

Diyabetik Ayak İzolatlarındaki Direncin Toplum ve Yoğun Bakım Ünitesi Dirençleriyle Karşılaştırılması

Comparison of the Resistance of Diabetic Foot Isolates with Community and Intensive Care Unit Resistance Rates

Filiz Pehlivanoğlu, Kadriye Kart Yaşar, Gönül Şengöz

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul Türkiye

Özet

Amaç: Diyabetik ayak enfeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanmak ekstremitte kayıplarını önleyebilir. Bu çalışma ile diyabetik ayak kültürlerinden en sık izole edilen etkenlerin antibiyotik direnç paternlerinin saptanması, ampirik tedavi protokollerinin yeniden gözden geçirilmesi ve bu suşlardaki direnç paternlerinin toplum ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kökenli suşlar arasında direnç açısından bulunduğu yerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Bir yıl boyunca diyabetik ayak kültürlerinden, YBÜ'den ve toplum kökenli üriner enfeksiyonlardan izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları çalışılmıştır. Toplam 181 hastanın deri ve yumuşak doku örneği çalışılmıştır. Üreyen etkenlerin ampisilin/sulbaktam (SAM), siprofloksasin (CIP), piperasilin/tazobaktam (TZP), sefaperazon/sulbaktam (SCF), amikasin (AN), meropenem (MEM) ve sefepim (FEP) duyarlılıkları incelenmiştir.

Bulgular: Yara örneklerinin 154'ünde (%85) üreme olmuş, 132'si (%79.5) Gram negatif bakteri (46 Enterobacter spp, 36 Pseudomonas spp, 30 Acinetobacter spp, 20 diğer) olarak tespit edilmiştir.

Diyabetik ayak kültürlerinde izole edilen bakterilerde direnç, genel olarak YBÜ'den izole edilenlerden az, toplumdan izole edilen üriner enfeksiyon etkeni bakterilerin direncinden ise yüksek bulunmuştur. Ancak üriner enfeksiyonda sık kullanılan siprofloksasinde, toplumdaki etkenlerde artmış bir direnç tespit edilmiştir.

Sonuç: Diyabetik ayak enfeksiyonlarında, karşılaşılabilecek doku-ekstremitte kayıpları ve var olabilecek antibiyotik dirençleri düşünülerek tedavinin başlangıçta ampirik başlamasının ardından mutlaka kültür sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. (*Haseki Tıp Bülteni 2011; 49: 137-40*)

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak enfeksiyonu, direnç, tedavi

Abstract

Objective: Using proper antibiotics in diabetic foot infections can save an extremity. The goal of this study was to determine the antibiotic susceptibility of the most frequent isolates from diabetic foot infections, to compare these results with those for species obtained from both intensive care unit and community-acquired infections, and to re-evaluate the empirical antimicrobial therapy in diabetic foot infections.

Material and Methods: Antibiotic susceptibility testing was performed on bacteria from diabetic foot cultures, ICU and community-acquired infections. Skin and soft tissue samples of a total of 181 patients have been studied. Sensitivity to ampicillin/sulbactam (SAM), ciprofloxacin (CIP), piperacillin/tazobactam (TZP), cefoperazone/sulbactam (SCF), amikacin (AN), meropenem (MEM) and cefepime (FEP) has been investigated.

Results: Among the samples, reproduction was detected in 154 (85%), 132 of which (79.5%) contained gram-negative bacteria (46 Enterobacter spp, 36 Pseudomonas spp, 30 Acinetobacter spp, 20 others).

Resistance of bacteria isolated from diabetic foot cultures was less than the one of bacteria isolated from ICU and more than the one from community-acquired infections. However, an increased resistance was detected to ciprofloxacin, frequently used in urinary infections, in agents from community-acquired infections.

Conclusion: In conclusion, due to the risk of possible loss of tissue/extremity and possible antibiotic resistance, treatment should be started empirically and continued considering the culture results. (*The Medical Bulletin of Haseki 2011; 49: 137-40*)

Key Words: Diabetic foot infections, resistance, treatment

Giriş

Diabetes mellitus (DM) kronik komplikasyonlarla seyreden, en sık görülen metabolik hastalıktır. DM'de, enfeksi-

yonla bağlı mortalite antibiyotiklerin kullanımı ile oldukça azalmakla birlikte, özellikle anjiyopati ve nöropatisi olan hastalarda morbidite yüksektir. DM'li hastalarda mortalite, daha çok solunum yolu enfeksiyonlarına, morbidite

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Filiz Pehlivanoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00/2115 E posta: drfiliz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 28 Şubat 2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 5 Nisan 2011

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.
Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ise üriner sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına bağlıdır (1).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, özellikle de diyabetik ayak enfeksiyonları (DAE) hastaneye yatışların en sık nedenidir. DAE; nöropati ve periferik damar hastalığına bağlı gelişen iskemi zeminine enfeksiyonun eklenmesiyle oluşur (2,3). Tedavisi multidisipliner olup, enfeksiyon hastalıkları, cerrahi, vasküler cerrahi, ortopedi gibi pek çok kliniği ilgilendirir (4). Uzun süreli, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, cerrahi ve hastanede yatışla birlikte iş gücü kaybına, sakatlığa ve psikososyal travmaya neden olan, maliyeti yüksek enfeksiyonlardır. Son yıllarda hastalığın doğasından kaynaklanan özellikler ve uzun süreli ve sık hastaneye yatışlardan kaynaklanan dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlar, bu hastalarda sıkıntı oluşturmaktadır. Eskiden daha çok anaerob bakteriler ve Gram pozitif kokların etken olduğu bu hasta grubunda bugün çoklu dirençli Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlar daha fazla sayıdadır. Travmatik olmayan ayak amputasyonlarının en büyük kısmını diyabetik ayak enfeksiyonları oluşturur.

Bu çalışmada, bir yılda laboratuvarımızda çalışılan diyabetik ayak yara kültürlerinin mikrobiyolojik yönden değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının tespiti amaçlanmıştır, bu sonuçlar; aynı yıl içinde çalışılan toplum kökenli idrar örnekleri ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kültürlerinin sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. DAE olan hastalarda ampirik tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem ve Gereç

Bir yıl boyunca çoğu bir hiperbarik oksijen tedavisi merkezinden laboratuvarımıza gönderilen diyabetik ayak enfeksiyonu ile başvuran hastalardan alınan yara örnekleri değerlendirilmiştir. Bu örneklerden izole edilen bakteriler toplum kökenli idrar örnekleri ve YBÜ örneklerinden izole edilen bakterilerle direnç oranları açısından karşılaştırılmıştır.

Laboratuvara gelen yara örnekleri rutin olarak çikolatamsı agar ve tiyoglikolat buyyona, idrar örnekleri çikolatamsı

agar ve McConkey agar, trakeal aspirat örnekleri çikolatamsı agara ekilmiş ve kateter örnekleri buyyonda 35 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra katı besiyerine pasaj yapılmıştır. Kan örnekleri BacT/Alert (BioMerieux, France) cihazı ile çalışılmış, pozitif sinyalden sonra çikolatamsı agara pasaj yapılmıştır. Örneklerin, 35 °C'de 24 saatlik inkübasyonunun ardından izole edilen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle adlandırılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılığı, "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Ampisilin/sulbaktam (SAM), siprofloksasin (CIP), piperasilin/tazobaktam (TZP), sefoperazon/sulbaktam (SCF), amikasin (AN), meropenem (MEM) ve sefepim (FEP) duyarlılıkları incelenmiştir. Diyabetik ayak, YBÜ ve idrardan izole edilen bakteriler arasında direnç açısından sonuçların istatistik olarak yorumlanması Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı kullanarak ki-kare testi ile yapılmıştır.

Bulgular

181 hastanın yara örneği çalışılmıştır. Hastalarının 58'i (%32) kadın, 123'ü (%68) erkekti. Yara örneklerinin 154'ünde (%85) üreme olmuş, 12'sinde çift bakteri izole edilmiştir. Diyabetik ayak örneklerinde en çok izole edilen üç bakteri Enterobacter spp (46), Pseudomonas spp (36) ve Acinetobacter spp (30) olmuştur.

YBÜ'den gelen materyaller arasında 40 balgam, 38 kan, 17 idrar, üç kateter, iki plevra sıvısı ve bir yara kültürü çalışılmıştır. Bunların %70'ini kan ve balgam, %15'ini idrar oluşturmuştur. Çalışmaya 45 Enterobacter spp, 36 Pseudomonas spp ve 30 Acinetobacter spp alınmıştır.

Çalışmaya alınan 79 idrar örneği ise toplumdan gelen, komplike olmayan ayaktan hasta örneklerine aittir. Bunların 35'i Enterobacter spp, 27'si Pseudomonas spp ve 17'si Acinetobacter spp'dir.

YBÜ hastalarına ait örneklerden, diyabetik ayak kültürlerinden ve toplumdan gelen idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve bakterilerin antibiyotiklere direnç yüzdeleri toplu olarak Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. İzole edilen bakterilerin antibiyotik direnç yüzdelerinin dağılımı

	<i>Enterobacter spp</i>			<i>Acinetobacter spp</i>			<i>Pseudomonas spp</i>		
	YBÜ n:45	DAE n:46	İdrar n:35	YBÜ n:30	DAE n:30	İdrar n:17	YBÜ n:36	DAE n:36	İdrar n:27
SAM	73	54	20	70	50	30			
CIP	53	11	40	80	37	12	53	33	52
TZP	56	7	14	83	30	24	31	31	19
SCF	49	11	11	27	20	6	31	33	19
AN	24	24	23	40	60	12	31	25	7
MEM	18	2	0	17	17	12	14	14	0
FEP	47	15	23	27	33	18	31	22	19

SAM: Ampisilin/sulbaktam, CIP: siprofloksasin, TZP: piperasilin/tazobaktam, SCF: sefoperazon/sulbaktam, AN: amikasin, MEM: meropenem, FEP: sefepim.

Çalışmada diyabetik ayak kültürlerinden izole edilen enterobakter suşlarında siprofloksasine diğer materyallerden daha düşük düzeyde direnç bulunmuştur. Amikasin dışında diğer antibiyotikler arasında direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (SAM, CIP, TZP, SCF için $p < 0.001$; MEM, FEP için $p < 0.01$). Acinetobacter suşları arasında CIP, TZP ($p < 0.001$) ve AN ($p < 0.01$) için direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, siprofloksasine, YBÜ'den gönderilen materyallerden izole edilen Acinetobacter suşlarında yüksek düzeyde (%80) direnç saptanmıştır. YBÜ'den izole edilen suşlarda piperasilin-tazobaktam da en dirençli antibiyotik olarak tespit edilmiştir. Diyabetik ayak, YBÜ ve idrar kültürlerinden izole edilen Pseudomonas suşları arasında direnç açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.

Tartışma

Tüm dünyada diyabetik ayak enfeksiyonları en önemli tıbbi, sosyal ve ekonomik problemlerden biridir. Eğer hızla tedavi edilmezlerse amputasyona dek giden sonuçları olabilir. Bu enfeksiyonların doğru tedavisi için kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinin başlanması gerekir. Çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon; hastanede kalışı, tedavi maliyetlerini, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.

Diyabetik ayak etkeni bakteriler arasında Gram negatif basiller %80 oranında izole edilmiştir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada bu oran %60 civarında, bulunmuştur (5). Bansal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %76 oranında Gram negatif basiller etken olup, bunlar arasında en sık etken *P. aeruginosa* (%22) olmuştur. Bu suşlar piperasilin, seftazidim ve imipenem yüksek duyarlılık gösterirken siprofloksasin duyarlılığı %62 olarak bulunmuştur (6). Çalışmamızda Pseudomonas suşlarında meropenem en duyarlı antibiyotik olup, siprofloksasin duyarlılığı da bu çalışma ile benzer bulunmuştur.

Son yıllardaki çalışmalarda ise diyabetik ayak enfeksiyonlarında Gram pozitif mikroorganizmaların ağırlığı artmakta, *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokok, enterokok ve korinebakterium türleri dikkat çekmekte ayrıca Enterobacteriaceae ailesi ve Pseudomonas aeruginosa da görülmektedir. Ancak birçok çalışmada birden fazla etkenle enfeksiyonlar görülmüştür. Etkenin doğru tanımlanabilmesi için, materyalin uygun yerden, uygun koşullarda alınıp laboratuvara gönderilmesi gerekir. Hızlı tanı koymada Gram boyama önemini korumaktadır (7).

Hastanemizde YBÜ 1998 yılında açılmış olup ilk açıldığı tarihten itibaren enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ve enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmaktadır. Hastanemiz YBÜ'de yaptığımız bir çalışmada 1999 ve 2006 yılları arasında Pseudomonas suşlarında amikasin direnci (%12-%32) ve Acinetobacter suşlarında siprofloksasin direnci (%48-%78) artmış olarak görülmüş, diğer antibiyotik dirençlerinde artış olmamıştır (8).

Üriner enfeksiyonlar, en sık karşılaşılan toplum kökenli enfeksiyonlardır. Son yıllarda irrasyonel antibiyotik kullanımına bağlı toplumda enfeksiyon yapan suşlarda artan oranlarda direnç gelişimi görülmüştür. Özellikle bazı antibiyotiklerde bu direnç YBÜ enfeksiyon etkeni olan bakterilerin antibiyotik direncine yakındır. YBÜ'den ve toplumdan gelen idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen Pseudomonas suşlarının %50'den fazlası siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Singapur'da yapılan bir çalışmada 1974'de nalidiksik asit duyarlılığı %94 iken 2006'da siprofloksasin duyarlılığı %64'e inmiştir (9). Yıllar içinde duyarlılık düşerken direnç hızla artmaktadır. Singapur'da 1991 yılında Klebsiella suşlarında siprofloksasin direnci %12 iken, 1998-2002 yılları arasında yapılan SENTRY çalışması kapsamında siprofloksasin direnci %46 bulunmuştur (9). Çalışmamızda diyabetik ayak kültürlerinde, toplumdan ve YBÜ'den izole edilen Pseudomonas suşlarının antibiyotik duyarlılığı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Erdem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siprofloksasin direnci ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olan Acinetobacter suşlarında %80, Pseudomonas suşlarında %62 bulunmuştur. Siprofloksasin direncinde Acinetobacter ve Pseudomonas suşlarında üç yıllık gözlemlerde bir değişiklik olmaz iken Acinetobacter suşlarında imipenem direnci %43'den %77'ye, amikasin direnci de %21'den %53'e yükselmiştir. Enterobacter suşlarında ise amikasin direnci %15 gibi düşük bulunmuştur (10). Yüksek riskli mikroorganizmalarla gelişen ventilatörle ilişkili pnömonide Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter suşlarında siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve seftazidim direnci yüksek çıkmıştır. Çoklu direnci olan dört hasta da ölmüştür (11).

Pseudomonas suşları morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli sağlık hizmeti ile ilişkili etkindir ve bu suşlarda kromozomal mutasyon, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (extended-spectrum beta lactamase; ESBL) ve metallo-laktamaz varlığı artmaktadır (12).

Diyabetik ayak kliniği olan hastaların yara kültürlerinden izole edilen bakterilerde direnç, genel olarak YBÜ'den izole edilenlerden az, toplumdan edinilmiş üriner enfeksiyon etkeni bakterilerin direncinden ise yüksek bulunmuştur. Sadece üriner enfeksiyonda oral kullanımı ve hasta uyumunun yüksek olması nedeniyle sık kullanılan siprofloksasine karşı, toplumdaki etkenlerde artmış bir direnç tespit edilmiştir.

Diyabetik hastalar hastalığının doğası gereği enfeksiyonlara yatkındırlar. Bunun yanısıra hastalığa bağlı oluşan mikroanjyopati ve diğer hasarlar nedeniyle sık hastaneye yatan ve sık instrumentasyon uygulanan, sık ve uzun süreli antibiyotik kullanan hastalardır. Dolaşımın bozulması antibiyotiklerin enfeksiyonun olduğu lokalizasyona penetrasyonunu ve dokunun kendi kendini onarmasını engelleyerek oluşan enfeksiyonun ciddiyetine katkıda bulunur. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında karşılaşılabilecek doku-ekstremitte kayıp

ları, hastaların sık hastaneye yatmaları ve tedavilerinde yüksek direnç paternleri olabileceği göz önünde tutularak ampirik tedavi planlanmalıdır. Ampirik tedavi esas olarak ünitedeki hakim bakterilerin duyarlılığı göz önüne alınarak başlanmalıdır. Hayatı ya da ekstremitayı tehdit eden enfeksiyon varlığında geniş spektrumlu antibiyotik başlanıp kültür sonuçlarına göre de tedavi tekrar düzenlenmelidir.

Kaynaklar

1. Çelikbaş A. Diyabet seyrinde gelişen enfeksiyonlarda immünopatogenez. *KLİMİK Derg* 2005;18:17-20.
2. Şengöz G. Diabetes mellitus ve enfeksiyon hastalıkları. In: Yenigün M, Altuntaş Y, eds. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. 2. baskı, İstanbul: Nobel; 2001. p. 531-67.
3. Swartz MN, Pasternack MS. Skin and subcutaneous tissue infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th ed, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. P. 1172-94.
4. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *CID* 2004;39:885-910.
5. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, et al. A Clinicomicrobiological Study of Diabetic Foot Ulcers in an Indian Tertiary Care Hospital. *Diabetes Care* 2006;29:1727-32.
6. Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:204-8.
7. Lipsky BA. Diagnosing and treating Diabetic Foot Infection. *KLİMİK Derg* 2009;22:2-13.
8. Yıldırım F, Kart Yasar K, Sengoz G, Nazlican O. Comparison of antimicrobial resistance of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. isolated in 1999 and in 2006 from ICU patients. In: 12th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology abstract book; 2008 August 5-9; İstanbul; Turkey. İstanbul; 2008. p. 228.
9. Koh TH. Gram-negative Resistance in Singapore: A Historical Perspective. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:847-54.
10. Erdem İ, Özgültekin A, Şengöz İnan A, et al. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms isolated from patient with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in İstanbul, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis* 2008;61:339-42.
11. Aybar Türkoglu M, Topeli İskit A. Ventilator-associated pneumonia caused by high risk microorganisms: A matched case-control study. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008;56:139-49
12. Henrichfreise B, Wiegand I, Pfister W, Wiedemann B. Resistance Mechanisms of Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains from Germany and Correlation with Hypermutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4062-70.