



TREATMENT OF ANAEROBIC SOFT – TISSUE INFECTIONS

T. DEMİRDAL* & C. AĞALAR**

*Kocatepe Üni. Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,Afyon

**Kırıkkale Üni. Tıp Fak. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,Kırıkkale

ABSTRACT

The treatment of anaerobic infection needs to be prompt and appropriate in order to ensure recovery. Management includes the use of hyperbaric oxygen, surgical methods and antimicrobial therapy. In the past five years, newer agents effective against anaerobic organisms were introduced. However antibiotic resistance is increasingly common against anaerobic bacteria. Hyperbaric oxygen therapy is often combined with antibiotic therapy for soft-tissue infections. The purpose of this paper was to accent treatment of anaerobic soft-tissue infections and new approaches.

Keywords: Anaerobic infection, Antimicrobial therapy, Hyperbaric oxygen

ANAEROBİK YUMUŞAK DOKU İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

ÖZET

Anaerobik infeksiyonların tedavisi hızlı ve uygun olmalıdır. Tedavi yaklaşımı hiperbarik oksijen, cerrahi ve antimikrobiyal tedaviyi içerir. Son beş yıl içerisinde anaerobik infeksiyonlara etkili yeni ajanlar kullanıma sunulmuştur. Bununla birlikte anaerobik organizmalara karşı antibiyotik direnci gittikçe artmaktadır. Yumuşak doku infeksiyonlarında hiperbarik oksijen tedavisi sıklıkla antibiyotik tedavisi ile birlikte kullanılmaktadır. Bu makaledeki amacımız anaerobik yumuşak doku infeksiyonlarında yeni tedavi yaklaşımlarını vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Anaerobik infeksiyonlar, Antimikrobiyal tedavi, Hiperbarik oksijen tedavisi

1. GİRİŞ

Anaerobik yumuşak doku infeksiyonlar büyük oranda endojen (postoperatif, diabetik ayak), daha az sıklıkla ise eksojen (travma, insan veya hayvan ısırığı) kaynaklıdır. Endojen kaynaklı infeksiyonlar sıklıkla anaerob bakteriler tarafından oluşturulurken, eksojen kaynaklı olanlar polimikrobiyaldir. Şiddetli yumuşak doku infeksiyonları genellikle nekrotizandır ve %40-60 oranında mortal seyredebilir. Erken ve agresif cerrahi debritleme ihtiyacı gösterirler. Tanının çabuk konması ve cerrahinin etkinliği çok önemlidir (1).

1.1. Diabetik Ayak ve Diğer Yüzeysel Deri Ülserleri'nde Tedavi

Yüzeysel deri ülserlerinde Gram pozitif koklar (Streptococcus spp, S. aureus, Enterococcus gibi) en sık izole edilen bakteriler iken, orta ve şiddetli diabetik ayak infeksiyonlarında aeroblarla birlikte anaeroblar (Bacteroides fragilis ve diğer Bacteroides türleri, Clostridium perfringens) da etken olarak izole edilmektedir (2). Uluslararası Diabetik Ayak İnfeksiyonları Çalışma Grubu'nun konsensus raporuna (3) göre, bu infeksiyonlar klinik olarak non-infekte, hafif, orta ve şiddetli derecede infeksiyonlar olarak dört sınıfa ayrılmışlardır. Non-infekte olgularda antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Diğer gruplardaki ampirik tedavi önerileri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Son zamanlarda B.fragilis türlerine karşı direnç gelişimi giderek artmakta ve önemli sorunlar oluşturmaktadır. Bu grupta direncin en sık nedeni beta-laktamaz oluşumdur. ABD'deki değişik hastanelerde B.fragilis direnci %15-25 arasında bulunmuştur (4). İlk kez 1966 yılında bu bakteride penisiline karşı direnci tanımlanmıştır. Sonraları 1972'de tetrasiklin, 1976'da klindamisin, 1978'de metranidazol ve 1978'de yüksek düzey imipenem ve sefoksitin dirençli ilk olgular saptanmıştır. Japonya dışındaki birçok ülkede imipenem direnci %1'in altındadır. Bacteroides türlerine karşı tetrasiklin direnci birçok merkezde %80-90'ları aşmıştır (5). Klindamisin ve sefoksitin direnci de giderek artış göstermektedir. Kloramfenikol toksik yan etkileri ve anaeroblara bakteriyostatik etkinlik göstermesi nedeniyle kullanımı azalmış olmakla birlikte, alternatif ilaç olarak önemini korumaktadır. Sefoksitin direnci de 1997'de Güney Afrika'da %57, Kanada'da %26 bulunmuştur (5). Fang ve ark. (6) yaptıkları çalışmada yüksek düzeyde beta-laktam direnci gösteren dört B.fragilis suşu izole etmişler, buna karşılık imipenem dirençli suşa rastlamamışlardır. Fransa'da Mielle ve ark. (7) 359 B. fragilis, 40 Prevotella ve 23 Fusobacterium türünde antibiyotik duyarlılığı ve beta-laktamaz üretimini araştırmışlardır.

Bu bakterilerde beta-laktamaz üreten bakteri sayısı sırayla, 357/359, 26/40 ve 3/23 bulunmuştur. Aynı çalışmada en yüksek direnç %44 ile sefotetan'a karşı ve en az direnç de %1 ile imipenem'e ve %1 ile metranidazol'e karşı bulunmuştur. Tüm bu sonuçlara göre, imipenem ve 5-nitroimidazol türevleri B.fragilis tedavisinde en etkili ajanlar olarak görülmekte ve dirençli izolatlarla nadiren rastlanmaktadır. Ülkemizde de Ülger ve ark. (8) Bacteroides türlerine karşı antibiyotik duyarlılığını araştırdıkları çalışmalarında %93 ampisilin, %36 klindamisin, %13 piperasilin, %11 sefoksitin, %2 ko-amoksilav, imipenem ve kloramfenikol direnci saptamışlar; metranidazol, imipenem ve ko-amoksilav'ın bu bakterilere karşı en etkin antibiyotikler olduğu sonucuna varmışlardır. Avrupa ve Amerika'dan elde edilen 1297 anaerob bakteriye karşı ko-amoksilav duyarlılığı araştırılmış (9), bu antibiyotiğin anaerobik infeksiyonlar için hala güvenilir bir ajan olduğu vurgulanmıştır. Özellikle B.fragilis türleri için antibiyotik duyarlılıklarının sürveyansı yapılmalıdır. Geniş spektrumlu yeni kinolonlar da diabetik ayak infeksiyonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Stein ve Goldstein (10) levofloksasin'in anaerobik infeksiyonlardaki tedavi etkinliği konusunda yapılan araştırmaları derledikleri çalışmalarında, diabetik ayak infeksiyonu olan hastalardan izole edilen 113 suşta %89'a varan duyarlılıktan bahsetmişlerdir. Levofloksasin'e dirençli suşların MRSA, B.ovatus, B.fragilis, enterococci ve Prevotella bakterilerinde saptandığını vurgulamışlardır.

1.2. Nekrotizan Fasiitis'de Tedavi

Bakteriyolojik olarak iki farklı şekilde görülür. Tip 1 polimikrobiyaldır, anaerob bakterilerden en sık *Bacteroides* spp. ve *Peptostreptococcus* spp. türleri izole edilir. Aeroblardan ise *Enterobacteriaceae* üyesi bakteriler etkendirler. Tip 2'de ise grup A streptokoklar yalnız başına veya *S.aureus*'la birlikte etkendirler. *Peptostreptococcus* spp. suşlarına karşı da direnç oranlarında artışlar görülmektedir. Brasier ve ark. (11) İngiltere ve İskoçya'da 113 *Peptostreptococcus* spp. suşuna karşı 10 antimikrobiyal ajanın duyarlılığını araştırdıkları çalışmada metranidazol, piperasilin/tazobaktam, sefoksitin, imipenem ve kloramfenikol'e karşı direnç saptamamışlardır. Buna karşın, %41.6 tetrasiklin, %27.4 eritromisin, %7.1 klindamisin ve penisilin, %3.5 ko-amoksilav direnci bulmuşlardır. Son zamanlarda tek doz parenteral kullanılan bir antibiyotik olan ertapenem de miks yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Ülkemizde henüz ruhsat almış bir ilaç değildir. Goldstein ve ark.(12) anaerob yumuşak doku infeksiyonlarında ertapenem ve piperasilin/tazobaktam etkinliğini anaerob infeksiyonu olan toplam 87 hastada araştırmışlardır. En çok izole ettikleri bakteriler *Peptostreptococcus* spp. türleri (%34.9), *Porphyromonas* ve *Prevotella* (%22.8), *Bacteroides* türleri (%12.9) olmuştur. Çalışma sonunda dört *Peptostreptococcus* spp. türünün ertapenem'e orta duyarlı veya dirençli, bir *Clostridium* ve iki *Peptostreptococcus* spp.türünün de piperasilin/tazobaktam'a orta duyarlı ve dirençli olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar anaerob deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında ertapenem etkinliğinin güvenilir düzeylerde olduğunu vurgulamışlardır. Bir diğer penem grubu yeni antibiyotik faropenem'dir. Bu ilaç oral olarak kullanılır, Gram pozitif, Gram negatif ve bazı anaeroblara etkindir. Türkiye'de bulunmayan bu antibiyotigin de anaerob yumuşak doku infeksiyonlarında etkili olduğu bildirilmiştir (13).

Fournier gangreni de perinenin nekrotizan infeksiyonudur. İlk defa 1883'de Fransız bir venerolog olan Jean Alfred Fournier tarafından beş olguda, açıklanamayan penis ve skrotum gangreni olarak tanımlanmıştır. Fournier tarafından bildirilen orijinal makalede üç temel unsur vurgulanmıştır; sağlıklı genç erkeklerde aniden başlaması, hızlı ilerlemesi ve sebep olan spesifik ajanın olmaması. Her iki cinste de görülen infeksiyon perine, kalça ve karın duvarına yayılabilir. Miks infeksiyondur; *E.coli*, *Klebsiella* spp, enterokoklar, *Bacteroides*, *Fusobacterium* ve *Clostridium* en sık etken bakterilerdir (14). Cerrahi debrütman, elektrolit ve sıvı replasmanı tedavinin ilk basamağını teşkil eder. Ampirik tedavi seçeneklerinde bu bakterilere etkili tedavi rejimleri tercih edilir. Lezyondan hazırlanacak preparatların Gram boyaması antibiyotik seçiminde yol gösterici olabilir. Bakteriyolojik veriler elde edilinceye kadar ampisilin, gentamisin, klindamisin, metranidazol ile yapılacak kombinasyonlar veya piperasilin/tazobaktam, imipenem, meropenem antibiyotiklerden birisi tercih edilebilir. Elliot ve ark. (15) sekiz yıllık periyotta %36'sı Fournier gangreni tanısı alan, nekrotizan yumuşak doku infeksiyonu bulunan 198 hastayı izlemişlerdir. Çalışma sonunda en etkili tedavi rejimlerinin ampisilin+gentamisin, klindamisin, ampisilin/sulbaktam ve vankomisin, seftriakson ve metranidazol kombinasyonu olduğunu vurgulamışlardır. Araştırmacılar aynı çalışmada Fournier gangrenine bağlı mortalite oranını %36.6 olarak bulmuşlardır, uygun tedavi rejimlerinin mortaliteyi azaltmadaki rolü çok önemlidir.

1.3. Klostridial Myonekroz'da Tedavi

Genellikle Clostridium perfringens tarafından oluşturulur, subkutan dokunun anaerobik sellülitidir. Gazlı gangren kirli ya da uygun debrite edilmemiş travmatik yaralar, kontamine cerrahi işlemler ya da daha önceden var olan lokalize enfeksiyona bağlı olarak gelişebilir. Yukarıda adı geçen Elliot ve ark.(15)'nin çalışmasında üçü C.perfringens ve biri C.septicum etkenlerine bağlı olmak üzere dört klostridial myonekroz olgusunun agresif cerrahi debritleme, antibiyotik ve hiperbarik oksijen tedavisine rağmen kaybedildiği bildirilmiştir. Gazlı gangrenin antibiyotik tedavisinde intravenöz penisilin, ampisilin+klindamisin veya metranidazol önerilmektedir (16). Son zamanlarda Clostridium türlerinde bu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde gözle görülür artışlar vardır. Teng ve ark.(17) Tayvan'da anaerobik bakterilerdeki direnç oranlarını 10 yıl boyunca takip etmişler ve 344 izolatın 16 antibiyotiğe duyarlılık oranlarını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda Clostridium türlerinde %12 penisilin, %25 ampisilin ve %31 metranidazol direnci bildirmişlerdir. Bu suşların tamamının klindamisine duyarlı olduğunu, ayrıca C.perfringens dışındaki Clostridium suşlarında direncin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Credito ve ark. (18) levofloksasin'in C.perfringens suşlarına karşı levofloksasin'in klindamisin ve/veya metranidazol ile kombinasyonunda sinerjik etki elde ettiklerini bildirmişlerdir. Klostridial myonekroz tedavi seçeneklerinde bu alternatif de değerlendirilebilir.

1.4. Anaerobik Yumuşak Doku İnfeksiyonlarında Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Son yıllarda nonklostridial yumuşak doku enfeksiyonları (NYDI) tedavisinde hiperbarik oksijen (HBO) de kullanılmaktadır. Aslında bu tedavinin geçmişi oldukça eskidir. Hiperbarik sistem, ilk kez 1662'de Henshaw tarafından körük düzeneği ve kapaklar kullanılarak kapalı bir oda içinde, hem yüksek hem alçak basınç sağlayacak şekilde kurulmuştur. 1841 yılında ise Triger, Loire nehri yatağında çalışan işçilerde disbarik sorunları çözmek için HBO₂ uygulamaları ile ilgili deneyimlerini bildirmiştir (19). HBO tedavisi, atmosferik basınçta %100'lük oksijenin aralıklı olarak hastaya solutulması yoluyla uygulanır. Tedavi bir atmosfer basıncın üzerinde başlar ve üç atmosferik basınçta sonlanır. Bunun sonucu olarak dokulara normalin üzerinde oksijen taşınmış olur. HBO tedavisi mikroorganizmaları doğrudan etkilemektedir. Yüksek basınçtaki oksijenin ortaya çıkardığı oksijen serbest radikallerine karşı özellikle anaerob bakterilerin savunma sistemleri yetersizdir veya bulunmaz. Bu nedenle HBO uygulaması bu grup bakterilerde bakterisid etkiye yol açmaktadır. Hipoksik koşullarda fagosite edilen bakterilerin öldürülmesi işlevi bozulmaktadır. Polimorf nüveli lökositler tarafından alınan oksijen süperoksit anyon, hidroksil radikal ve hidrojen peroksit gibi yüksek enerjili oksijen radikallerine çevrilerek bakterisid etkinin oluşturulmasında kullanılır. Bu olay oksijen parsiyel basıncından doğrudan etkilenmektedir. İnfekte dokuda ise, dolaşımın bozulmuş olması ve ödem oluşması nedenleriyle oksijen basıncı azalmıştır. Mikroorganizmaların oksijeni kullanımları da dokudaki hipoksiyi artırır. HBO tedavisinin verilmesi doku hipoksisini azaltmakta ve lökositlerin bozulmuş işlevlerinin düzeltilmesini sağlamaktadır. Ayrıca doku hipoksisine bağlı olarak oluşan damar geçirgenliğindeki bozulma da HBO uygulaması ile düzeltilmiş olur ve bu da antiödem etkinliğin ortaya çıkmasına neden olur.

Gazlı gangrende temel tedavi cerrahi debritleme ve antibiyotik tedavisini kapsamaktadır. Bu hastalıkta ağır klinik tablodan bakterinin ekzotoksinleri sorumludur. Doku oksijen basıncının 250 mmHg'ya çıkarılması klostridium toksin üretimini inhibe etmekte, 300

mmHg'ya çıkarılması da klostridiumlar üzerine bakterisid etki göstermektedir. Toksin üretiminin bu şekilde inhibe olması hastaların toksemi tablosundan çıkışını kolaylaştırır (20,21). Eğer erken dönemde HBO tedavisi uygulanabilirse, ekstremitede yapılması olası bir amputasyon engellenebilir. Ölü doku ile sağlam doku arasındaki sınırın saptanabilmesi de cerrahi uygulansa bile, operasyonun daha konservatif yapılmasına olanak tanır. Deneysel olarak HBO tedavisinin gazlı gangrendeki yararı uzun zaman önce gösterilmiştir (22). HBO tedavisinin klostridial myonekrozdaki yararı ile ilgili olarak 1200'den fazla hasta üzerindeki deneyim raporuna göre (23), tedavinin etkisi birkaç seansdan sonra ortaya çıkmaktadır; HBO cerrahi debritleme ve antibiyotik tedavisinin yanında adjuvan tedavi olarak uygulanmalıdır. Erken tedavi başlanması koşuluyla, tedaviye 3 atmosfer basınçta 90 dakikalık seanslarla HBO ilavesinin mortalitenin %45'den %22'ye düşebileceği gösterilmiştir (24).

Nekrotizan fasiit daha çok yaşlı, damar patolojisi ve diabeti olan immun sistemi baskılanmış kişilerde rastlanan miks infeksiyondur. İnfeksiyonun olduğu bölgede hipoksi gelişir ve endarterit de hipoksiyi artırır. Bu ortam anaerob bakterilerin üremesi için oldukça uygundur. Tedaviye HBO ilavesiyle anaerobik bakterilere karşı bakterisid etki sağlanması yanında hipoksiden dolayı bozulmuş makrofaj fonksiyonları da düzeltilmiş olur. Bunun sonucu olarak hastaları yaşam sürelerinde artış olmakta, amputasyon oranlarında da düşüş saptanmaktadır (25). Japonya'da yapılan bir çalışmada (26) yumuşak doku infeksiyonu olan 23 hasta iki gruba ayrılmış, bir gruba yalnızca antibiyotik tedavisi verilirken, diğer gruba antibiyotik yanında HBO tedavisi uygulanmıştır, sonuçta kombine tedavi uygulanan grupta iyileşme sürelerinde anlamlı düşüş gözlemlenmiştir.

Fournier gangreni, skrotum ve perianal bölgenin nekrotizan fasiitidir. Yaşlılarda ve immun suprese kişilerde siktir, travma predispozan bir faktördür. Fulminan seyreden, ağrılı ve oldukça toksik bir infeksiyon tablosudur (27). Antibiyotik tedavisine eklenen HBO uygulamasının mortalitede azalmaya yol açmaktadır, bu konuda ülkemizdeki deneyimleri ortaya koyan çalışmalar da vardır (28).

Diabetik ayak infeksiyonlarında da HBO uygulanmasının tedaviye eklenmesi faydalıdır. Hipoksik dokuda kolayca çoğalabilen anaerob bakteriler, HBO tedavisi ile baskılanabilmektedirler. Oksijen miktarında artış lökositlerin öldürme yeteneklerini yeniden kazanmalarını sağlamakta, kollajen sentezinde ve fibroblast proliferasyonunda artış görülmekte ve granülasyon dokusu daha çabuk oluşmaktadır. Mikrosirkülasyonun artışı ile, ödemde azalma görülmektedir. Diabetik ayak ülserlerinde de hipoperfüzyon ve hayatı tehdit eden mikrovasküler iskemi önemli bir sorundur. Kalani ve ark. (29) diabetik ayak yaralarında HBO tedavisi uyguladıklarında iyileşme oranının arttığını ve amputasyona ihtiyacın azaldığını saptamışlardır.

Sonuç olarak HBO tedavisi hem etken mikroorganizma hem de konak üzerine gösterdiği etkiler nedeniyle son yıllarda daha çok gündeme gelmeye başlamıştır. NYDİ'larının tedavisinde antibiyotik ve cerrahi debritleme tedavilerine ilave olarak HBO uygulaması hastayı amputasyondan kurtarabilmekte, iyileşme süresini kısaltmakta ve mortalite oranını düşürmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Brook I. Management of anaerobic infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:153-158
- [2] Lipsky BA, Berendt AR, Dery HG et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
- [3] International Working Group on the Diabetic Foot . International consensus on the diabetic foot (CD-Rom). Brussels International Diabetes Foundation, May 2003.
- [4] Olsen I, Solberg CO, Finegold SM. A primer on anaerobic bacteria and anaerobic infections for the uninitiated. *Infection* 1999;27:159- 65.
- [5] Giamarellou H. Anaerobic infection therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:341-6.
- [6] Fang H, Edlund C, Hedberg M, Nord CE. New findings in beta-lactam and metronidazole resistant *Bacteroides fragilis* group. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:361-70.
- [7] Behra-Miellet J, Calvet L, Mory F et al. Antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacilli: lessons from a French multicentric survey. *Anaerobe* 2003;9:105-111.
- [8] Ulger (Toprak) N, Celik C, Cakici O, Soyletir G. Antimicrobial susceptibilities of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron* strains isolated from clinical specimens and human intestinal microbiota. *Anaerobe* 2004;10:255-9.
- [9] Koeth LM, Good CE, Appelbaum PC et al. Surveillance of susceptibility patterns in 1297 European and US anaerobic and capnophilic isolates to co-amoxiclav and five other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(6):1039-1044.
- [10] Stein GE, Goldstein EJC. Review of the in vitro activity and potential clinical efficacy of levofloxacin in the treatment of anaerobic infections. *Anaerobe* 2003;9:75-81.
- [11] Brazier JS, Hall V, Morris TE et al. Antibiotic susceptibilities of Gram-positive anaerobic cocci: results of a sentinel study in England and Wales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;52:224-8.
- [12] Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV et al. General Microbiology and In Vitro Susceptibility of Anaerobes Isolated from Complicated Skin and Skin-Structure Infections in Patients Enrolled in a Comparative Trial of Ertapenem Versus Piperacillin-Tazobactam. *Clin Infect Dis* 2002;35:119-25.

- [13] Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV et al. Comparative in vitro activity of faropenem and 11 other antimicrobial agents against 405 aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue infections from animal and human bites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;50:411-20.
- [14] Şen Z, Yomruk E, Kaya B ve ark. Fournier gangreninde tedavi prensipleri. *Ankara Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;56:249-58.
- [15] Elliott D, Kufera JA, Myers RAM. The Microbiology of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Am J Surg* 2000;179:361-6.
- [16] Giamarellou H. Anaerobic infection therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:341-6.
- [17] Teng LJ, Hsueh PR, Tsai JC et al. High Incidence of Cefoxitin and Clindamycin Resistance among Anaerobes in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2908-13.
- [18] Credito KL, Jacobs MR, Appelbaum PC. Anti-anaerobic activity of levofloxacin alone and combined with clindamycin and metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:181-3.
- [19] Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP (ed.) *Hyperbaric Medicine Practice*, Arizona, Best Publishing Company 1994; 2-16.
- [20] Aktaş Ş. Anaerobik infeksiyonlarda hiperbarik oksijen tedavisi. *Ankem Derg* 2001;15: 611-616.
- [21] Fielden MP, Martinovic BE, Eells AL. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of orbital gas gangrene. *Journal of AAPOS* 2002 ;6:252-254.
- [22] Demello FJ, Haglin JJ, Hitchcock CR. Comparative study of experimental *Clostridium perfringens* infection in dogs treated with antibiotics, surgery and hyperbaric oxygen. *Surgery* 1973;73:936-941.
- [23] Rudge FW. The role of hyperbaric oxygenation in the treatment of clostridial myonecrosis. *Mil Med* 1993;158:80-83.
- [24] Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996;334:1642-48.
- [25] Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Arch Surg* 2004;139:1339-45.
- [26] Sugihara A, Watanabe H, Oohashi M et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on the bout of treatment for soft tissue infections. *J Infect* 2004;48:330-333.

- [27] Nichols RL, Florman S. Clinical Presentations of Soft-Tissue Infections and Surgical Site Infections. Clin Infect Dis 2001;33:85-93.
- [28] Taviloğlu K, Cabioğlu N, Çağatay A, Özsüt H. Nekrotizan fasiitis, II. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi. Bildiri özetleri 1999;139.
- [29] Kalani M, Jörneskog G, Naderi N et al. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers Long-term follow-up. J Diabet Complications 2002 ;16:153-158.

Tablo.1 Diabetik ayak infeksiyonlarında önerilen ampirik tedavi rejimleri

Uygulama yolu ve ajanlar	Hafif	Orta	Şiddetli
Önerilen yol	oral	oral/parenteral	Parenteral
Dikloksasilin	+		
Klindamisin	+		
Sefalekssin	+		
Trimetoprim-sülfametoksazol	+	+	
Amoksisilin/klavulanat	+	+	
Levofloksasin	+	+	
Sefoksitin		+	
Seftriakson		+	
Ampisilin/sulbaktam		+	
Linezolid=aztreonam		+	
Daptomisin=aztreonam		+	
Ertapenem		+	
Sefuroksim=metranidazol		+	
Tikarsilin/klavulanat		+	
Piperasilin/tazobaktam		+	+
Levofloksasilin veya siprofloksasilin=klindamisin		+	+
İmipenem/silastatin			+
Vankomisin ve seftazidim=metranidazol			+

Kaynak 2'den alınmıştır.