



Diyabetik Hastalarda Sistemik Enfeksiyonlar

Dr.Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



Diyabet ve Enfeksiyon

- Enfeksiyonların etiyolojideki yeri
 - Diyabetik hastalarda gelişen enfeksiyonlar
 - Enfeksiyonun ve antimikrobiklerin diyabet üzerine etkisi
 - Diyabetin tedavi yanıtı üzerine etkisi
-

Enfeksiyon-Diyabet Gelişimi

- Akut faz proteinleri DM tip II'de yüksek
 - Dislipidemi akut faz yanıtıdır
 - Antienflamatuvar tedavi ile glikoz, trigliserit ve CRP azalması
 - HSV(tip 1 ve 2),
Enterovirüsler,
C.pneumoniae ile kronik enfeksiyonlarda yağ
kütlesinde artış ve insülin direnci
-

DM - Kronik Hepatit B ve C

- DM prevalansı
 - HBV(+) 18/286(%6.3)
 - HCV(+) 74/544(%13.6),p<0.005
 - HCV-tedavi 11/122(%9)
- IR prevalansı p<0.005
- DM karaciğer hastalığı progresyonu ile artıyor
- Asemptomatik taşıyıcılarda prevalans benzer
- Hepatit bağımsız risk faktörü değil

Diabetes mellitus ve İmmün Sistem

- Nötrofil ve monosit fonksiyonlarında bozulma
 - Hücresel immüñitede bozulma
 - Mikrovasküler ve makrovasküler fonksiyon bozukluđu
 - Glikolizisin bozulması
-

Diyabetik Hastalarda Enfeksiyon

- Hollanda'da ulusal aile hekimliđi sűrveyans sistemi
- 195 pratisyen hekim
- 2000-2002, toplam 390000 hasta
- En azından 1 vizit yapılan ve DM1(705 hasta) veya DM2(6712 hasta) tanısı alan hastalar seğilmiş
- Kontrol grubu olarak hipertansiyonlu hastalar(18911 hasta) seęilmiř

Muller LMAJ. Clin Infect Dis 2005;41:281

Diyabetik Hastalarda Enfeksiyon

- Diyabetik hastalarda enfeksiyon insidansı kontrol grubuna göre aynı ya da yüksek
- Alt solunum yolu, üriner sistem ve bakteriyel cilt ve muköz membran enfeksiyonları için anlamlı risk artışı
- Enfeksiyonların tekrarlaması riski, tek bir atak riskinden daha yüksek

Muller LMAJ. Clin Infect Dis 2005;41:281

Diyabet ve Toplum Kökenli Enfeksiyonlar

- Toplum kökenli enfeksiyonlar için 12 aylık prospektif gözlem çalışması(enfeksiyon günlüğü)
- 68 Tip 2 DM ve 68 diyabetik olmayan eşlerden kontrol grubu
- Gruplar arasında influenza aşılama oranları dışında farklılık yok
- 60 hasta ve kontrol takipleri tamamlamış
- Diyabetik grupta %79 daha fazla enfeksiyon bildirim oranı(75 ve 42)
- En azından 1 enfeksiyon bildirim oranı benzer(%48.3-%41.7)
- Diyabetik hastalarda daha fazla sayıda enfeksiyon (p=0.005)

Diyabetik Hastalarda Enfeksiyon

- DM ile ilişkisi mümkün olan enfeksiyonlar
 - Üriner Sistem Enfeksiyonları
 - Staphylococcus aureus* enfeksiyonları
 - Yumuşak doku enfeksiyonları
 - Diyabetik ayak enfeksiyonları
 - Sinerjistik nekrotizan kolit
 - Anaerobik sellülit
 - Tüberküloz
 - Mantar enfeksiyonları
-

Diyabetik Hastalarda Enfeksiyon

- DM ile güçlü birlikteliği olan enfeksiyonlar
 - Mukormikoz
 - Malign otitis eksterna
 - Amfizematöz piyelonefrit
 - Amfizematöz kolesistit
 - Diyabetik hastalara yapılan girişimlere bağlı
 - Penil protez, kalp pili, defibrilatör
 - Organ transplantasyonu
 - SAPD
 - Hemodiyaliz
-

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Nöropati nedeniyle mesanede duyarlılık azalması ve gerilmede değişme ve buna bağlı olarak idrar akımında yavaşlama ve enstrümantasyonda artış
- Glikozüri bakteriyel üremeyi artırır ve fagositozu bozar
- Vajinit ve renal mikroanjiyopati tekrarlayan ÜSE ile birlikte
- Fungal enfeksiyonlar sık

Peleg AY. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:3
Nicolle LE. Curr Opin Infect Dis 2005;18:49

Kanıtlar Nasıl?

- Etkenlerin antibiyotik direnci açısından farklılıkları yok
- In vitro olarak glikozüri bakteriyel üremeyi artırıyor
- Diyabetik hastalarda glikozürinin ASB için risk faktörü olduğu gösterilememiş
- Granülosit fonksiyon testleri ASB olan diyabetik kadınlarda, ASB olmayan diyabetik ve sağlıklı kontrollerden farklı değil

Gerrlings SE. Int J Antimicrob Agents 2008;31S:54

Kanıtlar Nasıl?

- ASB olan diyabetik kadınlarda idrar IL-6 ve IL-8 düzeyleri ASB olan ve diyabetik olmayan kadınlara göre düşük
- *E.coli* adherensi (DM'lu hastalardan izole edilen üroepitele) daha fazla

Gerrlings SE. Int J Antimicrob Agents 2008;31S:54

Asemptomatik Bakteriüri

- Diyabetik hastalarda en sık görülen ÜSE
- Diyabetik kadınlarda %26
- Diyabetik olmayan kadınlarda %6
- Asemptomatik bakteriüri için taramaya gerek yok

Geerlings SE. Int J Antimicrob Agents 2008;31S:54
Nicolle LE. Clin Infect Dis 2005;40:643

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Semptomatik ÜSE açısından DM hastalarında RR daha fazla(1.21-2.2)
- Amfizematöz piyelonefrit ve amfizematöz sistit daha sık
- Renal parenkim enfeksiyonlarında daha hızlı progresyon
- Papiller nekroz daha sık

Geerlings SE. Int J Antimicrob Agents 2008;31S:54

European Urology Association Guideline,2006

Piyelonefrit ve DM

- Akut piyelonefrit tanısı ile hastaneye yatırılan 225 hasta
- DM hastanede uzamış yatış için bağımsız risk faktörü
- Mortalite için risk faktörü değil

Efstathiou SP. Arch Intern Med 2003;163:1206

Amfizematöz Sistit

- 1986-2006 yılları arasında yayınlanan olgular
- İngilizce literatürdeki 53 olgu
- DM-%62.2
- Kadın-%69.8
- Üriner yakınma yok-%17.8
- Klasik üriner semptomların varlığı-%53.3
- Batında hassasiyet-%65.6
- Peritonit bulguları-%6.2
- Üriner kateter takılması sonrası pnömatüri-%70

Grupper M. Medicine 2007;86:47

Amfizematöz Sistit

- Tüm hastalarda piyüri veya hematüri mevcut
- Tüm hastalarda mesane duvarı veya lümeninde gaz mevcut
- BT'de mesane duvarında gaz %94.4, 2 olguda ise sadece lümeninde
- Düz grafi ile tanı 6 olguda(%11.3)
- *E.coli*(%57.4), *K.pneumoniae*(%21.3)
- *Enterococcus spp.*(1), *Candida spp.*(2), *C.perfringens*(2)

Grupper M. Medicine 2007;86:47

Amfizematöz Sistit

- Ortalama antibiyotik süresi 10 gün
- Ortalama yatış süresi 7 gün
- Komplikasyon %18.8
- Laparotomi %15
- Sistektomi (4 olguda)
- Mortalite %9.4

Grupper M. Medicine 2007;86:47

Amfizematöz Sistit





Amfizematöz Piyelonefrit

- Risk Faktörleri

- Kötü glisemik kontrol(HgbA1c >%11) *
- Üriner sistem obstrüksiyonu

*Bağımsız risk faktörü

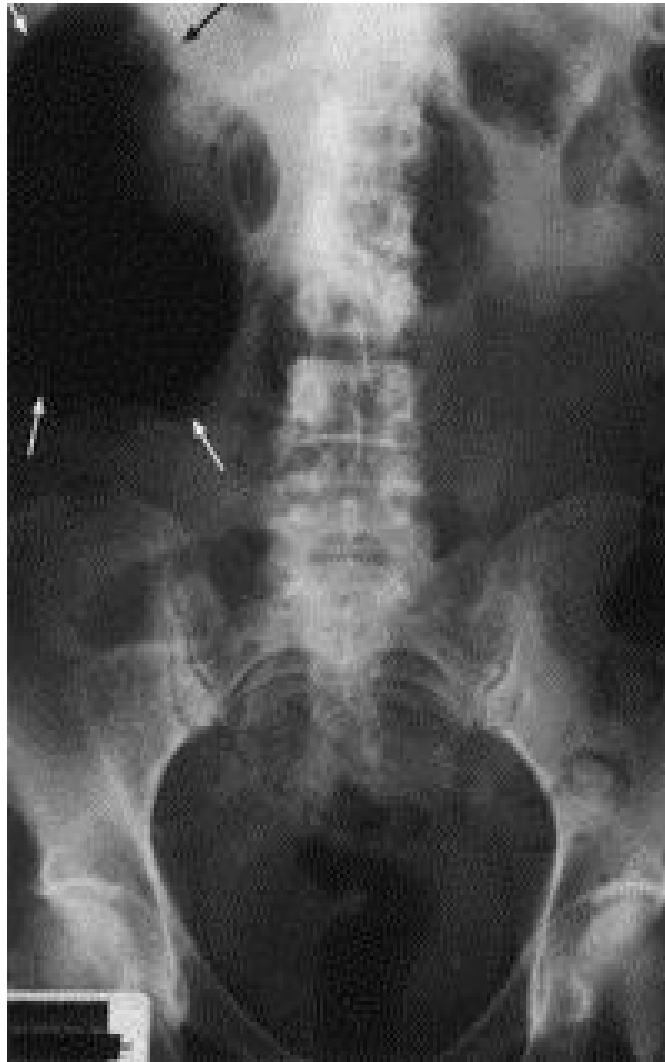
Tseng C-C. Am J Kidney Dis 2005;46:432

Amfizematöz Piyelonefrit

- DM + ÜSE + Renal fonksiyonlarda bozulma
- Karın ağrısı
- BT'de gaz(renal parenkim, toplayıcı sistem veya mesanede)
- Antibiyoterapi + Cerrahi
- Gerekirse nefrektomi
- Mortalite yüksek

Mokabberi R. Am J Med Sci 2007;333:111





ÜSE-Tedavi

- Sistit tedavisi 7 gün
- Piyelonefrit 7-14 gün
- Asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesine gerek yok

Geerlings SE. Int J Antimicrob Agents 2008;31S:54
European Urology Association Guideline,2006
Nicolle LE. Clin Infect Dis 2005;40:643

Toplum Kökenli Pnömoniler

- DM'lu hastaların otopsilerindeki akciğer bulguları;
 - Mikroanjiyopati, vasküler hyalinoz, interseptal nodüler fibrozis, granülomlar, amfizeme benzer septal obliterasyon ile fokal proteinoz
 - Glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalma, endotel disfonksiyonu, mikrozomal bozukluklar
- Bu değişiklikler akciğer volümünde ve difüzyon kapasitesinde azalmaya neden olur

Gupta S. Infect Dis Clin North Am 2007;21:617

Toplum Kökenli Pnömoniler

- *S.aureus* ve *K.pneumoniae*'nin görülme sıklığı daha fazla
- Diyabetik hastalarda daha ciddi ve yüksek mortalite
- Bakteriyemi riski daha yüksek
- Tekrarlayan pnömoniler
- Daha çok hastaneye yatış

Gupta S. Infect Dis Clin North Am 2007;21:617

Peleg AY. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:3

Moutschen M. Rev Med Liege 2005;60:541

Wolfsthal SD. Prim Care Clin Office Pract 2006;33:711

Toplum Kökenli Pnömoniler

- DM ayaktan tedavide antibiyotik seçiminde rol oynayan bir faktör
- Eğer DM varsa dirençli *S.pneumoniae* düşünülmelidir
- Moksifloksasin, gemifloksasin veya levofloksasin
- Beta-laktam* + Makrolid**

*Amoksisilin 3x1 g, Amok/Klav 2x2 g, Seftriakson,
Sefpodoksim,Sefuroksim

**Doksisiklin

Mandell LA. Clin Infect Dis 2007;44:S27

Tüberküloz

- DM'lu hastalarda 4-11 kez daha sık
- Daha agresif, sıklıkla bilateral, alt lob tutulumu, plevral tutulum
- Rifampisin oral antidiyabetiklerin düzeyini düşürebilir
- Piridoksin verilmesi periferik nöropatinin önlenmesi açısından önemli
- IFN- γ üretiminde azalma

Stevenson CR. Chronic Illn 2007;3:228

Gupta S. Infect Dis Clin North Am 2007;21:617

Stalenhoef JE. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:97

Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları sık görülür
- Bazı bakteri ve mantarlar diyabetik hastaların cilt ve mukozalarında daha sık bulunur
 - Staphylococcus aureus* -impetigo, füronkül, karbünkül, sellülit, nekrotizan fasiit, septik bursit
 - Candida albicans* -hiperglisemik ortamda virülans artışı
- Onikomikoz
- Mukokütanöz kandidoz

Gupta S. Infect Dis Clin North Am 2007;21:617
Peleg AY. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:3

DM ve Diğer Enfeksiyonlar

- Herpes Zoster için risk faktörü

Heymann AD. Infection 2008

- Helicobacter pylori enfeksiyonu sıklığı tartışmalı

Demir M. Dig Dis Sci 2008

Hamed SA. J Stroke Cerebrovascular Dis 2008;17:86

DM ve Enfektif Endokardit

- Daha yüksek oranda enfektif endokardit
- Mortalite için bağımsız risk faktörü
- *Staphylococcus aureus* daha sık
- İnsülin kullananlarda prognoz daha kötü

Mohaved MR. J Diabetes Complications 2007;21:403

Kourany WM. Scand J Infect Dis 2006;38:613

Duval X. European Heart Journal 2007;28:59

DM ve Bakteriyel Menenjit

- 47 erişkin toplum kökenli bakteriyel menenjit
- 32 hastada etken *K.pneumoniae*

Huang CR. Infection 2002;30:346

Malign Otitis Eksterna

- Olguların önemli bir kısmı diyabetik hastalarda
- %98 *P.aeruginosa*
- Kulak ağrısı(özellikle gece ortaya çıkan)
- Kötü kokulu ve pürülan akıntı
- İşitme kaybı
- Ateş

Gupta S. Infect Dis Clin North Am 2007;21:617

Wolfsthal SD. Prim Care Clin Office Pract 2006;33:711

Mukormikoz

- 1885 yılından bu yana İngilizce literatürde yayınlanmış 929 olgunun retrospektif incelemesi sonucu altta yatan hastalık;

-%36 DM

-%17 Malignite

Roden MM. Clin Infect Dis 2005;41:634

- 17 Avrupa ülkesini kapsayan çalışmada;

-%46 Hematolojik malignite

-%12 DM

Skiada A. J Chemother 2007;19:S35

Epidemiyoloji-Patogenez

- *Zygomycetes* sınıfı küf mantarları yaygın
- Toprak, çürümüş bitki ve organik materyal
- İnsana solunum, sindirim ve deri yolu ile bulaşır
- Damar invazyonu sonucu oluşturduğu trombüsler distalde nekroz ve infarkt oluşturur
- MSS'ne komşuluk, kan ve sinirler yolu ile ulaşır

Chayakulkeeree M. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006

Restrepo MI. Clin Pulm Med 2004

Sundaram C. Mycoses 2005

Patogenez

- Ketoasidoz
- Asidoza bağlı demir bağlama kapasitesi azalır
- İmmün fonksiyonlarda bozulma
- Makrofajların mantar sporlarının germinasyonunu inhibe edememesi

Chayakulkeeree M. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:215
Artis WM. Diabetes 1982;31:1109

Epidemiyoloji

■ Enfeksiyon dağılımı

-Sinüs tutulumu	%39
-Pulmoner	%24
-Kutanöz	%19
-Serebral	%9
-GİS	%7
-Dissemine	%3

Roden MM. Clin Infect Dis 2005

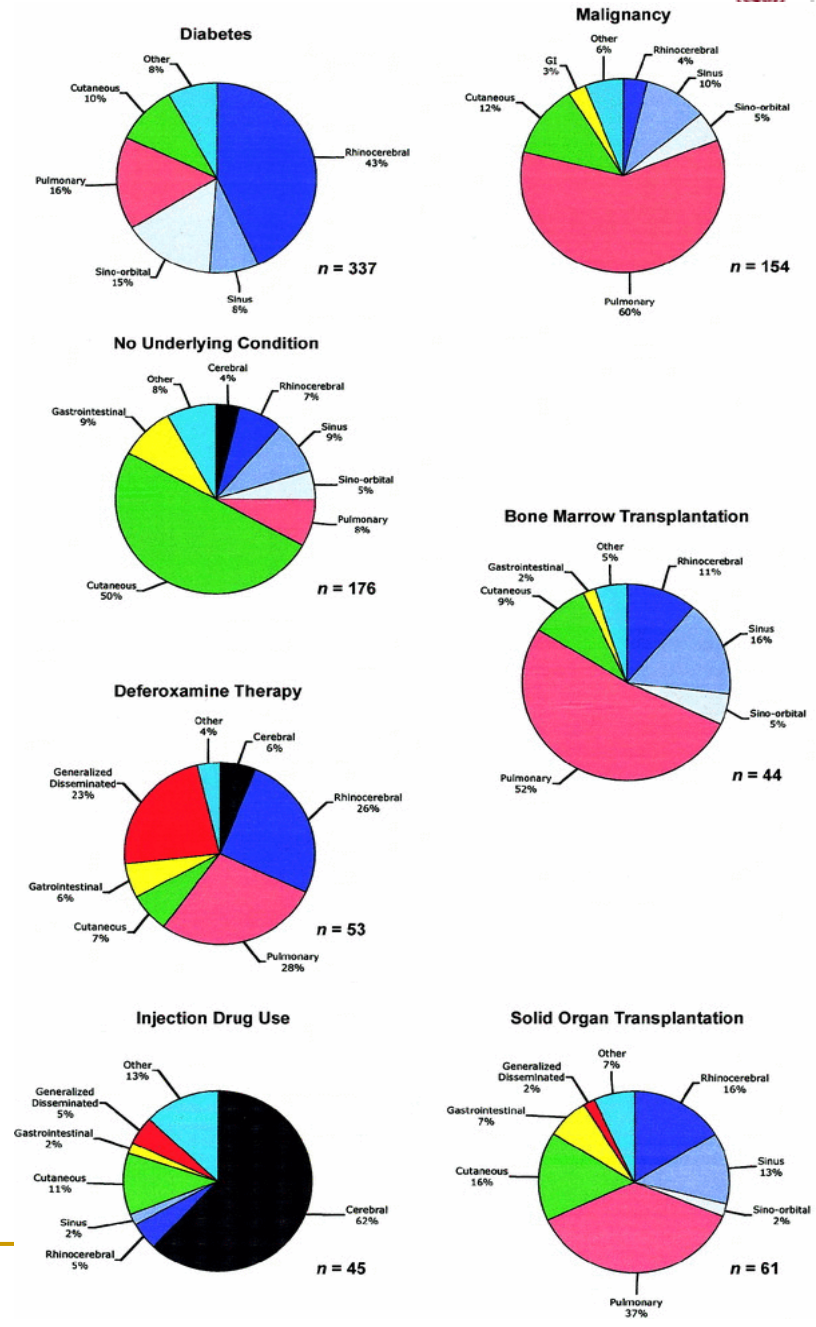


Figure 2. Patterns of zygomycosis, by host population

Tanı

- Klinik şüphe önemli
- Risk faktörleri olan hastada sinüzit, orbital kitle, anosmi, yüzde duyu kaybı, fasiyal paralizi
- Akciğer grafisinde kama şeklinde infiltrasyon
- Yanık veya yara üzerinde siyah renk oluşumu

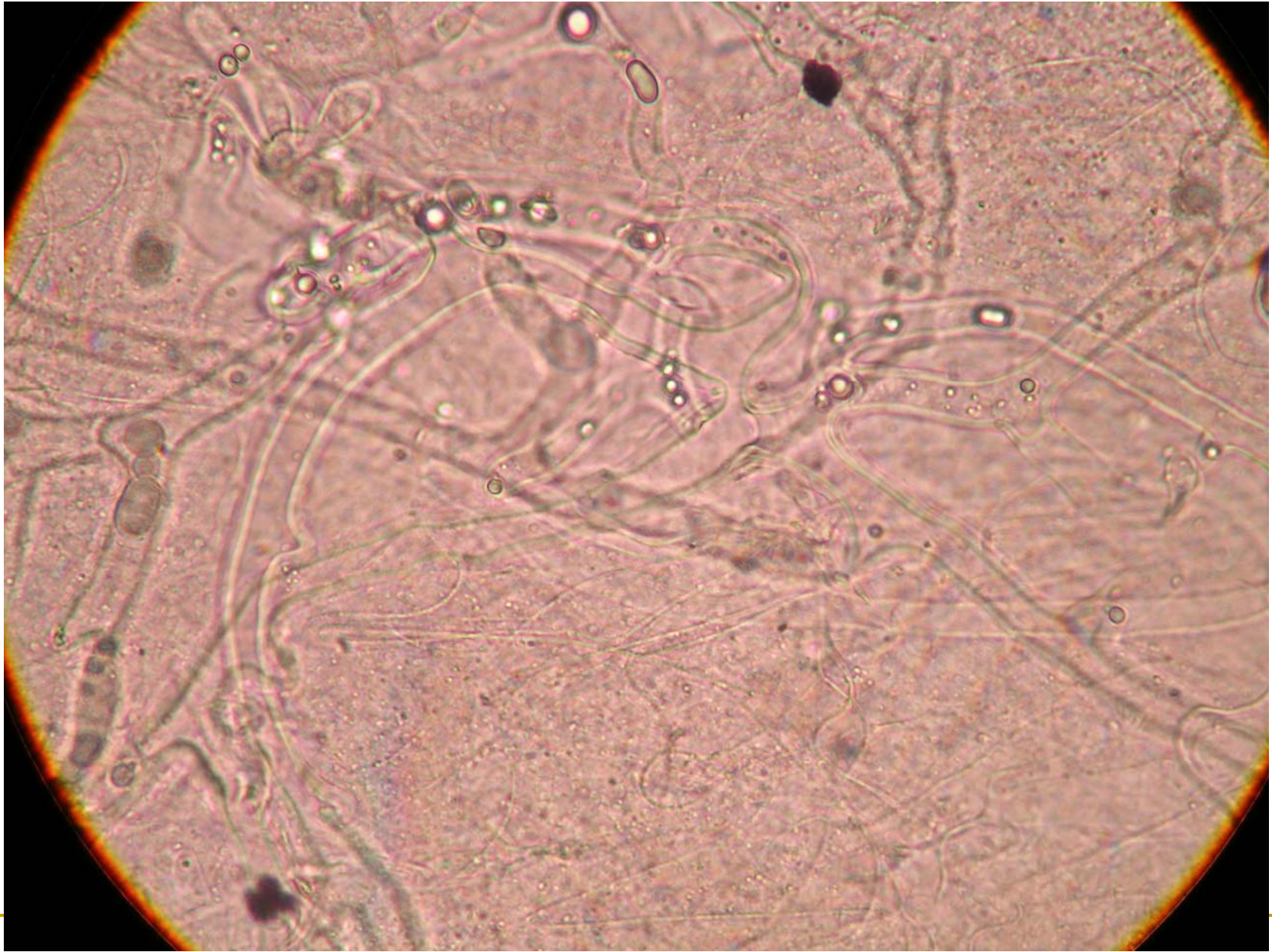
Restrepo MI. Clin Pulm Med 2004





Shiraz E Medical Journal, Vol. 8, No. 4, October 2007.







Prof.Dr. B.Ener'in izniyle

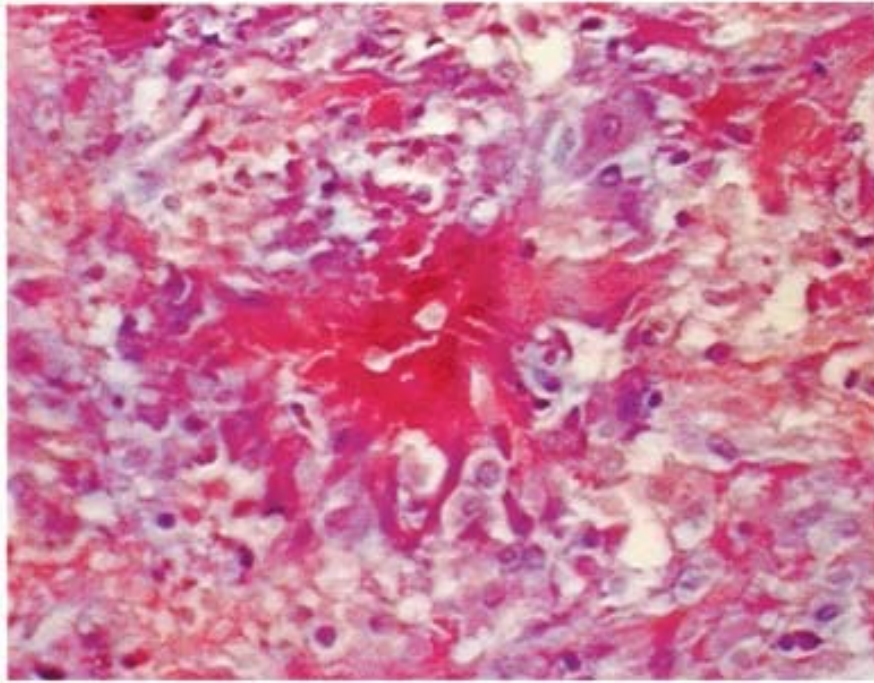
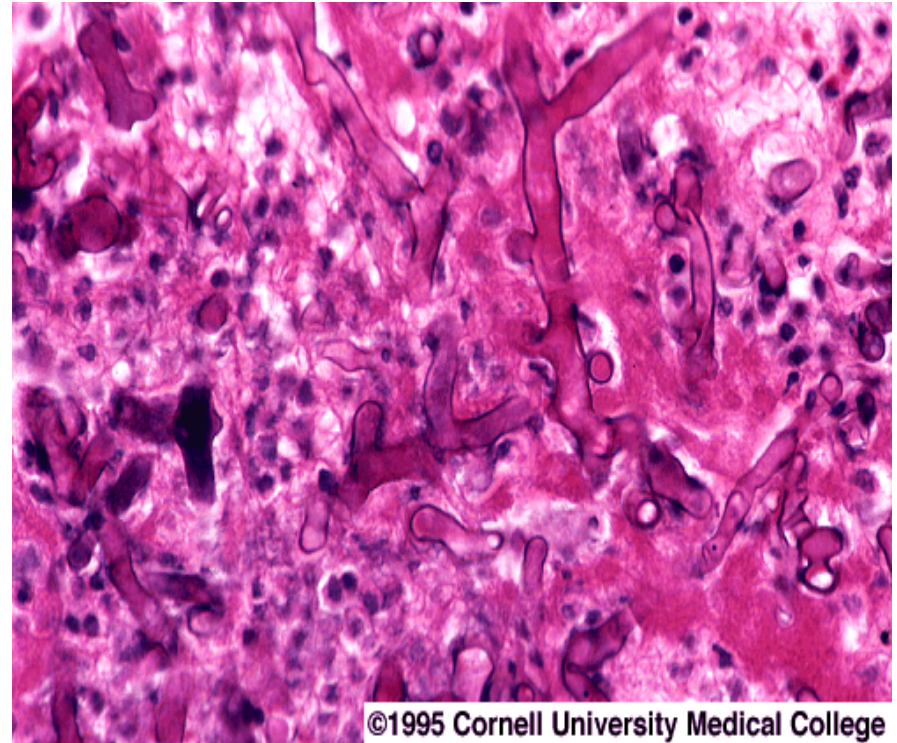
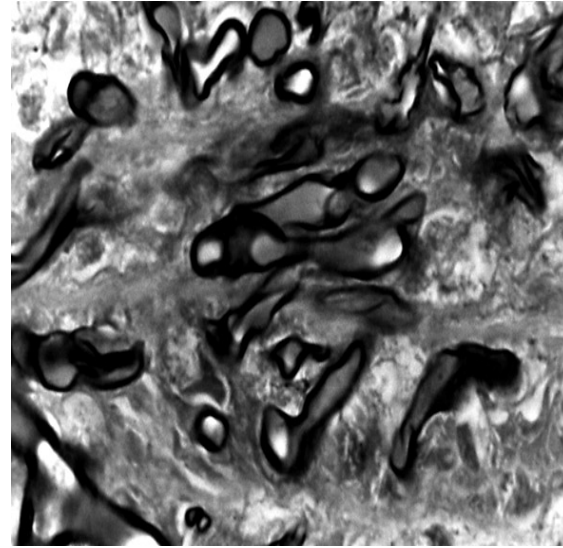
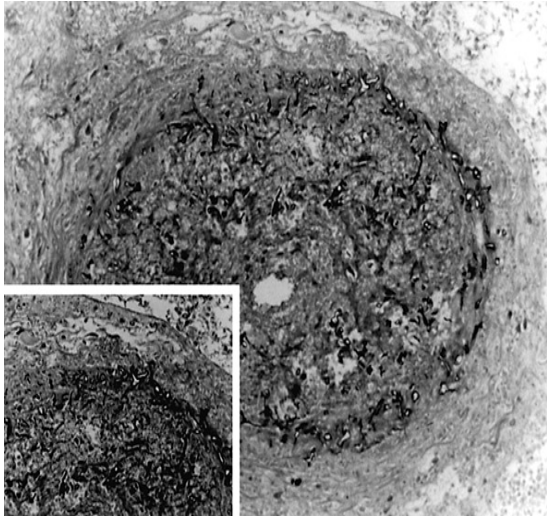
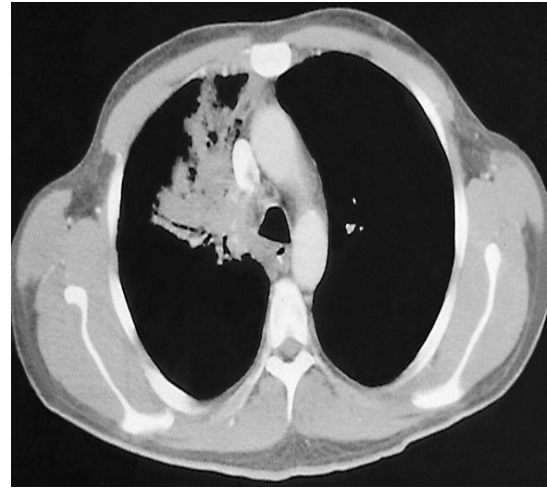
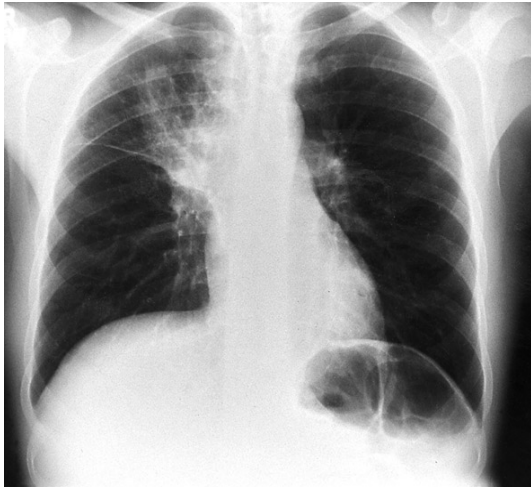
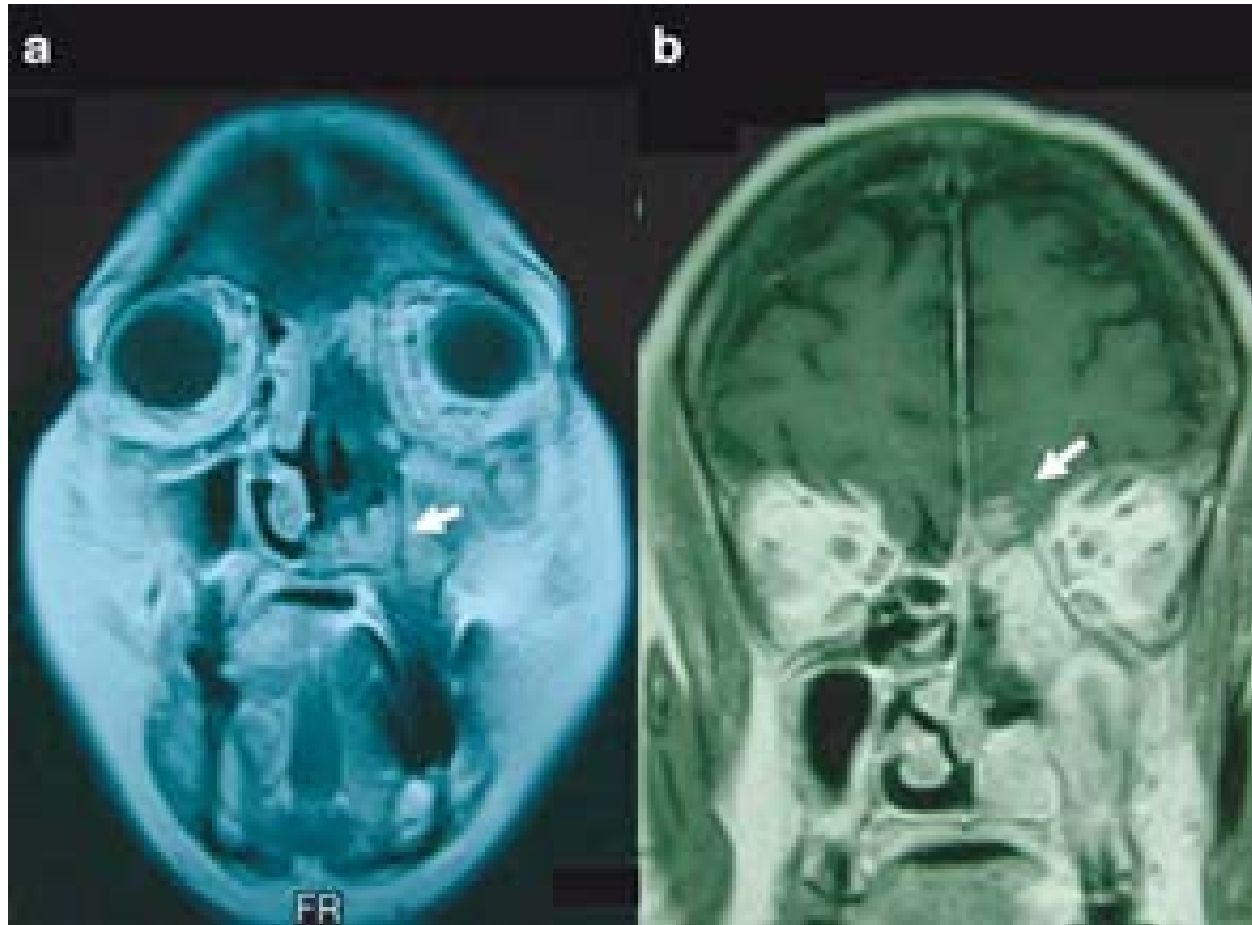


Figure 3 - In this section, the thin walled hyphae, surrounded by Splendore-Hoeppli phenomenon, are more evident (H&E, 200x).



©1995 Cornell University Medical College





Tedavi

- Hızlı tanı
- Altta yatan hastalığın tedavisi
- Uygun ve erken cerrahi debritleme
- Antifungal tedavi

Spellberg B. Clin Microbiol Rev 2005

Antifungal Tedavi

- Amfoterisin-B Deoksikolat 1-1.5 mg/kg/gün
- Lipozomal Amfoterisin-B(LAB) 5 mg/kg/gün
- ABLC 5 mg/kg/gün

- Rinoserebral mukormikoz
-LAB yüksek dozlara çıkılabilir

Spellberg B. Clin Microbiol Rev 2005

Alman Hematoloji-Onkoloji Antifungal Tedavi Klavuzu

- Amfoterisin B Deoksikolat 1-1.5 mg/kg/gün(BIII)
- Başarısızlık/entolerans durumunda AmB-Lipid

Böhme A. Ann Hematol 2003

ABL-CLEAR

- 64 olgu
- Doz: ortalama 4.82 mg/kg/gün(0.9-12.6)
- Süre: ortalama 16 gün
- Altta yatan nedenler
 - DM(18), lökemi(17), SOT(10), HSCT(8)
- Sinüs(32), Akciğer(22)
- Klinik yanıt %72

Perfect JR. Clin Infect Dis 2005

Posakonazol

- 24 mukormikoz(19 hasta primer antifungal tedaviye refrakter, 5 hasta tolere edememiş)
- Ortalama yaş 46.8(7-74)
- 19 hasta erkek(%79)
- 11 hastada rinoserebral(%46)
- Posakonazol ortalama 292 gün(ortanca 182) verilmiş(8-1004)
- 19 hastada yanıt alınmış(%79)

Nozokomiyal Enfeksiyonlar

- Kardiyotorasik CAE ve DM
 - Post operatif hiperglisemi CAE risk artışı
 - Preoperatif hiperglisemi CAE risk artışı

Talbot TR. Am J Infect Control 2005;33:353

Aragon D. Crit Care Nurs Clin North Am 2003;15:125

Nozokomiyal Enfeksiyonlar

- Nozokomiyal ÜSE için bağımsız risk faktörü
- Nozokomiyal pnömoni ve pnömoniye bağlı mortalite için risk faktörü değil

Warren JW. Infect Dis Clin North Am 1997;11:609

Warren JW. Int J Antimicrob Agents 2001;17:299

Vardakas KZ. Diabetic Medicine 2007;24:1168

Antimikrobikler ve DM

■ HIV/AIDS

- NRTI diyabet riskini artırıyor
- Proteaz inhibitörleri insülin direncine yol açıyor(indinavir)
- GLUT4 translokasyon inhibisyonu
- Adiposit farklılaşmasının azaltılması

Tien PC AIDS 2007;20:1739

Samaros K. J Antimicrob Chemother 2008;61:238

Antimikrobikler ve DM

■ Gatifloksasin

- Hiperglisemi ya da hipoglisemi
- Mekanizması tam bilinmiyor

Park-Wyllie LY. N Engl J Med 2006;354:1352

Pasquale TR. Clin Infect Dis 2005;40:127

Sepsis-Stres-Enfeksiyon ve DM

- Kritik hastalığın yarattığı stres-HPA-Kortizol
- Ayrıca norepinefrin,epinefrin, glukagon ve büyüme hormonu salınır
- Pankreatik alfa reseptörlerin artmış aktivasyonu-insülin salınımında baskılanma
- TNF- α ve IL-1 β insülin salınımını inhibe eder
- Sonuç: İnsülin direnci ve salınımında azalma
- Sepsiste belirgin insülin direnci mevcut

Marik PE. Intensive Care Med 2004;30:748

DM ve Tedaviye Yanıtta Etki

- Anti-tbc tedavi

- Tedavinin 2.ayında ARB pozitifliđi yüksek
- Tedavinin 6.ayında kültür pozitifliđi yüksek

Alisjahbana B. Clin Infect Dis 2007;45:436

Kritik Hastalarda Yoğun İnsülin Tedavisi

- Leuven-Belçika, 2000-2001
- YBÜ, 1548 hasta
- Konvansiyonel tedavi(180-200 mg/dl)
- Yoğun tedavi(80-110 mg/dl)
- Mortalite yoğun tedavi alan grupta daha az
-%8-%4.6, $p < 0.04$
- Kan dolaşımı enfeksiyonlarında anlamlı azalma

Van Den Berghe G. N Engl J Med 2001;345:1359

Sonuç

- DM enfeksiyon sıklığını, prognozunu ve tedaviye yanıtı etkileyebilir
 - Bazı mikroorganizmalar ve enfeksiyonlar için risk artışı yaratır
 - CAE riskini artırabilir
 - Enfeksiyonlar veya tedavi için kullanılan antimikrobikler hiperglisemi yaratabilir
 - Antimikrobik dozları yetersiz kalabilir
 - DM sorgulanmalı ve kontrol edilmelidir
-

