

EKSTREMİTEYİ TEHDİT EDEN CİDDİ DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE MEROPENEMİN KLİNİK ETKİNLİĞİ*

Sercan ULUSOY¹, Şevki ÇETİNKALP², Erhan SESLİ³, Mehmet Ali ÖZİNEL⁴,
Füsun HAMULU², Bilgin ARDA¹, Tansu YAMAZHAN¹, Mehmet TÜZÜN²

ÖZET

Bu açık ve karşılaştırmaz çalışmada, ekstremitayı tehdit eden ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının başlangıç ampirik tedavisinde monoterapi seçeneği olarak meropenemin klinik etkinliği araştırılmıştır. Çalışma kriterlerine uyan 20 hastada uygun kültür örnekleri alındıktan sonra ampirik olarak 3x1 gram/gün meropenem 8-20 gün süre ile (ortalama: 12.3 gün) intravenöz yoldan uygulanmıştır. Ayrıca, diyabet regülasyonu ve yara bakımı düzenli olarak yapılmış, nekrotik dokular cerrahi olarak uzaklaştırılmıştır. Tedavi ile yirmi hastanın 18'inde infeksiyona ilişkin bulgular tamamen kaybolmuştur. Klinik başarı oranı % 90 olarak bulunmuş, tedavi sırasında hiçbir hastada önemli bir yan etki görülmemiştir.

SUMMARY

The clinical efficacy of meropenem in the treatment of serious, limb-threatening diabetic foot infections.

The clinical efficacy of meropenem as the first choice antimicrobial agent in the empirical monotherapy of serious limb-threatening diabetic foot infections was investigated in this open and uncontrolled study. The study consisted of 20 patients possessing the inclusion criteria. The culture specimens were obtained from these patients, and they were empirically administered 1 g meropenem three times a day, for 8-20 (mean: 12.3) days. Besides antimicrobial treatment, regulation of blood glucose levels, regular care for wound and surgical debridement of necrotic tissues were also considered. The signs of infection disappeared totally in 18 patients, following treatment. The rate of clinical success was 90% and no serious side effects were observed in any of the patients.

GİRİŞ

Diyabetes melituslu hastalar, periferik nöropati, periferik damar hastalığı ve immun yanıt bozukluğu nedeniyle alt ekstremita infeksiyonlarına oldukça duyarlı hale gelirler. Diyabetik ayak infeksiyonları olarak bilinen bu infeksiyonlar diyabetes mellituslu hastalardaki en önemli morbidite nedenidir (9,12). Bu infeksiyonlar, diyabetik hastalardaki en sık hastaneye yatış nedeni olup, hastanede yatan hastalarda da yatış süresinin önemli ölçüde uzamasına neden olurlar (3,16). Non-travmatik ayak amputasyonlarının en önemli nedeni olan diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde bu hastalardaki iskemi, dolaşım bozuk-

*9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur (3-8 Ekim 1999, Antalya).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 2- İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, 3- Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 4- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

luğu, nöropati, böbrek yetmezliği ve lökosit fonksiyon bozuklukları gibi değişik nedenlere bağlı olarak zorluklarla karşılaşılmaktadır. Özellikle derin dokulara ilerlemiş, kas ve fasciaların da tutulduğu, nekrotik dokular içeren ekstremitayı tehdit eder nitelikteki ciddi infeksiyonlarda zamanında ve uygun tedavi yapılmazsa amputasyon riski son derece fazladır (10). Gerçekten de diyabetik hastalardaki alt ekstremita amputasyonlarının yaklaşık yarısının kontrol edilemeyen infeksiyonlara bağlı olduğu bilinmektedir (10,18). Bu tür infeksiyonlar hemen daima anaerop bakterileri de içeren polimikrobiyal infeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkarlar. Bu nedenle başlangıç ampirik tedavisinin geniş etki alanlı olması gerekir (8,22,23). Başarılı bir tedavi için multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Uygun ve etkili bir antibiyotik tedavisi yanında diyabet regülasyonu, cerrahi debritleme, lokal tedavi ve hasta eğitimi de çok önemlidir (2,15).

Meropenem, en geniş spektrumlu antibiyotik grubu olan karbapenemlerin klinik kullanımında olan iki üyesinden biridir. Metisiline dirençli stafilkoklar, *Enterococcus faecium*, bazı koagülaz negatif stafilkoklar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Clostridium difficile* ve bazı *Enterobacter cloacae* suşları bir kenara bırakılırsa, hemen tüm Gram negatif, Gram pozitif aerop ve anaerop bakterilere karşı çok iyi bir in-vitro etkinliğe sahiptir (5). Çok geniş etki alanı ve güçlü bakterisidal etkinliği nedeniyle başta pnömoniler olmak üzere dirençli mikroorganizmalarla gelişen polimikrobiyal nozokomiyal infeksiyonlar, febril nötropenik hastalar, ciddi intraabdominal infeksiyonlar, komplike üriner sistem infeksiyonları, obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlar, kemik ve yumuşak doku infeksiyonları gibi ciddi infeksiyonların ilk basamak ampirik monoterapisi için çok uygun bir ajandır (17).

Bu açık ve karşılaştırmaz çalışmada ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının başlangıç ampirik tedavisinde monoterapi seçeneği olarak meropenemin klinik etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi "Diyabetik Ayak Konseyi" tarafından 1996-1999 yılları arasında izlenen çalışma kriterlerine uygun 20 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tümü daha önce değişik tedaviler gören, infeksiyonun kas ve derin dokulara ilerlediği (ancak osteomyelit gelişmemiş), nekrotik dokuların ve iskemi bulgularının olduğu, kronik veya tekrarlayan, geniş alana yayılmış ve Gibbons/Eliopoulos tarafından yapılan sınıflandırmada "ekstremitayı tehdit eden infeksiyonlar" olarak tanımlanan olgular arasından seçilmiştir (9). Osteomyelit varlığı klinik bulgular, radyolojik bulgular ve/veya bilgisayarlı tomografi yöntemleri ile ekarte edilmiştir. Aynı sınıflamada "hayatı tehdit eden infeksiyonlar" olarak tanımlanan ve yukarıda belirtilen bulgulara ek olarak ateş, lökositoz, taşikardi, hipotansiyon gibi septik bulguların eşlik ettiği çok ciddi infeksiyonlu hastalar ile yine aynı sınıflamada "düşük riskli infeksiyonlar" olarak tanımlanan ilk defa oluşan, infeksiyonun deri ve deri altına sınırlı ve kas dokusunun sağlam olduğu, minimal pürülans gösteren yüzeysel ülserasyon veya lokalize sellülit şeklindeki, daha dar spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilebilen hafif infeksiyonlara sahip hastalar çalışmaya alınmamışlardır (9). Ayrıca, beta-laktam allerjisi, gebelik ve laktasyon, lökosit sayısı $1500/mm^3$ 'den düşük olanlar, ileri derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, terminal dönem hastalar ve hastaneye yatıştan önce bir hafta içerisinde antibiyotik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Antimikrobiyal tedaviden önce hematolojik göstergeler (lökosit sayısı, hemoglobin, hematokrit gibi) ve biyokimyasal göstergeler (üre, kreatinin, SGOT, SGPT gibi) belirlenmiş ve tedavi boyunca haftada bir tekrarlanmışlardır (1). Kan glukoz düzeyleri

“Diyabetik Ayak Konseyi”nde yer alan Endokrinoloji uzmanları tarafından her gün gerektiği şekilde izlenmiş ve hastalara başından itibaren uygun insülin tedavileri uygulanarak kan şekerinin regülasyonu sağlanmıştır. Çalışma kriterlerine uygun hastalar yatırılarak aerop ve anaerop derin doku kültür örnekleri alınmıştır. Derin dokudan alınan biyopsi örnekleri tiyoglikolat buyyon içinde laboratuvara ulaştırılmış ve iki adet kanlı agar besiyerine ekilip anaerop kavanoz içinde 37 derecede 72 saat inkübe edilerek anaerop kültürleri yapılmıştır. Anaerop ortam Anaero-Gen (Oxoid) gaz kitleri ile sağlanmıştır. Aerop kültürler içinse örnekler kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek, 37 derecede 48 saat inkübe edilmiştir (14). Kültür örneklerinin alınmasının ardından kültür ve duyarlılık testi sonuçları beklenmeden ampirik olarak intravenöz yolla 3x1 gram/gün meropenem uygulanmaya başlanmıştır. Antimikrobiyal tedavi yanında diyabet regülasyonu ve yara bakımını düzenli olarak yapılmış, nekrotik dokular cerrahi olarak uzaklaştırılmıştır. Meropenem tedavisine infeksiyon bulguları kaybolana dek devam edilmiştir. Pürülansın kaybolması, granülasyon dokusunun oluşması iyileşme kriterleri olarak kabul edilmiştir. Tedaviye rağmen, infeksiyonla ilişkili lokal bulguların ilerlemesi veya sistemik bulguların ortaya çıkması, kültürde üreyen mikroorganizmaların meropeneme dirençli bulunması ve tedavinin değiştirilmesi başarısızlık olarak değerlendirilmiştir (1). Tedavi bittikten sonraki 5. günde kontrol kültürleri yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın sekiz tanesi kadın, 12 tanesi erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 42 (34-78) idi. Ortalama tedavi süresi 12.3 (8-20) gün olarak belirlendi. Hastaların tümünde tedavi öncesi derin doku örneklerinden yapılan kültürlerde birden fazla mikroorganizma üremiştir. 20 olgunun 8’inde (% 40) iki tür bakteri, 12’sinde (% 60) üç tür bakteri üremiştir. Yirmi olgunun 14’ünde (% 70) anaerop bakteriler de etken olarak saptanmıştır. Üreyen bakteriler tabloda görülmektedir.

Tablo . Yirmi olguda üreyen bakteriler.

S.aureus	11
E.coli	9
Paeruginosa	8
B.fragilis	8
Anaerop Gram pozitif koklar	6
K.pneumoniae	4
Proteus spp.	3
Enterobacter spp.	2
S.marcescens	1

Tedavi öncesi kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üreyen bir hastada, köken meropeneme dirençli bulunmuş ve tedavi değiştirilmiştir. Tedaviye yanıt vermeyen bir hastada ise yapılan kontrol kültüründe metisiline dirençli *S.aureus* ürettiği gözlenmiş ve tedaviye vankomisin eklenmiştir. Bu iki olgu tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir. Kalan 18 hastanın tümünde infeksiyona ilişkin bulgular tamamen kaybolmuştur. Tedavi en az 8, en çok 20 gün (ortalama: 12.3 gün) sürmüştür. Tedavi bitimini izleyen 5. günde yapılan kontrol kültürlerinde üreme olmamıştır. Bir hastada hafif transaminaz yükselmesi görülmüş ve tedavi bitiminde hızla normale dönmüştür. Bunun dışında hiçbir hastada önemli bir yan etki gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Ekstremitayı tehdit eden ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarında amputasyon riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, diyabet regülasyonu, cerrahi ve topikal tedavi eşliğinde uygun antibiyotik tedavisi amputasyon riskinin azaltılması açısından son derece önemlidir (2). Daha önce de vurgulandığı gibi bu tür hastalarda kemotaksis, fagositoz, hücre içi öldürme gibi lökosit fonksiyonlarının bozulmuş olması nedeniyle tedavide kullanılacak antibiyotiklerin bakterisidal olması önerilir (10,22).

Düşük riskli infeksiyonlar olarak tanımlanan erken ve yüzeysel diyabetik ayak infeksiyonları genellikle Gram pozitif bakterilerle oluşur ve tedavilerinde çok önemli sorunlarla karşılaşmaz. Oral yolla kullanılan 1. kuşak sefalosporinler, klindamisin, amoksisilin/klavulanat gibi ajanlar çoğunlukla yeterlidir (6). Buna karşın, derin dokulara yayılmış ve ekstremitayı tehdit eden ciddi diyabetik ayak infeksiyonları sıklıkla aerop ve anaerop bakterilerin birlikte işe karıştıkları polimikrobiyal infeksiyonlar olup tedavilerinde önemli zorluklarla karşılaşmaktadır (6,10,22). Ciddi bir infeksiyonun varlığı ve ekstremitenin kaybedilme riski, antibakteriyel tedavinin çoğunlukla ampirik başlanmasını gerektirmektedir. Ayrıca, olası patojenlerin çok çeşitli olması nedeniyle antibakteriyel tedavinin geniş etki alanlı olması, buna bağlı olarak da sıklıkla birden fazla antibiyotiğin kombine kullanımı söz konusu olmaktadır. Bu da çoklu ilaç kullanımının yan etki, maliyet artışı ve uygulama zorluğu gibi dezavantajlarını birlikte getirmektedir (11). Ancak, bu tür ciddi infeksiyonlarda amputasyon riskini ortadan kaldırmak veya azaltmak için agresif parenteral tedavi kaçınılmazdır (12).

Çok geniş spektrumlu antibiyotiklerin bulunmadığı dönemlerde klindamisin, ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu bu tür ciddi ayak infeksiyonlarında klasik tedavi olarak uygulanmıştır (10,12). Bu tür hastalarda diyabete bağlı nefropati olasılığının yüksek olması nedeniyle aminoglikozitler gibi potansiyel nefrotoksik ajanların kullanımından mümkün olduğunca kaçınmak gerekmektedir (13). Aslında diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde altın standart olarak kabul edilebilecek bir tedavi rejimi yoktur (22). Çok değişik tedavi rejimleri denenmiş ve değişik sonuçlar bildirilmiştir. Üçüncü kuşak bir sefalosporin ile klindamisin veya metronidazol kombinasyonu veya parenteral kinolon ile metronidazol veya klindamisin kombinasyonu en sık kullanılan rejimler arasındadır (12,13).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin, anaerop bakterilere karşı etkili olmadığı bilinmektedir. Ayrıca stafilokoklara karşı da etkinliklerinin olduğu söylenemez. Kinolonlar tek başına yeterli bir etki alanı sağlayamazlar. Bu nedenle günümüze değin bu ajanlar yaygın fakat hemen daima başka ajanlarla kombine olarak kullanılmışlardır (1). Ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde tek ajan olarak kullanılacak bir ilacın çok iyi bir Gram negatif etkinlik yanında iyi bir Gram pozitif ve anti-anaerop etkinliğe sahip olması gerekir. Bu özelliklere uygun antibiyotikler ise beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri ve karbapenemlerdir (11,22). Piperasilin/tazobaktam ve tikarsilin/klavulanik asit ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (7,21). Ampisilin/sulbaktam ile benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada ampisilin/sulbaktamın ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde klinik başarı oranı % 100 olarak bulunmuştur (1). Grayson ve ark. (11)'nin çalışmasında ampisilin/sulbaktamın etkinliğinin, imipenemle eşdeğer olduğu bildirilmiştir. Oysa ki; ampisilin/sulbaktam, imipenem göre daha dar etki alanlıdır. Örneğin; indüklenebilir klas-1 beta-laktamaz üreten enterik bakteriler (*Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella* ve bazı *Proteus* türleri gibi) ve *P.aeruginosa*'ya etkinliği iyi değildir. Ancak, bu çalışmada hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlar çalışmaya dahil edilmemiştir (11).

Meropenem en geniş etki alanlı antibiyotik grubu olan karbapenemlerin klinik kulla-

nımda olan iki üyesinden biridir. İdeal etki alanı bu ajanın ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının başlangıç ampirik tedavisinde çok etkili olacağını düşündürmektedir. Nitekim daha önce kullanıma giren diğer bir karbapenem olan imipenemin ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde etkinliği oldukça iyidir ve tedavide ilk önerilecek seçenekler arasında yer almaktadır (10,11). Calandra ve ark. (4) diyabetik ciddi alt ekstremite infeksiyonlarında imipenem ile yüksek klinik ve bakteriyolojik etkinlik oranları bildirmişlerdir. Rando-mize ve karşılaştırmalı bir çalışmada; infekte olmuş, ciddi diyabetik ayak lezyonlu hastaların da dahil olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde meropenem klinik ve bakteriyolojik olarak imipenem kadar etkili bulunmuştur (20). Çalışmamızda saptanan % 90 oranındaki başarı bunu destekler niteliktedir. Yan etki açısından da tek bir hastada görülen hafif transaminaz yüksekliğinin meropenem tedavisi sırasında % 4-5.5 oranında görülebildiği, bunun tedavinin sonlandırılması halinde geri dönüşümlü olduğu ve çoğu kez karaciğer fonksiyon bozukluğuna ilişkin klinik belirtilere yol açmadan meydana geldiği ileri sürülmektedir. Meropenemin yan etki profilinin diğer beta-laktam antibiyotikler gibi olduğu bilinmektedir. 3125 hastayı içeren klinik çalışmalarda meropenem tedavisi sırasında önemli bir yan etki görülmediği bildirilmiştir (19).

Çalışmamızdaki hasta sayısı çok fazla değildir ve osteomyelitli hastalar çalışma dışında bırakılmıştır ama yine de 20 hastanın 18'inde tedavinin başarılı olması meropenemin bu tür infeksiyonların tedavisinde iyi bir monoterapi seçeneği olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının başlangıç ampirik tedavisinde meropenem tercih edilebilir. Ancak, bu sonuçların daha geniş ve kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi ve maliyet analizlerinin de dikkate alınması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M, Özcebe O, Güllü I, Ünal S, Gür D, Akalın S, Tokgözoğlu M, Telatar F, Akalın HE: Efficacy of sulbactam-ampicillin for the treatment of severe diabetic foot infections, *J Chemother* 8:284 (1996).
- 2- Bridges RM, Deitch EA: Diabetic foot infections: Pathophysiology and treatment, *Surg Clin North Am* 74: 537 (1994).
- 3- Brodsky JW, Schneider C: Diabetic foot infections, *Orthop Clin North Am* 22: 473 (1991).
- 4- Calandra GB, Raupp W, Brown KR: Imipenem/cilastatin treatment of lower extremity skin and soft tissue infections in diabetics, *Scand J Infect Dis* 52: 15 (1987).
- 5- Edwards JR: Meropenem: a microbiological overview, *J Antimicrob Chemother* 36: 1 (1995).
- 6- File TM Jr, Tan JS: Treatment of bacterial skin and soft tissue infections, *Surg Gynecol Obstet* 172: 17 (1991).
- 7- File TM Jr, Tan JS: Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in skin and soft tissue infections, *Eur J Surg* 573: 51 (1994).
- 8- Gerding DN: Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes, *Clin Infect Dis* 20: 283 (1995).
- 9- Gibbons GW, Eliopoulos GM: Infection of the diabetic foot, "Kozak GP, Hoar CS Jr (eds): *Management of Diabetic Foot Infections*" kitabında s. 97, Saunders Co, Philadelphia (1984).
- 10- Grayson ML: Diabetic foot infections: Antimicrobial therapy, *Infect Dis Clin North Am* 9: 143 (1995).

- 11- Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, Levin E, Karchmer AW: Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients, *Clin Infect Dis* 18: 683 (1994).
- 12- Joseph WS: Treatment of lower extremity infections in diabetics, *Drugs* 42: 984 (1991).
- 13- Joseph WS, Axler DA: Microbiology and antimicrobial therapy of diabetic foot infections, *Clin Pediatr Med Surg* 7: 467 (1990).
- 14- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr: *Color Atlas and Textbook Diagnostic Microbiology*, 4th ed, JB Lippincott, New York (1992).
- 15- Larson J, Apelqvist J, Agardh C-D, Stenström A: Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabetic Med* 12: 770 (1995).
- 16- Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat JL: The diabetic foot: Soft tissue and bone infection, *Infect Dis Clin North Am* 4: 409 (1990).
- 17- Mouton YJ, Beuscart C and the Meropenem Study Group: Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections, *J Antimicrob Chemother* 36: 145 (1995).
- 18- Newman LG, Stagnaro-Green A: Risk factors for amputation in diabetes, *Ann Intern Med* 118: 231 (1993).
- 19- Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W: Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem, *J Antimicrob Chemother* 36: 207 (1995).
- 20- Smith J, Muzik A, Nichols RL, Motamedi A, Lami J, Hopkins J, Wilson S: Randomized comparative study of meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of skin and skin structure infections, 31st *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abs No. 612, Chicago (1991).
- 21- Tan JS, Wishnow RM, Talan DA: Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 580 (1993).
- 22- West NW: Systemic antimicrobial treatment of foot infections in diabetic patients, *Am J Health-Syst Pharm* 52: 1199 (1995).
- 23- Wheat LJ, Allen SD, Henry M: Diabetic foot infections: Bacteriologic analysis, *Arch Intern Med* 146: 1935 (1986).