



Kültür Negatif Sepsisli Olgu Sunumu ve Hızlı Tanı Testleri

Uzm. Dr. İnşa Gül EKİZ İŞCANLI
SBÜ SULTAN ABDÜLHAMİD HAN EAH
Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
Asistan ve Genç Uzman Hekim Komisyonu
Temel Eğitim Programı
30 Haziran 2018, İstanbul

Olgu

✓ 62 y/ E

Şikayet: ateş, şuur bulanıklığı, solunum sıkıntısı

Öykü: 7 gündür boğaz ağrısı olan hasta 4 doz amoksisilin-klavunat kullanmış

✓ Ses kısıklığının artması, boğaz ağrısının geçmemesi öksürük ateş ve vücutta döküntü nedeniyle acil servise başvuruyor.

✓ Hastanın nötropenisi tespit edilince hematoloji servisine yatırılıyor.

Meropenem başlanan hastanın 1 gün sonra solunum sıkıntısı olması ve şuur durumunun bozulması üzerine hasta yoğun bakım ünitesine alınıyor.

✓ **Özgeçmiş:** Sol ayaktan opere (düşük ayak), herhangi bir seyahat öyküsü yok

Olgu

Fizik Muayene:

- ✓ Ateş 38.7
- ✓ BB: Orofarenks hafif hiperemik, yer yer nekroz alanları mevcut
- ✓ SS: Solunum sayısı 24/dk, sağ bazalde ralleri mevcut.
- ✓ Batın: Barsak sesleri hafif azalmış, batın orta derecede distandü, rebound-defans yok
- ✓ Nörolojik muayene: GKS:7 ve ES: (-)

Quick SOFA kriterleri: (qSOFA)

- ✓ Mental deęişiklik
- ✓ Solunum sayısı $\geq 22/dk$
- ✓ Kan basıncı $\leq 100mmHg$

Her biri 1 puan

Singer M. at al. JAMA 2016, 315(8):801-810.

- Mental değişikliği olması
 - Solunum sayısının artması nedeniyle
- } qSOFA ≥ 2
- Hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı

Olgu-Laboratuvar








- ✓ WBC: 215/mm³
- ✓ Nötrofil: 32/mm³
- ✓ Hb: 9,88 gr/dl
- ✓ Lym: 13.9%
- ✓ Trombosit: 85000/mm³
- ✓ Sedim : 129 mm/saat
- ✓ PCT: 72 ng/ml (0.1-1ng/ml)

- ✓ TIT: lökosit (+)
- ✓ Üre: 175 mg/L
- ✓ Kreatinin: 3,85 mg/dl
- ✓ Laktat: 0.8 mmol/L
- ✓ K: 5mmol/L
- ✓ CRP: >305 mg/dL (0-5mg/dL)
- ✓ Diğer Biokimya : N

Bisitopeni+ABY+Bilinç değişikliği----->YBÜ

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3) 	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150 	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20) 	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg 	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12 	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) 	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500 	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Singer M. et al. JAMA 2016, 315(8):801-810.

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelet count (×10 ⁹ /L)	≥150	100-150	50-100	<50	<20
Liver					
Bilirubin (μmol/L)	<2	2-3	3-6	>6	>12
Cardiovascular					
MAP	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d	>300	>200	>100	<50	<200

SOFA : 7

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.
^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.
^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Olgu

KÜLTÜR



Meropenem tedavisine Vankomisin eklendi

Bilinç bulanıklığının ve solunum sıkıntısının artması üzerine hasta entübe edildi.

✓ İdrar kültürü

✓ Trakeal aspirat kültürü

✓ ARB

✓ Periferik Yayma  toksik granülasyon (+), atipik hücre yok

✓ Kranial BT

✓ Boyun BT

✓ Batın BT

✓ Difüzyon MR

✓ ECHO:N

NORMAL

- ✓ Romatolojik markırlar (-)
- ✓ TORCH, Hepatit Paneli, Rose Bengal ve HIV
- ✓ Tiroid fonksiyon testleri N
- ✓ Akut lökoz panel testleri anlamlı bulunmadı

- **SepsiTest**

- Hanta virüs
- Multiplex PCR testi yapıldı
- Tbc spot test yapıldı
- Tbc için kültür ekimi yapıldı



NEGATİF

✓ İdrar kültürü

✓ Trakeal aspirat kültürü

✓ Bos Kültürü

✓ Kan kültürü (mantar kültürü dahil)

✓ ARB 1.,2.3  Negatif

Üreme yok

Hastanın alınan kültürlerde üreme olmaması üzerine hastanın vankomisin tedavisi sonlandırıldı.

	21/02/2018	24/02/2018	28/02/2018	05/03/2018
WBC/mm ³	10.5	25,7	6400	6910
Hb (g/dl)	10,7	9,59	8,45	9,45
Trombosit/mm ³	160	126	208000	240000
CRP (IU/l)	271	105	43,5	28
PCT (ng/ml)	13.26		0,17	<0,1
ALT (IU/L)	44	53	41	35
AST(IU/L)	49	70	42	48
Üre (mg/dl)	163	98	53	30
Kreatinin (mg/dl)	2,8	1,91	1,34	1,18
Bilirubin (mg/dl)	0,59	0,58	0,68	0,8
Glukoz (mg/dl)	162	148	132	117
INR		1,51		1,2
Laktat(mmol/L)	0,8	0,6	0,8	0,8

Sepsis tanı

Erken ve hızlı tanı

- ✓ uygun tedavi başlanması
- ✓ morbidite –mortalite azaltılması
- ✓ hastane yatış gününün kısaltılması
- ✓ **Altın standart: kültürde etken izolasyonu (%50)**

Sağlam tanısal testlerin yokluğunda, sepsis olduğundan şüphelenilen hastalarda geniş spektrumlu ve yüksek potent antibiyotik tedavisinin kullanımı, ilaca dirençli organizmaların ve atipik patojenlerin ortaya çıkmasına katkıda bulunuyor

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003, 348:1546-1554

Neden kültür negatif?

- ✓ Kùltürlerin tüm bakterileri tanımlamak için duyarlılıktan yoksun olması
- ✓ Antibiyotik maruziyeti,
- ✓ Örnekleme hatası,
- ✓ Kan kùltürleri için yetersiz hacim
- ✓ Kötü ulaşım koşulları
- ✓ Yavaş büyüyen bakteriler
- ✓ Bazı enfeksiyonların bakteriyemi yapmaları ve tanı konulması zor olması. Örneğin: karaciğer apseleri, enfektif endokardit

Neden kültür negatif?

- ✓ Bakteriyel olmayan sepsis etkenleri
- ✓ Mantarlar YBÜ'lerinde sepsis vakalarının yaklaşık% 5'ini oluşturur
Genellikle virüs ve parazitlerden daha kolay saptanırlar.
- ✓ Tespit edilemeyen virüslerin önemli bir oranda kültür-negatif sepsise neden olmaktadır

Neden kültür negatif?

- ✓ Bazı hastaların aslında sepsise sahip olmamasıdır.

Noninfectious mimics of sepsis

Acute myocardial infarction
Acute pulmonary embolus
Acute pancreatitis
Fat emboli syndrome
Acute adrenal insufficiency
Acute gastrointestinal hemorrhage
Overzealous diuresis
Transfusion reactions
Adverse drug reactions
Procedure-related transient bacteremia
Amniotic fluid embolism

Adapted from Cuhna, BA, Crit Care Clin 1998; 14:1

Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock

A 5-fold reduction in survival with inappropriate antimicrobial therapy

with inappropriate

-hızlı tanı
-direnci belirleyen test



Moleküler Testler

İDEAL SEPSİS TANI TESTİ

1. Hızlı tespit (patojenin 3 saatten daha kısa sürede tanımlanması gerekir)
2. Bakteriler, virüsler ve mantarlar dahil olmalı
3. Düşük örnek hacimleri
4. Hedefe yönelik antibiyotik kullanımının hemen başlaması için yüksek duyarlılık ve özgüllük
5. Kontaminasyon varlığında patojenlerin tespiti

İDEAL SEPSİS TANI TESTİ

6. İlaç direncinin saptanması;

7. Klinik iş akışına entegrasyon

8. Bilinmeyen ve ortaya çıkan patojenleri tespit etme kabiliyeti

9. İnflamatuar cevabı konak veya patojen kaynaklı olarak ayırt etme

becerisi

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli moleküler teknikler, tespit oranlarını artırabilir.

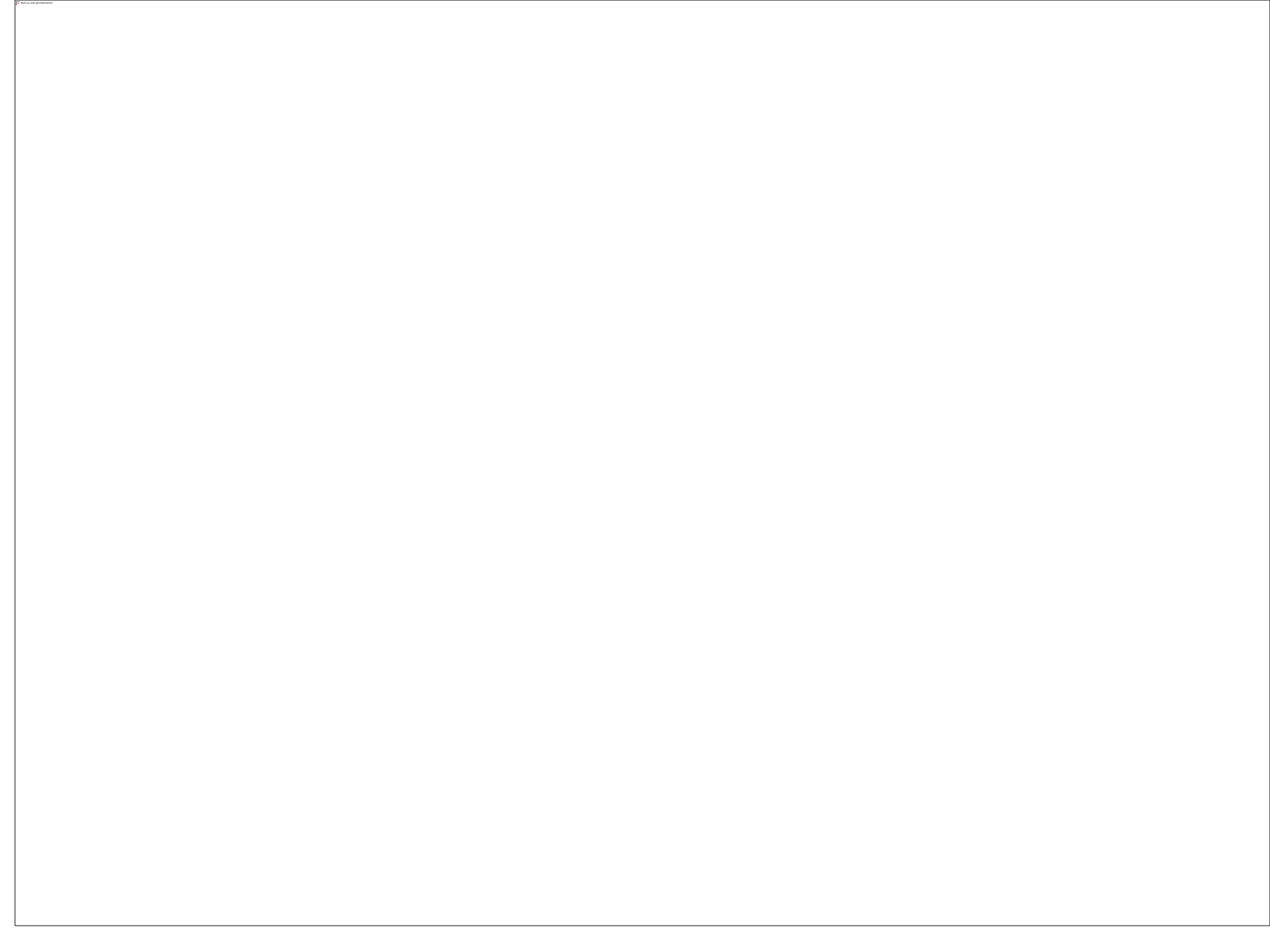
1. Direk kandan bakılan testler
2. Kültürde üreme olmasından sonra yapılan testler

Direkt kandan bakılan testler

	Iridica Plex ID	SeptiFast	SepsiTest	The universal digital high-resolution melt (U-dHRM)
Bakılan patojenler	780 bakteri ve Candida türü	16 bakteri, 5 Candida türü ve Aspergillus	345'ten fazla bakteri ve 13 mantar	37 bakteriyel patojen.
Sonuç verme süresi	6-8 saat	6-8 saat	8-10 saat	4 saat
direnç	mecA, vanA, vanB ve blaKPC	mecA		
Duyarlılık	% 45-83	% 68-75	%11-87	Duyarlılığı yüksek
özgüllüğü	% 69-94	% 69-% 92	%85-96	
NPV	% 80-97	% 80 -% 97	% 97	
FDA onayı	yok	yok	yok	yok
Türkiye'de	yok	mevcut	mevcut	mevcut
Maliyet	262-419\$	204-273\$	144-199\$	1-30\$

Emerging Technologies for Molecular Diagnosis of Sepsis.

[Sinha M](#) *Clin Microbiol Rev.* 2018 Feb 28;31(2)



Avantajlar

- ✓ Kontaminasyonlar
- ✓ Yanlış pozitiflikleri önleme
- ✓ Materyal aktarımına bağlı kontaminasyonları engelleme
- ✓ Kullanımı kolay ve hızlı
- ✓ Polimikrobiale enfeksiyonlarda kullanımı
- ✓ Salgınlarda ve HKE tanısında hızlı
- ✓ Antibiyotik dirençle ilgili bilgi

Dezavantajlar

- ✓ Yanlış negatiflik olasılığı
- ✓ Pahalı
- ✓ Klinik kullanıma entegrasyonu yetersiz
- ✓ Duyarlılıkları düşük
- ✓ Validasyonu yetersiz
- ✓ Kolonizasyon ayırımı ????

Kültürde üreme olmasından sonra yapılan testler



????

- ✓ Antibiyotik kesilmesinde veya düzenlenmesinde hangi belirteçler kullanılacak
- ✓ Kültür negatif olgularda erken tanı testleri gereksiz antibiyotik kullanımını engelleyebilir mi
- ✓ Olgu gerçekten sepsis mi?

TEŞEKKÜRLER