

ASISTARS

ENFEKSİYONUN YILDIZLARINI ARIYORUZ

Dr. Sevda Özdemir Al
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi EAH ,Rize
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

İlk Başvuru

- 51 yaşında kadın hasta, **bakım evinde** kalıyor.
- Acil servise başvuru anında
- **3 gündür süregelen**
 - ateş,
 - terleme,
 - bilinç bozukluğu** yakınmaları.



Anamnez

- Bilinen kronik böbrek yetmezliđi (KBY)
- 3 aydır, haftada 3 gün hemodiyalize giriyor.
- Sağ juguler venöz kateter mevcut.
- DM, HT, Şizofreni tanıları mevcut.



Kullandığı ilaçlar

- İnsülin

3x16 U İnsülin Aspart,

1x32 U İnsülin Glargin

- Essitalopram

- Risperidon

- Biperiden

- Nifedipin



Vital bulgular

- Bilinç **konfü**
- Ateş **38.4°C** ,
- Kan basıncı **100/70mmHg**
- Solunum sayısı **23/dk,**
- Nabız **112/dk,ritmik**
- qSOFA**+3**



Original Investigation | February 23, 2016

CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Christopher W. Seymour, MD, MSc^{1,2}; Vincent X. Liu, MD, MSc³; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD^{4,5,6}; Frank M. Brunkhorst, MD⁷; Thomas D. Rea, MD, MPH⁸; André Scherag, PhD⁹; Gordon Rubenfeld, MD, MSc¹⁰; Jeremy M. Kahn, MD, MSc^{1,2}; Manu Shankar-Hari, MD, MSc¹¹; Mervyn Singer, MD, FRCP¹²; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹³; Gabriel J. Escobar, MD^{4,5,6}; Derek C. Angus, MD, MPH^{1,2}

[+] Author Affiliations

JAMA. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288.

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate ≥ 22 /min

Altered mentation

Systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg

Hastane mortalitesini belirlemede SOFA, LODS 'daki değişiklik SIRS kriterleri ile karşılaştırıldığında daha anlamlı bulundu($p < 0.001$)

Fizik Muayene

- Göğüs **orta ve alt zonlarda bilateral ronküs** mevcuttu.
- Kateter giriş yerinde hiperemi, akıntı yoktu.
- Kardiyak muayenede üfürüm duyulmadı.
- Ciltte peteşi, tırnak yataklarında splinter hemoraji yoktu.
- Osler nodülleri, janeway lezyonu saptanamadı.



Fizik Muayene

- Ense sertliđi net deđerlendirilemedi, kernig brudzisnki negatif idi.
- Direkt, indirekt ışık refleksleri alınmakta.
- Babinski bilateral negatif idi.



LABORATUAR

TETKİK	SONUÇ	REFERANS
BEYAZ KÜRE	7.38	(4.23 – 10.2)10 ³ /UI
NÖTROFİL YÜZDESİ	86	(%)
HEMOGLOBİN	9.4	(12.2 – 16.2)g/dL
TROMBOSİT	76	(142 - 424)10 ³ /UI
AST	21	(5-34)U/L
ALT	23	(0-55)U/L
ÜRE	167	(15 – 43)mg/dL
KREATİNİN	5.57	(0.6 – 1.1)mg/dL
PT	28.3	(11 - 15)
APTT	45	(26 - 38)
INR	2.79	(0.8 – 1.2)
CRP	21.85	(0.01 – 0.5)mg/dL
SEDİM	103	1.SAAT
HbA1C	9.8	(%3-%6)
TAM İDRAR TETKİKİ	1000 LÖKOSİT, 845 ERİTROSİT NİT(-)NEGATİF, LÖKOSİT ESTERAZ(++)POZİTİF	



PA AC grafisi

- Yer yer parankimal infiltrasyon

Kan gazı

- Metabolik asidoz

Kranial BT ve
Diffüzyon MR da patolojik
bulgu yoktu.



**Bu bulgular ile ön
tanılarınız
neler?**



- Ürosepsis
- Kateter ilişkili KDE
- İnfektif Endokardit
- Pnömoni
- Sepsis
- Nöroleptik Malign Sendrom



- Hasta ayırıcı tanı ve tetkik amaçlı servise yatırıldı.

- Psikiyatri önerisiyle nöroleptikler kesildi.
- 2 set kan kültürü (30 dakika ara ile sağ koldan)
- Eş zamanlı diyaliz kateterinden kan kültürleri alındı.
- Oligürik KBY (150-200cc/24h idrar çıkışı) olan hastaya üriner kateter takılarak idrar kültürü alındı.



Ön planda Ürosepsis tanısıyla Meropenem 1x1 gr IV başlandı.

(Kreatin klerensine göre)

6. saat

- Hipotansiyon ve
- Metabolik asidoz derinleřti.
- Tařikardi, takipne, O₂ satürasyonunda düşme
- Hasta monitorize takipe alındı ve 2lt/dk dan nazal O₂ verilmekte

Kateter ilişkili KDE ön tanısı ile **Vankomisin** de eklendi.

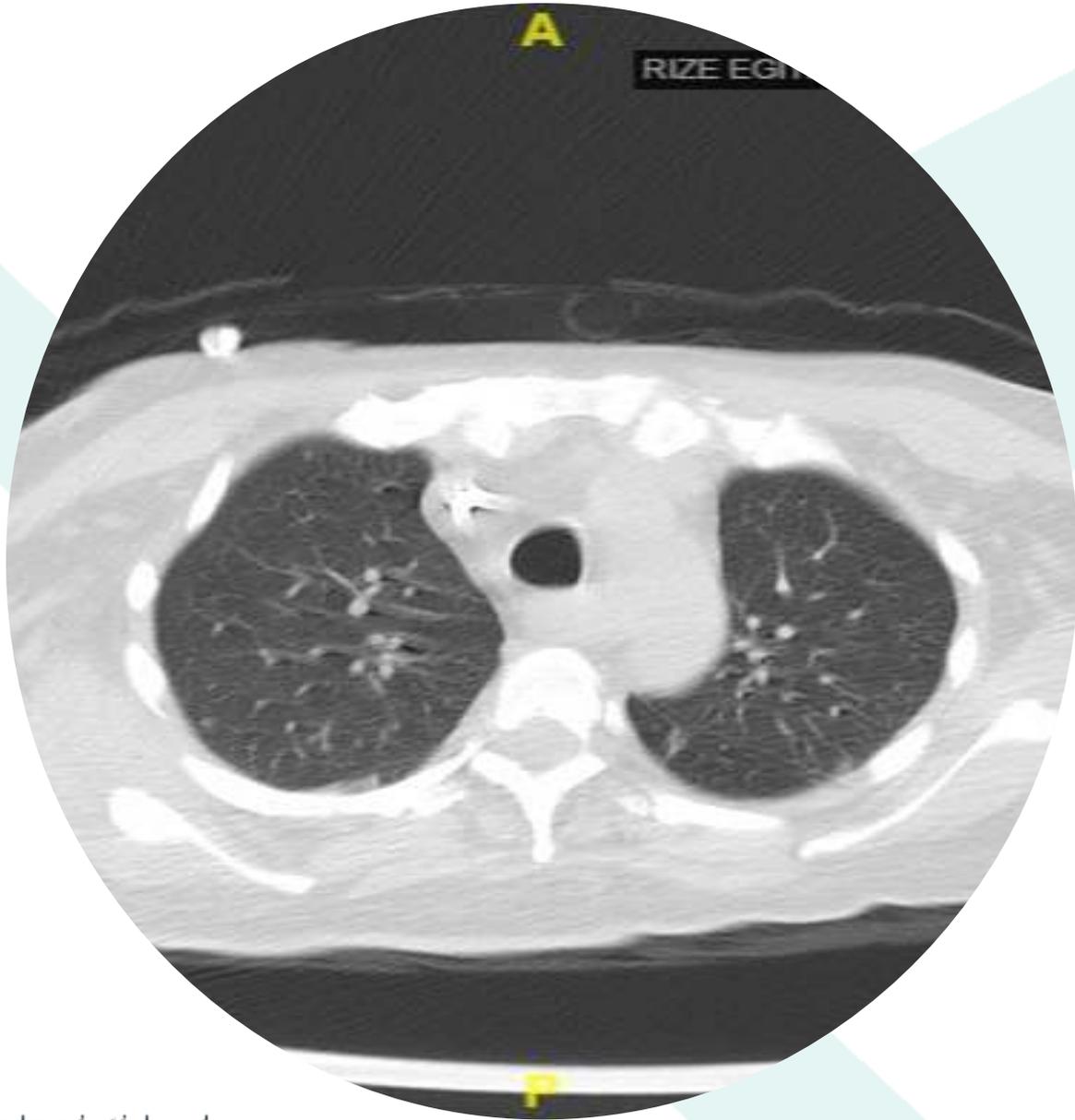
48.saat

- Hırıltılı solunum olmakta
- Kan basıncı 80/50mmHg,
- Nabız 140/dk,
- Sekresyon artışı, O₂ Saturasyon düşüklüğü olmakta

Klinik kötüleşiyor...

TETKİK	1.GÜN	2.GÜN
BEYAZ KÜRE	7.38	14.23
NÖTROFİL YÜZDESİ	86	90
HEMOGLOBİN	9.4	9.17
TROMBOSİT	76	55
AST	21	25
ALT	23	28
ÜRE	167	182
KREATİNİN	5.57	5.8
PT	28.3	
APTT	45	
INR	2.79	
CRP	21.85	25
SEDİM	103	105

- Hastada olası **pulmoner tromboemboli, aspirasyon pnömonisi** düşünöldü.
- **Kontrastsız Toraks BT ,D-dimer, alt ekstremitte venöz doppler USG** istendi.
- Göğüs Hastalıkları kliniğine danışıldı.



- D-DIMER **4780** (0-654 $\mu\text{g/L}$)
- Alt ekstremitte venöz doppler USGde derin venlerde trombüs saptanmadı.
- Öneri ile profilaktik doz DMAH tedaviye eklendi.

- İdrar kültürü **ESBL+Klebsiella oxytoca**

Üreyen Mikroorganizma :	Klebsiella oxytoca	Koloni Sayısı : 100.000 CFU/ml
Üreyen Mikroorganizma :	Klebsiella sp.	Koloni Sayısı : 100.000 CFU/ml
	Amoksisilin /Klavulanik Asit	Direndi
	Cefuroxime	Direndi
	Ceftriaxone	Direndi
	Gentamisin	Direndi
	Nitrofurantoin	Duyarlı
	Trimetoprim	Direndi
	Ciprofloksacin	Direndi
	Tazobactam-Piperacillin	Orta Duyarlı
	Ampisilin	Direndi

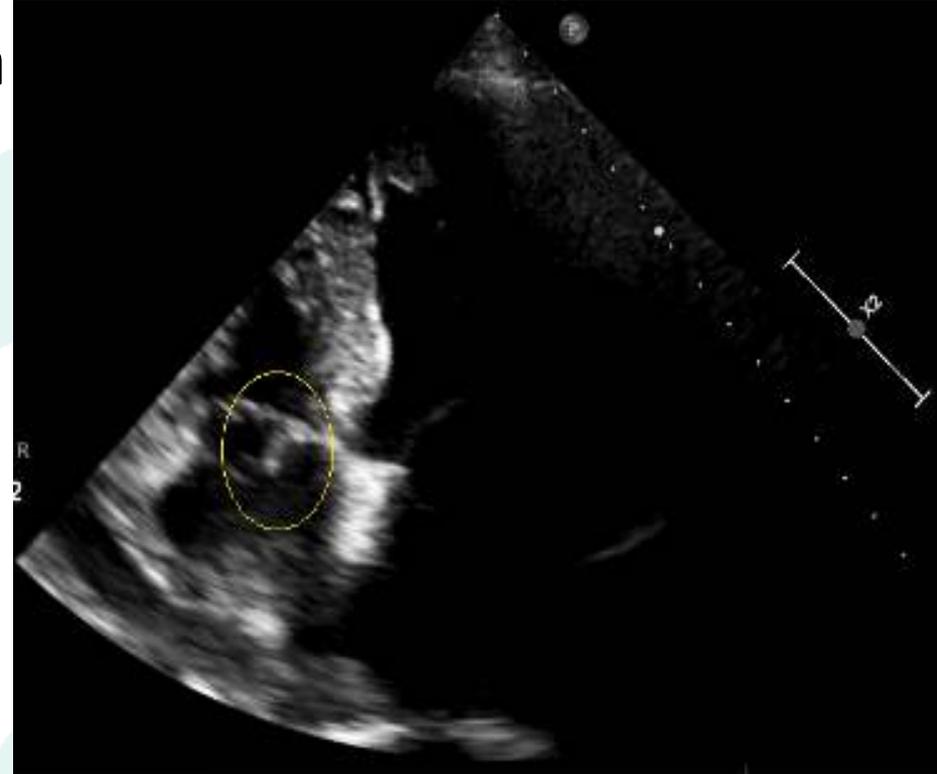
Kısıtlı bildirim yapılmakta;karbapenem duyarlı...

72.saat

- Hastanın ateşleri devam etmekte, vital bulgular stabil değil...
- Odak araştırmasına ve kan kültürleri alınmaya devam ediliyor.
- Risk faktörleri olması üzerine EKO planlandı.

TTE

Triküspitte septal yaprakçıkla ilişkili **13 mm uzunluğunda, saplı, hareketli vejetasyon** ve **perikardiyal efüzyon** mevcut.



5.gün

Halen ateşleri devam eden hastadan ilk alınan iki set kan kültüründe ve kateter kan kültüründe **MRSA** üredi.

Üreyen Mikroorganizma :	Staphylococcus aureus
Erythromycin	1 Duyarlı
Clindamycin	0,25 Duyarlı
Gentamisin	$\leq 0,5$ Duyarlı
Vancomycine	$\leq 0,5$ Duyarlı
Ciprofloxacin	≥ 8 Dirençli
OXACİLLİN	≥ 4 Dirençli
Trimetoprim/sülfametaksazol	≤ 10 Duyarlı
İndüklenebilir Klindamisin Direnci	Neg

Metisilin direncli Staphylococcus aureus üredi.

Sorular

- **Sizce mevcut bulgular infektif endokardit tanısı için yeterli mi ?**
- **Antibiyogram sonucu için yorumunuz var mı?**

MODİFİYE DUKE KRİTERLERİ TABLO-A

Kesin İnfektif Endokardit
Patolojik Kriterler
Aktif endokardit histolojisi gösteren vejetasyon ve ya intrakardiyak abse varlığının patolojik olarak konfirme edilmesi Kültür veya histolojik inceleme ile vejetasyon, intrakardiyak absede mikroorganizmaların gösterilmesi
Klinik Kriterler
Tablo B içinde Yer Alan Spesifik Tanımlara Uygun
2 Majör Klinik Kriter, veya
1 Majör ve 3Minör Klinik Kriter, veya
5 Minör Klinik Kriter
Olası İnfektif Endokardit
1 Majör ve 1Minör Klinik Kriter veya 3 Minör Klinik Kriter varlığı
Dışlama Kriterleri
Güçlü bir alternatif tanının bulunması ya da Endokardit belirti ve bulgularının 4 gün veya daha kısa süreli antibiyoterapi ile kaybolması yada 4 gün veya daha kısa süreli antibiyoterapi alan hastalarda cerrahi ya da otopsi materyalinde İnfektif Endokardit lehine patolojik bir bulgu saptanmaması Kesin ya da Olası İnfektif Endokardit kriterlerinin karşılanmaması

TABLO-B MAJÖR KRİTERLER

- 1.POZİTİF KAN KÜLTÜRÜ**
- 2.POZİTİF EKO BULGUSU**

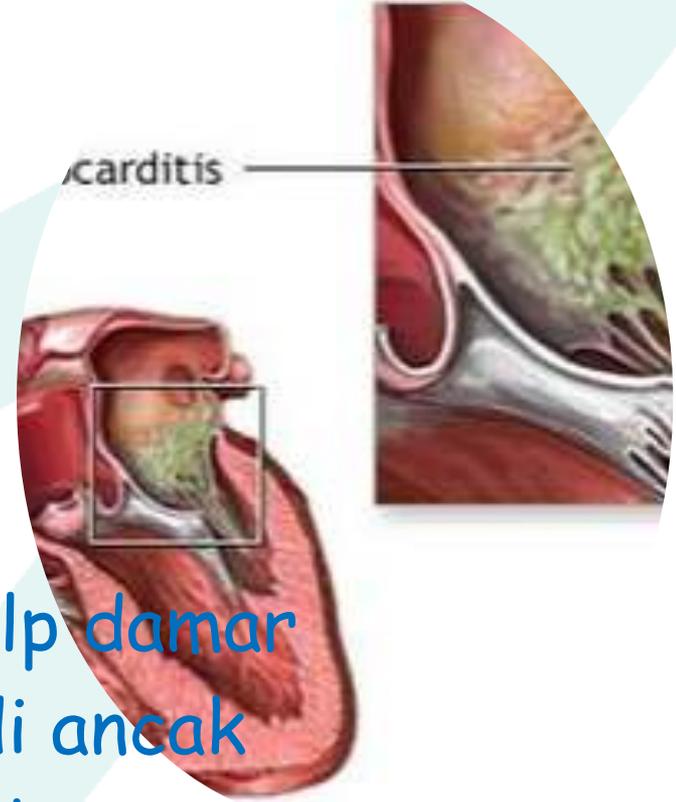
MİNÖR KRİTERLER

- 1.PREDİSPOZE DURUMLAR**
- 2.ATEŞ**
- 3.VASKÜLER FENOMENLER**
- 4.İMMÜNOLOJİK FENOMEN**
- 5.MİKROBİYOLOJİK KANITLAR**

- Hastada; 2 majör kriter ile
 - Kan kültürü
 - Vejetasyon

İnfektif Endokardit tanısı konuldu.

Kateter çekilmesi açısından Kalp damar cerrahi kliniğine konsulte edildi ancak kliniğin stabil olması halinde tekrar değerlendirileceği belirtildi.



Tedavi

- Vankomisin'e devam edildi.
- Tedaviye biyofilm etkinliği artırma amaçlı Rifampisin eklendi.

Soru

- Sizce bu tedavi uygun mu?
- Tedavi değişikliği düşünür müsünüz?

KILAVUZ NE ÖNERİYOR ?

ENDOKARDİTTE KILAVUZLAR NE DİYOR

AHA 2015	ESC 2015	BSAC 2012
MSSA		
Sefazolin 3x2 gr IV // 6 hafta	* Sefazolin 3x2 gr IV // 6 hafta * Sefotaksim 3x2 gr IV 6 hafta	Flucloxacillin 2 g IV 6 saat 4 hafta
MRSA		
Vankomisin <u>6 hafta</u> veya Daptomisin 6 hafta	Vankomisin <u>6 hafta</u> veya Daptomisin 6 hafta	Vankomisin + RIF <u>4 hafta</u> veya Daptomisin + RIF 4 hafta

IDSA MRSA kılavuzu

- **İnfektif Endokardit**
 - Vankomisin (AII) 6 hafta
 - Daptomisin (AI) 6 mg/kg. IV IXI (A-I) 6 hafta
- **Komplike olmamış Bakteriyemi**
 - Vankomisin (AII)
 - Daptomisin (AI)

MRSA Treatment Guidelines • CID 2011:52 (1 February) • e19

Neden Daptomisin AI ?

- *Moore CL et al.*
 - Bakteriyemi
 - 60 günlük mortalite
 - 277 olgu
- **Vanko: N=118**
 - **Mortalite :%20**
- **Dapto:N= 59**
 - **Mortalite %9**

Clinical Infectious Diseases 2012;54(1):51–8

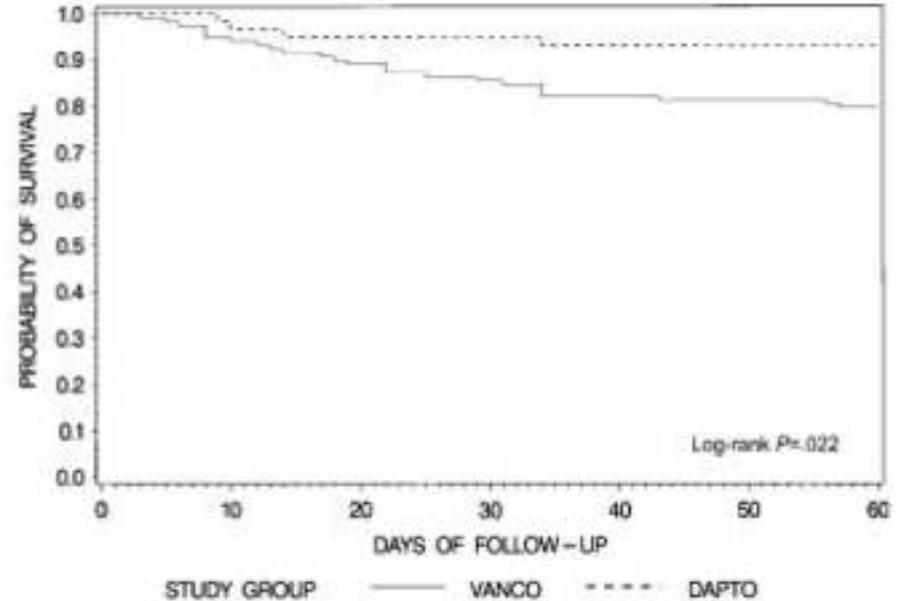
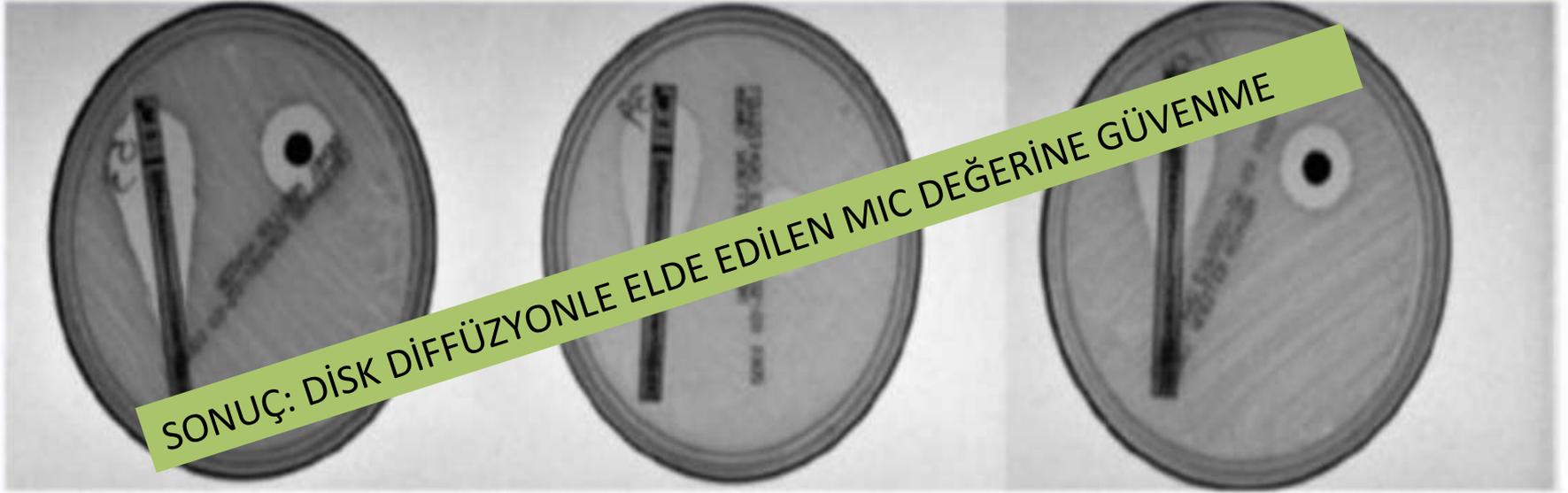


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of the probability of 60-d mortality, shown here as the probability of survival at 60 d between vancomycin-treated subjects (vanco) and daptomycin-treated subjects (dapto) with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection with a higher vancomycin minimum inhibitory concentration.

Her MIC'e güvenilir mi?



Vancomycin MIC, 0.5 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 2 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 8 µg/mL

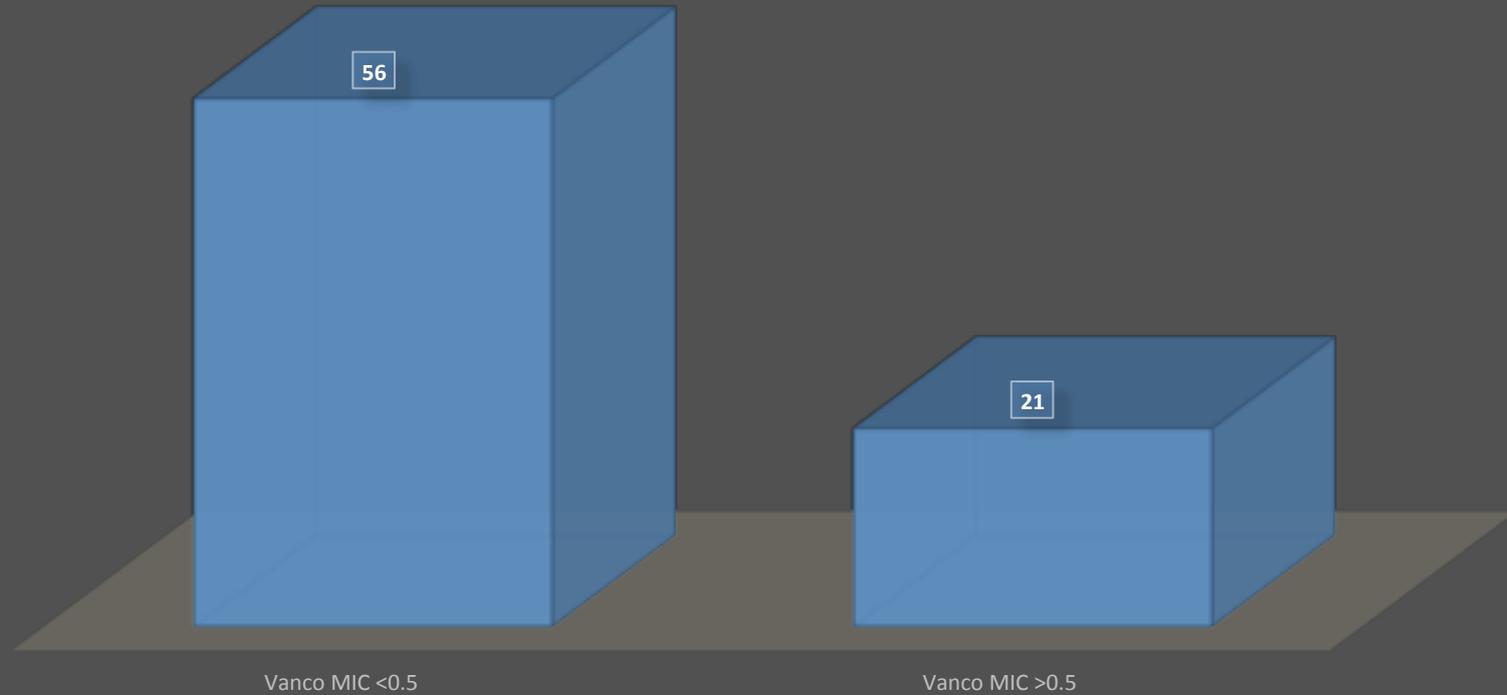
Zone diameter, 17 mm

SONUÇ: DİSK DİFFÜZYONLE ELDE EDİLEN MIC DEĞERİNE GÜVENME

- Daptomisin vs Vankomisin üstünlük var mı ?
- MRSA ve vankomisin MIC > 1 mg/l ise evet.

Yüksek MİK ile Vankomisin Etkinliği Azalır

VANKO MIC DEĞERİ VE BAŞARI



Sakoulas ve ark (2004)

MİK kayması Türkiye’de sorun mu?

Türkiye’de azalmış duyarlılık problemi var mı ?

Kısa Bildiri/Short Communication

Mikrobiyol Bul 2015; 49(2): 240-248

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Antibiyotik Direnci ve Azalmış Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması: Çok Merkezli Bir Çalışma*

Investigation of Antibiotic Resistance Patterns and Reduced Vancomycin Susceptibilities of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates: A Multi-Center Study

Aytekin ÇIKMAN¹, Merve AYDIN¹, Barış GÜLHAN¹, Mehmet PARLAK², Bilge GÜLTEPE³, Yıldız KALAYCI⁴, Fulya BAYINDIR BİLMEN⁵, Sinem SOLMAZ⁶, Tuncer ÖZEKİNCİ⁷

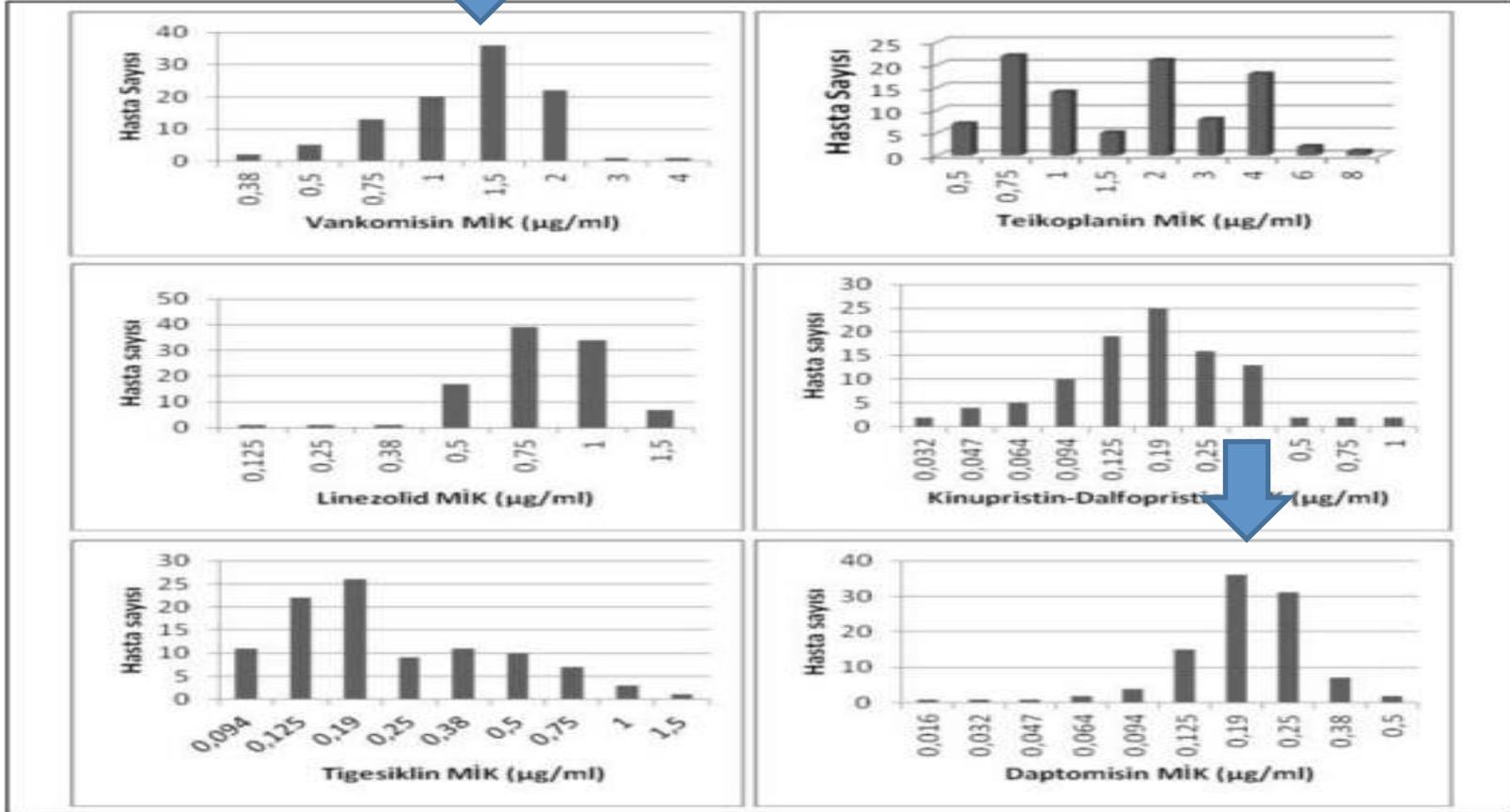


125
YIL
1900-2025

Koşulsuz katkılarıyla

ASISTARS
BİFENKSİYONUN KULLANILMAMINI ANKORUZ

- Türkiye'deki 7 merkezde yatan hastalardan (%50'si yoğun bakım) izole edilen toplam **100 MRSA suşu**. ↓

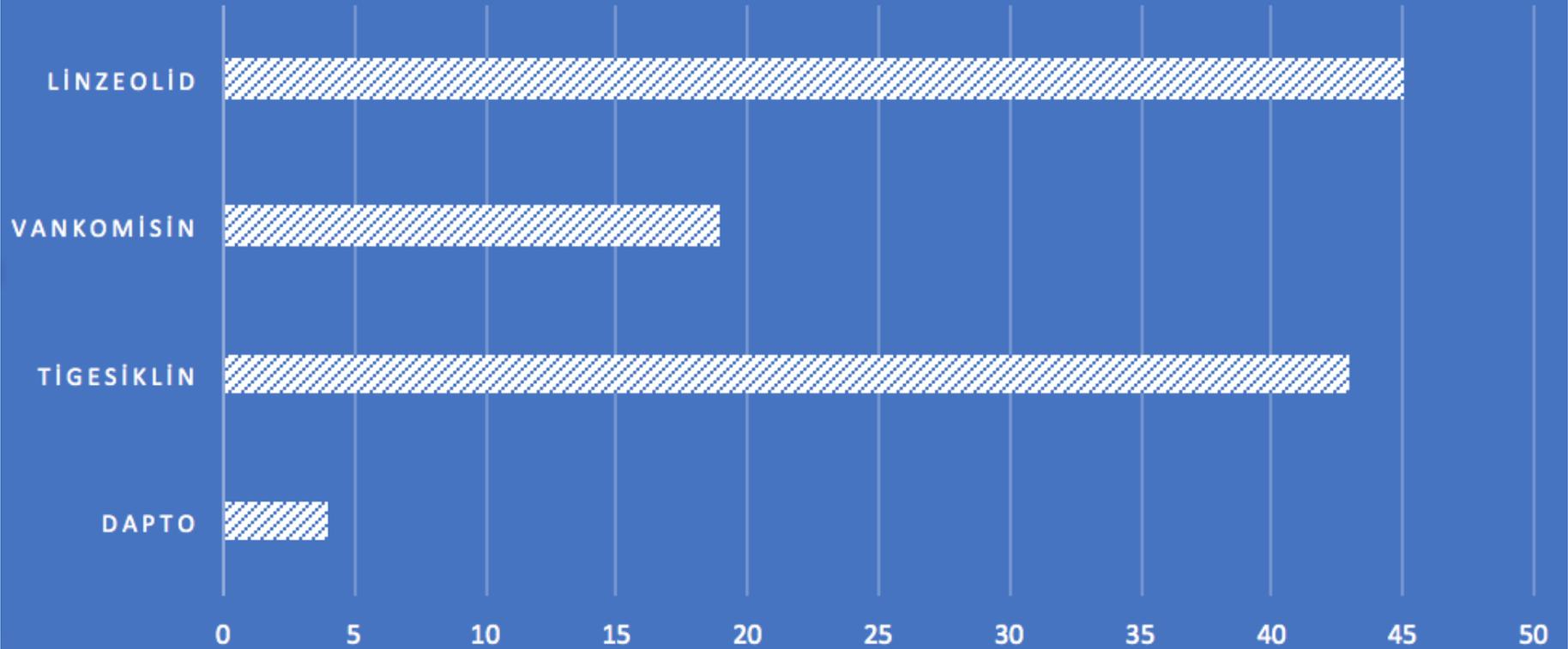


Şekil 1. Test edilen antibiyotiklerin MİK dağılımları.
Kaşısız katkılarıyla

BİYOFİLMDE ETKİNLİK VE GRAM (+) AJANLAR

MRSA ajan teması sonrası biyofilmde sağ kalan bakteri

TEMAS SONRASI SAĞ KALAN MRSA (%)



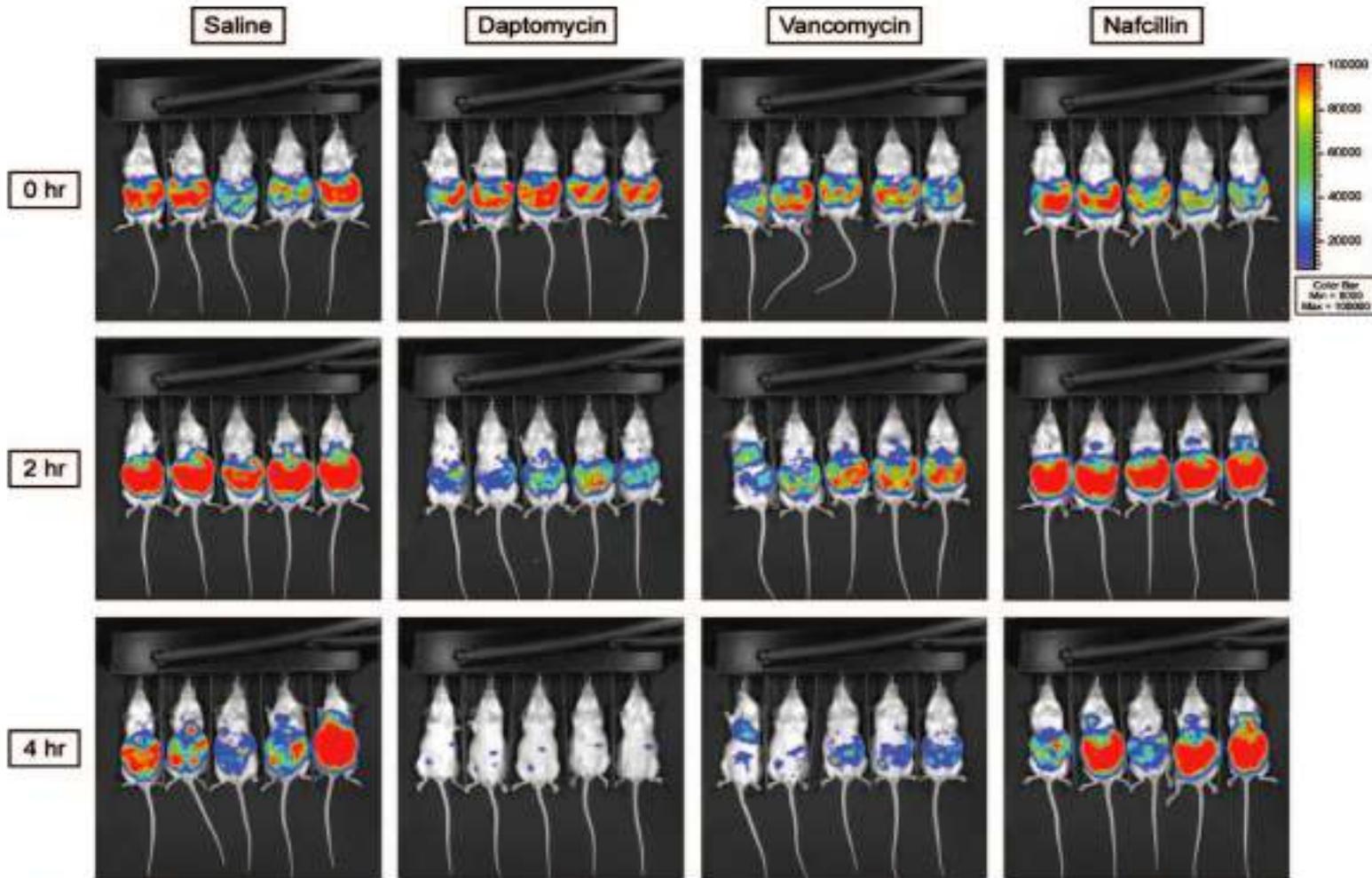


FIG. 2. Luminescent images of MRSA (Xen-1) peritonitis in healthy mice. Groups of mice ($n = 5/\text{group}$) were anesthetized with isoflurane and imaged for 3 min at 0 h (row 1), 2 h (row 2), and 4 h (row 3) after being dosed with 10 ml/kg saline (column 1), 50 mg/kg daptomycin (column 2), 100 mg/kg vancomycin (column 3), or 100 mg/kg nafcillin (column 4). All mice whose results are presented here were dosed via s.c. injections. The imaging system depicts false-color images representative of different levels of total flux (see Materials and Methods). False-color imaging represents intense luminescence in red, moderate luminescence in green, and low-level luminescence in blue/purple. Note the minimal luminescent signal measured for the daptomycin-treated mice at 4 h postdosing (row 3, column 2).

MIC düzeyi ve anti-MRSA ajanlar

MIC90 (mcg/ml)				
	Daptomisin	Vankomisin	Teikoplanin	Linezolid
MSSA	0.25	1	0.5	4
MRSA	0.5	1	1	4
MSSE	0.5	1	2	1
MRSE	0.25	2	4	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2	0.12	2
<i>Enterococcus faecalis</i> (Van-R)	2	>256	>64	2
<i>Enterococcus faecium</i>	4	1	0.5	2
<i>Enterococcus faecium</i> (Van-R)	4	>256	>64	2

Critchley IA, et al. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1689–1693

HASTAYA NE OLDU ?

- Takibin 10. gününde bilinci açıldı ve ateşler kontrol altına alınmıştı.
- Her şey yolunda giderken...

- Hastanın bir hafta sonra konuşmama ,
- Sağ kolunu kaldırmama yakınması olması üzerine

Emboli?

İntrakranial Kanama ?

Ne yapıldı ?

- Hastaya yapılan kranial görüntülemelerde ”periventriküler iskemik gliotik değişiklikler” dışında patolojik bulgu saptanmadı ve emboli ekarte edildi.
- Takibin 2. haftasında EKO tekrarlatıldı.

” Triküspit kapak septal yaprakçıkla ilgili 0,7x0,6 cm vejetasyon ile uyumlu bulgu ve Sol ventrikül lateral ve posterior duvar, sağ ventrikül lateral duvar komşuluğunda 0,7x1,6cm ebatlarında diyastolik kollaps bulgusu oluşturmeyen perikardiyal effüzyon izlendi.”

- Vejetasyonda küçülme saptanan hastada
- Verilen tedaviye devam edildi.
- Fokal nörolojik semptomlar 24 saat içinde kendiliğinden düzeldi.
- Mevcut tablo **geçici iskemik atak** olarak değerlendirildi.

- Toplamda 3 set kan kültüründe ve iki set kateter kan kültüründe MRSA üremesi saptanmıştı, takiplerin 2. haftasından sonra alınan kan kültürlerinde üreme olmadı.
- Taburculuktan 1 hafta önce yaptırılan kontrol EKODA "vejetasyon saptanmadı ve diyastolde kaybolan minimal effüzyon saptanmıştı"

TETKİK	YATIŞTA	TAKİPTE	TABURCULUKTA
BEYAZ KÜRE	7.38	14.23	10.18
NÖTROFİL YÜZDESİ	86	90	63
HEMOGLOBİN	9.4	9.17	7.7
TROMBOSİT	76	55	197
AST	21	25	30
ALT	23	28	24
ÜRE	167	182	158
KREATİNİN	5.57	5.8	4.96
PT	28.3		13
APTT	45		30
INR	2.79		1.18
CRP	21.85	25	4,2
SEDİM	103	105	42

SONUÇLANMA

Asemptomatik bakteriüri ve üriner sistem enfeksiyonu ekarte edilemeyen hastanın meropenem tedavisi 12 güne tamamlanarak kesilmiştir.

- Vankomisin ve rifampisin **6 haftaya tamamlandı.**
- Hasta **Kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve dahiliye** poliklinik kontrolü ile taburcu edildi.
- Hastanın kateteri çekildi.
- AV fistül planlandı ve hastaya geçici diyaliz kateteri taktırıldı.

Sonuç

- ***S.aureus*** bakteriyemi ve endokarditinde **vankomisin ve daptomisin ilk seçenek**
- **Azalan vankomisin duyarlılığına dikkat edilmeli**
 - MIC > 1 mg/ml ise daptomisin öne çıkmaktadır.
 - Ülkemizde MRSA kökenli MİK kayması azımsanmayacak ölçüde.
 - Gram pozitif etkin antibiyotikler içinde biyofilme en etkin olan ajan **daptomisin'dir.**

