



BÜYÜK VİZİT Olgu Sunumu

Dr. Elif M. SARICAOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Şikayet ve Özgeçmiş

- 67 yaş, erkek
- Emekli, Ankara
- Başvuru tarihi: 28/04/2023
- Şikayet: **Ateş, üşüme-titreme, idrar yaparken yanma, bel ağrısı**
- Ek hastalık: Aterosklerotik kalp hastalığı (stent), hipertansiyon, romatoid artrit, pnömotoraks (2 defa)
- Kullandığı ilaçlar: ramipril, asetil salisilik asit, metoprolol, steroid dışı antiinflamatuvar ilaç, **prednizolon (2.5 mg/gün-5 yıl), metotreksat, adalimumab (3 doz)**
- Sigara: Bırakmış(40 paket/yıl), alkol tüketimi: yok
- Bilinen alerji: yok
- Seyahat öyküsü: yok

Fizik muayene

- Vücut sıcaklığı: **38.3 °C**
- Nabız: 93/dakika
- Kan basıncı: 125/80 mmhg
- Solunum sayısı: 24/dakika, Spo2: %97 (oda havası)
- Genel durum **orta**, bilinç açık, oryante ve koopere
- Orofarenks ve tonsiller doğal
- Solunum sesleri: Doğal
- Kalp sesleri: Ritmik, S1+ S2+, ek ses ve üfürüm yok
- Batın serbest, defans-rebound yok, **suprapubik hassasiyet+**, organomegali yok, bağırsak sesleri normoaktif
- Meningeal irritasyon bulguları yok

Diş ağrısı-1
haftadır

Diş çekimi

-12

Çekim öncesi
ve sonrası 2
gün AMC

-10

-SYVP negatif
-COVID-19 negatif
-Pnömoni?
-Klaritromisin

-8

-Kortikosteroid
-Antihistaminik
-Sefiksim p.o

0

Hastanemize başvuru
-Tam idrar tetkiki
-İdrar kültürü
-3 set kan kültürü

Başlangıç laboratuvar tetkikleri-28/04/2023

Beyaz küre (BK): $15,6 \times 10^9/\text{L}$

Nötrofil: $12,4 \times 10^9/\text{L}$ (%79,5)

Lenfosit: $1,4 \times 10^9/\text{L}$ (%9)

Monosit: $1,32 \times 10^9/\text{L}$ (%8.5)

Eozinofil: $0,32 \times 10^9/\text{L}$ (%2.1)

Bazofil: $0,14 \times 10^9/\text{L}$ (%0,9)

Hemoglobin (Hb): 11,3 g/dl

Hematokrit: %33,4

Trombosit: $269 \times 10^9/\text{L}$

C-reaktif protein: 73 mg/L

Prokalsitonin: 2,35 ng/mL

ESH: 48 mm/saat

Gama glutamil transferaz (GGT): 141 U/L

Alkalen fosfataz (ALP): 107 U/L

Laktat dehidrogenaz (LDH): 293 U/L

Alanin aminotransferaz (ALT): 53 U/L

Aspartat aminotransferaz (AST): 33 U/L

Kreatin kinaz (CK): 123 U/L

Total bilirubin: 0,69 mg/dl

Kreatinin: 0,81 mg/dl/ GFR 91 mL/dk/1,73 m²

Sodyum: 137 mmol/L, Potasyum: 4 mmol/L

Albumin: 33,7 g/L

Total protein: 59,2 g/L

INR: 1,24

65 yaş üstü

İmmünosüpresif kullanımı

Diş çekimi öyküsü

≈ 2 haftadır devam eden ateş, dizüri, sırt-bel ağrısı

Nötrofil hakimiyeti olan lökositoz, anemi ve akut faz reaktanlarında yükseklik



-Üriner sistem infeksiyonu?

- İnfektif endokardit?

- Spondilodiskit

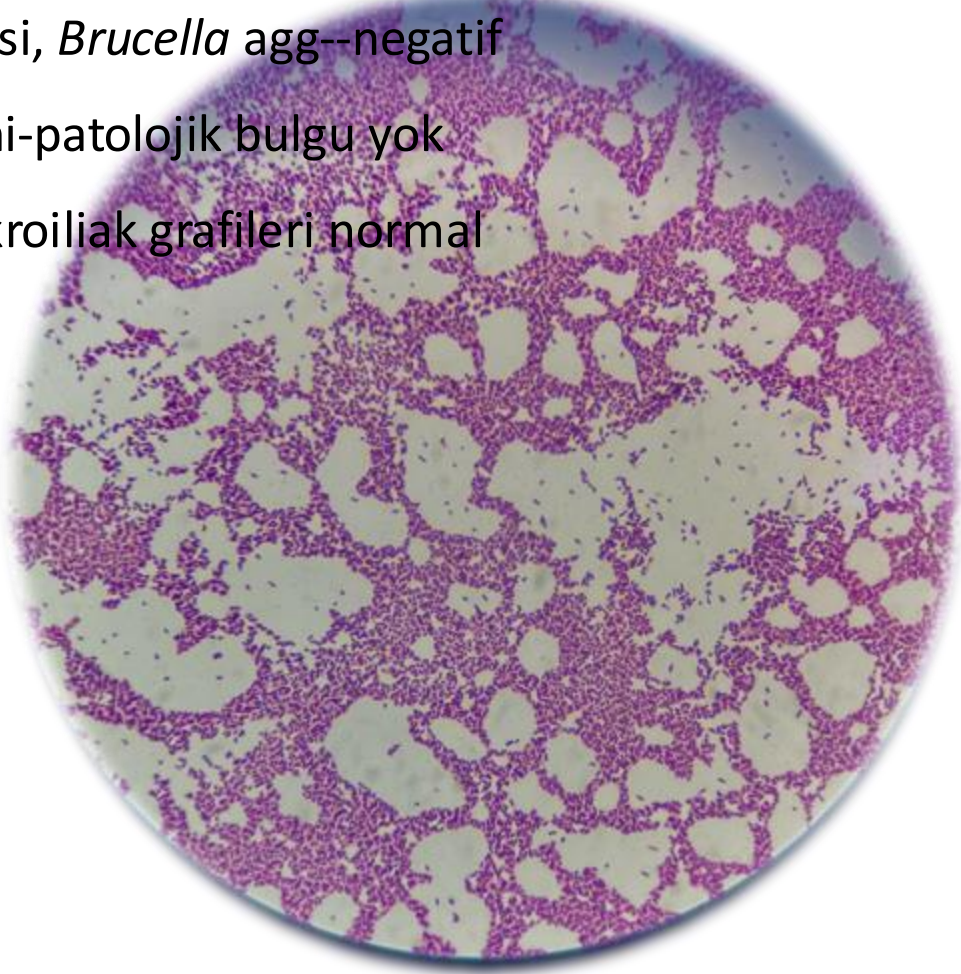


**Piperasilin-tazobaktam
ve
Teikoplanin**

- ❖ Tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisinde özellik yok, idrar kültüründe üreme yok
- ❖ HIV serolojisi, *Brucella* agg--negatif
- ❖ Akciğer filmi-patolojik bulgu yok
- ❖ Lomber-sakroiliak grafileri normal

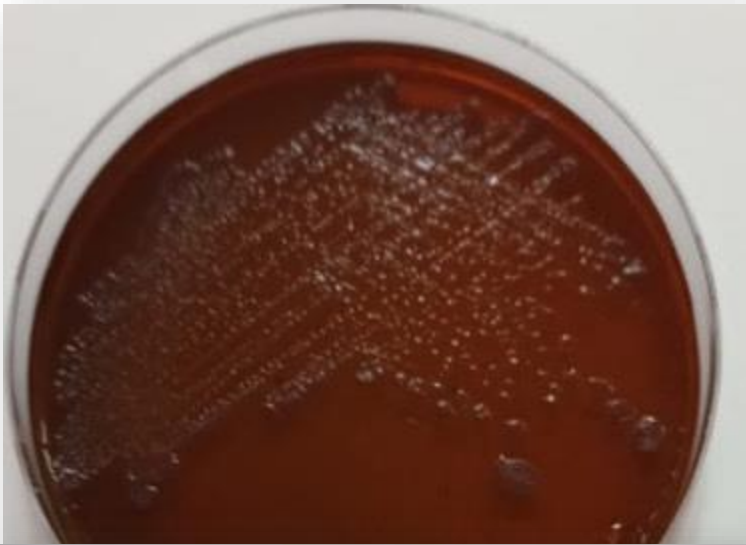
21. saatinde kan
kültüründe

Gram negatif
basil sinyali**

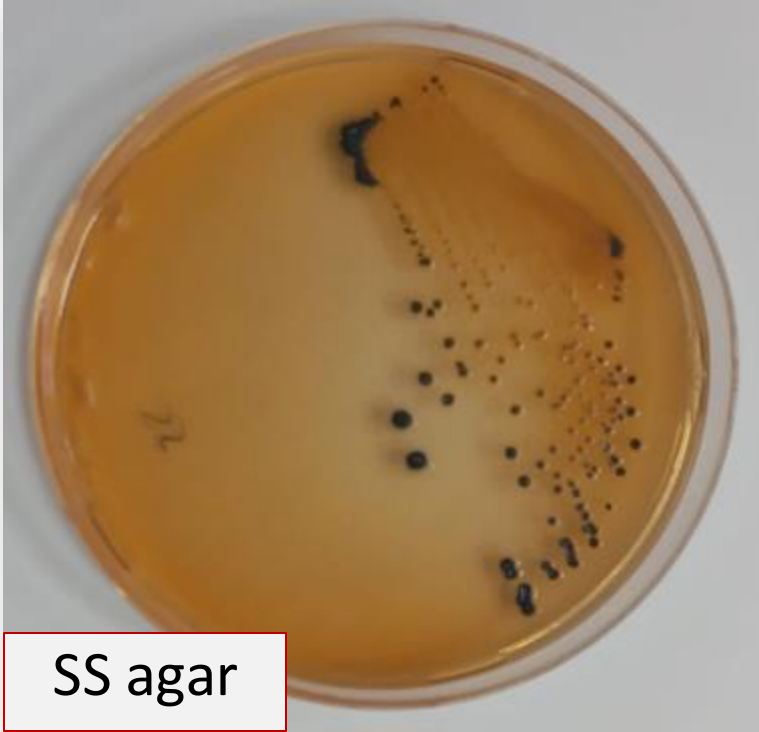


- ❖ Transtorasik EKO---vejetasyon saptanmadı
- ❖ RA nedeniyle kullandığı prednizolon, metotreksat, adalimumab tedavilerinin infektif tablosu gerileyinceye kadar kesilmesi planlandı





SS agar

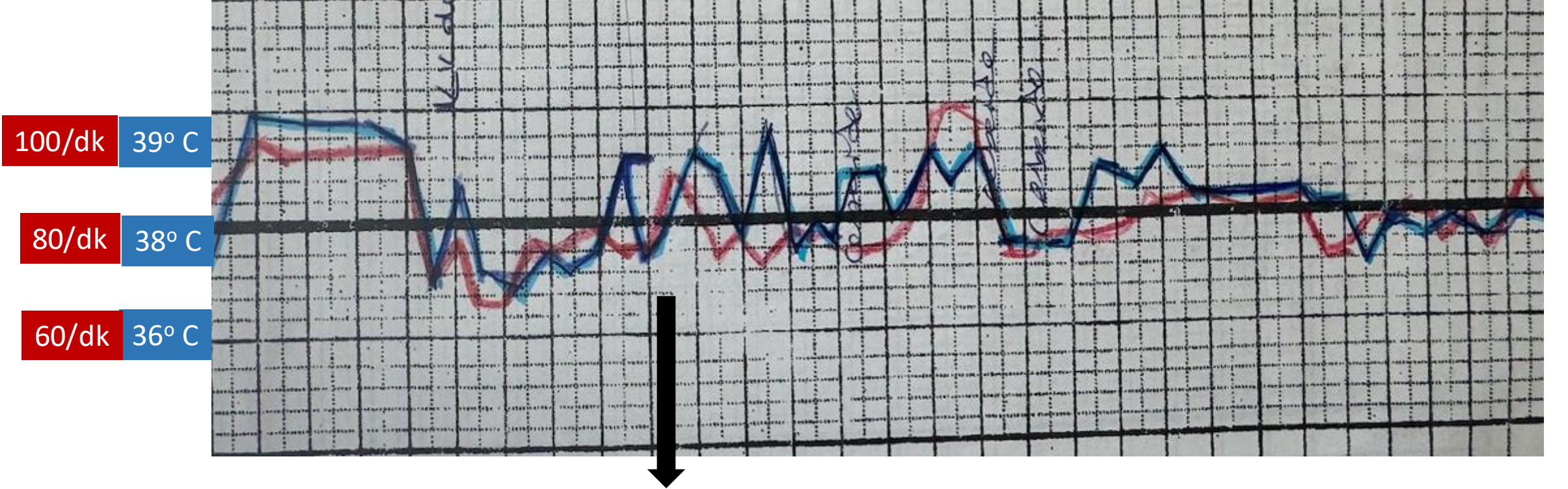


5 µg Pefloksasin duyarlı

Kan kültürü üreme sonucu: Tifo dışı *Salmonella* spp.

- Piperasilin-tazobaktam ve teikoplanin kesilerek, siprofloksasin IV olarak tedavisi düzenlendi
- *Salmonella* spp. üremesi
 - Yakın zamanlı şüpheli besin tüketimi yok
 - Gastrointestinal şikayet (ishal, dışkılama düzeninde değişiklik, kramp tarzında karın ağrısı vb.) yok
 - **Uzun yıllardır tavuk vb. besinleri, buzlu çözünmüş halde, buzdolabında 48 saatten uzun süre marine ederek az pişirerek tükettiği**

Siprofloksasin altında döküntü -----İlaç alerjisi?-----Piperasilin-tazobaktam



Etkili antibiyotik tedavisinin 2. haftasında ateş devam ediyor

Tifo dışı *Salmonella* spp. bakteriyemisi

Etkene yönelik ab tedavisinin 2. haftasında

İmmunosupresif tedavisi düzenlenen

Devam eden ateş, sırt-bel ağrısı, defekasyonla ağrı

Bruselloz tetkikleri negatif, TTE bulgu yok



Tifo dışı *Salmonella* spp. bakteriyemisi
+
Sırt-bel ağrısı, defekasyonla ağrı, devam eden ateş

- ❖ Transözefageal EKO---vejetasyon saptanmadı
- ❖ Adrenal yetmezlik açısından ACTH,kortisol düzeyleri---normal
- ❖ PSA, Üriner USG—normal

Lomber-Sakroiliak MR;

Sol ana iliak veni baskılayan 43x33 mm boyutlarında bir lezyon **(abse? hematom?)**



Tifo dışı *Salmonella* ilişkili mikotik pseudoanevrizma

Abdominopelvik BT anjiografi:

Dalak boyutları normalin üst sınırlarında, parankimi homojen, sigmoid kolonda **divertiküller**. **Sol psoas kası komşuluğunda, ana iliak arterden** kaynaklanan, 3 cm çapında, periferik trombüs materyali de içeren **anevrizma**

Girişimsel Radyoloji----anevrizmaya yönelik sol ana iliak artere ve internal-external iliak arter arasına iki adet balon-expandable stent yerleştirilmesi

İşlem öncesi



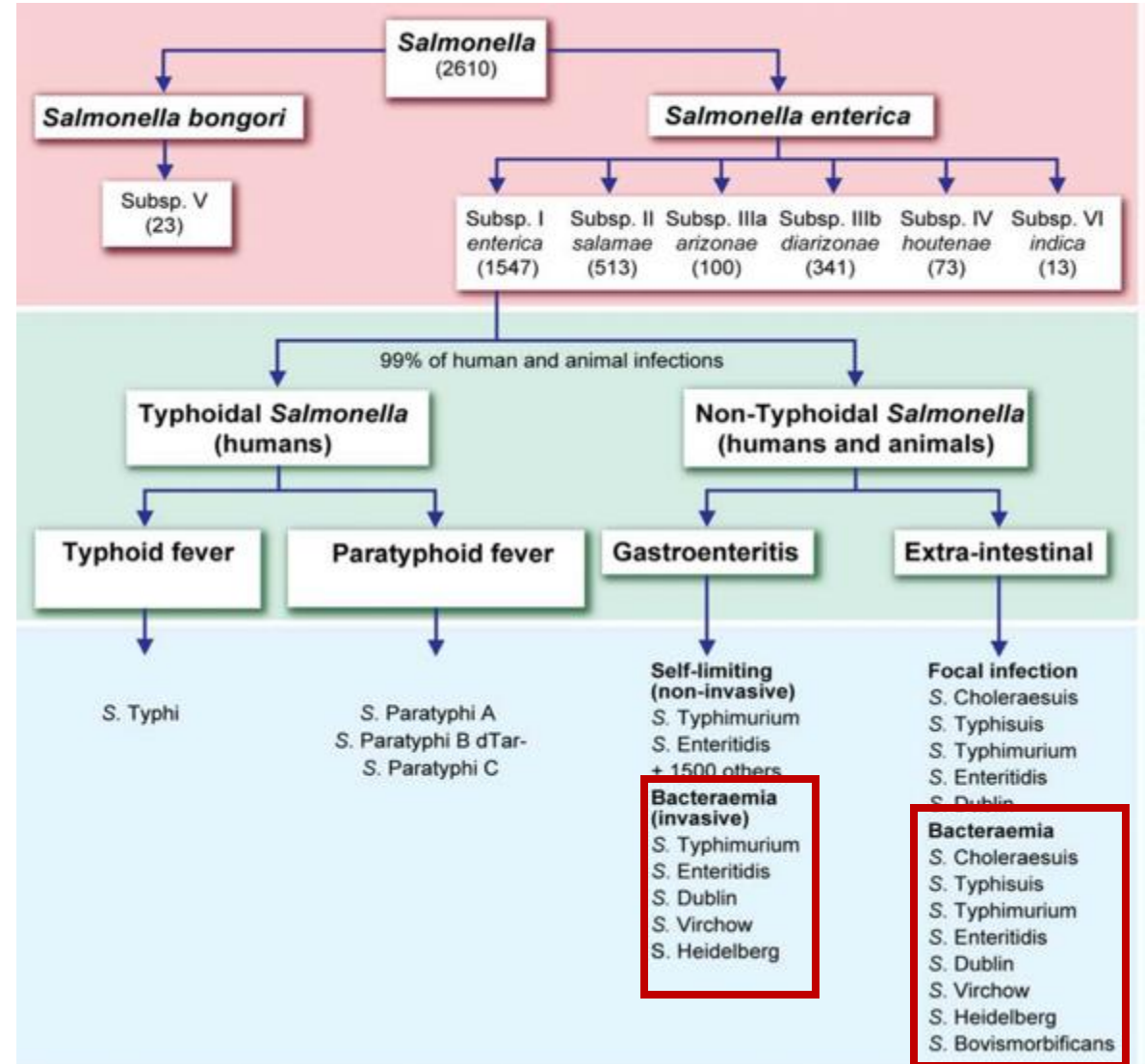
İşlem sonrası



- Postoperatif 5. günde ateş yanıtı alındı
- İntravenöz tedavi toplam 6 haftaya tamamlandı
- Siprofloksasin desensitizasyon yapılarak güvenli kullanımı teyit edilerek oral supresyon tedavisi ile taburcu edildi
- Toplam tedavi süresi 9 aya tamamlandı
- 1 ve 2. yıl takiplerinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir

Mikrobiyoloji

- Fakültatif anaerobik, sporsuz, hareketli gram negatif basil
 - Laktoz negatif; nitrat, H₂S, sitrat ve lizin dekarboksilaz pozitifdir.
- *Salmonella enterica* serovar *Typhi* (*S. Typhi*) ve çeşitli *S. Paratyphi* serovarları--tifoidal *Salmonella*
 - Bu grubun dışında kalan *Salmonella* serovarları **tifo dışı *Salmonella* (NTS) serovarları**

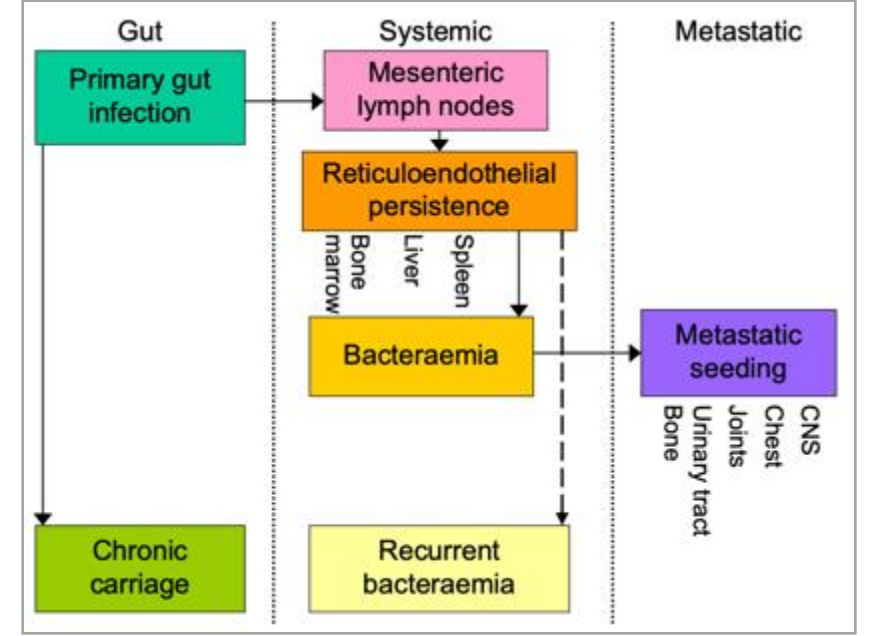


Özellik	NTS Serovarları	Tifo Serovarları
Serovarlar	Yaygın olarak görülen <i>Typhimurium</i> ve <i>Enteritidis</i> serovarlarıyla temsil edilir, ancak <i>S. enterica</i> ssp. I'e ait yaklaşık 1500 diğer serovar da bilinmektedir.	<i>Typhi</i> , <i>Paratyphi</i> ve <i>Sendai</i>
Epidemiyoloji	Dünya genelinde	Gelişmekte olan ülkelerde endemik (özellikle Güneydoğu Asya, Afrika ve Güney Amerika)
Rezervuarlar	Çiftlik hayvanları, ürünler, evcil hayvanlar	Yok; sadece insandan insana bulaş
Klinik Bulgular	Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde kendi kendini sınırlayan gastroenterit (ishal, kusma, kramp) Bağışıklığı baskılanmış hastalarda (IL-12/IL-23 sisteminde kalıtsal eksiklik ve HIV dahil) invazif ekstraintestinal enfeksiyonlarla ilişkili hastalık	Sağlıklı bireylerde invazif, sistemik hastalık (ateş, titreme, karın ağrısı, döküntü, bulantı, iştahsızlık, HSM, ishal veya kabızlık, baş ağrısı, kuru öksürük)

Front Microbiol. 2014;5:391.

Epidemiyoloji

- NTS insanlarda dört klinik sendroma neden olabilir:
 1. İshal ile seyreden gastrointestinal hastalık,
 - 2. Bakteriyemi ile seyreden invazif sistemik infeksiyon,**
 3. Fokal süpüratif infeksiyon,
 4. Dışkıda asemptomatik taşıyıcılık.



- Dünyada her yıl yaklaşık 3,4 milyon iNTS vakası ve 600 bin iNTS ilişkili ölüm
- En yaygın iNTS serotipleri arasında *S. enteritidis*, *S. dublin* ve *S. typhimurium* yer almaktadır.
 - Bu serotipler içinde özellikle endişe yaratan suş, *S. typhimurium* ST313 varyantıdır.

İnvazif (bakteriyemi ve fokal ekstraintestinal infeksiyonlar) gelişimini kolaylaştıran konak faktörleri

- 3 aylıktan küçük yenidoğanlar
- **50 yaş üzeri bireyler (ateroskleroz şüphesi olanlar)**
- **Kalp hastalığı olanlar (kapak veya endovasküler)**
- Malnütrisyon
- Hemolitik anemiler
- Şistozomiyazis
- **T hücre aracılı immünsüpresyon**
- IL-12/IFN- γ aktivitesini bozan mutasyonlar veya edinsel otoimmün durumlar
- Kronik granülomatöz hastalık

Table 2. Risk Factors for Invasive NTS Infections

Host Factor	Diseases
Type 2 interferon	Rare autosomal recessive mutations in IL-12/IFN γ axis Acquired neutralizing autoantibodies that neutralize IFN γ Stat4 polymorphism associated with decreased NK cell IFN γ production
CD4 T cells	AIDS Hodgkin's lymphoma Transplantation Cancer chemotherapy Corticosteroid use
Hemolytic anemias	Sickle cell Thalassemia major

Clin Infect Dis. 2017;65(12):1963-1973.

Clin Infect Dis. 2022;75(4):732-738

Klinik

İnvazif Tifo Dışı Salmonella İnfeksiyonların Klinik Tutulumları

1. Bakteriyemi

2. Endovasküler İnfeksiyon Odakları

- İnfektif endokardit,
- Mikotik anevrizma
- Endarterit / infekte vasküler greft

3. Osteoartiküler İnfeksiyonlar

- Osteomyelit
- Protez eklem infeksiyonu

4. Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

- Menenjit
- Spinal epidural apseler



Complications and mortality of non-typhoidal salmonella invasive disease: a global systematic review and meta-analysis



Christian S Marchello, Megan Birkhold, John A Crump, on behalf of the Vacc-iNTS consortium collaborators*

Findings The systematic review returned a total of 8770 records. After duplicates were removed, 5837 titles and abstracts were screened, yielding 84 studies from 35 countries after exclusions. Of these included studies, 77 (91.7%) were hospital-based and 66 (78.6%) were located in Africa or Asia. Among 55 studies reporting non-typhoidal salmonella disease-associated complications, a total of 45 different complications were reported and 1824 complication events were identified among 6974 study participants. The most prevalent complication was septicemia, occurring in 171 (57.2%) of 299 participants, followed by anaemia in 580 (47.3%) of 1225 participants. From 81 studies reporting the CFR of non-typhoidal salmonella invasive disease, the overall pooled CFR estimate was 14.7% (95% CI 12.2–17.3). When stratified by UN region, the pooled CFR was 17.1% (13.6–21.0) in Africa, 14.0% (9.4–19.4) in Asia, 9.9% (6.4–14.0) in Europe, and 9.6% (0.0–25.1) in the Americas. Of all 84 studies, 66 (78.6%) had an overall high risk of bias, 18 (21.4%) had a moderate risk, and none had a low risk. Substantial heterogeneity ($I^2 > 80\%$) was observed in most (15 [65.2%] of 23) CFR estimates.

Interpretation Complications were frequent among individuals with non-typhoidal salmonella invasive disease and approximately 15% of patients died. Clinicians, especially in African countries, should be aware of non-typhoidal salmonella invasive disease as a cause of severe febrile illness. Prompt diagnoses and management decisions, including empiric antimicrobial therapy, would improve patient outcomes. Additionally, investments in improving clinical microbiology facilities to identify non-typhoidal salmonella and research efforts towards vaccine development and non-vaccine prevention measures would prevent non-typhoidal salmonella invasive disease-associated illness and death.

- 55 çalışma, 6974 hasta, 1824 komplikasyon
- Genel vaka fatalite oranı; %14,7
- En sık görülen komplikasyonlar;
 - Sepsis (%57,2)
 - Anemi (%47.3)
 - Akut böbrek hasarı (%25)
 - Ensefalopati (%20)
 - Şok (%19.1)
 -
 - Mikotik anevrizma %6.2

Mikotik (infektif) psödoanevrizmalar

İnvazif bir organizmanın damar duvarı destrüksiyonu ile gelişen vasküler dilatasyonlardır (Mantar benzeri görünüm)

Nadir, hızlı ilerleyen ve yüksek mortalite

Aterosklerotik anevrizmaya göre daha yüksek rüptür risk

Risk faktörleri ; Ateroskleroz, ileri yaş, vasküler anomaliler (mevcut anevrizma, PDA, aort koarktasyonu, BBH (HIV, malignite, DM, IS ilaç kullanımı vb)

İnvazif NTS Endovasküler infeksiyonların Klinik Özellikleri

- Belirgin bir infeksiyon odağı olmaksızın NTS bakteriyemisi
- Erişkin hastada, ishal öyküsü+/-, NTS bakteriyemisi saptandığında, immün yetmezlik ya da endovasküler odağın araştırılması gerekir
- İmmünokompetan bir kişide NTS bakteriyemisi saptandığında özellikle 65 yaş üzeri veya ateroskleroz öyküsü varsa, infekte aort anevrizması açısından araştırılmalıdır.
- Asendan aort- iliak arter (sıklıkla infradiyafragmatik)
- Aort genellikle hematolojik yolla infekte olur; ancak yakın komşuluk yoluyla vertebral osteomyelit odağından da yayılım gösterebilir

Erken klinik bulgular

- Ani başlangıçlı ateş
- Halsizlik
- Kilo kaybı
- Karın ağrısı
- Pulsatil abdominal kitle

Geç klinik bulgular

- Sepsis
- Rüptür
- Kanama

Tanı

- Kan kültürü
- İntraoperatif kültür
- MR
- **BT(A)**
- PET-BT

Tedavi

Cerrahi

- Açık cerrahi müdahale,
- Endovasküler stent yerleştirilmesi
- Endovasküler embolizasyon

+ Antibiyotik

- Seftriakson
- Siprofloksasin
- TMP-SMX
- Azitromisin

Preoperatif IV antibiyotik
+
Uzun dönem oral supresyon
tedavisi

- Birçok serovarda giderek artan antimikrobiyal direnç !!
- Kinolon direncinin yüksek olduğu bölgelerde ampirik tedavide kaçınılmalı

Alarming increase in fluoroquinolone resistance among non-typhoidal salmonella isolates

Yeşim Beşli ¹⁾ · Şiran Keske ^{2),3)} · Bilge E. Dikenelli ⁴⁾ · K. Erhan Palaoğlu ¹⁾ · Önder Ergönül ^{2),3)} ✉

- FQ direnci %67,2
- Ampisilin direnci %3,9
- TMP-SMX direnci %1,0
- 3. kuşak sefalosporin -karbapenem direnci yok
- FQ direnç oranı %47,1'den %69,7–76,1'e yükselmiş

Clin Infect Dis. 2022;75(4):732-738

J Clin Microbiol. 2019;57(1):e01189-18.

Lancet. 2004;843–8. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16979-1.

N Engl J Med. 2004;351:1607–18. doi: 10.1056/NEJMoa042002.

- TEŞEKKÜRLER....