

**KLİNİK ARAŞTIRMA****VENÖZ ÜLSERLERDE BAKTERİ  
KOLONİZASYONU VE ANTİBİYOTERAPİNİN  
YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ****BACTERIAL COLONIZATION IN VENOUS ULCERS AND THE EFFECT OF  
ANTIBIOTIC THERAPY ON WOUND HEALING****Koray AYKUT  
Yeliz ÇETİNKOL  
Gökhan ALBAYRAK  
Mehmet GÜZELOĞLU****ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada, standart tedaviye yeterli yanıt alınamayan, klinik olarak belirgin infeksiyon bulguları göstermemekle birlikte, iyileşmesi uzamış hastalarda bakteri kolonizasyonu araştırıldı. Bakteri kolonizasyonu saptanan hastalarda sistemik antibiyotik tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkileri değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** 2005 Eylül – 2012 Ocak venöz ülser nedeniyle başvuran ve ülslerde bakteri kolonizasyonu saptanan 76 hasta rasgele iki gruba ayrıldı. Grup 1 (39) venöz yetmezlik tedavisine ek olarak, antibiyograma uygun şekilde antibiyotik tedavisi aldı. Grup 2 (37) ise, sadece venöz yetmezlik tedavisi aldı. Her iki grup yara iyileşmesi açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grupta da en sık izole edilen bakteri *Staphylococcus aureus* oldu. İki grup karşılaştırıldığında yara büyüklükleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,456$ ). Ancak, antibiyotik verilen grupta yara iyileşme süresi, diğer gruba göre daha kısa olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p: 0,038$ )

**Sonuç:** Klinik olarak belirgin infeksiyon bulguları olmayan, ancak yara iyileşmesi gecikmiş hastalarda mutlaka sürüntü örnekleri alınmalıdır. Bakteri kolonizasyonu saptanan hastalarda sistemik antibiyotik tedavisi yara iyileşmesi üzerine olumlu etki göstermiştir

**Anahtar Sözcükler:** venöz yetmezlik, staz ülseri, bakteri kolonizasyonu, yara infeksiyonu

**SUMMARY**

**Aim:** In this study, bacterial colonization was investigated in patients who did not fully respond to standard therapy, whose recovery was delayed despite the absence of significant infection findings. The effect of systemic antibiotic therapy on wound healing was investigated in patients in whom bacterial colonization was detected.

**Material and Method:** A total of 76 patients admitted with venous ulcers between September 2005 and January 2010, and in whom bacterial colonization had been detected were randomly allocated into two groups. While Group I (n:39) received antibiotic therapy according to the antibiogram in addition to venous insufficiency treatment, Group 2 (n:37) received only venous insufficiency treatment. Both group were compared in terms of wound healing.

**Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir**

(Op. Dr. K. Aykut, Op. Dr. G. Albayrak, Op. Dr. M. Güzelöđlü)

**Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ordu**

(Uz. Dr. Y. Çetinkol)

**Yazışma:** Yard. Doç. Dr. K. AYKUT

**Findings:** The most commonly isolated bacteria was *Staphylococcus aureus* in both groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of wound size ( $p>0.456$ ). However, the time required for wound healing was found to be shorter in the group which received antibiotic compared to the other group. This difference was statistically significant ( $p:0.038$ ).

**Conclusion:** A smear should certainly be obtained from patients who do not have significant infection findings, but whose wound healing is delayed. We consider that systemic antibiotic therapy has positive effects on wound healing in patients in whom bacterial colonization is detected.

**Key words:** Bacterial colonization, Stasis ulcer, Venous insufficiency, Wound infection

## GİRİŞ

Kronik venöz yetmezlik çok sık görülen, tanı ve tedavi maliyetleri yüksek, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya sebep olabilen bir hastalıktır. Toplumda kadınlarda %25-33, erkeklerde %10-20 oranında görülmektedir (1). Venöz ülser (VÜ) etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli etiyolojik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Staz sonucu venöz basıncın artması, ülserin oluşumunda önemli faktörlerden biridir (2). Venöz yetmezlik sonucu oluşan venöz hipertansiyon önceleri ağrı ve ödeme, ardından deride hiperpigmentasyon, hiperkeratoz ve venöz ülsere neden olabilir. Kronik ve tekrarlayıcı bir problem olan VÜ'nün toplumda görülme sıklığı % 0,3'tür (3). Genellikle bu hastaların çoğunu 50 yaş üzerindeki hastalar ve kadınlar oluştursa da, 40 yaş altındaki kişilerde venöz ülser gözlemlendiği bildirilen çalışmalar vardır (4- 6). Ülkemizde venöz bacak ülselerinin görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Venöz ülser tedavisinde henüz standart bir protokol belirlenememiştir. Bu durumun en önemli sebepleri ülserin yerleşimi, büyüklüğü, derinliği, infekte olup olmaması ile hastanın intellektüel, ekonomik ve sosyal özelliklerinin çok değişkenlik göstermesidir (2). Bu çalışmada, sürüntü kültürlerinde bakteri kolonizasyonu gösterilen ve yara iyileşmesi gecikmiş staz ülserli hastalarda sistemik antibiyotik tedavisinin yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; 2005 Eylül-2012 Ocak tarihleri arasında venöz ülser nedeniyle başvuran 76 hasta incelenmiştir. İlk gruba (Grup 1, 39) venöz yetmezlik tedavisine ek olarak, antibiyograma uygun olarak sistemik antibiyotik verilmiştir. İkinci gruba (Grup 2, 37) sadece venöz yetmezlik tedavisi uygulanmıştır. Venöz yetmezlik tedavisi için her iki hasta grubuna Diosmin 450 mg ve Hesperidin 50 mg (Daflon tab, Servier) günde iki kez verilmiştir. Yaranın bakımı ve granülasyonu arttırmak için her iki grupta da, serum fizyolojik ile yıkama sonrası tip kollajen tozu (Gelfix spray, Abiogen Pharma) kullanılmış ve hastalara ba-

cak yükseltme önerilmiştir. Ayrıca 23-32 mm Hg varis çorapları kullanılmıştır. Yara kültüründe kontaminasyon olan hastalar, ayrıca yara iyileşmesi olumsuz etkilendiğinden diyabetikler ve periferik arter hastalığı olan hastalar dışlanmıştır.

Venöz ülser saptanan hastalardan sürüntü örnekleri antibiyotik tedavisi başlamadan önce alınmıştır. Örnekler mikroskopi ve kültür yöntemleri yardımıyla incelenmiştir. Mikroskobik inceleme için hazırlanan preparatlar, Gram boyama yöntemi ile boyanmıştır. Kültür yönteminde ise %5 koyun kanlı agar, Eosin Metilen Mavis agar, çikolatamsı agar ve Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyerleri kullanılmıştır.

Örneklerin ekiminden sonra plaklar aerop ortamda, 37°C'de, 24-48 saat inkübe edilmiş ve inkübasyon süresinin sonunda plaklar üreme yönünden incelenmiştir. Üretilen bakteriler, standart mikrobiyolojik kriterlere uyularak klasik yöntemlerle tanımlanmıştır. Gram boyama yöntemi ile yoğun lökosit ve bakteri görülen fakat kültürde üreme saptanmayan örnekler anaerop üreme olarak kabul edilmiştir. Üreme saptanan mikroorganizmaların antibiyogramları için CLSI standartları doğrultusunda Bauer-Kirby disk difüzyon tekniği uygulanmıştır (7). Mikroorganizmaların antibiyogram sonuçlarına uygun olarak da sistemik antibiyotik verilmiştir.

*S. aureus* üreyen 20 hastanın 18'ine oral amoksisilin klavulanat günde 2 kez 1 gr, üç hafta süreyle verildi. Amoksisilin klavulanat'a dirençli, sefaklor'a duyarlı 2 hastaya ise, günde 2 kez 375 mg dozunda sefaklor aynı sürede verildi.

Mikst koliform bakteri (3 ve üzeri farklı Gram (-) bakteri) üreyen 9 hastanın 7'sine oral siprofloksasin günde 2 kez 500 mg dozunda iki hafta verildi. 2 hastaya ise intramusküler amikasin on gün boyunca günde 2 kez verildi.

*Pseudomonas spp.* üreyen 5 hastanın 4'üne, oral siprofloksasin günde 2 kez 500 mg dozunda, siprofloksasine dirençli, seftazidim duyarlı bir hastaya ise intravenöz seftazidim günde 2 kez 1 gr dozunda on gün boyunca verildi.

Streptokok tedavisi oral ampisilin/sulbaktam iki hafta günde 3 kez 375 mg, aneorob tedavisi iki günde 3 kez 500 mg metronidazole ilaveten günde 3 kez 375 mg ampisilin/sulbaktam ile yapıldı.

Oranların karşılaştırılması için ki-kare testi, normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırmasında ise t-testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir. Bütün veriler SPSS 19.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Her iki grubun demografik verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Her iki grupta da en sık izole edilen bakteri *S. aureus* oldu. İkinci sırada mikst koliform bakteriler, üçüncü sırada *Pseudomonas spp.* ve dördüncü sıklıkta ise anaerob bakteriler bulunmuştur. Sadece bir örnekte *Streptococcus spp.* üremesi saptanmıştır (Tablo 2).

İki grup karşılaştırıldığında yara büyüklükleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,456$ ). Ancak, antibiyotik verilen grupta yara iyileşme süresi, diğer gruba göre daha kısa olarak saptandı. (Tablo 3). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p: 0,038$ ).

## TARTIŞMA

Venöz ülserler, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, hareket bozukluğu ve iş gücü kaybına sebep olan, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Ayrıca hastala-

rın yarısından fazlasında sosyal izolasyona ve depresyona yol açar (8). Venotonik ve venoprotektif ilaçlara ek olarak kompresyon tedavisi venöz ülser tedavisinin temelini oluşturur. Bunun yanında egzersiz, hastaların yaşam tarzı, kilo kaybı, topikal tedavi, debridman, tıbbi tedavi ve komplikasyonların tedavisi de venöz ülserlerin tedavisinde çok önemli bir yere sahiptir (9). Basınç tedavisi için çeşitli bandajlar ve orta-yüksek basınçlı varis çorapları kullanılır. Sistemik antibiyotik verilmesi venöz ülser tedavisinde tartışmalıdır (10). Ateş, kızamık, püğ oluşumu gibi, klinik olarak infeksiyon belirtileri göstermeyen ülserlerde sistemik antibiyotik tedavisinin gereksiz olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Fakat bu çalışmalarda da sistemik antibiyotik tedavisinin yara iyileşmesinde geciktirici etkisi gözlenmemiştir (11,12). Ancak, bakteri kolonizasyonun ülser iyileşmesini geciktirdiğine dair yayınlar vardır (13).

Venöz ülserlilerin yara kültürlerinde genellikle stafilkoklar, Gram (-) mikroorganizmalar, streptokoklar, mikrokoklar daha az olarak da diğer mikroorganizmalar görülmektedir. Özellikle sıkı bandaj uygulananlar olmak üzere venöz ülserlerden anaerobik bakteriler de izole edilmiştir (5,12,13,14). Yaradaki bakteriler yeni doku ile oksijen ve besin için yarış yapar ve fizyolojik yara ortamını değiştiren ürünler ile yara iyileşmesini geciktirebilir. Mikroorganizmalar dokuya invaze olduğunda ise infeksiyon oluşur (15). Halbert ve ark, kolonize ülserlerde iyileşmenin daha geç

**Tablo 1.** Demografik veriler

	Grup 1 (39)	Grup 2 (37)	
Yaş (yıl)	42,15 ± 12,30	39,25 ± 10,40	$p > 0,846$
Cinsiyet (Erkek-Kadın)	E (% 53,8) K (% 46,2)	E (% 59,4) K (% 40,6)	$p > 0,657$
VKİ* (kg/m <sup>2</sup> )	24,50 ± 4,77	23,20 ± 4,07	$p > 0,754$

\* VKİ: Vücut kitle indeksi, E: Erkek, K: Kadın.

**Tablo 2.** Alınan yara örneklerinde üreyen bakteriler.

Üreyen bakteri	Grup 1 Sayı (%)	Grup 2 Sayı (%)
<i>S. aureus</i>	20 (51,2)	18 (48,6)
Mikst koliform	9 (23,0)	8 (21,6)
<i>Pseudomonas spp.</i>	5 (12,8)	6 (16,2)
Anaerob bakteriler	3 (7,7)	5 (13,6)
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (5,3)	0 (0,0)

**Tablo 3.** Her iki grubun ortalama yara çapları (mm) ve ortalama iyileşme süresi (gün).

	Grup 1 (39)	Grup 2 (37)	
Yara çapı (mm)	45,16±4,23	51,22±5,36	$p > 0,456$
İyileşme süresi (gün)	97,32±3,47	126,52±6,48	$p: 0,038$

olduğunu gözlemişler ve bu hastaların yara kültürlerini incelediklerinde beta hemolitik streptokoklar, anaeroplara, *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* izole edildiğini saptamışlardır (13). Bakteri türünün ve yoğunluğunun iyileşme hızı ile ilişkili olmadığını gözlediği bazı çalışmalar da vardır (5).

Çalışmamızda, klinik olarak çok belirgin infeksiyonu olmayan, ancak klasik venöz yetmezlik tedavisine yeterli yanıt alınamayan hasta grubu incelenmiştir. Her iki hasta grubunda demografik açıdan istatistiksel anlamlı fark yoktu. Yara boyutları açısından yine her iki grup incelendiğinde, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,456$ ). Her iki grupta da en sık izole edilen bakteri *S. aureus* olarak bulundu. Özellikle bu bakteri üretilen grupta, yara iyileşmesinin daha uzun sürdüğü görüldü. Antibiyotik verilen grupta yara iyileşme süresi, diğer gruba göre daha kısa olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p: 0,038$ ). Yumuşak doku geçişi iyi olan amoksisilin, sefaklor, siprofloksasin gibi antibiyotikler antibiyogram sonucuna göre kullanıldı (16,17,18,19).

Sonuç olarak, infekte olmayan ülserlerde sistemik antibiyotik tedavisinin gereksiz olduğu bilinmektedir. Ancak infeksiyon açısından belirgin klinik özellik taşımayan, standart venöz yetmezlik tedavisine aylarca yanıt alınamayan venöz ülserlerde, bakteri kolonizasyonun tespit edilmesi halinde, sistemik antibiyotik tedavisinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz. Daha büyük serilerle yapılacak çalışmaların bu konuya katkısı olacağı inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2008; 27 (1):1-59
2. Mosti G. Compression and venous surgery for venous leg ulcers. *Clin Plast Surg.* 2012; 39(3):269-80
3. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors for chronic venous insufficiency. *Angiology.* 2001; 52 (Suppl 1): 5-15
4. Hansson C. Optimal treatment of venous [stasis] ulcers in elderly patients. *Drugs & Aging.* 1994; 5[5]:323-34.
5. Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:965-87.
6. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J.* 1985; 290: 1855-9.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty first informational supplement. M100-S21. Wayne, PA: CLSI; 2011.
8. Chukwuemeka N.E, Phillips T. Venous Ulcers. *Clin dermatol.* 2007; 25:121-30
9. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1): CD000265.
10. K.E. Hill, C.E. Davies, M.J. Wilson, P. Stephens, K.G. Harding, D.W. Thomas. Molecular analysis of the microflora in chronic venous leg ulceration. *J Med Microbiol.* 2003;52:365-9
11. Huovinen, S, Kotilainen, P, Järvinen H, et al. Comparison of ciprofloxacin or trimethoprim therapy for venous leg ulcers: Results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (2): 279-81.
12. Alinovi, A, Bassissi, P, Pini, M. Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:186-91.
13. Halbert AR, Stacey MC, Rohr JB, Jopp-McKay A. The effect of bacterial colonization on venous ulcer healing. *Australas J Dermatol.* 1992;33(2):75-80.
14. Margolis DJ, Cohen JH. Management of chronic venous leg ulcers: A literature guided approach. *Clin Dermatol,* 1994; 12 (1): 19-26.
15. Doyuk Kartal E. Yara Bakımı: Yara infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2007; 11: 19-26.
16. Fleisher GR, Wilmott CM, Campos JM. Amoxicillin combined with clavulanic acid for the treatment of soft tissue infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983; 24(5):679-81.
17. Dillon HC Jr, Gray BM, Ware JC. Clinical and laboratory studies with cefaclor: efficacy in skin and soft tissue infections. *Postgrad Med J.* 1979;55 Suppl (4):77-81.
18. Wood MJ, Logan MN. Ciprofloxacin for soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18:159-64.
19. Solomkin JS, Cocchetto DM. Ceftazidime versus tobramycin plus ticarcillin in the treatment of soft-tissue infections. *Clin Ther.* 1986;9(1):123-34.

## İLETİŞİM

Dr. Koray AYKUT  
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi, Yeni Girne Bulvarı.  
Karşıyaka/İzmir.  
Tel: 0 532 610 52 69  
e-posta: drkaykut@hotmail.com