

ŞİDDETLİ DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARININ AEROP BAKTERİLER VE KLİNİK YÖNLERDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem KANDEMİR¹, Volkan ÖZTUNA², Elif ŞAHİN¹, Metin M. ESKANDARI², Ali KAYA¹

ÖZET

Çalışmada ekstremitayı tehdit eden ciddi diyabetik ayak infeksiyonu olan olgularda en sık karşılaşılan mikroorganizmalar, bunların antibiyotik duyarlılıkları, tedavileri ve tedavi sonrası izlemleri araştırılmıştır. Bu amaçla, Wagner sınıflamasına göre grade 3 ve 4'de yer alan 25 olgu incelenmiştir. İnfeksiyon etkenleri, olgulardan alınan yumuşak doku ve kemik örneklerinin aerop ortamda kültürü ile saptanmıştır. Sonuçta 37 bakteri suşu izole edilmiş ve bunların içinde de en sık stafilokok suşları etken olarak gözlenmiştir (% 43). Olguların % 30'unda birden fazla mikroorganizma soyulanmıştır. Başlangıçtaki empirik tedaviye (ampisilin / sulbaktam + amikasin) izole edilen suşlardan sadece % 32'sinin duyarlı olduğu saptanmıştır. Kültür antibiogram sonucuna göre tedavide gereken değişiklikler yapılmış ve antibiyotik tedavisi cerrahi müdahale sonrası en az iki hafta süreyle verilmiştir. Serimizdeki osteomyelitli olguların % 85'i şiddetli infeksiyon ve parsiyel nekrozlar nedeniyle ampute edilmiştir. Tedavi sonrası sadece bir olguda nüks gözlenmiş, tedavi sırasında ise bir olgu sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Bu çalışmada stafilokokların ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının etiolojisinde ilk sırayı aldığı saptanmıştır. Ancak bu tür infeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir ve tedavilerinde mutlaka cerrahi ve medikal tedavinin birlikte uygulanması gerekmektedir. Ayrıca bu tür infeksiyonlarda empirik antibiyotik tedavisi seçiminde hastanedeki duyarlılık ve direnç durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Diyabetik ayak infeksiyonları, osteomyelit, aerop bakteriler

SUMMARY

Assessment of the severe diabetic foot infections with respect to aerobic microorganisms and clinical aspects.

In this study, the severe diabetic foot infections threatening the viability of the extremity were studied to determine the responsible organisms, the sensitivity to antibiotics and to investigate the treatment modalities and the follow-ups. Twenty-five diabetic foot infections, grade 3 and grade 4 according to the Wagner classification system, were included in this study. Deep soft tissue and bone specimens were cultured in aerobic condition. Thirty-seven bacterial strains were isolated and the commonest was *Staphylococcus* strains (43 %). The infection was polymicrobial in 30 % of the feet. The initial empiric combination therapy of ampicillin/ sulbactam + amikacin was effective against only 32 % of the strains. The antibiotic therapy was corrected based on the antibiotic sensitivity test and was administered at least two weeks. Eighty-five percent of the feet were amputated in osteomyelitis cases because of the severity of the infections and partial necrosis. There were only one recurrence and one exitus due to sepsis in the study group.

In conclusion, *Staphylococcus* strains were responsible for not only simple forms but also for the severe forms of the diabetic foot infections. The etiology is generally polymicrobial and both surgical and medical therapies should be combined. The initial empiric therapy must be adjusted according to the hospital microbial flora.

Key words: Diabetic foot infections, osteomyelitis, aerobic bacteria

GİRİŞ

Ayak infeksiyonları diyabetik hastalarda sık gözlenen ciddi ve karmaşık bir problemdir. İnfeksiyonlar genellikle nöropati, vaskülopati ve çeşitli metabolik bozuklukların eşlik et-

tiği ayak ülserlerinde başlar. Bu infeksiyonlar ekstremitayı ve bazen de hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilir. Diabetes mellituslu hastaların % 15-25'i hayatlarının herhangi bir döne-

minde alt ekstremitte infeksiyonu geçirmektedir. Diyabetik ayak komplikasyonları gelişmiş toplumlarda travma dışı alt ekstremitte amputasyon nedenleri arasında en yaygın olanıdır ve normal popülasyona göre 15-45 kat daha fazladır (3,4). Bu nedenle ayak infeksiyonlarından korunma ve uygun tedavi son derece önemlidir.

İnfeksiyon, diyabetli hastaların hastaneye yatırımlarını gerektiren primer nedenlerden biridir. Nöropati ve iskemiye bağlı olarak ya da yabancı cisimlerle oluşan yaralanmalar infeksiyonlar için giriş kapısı oluştururlar. Bütün bunlara rağmen diyabetli hastaların alt ekstremitelerinde gözlenen

nöropatik ülserlerin hepsi infekte olmayabilir. İnfeksiyona işaret eden bulgular arasında lokal inflamasyon, pürülan akıntı, abse varlığını düşündürecek fluktuasyon, sinus oluşumu ve krepitasyon varlığı sayılabilir (5). Bu tür infeksiyonlarda etken mikroorganizma sayısı genellikle birden fazladır ve sıklıkla anaerop mikroorganizmaları da içeren polimikrobial infeksiyonlar şeklinde gözlenir.

Bu çalışmada diyabetik ayak infeksiyonu gelişen olgularda etken aerop mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları, tedavileri ve tedavi sonrası takiplerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2000 Ocak ve 2002 Ocak arasında Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ile Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalları tarafından toplam 54 diyabetik ayak infeksiyonlu olgu incelenmiştir. Tüm diyabetik ayak infeksiyonlu olgular Wagner sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (12). Olgulara osteomyelit tanısı direkt radyolojik grafilerle konulmuştur. Bu çalışmaya Wagner sınıflamasında 3. ve 4. kategoriye giren (derin abse ve osteomyelit, parmaklar veya ayağın ön kısmında gangren olanlar) 25 diyabetik ayak infeksiyonlu olgu dahil edilmiştir. Bu olgulardan kültür için alınan derin doku ve kemik örnekleri kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolatamsı agar plaklarına ekilmiştir. Ayrıca mikroskopik inceleme için preparat hazırlanarak Gram ve Giemsa boyaları ile boyanmıştır. Kültür pozitifliği olan plaklardan etkenler biyokimyasal ve Gram boyanma özelliklerine göre tanımlanmıştır. Biyokimyasal özellikler; oksidaz, TSI (üç şekerli demirli besiyeri), IMVIC (indol, metil kırmızısı, Voges-Prokauer, sitrat), lizin dekarboksilaz ve üreaz reaksiyonları

araştırılarak belirlenmiştir. Stafilokokların ayırımında ise koagülaz testi ve novobiosin duyarlık sonuçları kullanılmıştır. Enterokoklar eskulini hidrolize etmeleri, % 6.5 sodyum klorürlü besiyerinde ve 45°C'de üreme özelliklerine göre belirlenmiştir. Kültür örnekleri alındıktan sonra olgulara antibiyotik tedavisi empirik olarak başlanmış ve genellikle de ampisilin/sulbaktam + amikasin kombinasyonu tercih edilmiştir. Antibiyogram sonucu alındıktan sonra antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenmiştir. Bu değişim yapılırken tedavi rejimi içinde anti-anaerop etkili bir antibiyotığın de yer almasına önem verilmiştir. Antimikrobiyal tedavi yanında diyabet regülasyonu ve yara bakımı düzenli olarak yapılmıştır. Doku nekrozu saptanan olgularda nekrotik dokular cerrahi olarak uzaklaştırılmıştır. Tedavi başarısı granülasyon dokusu oluşup pürülan akıntının kesilmesi olarak tanımlanmıştır. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları NCCLS M100-S9'da tanımlandığı şekilde disk difüzyon testi ile çalışılmıştır. *S.maltophilia* için de NCCLS önerilerinde bulunmamakla birlikte disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun 15'i erkek (% 60), 10'u kadın (% 40), yaş ortalamaları 60.8±10.2 (44-80) idi. Bu olgulardan alınan yumuşak doku ve fistül ağzı akıntı örneklerinden aerop kültür yöntemleri ile 37 bakteri suşu izole edilmiştir. Bunlardan *Staphylococcus* spp.'nin % 43 oranı ile ilk sırada olduğu gözlenmiştir. Etkenler ve sıklıkları tabloda verilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde; MRSA ve MRKNS suşlarının hepsi vankomisin ve teikoplanine duyarlı, siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençli idi. *Pseudomonas* suşlarından biri tikarsilin, siprofloksasin, seftazidim, imipenem ve meropeneme dirençli, sefepim ve amikasin duyarlı bulunurken, diğerleri bu sayılan antibiyotiklerin hepsine duyarlı bulunmuştur. Bir *E.coli* suşu imipenem, sipro-

floksasin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim) dirençli, amikasin duyarlı bulunurken diğer *E.coli* suşu amoksisilin, sefazolin, sefuroksim, amikasin, tobramisin, seftriakson, sefotaksim, imipenem, siprofloksasin, aztreonam ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı bulunmuştur. *Proteus* suşlarının hepsi amoksisilin, sefazolin, sefuroksim, amikasin, gentamisin, seftriakson, sefotaksim, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, imipenem ve aztreonama duyarlı bulunmuştur. Enterokok suşlarının ikisi de penisiline dirençli bulunurken, bunların vankomisin ve teikoplanine duyarlı oldukları saptanmıştır. Her iki *Stenotrophomonas maltophilia* suşunun siprofloksasin, üçüncü kuşak sefalosporinler, amikasin ve karbapenemlere dirençli, trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır.

Tablo. Diyabetik ayak infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve sıklıkları.

Etken	n (%)	Etken	n (%)
MRSA	12 (% 32)	Escherichia coli	5 (% 14)
MRKNS	2 (% 5)	Proteus spp.	4 (% 11)
MSSA	1 (% 3)	Enterococcus spp.	2 (% 5)
MSKNS	1 (% 3)	Stenotrophomonas maltophilia	2 (% 5)
Pseudomonas spp.	8 (% 22)		

MRSA: Metisiline dirençli S.aureus, MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, MSSA: Metisiline duyarlı S.aureus, MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok.

Olgularımızın diyabet süresi ortalama 15.4 ± 8.3 (4-35) yılı olarak saptanmıştır. Çalışma kapsamına alınan olgulardan 8'inde diyabet dışında ek bir hastalık olarak dördünde hipertansiyon, ikisinde periferik dolaşım bozukluğu, ikisinde de aterosklerotik damar hastalığı saptanmıştır. Çalışmada ortalama tedavi süresi 19.3 ± 9.3 (14 - 49) gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca osteomyelit saptanan olguların sayısının 13 (% 52), amputasyon yapılanların sayısının ise toplam 17 (% 68) olduğu saptanmıştır. Tüm osteomyelitli olguların 11'inin (% 85) ampute edildiği, osteomyeliti olmayan olgulardan ise 6'sının (% 50) ampute edildiği gözlenmiştir. Olgularımız ilk kez değerlendirildiğinde empirik tedavide öncelikli olarak ampicilin/sulbaktam (4x1.5 g/gün)+ amikasin (1x1 g/gün) kombinasyonu seçilmiştir. Empirik tedavi kombinasyonunda kullanılan bu antibiyotiklerden en az birine

tüm mikroorganizmalar ele alındığında % 68 (n:25) oranında direnç gözlenmiştir. Empirik tedavi rejimi antibiyogram testi sonuçları göz önüne alınarak tekrar gözden geçirilmiş ve değiştirilmiştir. Metisiline dirençli stafilokoklar ve enterokoklar için bir glikopeptid antibiyotik (vankomisin veya teikoplanin), *S.maltophilia* için yüksek doz trimetoprim-sulfametoksazol (15-20 mg/kg/gün trimetoprim), *Pseudomonas* spp. için anti-psödomonal etkili bir sefalosporin veya penisilin kullanılmıştır. Anti-anaerop etki için gerekli durumlarda tedaviye klindamisin (3x600 mg/gün IV) eklenmiştir. Çalışmada izole edilen *E.coli* ve *Proteus* spp. için empirik tedavi değiştirilmemiştir. Cerrahi ve medikal tedavi sonrası olgularımızdan birinde nüks gözlenirken, birinde de sepsis gelişmiş ve olgu kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Tüm dünyada diabetes mellitus prevalansı % 2-5 civarındadır. Bu hastaların en az % 15'inde ayak problemleri vardır veya hayatlarının herhangi bir döneminde ayak yaraları oluşmaktadır (11). Diyabetik ayak lezyonlarının çoğunda neden multifaktöriyeldir. Nöropati ve iskemi dışında sistemik ve lokal defans faktörlerinde azalma veya bozulma, diyabetik hastaları infeksiyonlara bağlı çok ciddi komplikasyonlara aday haline getirir. Ayağın duyu kaybı, fark edilmeyen ayakkabı içi sürtünme ve travmalar ve eklem deformiteleri sonucu gelişen ödem, inflamasyon ve nekroz nedeniyle koruyucu deri bariyeri kaybolmaktadır (6). Ayrıca bu hastalarda polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivite gibi fonksiyonlarında defektler olduğu da bildirilmektedir (10). İnfeksiyona zemin hazırlayan diğer etkenler ise bu grup hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların sık olarak gelişmesi, kollajen fonksiyon bozukluğu ve hemodinamik bozuklukların varlığı olarak sıralanabilir. Bu infeksiyonlar sistemik yayılım gösterebilmesi ve tedavi edilmediği takdirde gangren, osteomyelit ya da amputasyonla sonuçlanması nedeniyle diğer infeksiyonlardan ayrılır (9).

Diyabetik ayak infeksiyonlarının mikrobiyolojik olarak en önemli karakteristiği genellikle polimikrobiyal olmasıdır

(14). Diyabetik ayak infeksiyonlarında hastalığın şiddetine göre infeksiyon etkenleri arasında bazı farklılıklar olabilmektedir. Hafif infeksiyonların çoğunda etken mikroorganizmalar, başta *S.aureus* ve streptokoklar olmak üzere aerobik Gram pozitif koklardır (7). Daha seyrek olarak enterokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar ve korinebakteriler de infeksiyon etkeni olabilirler. Derin ülserasyon ve doku nekrozunun ön planda olduğu orta şiddette ve ağır infeksiyonlar ise mikrobiyolojik olarak mikst lezyonlardır. Bu lezyonlarda enterik Gram negatif bakteriler (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) ve anaerobik mikroorganizmalar (*Bacteroides* türleri ve peptostreptokoklar) bir arada bulunurlar (8). Anaerop mikroorganizmalar ve enterokoklar daha çok derin ve perineal bölgeye yakın lokalizasyonlarda karşımıza çıkmaktadır (13). Bu çalışmanın kapsamına Wagner sınıflamasında üçüncü ve dördüncü grupta yer alan ciddi infeksiyonlu olgular alınmış olmasına rağmen en sık izole edilen etken stafilokoklar olmuş, bu sonuç Ulusoy ve ark. (15) ile Api ve ark. (2)'nin çalışma sonucuyla uyumlu bulunmuştur. Anaerop kültür ortamının sağlanmadığı bu çalışmada 11 olguda mikst infeksiyon gözlenmiştir. Bu şartların sağlanması durumunda mikst infeksiyon oranının daha yüksek bulunması beklenebilir.

Diyabetik ayak infeksiyonları ciddi boyutta ve ekstremitayı tehdit eden derecedeysen amputasyon riski oldukça yüksektir. Bu gruptaki olgularda uzuv kaybını önleyebilmek için öncelikle diyabetin regüle edilmesi, cerrahi ve topikal tedavi yanında uygun antibiyotik tedavisinin birlikte uygulanması gerekmektedir. Diyabetik ayaklı hastalarda sistemik bulguların eşlik ettiği ciddi seyirli olgularda antibiyotik tedavisi genellikle kültür sonuçlarını beklemeden empirik olarak başlanabilir. Bu çalışmada empirik tedavi olarak ampisilin/sulbaktam (4x1.5 g/gün) + amikasin (1x1 g/gün) kombinasyonu kullanılmıştır. Ancak kültür antibiyogram sonuçlarında kullanılan bu antibiyotiğe sadece % 32 oranında duyarlılık saptanmıştır. Oysa Akova ve ark. (1)'nin çalışmasında gerek yumuşak doku ve gerekse osteomyeliti olan diyabetik ayaklı hastalarda, mikrobiyolojik eradikasyon ve klinik etkinlik açısından sadece ampisilin/sulbaktam ile empirik tedavinin yüksek oranda başarılı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda direnç oranının yüksek olması muhtemelen olguların çoğunun başka bir merkezden ve yetersiz tedavi almış olarak gelmeleri nedeniyle olabileceği gibi hastanemizdeki mikroorganizmaların direnç durumundan da kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmadaki olguların 17'sine amputasyon yapılmıştır. Ampute edilen olguların 11'inde osteomyelit gelişmiş, kalan 6 olguda ise osteomyelit olmaksızın derin doku nekrozu nedeniyle amputasyon yapılmıştır. Amputasyon ora-

nımızın yüksek olması (% 68) olguların sınırlı debridman, sekestrektomi ve medikal tedavi ile başarı sağlanabilecek dönemden çok daha sonra başvurmuş olmaları nedeniyle.

Olguların tedavisinde debridman veya amputasyon sonrası genellikle iki haftalık antibiyotik tedavisi (osteomyelitli olgularda en az üç hafta) uygulanmıştır. Sadece bir olgu cerrahi tedaviyi kabul etmemiş, medikal tedavi başlanmış ve kontrollere gelmemiştir. Bir olgu da sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Tedavi sonrası olgularımızdan sadece birinde nüks gelişmiş olup bu olguya amputasyon uygulanmış, ancak medikal tedaviyi hasta iki gün kadar almıştır. Bu olguda amputasyona rağmen nüks nedeni derin dokularda bir kısım mikroorganizmanın canlılığını devam ettirmesi ve hastanın yeterli süre antibiyotik tedavisi almamış olmasıdır.

Sonuç olarak stafilokoklar, diyabetik ayak infeksiyonlarında hastalığın derecesinden bağımsız olarak egemen mikroorganizmalar gibi görünmektedir. Bununla beraber diğer mikroorganizmaların da (Gram negatif enterik çomaklar ve nonfermentatifler, enterokoklar, anaeroplara) etken olabileceği, dahası bu tip infeksiyonların polimikrobiyal olabileceği düşünülmeli ve her merkez kendi duyarlılık sonuçlarına göre empirik tedavi seçimini yapmalıdır. Ayrıca cerrahi tedavi olarak amputasyon bile yapılmış olsa antibiyotik tedavisi cerrahi sonrası mutlaka belli bir süre kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M, Özcebe O, Güllü İ, Ünal S, Gür D, Akalın S, Tokgözoğlu M, Telatar F, Akalın HE: Efficacy of sulbactam-ampicillin for the treatment of severe diabetic foot infection, *J Chemother* 8:284 (1996).
- 2- Api ÜT, Ceran N, Ertem SA, Özyürek S, Göktaş P: Diabetes mellituslu hastalardaki yara infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *X. Türk Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı* s. 303, Adana (2001).
- 3- Armstrong DG, Lavery LA, Quebedeaux TL, Walker SC: Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus non-diabetic adults, *South Med J* 90:384 (1997).
- 4- Brodsky JW, Schneider C: Diabetic foot infections, *Orthop Clin North Am* 22:473 (1991).
- 5- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes, *N Engl J Med* 331:854 (1994).
- 6- Gülman B: Diyabetik ayak sorunlarında ortopedik cerrahi tedavi, "B. Gülman (ed): *Diyabetik Ayak*" kitabında s. 125, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun (1995).
- 7- Joes EW, Edwards R, Finch R: A microbiologic study of diabetic foot lesions, *Diabet Med* 2:213 (1984).
- 8- Morton NS: Cellulitis and subcutaneous tissue infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 1037, Churchill Livingstone Co., Philadelphia (2000).
- 9- Öncül O: Diyabetik ayak infeksiyonlarına yaklaşım, *Flora* 6:74 (2001).
- 10- Pozzilli P, Signore A, Leslie RDG: Infections, immunity and diabetes, "Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds): *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2. baskı" kitabında s. 1231, John Wiley and Sons, Chichester (1997).
- 11- Reiber GE: Epidemiology of the diabetic foot, "Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH (eds): *The Diabetic Foot*, 5. baskı" kitabında s. 1, Mosby Year Book Publ, St. Louis (1993).
- 12- Richardson EG: Neurogenic disorders, "Canale ST (ed): *Campbell's Operative Orthopaedics*, 9. baskı" kitabında s. 1813, Mosby Co., St Louis (1998).
- 13- Sapico FL: Foot infections, "Finegold SM, George WL (eds): *Anaerobic Infections in Humans*" kitabında s. 467, Academic Press, San Diego (1989).
- 14- Sapico FL, Canawati HN, Witte JL: Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet, *J Clin Microbiol* 12:413 (1980).
- 15- Ulusoy S, Çetinkalp Ş, Sesli E, Özinel MA, Hamulu F, Arda B, Yamazhan T, Tüzün M: Ekstremitayı tehdit eden ciddi diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde meropenemin klinik etkinliği, *ANKEM Derg* 15:53 (2001).