oluşturulan model (reduce model; Model 3) ve skorlar

	Beta	OR	%95 GA	p değeri	Skor Hesaplama	Skor
Bronkoskopi	0,766	2,15	1,08-4,29	0,029	1	1
İnvaziv mekanik ventilasyon	0,807	2,24	1,19-4,21	0,012	0,807/0,766=1,1	1
Son bir ayda kolistin/polimiksin B kullanımı	1,224	3,40	1,96-5,89	<0,001	1,224/0,766=1,6	2
Son bir ayda florokinolon kullanımı	0,839	2,31	1,13-4,73	0,022	0,839/0,766=1,1	1

Değişkenler beta katsayılarına göre skorlanarak klinik pratikte solunum yolu örneklerinde saptanan *P. aeruginosa*'nın C/T'ye direncini tahmin etmede kullanılabilecek skorlar elde edilmiştir.

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı
Model 3; Hosmer-Lemeshow Testi p=0,924
Nagelkerke R²=0,186
-2 log likelihood=394,126



Youden indeksi kullanılarak belirlenen kesim değeri 2 olarak tespit edilmiştir.

İki ve üzeri skor C/T'ye direnç, ikinin altındaki değerler C/T'ye duyarlılık yönünde fikir vermektedir.

Lojistik regresyon modellerinden ve skor yönteminden elde edilen ROC eğrileri AUC (%95 GA)'larının benzer olduğu görülmüştür.

Solunum yolu örneklerinde *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan hastalarda seftolozan-tazobaktama direncin tahmini için Model 2, Model 3 ve skora sisteminin ROC eğrilerinin karşılaştırılması

Model 2 (Lojistik regresyon): AUC (%95 Güven Aralığı)=0,754 (0,698-0,810), $p < 0,001$, Pozitif prediktif değer=%60,9, Negatif prediktif değer=%83,8, Duyarlılık=%16,1 Seçicilik=%97,7

Model 3 (Lojistik regresyon): AUC (%95 Güven Aralığı)=0,735 (0,675-0,795), $p < 0,001$, Pozitif prediktif değer=%50, Negatif prediktif değer=%83,7, Duyarlılık=%17,2, Seçicilik=%96,1

Skor: AUC (%95 Güven Aralığı)=0,734 (0,675-0,794), $p < 0,001$, Pozitif prediktif değer=%35,5, Negatif prediktif değer=%91,1, Duyarlılık=%69,0, Seçicilik=%71,8

Sonuç ve Öneriler

- Solunum örneklerinde *P. aeruginosa* izole edilen hastalarda bu skor kullanıldığında negatif bir sonuç elde edilmesi C/T direncinden uzaklaşmayı sağlayabilecektir.
- Ancak empirik tedavide C/T'nin gereksiz kullanımını önlemek için direnci predikte edebilecek hızlı tanı testlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Araştırmanın Kısıtlılıkları, Olası Hata Kaynakları

Missing veriler → bilgi toplamaya baėlı taraf tutma

- Anamnez, günlük klinik seyir, laboratuvar kayıtları gibi birden fazla alan kontrol edildi

Berkson yanılığısı → seğime bağlı taraf tutma

- C/T'ye dirençli *P. aeruginosa* toplumdan ziyade hastanelerde problem

Tek merkezli → seğime bağlı bir yanlılık

- Ülkemizdeki tüm bölgelerden sevk almakta

Orta duyarlı suşların dışlanması ile vaka ve kontrol grubu ayrımının keskin (precise) olması sağlanarak seğime bağlı taraf tutma nlenmeye çalışıldı

On sekiz yaş altı hastaların, epikrizi olmaması nedeniyle poliklinikten başvuran hastaların hariç tutulması sebebiyle çalışmanın sonuçları bu gruplara genellenemez.

Kaynaklar

- Tamma PD, Beisken S, Bergman Y, Posch AE, Avdic E, Sharara SL, Cosgrove SE, Simner PJ. Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e4599–4606.
- Meschiari M, Orlando G, Kaleci S, Bianco V, Sarti M, Venturelli C, Mussini C. Combined Resistance to Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam in Extensively Drug-Resistant (XDR) and Multidrug-Resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance Predictors and Impact on Clinical Outcomes Besides Implications for Antimicrobial Stewardship Programs. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:1224.
- Wu Q, Qian C, Yin H, Liu F, Wu Y, Li W, Xia L, Ma L, Hong M. A Novel Risk Predictive Scoring Model for Predicting Subsequent Infection After Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Colonization in Hematological Malignancy Patients. *Front Oncol.* 2022;12:897479.
- Solomon DH, Ganz DA, Avorn J, Glynn RJ, Knight EL, Gibson CM, Stone PH. Which patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction should have immediate cardiac catheterization? A clinical decision rule for predicting who will fail medical therapy. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:121–28.
- Moons KGM, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol.* 2002;55:1054–55.



12. TÜRKİYE
EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ

18-22 Mayıs | Susesi Kongre Merkezi
2024 | **ANTALYA**

***PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA SEFTOLOZAN-TAZOBAKTAMA DİRENCİN PREDİKSİYON MODELİYLE BELİRLENMESİ MÜMKÜN MÜ?**

Eda KARADOĞAN, Ahmet SERTÇELİK, Gülçin TELLİ DİZMAN, Hanife UZAR, Gülşen Hazırolan, Banu Çakır
Gökhan Metan