

METİSİLİN DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS'UN ETKEN OLDUĞU DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARINDA TEİKOPLANİNİN ETKİNLİĞİ

Sibel GÜNDEŞ *, Zerrin YULUĞKURAL **

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KOCAELİ

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Diyabetik ayak lezyonlarında en sık etken olan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve grup B streptokok gibi Gram pozitif bakterilerdir. Bu çalışmada, 2005-2006 yıllarında yatarak tedavi edilen ve kültürlerinde metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) üremesi saptanan 29 diyabetik ayak enfeksiyonunda teikoplaninin etkinliği incelenmiştir. Üç-altı haftaya tamamlanan tedavi süresince bir hasta (% 3) gelişen yan etki nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Yirmisekiz hastanın 25'inde (% 89) klinik şifa ve düzelme saptanırken, üç hastada (% 11) ondördüncü günde MRSA üremesi devam etmiştir. Sonuç olarak, teikoplaninin, MRSA suşlarının etken olduğu diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olduğu görülmüştür. Teikoplaninin özellikle tek doz, intramüsküler ve ayaktan parenteral tedavi koşullarında uygulanabilir olması, diyabetik ayak gibi uzun tedavi seçeneklerini kolay uygulanabilir ve ekonomik kılmaktadır.

Anahtar sözcükler: diabetik ayak enfeksiyonları, MRSA, stafilokoklar, teikoplanin

SUMMARY

Efficacy of Teicoplanin in Diabetic Foot Infections caused by Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

The most commonly isolated pathogens as infection agents in diabetic foot patients are Gram-positive bacteria, namely *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci and group B streptococci. The aim of this study is to evaluate the efficacy of teicoplanin in 29 diabetic foot infections caused by methicillin resistant *S.aureus* (MRSA). Only one patient was excluded because of side effects after 3-6 weeks of therapy. Clinical and laboratory cure was established in twenty-five out of 28 (89 %) patients, whereas culture positivity of MRSA was continued in 3 (11 %) patients after 14 day of therapy. As a conclusion, teicoplanin was found to be an appropriate choice in treatment of diabetic foot infections caused by MRSA. Pharmacoeconomic considerations of teicoplanin like its long half-life, intramuscular and/or intravenous administration routes and acceptability of outpatient parenteral therapy made the drug more compliant and economic especially in those infections with prolonged hospital stay as diabetic foot infections.

Keywords: diabetic foot infections, MRSA, staphylococci, teicoplanin

GİRİŞ

Diyabet zemininde gelişen kronik ayak enfeksiyonları, bu hasta grubunda görülen en sık morbidite ve mortalite nedenidir⁽⁴⁾. Diyabetik ayakta bacağı tehdit etmeyen enfeksiyonlar yüzeysel olup, ayaktan takip edilebilirler. Bacağı tehdit eden enfeksiyonlarda ise selülit alanı ge-

niş, ülserler derindir ve enfeksiyon komşuluk yolu ile kemik ve eklemlere ulaşmış olabilir. Hastaneye yatış endikasyonu olan her dört diyabetik hastadan birinin yatış tanısı bacağı tehdit eden diyabetik ayak lezyonları olmakta ve bunlar çok zor iyileşmektedir⁽⁵⁾. Bu çalışma ile diyabet zemininde gelişen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının neden

Yazışma adresi: Sibel Gündüş, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KOCAELİ

Tel.: (0262) 233 59 80/7564, GSM: (0532) 746 99 25

e-posta: sgundes@hotmail.com

Alındığı tarih: 04.09.2007, revizyon kabulü: 28.09.2007

* 22.Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur, Poster No.29 (29 Nisan-03 Mayıs 2007, Antalya)

olduğu ayak yaralarında teikoplanin tedavisinin klinik ve laboratuvar verilerinde düzelme üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2005-2006 yılı içerisinde Koçeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatırılarak takip edilen ve uygun olarak alınmış derin doku kültürlerinde MRSA üremesi saptanan 29 ciddi diyabetik ayak infeksiyonu olan, 16'sı erkek, 12'i kadın hasta prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya, dahil edilen her hasta için bir form doldurulmuş, gerekli konsültasyonlar ve tetkikler tamamlanmıştır. Kabul edilen hastaların en az Wagner 2 sınıfına ait olmasına dikkat edilmiş, yüzeysel ülserler çalışmaya alınmamıştır. Derin doku örnekleri, yüzeysel temizlik yapıldıktan sonra iğne (Trucut) biyopsi seti veya eküvyonlu çubuk ile debritleman sırasında derin yumuşak dokudan alınmıştır. Gram boyaması ve aerop kültürler sonucunda identifiye edilen bakteriler Vitec (bioMérieux, Fransa) cihazı ile isimlendirilerek, antibiyogramları tamamlanmış, üreyen *S.aureus* şuşları metisilin direnci açısından incelenmiş ve bu sonuca göre hasta grubu oluşturulmuştur. Polimikrobiyal üremeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar bu grup ile özel olarak ilgilenen bir uzman tarafından takip edilmiştir. Takip formunda, genel bilgiler dışında, yaraya ait özellikler, diyabet yaşı, ayak muayene bulguları, başlanan antibiyotik, yanıt alma ve tedavi süresi değerlendirilmiştir. Klinik düzelme klinik olarak lezyonun iyileşmesi, laboratuvar düzelme ise kültürlerde üreme olmaması durumu olarak kabul edilmiştir. Karar verme aşamalarında, görüntüleme testlerinden, direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi (CT), magnetik rezonans (MRI) ve ultrasonografiden (US) yararlanılmıştır.

BULGULAR

İkibinbeş-2006 yılı içerisinde yatırılarak takip edilen ve derin doku kültürlerinde MRSA üremesi olan 29 diyabetik ayak hastasının yaş

ortalaması 45.6 yıl bulunmuş, birden fazla lezyon bulunma olasılığı % 3 olarak saptanmıştır. Bir hasta yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarılmış, değerlendirmeler 28 hasta için yapılmıştır. Ülser özelliklerine göre 22 (% 79) hastada lezyon tendon, ligament ve/veya kemiğe kadar ilerlemiş, 6 (% 21) hastada ise yaygın gangrenöz tutulum gözlenmiştir. Anatomik lokalizasyon olarak ülserlerin 24'ünün (% 86) ayak tabanı ve/veya parmak ucunda, beşinin ise (% 18) topuk veya bilekte olduğu görülmüştür. Hastaların tamamına yatışı takiben debridman yapılmış, 11 hastada (% 39) amputasyon (minör ve majör) gerekmiştir.

Tedavide, etkilenen ekstremitte yatay pozisyonda yüksek tutulmuş, gerek halinde parasetamol, nonsteroid antienflamatuar ağrı kesiciler uygulanmıştır. Üremeyi takiben, teikoplanin tedavisi (1x400 mg başlama dozunu takiben 1x200 mg idame doz) parenteral başlanmış, klinik düzelme göre tedavi 21 güne tamamlanmıştır. Osteomyelit saptanan hastalarda tedaviye 6 hafta devam edilmiştir. Bir hasta, ispatlanamamakla birlikte ilaca karşı geliştiği düşünülen dö-küntüler yüzünden çalışmadan çıkarılmıştır. Yirmibeş (% 89) hastanın ondördüncü gün kontrollerinde klinik ve laboratuvar iyileşme saptanırken, üç hastada (% 11) MRSA üremesi devam etmiştir. Yaraların ortalama kapanma süresi beş hafta olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Diyabetik ayak infeksiyonları, periferik nöropati ve doku perfüzyonunun yetersizliği sonucunda oluşan, tedavi edilmediğinde daha derin dokulara ilerleyerek, hastaların yaşam kalitesini düşüren, hatta tehdit eden bir komplikasyondur. Diyabet tanısı ile takip edilen hastaların % 25'inde ciddi ayak infeksiyonları gelişmekte, diyabete bağlı hastaneye yatışların % 20'si gene bu infeksiyonlara bağlı olmaktadır⁽⁴⁾. Bu infeksiyonlardan en sık izole edilen bakteriler *S.aureus* ve beta-hemolitik streptokoklardır⁽⁷⁾. Ülkemizde diyabetik ayak infeksiyonlarına yol açan bakterilerin gerçek insidansı bilinmemektedir. Ancak veriler tüm dünyada MRSA ve

grup A streptokoklara bağlı nekrotizan infeksiyon oranlarında ciddi bir artışı göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 30, Kanada'da 8 hastaneyi içeren bir süveyans çalışmasında *S.aureus*, yumuşak doku infeksiyonlarında % 42.6 ile en sık üreyen bakteri olarak bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu artış muhtemelen yaşlı, immünyetmezlikli (AIDS, kanser, kemoterapi, organ transplant alıcıları, vs) ve kritik hasta grubunun artışına bağlı olmaktadır. Stafilokoklar, özellikle toksik tablo ve nekrozun olmadığı, sayıca tek olan ve tek bir bakterinin ürettiği yaralarda hakim kolonizan halindedirler⁽⁸⁾. Kolonizasyon olarak başlayan bu infeksiyonlarda ülserler derinleşerek derin doku infeksiyonu ve osteomyelite yol açabilmektedirler. Geçmiş dönemlerde bu infeksiyonlar antistafilokoksik penisilinler, birinci kuşak sefalosporinler veya makrolidler ile başarı ile tedavi edilirken, son yıllarda toplum kaynaklı *S.aureus* suşlarında dahi metisilin direnci dikkat çekecek kadar artmıştır. Bugün metisilin direncinin % 50 - % 60'a ulaştığı merkezler vardır^(1,8). Bu yüzden, günümüzde özellikle MRSA ve makrolid dirençli *S.pyogenes* suşlarının artması, kullanımda olan ampirik tedavileri tartışılır kılmıştır⁽⁶⁾. 1997 yılında yapılan SENTRY Antimikrobiyal Süveyans çalışmasında izole edilen *S.aureus* suşlarının % 24'ü metisiline, % 49.6'sı eritromisine dirençli bulunmuştur⁽¹⁾. 1999 yılına ait bir başka makalede ise diyabetik ayak kliniklerinde MRSA artışına dikkat çekilmiş ve bu bakterinin hastanede kalış süresinde uzama ile birlikte tedavi maliyetindeki artışla hem ekonomik hem de tıbbi açıdan yıllar içinde giderek büyüyen bir problem olarak karşımıza çıkacağı vurgulanmıştır⁽³⁾. Hastanemize ait, bir başka çalışmada belirlendiği gibi, % 57 olan kültür pozitiflik oranına rağmen, iki yıl içerisinde elde edilen MRSA sayısı azımsanmayacak ölçüdedir. Sonuç olarak, stafilokok infeksiyonlarının duyarlılığı, ayaktan veya yatan tüm hastalarda, hayatı tehdit eden infeksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle ciddi olarak takip edilmelidir.

Diyabetik ayak infeksiyonu olan hasta ile ilk kez karşılaşıldığında en doğru yaklaşım diyabetin tüm komplikasyonları açısından hastayı genel bir değerlendirmeye almaktır. Daha sonra ayak muayenesi sonucu hasarın boyutlarına gö-

re sınıflandırmanın yapılması ve tedavinin düzenlenmesi gerekir. İlk aşamada amaç komplikasyonları ve infeksiyonları engellemek, infeksiyon gelişmiş ise amputasyonu önlemektir. Tedavi diyabet kontrolünün yanısıra gerekli durumlarda cerrahi debridman, apse drenajı ve antibakteriyel tedavi rejimlerini içeren kapsamlı bir yaklaşımı içerir. Gerek toplum kökenli, gerekse nozokomiyal infeksiyonlarda önemli sorun oluşturan dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisi için tercih edilen glikopeptidler, stafilokoklar, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus agalactia* gibi mikroorganizmaların neden olduğu diyabetik ayak infeksiyonlarında kullanılabilecek ajanlardır. Kanıtlanmış MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk glikopeptid olan vankomisin ototoksiste, nefrotoksiste gibi yan etkileri ve parenteral kullanım zorunluluğu kullanımını kısıtlayan faktörler olmuştur. Bu grup içinde daha yeni bir glikopeptid antibiyotik olan teikoplanin özellikle bu tür çoğul dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar için iyi bir seçenektir. Teikoplanin, diyabet, diğer yumuşak doku infeksiyonları ve osteomyelit gibi uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda tek doz kullanım avantajı, ayaktan parenteral tedaviye (APAT) ve ardışık tedaviye olanak sağlaması (intravenöz/intramüsküler uygulama), daha iyi farmakokinetik özellikler ve yan etki avantajı ile dikkati çekmektedir. Doku penetrasyonunun çok iyi olduğu bilinen ilacın 400 mg yükleme dozunun takiben 200 mg intravenöz uygulaması ile yumuşak doku infeksiyonlarında tama yakın klinik ve bakteriyolojik başarı oranları bildirilmiştir⁽⁹⁾. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında teikoplanin etkinliğinin araştırıldığı 24 çalışmanın metaanalizinde klinik başarının % 63.6-100, ortalama başarının % 96.5 olduğunu bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Sadece diyabetik ayak hastalarından oluşturulan hasta grubumuzda da klinik ve laboratuvar başarı oranı % 89 olmuştur. Üç-altı haftaya tamamlanan tedavi süresince sadece bir hasta (% 3) ateşe eşlik eden makülopapüler döküntü nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Terapötik dozlarda genel olarak iyi tolere edilen bir antibiyotik olan teikoplaninde beklenen yan etki oranı % 10 olup, en sık enjeksiyon yerinde ağ-

rı (% 2.8) ve kütanöz reaksiyonlar (% 2.4) görülmektedir. Bu tedavi başarısı teikoplaninin diyabetik ayak infeksiyonlarında güvenle kullanılabilirliğine dair önemli bir veri oluşturmuştur. Ancak elbette MRSA'ya etkili antibakteriyeller arasında etkinlik-güvenirlilik ve maliyet araştırmaları daha geniş seriler ile çalışılmalıdır.

Klinik hangi seviyede olursa olsun, diyabetik ayak infeksiyonlarında derin ülserlerde cerrahi konsültasyon istenmelidir. Yapılacak debridman ile hem yara çevresindeki nekrotik dokular temizlenir, hem de derin doku ve kemik biyopsileri alınabilir. Serimize ait 29 hastanın tamamına benzer bir cerrahi debridman uygulanmış, amputasyon oranımız ise % 39 olmuştur. Eneroth ve ark.⁽²⁾ sadece yumuşak doku infeksiyonu olan hastalarda, amputasyon oranını % 30 olarak bildirirken, diyabetik ayak infeksiyonlarında bu oranın genelde % 43 civarında olduğu da bilinmektedir. Amputasyon oranı, altta yatan diğer hastalıklar, diyabet yaşı, osteomyelit gibi birçok bağımsız faktörden etkilenebilmektedir. Çalışmamıza ait oran, literatürde osteomyelit varlığında bildirilen % 37 amputasyon oranı ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, teikoplaninin MRSA suşlarının neden olduğu diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavisinde etkili bir antibiyotik olduğu görülmüştür. Teikoplanin kullanımı, uzun tedavi gerektiren durumlarda, APAT uygulaması ile hastanede yatışı zorunluluktan çıkarmakta, hastanın eve çıkışını hızlandırmaktadır. Bu tedavi rejimi ayrıca günlük yaşama daha çabuk dönüşü sağlama ve tedavi maliyetini azaltması açısından da oldukça avantajlıdır.

KAYNAKLAR

1. Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, Kugler KC, Beach ML: Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997), *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34(1):65-72.
2. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J: Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments and prognosis, *J Diabetes Complications* 1999;13(5-6):254-63.
3. Jones ME, Schmitz FJ, Fluit AC, Acar J, Gupta R, Verhoef J: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections during 1997 from an International Surveillance Programme, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(6):403-8.
4. Lipsky BA, Berendt RB, Deery HG et al: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. IDSA Guidelines, *Clin Infect Dis* 2004;39(7):885-910.
5. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I et al: The effect of ulcer size and site, patients age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers, *Diabet Med* 2001;18(2):133-8.
6. Sattler CA, Mason EO, Kaplan SL: Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristic of community-acquired methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children, *Pediatr Infect Dis* 2002;21(10):910-7.
7. Shea KW: Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. A practical approach, *Postgrad Med* 1999;106(1):85-94.
8. Tentolouris N, Jude EB, Smirnov I, Knowles EA, Boulton AJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic, *Diabet Med* 1999;16(9):767-71.
9. Turpin PJ, Taylor GP, Logan MN, Wood MJ: Teicoplanin in the treatment of skin and soft tissue infections, *J Antimicrob Chemother* 1988;21(Suppl A):117-22.
10. Ulusoy S, Ünal S: Teikoplanin, *Flora* 2000;5(Ek 1):3-15.