

DIYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARININ AEROBİK BAKTERİYOLOJİK ANALİZİ*

Kıvanç ŞEREFHANOĞLU*, Hale TURAN*, Funda ERGİN TİMURKAYNAK**, Hande ARSLAN**

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ünitesi, Selçuklu, KONYA

** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bahçelievler, ANKARA

ÖZET

Bu prospektif çalışma ile Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezine başvuran diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalarda aerobik etken mikroorganizmaların ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenerek bu hastaların ampirik antibiyotik tedavilerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Haziran 2003 ve Eylül 2005 tarihleri arasında başvuran diyabetik ayak infeksiyonu olan kırk beş hastadan etken olarak 61 bakteri izole edilmiştir. En sık rastlanan bakteri hastaların % 38'inden izole edilen Staphylococcus aureus olmuştur. Bu mikroorganizmayı Escherichia coli (% 20), Pseudomonas aeruginosa (% 20) ve Klebsiella spp. (% 18) izlemiştir. S.aureus izolatlarında metisilin direnci % 18 (3/17) olarak belirlenmiştir. Gram pozitif bakterilere karşı en etkili antibiyotik ise vankomisin olmuştur. Gram negatif izolatlara karşı en etkili antibiyotikler ise amikasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefepim olarak belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: diyabetik ayak infeksiyonları, etkenler

SUMMARY

Aerobic Bacteriological Analysis of Diabetic Foot Infections

The aim of this prospective study is to give a contribution to empirical treatment of patients with diabetic foot infections, admitted to Baskent University, Konya Education and Research Center, by investigating the relative frequency of aerobic bacterial isolates and their in vitro antimicrobial susceptibility. A total of 61 bacteria were isolated from 45 patients with diabetic foot infections between June 2003 and September 2005. Staphylococcus aureus was the most common isolate, being recovered from 38 % of cases. It was followed by Escherichia coli (20 %), Pseudomonas aeruginosa (20 %) and Klebsiella spp. (18 %). Three of 17 (18 %) S.aureus isolates were found resistant to methicillin. Vancomycin was the most effective agent against Gram positive organisms. Amikacin, meropenem, piperacillin-tazobactam and cefepime were the most effective agents against Gram negative organisms.

Keywords: agents, diabetic foot infections

GİRİŞ

Ayak infeksiyonları diyabetik hastalarda sıkça görülen ve çözümü zor problemlerdir. Bu infeksiyonlar diyabetik hastalar için önemli bir hospitalizasyon nedeni olup bu hasta

grubu Kuzey Amerika kıtasında tüm hospitalizasyonların yaklaşık % 20'sinden sorumludur⁽²⁾. Bu infeksiyonlar genellikle periferik nöropati, nöropatik ülser veya arteriyel vasküler yetmezliği olan hastalarda minör bir travmayı takiben başlar ve selülit, yumuşak doku nekrozu veya osteomyelit formunu

Yazışma adresi: Kıvanç Şerefhanoğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ünitesi, Selçuklu, KONYA

Tel.: (0332) 257 06 37, (0505) 251 79 29

e-posta: drkivancse@yahoo.com

Alındığı tarih: 27.12.2005; revizyon kabulü: 06.03.2006

*XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK 2005) Kongresi'nde sunulmuştur (16-20 Kasım 2005, Antalya).

alır. Aynı zamanda ekstremitte ampütasyonu için risk faktörü oluşturur⁽¹⁴⁾. Genel olarak, *Staphylococcus aureus* en sık karşılaşılan etkenidir. Fakültatif streptokoklar ve Gram negatif çomaklar (daha çok *Enterobacteriaceae* ve daha az sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa*) diğer sık karşılaşılan etkenlerdir. Anaerobik bakteriler nadiren tek başlarına etken olup daha çok ekstremitayı tehdit eden polimikrobiyal infeksiyonlarda aerobik bakterilerle birlikte görülmektedir ve bu tür infeksiyonlardaki görülme oranı % 80'lere varabilmektedir⁽⁷⁾.

Bu çalışmada diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalardaki etken aerobik mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenerek bu infeksiyonların tedavisine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran veya diğer bölümlerden konsültasyon için görülen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Diyabetik ayak infeksiyonları, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu infeksiyonların tanı ve tedavisi üzerine yayınlanan uzlaşma raporunda belirtildiği üzere, tablo 1'deki özellikleri gösterenler ciddi, diğerleri hafif olarak sınıflandırılmıştır⁽¹¹⁾.

Tablo 1: Diyabetik ayak infeksiyonlarının ciddi olduğunu düşündüren klinik özellikler⁽¹¹⁾.

Yaraya spesifik	
Ülser	Subkutan dokuya penetre
Tutulan doku	Derin yumuşak doku (fasya, kas, eklem, kemik)
Selülit	Geniş çaplı (>2 cm) veya ülserden uzakta
Lokal bulgular	Şiddetli inflamasyon, krepitasyon, bül, şişlik, diskolorasyon, nekroz/gangren, ekimoz veya peteşi
Genel	
Prezentasyon	Akut veya hızlı progresif
Sistemik bulgular	Ateş, titreme, hipotansiyon, konfüzyon ya da bilinç bulanıklığı, sıvı kaybı, lökositoz
Metabolik kontrol	Şiddetli veya kötüleşen hiperglisemi, asidoz, azotemi, elektrolit bozukluğu
Komplike özellikler	Yabancı cisim varlığı, derin yara, abse, venöz yetmezlik, lenfödem, cerrahi ile yerleştirilmiş yabancı cisim
Güncel tedavi	Uygun antimikrobik tedavi altında progresyon

Haziran 2003 ve Eylül 2005 tarihleri arasındaki 28 ayda toplam 45 diyabetik ayak infeksiyonu ile izlenen hasta tespit edilmiştir. Hastaların diyabet süresi, tedavisi ve ilişkili hastalıkları (örneğin, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebro-vasküler olay) içeren klinik öyküleri kaydedilmiştir.

Ülserin debridman sonrası küretaj materyali, absenin iğne ile aspirasyon materyali, infekte deri ve derin dokunun aspirasyon biyopsisi mikrobiyolojik değerlendirme için kabul edilmiş, yüzeysel sürüntü yöntemi ile alınan örnek sonuçları çalışmaya dahil edilmemiştir. Örneklerin anaerobik kültürleri

anaerobik kültür alma şartlarına uyulmaması veya laboratuvara geç ulaşması gibi çeşitli nedenlerle alınmadığından yalnız aerobik kültür sonuçları değerlendirilmiştir. Ek olarak ateş, titreme ve hipotansiyon gibi sistemik bulguları olan hastalardan iki defa da kan kültürü alınmıştır. Klinik örnekler rutin olarak laboratuvarında kanlı agar, eozin metilen blue agar ve çikolata agara ekilmiştir. Doku örnekleri tiyoglikolat buyyonda 35°C'de 24 saatlik inkübasyonu takiben katı besiyerlerine ekilmiştir. Kan kültürlerinin alarm vermesi durumunda kanlı agar ve eozin metilen blue agara pasaj yapılmıştır.

Plaklar 35°C'de 24 saatlik aerobik şartlardaki inkübasyonun ardından değerlendirilmiş, izole edilen mikroorganizmalar standart yöntemlerle tanımlanmıştır. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzuna uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir⁽⁴⁾.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın klinik özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 57.7 ± 13.9 (26-78), 27'si erkek idi ve 26'sı oral antidiyabetik ilaç kullanıyordu. Hastaların 26'sında infeksiyon 1 aydan daha uzun süredir mevcuttu ve 2/3'ünde cerrahi müdahaleye gereksinim duyulmuştu. Dokuz hastada başvuru öncesi son bir ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Bu tedavilerin tamamı oral tedavi olup amoksisilin-klavulanat, ampicilin-sulbaktam, siprofloksasin, levofloksasin ve klaritromisinden oluşmaktaydı ve hepsi bir haftadan kısa süreli uygulanmıştı.

Tablo 2: Ayak infeksiyonu olan diyabetik hastaların genel klinik özellikleri.

Yaş (yıl)	Ortalama 57.7 ± 13.9 (26-78) yıl
Cinsiyet	
Erkek	27 (% 60)
Kadın	18 (% 40)
Diyabet tedavisi	
İnsülin	19 (% 42)
Oral antidiyabetik	26 (% 58)
İlişkili hastalıklar	
İskemik kalp hastalığı	12 (% 27)
Serebrovasküler hastalık	4 (% 9)
Hipertansiyon	20 (% 44)
Nefropati	6 (% 13)
Ayak infeksiyonunun süresi	
>1 ay	26 (% 58)
<1 ay	19 (% 42)
Antibiyotik öyküsü	9 (% 20)
Cerrahi müdahale	
Debridman	20 (% 44)
Ampütasyon	10 (% 22)

İnfeksiyonların 38'i ciddi ve 7'si hafif olarak belirlenmiştir. 14 hastadan birden fazla olmak üzere 45 hastadan diyabetik ayak infeksiyonu etkeni kabul edilebilecek 28'i (% 46) Gram

TARTIŞMA

pozitif, 33'ü (% 54) Gram negatif toplam 61 bakteri izole edilmiştir. Polimikrobiyal etkenli 14 hastanın 12'sinde ikişer, 2'sinde üçer bakteri üremesi olmuştur. Beş hastada da eşlik eden bakteriyemi belirlenmiştir. Bakteriyemi etkeni mikroorganizmaların ikisi *S.aureus*, diğerleri Grup B *Streptococcus*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* olmuştur. En sık izole edilen mikroorganizma *S.aureus* (17 hastadan, % 38) olup, bu mikroorganizmayı dokuzar hastadan (% 20) izole edilen *E.coli* ve *P.aeruginosa* izlemiştir.

İzole edilen bakteriler ve antibiyotiklere dirençli suş sayıları Gram pozitif bakteriler için tablo 3'de, Gram negatif bakteriler için tablo 4'de verilmiştir. *S.aureus* izolatlarının 3'ü (% 18) oksasiline dirençli iken sadece bir izolat trimetoprim-sulfametoksazole dirençli bulunmuştur. Penisilin direnci enterokok suşlarında % 40 iken, diğer streptokok izolatlarında saptanmamıştır.

Tüm Gram negatif izolatlar karşı en etkili antibiyotiklerin amikasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefepim olduğu belirlenmiştir. Sefoperazon-sulbaktam, seftazidim ve gentamisin Gram negatif izolatlar karşı birbirine yakın etkinlikte bulunmuştur.

Tablo 3: İzole edilen Gram pozitif bakterilerde antibiyotiklere dirençli suş sayıları.

Antibiyotikler ^a	S.aureus n=17	Enterococcus spp. n=5	Grup B strept. n=4	Streptokok spp. n=2
Oksasilin	3			
Penisilin	17	2	0	0
Ampisilin	17	2	0	0
Amoks-klav	3	2	0	0
Eritromisin	7	4	1	1
Klindamisin	5		0	0
Vankomisin	0	0	0	0
Tetrasiklin	10	3	2	1
Siprofloksasin	4	2	0	0
TMP/SMX	1			
Rifampin	2	2	0	0

^a Amoks-klav: amoksisilin-klavulanat; TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol.

Ayak infeksiyonları diyabetik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ülkemizde yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak diyabetli hasta sayısı artmakta ve bununla doğru orantılı olarak diyabetik ayak infeksiyonlarının sayısında da artış gözlenmektedir⁽⁶⁾.

Diyabetik ayak infeksiyonlarında genel olarak en sık karşılaşılan mikroorganizmalar *S.aureus*, streptokoklar, Gram negatif çomaklar ve anaeroblar olup bunların prevalansları değişebilmektedir^(8,16). Hafif-orta dereceli infeksiyonlarda Gram pozitif mikroorganizmalar baskın iken ciddi infeksiyonlarda Gram negatif bakterilerin ön plana çıktığı belirtilmektedir^(6,15). Çalışmamızda da çoğunlukla (% 84) ciddi infeksiyon tablosu gözlenmiş ve izole edilen bakterilerin çoğunluğunu (% 54) Gram negatif bakteriler oluşturmuştur. Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilenler *E.coli* (9/33), *P.aeruginosa* (9/33) ve *Klebsiella* spp. (8/33) olmuştur.

Diyabetik ayak infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar bireysel olarak ele alındığında, *S.aureus* en sık karşılaşılan etkindir^(12,13). Benzer şekilde çalışmamızda *S.aureus* en sık saptanan mikroorganizma olmuş; tüm hastaların % 38'inde saptanmış ve izole edilen 61 bakterinin % 28'ini oluşturmuştur.

İzole edilen Gram pozitif bakteriler arasında vankomisine dirençli izolat saptanmamıştır. *S.aureus* izolatlarının % 18'i metisiline dirençli bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda diyabetik ayak infeksiyonlarında etken olarak izole edilen *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci % 12 ile % 40 arasında belirlenmiştir^(1,3,9,10,17,18). Çalışmamızda vankomisinden sonra *S.aureus*'a en etkili antibiyotiklerin TMP-SMX, rifampin ve amoksisilin-klavulanat olduğu belirlenmiştir.

İzole edilen Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotikler amikasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefepim olmuştur. Literatürde diyabetik ayak infeksiyon-

Tablo 4: İzole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere dirençli suş sayıları.

Antibiyotikler ^a	E.coli n=9	P.aeruginosa n=9	Klebsiella spp. ^b n=8	P.mirabilis n=3	E.aerogenes n=3	M.morganii n=1
Ampisilin	7			1	3	1
Amoks-klav	3		3	0		1
Pip-tazo	1	1	0	0	0	0
Sefuroksim	6		3	0	2	1
Seftriakson	2		1	0	0	0
Sefop-sulbak	2	1	1	0	0	0
Seftazidim	2	1	1	0	0	0
Sefepim	1	1	1	0	0	0
Meropenem	0	1	0	0	0	0
Siprofloksasin	4	5	2	0	0	0
Amikasin	0	0	0	0	0	0
Gentamisin	5	6	2	0	1	0
TMP-SMX	5		4	2	1	1

^a Amoks-klav: amoksisilin-klavulanat; Pip-tazo: piperasilin-tazobaktam; Sefop-sulbak: sefoperazon-sulbaktam, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol; ^b: Üçü K.oxytoca.

larında etken olan Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını irdeleyen az sayıda çalışma olmasına karşın, bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu duyarlılık oranları belirlenmiştir^(1,5).

Diyabetik ayak infeksiyonlarının başlangıç tedavisi genellikle ampiriktir. Antibiyotiklerin seçiminde başlıca dikkat edilecek hususlar sıklıkla karşılaşılan mikroorganizmaların kapsanması, infeksiyonun ciddiyet derecesi ve varsa lokal antibiyotik duyarlılık verileridir. Antibiyotik tedavisi öyküsü ve daha önceden yapılmış kültür sonucu varlığı da dikkate alınması gereken diğer faktörlerdir. Genel olarak hafif infeksiyonlarda aerobik Gram pozitif koklara yönelik dar spektrumlu, ciddi infeksiyonlarda ise Gram pozitif, Gram negatif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı etkinliği olan geniş spektrumlu tedavi rejimlerinin seçilmesi tavsiye edilmektedir^(11,12,13). MRSA'nın lokal prevalansının yüksek olması durumunda bu organizmaya etkili antibiyotiklerin de (örn. glikopeptidler) ampirik tedavide yer alması önerilmektedir^(11,12). Çalışmamızda izole edilen bakteriler ve duyarlılık paternleri dikkate alındığında, ciddi infeksiyonların ampirik tedavisinde meropenem ve piperasilin-tazobaktam en güvenilir antibiyotikler olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda sefepimin in-vitro etkinliği oldukça iyi olmakla birlikte anaerobik bakteriler ve enterokoklara karşı etkinliğinin olmaması nedeniyle ciddi infeksiyonların tedavisi için uygun değildir⁽¹⁾. Çalışmamızda izole edilen *S.aureus* izolatlarında metisilin direncinin düşük olması ampirik tedavide glikopeptid antibiyotiklerin kullanılmasına gereksinim olmadığını ve bu antibiyotiklerin kültür sonucuna göre verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki verilere göre, genel olarak Gram pozitif mikroorganizmaların etken olduğu hafif şiddeteki, komplike olmayan infeksiyonların tedavisinde oral kullanım olanağı da olan amoksisilin-klavulanat uygun bir ajan olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, diyabet hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilen ayak infeksiyonlarının etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için olası etken mikroorganizmalar ve bunların duyarlılık paternlerinin bilinmesi önemlidir. Ayrıca materyalin uygun şekilde alınıp gönderilebildiği yerlerde anaerop kültür yapılmasının da çok yararlı olacağı kuşkusuzdur. Bu nedenle, ülkemizde bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, Mobasher LA: Bacteriological study of diabetic foot infections, J Diabetes Complications 2005;19(3): 138-41.
2. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA: Lower-extremity amputation in people with diabetes: Epidemiology and prevention, Diabetes Care 1989;12(1):24-31.
3. Carvalho CB, Neto RM, Aragao LP, Oliveira MM, Nogueira MB, Forti AC: Diabetic foot infection. Bacteriologic analysis of 141 patients, Arq Bras Endocrinol Metabol 2004;48(3):398-405.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; CLSI/NCCLS Document M100-S15, CLSI, Wayne, PA (2005).
5. El-Tahawy AT: Bacteriology of diabetic foot, Saudi Med J 2000;21(4): 344-7.
6. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Aksoy M, Çalangu S: Diyabetik ayak ve infeksiyonu, Klimik Derg 2004;17(1):3-12.
7. Frykberg RG: An evidence-based approach to diabetic foot infections, Am J Surg 2003;186(5A):44-54S.
8. Frykberg RG, Veves A: Diabetic foot infections, Diabetes Metab Rev 1996;12(3):255-70.
9. Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B, Zasloff M, Holroyd K: Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers, Diabet Med 2002;19(12):1032-4.
10. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA: Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases, Diabetes Care 1996;19(6):638-41.
11. Lipsky BA: A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot, Diabetes Metab Res Rev 2004;20 (Suppl 1):68-77S.
12. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al: IDSA guidelines. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections, Clin Infect Dis 2004;39(7):885-910.
13. Lipsky BA, Stoutenburgh U: Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: Evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections, J Antimicrob Chemother 2005;55(2): 240-5.
14. Mills JL, Beckett WL, Taylor SM: The diabetic foot: Consequences of delayed treatment and referral, South Med J 1991;84(8): 970-4.
15. Pathare NA, Bal A, Talvalkar GV, Antani DU: Diabetic foot infections: A study of microorganisms associated with the different Wagner grades, Indian J Pathol Microbiol 1998;41(4):437-41.
16. Swartz MN, Pasternack MS: Cellulitis and subcutaneous tissue infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.1172, Churchill Livingstone Co., Philadelphia (2005).
17. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: An increasing problem in a diabetic foot clinic, Diabet Med 1999;16(9):767-71.
18. Unachukwu CN, Obunge OK, Odia OJ: The bacteriology of diabetic foot ulcers in Port Harcourt, Nigeria, Niger J Med 2005;14(2):173-6.