

Laboratuvar dan Klini ğ e

Direnç li olgular la m¼cadele

DOÇ. DR. GÖNÜL ŞENGÖZ

HASEKİ EAH

Direnç

Direnç: Dayanma, karşı koyma gücü, mukavemet

"Başarısızlık benim bilmediğim bir virüs, buna karşı direncim yok."
- E. Şafak (TDK, Türkçe güncel sözlük)

Dirençli olgu

Dirençli etken

Dirençli enfeksiyon

Antimikrobiyal duyarlılık

- **Bütün infeksiyon hastalıklarında rasyonel tedavi antimikrobiyaldir.**
 - Ampirik
 - Profilaktik
 - Kanıta dayalı
 - Tedavi takipli

Bu tedavi şemalarının hepsi, anlık ya da bilgi birikimi ile
antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına bağlıdır.

Antimikrobiyal duyarlılık

Gerçek infeksiyon odağı

Doğru zamanda, doğru yerden, doğru şekilde alınan ve laboratuvara ulaştırılan materyal

Materyalin kuralına uygun olarak işlenmesi, tüm basamakların uygulanması

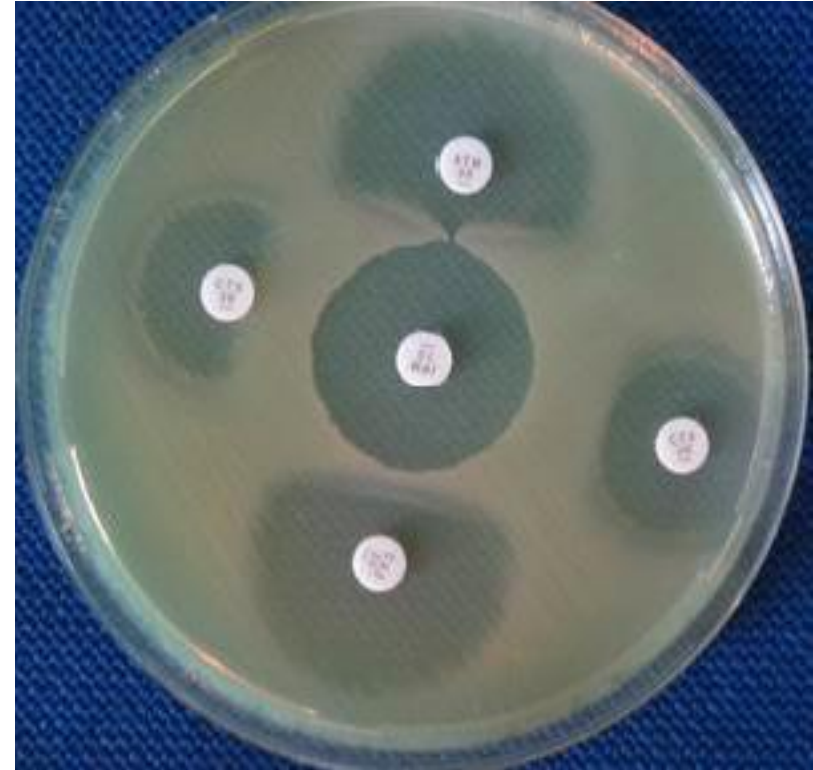
Antibiyogramın doğru etkene, doğru bakteriye ve doğru şekilde uygulanması

Antibiyogramın yorumlanması

Antibiyogram sonucu ile hastalık tablosu ve hasta özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi

Antimikrobiyal duyarlılık yöntemleri

- Yöntemin doğru olması yeterli değildir
- Yorumun doğru olması
- Yorumlu antibiyograma ulaşma süresinin kısa olması
- Direnç profillerini içeriyor olması
- Doğru olması gereklidir.



Tedavi

Klinik olarak değerlendirme: Mikroorganizmalar ve direnç mekanizmaları için risk faktörü oluşturan durumlar sorgulanmalıdır.

Ampirik tedavi: En olası etkene yönelik, gerekirse kombinasyon tedavisi, uygun yol ve uygun dozda verilmeli

Etkenin eldesi: Tür düzeyinde tanımlama, duyarlılığın ve direnç mekanizmalarının saptanması, uygun antibiyoterapi

Tedavinin modifikasyonu

Tedavinin takibi: Tedavi altında direnç gelişiminin takibi, gerekirse kombinasyon tedavisi

Sonlanım



OLGU

Kadın hasta, 53 yaşında

Ani bilinç kapanması ile 8.12.2015 tarihinde acil servise getirildi.

TA 210/130 mmHg, öncesinde hipertansiyon öyküsü var.

Sağ pupilla daha dilate görünümde.

Glasgow koma skoru 7-8

Yapılan tetkiklerde intrakranial kanama saptandı.

NRŞ tarafından acil operasyona alındı.

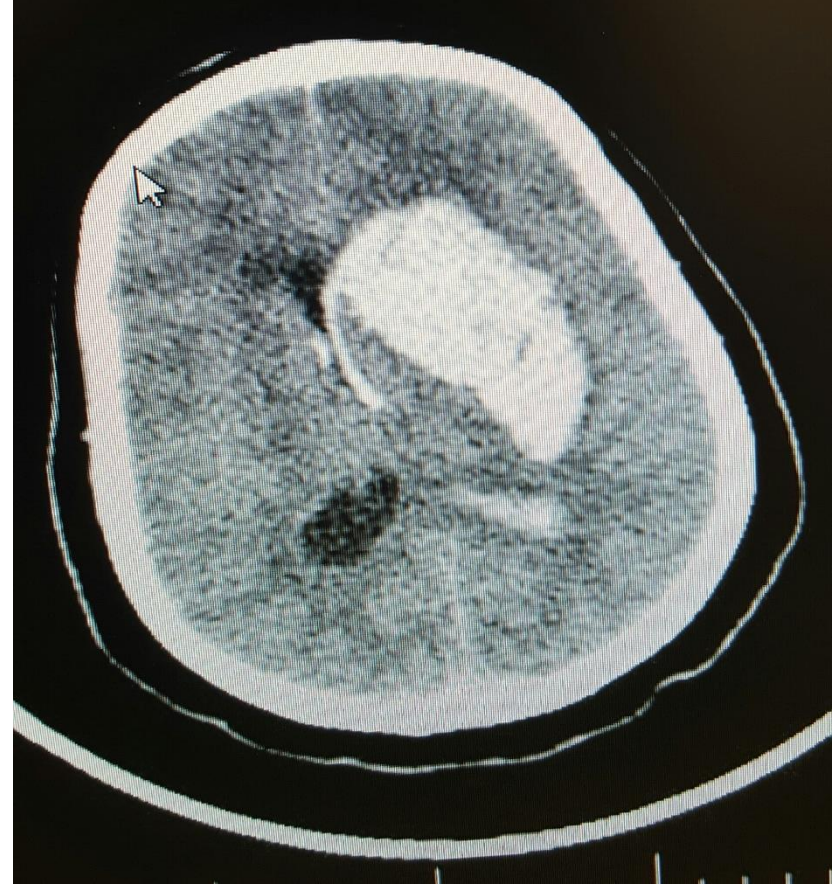
Anti-ödem, anti-epileptik ve cerrahi profilaksi olarak seftriakson verildi.

Üç saatlik dekompresyon operasyonunun ardından hasta YBÜ'ye alındı.

Pre-op görüntüleme (8.12.15)

Sol derin frontotemporal yerleşimli, bazal ganglionları içerisine alan 7x4cm boyutlarında akut hematoma, çevresinde geniş ödem alanı izlendi. Hematom ventriküler sisteme açılmıştır.

Sol lateral ventrikül komprese, orta hat yapılarında sağa shift izlendi. 3. ve 4. ventrikül içerisinde hemoraji, Pons orta kesimde laküner enfarkt izlendi.



Post-op görüntüleme (19.12.15)

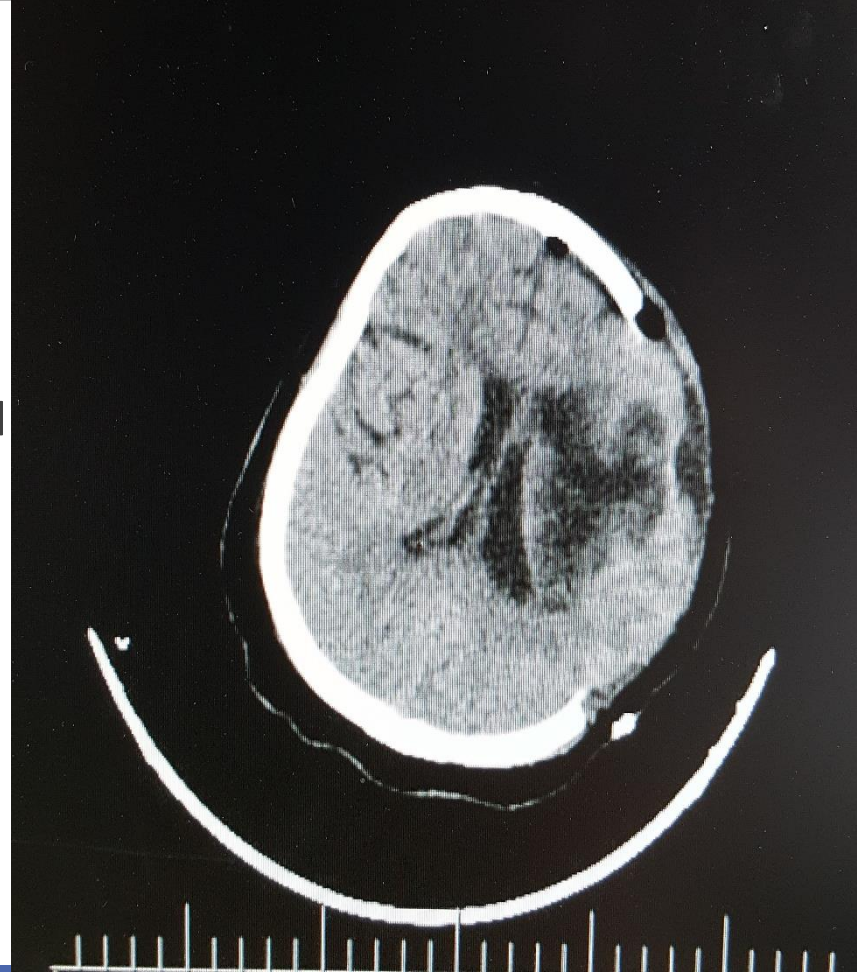
Frontal ve parietal alandan temporal alana uzanan kraniektomi defekti, bu seviyede beyin parankiminde cilt-cilt altı dokularda hipodens ödem mevcuttur.

Sol temporal alanda cilt altında hiperdens hematoma izlendi.

Posterior fossada 4. ventrikül orta hatta ve normal formasyondadır. Prepontin ve serebellopontin sisternalar, Pons ve serebeller hemisferlerin dansiteleri normaldir.

Supratentorial kesitlerde orta hat oluşumları normal lokalizasyondadır. 3. ventrikül, lateral ventriküller normal genişliktedir.

Bazal ganglionlar, sulkuslar, silviyan fissürler tabiidir.



Takip

Aralık 2015: Hastada mevcut hematoma 2. operasyon ile boşaltıldı.

Kan kültüründe *E. cloacae* ve *E. faecalis* üremesi oldu. İMP ve TEİKOPLANİN tedavisi aldı.

Ocak 2016: İzlem sırasında trakeostomi ve Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG) açıldı.

Şubat 2016: Hasta konvülsiyon geçirdi. EVD takıldı.

Sol akciğerde total pnömotorax, müdahale edildi.

15 Şubatta kan kültüründe *E. cloacae* üremesi oldu. Hasta meropenem aldı.



8 Mart 2016

Hastanın genel durumu bozuldu. EVD mevcut.

Hastadan alınan BOS örneğinde *A. baumannii* üredi.

BOS hücre sayımı 102 lökosit/mm³. WBC 37.000, %94 nötrofil

Hastaya tedavi olarak kolistin (IV ve intratekal) ve meropenem başlandı.

Antimikrobiyal duyarlılık sonucu:

Kolistin <0.5

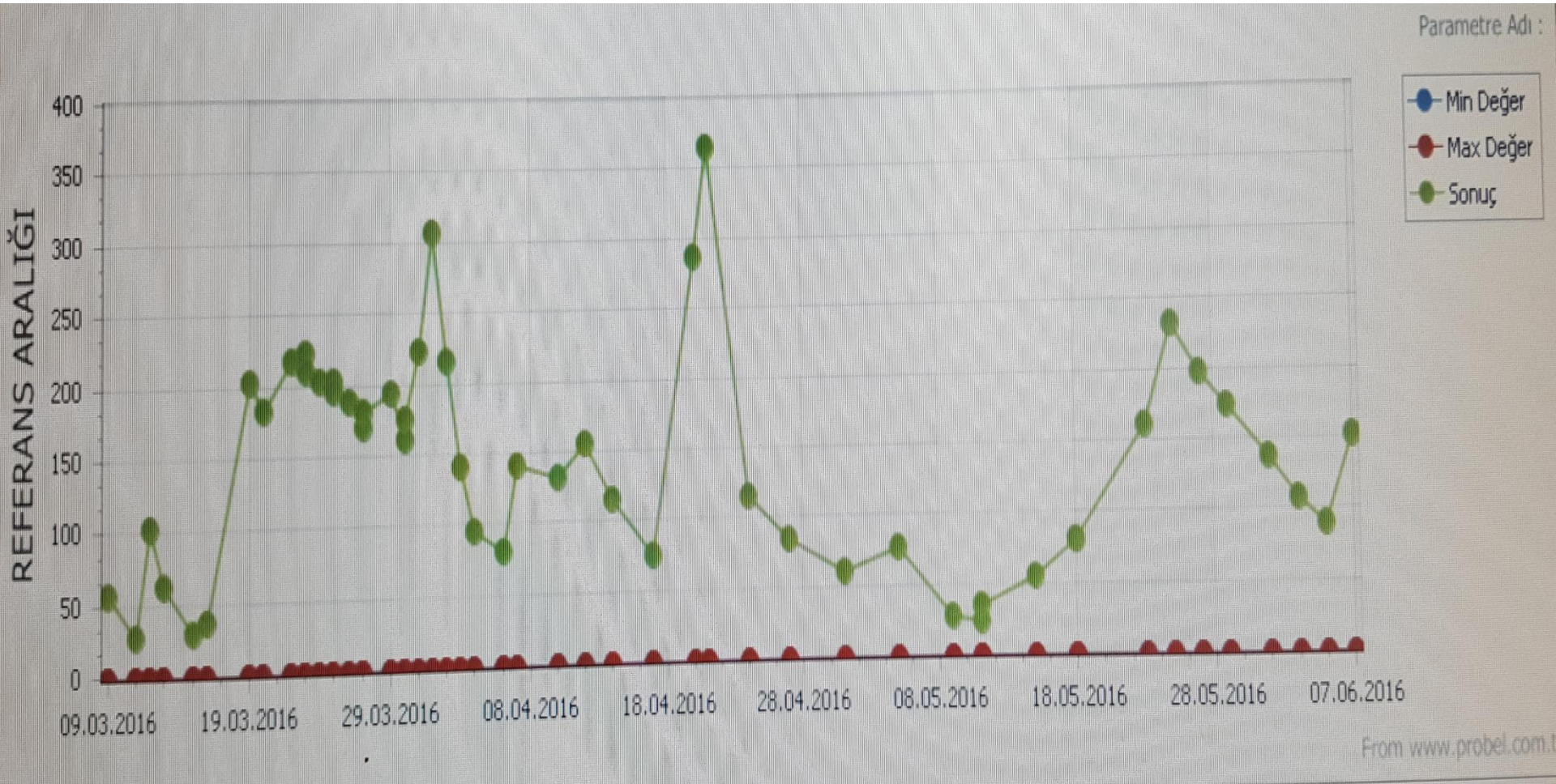
Meropenem ≥ 16

Co-trimoksazol ≤ 20

Tigesiklin <0.5

Aminoglikozitler GN, TOB, NET ≤ 1 , AK 16 mg/L

CRP



9 Mart 2016

Hastadan alınan BOS örneğinde *A. baumannii* üredi.

BOS hücre sayımı 64 lökosit/mm³.

Antimikrobiyal duyarlılık sonucu:

Kolistin <0.5

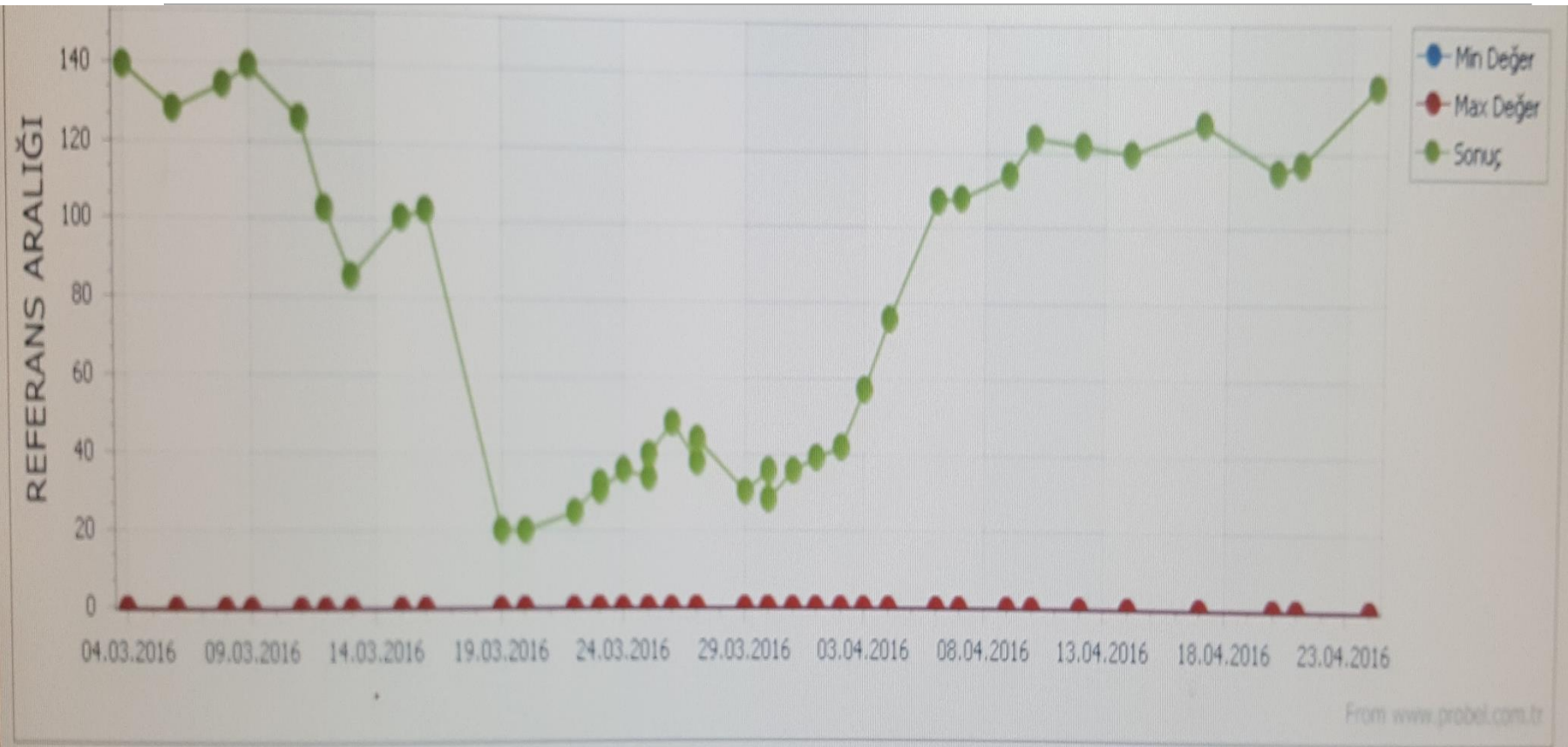
Meropenem ≥16

Co-trimoksazol ≤ 20

Tigesiklin <0.5

Aminoglikozitler GN≤1, AK 4

GFR



Takip

11,13,15,25 ve 28 Mart tarihli BOS kültürlerinde üreme olmadı.

28 Mart tarihli hücre sayımı 2 lökosit/mm³.

Tedavi 21 güne tamamlanarak kesildi. EVD varlığı devam ediyor.

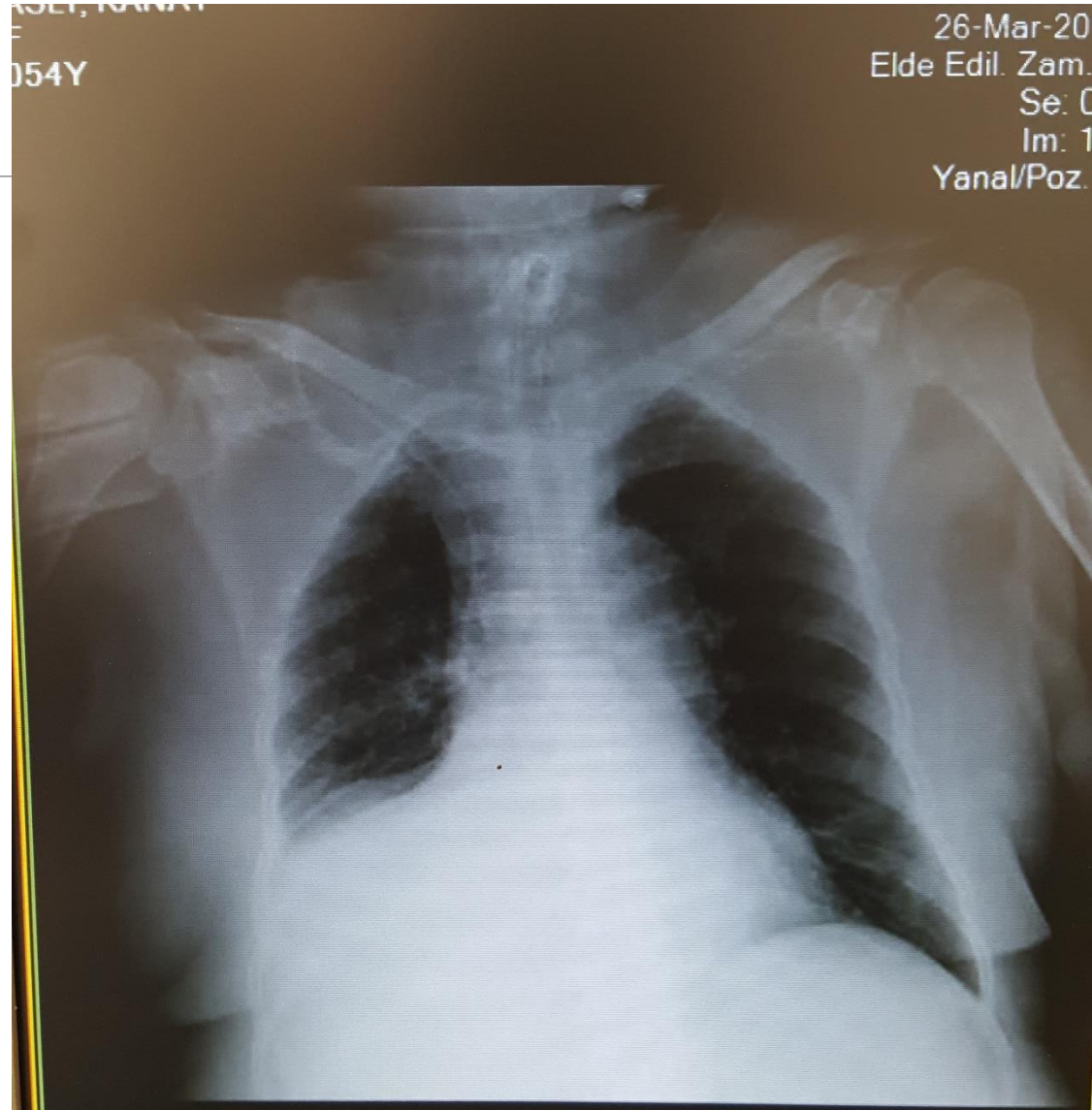
Değerlendirme

- ❖ Risk faktörleri
- ❖ Tanı
- ❖ Tedavi seçenekleri
- ❖ Tekrarlayan kültürler
- ❖ 3 hafta
- ❖ EVD çıkarılması
- ❖ Mortalite

26 Mart 2016

Hastanın plevral sıvısı
boşaltıldı. Üreme olmadı.

20 Nisanda kan kültüründe
C. parapsilosis üredi.
Flukonazol duyarlı.



3 Mayıs 2016

Hastadan alınan BOS örneğinde *A. baumannii* üredi.

BOS hücre sayımı 120 lökosit/mm³ . WBC 18.000, %90 nötrofil

Hastaya tedavi olarak kolistin (IV ve intratekal) ve meropenem başlandı.

Antimikrobiyal duyarlılık sonucu:

Kolistin ≤ 0.5

Meropenem ≥ 16

Co-trimoksazol ≥ 320

Tigesiklin= 1

Aminoglikozitler **GN= 2 AK ≥ 64**

6 Mayıs 2016

Hastadan alınan BOS örneğinde *A. baumannii* üredi.

BOS hücre sayımı 129 lökosit/mm³.

Antimikrobiyal duyarlılık sonucu:

Kolistin ≤ 0.5

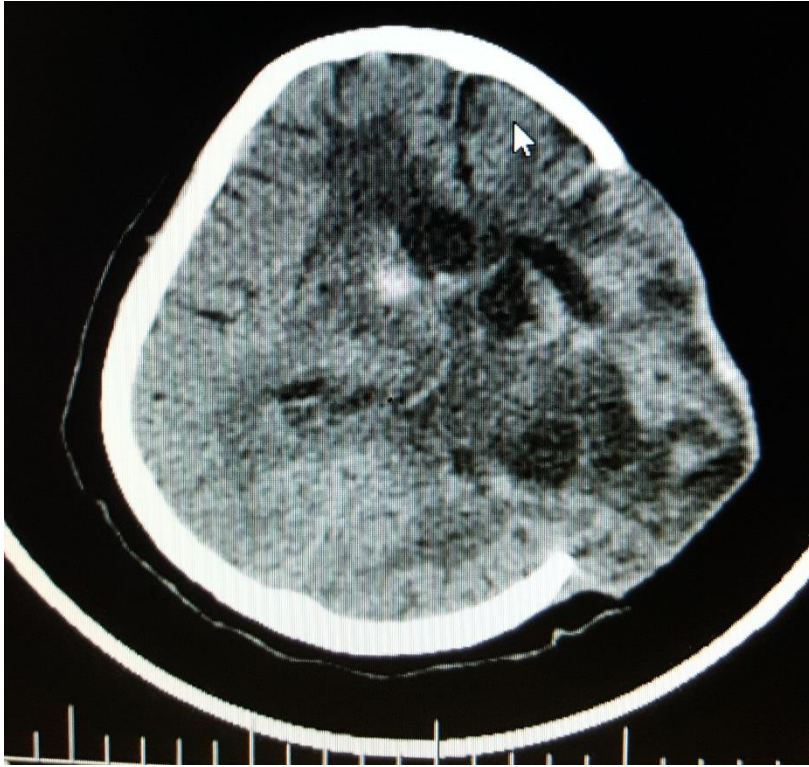
Meropenem ≥ 16

Co-trimoksazol ≥ 320

Tigesiklin= 1

Aminoglikozitler GN= 4 AK ≥ 64

17 Mayıs 2016



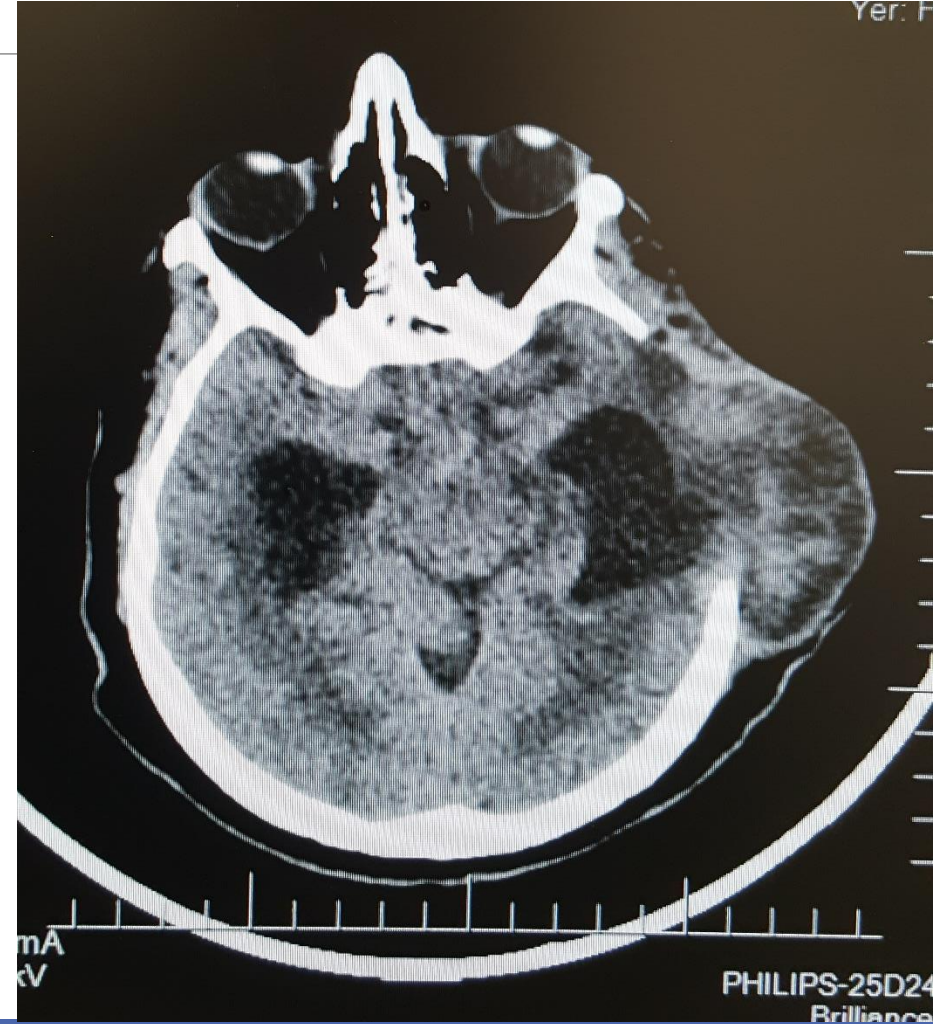
Orta hatta yaklaşık 7mm sola shift izlendi. Bilateral lateral ventriküller solda daha belirgin olmak üzere geniş ve deforme izlenmiştir.

Sol lateral ventrikül temporal hornu asimetric geniş izlendi.

Sol serebral hemisfer kraniektomi defektinden herniye görünümde olup yaygın ödematö dansite kayıpları izlenmiştir.

Periventriküler derin beyaz cevherde yaygın dansite kayıpları izlenmiştir.

Sağ frontal bölgeden sağ lateral ventriküle
uzanım gösteren şant kateterini ait dansite
izlenmiş olup sağ periventriküler alanda şant
komşuluğunda fokal hiperdansite izlendi
(Hemoraji?)
Sol frontoparietotemporal kemikte geniş
kraniektomi defekti izlenmiştir.



Takip

11, 16 ve 21 Mayıs tarihli BOS kültürlerinde üreme olmadı.

16 Mayıs tarihli hücre sayımı 2 lökosit/mm³

Tedavi 21 güne tamamlanarak kesildi.

EVD varlığı devam ediyor.

26 Mayıs 2016

Hastadan alınan BOS ve DTA örneğinde *P. aeruginosa* üredi.

WBC 3970, %70 nötrofil.

BOS hücre sayımı 51 lökosit/mm³.

Tedavi başlandı.

Kolistin= 2mg/L

Diğer bütün antimikrobiyaller dirençli bulundu.

EVD 1 Haziranda çıkarıldı.

Görüntüleme 15.7. 2016

Prepontin ve serebellopontin sisternalar normaldir.

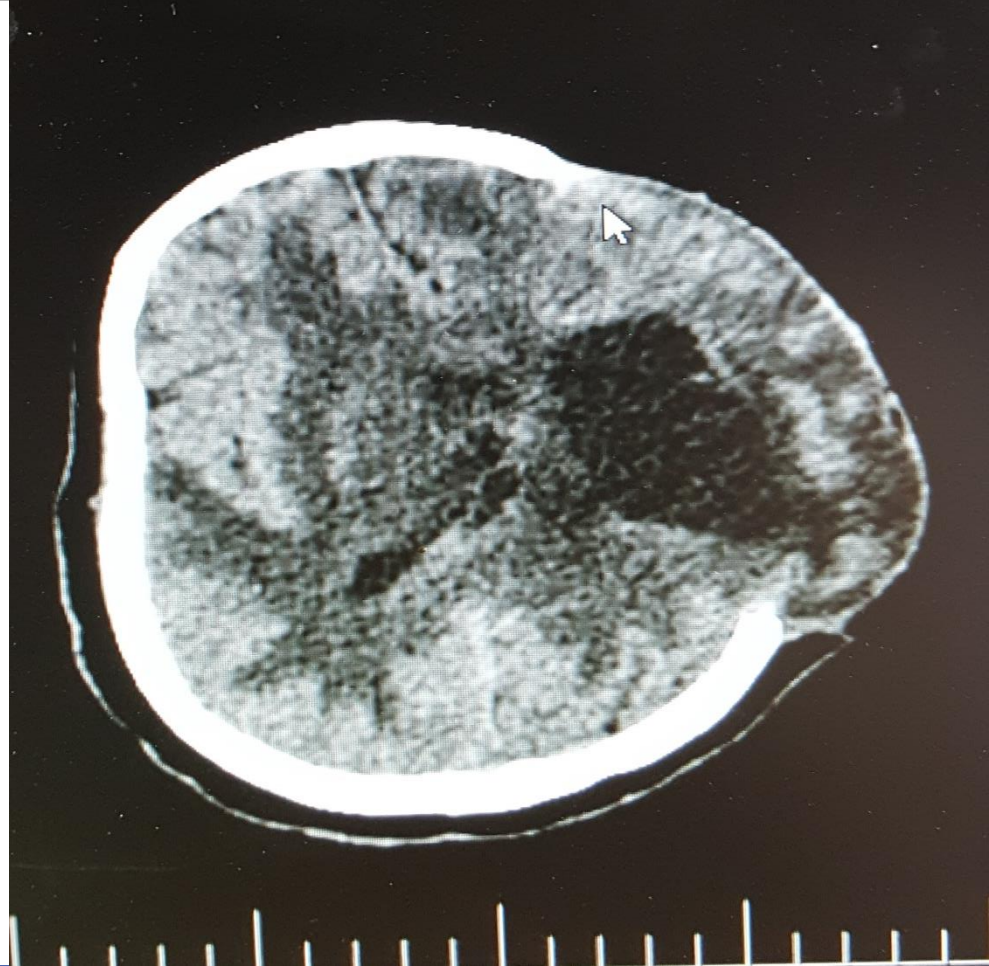
Pons ve serebeller hemisferlerin dansiteleri normaldir.

Supratentorial kesitlerde orta hat oluşumları normal lokalizasyondadır.

Solda frontal seviyeden temporal seviyeye uzanan geniş kraniektomi defekti izlenmektedir. Defektten beyin parankimi kısmen herniye görünümündedir.

Lateral ventrikül frontal hornu ve bilateral temporal hornu dilatedir. 4. ventrikül dilate görünümündedir.

Beyin parankiminde yaygın olarak beyaz cevherde ödematö hipodens görünüm izlendi.



31 Ocak 2017

Hasta antibiyotiksiz izleniyor.

13 aylık dönemde

3 kez menenjit,

2 kez kandidemi,

1 kez üriner kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu,

1 kez santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu,

1 kez bası yarası enfeksiyonu

2 kez primer bakteriyemi tedavisi aldı.

Zaman zaman izole edilse de 6 yataklı bir salonda yatıyor.



Post Neurosurgical Meningitis due to Colistin Heteroresistant *A. baumannii*

Jundishapur J Microbiol. 2014 October; 7(10): e12287.

Mojtaba Moosavian; Saeed Shoja; Roohangiz Nashibi; Nasim Ebrahimi; Mohammad Amin Tabatabaiefar ; Soodabeh Rostami ; Amir Peymani

20 yaşında ateşli silah yaralanması geçiren hastadan 5 gün ara ile iki *A. baumannii* kökeni izole edilmiş.

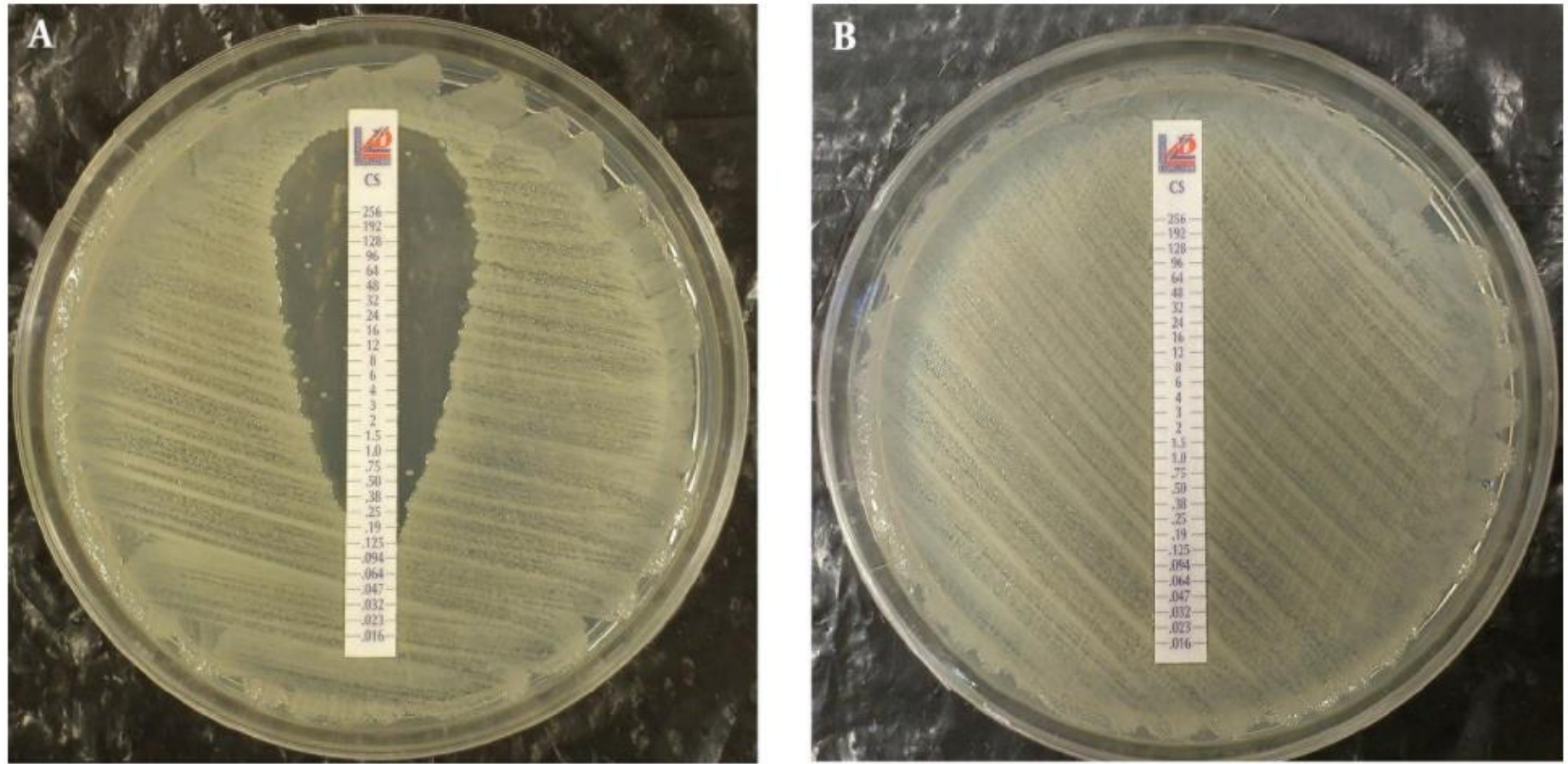
İlk izolatta E-test ile kolistin ve tigesiklin MİK değerleri 0.25 µg/mL ve 1.5 µg/mL olarak bulunmuş.

Kolistin tedavisi başlanmış.

İkinci izolatta kolistin MİK değeri > 256 µg/mL olarak bulunmuş.

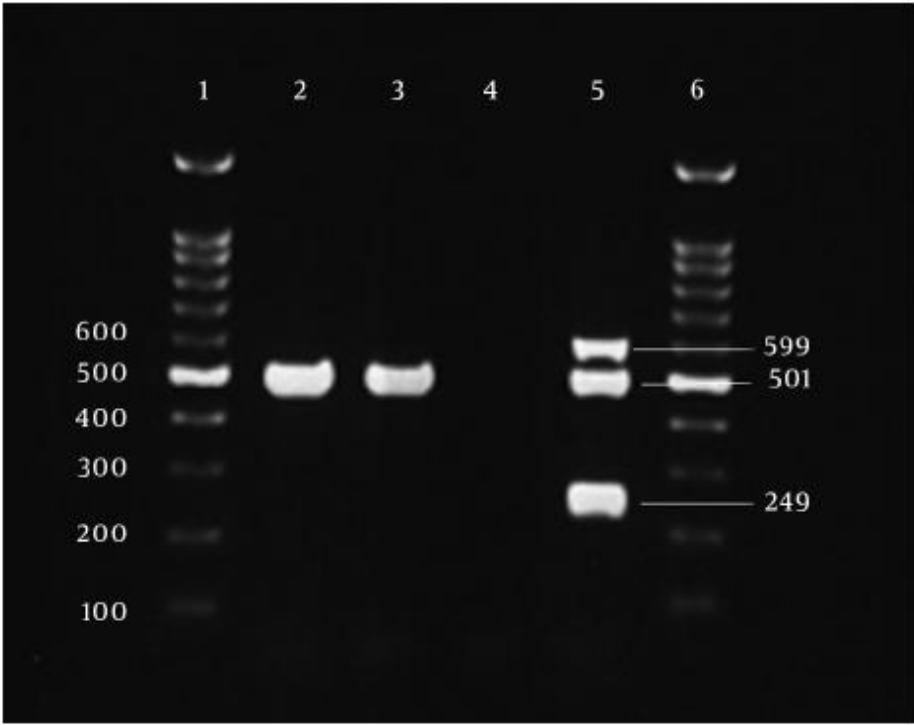
Multiplex PCR ile her iki izolatta da blaOXA-23 pozitif bulunmuş.

Figure 1. Result of Colistin E-test for Two Isolates of *A. baumannii*



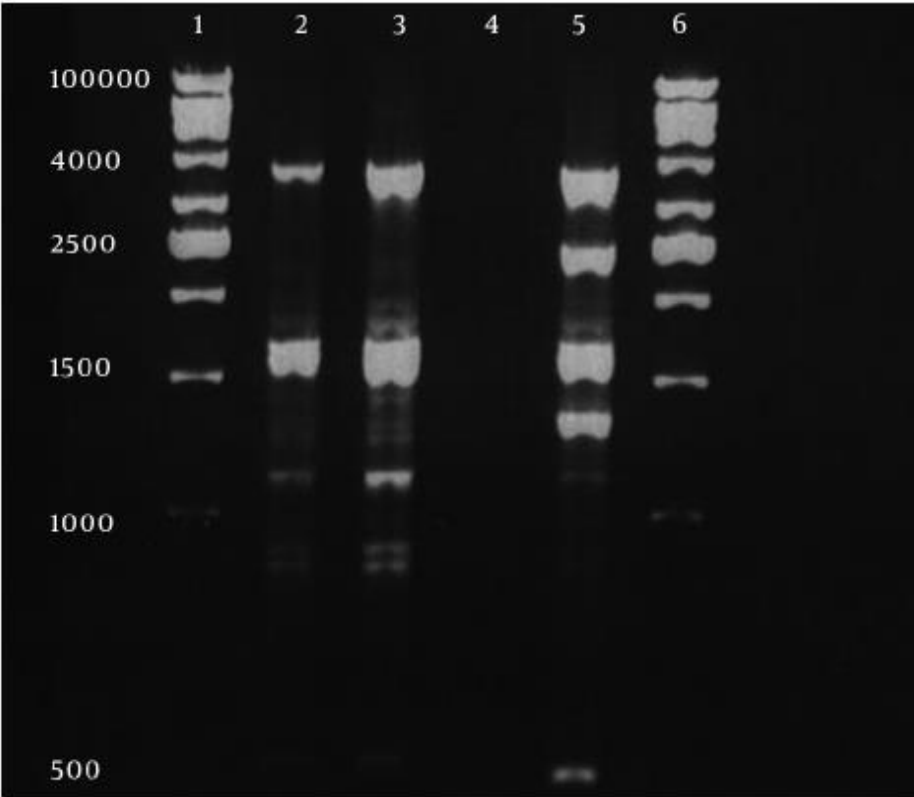
A, Result of colistin E-test on the first isolate of *A. baumannii*; Eight colonies grew within the zone of inhibition. **B,** Result of colistin E-test on second isolate of *A. baumannii* recovered after colistin therapy.

Figure 2. Electrophoresis Results of Multiplex PCR



Lanes 1 and 6, 100 bp DNA ladder; Lane 2, first isolate with *blaOXA23*-like gene at 501 bp; Lane 3, second isolate with *blaOXA23*-like gene; Lane 4, negative control; lane 5, positive control, *blaOXA24*-like at 249 bp, *blaOXA23*-like at 501 bp and *blaOXA58*-like at 599 bp.

Figure 3. REP-PCR Electrophoresis Results



Lanes 1 and 6, 1kb DNA ladder; Lane 2, first isolate; Lane 3, second isolate; Lane 4, negative control and Lane 5, *A. baumannii* ATCC 19606.

Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital.

[Tuon FF¹](#), [Penteado-Filho SR](#), [Amarante D](#), [Andrade MA](#), [Borba LA](#)

A. baumannii'ye bağlı 22 nozokomiyal menenjit

Risk faktörleri, %27.2'sine elektif cerrahi, %54.4'üne eksternal şant, %18.1'ine travma nedeniyle acil cerrahi

Mortalite oranları %72.7

Olguların %40.9'unda imipenem direnci

Mortaliteyle ilişkili tek risk faktörü, BOS kültürü alındıktan sonraki beş gün içerisinde uygunsuz antibiyotik tedavi uygulanması olarak belirlenmiştir.

A. baumannii menenjitinde mortalite oranının yüksek olması nedeniyle intratekal tedaviyi de içeren ampirik tedavinin endemik bölgelerde uygulanması gerektiğini bildirmiştir.

Direnç yüzdeleri

2015	AG	KİNOLON	KARBAPENEM	KOLİSTİN
ASİNETOBAKTER	80	89	89	2
PSEUDOMONAS	17	24	32	2
KLEBSİELLA	44	48	30	11

*2015 yılında UAMDS tarafından bildirilen ülkemize ait direnç oranları

Outcomes in meningitis/ventriculitis treated with intravenous or intraventricular plus intravenous colistin.

[Acta Neurochir \(Wien\)](#). 2016 Mar;158(3):603-10

[Fotakopoulos G](#)^{1,2}, [Makris D](#)³, [Chatzi M](#)³, [Tsimitrea E](#)³, [Zakynthinos E](#)³, [Fountas K](#)⁴.

2006-2014 yılları arasında 34 hastada nöroşirürjikal girişimlerin ardından çoğunluğu *Acinetobacter baumannii* ile olmak üzere nosokomiyal menenjit/ventrikülit saptandı.

Hastalar IV kolistin (%33) ile ortalama 15 gün ve IV ve intratekal/intraventriküler kolistin (%67) ile 16 gün tedavi edildi.

Mortalite 1. grupta 73, ikinci grupta 13 olarak bulunmuş. (p = 0.001).

[Eur J Neurol](#). 2016 Jan;23(1):68-75.

Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis.

[De Bonis P](#)^{1,2}, [Lofrese G](#)¹, [Scoppettuolo G](#)³, [Spanu T](#)⁴, [Cultrera R](#)⁵, [Labonia M](#)⁶, [Cavallo MA](#)², [Mangiola A](#)¹, [Anile C](#)¹, [Pompucci A](#)¹.

11 yıllık periyotta 18 ardışık XDR *A. baumannii* ventrikülomenenjitisi (NRŞ sonrası)

Hastalık tanısı BOS'ta bakteri izolasyonu, BOS'ta MSS enfeksiyonu bulguları, MSS enfeksiyonunun semptom ve bulguları ile

9 hasta kolistin IV, 9 hasta kolistin IV ve IVT tedavi aldı

12 hastada BOS steril oldu. 1. grupta %33, 2. grupta %100. Ortalama sterilizasyon günü 21 (8-48)

YBÜ'de kalış günü 2. grupta daha kısa

IVT daha iyi ama yan etki daha fazla değil. Kimyasal menenjit ya da pleositoz olmadı.

[Int J Antimicrob Agents](#). 2013 May;41(5):480-3.

Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series.

[Karaiskos I](#)¹, [Galani L](#), [Baziaka F](#), [Katsouda E](#), [Ioannidis I](#), [Andreou A](#), [Paskalis H](#), [Giamarellou H](#).

NRŞ operasyonu geçiren 6 hastada ventrikülit izlendi.

6 hastada BOS'tan XDR *Acinetobacter baumannii* izole edildi. 3 hastada aynı zamanda kan kültüründe de üredi.

İntraventriküler colistin 40 mg yükleme, ardından 10-20 mg tedavi (24-48 saatte bir) başlandı. Parenteral kolistin tedavisi devam ettirildi.

Tedavi süresi ortalama 17 gün (15-21)

BOS sterilizasyon süresi 2.5 gün (1-5 gün)

Bütün hastalar iyileşti.

Bir hastada kimyasal menenjit/ventrikülit oldu.



YBÜ'de ampirik kolistin tedavisi

NRŞ girişimleri sonrası YBÜ'de izlenen hastalar MSS enfeksiyonu bulguları açısından değerlendirilmeli,

İnfektif parametrelerdeki değişim iyi izlenmeli,

BOS inceleme hızla yapılmalı (Düşük orandaki pleositoz ve %10'u aşan nötrofili dikkat çekmeli)

Gram inceleme

Ampirik olarak kolistin tedavisi

İntratekal ya da intraventriküler kolistinin tedaviye eklenmesi

EVD varlığında şantın çıkarılması önerilmektedir.

Kolistin MİK değeri

NRŞ girişimleri sonrası YBÜ'de izlenen hastalarda etken olarak

A. baumannii izole edildiğinde:

Hastadan her gün kültür örnekleme yapılması

BOS sterilizasyonunun takibi

Bakterinin MİK değeri ve direnç profili açısından değerlendirilmesi

Her üreyen bakteriye duyarlılık bakılması

İlaç dozu ve yeriliş yolu

Yükleme dozu

Kombinasyon

Tedavide kombinasyon kullanılması öneriliyor.

Belirli kombinasyonlar var.

Gerekirse FİK değerlerinin bakılması

Successful management of nosocomial ventriculitis and meningitis caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Austria

M Hoenigl MD1,2*, M Drescher1*, G Feierl MD3, T Valentin MD1, G Zarfel PhD3, K Seeber MSc1, R Krause MD1, AJ Grisold MD3

66 yaşında kadın hasta, SAK anevrizmaya bağlı, opere olmuş, EVD mevcut, XDR A. *baumannii*

Kolistin MİK değeri 0.125 mg/L, tigecycline MİK değeri 2.0 mg/L,
Antimikrobiyal sinerji testi «fractional inhibitory concentration»
(FİK) uygulanmış.

Sinerji için index (FİK) <0.5 olmalı.

Kolistin/ciprofloxacin (FİK 0.0679)

Tigecycline/meropenem (FİK 0.25).

Kolistin/tigecycline (FİK 1.28)

Hasta meropenem, tigesiklin, fosfomisin alırken tekrar BOS'tan izole edilince İT kolistin ve siprofloksasin olarak değiştirilmiş.

3 gün sonra GD bozulmuş ve BOS ve DTA'dan izole edilmiş. Dozlar tekrar düzenlenmiş. 3 hafta sonra kültür negatif.

Kolistin yan etkileri

Antimikrobiyal yönetimi mutlaka yan etki yönetimini de kapsamalıdır.

Başlangıç değerleri iyi değerlendirilmeli

Antibiyotik başlarken sadece duyarlılık değil hastanın özellikleri de göz önünde tutulmalıdır.

Takipler günlük sürdürülmeli

Gerekli değişiklikler zamanında yapılmalı

Hastanın rezervleri iyi korunmalı

Kombinasyonlar yan etki sıklığı düşünülerek yapılmalıdır.

First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*.

J Neurosurg. 2016 Aug 19:1-4.

Lauretti L¹, D'Alessandris QG¹, Fantoni M², D'Inzeo T³, Fernandez E¹, Pallini R¹, Scoppettuolo G².

IVT ilk tigesiklin uygulanan olgu-22 yaşında erkek

Dev hipofiz adenomu nedeniyle endoscopic transsphenoidal cerrahi uygulamasının ardından XDR *Acinetobacter baumannii* BOS'tan izole edilmiş.

Hasta başarılı bir şekilde tedavi edilmiş.



Sonsöz

Bilgi, deneyim, kılavuzlar

Anamnez, muayene, değerlendirme,

Tekrar anamnez, muayene, değerlendirme,

Konsültasyonlar

Takip, değerlendirme

Laboratuvar sonuçları tedavi edilmemeli, hasta tedavi edilmeli,

YBÜ'den taburculuk



*Anestezi ve Reanimasyon
Kliniği İdarecilerine,*

*Uzman ve Asistan
doktorlarına,*

*Hemşire, Teknisyen ve Tüm
çalışanlarına teşekkür
ederim.*