

ARAŞTIRMA

¹Fatma Bozkurt

²Recep Tekin

³Mustafa Kemal Çelen

³Celal Ayaz

¹Diyarbakır Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır

²Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Diyarbakır

İletişim adresi:

Dr. Fatma Bozkurt
Diyarbakır Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği 21100 Diyarbakır
Tel: 0505-7710792
Email: drfatmayakut@hotmail.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımı

ÖZET

Giriş: Ayak enfeksiyonları diyabetik hastalarda sıkça görülen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir problemdir. Yumuşak doku nekrozu ve osteomyelite ilerleyerek ekstremitte amputasyonu için risk oluşturabilir. Bu nedenle tedavi için bakteriyolojik analiz çok önemlidir.

Amaç: Bu çalışmada etken mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenerek, uygun tedavinin planlanması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya Ekim 2006 ile Kasım 2007 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde yatan diyabetik ayak enfeksiyonlu hasta alındı. Yara sınıflandırılmasında Wagner evrelemesi kullanıldı. Bakteriyolojik analiz için derin doku kültürü yapıldı.

Bulgular: Hastaların 38'i (% 60) Wagner evre ≤ 2 iken, 25'i (% 40) Wagner evre ≥ 3 idi. En sık izole edilen mikroorganizma *S. aureus* (20 hastadan, % 32) olup bunu *Klebsiella spp.* ve *Enterobacter cloaca* izledi. Tüm Gr (-) izolatlarla karşı en etkili antibiyotikler amikasin, meropenem, piperasillin-tazobaktam ve sefepim idi. En dirençli oldukları antibiyotikler ise siprofloksasin ve sefuroksim-aksetil idi.

Sonuç: Diyabetik ayak enfeksiyonlarında etken mikroorganizmaların tespiti ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi etkili bir tedavi açısından gereklidir.

Anahtar Kelime: Diyabetik ayak, derin doku kültürü, tedavi

Approach to Treatment of Diabetic Foot Infection

ABSTRACT

Background: Foot infections in diabetic patients and frequently require a multidisciplinary approach to solving a problem. Taking the form of cellulite, soft tissue necrosis and osteomyelitis may present risks for limb amputation. Bakterolojik analysis for this reason, treatment is very important.

Aim: This study aimed to determine the active micro-organisms and their antibiotic susceptibilities.

Methods: A total of 63 patients with Diabetic foot infection, who were admitted to the clinics of Dicle University Hospital between October 2006 and November 2007, were included into the study. Wagner classification method used for wound classification. Deep tissue culture was made for bacteriological analysis. For aerobic and anaerobic culture were rapidly sent to laboratory.

Results: While 38 (60%) of patients, Wagner classification ≤ 2 , Wagner classification ≥ 3 was 25 (40%) The most common isolated microorganisms are *S. aureus* (20 patients, 31.7%) and it was followed by *Klebsiella spp.* and *Enterobacter cloaca*. All Gr (-) isolates the most effective antibiotics against amikacin, meropenem, piperacillin-tazobactam and cefepime, respectively. They are the most resistant to the antibiotics ciprofloxacin and cefuroxime-axetil, respectively.

Conclusion: An effective treatment for diabetic foot infections, determination of causative organisms and their antibiotic susceptibility is crucial to know the sensitivity shown in most of the time.

Key words; Diabetic foot, deep tissue culture, treatment

GİRİŞ

Tüm önleyici tedbirlere rağmen, ciddi komplikasyonlarla seyreden diyabet hastalarında ayak ülserasyon ve enfeksiyonu yaygın olup potansiyel olarak ciddi bir problem oluşturur. Bu nedenle enfekte diyabetik ayak ülserlerinde (DAÜ) uygun tedavinin belirlenebilmesi için etken mikroorganizmanın (mo.) izolasyonu ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının tesbiti çok önemlidir (1-6). Yara yüzeyinden veya yüzey ile ilişkili kısımlardan alınan sürüntü örneklerinde üreyen bakteriler genellikle yüzey kolonizasyonunu yansıttığı için enfeksiyon etkeninin belirlenmesinde yetersiz kalabilir. Bu nedenle mikrobiyolojik açıdan en ideal yöntem olan derin doku kültürü (DDK) alınmasıdır (7).

Genel olarak, *Staphylococcus aureus* en sık karşılaşılan etkindir. Fakültatif streptokoklar ve Gr (-) çomaklar (daha çok Enterobacteriaceae ve daha az sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa* diğer sık karşılaşılan etkenlerdir. Anaerobik bakteriler nadiren tek başlarına etken olup daha çok ekstremiteyi tehdit eden polimikrobiyal enfeksiyonlarda aerobik bakterilerle birlikte görülmektedir ve bu tür enfeksiyonlardaki görülme oranı %80'lere varabilmektedir (8).

Çalışmamızda, diyabetik ayak enfeksiyonlu (DAE) hastaların DDK'ünde üreyen mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının tespitini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2006 ile Kasım 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesinde yatan, diyabetik ayak enfeksiyonlu 63 hasta alındı. Diyabetik ayağın enfeksiyon tanımı klinik olarak yapıldı. Pürülan akıntı, cerahatli doku varlığı, kötü koku ve sinüs yolu varlığıyla beraber eritem, ısı artışı, ödem ve ağrı gibi enflamasyon bulguları dikkate alındı.

Yara sınıflandırılmasında Wagner evrelemesi kullanıldı. Yara kültürü için hastalardan DDK'ü alındı. Kültür alınmadan önce 57 hasta antibiyotik tedavisi almamaktaydı. Antibiyotik tedavisi alan 6 hastanın ise kültür öncesi en az 48 saat boyunca antibiyotik tedavisi kesildi. Derin doku kültürü, canlı ve cansız doku birleşim yerinden, küret veya punch biyopsi materyaliyle doku örneği alınarak yapıldı. Alınan doku örnekleri tiyoglikolat buyyonda 35°C'de 24 saatlik inkübasyonu takiben katı besiyerine ekildi. Örnekler kanlı agar, EMB (Eozin Metilen Blue) agar, sabouraud agara ve Wilkins-Chagren anaerob agara ekim yapılarak etüvde 24-48 saat boyunca 35°C'de inkübe edildi. Kanlı ve EMB agarda üreyen bakterilerin koloni morfolojisi ve üreme özellikleri incelenerek, Gram boyama yapıldı. Bakteri identifikasyonunda BD Phoenix 100 (Becton-Dickinson, Maryland, USA) minyatürize edilmiş mikro-broth ve iki kat artırılmış dilüsyon tekniği ile modern otomatize yöntemler kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri

ise, NCCLS M100-S16'da tanımlandığı biçimde disk difüzyon ve MIC yöntemleriyle yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 63 hasta alındı ve hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 33'ü kadın, 30'u erkek idi. Yaş ortalamaları (ortalama \pm SD), 58,1 \pm 12 yıl ve 59'unun Tip 2 diyabeti vardı. Ortalama diyabet süreleri (ortalama \pm SD), 9,3 \pm 6,8 yıldır.

Alınan 63 derin doku kültürü örneğinde 40'ı Gram pozitif kok ve 37'si Gram negatif olmak üzere toplam 77 m.o üredi, örnek başına düşen ortalama m.o sayısı 1,2 ve polimikrobiyal üreme oranı (PÜO) %25 (15/62) idi. Bir hastada üreme olmadı. Hastaların 38'i (% 60) Wagner evre \leq 2 iken, 25'i (% 40) Wagner evre \geq 3 idi.

Derin doku kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre Stafilokoklar %40 Klebsiella spp. %14 *Enterobacter cloaca* %13, Streptokok %13, *Escherichia coli* %11, *Pseudomonas aeruginosa* %9, Enterokok C/G %9 idi. Anaerob mikroorganizma olarak *Bacteroides fragilis* %3 oranında üredi. İzole edilen stafilokokların %20'si metisilin dirençli *Stafilokokus aureus* idi.

İzole edilen bakteriler ve antibiyotiklere dirençli suş sayıları Gram pozitif bakteriler için tablo 1'de, gram negatif bakteriler için tablo 2'de verilmiştir. İzole edilen *S. aureus* suşlarının beşinde oksasilin direnci, üçünde de trimetoprim-sulfametaksazol direnci bulundu. Penisilin direnci Enterokok suşlarında %50 iken Streptokok suşlarında %40 idi. İzole edilen 35 Gram negatif bakterinin 11'i (%3 1) ESBL pozitif idi. Bunlar içinde üç *Klebsiella* spp, üç *E. coli*, üç *E. cloaca* ve iki *P. aeruginosa* vardı.

Tüm Gr (-) izolatları karşı en etkili antibiyotikler amikasin, meropenem, piperasillin-tazobaktam ve sefepim idi. En dirençli oldukları antibiyotikler ise siprofloksasin ve sefuroksim-aksetil idi. Seftriakson, seftazidim ve gentamisin etkinliği ise birbirine yakın idi.

TARTIŞMA DAE'ları toplumda yaşlı nüfus oranının artışına paralel olarak arttığı görülmektedir. Ayak enfeksiyonu bir kez gelişmiş diyabetik hastalarda, morbidite ve mortalite oranları yüksek maliyetli tanı ve tedavi yöntemlerine karşın artmaktadır (2). Diyabet hastalarında ayak enfeksiyonlarının uygun bir şekilde tedavi edilebilmesi için etken mo.'nın izole edilerek antibiyotik duyarlılık paterni belirlenmelidir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında genel olarak en sık karşılaşılan mo.'lar *S. aureus*, Streptokoklar, Gr (-) çomaklar ve anaeroblar olup bunların prevalansları değişebilmektedir. Hafif-orta enfeksiyonlarda Gram pozitif bakteriler baskın iken ciddi enfeksiyonlarda Gram negatif bakterilerin ön plana çıktığı belirtilmektedir (9,10). Çalışmamızda da çoğunlukla (% 60) hafif-orta enfeksiyon tablosu gözlenmiş ve izole edilen bakterilerin çoğunluğunu Gram pozitif bakteriler (% 63) oluşturmuştur.

Tablo 1. İzole edilen Gram pozitif bakterilerde antibiyotiklere dirençli suşların dağılımı.

Antibiyotikler*	<i>S. aureus</i> (n:20)	<i>Streptokok spp.</i> (n:8)	<i>Enterococcus spp</i> (n:6)
Oksasilin	5	-	-
Penisilin	18	3	3
Ampisilin	18	1	2
Amoks-klav	6	1	2
Vankomisin	0	0	0
Siprofloksasin	8	0	5
TMP/SMX	2	-	-
Rifampisin	3	0	3
Eritromisin	8	2	5
Klindamisin	7	2	-
Tetrasiklin	12	4	3

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

Tablo 2. İzole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere dirençli suş sayıları

Antibiyotikler*	<i>Klebsiella spp.</i> (n:9)	<i>E. cloaca</i> (n:8)	<i>E. coli</i> (n:7)	<i>P. aeruginosa</i> (n:6)	<i>P. vulgaris</i> (n:3)	<i>P. rettgeri</i> (n:9)
Ampisilin	-	4	5	-	1	1
Amoks-klav	3	2	4	-	0	0
Pip-tazo	1	1	1	1	0	0
Sefuroksim	8	7	6	5	1	1
Seftriakson	3	3	3	1	1	0
Sefop-sulbak	2	2	2	1	1	0
Seftazidim	3	3	3	2	0	0
Sefepim	1	1	1	1	0	0
Meropenem	0	0	0	0	0	0
Siprofloksasin	6	5	5	4	2	1
Amikasin	1	1	1	1	1	0
Gentamisin	3	2	3	1	1	0
TMP-SMX	6	5	5	4	2	1

DAE' larında etken mo.'lar bireysel olarak ele alındığında, *S. aureus* en sık karşılaşılan etkindir (11,12). Benzer şekilde çalışmamızda da *Stafilokokus aureus* en sık karşılaşılan etken olmuş olup; tüm hastaların %32'sinde saptanmış ve izole edilen 77 m.o'nun % 26'nı oluşturmuştur.

İzole edilen Gram pozitif bakteriler arasında vankomisine dirençli izolat saptanmamıştır. *Stafilokokus aureus* izolatlarının % 25'i metisilin dirençli bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda DAE'larında etken olarak izole edilen *S. aureus* izolatlarında metisilin direnci % 7 ile % 50 arasında belirlenmiştir (13-20).

DDK'lerinde metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oranlarını yüksek düzeylerde bulmamamız sevindiriciydi. MRSA oranlarımızın yüksek olmamasının nedeni çalışma hastalarımızın anamnezlerinde DAE'nu gelişim sürelerinin kısa olup hastaneye ilk olarak başvurmaları ve üreyen *S. aureus* suşlarının büyük bir bölümünün toplum kaynaklı olması olarak düşünüldü.

Gram negatif bakteriler arasında en sık izole edilenler *Klebsiella spp.* (9/35) *Enterobacter cloaca* (8/35) ve *Escherichia coli* (7/35) olmuştur. İzole edilen Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotikler amikasin, meropenem, piperasillin-tazobaktam ve sefepim olmuştur ve yapılan Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık çalışma sonuçlarıyla uyumlu duyarlılık oranları belirlenmiştir (16,21).

DAE'larının polimikrobiyal etkenleri içinde anaeroblarında yüksek oranda saptandığı yapılan çalışmalarda görülmektedir (18-24). Çalışmamızda PÜO'nun %25 ve anaerob üreme oranı %3 idi. DAE'lu hastaların mikrobiyolojik incelenmesinde polimikrobiyal bir etyolojinin olması ve anaerob oranlarının özellikle kronik ve ciddi enfeksiyonlarda küçümsemeyecek düzeyde yüksekliği halen güncelliğini korumaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmaların önceki çalışmalara nazaran anaerob oranının düşük olması anaerob kültür tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesine

ve bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu sonucunu ortaya çıkardı (22-25). Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastaların başlangıç tedavisi genellikle ampiriktir. Antibiyotiklerin seçiminde, sıklıkla karşılaşılan m.o'ları kapsamı, enfeksiyonun sınıflandırılması, antibiyotik tedavi öyküsü ve varsa daha önce yapılmış kültür sonucu dikkate alınmalıdır. Genel olarak hafif enfeksiyonlarda aerobik Gram pozitif koklara yönelik dar spektrumlu, ciddi enfeksiyonlarda ise Gram pozitif, Gram negatif ve anaerobik m.o'ları kapsayacak geniş spektrumlu tedavi protokolü seçilmesi önerilir (11,12,26). MRSA'nın lokal prevalansının yüksek olması durumunda bu organizmaya etkili antibiyotiklerin de (örn. Glikopeptidler) ampirik tedavide yer alması önerilmektedir (11,26). Çalışmamızda izole edilen bakteriler ve duyarlılık paternleri dikkate alındığında, ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde meropenem ve piperasillintazobaktam en güvenilir antibiyotikler olarak öne çıkmaktaydı. Çalışmamızda sefepimin in-vitro etkinliği oldukça iyi olmakla beraber anaerobik bakteriler ve enterokoklara karşı etkinliğinin yetersiz olması nedeniyle ciddi enfeksiyonların tedavisi için uygun değildi.

Çalışmamızda izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direncinin yüksek olmaması nedeniyle ampirik tedavide glikopeptid antibiyotiklerin kullanılmasına gereksinim olmadığını ve bu antibiyotiklerin kültür sonucuna göre verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki verilere göre, genel olarak Gram pozitif bakterilerin etken olduğu hafif şiddetteki, komplike olmayan enfeksiyonların tedavisinde oral kullanım olanağı da olan amoksisilin-klavunat uygun bir ajan olarak görülmektedir.

Çalışma hastalarımızda yara lokalizasyonu 46 hastada parmak ve metatarsda iken, 17 hastada orta ayak ve topukta idi. 40'ında ülser, 15'inde osteomyelit ve 8'inde abse formasyonunda yara vardı. Hastalarımızın 2'sine diz altı, 3'üne topuk altı ve 4'üne de parmak amputasyonu yapıldı. Sonuç olarak, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilen DAE'lerinin ideal tedavisi için etken m.o'lar ve bunların duyarlılık paternleri belirlenmelidir. Ayrıca uygun şekil ve teknikle alınan kültür örneğinden anaerob kültür de yapılarak uygun antimikrobiyal başlanması tedavi etkinliğini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mark P, Sloven Ki. Foot problems in diabetes. Med Clin North Am. 1998; 82 (4):949-71.
2. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. Am J.Surg. 1998; 176 (Suppl 2A): 11-19
3. Levin ME. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. End Metab Clin North Am.1996; 5(2): 448-54.
4. Levin ME. Management of Diabetic Foot: Preventing Amputation. South Med J. 2002; 95(1): 10-20.
5. Eren Z, Davutoğlu M, Ulay M ve ark. Diyabetik ayak enfeksiyonları. Türk Diyabet Yıllığı. 1998-99; 323-327.
6. Ertuğrul B, Baktıroğlu S. Diyabetik ayak enfeksiyonu. Klimik Dergisi 2005; 18(1); 6-13
7. Ulusoy S. Diyabetik ayak enfeksiyonları. İstanbul: Modern Tıp Seminerleri, 2006;33-40.
8. Frykberg RG. An evidence-based approach to diabetic foot infections, Am J Surg 2003;186(5A):44-54S.
9. Ertuğrul MB, Baktıroğlu S, Aksoy M ve ark. Diyabetik ayak ve enfeksiyonu. Klimik Dergisi 2004;17(1):3-12.
10. Pathare NA, Bal A, Talvalkar GV et al. Diabetic foot infections: A study of microorganisms associated with the different Wagner grades. Indian J Pathol Microbiol 1998;41(4):437-41.
11. 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.
12. 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 complicate skin and skin-structure infections. J Antimicrob Chemother 2005;55(2):240-5.
13. Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, et al. Swab culteres accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. Diabetic Medicine 2004; 21(7): 705-709.
14. Pellizzer G. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. Diabetic Medicine 2001; 18(10): 822-827.
15. Senneville E. Culture of percutaneous Bone Biopsy Specimens for Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis: Concordans with Ulcer Swab Culteres. Clinical Infectious Diseases 2006; 42(1):57-62.
16. Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA et al. Bacteriological study of diabetic foot infections. J Diabetes Complications 2005;19(3):138-41.
17. 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.
18. Ge Y, MacDonald D, Hait H et al. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. Diabet Med 2002;19(12):1032-4.

19. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I et al. Methicillinresistant Staphylococcus aureus: An increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabetic Medicine* 1999;16(9):767-71.
20. Unachukwu CN, Obunge OK, Odia OJ. The bacteriology of diabetic foot ulcers in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Med* 2005;14(2):173-6.
21. El-Tahawy AT. Bacteriology of diabetic foot. *Saudi Med J* 2000;21(4): 344-7.6.
22. Uday K. Bacteriology of diabetic ulcers: effect of sample collection method. [erişim 15 Haziran 2008]. <http://www.fndarticles.com/p/articles/mi-Momdq/is-3-7/ai-n6355582/pg-1>.
23. Şerefhanoglu K. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarının Aerobik Bakteriyolojik Analizi. 12. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (16-20 Kasım 2005, Antalya) kitabı. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2005: 152-4.
24. Gadepalli R. A Clinico-microbiological Study of Diabetic Foot Ulcers in an Indian Tertiary Care Hospital. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1727-1732.
25. Adel A. Bacteriological study of diabetic foot infections. *Journal of Diabetes and its Complications* 2005; 19(3): 138-141.
26. Lipsky BA: A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot, *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20 (Suppl 1):68-77.