

# HEMODİYALİZ HASTALARINDA BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARA GENEL YAKLAŞIM

Dr. Özlem Azap



# Neden önemli?

- Mortalite ↗
- Maliyet ↗
- Yaşam kalitesi ↘

# Mortalite-I

- KBY hastalarında total mortalite hızı:  
176/1000 hasta yılı

Septisemi ve pulmoner infeksiyona bağlı mortalite hızı: 26/1000 hasta yılı

- 65-74 yaş grubunda mortalite oranları:
  - pnömonide 10 kat ↗
  - sepsiste 100 kat ↗

# Mortalite-II

- 532 diyaliz hastası (425 HD)
- 16 yıl boyunca izlenmiş → 222 ex
  - %36'sında neden: enfeksiyon

*Mailloux LU, Am J Kid Dis 1991; 18: 326-35.*

- ABD ulusal verileri;  
enfeksiyon en sık ikinci (%12-22) ölüm nedeni

*Powe NR, Kidney Int 1999; 55: 1081-90.*

# Maliyet-I

- “Fistula First” :  
Yeni başlayanların %50'sinde;  
HD %40' ında AVF kullanılması
- ABD'de hemodiyalize girenlerin 1/3' ünde AVF kullanılmakta
- ABD'de kateter ilişkili bakteriyeminin yıllık maliyeti: 1 milyon dolar

# Maliyet-II

- Ocak-Aralık 2005  
Hemodiyalize giren 258 hasta  
33 hastada 40 kateter ilişkili bakteriyemi epizodu
- 23,451 \$/hospitalizasyon
  - %66'sı "yatak"
  - %21'i prosedürler
  - %9'u radyolojik işlemler
  - %4'ü laboratuvar işlemleri ilişkili

Yüksek maliyete neden olan risk faktörleri:

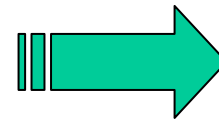
- Hipoalbüminemi
- MRSA bakteriyemisi

# Enfeksiyonlar neden daha sık?

Konağın immün sistemi

Bakteriyel virulans

Diyaliz prosedürü



**Enfeksiyon**

*Jaber BL, Kidney Int 2005; 67: 2508-19.*

# İmmün Sistem

- Üremi nedeniyle;  
nötrofil fonksiyonları bozulur
- Aşırı demir birikimi nedeniyle;  
nötrofil fonksiyonları bozulur  
bakteriyel üreme ve virülans faktörleri artar

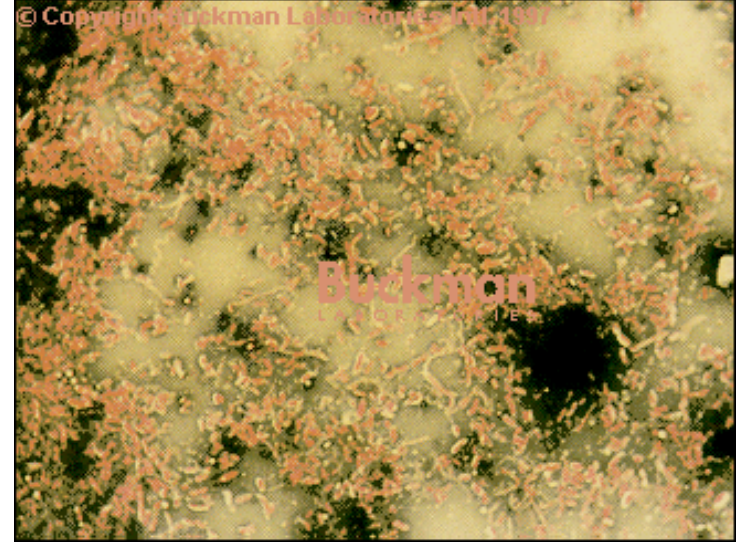
Demir metabolizması sıkı bir şekilde kontrol edilir:  
Normalde barsaktan günlük demir emilimi **1mg**  
Hemodiyaliz hastaları **25-100mg** iv demir alıyor

# Bakteriyel Virülans Faktörleri

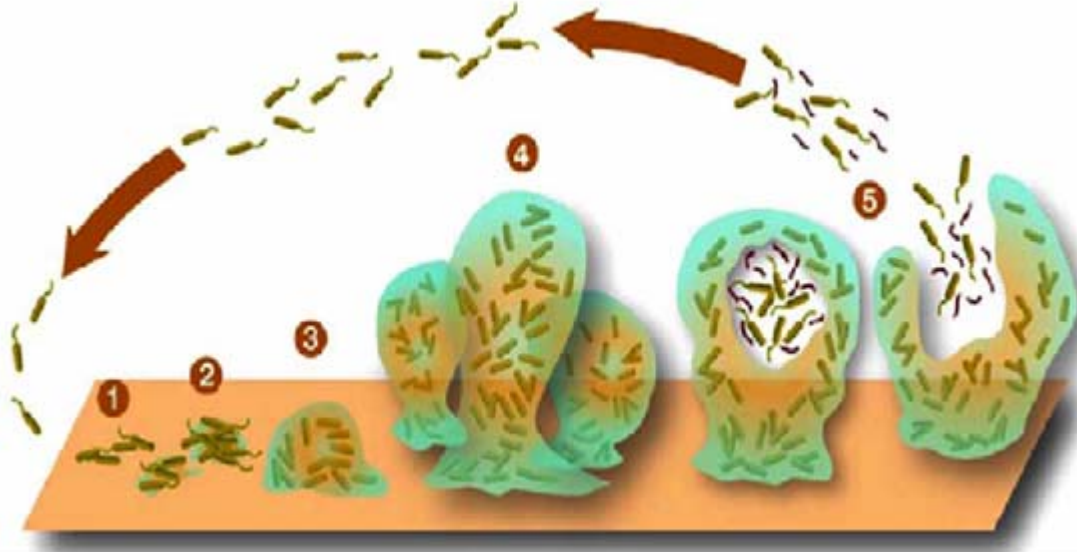
- "Slime" üretimi
- Biyofilm tabaka
- "Quorum sensing"

# SLIME

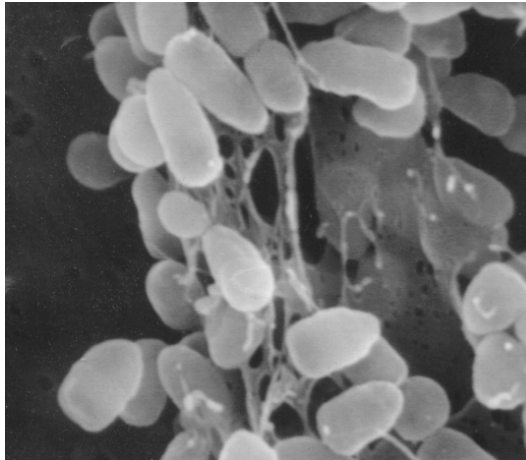
- Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) tarafından üretilen bir polisakkarit
- Kateterlerin ve diğer yabancı cisimlerin kolonize olmasını kolaylaştırır



# Biyofilm tabaka- I



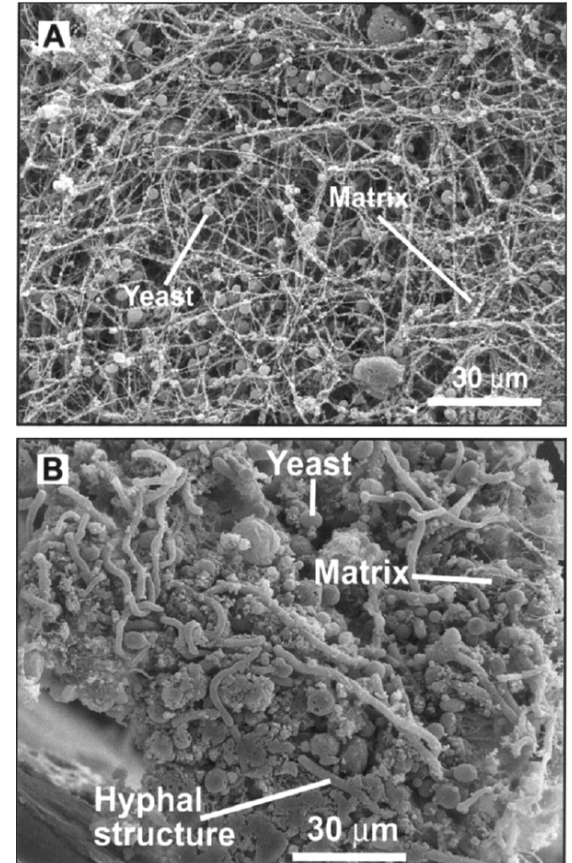
1. Yüzeyde serbest bakteriler
2. EPS yapımı
3. ve 4. Biyofilm tabaka oluşumu ve olgunlaşması
5. Bakteri serbestleşmesi



Pseudomonas- biyofilm tabaka

# Biyofilm tabaka- II

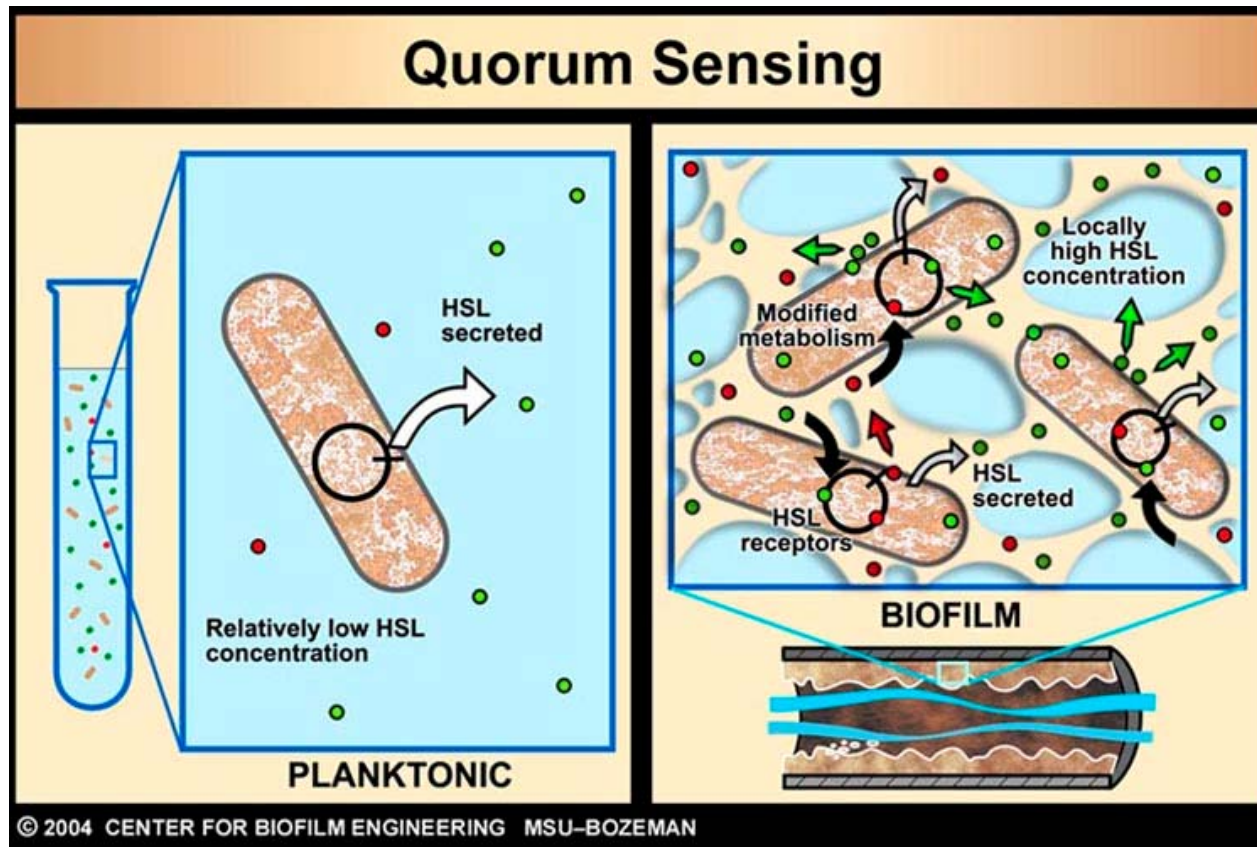
- Mantarlar,  
Protozoalar,  
Virüsler  
biyofilm tabaka yapabilir



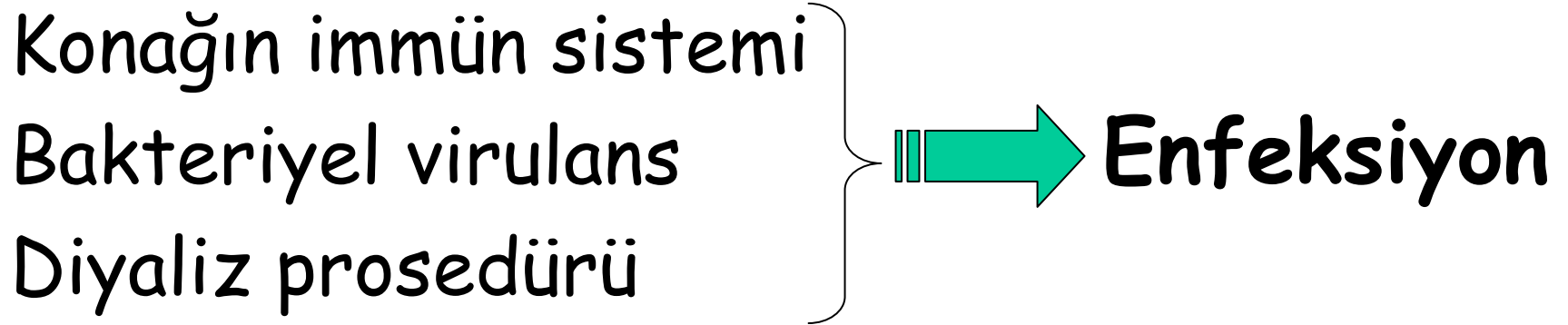
Candida- biyofilm tabaka

# "Quorum Sensing"

Quorum sensing, hücrelerarası bir haberleşme sistemidir



# Enfeksiyonlar neden daha sık görülüyor?



*Jaber BL, Kidney Int 2005; 67: 2508-19.*

# Hemodiyaliz prosedürü

## Olası enfeksiyon kaynakları

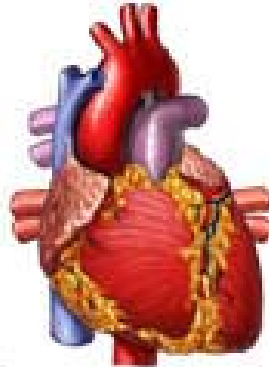
- Kateterler nedeniyle deri bütünlüğünün bozulması
- Diyaliz sıvıları
- Diyaliz gereçlerinin bir kısmının yeniden kullanılması ("reuse")

# Hemodiyaliz hastalarında görülen bakteriyel enfeksiyonlar

- Kateter ilişkili bakteriyemi/septisemi



- Endokardit



© www.nucleusinc.com

# Bakteriyel enfeksiyonlar için risk faktörleri

- 607 HD hastası 6 ay boyunca takip edilmiş  
118'inde en az bir enfeksiyon atağı  
88'i bakteriyemik değil; 40'ında pnömoni  
30'u bakteriyemik; 22'si damar yolu kaynaklı

## Bağımsız risk faktörleri;

- Daha önce geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon
- HD giriş yeri (kateter vs fistül)
- Yüksek serum ferritin düzeyi ( $> 500\mu\text{g/L}$ )

# Kateter ilişkili bakteriyemi-I

## Dört mekanizma:

1. Kateter giriş yerinin kolonizasyonu
2. Kateter birleşim yerinin "hub" kontaminasyonu
3. Başka bir odaktaki enfeksiyonun yol açtığı bakteriyemi
4. Kontamine sıvılar

# Kateter ilişkili bakteriyemi-II

- HD hastalarında insidans:  
2.5-5 olgu / 1000 kateter günü  
0.9-2.0 atak / hasta yılı
- Bakteriyemilerin  
% 15.2'sinde AV fistül  
% 84.8'inde Santral Venöz Kateter (SVK)  
Katneni R. Nature Clinical Proctice Nephrology 2007; 3: 256-66.
- Bakteriyemiler, HD hastalarında  
tüm ölümlerin %10'undan,  
enfeksiyona bağlı ölümlerin %75'inden sorumlu

*Manian FA. Am J Med Sci 2003; 325: 243-50.*

# Kateter ilişkili bakteriyemi-III

- 4005 HD hastası, 7 yıllık takip  
% 11.7'sinde en az bir bakteriyemi epizodu
- Bağımsız risk faktörleri:
  - Yaş > 65
  - DM

# Kateter ilişkili bakteriyemi- PATOGENEZ



# Bakteriyemi etkenleri

- Olguların 2/3'ünde etken gram-pozitif bakteriler (*S.epidermidis*, *S.aureus*)

Katneni R. Nature Clinical Practice Nephrology 2007; 3: 256-66.

- 140 HD hastası  
26'sinin kanında *Mycobacterium chelonae*  
Kaynak: Su sistemi

*Bolan G. J Infect Dis 1985;152: 1013-9.*

# Kateter ilişkili enfeksiyonlar

## TANIMLAR- I

CDC tanımları;

**Kateter kolonizasyonu:** Herhangi bir klinik bulgu olmaksızın kateter segmentinde anlamlı üreme olması

**Kateter çıkış yeri enfeksiyonu:** Kateter çıkış yerinin <2 cm çevresindeki ciltte eritem veya endürasyon (eşlik eden bakteriyemi olmaksızın) olması

*O'Grady NP. MMWR 2002; 51/RR-10:1-29.*

# Kateter ilişkili enfeksiyonlar

## TANIMLAR- II

### Katetere bağlı kan dolaşım yolu enfeksiyonu:

Damar içi kateteri olan bir hastada

- kan kültürü pozitifliđi
- ateş, titreme gibi sistemik enfeksiyon bulgularının olması
- kateter dışında başka bir enfeksiyon kaynağının bulunmaması

*O'Grady NP. MMWR 2002; 51/RR-10:1-29.*

# Kateter ilişkili enfeksiyonlar

## TANIMLAR- III

Katetere bağlı kan dolaşım yolu enfeksiyonu tanısı için aşağıdakilerden **en az birinin** bulunması gereklidir:

- Periferik kan kütürü ve kateterden alınan **aynı** mikroroganizmanın üretilmesi
- Eř zamanlı alınan kantitatif kan-kültürlerinde SVK'deki üremenin periferden alınana göre **5 kat** veya daha fazla olması
- SVK'dan alınan kan kültürlerinde, eř zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla **>2saat** erken üreme saptanması

# *S. aureus* bakteriyemisi

*S. aureus* bakteriyemisi gelişen 109 HD hastası

- %45'i nozokomiyal
- Nozokomiyal bakteriyemilerin %40.8'inde  
Toplum kökenli olanların %13.3'ünde  
etken metisiline dirençli *S.aureus* (**MRSA**)
- **Hastanede ortalama kalış süresi ;**  
Nozokomiyal olgularda **51** gün  
Toplum kökenli olgularda **24** gün
- **Maliyet;**  
Nozokomiyal olgularda **20024** Euro  
Toplum kökenli olgularda **9554** Euro

# *S. aureus* bakteriyemisi- Komplikasyonlar

Damaryolu kaynaklı, *S.aureus*'a bağlı 72 bakteriyemi olgusu

- 54'ünde kateter, 18'inde fistül mevcut
- 15'inde (%23.6) infeksiyöz komplikasyon gelişmiş;
  - 4'ünde endokardit
  - 7'sinde metastatik enfeksiyon
  - 3'ünde diskrit, 1'inde miyokardiyal abse

# ENDOKARDİT- I

- HD hastalarında görülen endokarditlerin  
%40-80'inde etken *S.aureus*

*Kuo CB. J Microbiol Immunol Infect 2007; 40: 317-24.*

- 20 endokardit olgusunun  
12'sinde (%60) etken *S.aureus*  
8'i (%40) MRSA  
4'ü (%20) MSSA

*Sexton DJ. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 731-42.*

# ENDOKARDİT- II

- *S.aureus* bakteriyemisi olan HD hastalarının %14'ünde endokardit saptanmıştır

*Marr K. Kidney Int 1998; 54: 1684-9.*

- **Mortalite;**

hastanedeki izlem döneminde %25-45

taburcu olduktan sonraki 1 yıl içinde %46-75

*Doulton T. Kidney Int 2003; 64: 720-7.*

*Maraj S. Am J Med Sci 2002; 324: 254-60.*

- 30 günlük sağkalım %71  
1 yıllık sağkalım %35

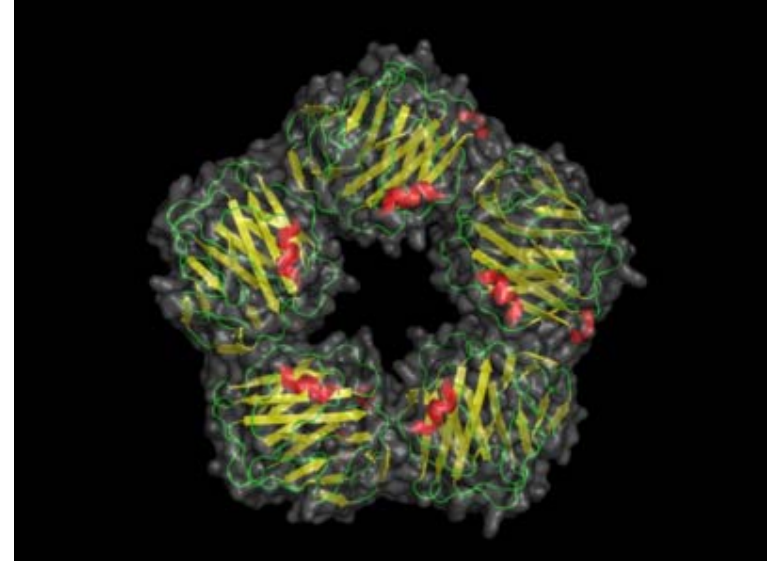
*McCarthy JT. Mayo Clin Proc 2000; 75: 1008-14.*

# TANI

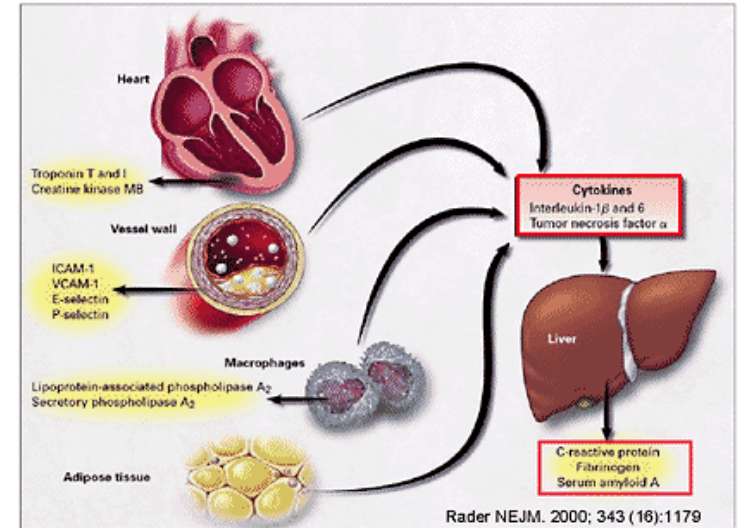
- Bakteriyolojik tetkikler:  
Boyama ve kültür
- CRP
- Prokalsitonin

# CRP- I

- Pentraksin ailesinden (Pentamerik yapı)
- 1930 yılı- "C-reaktif protein"  
Pnömonokların hücre duvarında bulunan C polisakkariti ile presipitasyon reaksiyonu



- Karaciğerde yapılır  
IL-6  
IL-1 $\beta$



# CRP- II

- Sağlıklı popülasyonda **1-5 mg/L**
- ABD popülasyonunun 2/3'ünde 3 mg/L'nin altında
- **10 mg/L**'ye kadar normal kabul ediliyor
- Sistemik inflamasyonda 1000-2000 kat artabilir

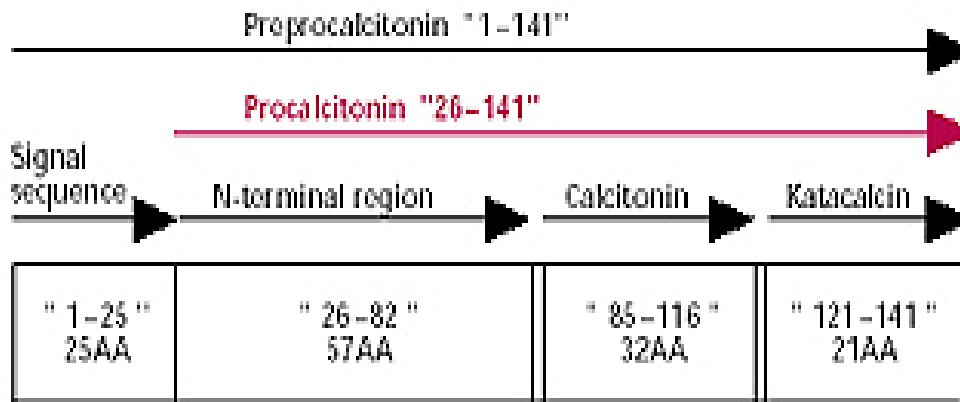
*Lacson E. Seminars in dialysis 2004; 17: 438-48.  
Black S. J Biol Chemistry 2004; 47: 48487-90.*

- Yarılanma ömrü 19 saat

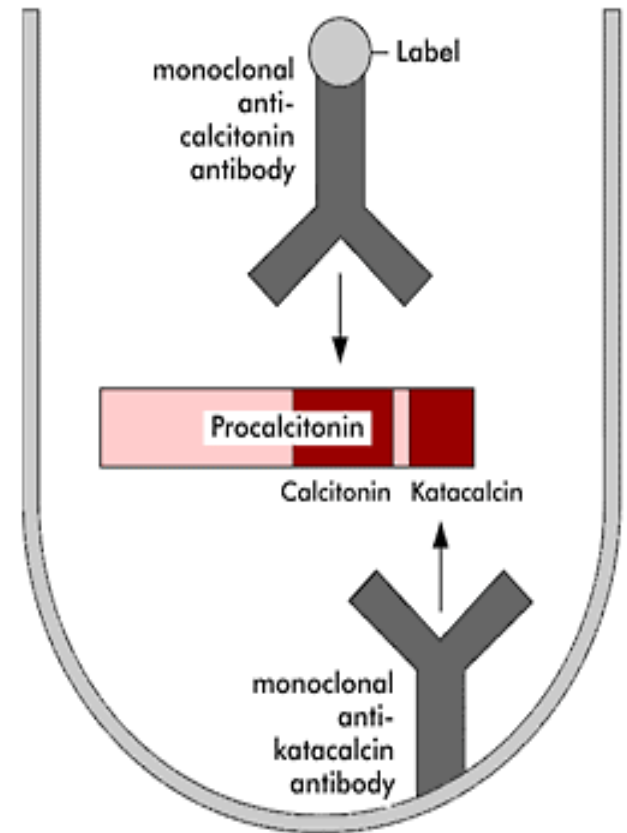
# PROKALSİTONİN (PCT)

- Kalsitoninin öncül molekülüdür
- 116 aminoasit içerir

Fig. 2



## BRAHMS LUMItest® PCT TEST PRENSİBİ



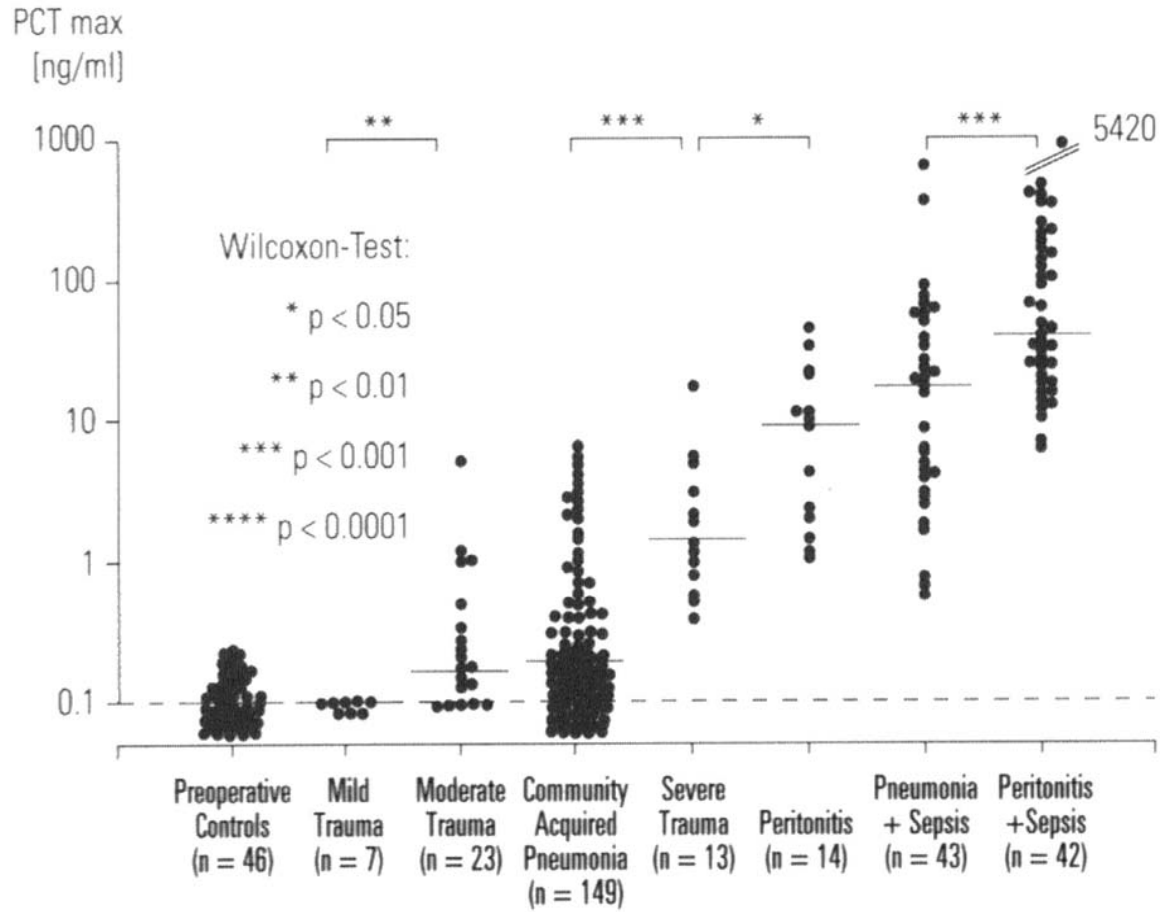
# PROKALSİTONİN (PCT)

- Normalde tiroid bezindeki C hücrelerinde sentezlenen PCT'nin tamamı kalsitonine dönüşür ve dolaşıma hiç çıkmaz

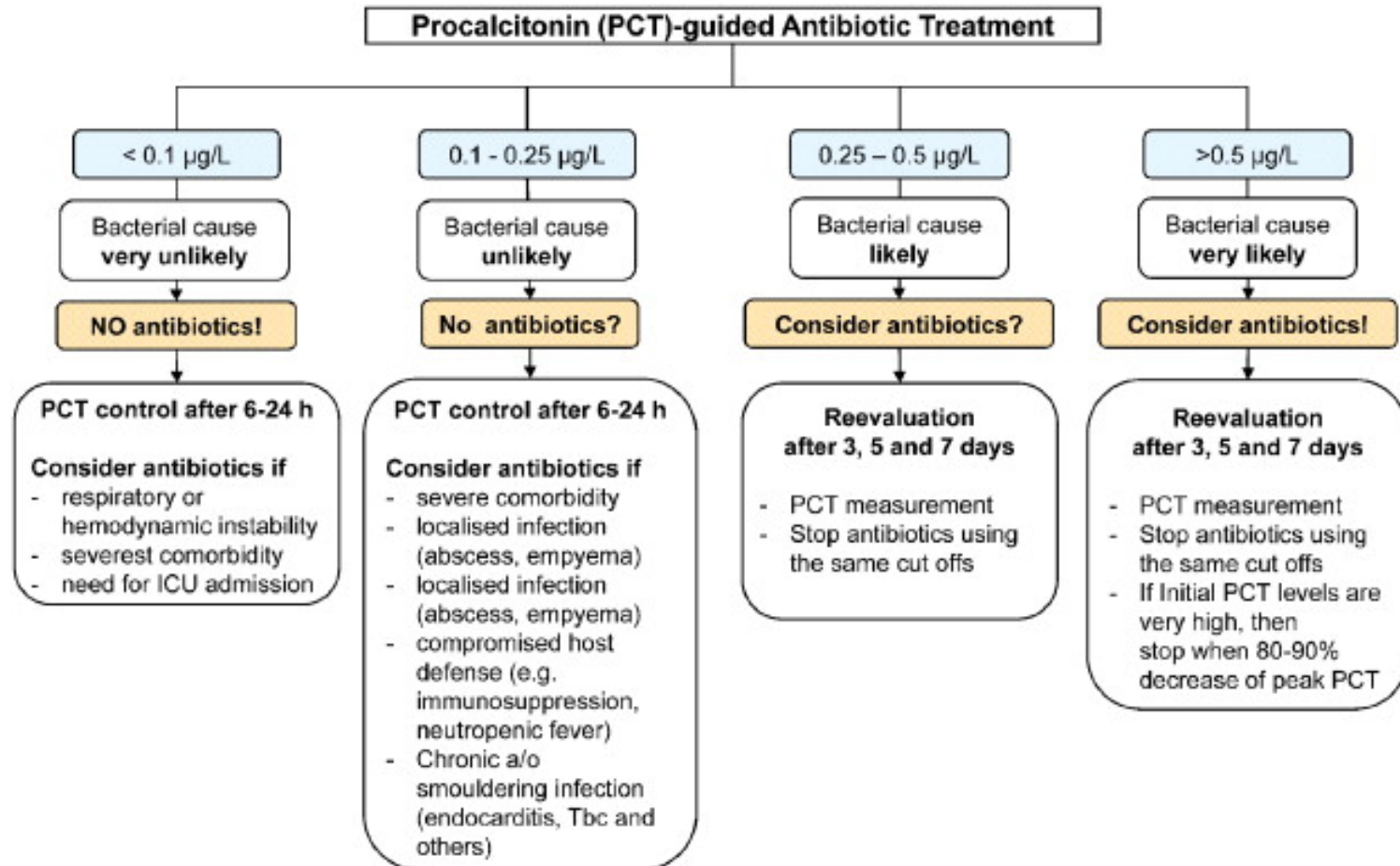
## İnflamasyonda KAYNAK:

- Monositler?
- Karaciğer, akciğer ve barsaklarda bulunan nöroendokrin hücreler?

# PCT



# PCT



# PCT vs CRP

Hemodiyaliz hastalarında 2 yıl süreli prospektif olarak yapılan çalışmada;

- CRP yüksekliğinin (>9.9mg/L) mortalite belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiştir
- PCT yüksekliğinin tek başına mortalite belirleyicilerinden biri olmadığı; ancak CRP yüksekliği ile birlikte belirleyici olduğu gösterilmiştir.

*Chavuveau P. J Ren Nutr 2003;13:137-43.*

# PCT vs CRP

## Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis

Liliana Simon,<sup>1</sup> France Gauvin,<sup>2</sup> Devendra K. Amre,<sup>2</sup> Patrick Saint-Louis,<sup>3</sup> and Jacques Lacroix<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and Departments of <sup>2</sup>Pediatrics and <sup>3</sup>Clinical Biochemistry, University of Montreal, Quebec

---

A meta-analysis was performed to evaluate the accuracy of determination of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels for the diagnosis of bacterial infection. The analysis included published studies that evaluated these markers for the diagnosis of bacterial infections in hospitalized patients. PCT level was more sensitive (88% [95% confidence interval {CI}, 80%–93%] vs. 75% [95% CI, 62%–84%]) and more specific (81% [95% CI, 67%–90%] vs. 67% [95% CI, 56%–77%]) than CRP level for differentiating bacterial from noninfective causes of inflammation. The Q value for PCT markers was higher (0.82 vs. 0.73). The sensitivity for differentiating bacterial from viral infections was also higher for PCT markers (92% [95% CI, 86%–95%] vs. 86% [95% CI, 65%–95%]); the specificities were comparable (73% [95% CI, 42%–91%] vs. 70% [95% CI, 19%–96%]). The Q value was higher for PCT markers (0.89 vs. 0.83). PCT markers also had a higher positive likelihood ratio and lower negative likelihood ratio than did CRP markers in both groups. On the basis of this analysis, the diagnostic accuracy of PCT markers was higher than that of CRP markers among patients hospitalized for suspected bacterial infections.

---

*Simon L. Clin Infect Dis 2004; 39: 206-17.*

# TEDAVİ

- Kateterlerin ne zaman çekilmesi gerekir?
- Tedavi süresi?
- Hangi antibiyotik? (vankomisin vs sefazolin)
- Antibiyotik kilit tedavisi

# Kateteri ne zaman çekelim?

- Kateter ilişkili bakteriyemi tanısı varlığında koagülaz negatif stafilokoklar hariç diğer tüm etkenler için **mümkünse kateter çekilmelidir**

## Tedavi süresi?

- Kompliklasyon (endokardit, septik trombus..vb) olmadığı ve tedaviye yanıt alındığı durumda **10-14 günlük** tedavi yeterlidir

Mermel LA. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-72.

# Hangi antibiyotik?

- Etkenlerinin 2/3'ü gram pozitif bakteriler olduğundan kateter ilişkili bakteriyemi durumunda **empirik tedavide glikopeptit**  
(vankomisin veya taykoplanin)
- Etken metisiline duyarlı bir stafilokok ise mutlaka beta laktam antibiyotiğe (sefazolin..vb) geçilmelidir **ÇÜNKÜ**  
**beta laktamlar glikopeptitlerden daha iyi antistafilokokal ilaçlardır**

# Antibiyotik kilit tedavisi- I

## Gerekçeler;

- Biyofilm tabakada bulunan "sessile" bakterilerin öldürülmesi için gereken antibiyotik konsantrasyonu sebest (planktonik) bakterilerin öldürülmesi için gerekenden **100-1000 kat** daha fazladır
- Tünelli kateterlerde en önemli bakteriyemi nedeni "hub" lardan lümene giren bakterilerdir

# Antibiyotik kilit tedavisi- II

- Antibiyotik (vankomisin, amikasin, gentamisin, siprofloksasin) 1-5mg/mL olacak şekilde hazırlanır
  - Kateter lümenini dolduracak şekilde (2-5mL) serum fizyolojik veya 50-100 U heparin ile karıştırılarak kateter lümenine verilir
- 12 saat boyunca kalması sağlanır  
Tedavi süresi: 14 gün  
Parenteral tedavinin yanısıra verilir



ISSN 1098-2688

Turkish Journal of Hospital Infections

# Hastane İnfeksiyonları Dergisi

Yıl : 2005

Çilt : 9

Ek : 1



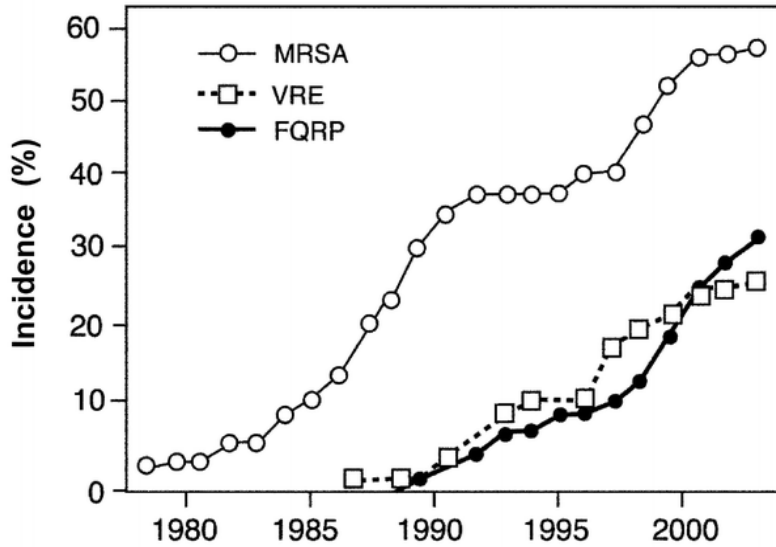
HASTANE İNFEKSİYONLARI VE  
KONTROLÜ DERGİSİ  
2005

**DAMAR İÇİ KATETER  
İNFEKSİYONLARININ  
ÖNLENMESİ KILAVUZU**

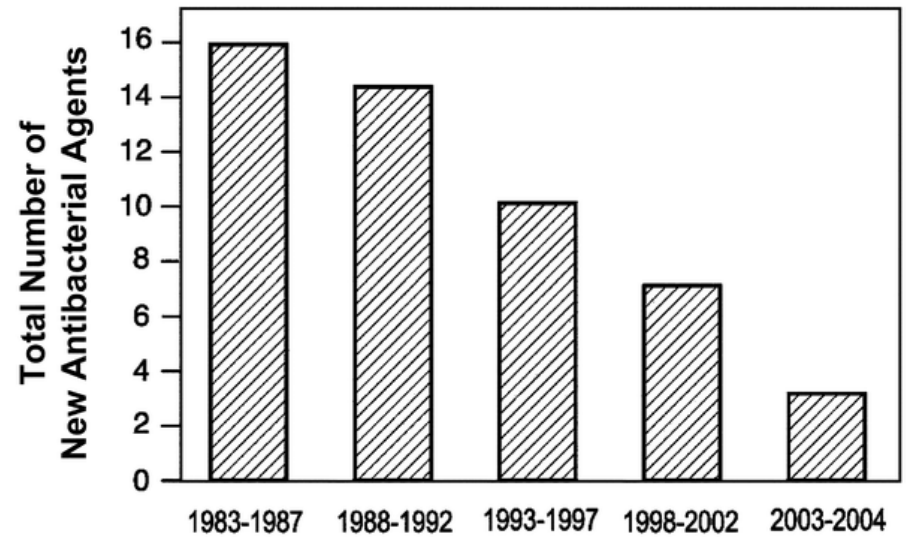
**Wiley**

# DİRENÇ PROBLEMİ

# DİRENÇ PROBLEMİ



# YENİ ANTİBİYOTİKLER



# Stafilokoklarda direnç problemi

- MRSA
- VISA (Vankomisine orta duyarlı *S.aureus*)
- VRSA (Vankomisine dirençli *S.aureus*)

# MRSA

- Yıl 1960 Metisilin kullanıma girdi  
Yıl 1961 MRSA
- 1995- ABD'deki diyaliz merkezlerinin %40'ında en az bir hasta MRSA enfeksiyonu  
2000- oran %71

*Tokars JI. Semin Dial 2002; 15: 162-71.*

# VISA

- İlk kez 1996 yılında Japonya
- ABD'den rapor edilen 8 olgunun 5'i HD veya periton diyalizi hastası
- Hazırlayıcı faktör: Vankomisin kullanımı

*Fridkin SK. Clin Infect Dis 2003; 36: 429-39.*

# VRSA

- İlk kez 2002 yılında ABD, HD hastası  
Diyabetik ayak nedeniyle uzun süre vankomisin  
VRE (vankomisine dirençli enterokok) üremesi  
mevcut (*Van A geni ile gelişen direnç?*)
- Türkiye'de henüz yok

Appelbaum PC. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 398-408.

# Burunda stafilokok taşıyıcılığı

- Yıl 1931 *S.aureus* burun taşıyıcılığı-fronköl ilişkisi
- Normal popülasyonda %30  
HD hastalarında % 30-60

Mermel LA. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-72.

Kluytmans AJW. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 793-7.

# Stafilokok Aşısı

- *S.aureus* tip 5 ve tip 8'in kapsül polisakkaritleri, konjuge aşı
- 1998-1999, ABD
- 73 diyaliz merkezi, 1804 erişkin hasta
- *S.aureus* bakteriyemi atağı yönünden takip
- Aşı; 40 hafta boyunca koruyucu

*Shinefield H. N Engl J Med 2002; 346: 491-6.*

