

## KONTROLSÜZ DİYABETİN SEBEP OLDUĞU NÖTROFİL HİPOGRANÜLASYONU VE SIK TEKRARLAYAN PİYOJENİK İNFEKSİYON İLE SEYREDEN OLGU\*

**Serhat UYSAL<sup>1</sup>, Bilgin ARDA<sup>1</sup>, Füsün SAYGILI<sup>2</sup>, Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup>,  
Fatma ÖMÜR ARDENİZ<sup>3</sup>, Ilgın YILDIRIM ŞİMŞİR<sup>2</sup>, Sercan ULUSOY<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

### ÖZET

*Diabetes birçok fizyolojik sistemi etkileyen bir hastalıktır. Bağışıklık sistemi de bunlardan biridir ve diyabet bağışıklık sisteminin çeşitli aşamalarını etkilemektedir. Bu yazıda kontrol edilmeyen diyabetin; ciddi ve sık tekrarlayan piyogenik infeksiyonlara ve nötrofil granülasyonunda azalmaya neden olduğu bir olgu sunulmuştur.*

**Anahtar sözcükler:** diyabet, immün yanıt, nötrofil granülasyonu, piyogenik infeksiyon

### SUMMARY

#### A Case with Recurrent Pyogenic Infections and Neutrophil Hypogranulation; Caused by Uncontrolled Diabetes

*Diabetes mellitus is a disease that affects many physiological systems. The immune system is one of these and diabetes affects various stages of the immune system. In this case, uncontrolled diabetes mellitus causing serious recurrent pyogenic infections and a reduction in neutrophil granulation is presented.*

**Keywords:** diabetes mellitus, immune response, neutrophil granulation, pyogenic infection

### GİRİŞ

Kontrolsüz diyabet bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere birçok sistemi etkilemektedir. İnflamatuvar yanıt başta olmak üzere bağışıklık sisteminin birçok basamağı etkilenmektedir<sup>(9)</sup>. Özellikle kontrolsüz diyabetin nötrofil fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu bilinmektedir<sup>(3)</sup>. Piyogenik infeksiyonlarda etkili savunma hücreleri olan nötrofillerin fonksiyonlarında ciddi bozulmalar; infeksiyonun tedavi edilememesine hatta ölüme neden olabilir. Bu

yazıda, kontrolsüz diyabetin sık tekrarlayan piyogenik infeksiyonlara yol açtığına ve nötrofiller üzerine etkisinin, hücrelerde direkt bakıda dahi fark edilebileceğine dikkat çekilmiştir.

### OLGU

Diyabet tanısı ile takip edilen 56 yaşında kadın hasta, iki ay önce rektal ağrı şikayeti olması üzerine genel cerrahi polikliniğine başvurmuş ve rektal apse ön tanısı ile transrektal

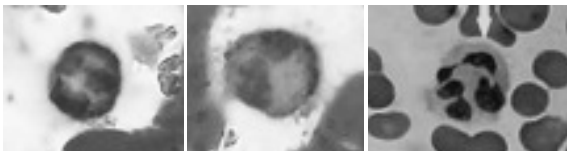
**İletişim adresi:** Serhat Uysal. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
Tel: (0232) 390 49 22

e-posta: drserhatuysal@gmail.com

Alındığı tarih: 22.06.2013, Yayına kabul: 08.11.2013

\*28.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.52 (22-26 Mayıs 2013, Antalya)

yumuşak doku ultrasonu (USG) yapılmıştır. Transrektal USG sonucunda; anal kanal girişinden 4 mm derinde, 8 mm çapında apse saptanmış ve apse drene edilerek amoksisilin/klavulanat tablet 2x1 g başlanarak taburcu edilmiştir. Ancak taburcu edildikten sonra şikayetleri gerilemeyen ve yüksek ateşin de eklenmesi üzerine iç hastalıkları polikliniğine başvuran hastada HbA1c değerinin % 17 olarak saptanması nedeniyle kontrolsüz diyabet ön tanısı ile yatırılmıştır. Fizik muayenesinde ateş: 38.6 °C, nabız: 88/dakika, tansiyon: 100/70 mmHg ve rektal alanda saat 12 yönünde akıntılı yara tespit edilmiştir. Rutin biyokimyasal tetkiklerinde lökosit: 12,900/mm<sup>3</sup> (% 85 nötrofil), c-reaktif protein (CRP): 9.52 mg/dl (normal değer: < 0.5), açlık kan şekeri (AKŞ): 553 mg/dl olarak saptanmıştır. Saatlik kan şekeri takibine göre kristalize insülin infüzyonu ve ampirik olarak seftriakson IV 2 gr/gün ve ornidazol IV 1500 mg /gün tedavileri başlanmıştır. Hastanın özgeçmiş sorgusunda; iki yıl içerisinde altı kez piyojenik infeksiyon nedeniyle hastaneye yatırıldığı ve parenteral antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilmiştir. Hastanın tekrarlayan infeksiyonları nedeniyle hastada bağışıklık yetmezliği düşünülerek periferik yayma ve peroksidaz boyası istenmiştir. Periferik yaymada tüm serilerin sayısının normal olduğu fakat hastanın peroksidaz boyasında hipogranüle nötrofiller (nötrofil granülleri: dört üzerinden bir) olduğu saptanmıştır (Şekil 1). Antibiyotik tedavisi ve yara bakımı sonrasında ateş yanıtı 36. saatte alınmıştır. Fakat pürülan akıntısı devam etmiştir. Apseden ve akıntudan alınan kültürde metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üremesi olmuş, kan kültürlerinde üreme olmamıştır. Yatışının üçüncü gününde diyet takibi de yapılarak AKŞ: 87-165 mg/dl arasında izlenen hastanın tedavisinin beşinci gününde kanda lökosit sayısı 9,370/mm<sup>3</sup> (% 64.2 nötrofil), CRP: 0.3 mg/dl olarak saptanmış; akıntıda ve rektal ağrıda azalma olduğu gözlenmiştir. Kontrol amacı ile yapılan transrektal USG'de



Şekil 1. Kontrolsüz kan şekeri esnasında hipogranüle nötrofiller.

rektal apsesinin düzeldiği, periferik yayma ve peroksidaz boyaması tekrar edilen hastanın nötrofil granüllerinin normal seviyeye geldiği (nötrofil granülleri: dört üzerinden üç-dört) gözlenmiş ve tedavisi 14 güne tamamlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Kan şekeri regülasyonu sonrası normal granülasyon sergileyen nötrofiller.

## TARTIŞMA

Diyabette infeksiyonlar nispeten daha yaygın ve ciddi seyretmektedir. Diyabetik hastaların infeksiyonlarında gelişen metabolik dekompanasyon, hastalarda invazif infeksiyonların daha yüksek riskle seyretmesine neden olmaktadır. Bu nedenle sıkı glisemik kontrol infeksiyon tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Diyabet hastalarında infeksiyon sıklığı ve infeksiyonun tekrarlaması olasılığı da artmıştır<sup>(7)</sup>. Özellikle; tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları, vajinit, amfizematöz piyelonefrit, amfizematöz sistit, tekrarlayan cilt infeksiyonu gibi bir çok infeksiyonun insidansı, normal popülasyona göre artmıştır. Diyabet varlığı ve/veya HbA1c'nin > % 8 olması gibi durumlarda cerrahi sonrası yara yeri infeksiyonlarının, hastane yatış sürelerinin ve septik tabloların arttığını gösteren birçok veri bulunmaktadır<sup>(4,6)</sup>.

Polimorfonükleer lökositler (PMNL) kemotaksis, aderans, endositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarına sahiptir. PMNL bakterilerin vücuda girdiği bölgelerde toplanır ve bakterileri fagosite eder. Diyabet, PMNL'ye ait kemotaksi, aderans ve fagositoz gibi fonksiyonların bozulduğu bir hastalıktır<sup>(3)</sup>. Süperoksit dismutaz (SOD), PMNL metabolizmasında önemli bir enzimdir. Özellikle tip 2 diyabetli hastaların SOD aktivitesi kontrol gruplarına göre yarı yarıya azalmıştır<sup>(8)</sup>. Diyabetli hastaların lökositlerinin glukoz içeren bir ortamda insülin ile inkübasyona tabi tutulması, lökosit kemotaksisindeki bozukluğu bir miktar normale döndürmektedir<sup>(5)</sup>.

Ketoasidoz nötrofillerin bakterisidal fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler göstermekte, diyabetin kontrolü ile kan şekeri düzeyleri normale gelince bakterisidal aktivite de daha etkin hale gelmektedir. Miyeloperoksidaz (MPO), fagosite edilmiş mikroorganizmaya optimal saldırının gerçekleştirilmesinde görev yapmaktadır. PMNL ve monositlerin oksidatif bir öldürme bozukluğu olan MPO defekti toplumda 1/2,000-4,000 oranında bulunur ve diyabet hastalarında da kan şekeri regülasyonu sağlanamaz ise PMNL'lerde MPO fonksiyon bozukluğu olabilir. Bu durum ise infeksiyonlara yatkınlığı artırır<sup>(3)</sup>. Hatta bizim olgumuzda da primer bağışıklık yetmezliği olabileceğini düşünerek periferik yayma ve peroksidaz boyamaları istenmiştir.

Ketoasidozu olmayan hiperglisemi vakalarında PMNL'ye ait fagositoz yetisi azalmıştır. Kontrolsüz diyabet hastalarında *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı PMNL fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada kan şekeri regülasyonu öncesi dönemde fagositoz fonksiyonunun anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Kan şekeri regülasyonu sonrasında fagositoz fonksiyonu düzelmekle birlikte, yine de sağlıklı kontrol grubuna ait değerlerin altında kalmıştır<sup>(2)</sup>.

PMNL'ye ait fagositozun özellikle "yutma" fazı, enerji metabolizmasının çok önem kazandığı bir süreçtir. Fagositoz sırasında, ekstrasellüler ortamdaki glukoz ve hücre içi glikojen enerji sağlamak için kullanılır. Diyabet hastalarında PMNL'ye ait glukoz kullanımının önemli ölçüde düşük olduğu, insülin ilavesiyle glukoz kullanımının arttığı ve normal PMNL seviyesine yaklaştığı bilinmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında PMNL'ye ait glukoz kullanımını düşüktür ve bu vakalarda düşük fagosit indeksinin enerji metabolizmasındaki bozukluğa bağlıdır. Diyabette PMNL'den sitokin ve prostaglandin üretiminin ve damar endoteline tutunma yeteneğinin azaldığı görülmüştür<sup>(1)</sup>. Diyabetik farelerde *S.aureus*'a bağlı cerrahi alan infeksiyonları modeli oluşturulup, nötrofil fonksiyonları ve insülin tedavisinin etkisi araştırılmıştır. Diyabetik farelerde kontrol grubuna göre nötrofillerin fagositoz, öldürme fonksiyonu, süperoksit üretimi ve aktivitesinde bozukluk tespit edilmiştir. İnsülin tedavisi bu işlevleri geri

kazandırmıştır. Hatta insülinin kendisine ait öglisemik etkisinden bağımsız olarak nötrofilin yutma ve bakterisidal aktivitesini düzeltebileceği ancak nötrofillerde süperoksit üretimi ancak öglisemik etki ile oluşacağı sonucuna varılmıştır<sup>(11)</sup>. Olgumuzda da akıntının seröz hale gelmesi ve nötrofillerin normogranüle olması ancak kan şekeri regülasyonu sonrasında olmuştur.

Glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ile nötrofil fonksiyon ilişkisi değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek HbA1c düzeylerinin yani kronik hipergliseminin nötrofillerde bazal reaktif oksijen radikali üretiminde bir artışa neden olduğu böylece nötrofil fonksiyonlarının etkilendiği tespit edilmiştir<sup>(10)</sup>. Bizim olgumuzda da HbA1c % 17 bulunmuştur.

Olgumuzun öyküsünde; kontrolsüz diyabet, tekrarlayan infeksiyon atakları olduğu öğrenilmiştir. Ayrıca verilen oral antibiyotige yanıt vermeyen ve ancak hastanede yoğun insülin infüzyonları sonrası kan şekeri kontrolü ile infeksiyon ataklarının ancak kontrol altına alınabildiği görülmektedir. Bu durum kontrolsüz diyabetin nötrofil fonksiyonlarını bozarak, piyojenik infeksiyonlara yatkınlık yaratabileceğini göstermiştir. Diyabetin tedavisi ve etkin kontrolü; diyabetin bütün komplikasyonlarında olduğu gibi, tekrarlayan infeksiyon ataklarını önlemek açısından da en önemli basamağı oluşturmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus, *Braz J Med Biol Res* 2007;40(8):1037-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000143> PMID:17665039
2. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes, *Diabetes* 1974;23(1):9-15. PMID:4809622
3. Çelikbaş A. Diyabet seyrinde gelişen infeksiyonlarda immünopatogenez, *Klinik Derg* 2005;18(1): 17-20.
4. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia,

- Infect Dis Clin North Am* 2007;21(3):617-38, vii.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2007.07.003>  
PMid:17826615
5. Hill HR, Sauls HS, Dettloff JL, Quie PG. Impaired leukotactic responsiveness in patients with juvenile diabetes mellitus, *Clin Immunol Immunopathol* 1974;2(3):395-403.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229\(74\)90057-9](http://dx.doi.org/10.1016/0090-1229(74)90057-9)
  6. Muller LM, Gorter KJ, Hak E et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Clin Infect Dis* 2005;41(3): 281-8.  
<http://dx.doi.org/10.1086/431587>
  7. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control, *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(1):3-13.  
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.682>
  8. Ptak W, Klimek M, Bryniarski K, Ptak M, Majcher P. Macrophage function in alloxan diabetic mice: expression of adhesion molecules, generation of monokines and oxygen and NO radicals, *Clin Exp Immunol* 1998;114(1):13-8.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00687.x>  
PMid:9764597  
PMCID:PMC1905080
  9. Sağlam H. Diyabet ve enfeksiyonlar, *Güncel Pediatri* 2004;2(1):44-8.
  10. Saito Y, Takahashi I, Iwane K et al. The influence of blood glucose on neutrophil function in individuals without diabetes, *Luminescence* 2013;28(4): 569-73.  
<http://dx.doi.org/10.1002/bio.2495>
  11. Yano H, Kinoshita M, Fujino K et al. Insulin treatment directly restores neutrophil phagocytosis and bactericidal activity in diabetic mice and thereby improves surgical site Staphylococcus aureus infection, *Infection and Immunity* 2012;80(12):4409-16.  
<http://dx.doi.org/10.1128/iai.00787-12>