

Diyabetik ayak sebebiyle sepsis gelişen bir hastada şiddetli kolestatik sarılık

Severe cholestatic jaundice in a patient who develops sepsis due to diabetic foot

Ayşe Önal¹, Tayfun Arslan¹, Aydın Çifci^{1*}, Şenay Arıkan Durmaz², Aşkın Güngüneş², Mehmet Kabalcı³, Turgut Kültür⁴

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

⁴Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.06.2017

Kabul Tarihi: 29.11.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.324331

Öz

Bir diyabetli hastanın ayağında ülser gelişmesi hastalarda ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir. Bu hastalarda yük dağılımında bozukluğa yol açan mekanik problemler başta olmak üzere hem vasküler patolojiler hem de kan şekeri regülasyonu bozukluğunun etkisiyle küçük bir enfeksiyon odağı günler içinde hızla sepsise ilerleyebilmektedir. Kullanılan ağrı kesici ve antibiyotiklerin karaciğere olumsuz etkisi ve septik tablonun da katkısı ile karaciğerin fizyolojik çalışma süreci zorlaşmaktadır. Bu vakanın öncelikli olarak enfekte diyabetik ayak ülserine yönelik değerlendirme ve tedavi planı için hastaneye yatırışı yapılmıştır. Bununla birlikte primer karaciğer problemi açısından değerlendirilmeyi gerekli kılacak kadar şiddetli sarılığı olması ek araştırmaları gerekli kılmıştır. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle amputasyon yapılan hastanın operasyon öncesi klinik olarak saptanabilen sarılığı ve bozulmuş olan karaciğer fonksiyon testleri amputasyon sonrası enfeksiyon odağının yok edilmesiyle dramatik şekilde düzelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak, sepsis, sarılık

Abstract

Ulcer development in a diabetic patient's foot can cause serious morbidity and even mortality in patients. In these patients, a small infection can rapidly increase sepsis during the day due to the effects of both vascular pathologies and the disorder of blood sugar regulation, especially the mechanical problems leading to impaired load distribution. The physiological working process of the liver is becoming more difficult with using of painkillers and antibiotics and septic process. This case was initially hospitalized for evaluation and treatment plan for infected diabetic foot ulcer. However, additional investigations were necessary because of the icterus that is required to be detected in terms of the primary liver problem. Clinically detectable icterus of the amputated patient due to diabetic foot infection and impaired liver function tests have dramatically improved with the elimination of source of infection after amputation.

Keywords: Diabetic foot, sepsis, jaundice

Giriş

Diyabetik ayak sorunları, diabetes mellitusun (DM) ciddi komplikasyonlarından biridir. Yaşamları boyunca DM hastalarında en az bir kere ayak ülseri gelişme riski %25'tir. Diyabetik ayak ülseri (DAÜ) insidansı %2-32'dir [1,2].

Diyabetik ayak ülserleri periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak travmalarına bağlı olarak gelişmektedir. Non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının yarısından daha çoğunu diyabete bağlı ayak problemleri oluşturmaktadır. Kontrolsüz hiperglisemi ve iskemi, tekrarlayan travmalar ile birlikte derin yerleşimli ülser oluşumunu kolaylaştırmakta ve enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Diyabet hastalarının hayatları boyunca %12-15 oranında diyabetik ayak ülseri geliştirme riski bulunmaktadır. Diyabetik ayaklıların %85'inden fazlasında derin enfeksiyon ve hatta gangrenöz durum bulunmaktadır ve alt ekstremitte amputasyonlarının %40-60'ı diyabet hastalarında oluşan ayak ülserasyonları nedeniyle yapılmaktadır. Hastaneye geç başvurma, saptandığında tedavi sürecinde geri kalmış olması, hiperglisemi nedeniyle lökositlerde migrasyon, adhezyon, fagositoz ve opsonizasyonunun bozulması diyabetik ayak enfeksiyonlarının ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. Bu enfeksiyon tabloları hastaların önceki dönemlerinde yüksek dozlarda antibiyotik kullanımı, komorbid hastalıkların bulunması ve kontrolsüz kan şekeri düzeyi nedeniyle hızlı bir şekilde sepsise ilerlemektedir. Sepsise bağlı pek çok organın işlevişi bozulmakta ve bu durum kan tablosuna yansımaktadır [1,3].

Biz bu olgu sunusunda sepsis sonrası kolestatik sarılık gelişen ve bu nedenle altta primer bir karaciğer hastalığı olabileceği yönünden bizi tereddüte düşüren şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu ile başvuran bir hastaya dikkat çekmeyi amaçladık.

Olgu sunusu

Elli üç yaşında erkek hasta, 14 yıldır tip 2 DM nedeniyle yoğun insülin tedavisi almaktaydı. İlk olarak sekiz ay önce ortopedi kliniği tarafından değerlendirilen hastanın sol ayak 5. falanksında gangrenöz lezyonu saptanması üzerine ileri tetkik ve değerlendirme açısından endokrinoloji kliniğinde yatırılarak izlenmişti. Kan glukoz regülasyonu sağlanan hastanın ayak parmağında pürülan akıntının ilerlemesi üzerine 5. parmak eksizyonu ve ayak üstüne uzanan debridman yapıldı ve 20 gün negatif başıncılı yara kapama (VAC) tedavisi uygulanarak durum stabil olduğundan taburcu edildi. Hasta 1 hafta sonra ayağındaki ülserin hızlı

bir şekilde ilerlemesi ve sarılık şikayetiyle tekrar müracaat ettiğinde daha önce Wagner 4 olan ayak ülserinin Wagner evre 5 seviyesine ilerlediği belirlendi. Sarılık nedeniyle karaciğer fonksiyonları açısından da detaylı tetkikleri yapıldı. Rutin laboratuvar incelemelerinde ilk başvurusunda hemoglobin: 10,1 g/dl (4,4-11,3 g/dl), lökosit: 23100 /mm³ (4400-11300 /mm³), alkalin fosfataz: 300 U/L (40-130 U/L), total bilirubin: 10,4 mg/dl (0,1-1,12 mg/dl), direkt bilirubin: 9,2mg/dl (0-2 mg/dl), CRP: 277 mg/L (0,15-5 mg/L), sodyum: 121 mmol/L (136-146 mmol/L), potasyum 5,21 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L), AST: 36 U/L (5-40 U/L), ALT: 22 U/L (5-41 U/L) ve eritosit sedimentasyon hızı (ESR): 125 ml/saat olarak geldi. Kan kültüründe Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis), yara kültüründe ise S. aureus ve S. lugdunensis üredi. Hastaya 16 gün piperasilin-tazobaktam kombinasyonu 3X2.25 gr/gün, teikoplanin 1X400 mg/gün 5 gün boyunca uygulandı. Hastanın ayak grafisinde subluksasyonlar, yumuşak dokuda ödem, epin calcanei, pençe parmak deformitesi, osteoporetik kemik yapıları, 5. parmak ampüte görünüm ve 2, 3, 4. metatars başlarında subkortikal osteoporoz izlendi. Alt ekstremitte arteriyel sistem incelemesinde bilateral arteriyel sistemde intimal kalınlaşma ile yer yer, anlamlı stenoz oluşturmayan kalsifik plakların mevcut olduğu, spektral analizde: bilateral femoral ve popliteal arterde, sağ tibialis anterior, posterior ve dorsalis pediste trifazik akım izlendiği, sol tibialis anterior, posterior ve dorsalis pediste bifazik-monofazik akımlar alındığı görüldü. Karaciğer enzim değerlerinin normal aralıkta olması, ancak bilirubin değerlerinin; özellikle de direkt bilirubin değerlerinin çok yüksek saptanması nedeniyle yapılan üst abdomen ultrasonografisinde karaciğer boyutları ileri derecede artmış, kaudal lop hipertrofik, portal ven çapı 16 mm, karaciğer parankim ekusunun grade 2-3 artmıştı. Ayrıca safra kesesinde 22 mm boyutunda taş izlendiği ve duvar kalınlığı 8 mm olarak ölçüldüğü belirtilmişti. Eş zamanlı olarak bakılan hastanın laboratuvar değerlendirmesinde viral markerler negatif saptandı. Bu sırada hastanın sarılığında (total bilirubin: 11,8 mg/dl ve direkt bilirubin: 10,8 mg/dl olarak saptanması) ve ayaktaki enfeksiyonda ilerleme olması nedeniyle ortopedi kliniği ile yapılan konseyde karaciğer fonksiyonları bozuk olduğu için yüksek riskli olmasına rağmen enfeksiyonu da hayatını tehdit eder hale geldiğinden operasyon (diz altı amputasyon) kararı verildi.

Operasyonun ertesi günü yapılan değerlendirmede hastanın total bilirubininin 4,4 mg/dl'ye, direkt bilirubin değerinin 4,2 mg/dl'ye gerilediği görüldü. Bu sırada hastada operasyon öncesi mevcut olan sarılığının da fizik muayenede belirgin olarak azaldığı görüldü. Postoperatif CRP: 14 mg/L ve lökosit: 4900 /mm³ saptandı. Operasyondan 1 hafta sonra bilirubinleri tedricen azalarak tamamen normale döndü ve sarılığı tamamen düzeldi.

Ampütasyon sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin dramatik bir şekilde tamamen düzelmesi bu tabloya neden olan durumun ayaktaki enfeksiyon odağına bağlı olduğu düşünüldü. Hasta ampüte edilen kısmın üstündeki bacak bölgesinde de ödem-hassasiyet ve kızarıklık olduğu için, operasyon bölgesinin çabuk iyileşmesi amacıyla hiperbarik oksijen tedavisi almak üzere dış merkeze sevk edildi.

Tartışma

Bu olgumuzda diyabetik ayak enfeksiyonu medikal tedaviye rağmen beklendiğinden daha hızlı ilerlemiş, diz altına kadar bacakta ödem oluşmuş ve ayak tabanında pürülan akıntı başlamıştı. Hastamızın DAÜ evresinin Wagner 4'den Wagner 5'e doğru ilerlemesi, erkek cinsiyet, daha öncesinde periferik arter hastalığı ve geçirilmiş ampütasyon öyküsü olması, yüksek lökosit ve ESR bulunması kötü prognostik göstergelerdi.

Hastamızda daha sonra gelişen şiddetli kolestatik sarılık ise DAÜ'deki enfeksiyon odağının sepsise ilerlemesi sonucu olmuş olabilir. Hastalarda erken dönemdeki sepsis tablosunda meydana gelen hepatik disfonksiyonun ilk göstergesi genellikle total bilirubin ve alkalen fosfotaz düzeylerindeki artıştır. Uzamış sepsis tablosunda ve özellikle hipotansiyon da geliştikten sonraki dönemlerde transaminaz (AST, ALT) düzeylerinde artış meydana gelebilmektedir [4].

Uyarılmış inflamatuvar sitokinlerin tetiklediği mekanizma sonucunda hepatosit dejenerasyonu ve/veya apoptozu, endotel hücre hasarı, lökositlerin parankime migrasyonu ve sinüzoidal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bazen hepatositlerdeki işlev bozukluğuna bağlı olarak intrasellüler safra konjesyonu gözlenir. Sepsiste safra kanaliküllerinin kontraksiyonunun bozularak kolestaza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Safra kanaliküllerini çevreleyen aktin ve miyozin filamentlerinin polimerizasyon ve depolimerizasyonunun bozulduğu durumlarda safra sekresyonu bozulur. Ayrıca hepatositlerdeki taşıyıcı pompalardaki fonksiyon

bozukluğunun da kolestazda rolü olabilir. Hepatositlerin kanaliküler ve sinüzoidal (bazolateral) yüzlerinde hücre içine alım ve hücre dışına salgılanma ile ilgili birçok taşıyıcı pompa sistemleri vardır. İnflamasyonun indüklediği kolestazın moleküler mekanizmaları hala araştırılmaktadır. Bazolateral yüzde bulunan Na bağımlı Na/taurokolat taşıyıcı pompası ve Na bağımsız organik anyon taşıyıcı pompası ile kanaliküler yüzde bulunan atılımla görevli safra tuzu atılım pompası ve konjüge bilirubin gibi organik anyon ve indirgenmiş glutatyon atılımında görevli birçok pompanın fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Belki de bu pompa proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonunda azalmaya bu duruma yol açabilmektedir [5].

Bizim hastamızda literatüre uygun ampirik antibiyotik tedavisine rağmen sol ayaktaki diyabetik ayak ülserindeki enfeksiyon hızla ilerleyerek hem alt ekstremitayı hem de yaşamı tehdit eder hale gelmiş, hastanın ateş yüksekliği ile birlikte kliniği hızla bozulmuş ve karaciğer tetkiklerinde ve inflamatuvar markerlarda akut artış saptanması hastada multiorgan yetmezliği geliştiğini göstermiştir. Üstelik postoperatif dönemde şiddetli sarılık ile seyreden klinik bulgular ve kolestatik karaciğer disfonksiyonu hızla düzelmiştir.

Sarılık izole bir anormallik olabilirse de çoğunlukla kolestaz ile ilişkilidir. Kritik hastalarda sarılık ve/veya kolestaz gelişimi klinik tabloyu karmaşıklaştırır ve hem tanıda hem de tedavide klinik bir sorun teşkil eder [6]. Bununla birlikte DM'li hastalarda kolelitiazise bağlı obstrüktif sarılık da nadir değildir ve ayırıcı tanıda düşünmek gerekir [7]. Ancak hastamıza yapılan ultrasonografik incelemede safra kesesinde 22 mm'lik taş bulunmasına rağmen koledok ve intrahepatik safra yolları normal olup obstrüktif tipte bir sarılık gösterilememiştir. O nedenle diyabetik ayak enfeksiyonlarında enfeksiyon sepsise bağlı karaciğer disfonksiyonu ile yaşama tehdit eden boyuta ulaşmadan erken müdahale edilmelidir.

Dünyada her 30 saniyede bir diyabete bağlı alt ekstremitate kaybı yaşanmaktadır [8]. Yaş, erkek cinsiyet, gangren varlığı, yüksek beyaz küre sayısı (WBC), anemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, kötü glisemik kontrol ve periferik arter hastalığının varlığı [9] ve geçirilmiş ampütasyon hikayesi [10] ampütasyon oranlarını artırdığı bilinen kötü prognostik faktörlerdir. Sun ve ark. [11] Wagner grade 1-2 DAÜ olan hastalara göre, Wagner grade 3-4 DAÜ olan hastalarda ampütasyon oranınının 10 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ampütasyon oranı diyabetik ayak ülserle-

rinde son yıllarda etkin tedavi ile oldukça düşüş gösterse de hala diyabetik olmayan popülasyona oranla oldukça yüksek seyretmektedir. Aziz ve ark. [12] gangrenöz DAÜ'leri için amputasyon riskinin 5 kat arttığını bildirmiştir. Pittet ve ark. [13] enfeksiyon ve osteomyelitin amputasyon için predispozan olduğunu bildirmiştir. Diyabetli hastalarda DAÜ'nin doğru yönetimi amputasyon oranlarını azaltmak için çok önemlidir. Tedavi yanıtını ve amputasyon riskini değerlendiren belirteçler sayesinde daha erken ve ciddi müdahale mümkün olabilir. Serum IL-6 [14], prokalsitonin (PKT) [15] düzeyleri diyabetik ayak enfeksiyonları için tanısal belirteçlerdir. PKT düzeyi, amputasyon belirteci olmaktan ziyade sistemik enfeksiyon/sepsis varlığının ve tedavi etkinliğinin takibinde yararlıdır [16]. IL-6 ve PCT düzeylerinin yalnızca iyileşen yaralarda azaldığı bildirilmiştir [12,16]. Ayrıca düşmeyen IL6 düzeylerinin amputasyon için belirteç olduğunu bildiren bazı araştırmalar vardır [17]. Hastamızda prokalsitonin düzeyindeki artış ve osteomyeliti işaret eden ESR yüksekliği amputasyon riskinin yüksek olacağını düşündürmüştür. Ayrıca diyabetik ayak ülserlerinde görülen enfeksiyon ajanlarının polimikrobiyal olması da çoğu kez uygulanan antibiyotiklere direnç geliştirmesine ve amputasyon riskinin artmasına yol açmaktadır. DAÜ'de S. aureus ve P. aeruginosa en yaygın ajanlarından [18]. Prevalans daha az olmakla birlikte, Bacteroides fragilis gibi anaerobik organizmalar da etken olarak bildirilmiştir [19]. Diyabetik ayak ülseri gelişen hastalar buzdüğünün görünen kısmı gibidir. Bu kişilerin onlarca kat fazlası risk altında olan diyabetik hasta vardır. Risk artışındaki en önemli neden kas-iskelet sistemindeki patolojilere ve obeziteye bağlı olarak yük dağılımının bozulmasına yol açan mekanik problemlerdir. Diyabetik ayak problemlerini önlemek için ekip ruhuyla hareket edilmeli, hastanın fizik tedavi ve ortopedi hekimlerince de değerlendirilerek mekanik problemlerin ilerlemeden düzeltilmeye çalışılması ülser oluşumunu engelleyebilir. Eğer oluşmuşsa diyabetik ayak ülserlerinin yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım ile glisemik kontrol, yara yerinin bakımı ve enfeksiyonların önlenmesi temel taşları oluşturur [20]. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının sadece o bölgeyi değil, tüm sistemleri etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar bize çok değişik tablolarla müracaat edebilir. Bu hasta-

larda cerrahi tedavi uygularken mümkün olduğunca konservatif davranmak, ekstremitayı korumaya çalışmak ve amputasyon kararını verirken acele etmemek gerekir. Eğer bizim vakamızda olduğu gibi sepsis gelişmesi söz konusu ise çabuk karar vermek ve ekstremita kurtarılamayacaksa, hastanın genel durumu bozulmadan erken amputasyon hastanın hayatını kurtarabilmektedir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005; 293: 217-28.
2. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: A report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care 2008; 31: 1679-85.
3. Diyabetik ayak sorunları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; 8. Baskı: 149-57.
4. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. Int Reviews Immunol 2014; 33: 498-510.
5. Mete B. Sepsiste böbrek ve karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis Sempozyum Dizisi 2016: 51: 35-43.
6. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology 2007; 45: 230-41.
7. Schirmer BD, Winters KL, Edlich R. Cholelithiasis and cholecystitis. J Long-Term Eff Med Implants 2005; 15.
8. Brem H, Sheehan P. Evidence based protocol for diabetic foot ulcers. Plast Reconstr Surg 2006; 117: 193-209.
9. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. Diabetes Res Clin Pract 2006; 71: 272-9.
10. Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM, Atway SA. Reamputation after minor foot amputation in diabetic patients: risk factors leading to limb loss. J Foot Ankle Surg 2013; 52: 184-7.
11. Sun JH, Tsai JS, Huang CH, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. Diabetes Res Clin Pract 2012; 95: 358-63.

12. Aziz Z, Lin WK, Nather A, Huak CY. Predictive factors for lower extremity amputations in diabetic foot infections. *Diabet Foot Ankle* 2011; 2. Doi:10.3402/dfa.v2i0.7463.
13. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infection treated conservatively. *Arch Intern Med* 1999; 159: 851-6.
14. Altay FA, Sencan I, Senturk GC, et al. Does treatment affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in diabetic foot infection? A pilot study. *J Diabetes Complications* 2012; 26: 214-8.
15. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213: 305-12.
16. Hoeboer S, Groenveld A. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evaluation of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One* 2013; 8: 1-7.
17. Karakas A, Arslan E, Cakmak T, Aydın I, Akgul EO, Demirbas S. Predictive value of soluble CD14, Interleukin-6 and procalcitonin for lower extremity amputation in people with diabetes with foot ulcers: A pilot study. *Pakistan J Med Sci* 2014; 30: 578.
18. Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, Mobasher LA. Bacteriological study of diabetic foot infections. *J Diabetes and Its Complications* 2005;19: 138-41.
19. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2819-28.
20. Bowering K, Embil John. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Foot Care* 2013; 37: 145-9.

*Sorumlu Yazar: Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenışehir, Yahşıhan, Kırıkkale, Türkiye
E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com