

Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Osteomyelit Tanısı

Diagnosis of Osteomyelitis in Diabetic Foot Infection

M. Bülent ERTUĞRUL^a

^aAydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji ABD,
Aydın, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bülent ERTUĞRUL
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji ABD,
Aydın, TÜRKİYE
bulentertugrul@yahoo.com

ÖZET Diyabetik ayak enfeksiyonları önemli bir halk sağlığı sorunudur. Enfeksiyonun kemiğe ilerlemesi amputasyon riskini ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle diyabetik ayak enfeksiyonu olan bir hastada osteomyelit tanısı önemlidir. Bu derlemede diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastada osteomyelit tanısında yardımcı yöntemler anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak; osteomyelit; tanı

ABSTRACT Diabetic foot infections are an important public health problem. Among diabetic foot infections, those involving bone are most likely to lead to lower-extremity amputations and increases morbidity and mortality. It is important to diagnosis of osteomyelitis in a patient with diabetic foot infection. In this review, diagnostic methods of osteomyelitis are presented.

Keywords: Diabetic foot; osteomyelitis; diagnosis

Diyabetik ayak ve enfeksiyonu günümüzde önemli bir toplum sağlığı sorunudur ve travmaya bağlı olmayan ayak kayıplarının en önemli nedenidir. Bu gün tüm dünyada diyabetin ayak komplikasyonu nedeniyle her 30 saniyede bir ayak kaybı yaşanmakta ve bu amputasyonların %60'ı ise ayak enfeksiyonu nedeniyle olmaktadır.^{1,2} Bu nedenle diyabetik ayak yarası bulunan bir hastada enfeksiyon tanısının konulması ve enfeksiyon varsa osteomyelitin olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Yapılan çalışmalar diyabetik ayak yarasının enfekte olması ve bu enfeksiyonun kemiğe ilerlemesinin amputasyon riskini ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalitenin arttığını göstermektedir.³

Osteomyelit tanısı için invazif yöntemler dışında kesin bir tanı yöntemi olmamasına karşın fizik muayene ve bazı standart laboratuvar yöntemlerinden yararlanmak tanı için ilk basamaklar olabilir.⁴ Basit bir sıralama ile osteomyelit tanısı için yararlanılacak yöntemler şu şekilde sıralanabilir;⁵

- “Kemik Sondajı” (probing to bone) yöntemi negatif ise osteomyelit olasılığı düşüktür, yüksek riskli hastalarda pozitif test osteomyelit tanısını destekler
- Fizik muayenede geniş ve derin ülser saptanması
- Serum inflamasyon göstergeleri (örn. yüksek ESH) tanıyı düşündürmeli
- Kemik doku patolojik ve mikrobiyolojik incelemesi kesin tanı için gereklidir. Etkenin duyarlılığını bilmek için antibiyogram yapmak gereklidir
- Osteomyelit etkenini saptamak için yumuşak doku veya sinüs ağzındaki akıntı örneklerinden kaçınılmalıdır

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Ertuğrul MB. Diyabetik ayak enfeksiyonunda osteomyelit tanısı. Mutlu M, Ertuğrul MB, editörler. Diyabetik Ayak Problemleri, Enfeksiyonlar ve Charcot Nöroosteoartropatisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.84-8.

- Direkt ayak grafisi her hastaya yapılmalıdır
- İleri görüntüleme teknikleri gerekiyorsa en iyi teknik MR görüntülemidir
- MR görüntülemesi kontrendike ise işaretli lökosit sintigrafisi veya olanak varsa SPECT/CT ya da 18F – FDG PET görüntülemesi önerilir

ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Diyabetik ayak enfeksiyonu bir hastada yüksek ateşin olmaması ya da ülser üzerinde inflamasyon bulgularının olmaması enfeksiyonu ve osteomyeliti dışlamaz.⁴ Buna karşın hastada ülser olmaksızın inflamasyon bulgularının olması ve aynı ayakta önceden diyabetik ayak ülseri veya geçirilmiş amputasyon öyküsünün bulunması osteomyelit açısından risk faktörleridir.^{6,7}

Parmaklarda veya metatarsofalangeal eklemden lokal bir ülser veya şiş, eritemli ve normal şekli yitirmiş “sosis parmak” görünümü osteomyelit tanısını düşündürülen fizik muayene bulguları olarak kabul edilebilir.^{8,9} Bir çok çalışmada yara genişliğinin 2 cm² üzerinde olması ve derinliğinin 3 mm’den fazla olmasının osteomyelit için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir.^{7,8,10,11} Ülkemizde yakın zamanda yapılmış çok merkezli bir çalışmada yara yüzeyinin genişliğinin 4.5cm²’den büyük olmasının osteomyelit olasılığını yaklaşık 3 kat artırdığı gösterilmiştir.⁶ Ucu küt metal tel ile yapılacak kemik sondajının (*probing to bone*) osteomyelit tanısında yararlı bir yöntem olduğu kabul edilmektedir (Tablo 1).¹²⁻¹⁷ Bu yöntemde fizik muayene sırasında ucu küt steril bir metal tel (tahta veya plastik değil) ile ülser bölgesinden girilerek telin kemiğe dokunup dokunmadığı kontrol edilmektedir.^{18,19} Telin kemiğe dokunması osteomyelit açısından pozitif dokunmaması ise negatif olarak değerlendirilir. Bu yöntemin en önemli kısıtlılığı enfekte bir ülserden içeri doğru probun sokulması sırasında ülser yüzeyindeki mikroorganizmaların derin dokuya doğru itilmesidir.²⁰

OSTEOMİYELİT TANISINDA LABORATUVAR

Yapılan bir çok çalışmada eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 70 mm/saat üzerinde olması osteomyelit tanısı için iyi bir gösterge olduğu kabul edilmektedir.^{4,8,10,11,20,22} Bu nedenle diyabetik ayak enfeksiyonu düşünülen hastalarda istenecek kan incelemeleri arasında ESH mutlaka yer almalıdır. Yaptığımız bir çalışmada ESH’nin 70 mm/saat ve üzerinde olması ile beraber yara yüzey genişliğinin 2 cm² üzerinde olması birlikte değerlendirildiğinde bu iki bulgunun osteomyelit tanısındaki duyarlılık ve özgüllük değeri bir çok görüntüleme yönteminden daha yüksek olarak bulunmuştur.⁷ ESH’nin osteomyelit tanısındaki bu öngörücü değerine karşın lökosit düzeyinin artmış olması veya C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi diğer inflammatuar göstergelerin artması aynı şekilde osteomyelit için duyarlı ve özgül değildir. Bu göstergeler daha çok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ayak patolojilerini (Charcot foot vb.) ayırt etmede daha kullanışlı göstergelerdir.²³ Diyabetik ayak osteomyeliti genellikle kronik osteomyelit olarak karşımıza çıkar ve özellikle lökosit ve prokalsitonin gibi akut enfeksiyon göstergeleri yükselmez.^{20,24}

Uygun koşullarda alınmış kemik biyopsisi hem patolojik inceleme ile kemikteki inflamasyonu ve beraberinde osteomyeliti tanımlar hem de yapılacak mikrobiyolojik inceleme ile enfeksiyon etkeninin ve onun antibiyotik duyarlılığının saptanmasını sağlayarak tedaviyi yönlendirecek yegane yöntem olacaktır.^{8,25} Ayrıca tek merkez olarak yaptığımız çalışmada kemik dokunun mikrobiyolojik incelemesinde üreme olmasının osteomyelit tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterdik (%92 duyarlılık, %60 özgüllük).²⁶ Örneklerin perkütan iğne biyopsi ya da açık cerrahi yöntemle alınması önerilmektedir çünkü osteomyelit etken veya etkenlerinin saptanmasında yumuşak doku veya sinüs ağzından alınan örneklerin yeterli olmadığı gösterilmiştir.^{25,27,28} Histopatolojik inceleme bir çok hastalıkta olduğu gibi diyabetik ayak osteomyeliti için de

TABLO 1: Kemik sondajı yönteminin osteomyelit için tanı değerlendirilmesi.

Kaynak	Hasta sayısı (Ülser tipi)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Prevalans (%)
Grayson et al. ¹³	76 (I)	66	85	89	56	66
Shone et al. ¹⁷	81 (A)	38	91	53	85	24
Lavery et al. ²¹	247 (A)	87	91	57	98	12
Morales Lozano et al. ¹⁵	132 (I)	94	98	95	91	80
Aragon-Sanchez et al. ¹²	327 (I)	95	93	97	83	74
Mutluoglu et al. ¹⁶	65 (I)	66	84	87	62	60

A: Tüm diyabetik ayak ülserler; I: Enfekte ülser; PPV: pozitif prediktif değer; NPV: negatif prediktif değer; prevalans: Osteomyelit yüzdesi.

altın standarttır.^{4,8,11,20,29} Histopatolojik değerlendirmede yalancı negatif ve pozitif sonuçları yoktur ve inceleme sırasında nötrofil, lenfosit, histiyosit ve plazma hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin görülmesi, kemiğin trabeküler yapısında erozyon ve kemik iliğinde reaktif kemik formasyonunun ve fibrozisin olması osteomyelit için tanısal bulgulardır.²² Hastalardan her zaman kemik doku örneği almak olanaklı değildir ancak bazı durumlarda kemik biyopsisi yapmak tedavinin sağlıklı yürütülmesi için gereklidir. Tablo 2’de bu durumlar gösterilmiştir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Diyabetik ayak enfeksiyonu yakınması olan hastalarda öykü ve fizik muayenede osteomyelit şüphesi olduğunda ilk istenecek radyolojik inceleme düz ayak filmi olmalıdır. Akut osteomyelit için bu filmlerde görülen klasik üç bulgu, demineralizasyon, periost reaksiyonu ve kemik yıkımıdır ve bu bulgular genellikle osteomyelit 2-3. haftasından sonra kemiğin %40-50 kaybı sonrası düz filmlerde görünür olabilir.^{4,22} En az 2 haftalık antimikrobiyal tedaviye klinik ve laboratuvar yanıtın yetersiz ve osteomyelit şüphesinin yüksek olduğu durumlarda ise akut osteomyelit tanısında kullanılacak görüntüleme yöntemi öncelikle manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ya da çekilemediği durumlarda 3 ve/veya 4 fazlı ve ardından işaretli lökosit ile çekilmiş kemik sintigrafisidir. Tablo 3’te düz grafide ve MRI’da osteomyelit bulguları verilmiştir. MRI’nın sintigrafiye göre en önemli avantajı, osteomyelit için yapılacak cerrahi girişim için yumuşak dokuda cerrahi sınırları daha iyi gösterebilmesidir.⁴ Buna karşın Charcot ayağı ile osteomyelit ayırıcı tanısında sintigrafi MRI’ya göre daha iyi sonuç vermektedir.²²

Bu hastalarda ayrıca dikkat edilmesi gereken bir durum da akut Charcot nöroosteartropatisinin (CN) osteomyelit ile karışmasıdır. Akut CN genellikle tarsometatarsal eklemi tutar, deri bütünlüğü bozulmamıştır ve derin dokuda minimal değişiklik vardır, kemikte reaktif ödem ve kaba fragmantasyon vardır.⁴ Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada bu hastaların arteriyel dolaşımının durumunu saptamak amacıyla yapılan manyetik rezonans anjiyografi işlemi sırasında CN olan hastaların görüntülerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde venöz kontaminasyon saptandığı ve bunun CN için özgül bir bulgu olabileceği belirtilmiştir.³¹

MRI’nın kontrendike olduğu ya da yapılamadığı durumlarda osteomyelit tanısında olanak varsa SPECT/CT

TABLO 2: Kemik biyopsisi yapılması önerilen durumlar.⁸

Uzamış tedavi lehine erken cerrahi girişimi destekleyecek kesin tanısal kanıt gereksinimi
Kan veya yumuşak doku kültüründe antibiyotik dirençli etkenlerin saptanması
Kültür sonucuna göre veya empirik tedaviye karşın inflamatuvar belirteçlerin yüksekliğinin ya da kemik harabiyetinin devam etmesi
Ortopedik metal yerleştirilmesinin planlanması

TABLO 3: Osteomyelit tanısı için direkt grafi ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları.³⁰

Direkt grafi
Periostal reaksiyon
Kemik erezyonu ile korteks kaybı
Trabeküler paternin lokal kaybı
Yeni kemik formasyonu
Kemik sklerozu (erozyon olabilir veya olmayabilir)
Sekestrum
İnvolutrum
Manyetik rezonans görüntüleme
T1 kesitlerinde düşük fokal sinyal yoğunluğu
T2 kesitlerinde yüksek fokal sinyal
Yüksek kemik iliği sinyal artış dizileri
Sekonder değişiklikler;
Kortikal bozulma
Komşu deride ülser
Yumuşak doku kitlesi
Sinüs traktı
Yumuşak dokuda inflamasyon veya ödem

ya da 18F-FDG PET gibi görüntüleme yöntemleri de önerilmektedir. Yapılan kapsamlı metaanalizde bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin en az MRI kadar iyi olduğu ancak gerek pahalı yöntemler olmaları gerekse yeterli çalışmaların olmaması nedeniyle daha fazla veriye gereksinim olduğu belirtilmektedir.³²

Diyabetik ayak osteomyelitlerinin önemli bir bölümü kroniktir ve bu durumda ilk seçim pahalı görüntüleme incelemeleri yerine düz ayak filmi olmalıdır. Diyabetik ayak osteomyelitini kesin tanısında izlenecek yöntemler Tablo 4’te yer almıştır.

TABLO 4: Diyabetik ayakta osteomyelit için tanı kategorileri.³³

Kategori	Kriter	Osteomyelit olasılığı	Öneri
Kesin	Pozitif kemik kültürü ve histopatoloji veya Cerrahi sırasında kemikte pü veya Ülser kaldırıldığında travmatik olmayan biçimde parçalanmış kemik görülmesi veya MR görüntülemesinde kemik içi apse veya İki yüksek olasılıklı kriter veya bir yüksek olasılıklı ve iki düşük olasılıklı kriter veya dört düşük olasılıklı kriter	>%90	Osteomyelit tedavisi
Yüksek olasılık	Ülserde süngerimsi kemik dokunun görülmesi veya MR görüntülemesinde kemik ödem ve diğer osteomyelit işaretleri veya Kemik örneğinde pozitif kültür ancak negatif histopatoloji veya histopatoloji yapılmaması veya Kemik örneğinde pozitif histopatoloji ancak kültürde üreme olmaması veya kültür yapılmaması veya iki düşük olasılıklı kriter	%51-90	Tedavi önerilir ve araştırmaya devam edilir
Düşük olasılık	Direkt grafide kortikal destruksiyon veya MR görüntülemesinde tek başına kemik ödemi veya Pozitif kemik sondajı veya Kemığın görünmesi veya Başka bir nedene bağlanamayan ESH > 70 mm/saat veya 6 haftadan uzun yara üzerinde basının kaldırılmasına (off-loading) karşın iyileşmenin ve perfüzyonun sağlanamaması veya 2 haftadan uzun süren enfeksiyon	%10-50	Tedavi verilebilir ancak ileri araştırmaya gerek var
Değil	İnflamasyon işaret ve semptomların olmaması ve normal direkt grafi ve ülser öyküsünün iki haftadan az olması veya ülserin olmaması ve ülserin yüzeysel olması veya Normal MR görüntüleme veya Normal kemik sintigrafisi	<%10	Genellikle osteomyelit tanı ve tedavisi için ileri araştırma gereksinimi yok

KAYNAKLAR

- Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: Our population has changed, but our methods have not. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5:1591-5.
- Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Risk factors associated with adverse outcomes in a population-based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. *J Diabetes Complications.* 2007;21:341-349
- Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):104-14.
- Ertugrul MB, Baktıroğlu S. Diyabetik ayak ve osteomyelit. *Klimik Derg.* 2005;18:8-13.
- Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. Iwgdf guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):45-74.
- Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, Willke A, Sacar S, Tunccan OG, et al. A prospective, multi-center study: Factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2345-52.
- Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: Examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit.* 2009;15:CR307-312.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, et al. Infectious Diseases Society of A. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e132-73.
- Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': A reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med.* 2000;17:74-7.
- Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1318-26.
- Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(1):163-78.
- Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: Is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med.* 2011;28:191-4.
- Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA.* 1995;273:721-3.
- Driver VR, Fabbri M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: The economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg.* 2010;52:17-22.
- Morales Lozano R, Gonzalez Fernandez ML, Martinez Hernandez D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jimenez S, Gonzalez Jurado MA. Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care.* 2010;33: 2140-5.
- Mutluoglu M, Uzun G, Sildiroglu O, Turhan V, Mutlu H, Yildiz S. Performance of the probe-to-bone test in a population suspected of having osteomyelitis of the foot in diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012;102:369-73.
- Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W. Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:945.
- Lipsky BA. Bone of contention: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:528-30.
- Piaggese A, Palumbo F, Tedeschi A, Ambrosini L, Macchiarini S, Scatena A, et al. Measurements in the diabetic foot. *Wounds.* 2005;17:247-54.

20. Ertugrul MB. Diyabetik ayak infeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics. 2010;3:46-56.
21. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: Reliable or relic? Diabetes Care. 2007;30:270-4
22. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. Diabetes Metab. 2008;34: 87-95.
23. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. Clin Infect Dis. 2004;39(2): 115-22.
24. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. J Foot Ankle Surg. 1996;35:280-3.
25. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, Calangu S. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. J Am Podiatr Med Assoc. 2008;98:290-5.
26. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: Microbiological examination vs. Magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. Diabet Med. 2006;23:649-53.
27. Berendt AR, Lipsky B. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. Current diabetes reports. 2004;4:424-9.
28. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. International Journal of Surgery. 2011;9:214-6.
29. Lipsky BA. Diagnosing and treating diabetic foot infections. Klimik Derg. 2009;22:2-13.
30. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. Diabetic foot & ankle. 2013;4.
31. Cildag MB, Ertugrul BM, Koseoglu OF, Cildag S, Armstrong DG. Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and charcot neuroarthropathy. Journal of the Chinese Medical Association: JCMA. 2017.
32. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans A, Juarez Orozco LE, Erba PA, Jutte PC, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: A systematic review and meta-analysis comparing mri, white blood cell scintigraphy, and fdg-pet. Diabetes Care. 2017;40:1111-20.
33. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: A progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(1):145-61.