

HEMODİYALİZDE ENFEKSİYON VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Prof.Dr. Nurhan ÖZDEMİR

- Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedeni
 - Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar
 - Hastane ortamı ile sık temas
 - Kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar
 - İkinci en sık ölüm nedeni bakteriyel enfeksiyonlar (%15)

*USRDS 2003.
MMWR 2001;50(RR-5).*

- **Mortalite ARTAR**
- **Maliyet ARTAR**
- **Yaşam kalitesi DÜŞER**

Mortalite-I

- KBY hastalarında total mortalite hızı: 176/1000 hasta yılı
- Septisemi ve pulmoner enfeksiyona bağlı mortalite hızı: 26/1000 hasta yılı
- 65-74 yaş grubunda mortalite oranları; pnömonide 10 kat ARTAR
- sepsiste 100 kat ARTAR

Enfeksiyonlar neden daha sık?

- Konağın immünsistemi
- Bakteriyel virulans
- Diyaliz prosedürü

Enfeksiyon

JaberBL, KidneyInt2005; 67: 2508-19

İmmunite

- Üremide immün fonksiyonun bozulması
- Granülosit/lenfosit fonksiyon zayıflaması
- Üremik toksinler?
- vitamin D yetmezliği
- Malnütrisyon
- Kanın periyodik olarak diyaliz membranına teması

- **Bakteriyel infeksiyonların sıklığı :** İmmun sistem disfonksiyonundan ziyade normal deri ve mukozal bariyerlerin(doğal immün sistemin) bozulmasına bağlıdır
- **Bakteriyel infeksiyonların şiddeti :** Hızlı ilerleme ve tedaviye geç yanıt

- Yeterli diyaliz ve doğru membran uygulamasındaki aksamalar önemli faktördür
- Ayrıca hemodiyaliz veya periton diyalizi bir çok bağlantı, kateter ve manipölasyon gerektirir
- Altta yatan hastalıklar nedeni ile de enfeksiyonlara bir yatkınlık söz konusudur

Üremide Bozulmuş Isı Kontrolü

- Üremik olgularda bazal hipotermi :
Hemodiyaliz hastalarının %50'sinin prediyaliz vücut ısıları subnormaldir
- Enfeksiyonla ilişkili ateş yanıtının azalması :
Bazal hipotermi ve malnütrisyon
- Pirojen üretimi genellikle normaldir

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 ($> 500\mu\text{g/L}$)

Tedaviye bağlı riskler

- Hemodiyaliz ünitelerinde çok sayıda hastanın eş zamanlı olarak hemodiyalize alınması



- İnfeksiyon etkenlerinin personelin elleri, kontamine alet/malzemeler veya yüzeyler aracılığı ile hastadan hastaya bulaşma riskinde artış

Bakteriyel enfeksiyonlar

- İkinci en sık ölüm nedeni (%15)
- Vasküler giriş yeri enfeksiyonu (%28),
- Akciğer enfeksiyonu (%25)
- Üriner sistem enfeksiyonu (%23)
- Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu (%9)

Pnömoni

- Hemodiyaliz hastalarında önemli mortalite nedeni
- Hastanede yatan hemodiyaliz hastalarında gram (-) infeksiyon olasılığı düşünülmelidir
- **Tanıda güçlük**
 - İnfiltrasyon odaklarının tanımlanması
 - Pulmoner kalsifikasyona bağlı (günümüzde sık değil) pnömonidekine benzer pulmoner infiltrasyonların varlığı

Kateterilişkili bakteriyem

- HD hastalarında insidans:

2.5-5 olgu / 1000 kateter günü
0.9-2.0 atak / hasta yılı

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

- Bakteriyemilerin % 15.2'sinde AV fistül % 84.8'inde Santral Venöz Kateter (SVK)
- Bakteriyemiler, HD hastalarında tüm ölümlerin %10'undan,
 - enfeksiyona bağlı ölümlerin %75'inden sorumlu

Manian FA. AmJ Med Sci 2003; 325: 243-50.

Vasküler Giriş Yeri Enfeksiyonları

- Enfeksiyon riski:

- Santral kateterler > greftler > nativ AV fistüller

- Diğer risk faktörleri:

Alt ekstremitenin kullanılması, yeni “access” cerrahisi, travma, hematoma, dermatit, kaşıma, yetersiz kişisel hijyen, kötü teknik, ileri yaş, diabetes mellitus, immünsupresyon, demir yüklenmesi

Bulaş Yolları

- Eksojen:
 - Kontamine diyaliz sıvıları veya aletleri, ortak kullanılan ilaç şişelerinin kontaminasyonu, vb.
- Endojen:
 - Hasta florasındaki bakterilerin invazyonu

N Engl J Med 2001;344:1491-1497

Hemodiyaliz Ünitelerinde Cihaz/Malzemeler ve Ortamdaki Yüzeyler

- Hemodiyaliz makinaları ve parçaları virusların ve patojen bakterilerin hastadan hastaya bulaşında önemli rol oynar:
 - Yüzeylerin temizlik ve dezenfeksiyonu
 - El hijyeni kurallarına uyum

KATETER TİPİNE GÖRE ENFEKSİYON SIKLIĞI

KATETER TİPİ	ENFEKSİYON RİSKİ
PERİFERİK VENÖZ KATETER	0.2-0.5
PERİFERİK ARTER KATETERİ	4.2
TPN KATETERİ	7-10
PULMONER ARTER KATETERİ (SWAN GANZ)	3.6
KISA SÜRELİ SVK	3.8-12
SUBKLAVİYAN HEMODİYALİZ KATETERİ	10-20.4
TÜNELLİ SVK (HİCKMAN, BROVIAC)	1-2
MULTİLÜMENLİ KATETERLER	12.8

KATETER TİPİNE GÖRE ENFEKSİYON SIKLIĞI

KATETER TİPİ	ENFEKSİYON RİSKİ
PERİFERİK VENÖZ KATETER	0.2-0.5
PERİFERİK ARTER KATETERİ	4.2
TPN KATETERİ	7-10
PULMONER ARTER KATETERİ (SWAN GANZ)	3.6
KISA SÜRELİ SVK	3.8-12
SUBKLAVİYAN HEMODİYALİZ KATETERİ	10-20.4
TÜNELLİ SVK (HİCKMAN, BROVIAC)	1-2
MULTİLÜMENLİ KATETERLER	12.8

KATETER NEDENİ İLE OLUŞAN ENFEKSİYONLAR

- LOKAL SELÜLİT
- APSE
- SEPTİK TROMBOFLEBİT
- ENDOKARDİT
- BAKTEREMİ (2.1- 30.2 / 1000 KATETER GÜNÜ)
 - HASTANEDE KAZANILAN BAKTEREMİLERİN EN SIK NEDENİ
(% 40-75)
- METASTATİK ENFEKSİYONLAR
 - AC APSESİ
 - BEYİN APSESİ
 - OSTEOMİYELİT
 - ARTRİT
 - ENDOFTALMİT

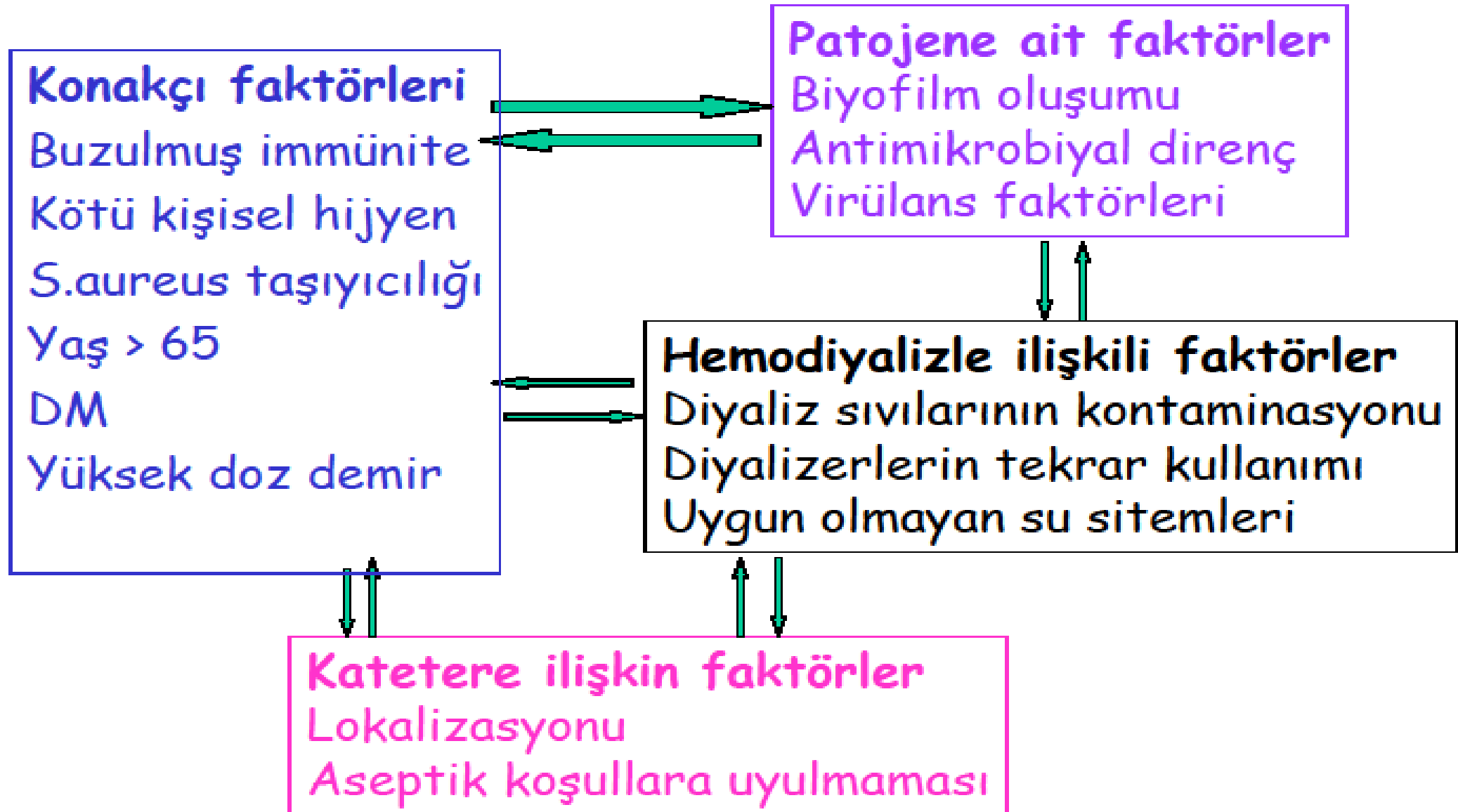
KATETER İNFEKSİYONUNUN KAYNAKLARI

- KATETER GİRİŞ YERİ
- KATETER İLE İNFÜZYON SETİNİN BİRLEŞİM YERİ (HUB)
- HEMATOJEN YOL
- İNFÜZYON SIVISININ KONTAMİNASYONU

KATETER ENFEKSİYONLARI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

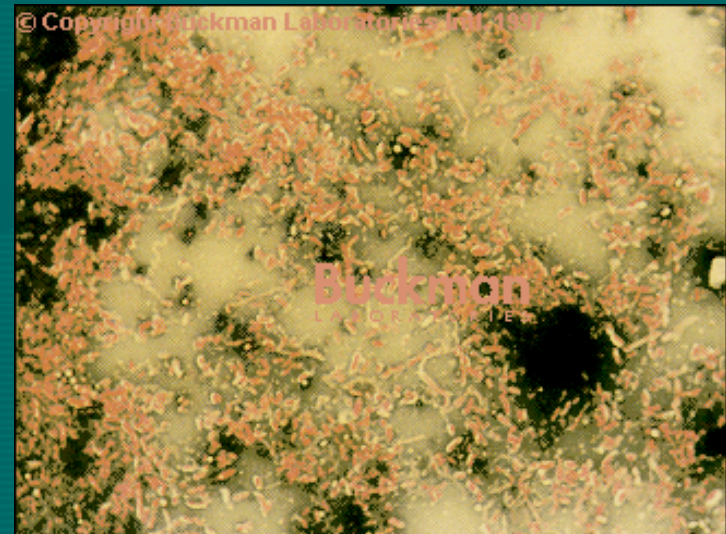
- HASTANE VE EKİPLE İLGİLİ
 - ACİL YERLEŞTİRME > PLANLI YERLEŞTİRME
 - TECRÜBESİZ PERSONEL > EĞİTİMLİ PERSONEL
 - EL YIKAMA VE STERİL ELDİVEN KULLANIMI
 - PANSUMAN ŞEKLİ
 - STERİL GAZLI BEZ<SEMİPERMEABL TRANSPARAN ÖRTÜ
 - HASTANE BÜYÜKLÜĞÜ
 - HASTANIN YATTIĞI BİRİM
 - YOĞUN BAKIM, YANIK ÜNİTESİ

Kateter ilişkili bakteriyemi- PATOGENEZ



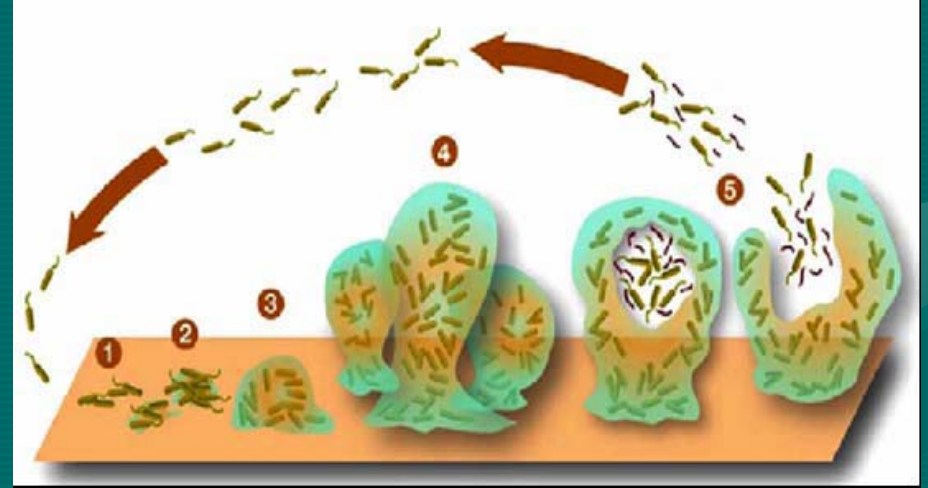
SLİME

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

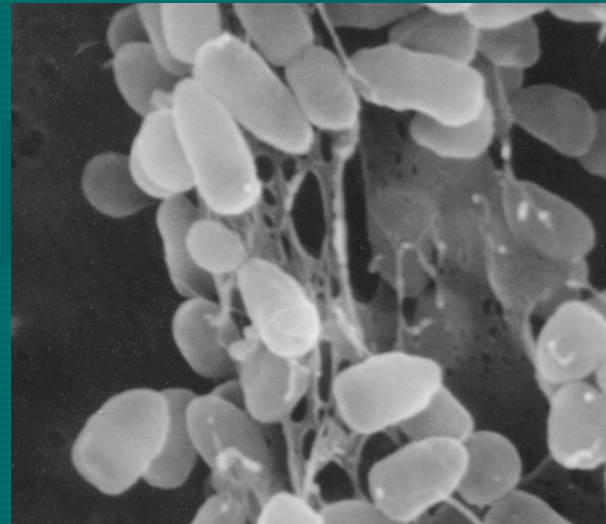


Biyofilmtabaka-I

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

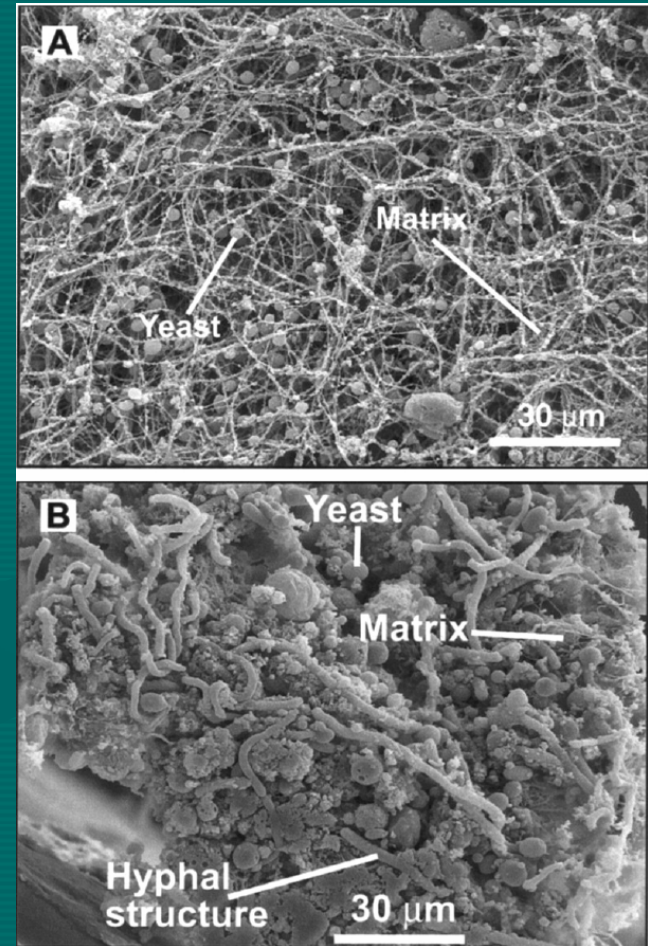


- Pseudomonas-
biyofilmtabaka



Biyofilmtabaka-II

- Mantarlar,
- Protozoalar,
- Virüsler
- biyofilmtabaka yapabilir



- Candida-biyofilmtabaka

TANI

- KLİNİK
 - LOKAL (%50) VE SİSTEMİK BULGULAR
- MİKROBİYOLOJİK YÖNTEMLER
 - KÜLTÜR VE GRAM BOYAMA
- RADYOLOJİ
 - TROMBOTİK, EMBOLİK OLAYLARDA, X-RAY, BT
 - VENÖZ DOPPLER USG
 - EKO

- KAN KÜLTÜRÜ

Kateterden ve periferikten aynı anda alınmalı

- KATETERDEN ALINAN KÜLTÜRDE, PERİFERİK DAMARDAN ALINAN KÜLTÜRE GÖRE, 5-10 KAT DAHA FAZLA AYNI BAKTERİNİN ÜREMESİ
- KATETERDEN ALINAN KÜLTÜRÜN, PERİFERİK DAMARDAN ALINAN KÜLTÜRE GÖRE, 2 SAATTEN DAHA ERKEN ÜREMESİ

TEDAVİ

- GRAM BOYAMA VE KÜLTÜR SONUÇLARINA GÖRE OLMASI TERCİH EDİLİR
- TEDAVİ ÇOĞU ZAMAN AMPİRİKTİR
- ENFEKSİYONUN TİPİ (LOKAL, SİSTEMİK)
- **ETKEN MİKROORGANİZMA**
- **KATETER TİPİ**
- KONAĞIN DURUMUNA GÖRE (BAĞIŞIK YANIT, ALTTA YATAN HASTALIK)

KATETER ENFEKSİYONLARINDAN SORUMLU MİKROORGANİZMALAR

MİKROORGANİZMA	KAYNAK
<i>S.epidermidis</i> ve diğer KNS'ler	En sık etken.(% 31- 54) Deri florası, sağlık personelinin elleri.
<i>S.aureus</i>	Yoğun bakımdaki ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda daha sık
<i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>S.marcescens</i> , <i>C.freundii</i>	Kontamine infüzyon sıvıları ve kan ürünleri
<i>S.maltophilia</i>	Kontamine infüzyon sıvıları
<i>C.albicans</i> ve <i>Candida</i> spp.	TPN ile ilişkili
<i>P.aeruginosa</i> , <i>B.cepacia</i>	Kontamine infüzyon sıvısı veya deri kolonizasyon
<i>Corynebacteria</i> (özellikle <i>Corynebacterium jeikeum</i>)	İmmünyetmezlikli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hasta
<i>Enterococcus</i> spp.	Endojen flora, personelin elleri, kontamine cihaz ve yüzeyler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
<i>Malassezia furfur</i>	Lipit infüzyonu alan yenidoğanlarda
<i>Fusarium</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Flavobacterium</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp.	Nadir.İnfüzyonla ilişkili.

- **GLİKOPEPTİT**

- STAFİLOKOKLAR (EN SIK ETKEN) VE ENTEROKOKLAR İÇİN

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

KatneniR. NatureClinicalPracticeNephrology2007; 3: 256-66.

- YÜKSEK OLMADIĞI BİRİMLERDE NAFSİLİN, OKSASİLİN VEYA BETA LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLÜ PENİSİLİNLER VEYA 1. KUŞAK SEFALOSPORİNLER

- METİSİLİNE DİRENCİN YÜKSEK OLDUĞU BİRİMLERDE AMPİRİK

- Vankomisin, Teikoplanin, sefazolin

- BAKTEREMİ KUŞKUSU VARSA, BAĞIŞIK YETMEZLİĞİ VARSA
 - *P.aeruginosa* DAHİL GRAM NEGATİFLERE ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER (SEFTAZİDİM, SEFEPİM) VEYA AMİNOGLİKOZİT EKLENMELİ
- FUNGEMİ KUŞKUSUNDA AMFOTERİSİN B VEYA FLUKONAZOL

Antimikrobiyal Direnç Sorunu

- Hemodiyaliz hastalarında çoğul dirençli nozokomiyal patojenlerle kolonizasyon ve enfeksiyon daha sık:
 - Vankomisin dirençli enterokok (VRE)
 - Vankomisin “intermediate” S. aureus (VISA)
 - Vankomisin dirençli S. aureus (VRSA)
 - Çoğul dirençli gram-negatif basiller:
 - P. aeruginosa, S. maltophilia, Acinetobacter spp.

Lancet 1988;1:57-8.
N Engl J Med 1999;340:493-501.
MMWR 2002;51:505-507

DAMAR İÇİ KATETERLERİN ÇIKARILMA ENDİKASYONLARI

- UYGUN ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNE RAĞMEN, ENFEKSİYON BULGULARININ 48 SAAT İÇİNDE GERİLEMEMESİ, KAN KÜLTÜRÜ POZİTİFLİĞİNİN DEVAM ETMESİ (>72 SAAT)
- TÜNEL ENFEKSİYONU
- SEPTİK TROMBOFLEBİT, PORT CEBİ APSESİ, TIKALI KATETER, ENDOKARDİT GELİŞMESİ
- HİPOTANSİYON
- VİRÜLAN MİKROORGANİZMA İLE ENFEKSİYON
 - *S.aureus, Bacillus, Corynebacterium JK, Xantomonas, Pseudomonas, Mycobacteria, filamentöz fungus, Malassezia*
- POLİMİKROBİYAL BAKTEREMİ
- SIK TEKRARLAYAN ÇIKIŞ YERİ ENFEKSİYONU
- PERİFERİK EMBOLİ BULGULARI

KATETER İLE İLİŞKİLİ KAN AKIMI ENFEKSİYONLARININ ENGELLENMESİ İÇİN ÖNLEMLER-1

- KATETERİ ENDİKASYONUNDA UYGULAMAK, ENDİKASYONU BİTTİĞİNDE ÇIKARMAK
- STERİL KOŞULLARDA YERLEŞTİRİLMELİ
- EL HİJYENİ
 - KATETER GİRİŞ YERİ MUAYENESİ, PANSUMAN, KATETER YERLEŞTİRME VE DEĞİŞTİRME ÖNCESİ VE SONRASINDA ELLER YIKANMALI
- DERİ ANTİSEPSİSİ (KLORHEKSİDİN GLUKONAT VEYA POVIDON İYODÜR)
- YERLEŞTİRME YERİ (SUBKLAVYEN>JUGULER>FEMORAL)
- İNFÜZYON SETLERİ 72 SAATTE BİR DEĞİŞTİRİLMELİ
 - KAN, KAN ÜRÜNLERİ, LİPİT SOLÜSYONLAR 24 SAATTE
 - PROPOFOL VERİLEN SETLER 6-12 SAATTE DEĞİŞTİRLİLMELİ

Maliyet-I

➤ **FistulaFirst”:**

- Yeni başlayanların %50’sinde;
HD %40’ındaAVFkullanılması
- ABD’de hemodiyalize girenlerin 1/3’ünde AVF kullanılmakta
- ABD’de kateter ilişkili bakteriyeminin yıllık maliyeti:
1 milyon dolar

RamanathanV, InfContHospEpidemiol2007;28: 606-9.

Maliyet-II

- Ocak-Aralık 2005
- Hemodiyalize giren 258 hasta
- 33 hastada 40 kateter ilişkili bakteriyemi epizodu
- ✓ 23,451 \$/hospitalizasyon
- Yüksek maliyete neden olan risk faktörleri:
 - Hipoalbüminemi
 - MRSA bakteriyemisi

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

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

720-7.

Doulton T. Kidney Int 2003; 64:

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

- 30 günlük sağkalım %71 1 yıllık sağkalım %35

HD Enfeksiyon Tanısı

- **KLİNİK:**
- Belirtiler silik olabilir
- Ateş her zaman olmaz
- Halsizlik ,yaygın vücut ağrıları ve iştahsızlık
- Hipotansiyon
- Kateter giriş yerinde belirgin bulgu olmayabilir
- Erken tanı önemli

TANI

- Hastalar periyodik olarak muayene edilmeli
- Lokosit ve anemi parametreleri kontrol edilmeli
- S.albumin seviyesinde düşme olur
- Enfeksiyon odağı aranmalıdır
- CRP ve Procalsitonin bakılabilir

CRP-I

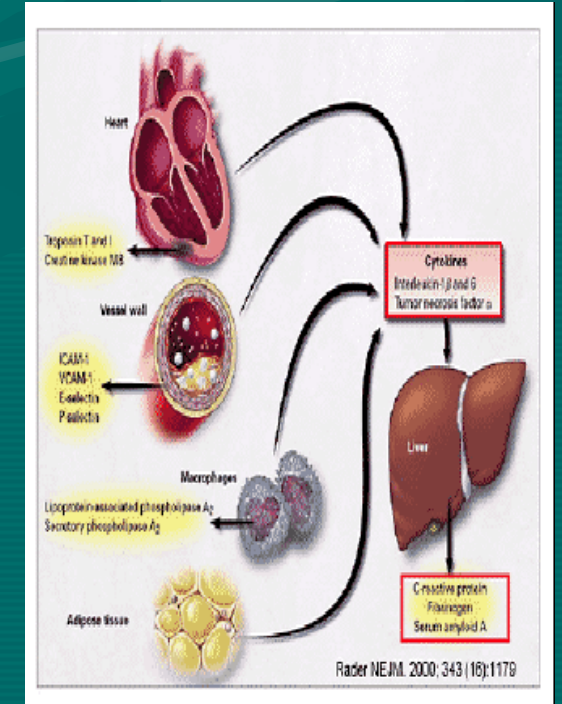
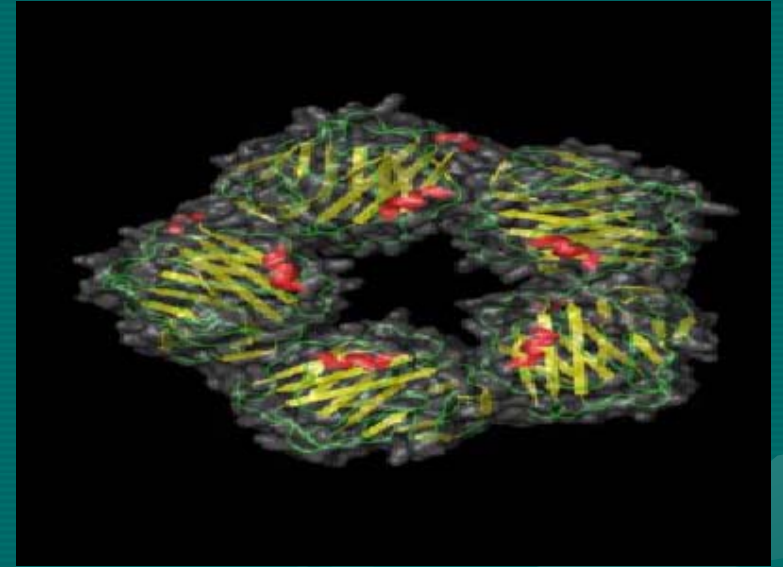
- Pentraksin ailesinden
(Pentamerik yapı)
- 1930 yılı-“C-reaktif protein”

Pnömonokların hücre duvarında bulunan C polisakkaritiile presipitasyon reaksiyonu

- Karaciğerde yapılır
IL-6
IL-1 β

Marnell L. Clin Immunol 2005; 117:

104-11.



PROKALSİTONİN

- Kalsitonininöncül molekülüdür

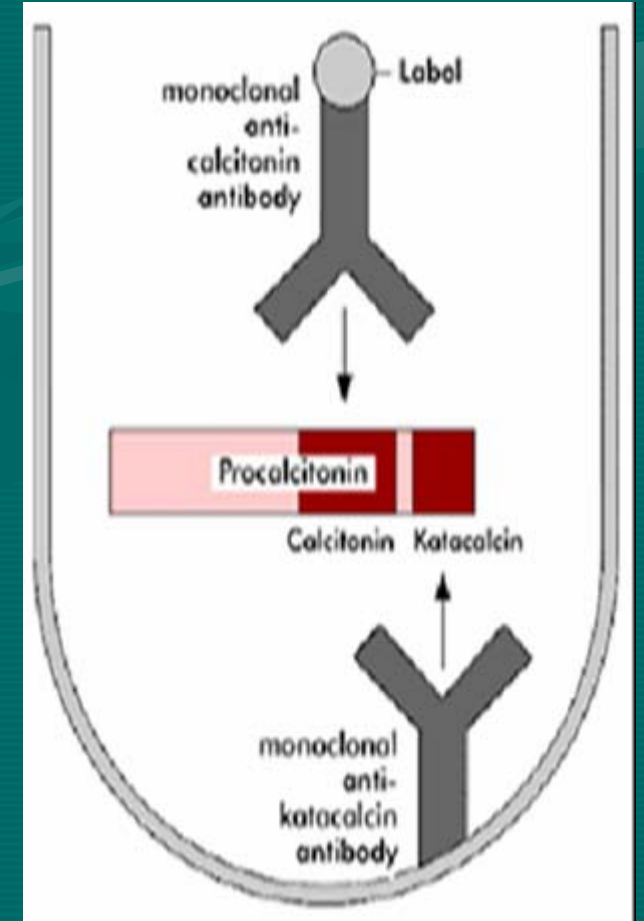
BRAHMSLUMItest® TEST PRENSİBİ PCT

- 116aminoasitiçerir

Normaldetiroidbezindeki C hücrelerinde sentezlenen PCT'nin tamamı kalsitoninedönüşür ve dolaşıma hiç çıkmaz

İNFLAMASYONDA KAYNAK:

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



PCT vs CRP

Hemodiyaliz hastalarında 2 yıl süreli prospektif olarak yapılan çalışmada;

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

Febril Hemodiyaliz Hastalarında Tedavi Yaklaşımı

- Katetere yönelik yüksek infeksiyon şüphesi varsa;
Kan kültürlerini takiben ampirik antibiyotik
tedavisi başlanmalı
- **Tedavi stafilokoklara yönelik olmalı**, MRSA riski
yüksekte tercihan ilk seçenek vankomisin olmalı,
kültür sonuçlarına göre sefazoline geçilmeli
- Septik hemodiyaliz hastalarında kan kültüründe
Saureus varlığında primer infeksiyon kaynağı
olarak kateter düşünülmeli. Geçici kateter
çıkarılmalı, AV fistül veya greft sonlandırılmalı.

➤ Vankomisin

- Tedavi maliyeti görece düşük (hftda 1veya 2)
- İntolerans

➤ Quinopristin-Dalfopristin

- *Saureus*'a karşı bakterisidal
- Renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarı gerekmez
- Pahalı ve direnç gelişme oranı yüksek

➤ Linezolid

- VRE ve MRSA karşı yüksek etkinlik
- Renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarı gerekmez
- Pahalı ve VRE, MRSA'da direnç gelişme riski

➤ Daptomisin

- Siklik lipopeptid yapıda, VRE dahil tüm gram(+) etkenlere etkili
- Bakteremi tedavisinde başarılı ancak akciğer dokusuna penetrasyonu sınırlı
- Toksisite riski; myopati.

➤ *S. Aureus* burunda kolonize olabilir

Topikal Mupirocin Uygulaması

- Burun deliklerine ve venöz kateterin çıkış yerine
- Kolonizasyonu azaltır
- Kısa süre etkili
- Tekrarlayan kolonizasyon oranı yüksek
- Uzun süreli kullanım dirençli bakteriyel suşların oluşumuna yolaçar. Aere

Staph VAX Aşısı

- Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyona yolaçan *Saureus* bakterilerinin %85'i kapsüller tip 5 ve 8
- Rekombine *Paeruginosa* ekzotoksinine eklenen tip 5 ve 8 saureus polisakkaridi
- 73 dializ merkezinde 1804 hastaya randomize iki grupta (aşı ve plasebo) staphvax uygulaması
- Aşılamadan 30-40 hft sonra *Saureus* insidansı belirgin olarak azalmış
- 1 yıl sonunda aşının koruyucu etkisi ortadan kalkmış

Profilaktik Yaklaşımlar

Katater Yıkama Teknikleri:

- Endoluminal katater infeksiyonlarının önlenmesi
- Kateter ilişkili infeksiyon  Kateter ilişkili tromboz
- Uzun süreli kataterlerde heparin kullanımı tromboflebit gelişimini önler, KNS üremesini kolaylaştırır
- Santral venöz kataterlerde heparin ve vankomisin
- EDTA, KNS kolonizasyon riskini azaltır
- Reküren katater infeksiyonlarında EDTA ve Minosiklin

Profilaktik Yaklaşımlar

➤ Antibiyotik Locked Teknik:

- Katater lümenin antibiyotik solüsyonu ile doldurulması ve kapatılması
- Yüksek konsantrasyonda antibiyotik maruziyeti
- Lokal uygulama ile direnç gelişiminin azalması
- TPN alan hastalarda infeksiyonların önlenmesi

Profilaktik Yaklaşımlar

Antimikrobiyal Kaplı Katater Kullanımı:

- Katater yüzeyindeki bakteriyel kolonizasyonun inhibisyonu
- Bakteremi insidansının düşmesi
- Ekstraluminal chlorhexidine ve silver sulfadiazine
- Ekstraluminal- intraluminal minosiklin ve rifampisin

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

- **Bakteriyemi riski olan invazif girişimler**
- Dental prosedürler(diş çekimi)
- Gastrointestinal prosedürler
- Özefagus darlıklarının dilatasyonu
- Özefagus varisleri için skleroterapi
- Biliyer obstrüksiyon nedeniyle ERCP
- Rutin endoskopide gerekmez

