

Vaka Sunumları: Klinik Deneyimler

Dr. Buse Koç

Dr. Nagehan Didem Sarı

SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi

Olgu 3

- 62 yaşında erkek hasta
- Bilinen kronik hastalık öyküsü yok, soygeçmişinde özellik yok
- Acil servise 4-5 saattir olan bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu



Ateş: 36,4 °C



TA: 120/70 mmHg



Oksijen satürasyonu: %99



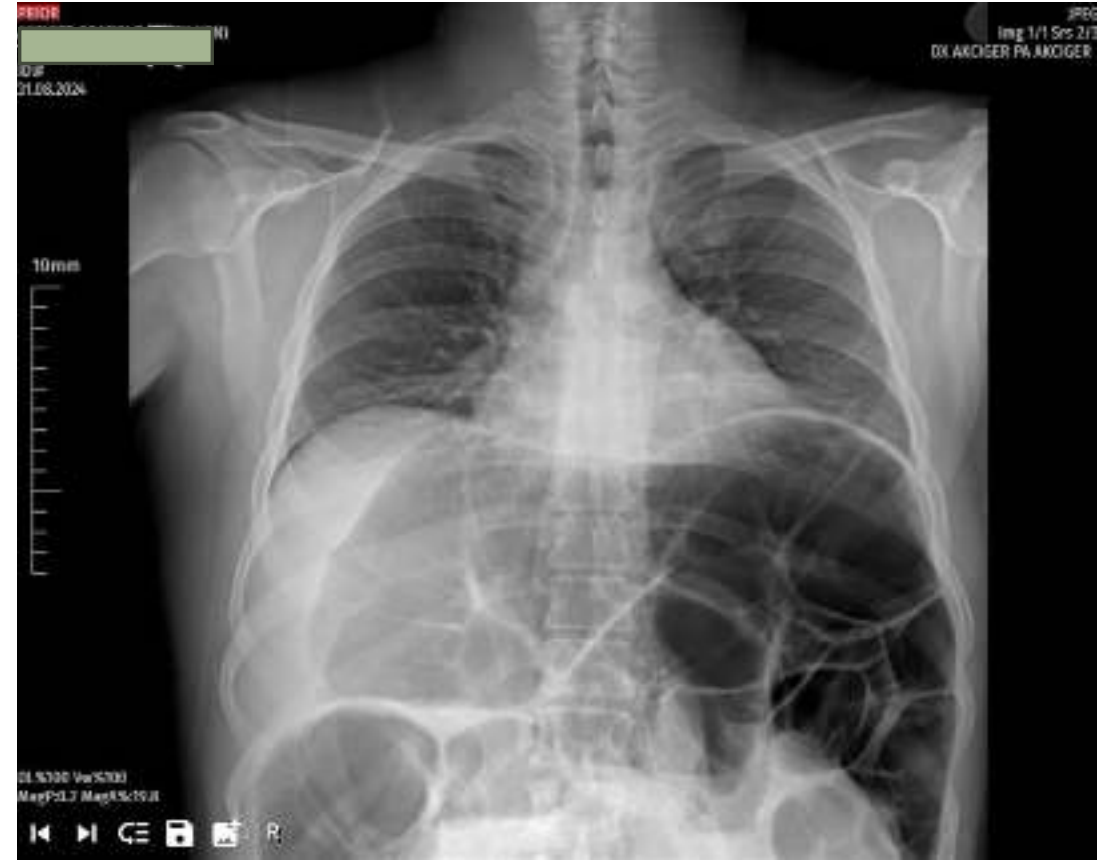
KTA: 90/dk

-
- Yapılan fizik muayenede genel durumu orta,
 - Bilinç açık, oryante ve koopere, nörolojik ve solunum muayenesi doğal
 - Batın hassas, defans var, rebound yok, batında distansiyon mevcut
 - Gaita çıkışı mevcut

- Beyaz küre: 5220/mm³ (N: 4000-10000)
- Nötrofil: 3800/mm³ (N: 2000-7000)
- Lenfosit: 990/mm³ (N: 800-4000)
- Hemoglobin: 14.6 g/dL (N: 12-16)
- Trombosit: 218000 (N:100000-400000)

- CRP: 65.5 mg/dL (N: 0-5)
- HBsAg (-)
- Anti-HIV (-)
- Anti-HCV (-)

- Glukoz: 155 mg/dL (N: 74-100)
- Üre: 21.9 mg/dL (N: 17-43)
- Kreatinin: 0.7 mg/dL (N: 0.67-1.17)
- eGFR: 115 ml/dk (N: >60)
- AST: 45 U/L (N: 0-50)
- ALT: 58 U/L (N: 0-50)
- GGT: 89 U/L (N: 0-55)
- T. bilirubin: 2.19 mg/dL (N: 0.3-1.2)
- D. bilirubin: 0.4 mg/dL (N: 0-0.2)



ADBĞ ve PA Akciğer Grafisi

Genel cerrahi tarafından ileus ön tanısı ile opere edilerek post-op Yoğun Bakım Ünitesine alındı.

1. günün sonrası Genel Cerrahi servisinde takibine devam edildi.

Ameliyatında ileoçekal bölgede 5cm x 7cm kitle tespit edilerek patolojiye gönderildi.

Per-op batında gaita bulaşı tespit edildiğinden seftriakson 2x1 g IV/gün + metronidazol 4x500 mg IV/gün tedavisi (7 gün) uygulandı.

Post-op 10. gününde bulantı-kusma ve abdominal distansiyon şikayetleri gelişmesi üzerine,

Çekilen IV/oral Kontrastlı Abdomen BT'de:

«Mideye uzanan nazogastrik sondaya ait görünüm mevcuttur.

Kalın bağırsak segmentler seviyesine kadar ince bağırsaklar dilate distandü görünümündedir.

*...Oral yolla verilen kontrast maddenin jejunal anslar proksimal kesime kadar devam ettiği izlenmiştir. **Bulgular subileus lehine değerlendirilmiştir....***

İleoçekal bileşkede anastomoz hattı izlenmiştir. Batın içinde yaygın multiple LAP'lar izlendi»

İleus gelişmesi nedeni ile re-opere edilerek ileostomi açıldı.

Yatışının 15. günü

Üre Kreatinin eGFR	203 mg/dL 2.05 mg/dL 39 mL/dk
Mg Na K	1.3 mg/dL 122 mmol/L 5.6 mmol/L
WBC Hb Plt	6100/mm ³ 10.8 g/dL 545000/mm ³
CRP Prokalsitonin	337 mg/L 39 mcg/L (N:0-0.5)

Genel durum bozukluğu, ateş yüksekliği, akut böbrek hasarı gelişmesi üzerine 2. düzey yoğun bakım ünitesine devir ediliyor.

Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu:

«Bilinç açık, üşüme-titremlikle yükselen ateş,

Solunum sesleri oskültasyonda doğal,

Batında insizyon hattının proksimalinde minimal pürülan akıntı mevcut.

Kültürleri alındıktan sonra

Meropenem 2x1 g + teikoplanin 400 mg
yükleme sonrası 48 saatte bir intravenöz olarak
düzenlenmesi önerilir.»

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	Önceki Sonuc
Kan Kültürü Venöz 2.şişe	ÜREME OLDU			ÜREME YOK / ÜREME YOK
Kültürde üreme oldu.				
İstenen Tetkik :kan kültürü venöz 2 - kan kültürü venöz 2.şişe				
İstem Açıklama :kan kültürü venöz 2				
İncelenen Örnek :				
Sonuç :ÜREME OLDU				
Açıklama :				
Kültür Sonucu :Kültürde üreme oldu.				
Üreyen Bakteri :ESCHERICHIA COLI				
Duyarlılık :YOK				
Mikroskopi Sonucu :AMINOGLIKOZİTLER / DIRENÇLİ GEN (AAC(3)-I) / DOĞAL				
Antibiyotik Adı Sonuç				

Amoksisilin/klavulanik Asit (diger).....DIRENÇLİ				
Amoksisilin/klavulanik Asit (idrar).....DIRENÇLİ				
Amikacin.....DUYARLI				
Imipenem.....DUYARLI				
Tigecycline.....DUYARLI				
Aztreonam.....DIRENÇLİ				
Cefepime.....ORTA				
DUYARLI				
Ciprofloxacin.....DIRENÇLİ				
Ampicillin.....DIRENÇLİ				
Trimethoprim/sulfamethoxazole.....DIRENÇLİ				
Cefoxitin.....ORTA				
DUYARLI				
Piperacilin/tazobactam.....DIRENÇLİ				
Seftriakson (menenjit).....DIRENÇLİ				
Seftriakson (diger).....DIRENÇLİ				
Meropenem (diger).....DUYARLI				
Cefuroxime.....DIRENÇLİ				
Cefuroxime Axetil.....DIRENÇLİ				
Ertapenem.....DUYARLI				
Ceftazidime.....DIRENÇLİ				

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	Önceki Sonuc
Yara Kültürü	ÜREME OLDU			
İstenen Tetkik :YARA KÜLTÜRÜ - Yara Kültürü				
İstem Açıklama :YARA KÜLTÜRÜ				
İncelenen Örnek :				
Sonuç :ÜREME OLDU				
Açıklama :				
Kültür Sonucu :				
Üreyen Bakteri :ENTEROCOCCUS FAECALIS				
Duyarlılık :YOK				
Mikroskopi Sonucu :BETALAKTAMLAR / DOĞAL				
Antibiyotik Adı Sonuç				

Linezolid.....DUYARLI				
Teicoplanin.....DUYARLI				
Vancomycin.....DUYARLI				
Nitrofurantoin.....DUYARLI				
Ampicillin.....DUYARLI				
Tigecycline.....DUYARLI				

Takibinin 20. günü

Ateş yüksekliği gerilemiş.

CRP: 198 mg/L

Prokalsitonin: 6.5 mcg/L

YBÜ takibi devam etmekte...

Yoğun bakım
ünitesine devir

Genel cerrahi
servisine devir

Yoğun bakım
ünitesine devir

15. gün

20. gün

25. gün

28. gün

Ateş: 38.1

Normotansif

Spontan solunum

Ateş: 37.1

Normotansif

Spontan solunum

Ateş: 36.5

Normotansif

Spontan solunum

Ateş: 37.8

İnotrop gerektiren

hipotansiyon +

Mekanik ventilasyon

ihtiyacı

WBC: 6100/mm³

Nötrofil %77

WBC: 5400/mm³

Nötrofil %70

WBC: 4300/mm³

Nötrofil %65

WBC: 4100/mm³

Nötrofil %65

CRP: 337 mg/L

Prokalsitonin: 39 mcg/L

CRP: 198 mg/L

Prokalsitonin: 6.5 mcg/L

CRP: 123 mg/L

Prokalsitonin: 1.1 mcg/L

CRP: 298 mg/L

Prokalsitonin: 0.7 mcg/L

Üre: 203 mg/dL

Kreatinin: 2.05 mg/dL

Üre: 54 mg/dL

Kreatinin: 0.9 mg/dL

Yoğun bakım ihtiyacı

ortadan kalkıyor, servis
takibinde...

Yeniden yoğun bakım

ünitesine devir edilmiş.

Hastanın tüm kültürleri tekrarlandı

- Periferik kandan alınan hemokültürlerde 24. saatte üreme saptandı, Gram boyamasında maya hücreleri görüldü.
- İdrar kültüründe *Candida sp.* Üredi.

Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu;

«Tedaviye kaspofungin 1x50 mg IV/gün eklendi.»

Etken:Candida parapsilosis – Flukonazol dirençli
– Kaspofungin duyarlı

Hastanın Kandida için risk faktörleri

- Mekanik ventilasyon, üretral kataterizasyon,
- Uzun dönem YBÜ yatışı olması,
- Eşlik eden Gram (+) veya Gram (-) bakteriyel enfeksiyon varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi
- Santral venöz katater varlığı, total parenteral nütrisyon,
- Geçirilmiş cerrahi (en yüksek risk abdominal cerrahi)

-
- Var olan santral katateri çekildi,
 - Üriner kateter değiştirilerek idrar kültürü tekrarlandı.
 - Antifungal tedavinin 5. gününde ileostomi bölgesinde nekroz tespit edilen hasta diagnostik laparotomi sonrası post-operatif 1. günde exitus

Kandidemi ve İnvazif Kandida Enfeksiyonları

- *Kandida* türlerinin yol açtığı sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarının sıklığı artmakta
- Konağın kendi mikrobiyotasından kaynaklı olabileceği gibi, sağlık hizmeti ile de bulaş mümkün
- Hemokültürde raporlanan *Kandida* üremesi hiçbir zaman kontaminan olarak kabul edilmemeli ve odak kontrolü ve olası metastatik enfeksiyonlar açısından tetkik edilmeli
- Tedavideki gecikme mortaliteyi arttırır, sepsis gelişmiş ise prognoz daha kötü

	Number of patients (%)	Mode of acquisition		
		Community acquired	Hospital-acquired	ICU-acquired
Culture positive infections, n (%)	5164 (65.3)	1972 (56.8)	1813 (66.6)	1379 (80.8)
>1 positive culture, n (%)	2269 (43.9)	793 (40.2)	842 (46.4)	634 (46.0)
Gram positive bacteria, n (%)	1926 (37.3)	831 (42.1)	663 (36.6)	432 (31.3)
MSSA	386 (7.5)	173 (8.8)	124 (6.8)	89 (6.5)
<i>S. aureus</i> resistant to methicillin, linezolid or vancomycin	242 (4.7)	94 (4.8)	91 (5.0)	57 (4.1)
MRSA	237 (4.6)	91 (4.6)	91 (5.0)	55 (4.0)

Gram negative bacteria, n (%)	3473 (67.3)	1118 (56.7)	1281 (70.7)	1074 (77.9)
<i>Klebsiella</i>	964 (18.7)	285 (14.5)	367 (20.2)	312 (22.6)
<i>Klebsiella</i> resistant to beta-lactams, including 3 rd generation cephalosporins and carbapenems	490 (9.5)	106 (5.4)	180 (9.9)	204 (14.8)
<i>E. coli</i>	883 (17.1)	393 (19.9)	325 (17.9)	165 (12.0)
<i>E. coli</i> resistant to beta-lactams, including 3 rd generation cephalosporins and carbapenems	236 (4.6)	89 (4.5)	94 (5.2)	53 (3.8)

Fungi, n (%)	848 (16.4)	293 (14.9)	300 (16.5)	255 (18.5)
<i>Candida albicans</i> .	503 (9.7)	167 (8.5)	173 (9.5)	163 (11.8)
<i>Candida non albicans</i> .	259 (5.0)	80 (4.1)	103 (5.7)	76 (5.5)
<i>Candida</i> (any species) resistant to azoles	56 (1.1)	16 (0.8)	26 (1.4)	14 (1.0)
<i>Aspergillus</i>	75 (1.5)	33 (1.7)	30 (1.7)	12 (0.9)
Other fungi	60 (1.2)	35 (1.8)	15 (0.8)	10 (0.7)

RİSK FAKTÖRLERİ

Konağa Ait Faktörler

Granülositopeni

Hematolojik maligniteler, Solid kanserler

Kemoterapi veya radyasyon tedavisi

Kortikosteroidler

Uzun süreli hastanede yatış

Bakteriyel enfeksiyon

Yanıklar, Şiddetli travma

GİS Cerrahisi

Erken doğum

Hemodiyaliz

Akut ve kronik böbrek yetmezliği

Tedaviye İlişkin Faktörler

Kemik iliği nakli, Solid organ nakli (karaciğer, böbrek)

Parenteral hiperalimentasyon

Foley kateterler

Geniş spektrumlu antibiyotikler

Santral kateterler

3 günden uzun mekanik ventilasyon

*Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, Lockhart SR, Park BJ. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. PLoS One. 2015 Mar 30;10(3):e0120452.

**Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, Drenck NE, Christensen JJ, Johansen HK. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3300-8.

***Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1303-12.



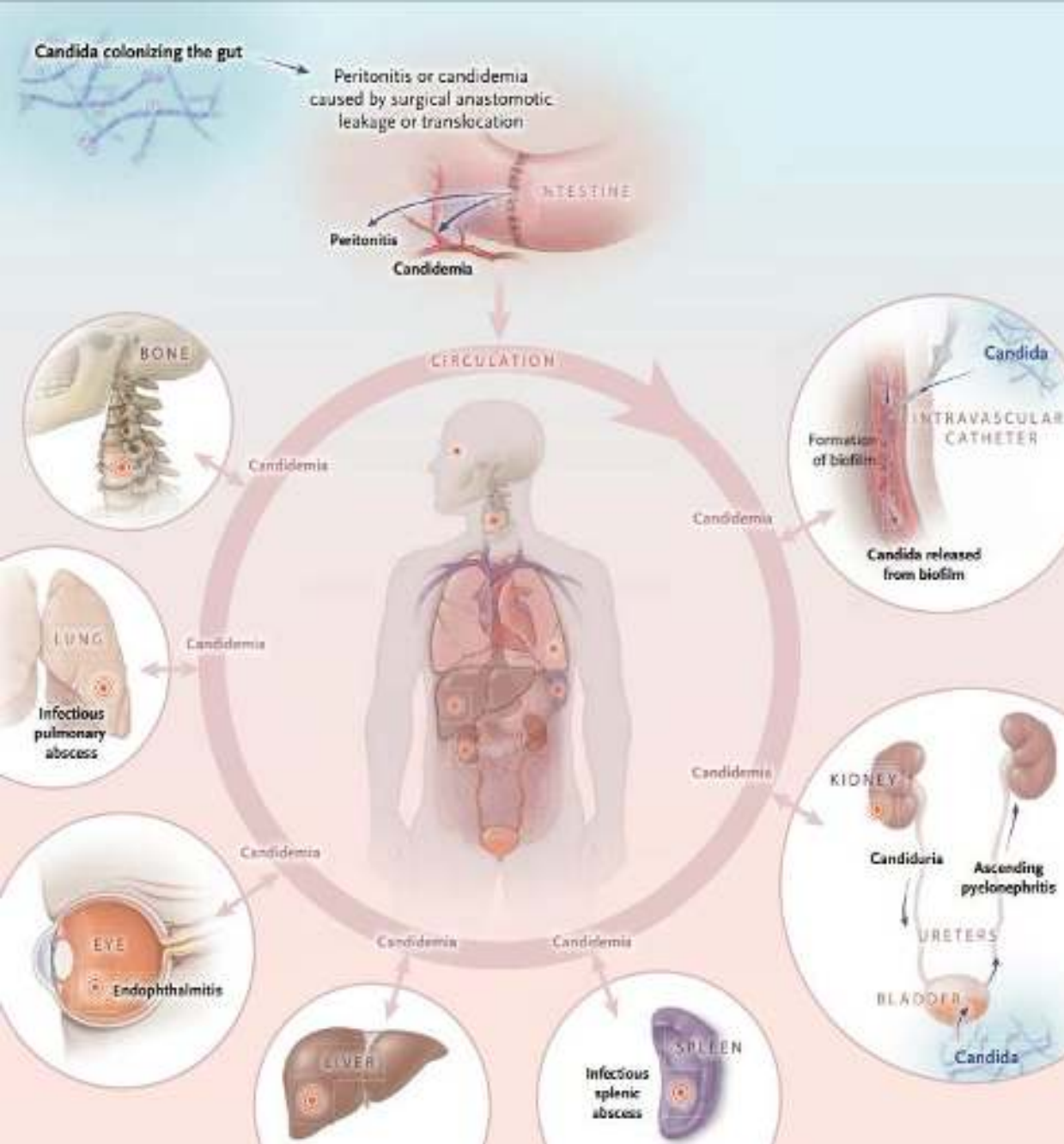
Kandida türleri gastrointestinal floranın kommensal üyesi, cilt ve genitoüriner sistemde kolonize olarak bulunurlar.



İnvaziv hastalık gelişebilmesi için fungal yükün artmış olması ve cilt ve mukozal bariyerlerin bütünlüğünün bozulmuş olması gerekir.



İntravasküler ve üriner kataterler gibi prostetik materyallerin varlığı hem cilt-mukoza bariyerlerinin bozulmasına yol açar, hem de biyofilm üretebilen *Kandida* türleri için ortam oluşturur.



Kalıcı intravasküler kateterleri olan hastalarda, bağırsaktan veya deriden kaynaklanan kandidemi, kateterin kolonizasyonuna ve biyofilm oluşumuna yol açar.

Biyofilmden mikroorganizma persistan kandidemiye neden olur.

Kolonize olmuş bir intravasküler kateterden veya başka yollarla kandidemi geliştiğinde; akciğer, karaciğer, dalak, böbrekler, kemik veya gözde sekonder, metastatik enfeksiyonlara yol açabilir. Bu derin yerleşmiş enfeksiyonlar lokalize kalabilir veya sekonder kandidemiye yol açabilir.

Tanısal Yaklaşım

- İnvazif kandida enfeksiyonlarında altın standart kan, periton sıvısı, plevral sıvı gibi steril bölgelerden alınan kültürde etkenin üretilmesidir.
- Kan kültürünün sensitivesi düşük; olguların %50'sinin identifiye edilmediği otopsi çalışmaları mevcut
- Kültür için alınan kan miktarı, antifungal kullanılmış olması ve kültür tekniği sensitiviteyi etkileyen faktörler
- Bu sebeple sadece kan kültürünü baz alarak tedavi düzenlenmesi her durumda uygun olmayabilir

Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Table 3

Diagnostic tests available and their efficiency in diagnosing candidemia and invasive candidiasis.

Diagnostic test	Candidemia	Invasive candidiasis	Comment
Blood culture	Positive in 70–80% of patients	Rarely positive	Considered the gold standard
1,3-β-D-Glucan	Sensitivity 68%	Sensitivity 56%; specificity 73% [29]; sensitivity 65%, specificity 78%; PPV 68%, NPV 77% ^a [58]	A pan-fungal marker (except for cryptococcosis and zygomycosis) Recommended cut-off level ≥80 pg/mL in 2 determinations May anticipate a diagnosis of intra-abdominal candidiasis by 5 days
Mannan Ag/anti-mannan antibodies	Sensitivity 59%; specificity 97%	Sensitivity 83%, specificity 86%	Sensitivity of mannan Ag higher for <i>C. glabrata</i> and <i>C. tropicalis</i> Recommended cut-off for Ag ≥125 pg/mL; antibody cut-off ≥10 AU/mL
T2 MR <i>Candida</i>	Sensitivity 91.1%; specificity 99.4% [64] Sensitivity 92.3% <i>C. albicans</i> / <i>C. tropicalis</i> ; 94.2% <i>C. parapsilosis</i> ; 88.1% <i>C. glabrata</i> / <i>C. krusei</i>	Very few data; it seems to detect 100% of cases	Very rapid (mean time for <i>Candida</i> detection and species identification 4.4 ± 1 h)
Polymerase chain reaction	Sensitivity 59% [29]	Sensitivity 80%; specificity 70% ^b Sensitivity 89% ^c [29]	Precedes a diagnosis of candidemia by a median of 3 days. Persistently positive results associated with death.

MR = magnetic resonance.

^a Intra-abdominal candidiasis.

^b Invasive candidiasis.

^c Deep-seated candidiasis.

Risk model	Components	Cut off
Candida score	Parenteral nutrition- 1, Surgery- 1 point, Multifocal colonization (colonization at more than 1 site) -1 point and severe sepsis- 2 points	Score ≥ 3 is considered positive
Colonization index	Number of nonblood dbs (distinct body sites) colonized by <i>Candida</i> spp divided by the total number of body sites cultured	Score ≥ 0.5 is considered positive
Corrected colonization index	CI multiplied by the ratio of heavily colonized sites to total number of sites colonized	Score ≥ 0.4 is considered positive
Ostrosky clinical prediction rule	ICU stay X 72 hours and Mechanically ventilated X 48 hours and Antibacterial antibiotic use X day 1-3 and CVC X day 1-3 AND at least one of the following Any surgery, day -7-0 Immunosuppressive use, day -7-0 Pancreatitis, day -7-0 TPN, day 1-3 Any dialysis, day 1-3	

Tedavi



Profilaktik Tedavi: Risk faktörleri var, enfeksiyon ve klinik bulgu yok



Ampirik Tedavi: Fungal enfeksiyon açısından risk faktörü var, nedeni açıklanamayan klinik bulgular var



Preemptif Tedavi: Laboratuvar ve klinik bulgular mevcut



Hedefe Yönelik Tedavi: Kandida kültür üremesinin gösterildiği durumlar

➤ **Profilaktik tedavi:** Rutin olarak profilaktik antifungal kullanımı önerilmez.

Yoğun bakım ünitelerinde antifungal profilaksisi kullanımına ilişkin yapılan metaanalizlerde invaziv kandida enfeksiyonu sıklığının azaldığı gösterilse de mortalite açısından anlamlı fark gösterilmemiştir.

➤ **Ampirik tedavi:** Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi altında ateşi olan olgularda ampirik antifungal tedavi düşünülebilir. Nötropenik olmayan hastalarda yaklaşım, kandidemi tedavisi ile aynıdır.

➤ **Preemptif tedavi:** İnvaziv kandidiyaz için markerlar (Beta-D-glukan gibi), steril olmayan bölgelerden alınan kültürler ile antifungal tedavi başlanması düşünülebilir.

Antifungal Tedavi

- Tedavide 12-24 saatlik gecikmeler mortaliteyi %100'e kadar arttırır
- Enfeksiyon kaynağı bulunmalı ve ortadan kaldırılmalı
- Çıkarılan tüm kateter ve yabancı cisimlerin kültüre gönderilmeli
- Enfeksiyon kaynağından cerrahi debridman yapılmalı, abse varsa drene edilmeli
- Erken ve etkin bir antifungal başlanmalı
- Antifungal tedavide gecikme, uygunsuz ajan ya da yetersiz doz mortalitede artışa neden olmaktadır

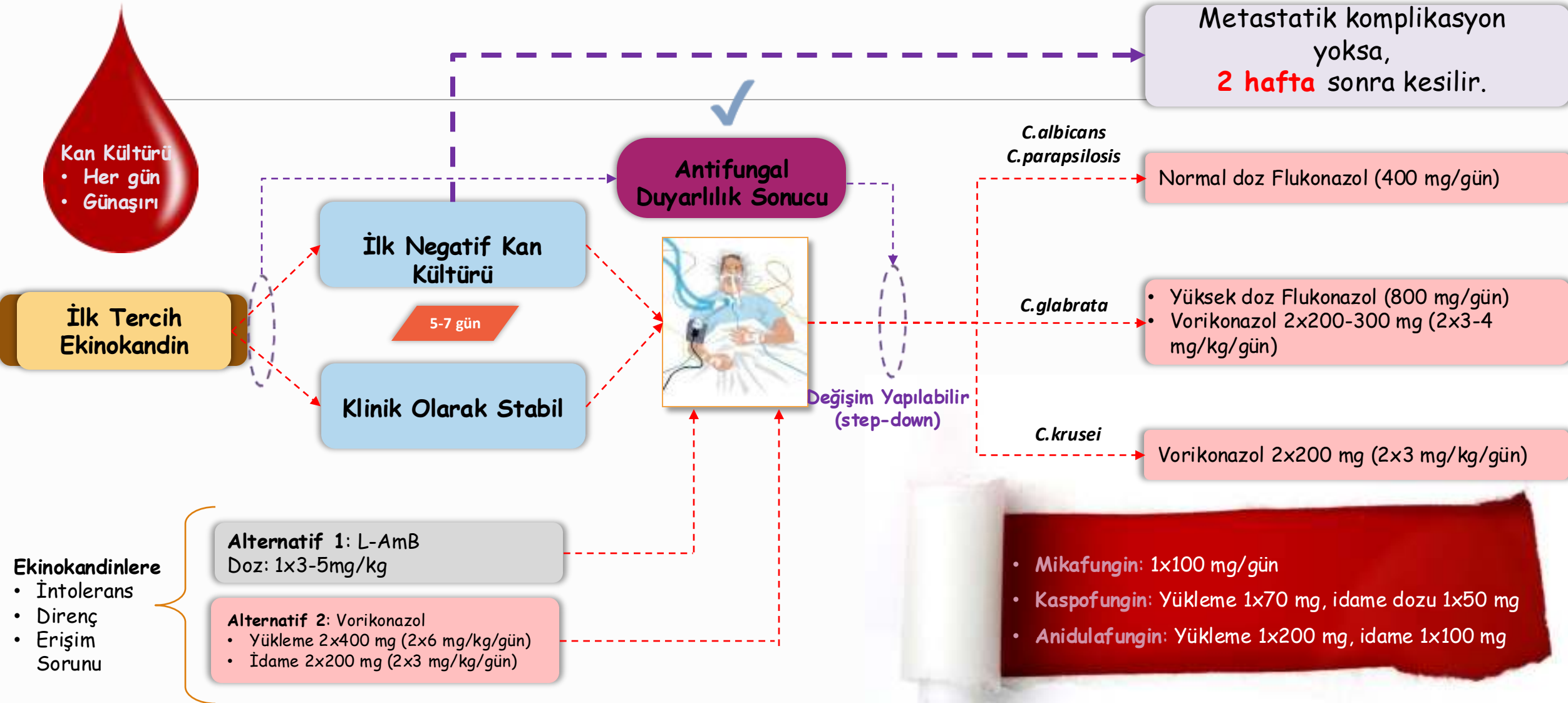
Antifungal Tedavi

Başlangıç tedavisi ekinokandin olmalı

- Anidulafungin: 200 mg yükleme dozu, ardından günde 100 mg IV
- Kaspofungin: 70 mg yükleme dozu, ardından günde 50 mg IV
- Mikafungin: Günlük 100 mg IV
- Nötropenik olmayan, hafif/orta seyirli ve flukonazole dirençli bir organizmaya (*C. glabrata* veya *C. krusei* gibi) sahip olmayan hastalarda, flukonazol (1. gün 800 mg [12 mg/kg] yükleme dozu, ardından 400 mg [6 mg/kg] oral veya IV günlük) alternatif

- *C. glabrata* etken ise, duyarlı olması koşuluyla yüksek doz flukonazol günde 800 mg (12 mg/kg) günlük veya vorikonazol günde iki kez 200- 300 (3-4 mg/kg) verilebilir
- Direnç ya da diğer ajanlara yan etki varsa, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları (günde 3 ila 5 mg/kg IV)
- Antifungal tedavinin başlamasından ve kateterin çıkarılmasından sonra her gün veya gün aşırı kan kültürleri alınmalı
- Kan kültürleri pozitif kalmaya devam ederse, enfektif endokardit veya abse gibi bir metastatik odak araştırması yapılmalı

Kandidemi Tedavisi





Arendrup MC. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. Dan Med J. 2013 Nov;60(11):B4698. PMID: 24192246.