

A „diabetese láb” infekciók mikrobiológiája egy egyetemi központban: retrospektív vizsgálat és irodalmi áttekintés

Manuscript title: The microbiology of diabetic foot infections: a single-center retrospective study and literature review

GAJDÁCS MÁRIÓ DR.¹, TERHES GABRIELLA DR.², ÁBRÓK MARIANNA², LÁZÁR ANDREA DR.², SZOLNOKY GYŐZŐ DR.³, URBÁN EDIT DR.^{4,5*}

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged¹
 Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged²
 Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika, Szeged³
 Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs⁴
 Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet, Pécs⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A diabetese betegek életében komoly gondot okozhatnak a késői szövődmények, melyek között jelentős szerepet játszanak a diabetese betegek alsó végtagjainak infekciói. A betegség felismerésének, helyes kezelésének, a komplex diagnosztikának, melynek fontos része a mikrobiológiai tenyésztés, óriási szerepe van. A megelőzésnek ki kell terjednie a gondos anyagcsere-vezetésre, megfelelő gyógyszerelésre, a neuroátia korai észlelésére, az infekció megelőzésére, felismerésére, kezelésére. A betegvezetés több társszakma, így a klinikai mikrobiológia feladata is, az elhanyagolt infekciózus szövődmények gangrénához, a végtag amputációjához vezethetnek, mely nemcsak életminőség romlást jelent, hanem a beteg életét is veszélyezteti. Munkánk során az Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar 5 éves anyagából a „diabetese láb” szindrómában szenvedők bakteriológiai tenyésztési eredményeinek retrospektív feldolgozását végeztük el.

Kulcsszavak:

diabetese láb infekciók – epidemiológia – anaerobok – klinikai mikrobiológia

SUMMARY

Late-onset complications may cause serious problems in the lives of diabetic patients. Among these complications, diabetic foot infections play a significant role. The recognition and appropriate treatment of the disease and the complexity diagnostics – of which microbiological culture is an important part – play a huge role. Prevention should include careful disease management, appropriate medication, early detection of neuropathy, and the detection and treatment of infection. Patient management is a task of several co-professions, including clinical microbiology, and neglected infectious complications may lead to gangrene, limb amputation, which not only impairs quality of life but also endangers the patient's life. In our present study, we retrospectively assessed the bacteriological culture results of patients with “diabetic foot” syndrome corresponding to 5-years' clinical material at the Faculty of Medicine, University of Szeged.

Key words:

diabetic foot infections – epidemiology – anaerobes – clinical microbiology

„Diabetese láb fertőzés” (DFI: *diabetic foot infection*) néven a cukorbetegség (*diabetes mellitus*: DM) a láb olyan idült szövődményét értjük, amelynek kialakulásában összetett tényezők (diabetese neuropátia, diabetese mikro- és makroangiopátia, a láb strukturális eltérései: csont- és ízületi elváltozások, statikai eltérések, a bőr- és köröm megbetegedései, társuló infekciók) játszanak szerepet, a szövődmények létrejöttében a diabetese neuropátiának van kiemelt szerepe (1). A diabetese láb hazai előfordulási gyakoriságáról nincsenek pontos, megbízható adataink; miután a patogenezisben a

diabetese neuropátia kiemelt szerepű, becsült adatokhoz a neuropátia előfordulásának ismeretével juthatunk, gondot jelent azonban, hogy a diabetese neuropátia gyakoriságát sem ismerjük megbízható módon. A bizonytalanságnak elméleti okai vannak, mivel az előfordulási gyakoriság a vizsgálmódszerek érzékenységétől függ. Nyilvánvalóan alacsonyabb gyakoriságot kapunk, ha a neuropátia jelenlétét csak a panaszokra és a neurológiai fizikális eltérésekre alapozzuk, s magasabb (egyes adatok szerint közel 100%-os) prevalenciát állapíthatunk meg elektrofiziológiai vizsgálatokkal (2). Általánosságban véve a diabetese

Levelező szerző: Urbán Edit dr.

e-mail cím: zsoldiedit25@gmail.com

neuropátia megjelenése a diabétesz fennállásának időtartamával és a tartós anyagcserehelyezettel van összefüggésben: hosszabb betegségtartam és rossz anyagcsere-egyensúly esetén a neuropátiás szövődmény gyakrabban fordul elő. A klinikai gyakorlatban a cukorbeteg kb. 1/3-ánál számíthatunk olyan diabéteszes neuropátia előfordulására, ami alapot teremt a diabéteszes láb kialakulásához. A kórlefolyásban súlyos, életveszélyes fordulatot jelenthet az infekció megjelenése, az összehangolt orvosi-ápolási terápia célja a szövődmények megelőzése-kezelése, a betegek életminőségének javítása és előrehaladott esetekben a végtagmentés. Egyes becslések szerint a DM-ben szenvedő betegek 15–25%-ánál alakul ki lábfekély életük során legalább egyszer és ezeknek a sebeknek több mint 50%-ánál alakul ki fertőzés (3). Egy DFI-ben szenvedő kórházi betegekre vonatkozó tanulmány kimutatta, hogy a betegek 50%-ának valamilyen típusú amputációra volt szüksége; 16%-nak transztibiális amputációra volt szüksége, és a kórházi ápolás átlagos időtartama 8 nap volt (4). A diabéteszes láb infekció klinikai jelentőségét kiemeli az a tény, hogy a nem traumás eredetű lábamputációk kb. 50%-át a DM infekciózus szövődményei miatt kell kezdeményezni (5). További adatok szerint a cukorbeteg kb. 1%-ánál valamilyen szintű lábamputációt kell végezni, s ez 15-ször magasabb gyakoriságot jelent az átlagpopulációhoz viszonyítva (6). A DM az alsó végtag amputációk leggyakoribb oka mind Európában, mind a tengeren túl, az Egyesült Államokban a nem traumás amputációk több mint 50%-át diabéteszes betegeken hajtják végre (7). Egy 2013-ban közölt európai tanulmány adatai szerint több mint 55 millió európai szenved cukorbetegségben és ezek közül 8 milliónál állt fenn a diabéteszes láb infekció, fekély kialakulásának kockázata, a diabéteszes láb infekciók sikertelen kezelése eredményeként évente mintegy 450 000 alsó végtagi amputáció történt, ez körülbelül 2–2,5 milliárd eurót jelentett az egészségügyi hatóságoknak (8). Egy 2017-ben közölt keresztmetszeti felmérés alapján az eredmények arra engedek következtetni, hogy a DM a lábfekélyek előfordulásának legnagyobb gyakoriságát Észak-Amerikában (13,0%), a legkevesebbet Óceániában (3,0%) jelentették, gyakorisága Afrikában viszonylag magasabb volt (7,2%), mint Ázsiában (5,5%) és Európában (5,1%) (9). A DFI-k gyakoribbak az idősebb, egyéb társbetegségben is szenvedő betegeknél, maga a kórkép a férfiakat és a nőket egyformán érinti, azonban a férfiak esetében 50%-kal magasabb az amputációs ráta, mint nők között. A diabéteszes amputáltak 5 éves túlélési aránya a nem diabétesz beteg amputáltakénak csupán 40%-át tette ki (9).

Hazánkban évente mintegy 5000 alsóvégtag-amputációt végeznek, az esetek felénél az indikáció itt is a DM-mel társult infekciókkal van összefüggésben (10). A diabéteszes láb az esetek kb. 75%-ában neuropátiás, kb. 25%-ban pedig neuroiszkémiás eredetű. Ennek megfelelően a patofiziológiai eltérések terén kiemelt szerepe van a diabéteszes neuropátiának és angiopátiának (1,2,10). A

diabéteszes neuropátia elsősorban a szenzoros innerváció zavara következtében teremt alapot a lábfolymatok kifejlődéséhez. A lábak disztális részén megjelenő fájdalom vagy éppen ennek ellentéte, a teljes érzéketlenség következtében a betegek észrevétlenül szenvedhetnek el kisebb traumákat. A mikro-traumák (mechanikus, termikus vagy vegyi eredetű) következtében a bőr folytonossága megszakad, a kórokozó baktériumok könnyen a mélybe hatolhatnak gyulladáshoz vezető tüneteket előidézve (11). A motoros beidegzési zavar következtében a csontközi kis izmok sorvadása, a talpi zsírpárna elvékonyodása, kis ízületi kollapszusok jöhetnek létre, mindezek következtében a talpi felszínen a nyomásviszonyok megváltoznak, új nyomáspontok jelennek meg, s ezeken a területeken rövid idő alatt bőrkeményedés fejlődhet ki. A fokozott nyomás révén a bőrkeményedésekben mikrohematómák alakulnak ki, s előbb-utóbb típusos neuropátiás talpi fekély jelenik meg (12). A talpi fekély könnyen fertőződhet, s a mélybe terjedésnek ilyenkor könnyen kialakulnak a feltételei. Végül a diabéteszes neuropátia az autonóm idegrendszeri károsodás révén is hozzájárul a diabéteszes láb kialakulásához. A vazomotor károsodás mikrocirkulációs zavarok révén jelentősen rontja a szöveti oxigenizációt, a szudomotor-zavar következtében kialakuló bőrszárazság és következményes físzurák létrejötté egyaránt kedvez az anaerob baktériumok által okozott infekciók kialakulásának (1,2,10,12). A diabéteszes makro- és mikroangiopátia szerepet játszik a diabéteszes láb kialakulásában: jól ismert, hogy alsó végtagi obliteratív érfolyamat szövetelhaláshoz, gangrénához vezethet, mely szintén jó táptalaja a baktériumok szaporodásának, főként az anaerob baktériumokénak (13). A diabéteszes mikroangiopátia egyrészt hozzájárul a neuropátia létrejöttéhez, másrészt közvetlenül mikrocirkulációs zavart teremt, ami hozzájárul a talpi fekély és a szöveti oxigenizáció jelentős csökkenése miatt a mélyebb szöveteket is érintő, főleg anaerob baktériumok által okozott infekciók kialakulásához. Egyes esetekben Mönckeberg-szklerózis jelenléte igazolható. Az angiopathiás és a neuropátiás kóreredit kombinálódhat, ez magyarázza, hogy a diabéteszes láb eseteinek kb. 25%-a neuroischaemiás eredetűnek tartható (14).

A patofiziológiai folyamatokban komoly jelentősége van a megváltozott statikai viszonyoknak is. A láb statikájának megbomlását részben a diabéteszes neuropátia jelenléte okozhatja, azonban szerepet kapnak a kialakulásban a már jelen lévő egyéb anatómiai eltérések (pl. hallux valgus, lábujjdeformitások stb.) is (1,2,10,12). Az oszteoarthritis lehet diabéteszes szövődmény, az ízületek mozgáscsökkenése kialakulása szintén előnytelenül érinti a láb statikai viszonyait. Fontos tudni, hogy az előzőekben említett folyamatok önmagukban nem vezetnek talpi fekély kialakulásához, ahhoz mindig kisebb-nagyobb – gyakran észrevétlen – trauma elszívődése vagy lábápolási gondatlanság szükséges. A diabéteszes láb elsődleges előfordulási helyei a nagyujj, a sarok, a talp vagy a szorosan az ujjak mögötti tájék. A diabéteszes láb stádium-beosztás során a klasszikus Wagner-féle

klasszifikáció hat fokozatot (stádiumot) különít el, ezek közül a 4. stádium (lokalizált gangréna előláb- vagy sarok tájékon), illetve az 5. stádium (egész lábfejet érintő gangréna) esetében játszanak az anaerob baktériumok patogén szerepet (15). Az fertőzés mértéke számos tényezőtől függ, kialakulhat enyhébb, lokalizált formája, de előfordulhat súlyosabb, mélyebb gyulladás, flegmone, kompartment szindróma, majd akár csontvelőgyulladás is.

Mindenképpen figyelemre méltó Dowd és mtsai. megállapítása, miszerint a kommenzális, apatogén fajok is képesek együttműködni és szinkronizációval egymással és a kórokozókval kölcsönhatásba lépni, hogy létrehozzanak egy olyan „funkcionálisan ekvivalens kóros csoportot” (FEP), amely felelős a fertőzés krónikus hatásáért és a patogén biofilm fenntartásáért (16). Az anaerobok jelen vannak a legtöbb FEP-ben, a különféle kórokozók eloszlása a több fajú biofilmekben nem véletlenszerű: az aerob baktériumok a felület felső részén helyezkednek el, ahol még viszonylag magas az oxigéntartalom, míg az anaerobok mélyebben lokalizálódnak, ahol az aerobok már elfogyasztották az oxigént (17). Ha ez a társuló fertőzés felületes ulceráció talaján alakul ki, akkor az irodalmi adatok alapján a leggyakoribb kórokozó a *Staphylococcus aureus* vagy a *Streptococcus* spp. Egyes esetekben további Gram-pozitív aerob baktériumok (koaguláz negatív *Staphylococcus* spp.,: CNS, *Enterococcus* spp.) lehetnek kórokozók. Középsúlyos és súlyos esetekben a fertőzés jellegzetesen polimikrobás természetű, ilyenkor gyakran 4-5 baktérium együttes jelenlétére is lehet számítani (18). Mélybe terjedő fertőzés esetén Gram-pozitív és Gram-negatív aerob baktériumok mellett anaerob baktériumok jelenlétével is számolni kell. A Gram-pozitív aerob baktériumok között a már említett *S. aureus* mellett a CNS, *Streptococcus* spp. és *Enterococcus* spp. törzsek előfordulása is gyakori. Az utóbbi időben növekvő arányban figyelhető meg diabéteszes láb szindróma esetén is a methicillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA), illetve a vankomicin-rezisztens enterococcusok (VRE) megjelenése. A Gram-negatív aerob kórokozók között *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* fordul elő gyakrabban. Az anaerob baktériumok közül a *Bacteroides* spp., *Prevotella*, *Porphyromonas* spp. és Gram-pozitív anaerob coccusok (GPAC) jelenlétére számíthatunk elsősorban (19).

Fertőzés gyanúja esetén törekedni kell a mikrobiológiai diagnózisra. A mintavétel körülményei, a precíz mintavétel eljárások betartatása rendkívül fontosak (20). A talpi bőrréteget áttörő ulcus esetén a mélyebb területekből kell mintát venni, olykor a sebészi toalett kapcsán végezhető el ez a művelet. Nem szabad szem elől téveszteni az anaerob mintavétel feltételeit, ha anaerob fertőzésre van gyanúnk. Hemokultúrát csak szepszissel kísért lábfertőzés esetén célszerű végezni. A mikrobiológiai tenyésztés eredményéből nem következik automatikusan, hogy az azonosított izolátum egyben kórokozó is, gyakran észlelhető ugyanis a kolonizáció, kontamináció

jelensége. Az izolátum kórokozóként való azonosítását egyértelművé teszi az, ha az infekció szepszishez vezet, s a hemokultúrából ugyanaz a kórokozó tenyészik ki, mint a sebváladékból. Ez az eset azonban csak ritkán észlelhető (1,2,10,12). A lokális gyulladás sebváladékában talált izolátum kórokozóként való minősítésében a normális bőrflóra, ill. a kitenyésztett baktérium természetrajzának ismerete, valamint a klinikai kép és a kórlefolyás mérlegelése lehet segítségünkre.

Anyag és módszer

Beteganyag

Vizsgálataink során retrospektív adatelemzést és adatfeldolgozást végeztünk öt éves periódusra vonatkozóan, kizárólag a mikrobiológiai MEDBAKTER adatbázisban található tenyésztési adatok elemzésével. Jelen időszak alatt a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati- és Allergológiai Klinika Sebkezelési Ambulanciáján „diabéteszes láb szindróma” diagnózissal megjelenő, felületes-mélyebb sebekkel rendelkező, mikrobiológiai tenyésztéssel pozitív betegek anyagait vizsgáltuk. Olyan cukorbetegeket vontunk be a retrospektív vizsgálatba, akik esetében a neuropátiás, neuropátiás-vaszkuláris alapon kialakuló „diabéteszes láb” kórisméje megállapított volt és a klinikai, vagy radiológiai jelek (láz, ulceráció, nekrotikus szövetek, gyulladás lokális jelei, fájdalom) fertőzés (cellulitisz, flegmone, gyulladt malum performans, csontvelőgyulladás) jelenlétére utaltak. Leggyakrabban váladékozó, környéki gyulladással kísért talpi, illetve lábujji fekélyt észlelt a klinikus a betegekben.

Ebben az időszakban n=139 pozitív mikrobiológiai tenyésztéssel rendelkező beteg fordult meg a klinikán, a leggyakoribb beküldő kód a L97H0 („Az alsó végtag fekélye”) és a L9840 („A bőr idült fekélye”) voltak. A betegek többsége első ellátásként, a mintavétel időszakában ambuláns kezelésben részesült, majd később az osztályra felvették. A betegek adatait csak az életkor és a nem tekintetében ismertük meg, a betegek a statisztikát végző vizsgáló számára anonimáltak voltak, a MEDSOL rendszerbe nem kértünk betekintést. A 139 betegből 81 férfi (58,3%), 58 nőbeteg (41,7%) volt, a betegek átlagéletkora 58,91 év \pm 35,09 év volt. A legidősebb érintett beteg 94 éves, a legfiatalabb 24 éves volt. A beküldött minták 62%-a sebváladékból, 19%-a tályogból származott, 13%-a intraoperatív műtéti minta, 5% pus, 1% ulcus volt. Minden esetben tisztított adatokat dolgoztunk fel, tehát egy betegről csak az első észleléskor vett minta tenyésztési eredményeit elemeztük.

Mikrobiológiai mintavétel

Sebváladék, tályog, ulcus, pus: A bakteriológiai mintavétel mindig a sebellátás előtt történt. A vizsgált időszakban az ambuláns betegek esetében a mintavétel az érintett láb fertőzött területéről protokollnak megfelelő, felszíni iodoforos fertőtlenítést követően, majd a felszíni

sebtisztítás után minden esetben a seb mélyéről percután tüáspirációval vett minta, vagy kimetszett szövetdarab volt, melyet azonnal az anaerob baktériumok túlélését is biztosító speciális Port-A-Cul (Bioquest, Div. of Becton, Dickinson & Co., Cockeysville, Md. USA) transzport közegbe helyeztek. A műtét során nyert minták általában a feltárás során nyert aspirátumok, illetve esetenként szövetdarabok voltak (20,21).

Mikrobiológiai mintafeldolgozás

A laboratóriumba beérkezett mintát a beérkezés után azonnal feldolgoztuk: a mintákat 1,0 ml redukált BHI (7.2-es pH-ra beállított Brain Heart Infusion) levesbe (Oxoid, Basingstoke, UK) Vortexeltük 30 másodpercig tartó gyenge rázatással. Ebből a törzsoldatból 100 µl-t helyeztünk párhuzamosan alap, szelektív és nem-szelektív agar táptalajokra. Columbia agarat, melyet kiegészítettünk 5%v/v marhahérral, haeminnel és K₁ vitaminnal (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France), használtunk „alap” táptalajként az összes tenyésztendő anaerob baktérium izolálására és a szemikvantitatív csíraszámolására (minden mintát 3 alap táptalajra oltottunk, megszámoltuk a hasonló telepeket, átlagot számítottunk és a csíraszámokat az eredeti mintára vonatkoztattuk) (20,22). Columbia csokoládé agart (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) használtunk az aerob baktériumflóra izolálására és csíraszámolásra. Az *Enterobacteriales* specíesek szelektív tenyésztésére Endo agart, (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) a gombák tenyésztésére Sabouroud Dextrose agart (SDA; bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) használtunk. A feketén pigmentált anaerob Gram-negatív baktériumok (*Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp.) könnyebb izolálására KVLB (Kanamycin Vancomycin Laked Blood Agar; Oxoid, Basingstoke, UK) agart alkalmaztunk. Mivel a mintákban számítani lehetett *Proteus* spp. törzseinek megjelenésére, így a *Proteus* spp. fajok rajzás gátlására PEA (Phenil-Etil-Alcohol, Oxoid, Basingstoke, UK) agart használtunk. A tenyészeteket 5 napig anaerob kamrában (Bactron Sheldon Man, Oregon, USA), anaerob atmoszférában (90% N₂, 5% H₂, és 5% CO₂), illetve aerob módon 24 órán keresztül 37°C-on inkubáltuk. Folyékony dúsítóként glükózos bouillon, illetve húsos bouillon táptalajt használtunk (20,21). A kitenyészett baktériumokat és gombákat szemikvantitatív csíraszám meghatározással megszámoltuk, specíes szinten identifikáltuk hagyományos és/vagy ATB/VITEK (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) identifikációs módszerrel, illetve MALDI-TOF módszerrel is (Bruker Daltonik GmbH, Bréma, Németország) (20,22). Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatokat csak az aerob baktériumok esetében végeztük el rutinszerűen, Kirby-Bauer korongdiffúziós módszerrel, mindig az aktuális, érvényben lévő EUCAST előírásoknak megfelelően.

Eredmények

A vizsgálatba csak azokat a kitenyészett baktériumtörzseket vontuk be, ahol a csíraszám 10³ CFU/ml-nél nagyobb volt az eredeti mintára vonatkoztatva. Egyes irodalmi adatok azt sugallják, hogy ha a baktériumkoncentráció nagyobb, mint 10⁵ CFU/gramm szövet (23), olyan „kritikus” kolonizációs ráta meglétét jelzi, amelyben a gazdaszervezet már nem képes tolerálni. Mivel a vizsgálatunk során nem gramm-ra, hanem ml-re fejeztük ki a csíraszámot mi a 10³ CFU/ml-nél alacsonyabb csíraszámokban jelenlévő törzseket kontaminációnak/ kolonizációnak tartottuk. Az 5 éves időszakban 139 beteg mintájából sikerült kórokozó baktériumot, vagy gombát kitenyészteni, mind a 139 mintából tenyészett anaerob baktérium. Aerob kórokozó baktérium, illetve gomba nem tenyészett, csak anaerob baktérium tenyészett 34 beteg (24,5%) mintája esetében. Csak egy baktériumtörzs tenyészett 2 beteg esetében, ahol mindkét esetben egy-egy tipikus gázgangréna-*Clostridium*: *C. perfringens* ill. *C. septicum*-ot izoláltunk egyedüli kórokozóként, nagy csíraszámokban. A 139 mintából összesen 832 izolátum tenyészett, melyek megoszlása a következő volt: 619 anaerob-, és 209 aerob-, illetve fakultatív anaerob baktérium, és 4 gomba izolátum. Az egy mintából kitenyészett izolátumok átlagos száma 5,98, megoszlása 1-21 volt (csak egy izolátum, ill. a legtöbb-21 izolátum) (1. táblázat).

A tenyésztés eredménye	A betegek száma
Steril	0
1 izolátum	2
2 izolátum	10
3 izolátum	10
4 izolátum	17
5 izolátum	35
6-10 izolátum	62
> 10 izolátum	3

1. táblázat

A „diabéteszes” minták mikrobiológiai vizsgálatának tenyésztési eredménye

A mintákból az aerob-, ill. fakultatív anaerob Gram-negatív baktériumok közül a legtöbb esetben *E. coli* (n=25, 18%), *Proteus* spp. (n=24, 17,3%) és *Pseudomonas aeruginosa* (n=22, 15,8%) tenyészett. Magas volt még az egyéb, *Enterobacteriales* csoportba tartozó izolátumok száma is: *Klebsiella* spp. n=13, *Enterobacter* spp. n=8, *Serratia marcescens* n=2, *Citrobacter* spp. n=1. 10 esetben izolált a laboratórium egyéb, Gram-negatív nem fermentáló pálcát. (2. táblázat, 1. ábra) A 25 *E. coli* törzsből 5 (20%) volt ESBL (kiterjedt spektrumú béta laktamáz: Extended Spectrum Beta Lactamase) termelő, míg a 13 *Klebsiella* törzsből 4 (30,8%) bizonyult ESBL termelőnek. A kitenyészett 22 *P. aeruginosa* törzs közül csak 2 (9,1%) volt multirezisztens.

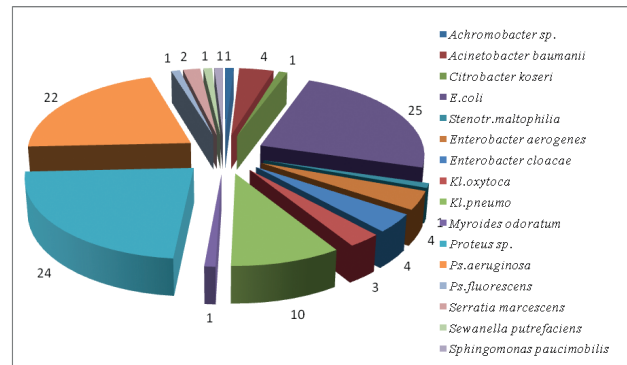
Gram-negatív	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	25
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Kl. oxytoca</i>	3
<i>Kl. pneumoniae</i>	10
<i>Myroides odoratum</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	11
<i>Proteus mirabilis</i>	8
<i>Providencia rettgerii</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Providencia stuartii</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	22
<i>P. fluorescens</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Sewanella putrefaciens</i>	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
Gram-pozitív	
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	23
<i>Staphylococcus aureus</i>	44
<i>Streptococcus sp.</i>	20
<i>S. pyogenes</i>	17
Összesen:	209

2. táblázat

A „diabéteszes láb” mintákból kitenyésztett aerob- és fakultatív anaerob baktériumok speciesenkénti megoszlása

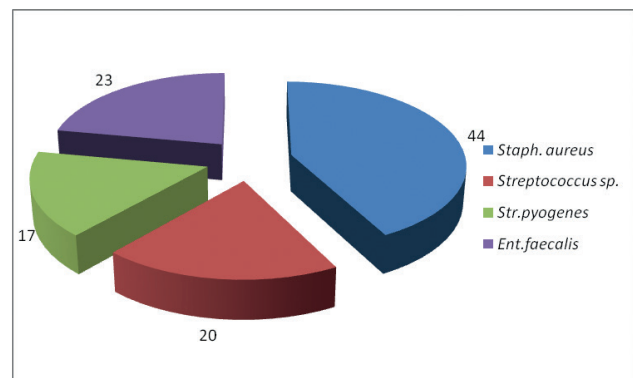
A Gram-pozitív aerob baktériumok közül kiemelkedően magas volt a *S. aureus* (n=44, 31,7%) izolátumok száma, azonban nem találtunk a vizsgálatba bevont időszakban a törzsek között MRSA-t, ezt követte az *E. faecalis/faecium* (n=23 16,7%), illetve a *S. pyogenes* (17 beteg, 12,2%) izolátumok száma. A vizsgálat során 2 VRE (Vancomycin Rezisztens *Enterococcus*) törzset izoláltunk, ezek mindegyike *E. faecium* volt, amelyek a *vanA* gént hordozták. Érdekes, hogy míg az izolált Gram-negatív baktériumok species megoszlása 20 volt, addig Gram-pozitív aerob baktériumok törzsei csak 4 speciesbe tartoztak (1. táblázat, 2. ábra). A betegek mintáinak tenyésztése során a komplex aerob-anaerob flórához, bár kevés esetben (4 beteg, 2,9%), de még sarjadzó gomba (*C. albicans*) izolátum jelenléte is társult.

Jelen vizsgálatban igen nagy számban sikerült anaerob baktériumot izolálni, minden, az adott időszakban beküldött minta tartalmazott obligát anaerob baktérium törzset. (3. táblázat, 3. ábra) Leggyakrabban a *Prevotella* genusba tartozó speciesek voltak jelen a mintákban (198 izolátum, mely 16 különböző speciést reprezentált) és kiemelkedően magas volt a feketén pigmentált prevotellák száma: *P. melaninogenica* n=52, *P. intermedia* n=28, *P. loescheii* n=5. Igen nagy számban a *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó Gram-negatív anaerob pálcák voltak jelen a mintákban (85 izolátum), ezek species-szerinti



1. ábra

A Gram-negatív aerob baktériumok megoszlása mintánként (elemszám: n=105)



2. ábra

A Gram-pozitív aerob baktériumok megoszlása mintánként (elemszám: n=104)

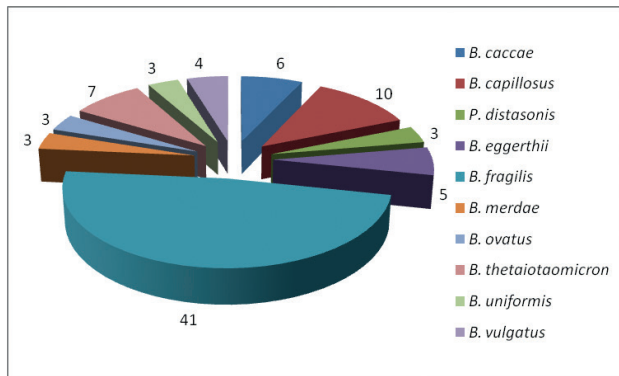
Gram-negatív	
<i>Bacteroides fragilis</i>	41
Egyéb <i>Bacteroides</i> csoportba tartozó sp.	44
<i>C. ureolyticus</i>	40
<i>Fusobacterium sp.</i>	23
<i>Porphyromonas sp.</i>	9
<i>Prevotella sp.</i>	198
<i>Veillonella sp.</i>	6
<i>Mobiluncus sp.</i>	1
Gram-pozitív	
<i>Lactobacillus sp.</i>	6
<i>Bifidobacterium sp.</i>	9
<i>Clostridium sp.</i>	50
<i>Eubacterium sp.</i>	11
<i>Propionibacterium sp.</i>	35
<i>Micromonas micros</i>	11
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	78
<i>Finegoldia magna</i>	14
<i>Ruminococcus sp.</i>	1
Összesen:	619

3. táblázat

A „diabéteszes láb” mintákból kitenyésztett anaerob baktériumok főbb csoportonkénti megoszlása

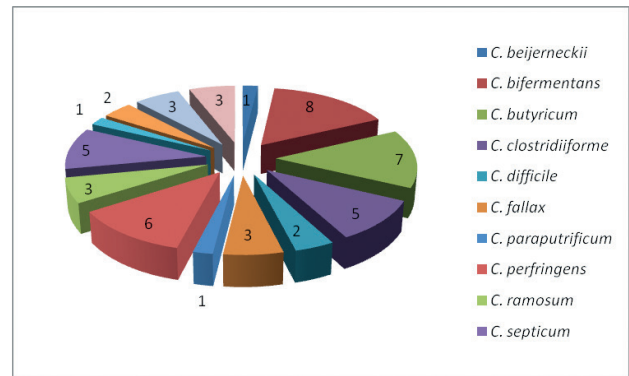
megoszlása igen széles volt (5-6. ábra).

Leggyakoribb volt a *B. fragilis* species: 41 törzs, a többi, a *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó species tagjai közel hasonló számban voltak jelen a mintákban. Néhány, ritka kórokozót is izoláltunk:



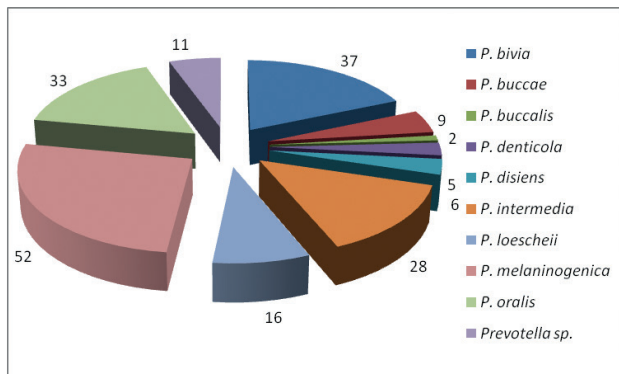
4. ábra

Az izolált *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó törzsek speciesenkénti megoszlása (elemszám: n=85)



6. ábra

Az izolált *Clostridium* genusba tartozó törzsek speciesenkénti megoszlása (elemszám: n=50)



5. ábra

Az izolált, a *Prevotella* genusba tartozó törzsek speciesenkénti megoszlása (elemszám: n=198)

Megbeszélés

A diabéteszes láb szindróma a diabétesz komplex etiológiájú késői szövődménye, mely a 2-es típusú cukorbetegség esetében – nem diabéteszes kortársaikhoz képest – 30-40-szer gyakoribb alsó végtag amputációhoz vezet (1,2,10,12). A fő kóroki tényező a szenzoros és motoros, valamint autonóm neuropátia, melyek következményeit súlyosbíthatja a különböző baktériumok és gombák által okozott fertőzések eredetű kórfolyamatok megjelenése, egyidejű fennállása. Tekintettel az időben történő észlelés viszonylag egyszerű voltára – mely a beteg lábának gyakori (minimum évenkénti) megtekintését, az erek tapintását és a vibráció vagy tapintás érzet vizsgálatát jelenti - a súlyosabb következmények, mint az ulceráció, gangréna és kisebb vagy nagyobb amputációk többnyire megelőzhetők lehetnének. E téren a legfőbb felelősség és a feladatok többsége a diabéteszesek közel 90%-át gondozó családorvosokat terheli, azonban a diabetológiai szakrendelések, a klinikai kép domináló jellegével összefüggésben érsebészek, bőrgyógyászok, sebészeti, traumatológiai, ritkán ortopédiai szakrendelések felelőssége sem elhanyagolható (24).

A diabétesz mikro- és makroangiopátiás szövődményei 6-10 évvel rövidítik meg a várható élettartamot, illetve az életminőség jelentős romlását ugyanilyen mértékben hozzák előbbre. A szövődmények között kitéve szerephez jut a diabéteszes láb problémaköre, két okból. Egyrészt, míg a nagyér szövődmények diabéteszben 2-5-ször gyakoribbak, mint az azonos korú nem diabéteszes populációban, addig a diabéteszes láb szindrómára visszavezethető, nem traumás végtagcsontkúlás gyakorisága 30-40-szeresen haladja meg a nem diabéteszes kontrollokét. Másrészt, a gyakorlatilag minden érintett számára – elméletileg – rendelkezésre álló preventív eszközökkel, ezen szövődmény következményei eliminálhatók, vagy lennének eliminálhatók leginkább, akár 70-90%-os mértékű morbiditás csökkenéssel (1,2,10,12,25). A diabéteszes láb az ún. „diabéteszes komplex szövődmények” klinikailag leginkább kiemelkedő

Solobacterium moorei, *Shewanella putrefaciens*, *Bilophila wadsworthia* és *Tissierella praeacuta*. Kimagasló volt a vizsgált időszakban a mintákban a különböző Gram-pozitív anaerob coccusok (GPAC) előfordulása: összesen 11 speciesbe tartozó 103 törzs tenyésztett a mintákból, a legtöbb a *Fingoldia magna*, *Micromonas micros*, *Anaerococcus* sp., *Peptoniphilus* spp., *Parvimonas* spp.-be tartozott, de izoláltunk olyan ritkábban előforduló speciesbe tartozó törzseket is, mint a *Ruminococcus* spp. (n = 2), *Atopobium* spp. (n = 3) és *Blautia* spp. (n=1) is. Meglepően magas volt a mintákból az izolált clostridiumok aránya: 50 különböző *Clostridium* törzset tenyésztettünk a mintákból (az anaerob törzsek 8%-a) ezek 10 különböző speciesbe tartoztak. (6. ábra) 11 esetben tipikus gázgangréna-clostridiumot (*C. septicum*, *C. perfringens*) sikerült a mintákból izolálni, 2 beteg esetében nagy csíraszám (10⁶ CFU/ml), szintenyészetben, egyedüli patogénként. 35 *Cutibacterium* spp. törzset (n=28 *C. acnes*, n=5 *C. avidum*, n=2 *C. granulorum*) izoláltunk a mintákból, ezek patogén szerepe az irodalmi adatok alapján kérdéses, sok esetben valószínűleg kopatogének, de mivel az általunk meghatározott 10³ CFU/ml csíraszám felett tenyésztettük ki a mintákból, így belevontuk a vizsgálatba.

szerepet játszó tagja. E szövődmények esetében a szervezet többirányú károsodása egy jól körülhatárolható területen, egymás negatív hatását erősítve együtt jelentkezik. A „diabéteszes láb” kifejlődésében dominálóan a diabéteszes perifériás (szenzoros és motoros), valamint autonóm neuropátia társul a többé-kevésbé fennálló mikro- és makroangiopátiával (1,2,10,12,25). A sebek a beteg életminőségét döntő módon befolyásolják, azaz fokozzák a beteg szociális izolációját (ödémás, bűzös, gennyedő, nedves seb, amputáció), veszélyeztetik a beteg életét (szepszis, trombózis) (26). A „diabéteszes láb” klinikai képét gyakran súlyos infekcióra utaló tipikus tünetek uralkodnak, és nyilvánvaló, hogy ezekben az esetekben a kórokozók izolálása, identifikálása, egyes antibiotikumokkal szembeni érzékenységek meghatározása jelentősen segíti a klinikust az infekció elleni terápia megtervezésében, illetve az esetleges amputáció megelőzésében. A szakmai kollégium irányelvében „A” evidenciával szerepel, a következő: „A diabéteszes láb szindróma részjelenségeként jelen lévő infekció kezelése igazodik a fertőzés súlyosságához. Enyhébb esetekben ambuláns és empirikus alapon történő, rövidebb tartamú antibiotikus kezelés elégséges lehet. Súlyosabb kórfarmákban hospitalizált körülmények között, gyakran célzott és olykor több hetes antibiotikus terápia is indokoltá válhat.” (27).

Jelen retrospektív tanulmány eredménye szerint a „diabéteszes láb” fertőzése jellegzetesen polimikrobás természetű, ahol a folyamat előrehaladtával (4-es, 5-ös stádium) a mélyebb rétegeket érintve igen jelentős az anaerob baktériumok kóroki szerepe (1,2,10,12,25). Ezt a megfigyelést alátámasztják az eddigi magyar- és külföldi szakirodalomban megjelent adatok is. Az általunk talált betegenkénti átlagos izolátumszám (5,98) leginkább Louie és mtsai. (23) adatainak, illetve Sapico és mtsai. (28,29) adatainak felelnek meg (4,7-5,8). Számos olyan tanulmány is napvilágot látott azonban, ahol a betegenkénti átlagos izolátumszám lényegesen alacsonyabb volt: Hunt adatai szerint az átlagos izolátumszám 2,3 egyetemi intézetbe utalt cukorbeteg esetén, 2,1 a kórházban kezelt diabéteszes betegek esetén (30). Hasonló adatokat Sharp és mtsai. (31) közöltek, tanulmányuk szerint 2,3 az átlagos izolátumszám felületes infekciók esetén, 2,2 pedig a mélyre terjedő fertőzések esetén. Lipsky és mtsai. (32) közleményében az átlagos izolátumszám 2,1 volt, Kajetan és mtsai (33) egy 1995-ben közölt magyarországi felmérés során az egy mintából kitenyészett izolátumok számát 2,3-nak találták.

A „diabéteszes láb” infekciója esetén nemcsak az aerob, fakultatív anaerob, hanem az anaerob baktériumok előfordulását is megfigyelték, bár meglehetősen kevés azoknak a közleményeknek a száma, ahol megfelelő mintavétel után korrekt anaerob tenyésztés és identifikálás is történt. Számos közleményben csak a „standard” tenyésztés során az aerob baktériumok izolálására törekedtek, ami nem veszi figyelembe a lassan növekvő, igényes anaerob organizmusok izolálását és azonosítását és

így nem feltétlenül tükrözi a diabéteszes láb infekciókban előforduló leghalmozottabb körű vagy klinikailag legfontosabb baktériumait (1,2,17-19). Két nagy, tenyésztésen alapuló, 1266 diabéteszes láb infekciókban szenvedő beteg bevonásával készült vizsgálat hasonló eredményekre jutott: a Gram-pozitív aerob baktériumokat, elsősorban a *Staphylococcus* spp. (24–35%), a *S. aureus* (47–55%) találták tenyésztéssel a legnagyobb számban. A Gram-negatív aerobok (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriales*) és az anaerobok nagyobb előfordulási gyakoriságát a legkrónikusabb sebekben találták, az anaerobok alacsony előfordulásáról számoltak be. Az első vizsgálat során Ge és mtsai. 2002-ben 825 beteg enyhe, vagy közepes súlyosságú diabéteszes láb mintáit elemezték, melyet 90 amerikai orvosi központból gyűjtöttek. Az átlag baktériumszám/minta 2,4 volt, obligát anaerob baktériumot csak a minták 6%-ából sikerült izolálni, *Peptostreptococcus* spp. (n=36), *Prevotella* spp. (n=35) és a bacteroidesek (n=28) voltak a leggyakoribb izolátumok [34]. A másodikban Citron és mtsai az Egyesült Államokban 2001-2004 közötti multicentrikus klinikai vizsgálat részeként, 454 kezelés előtti mintát vizsgáltak 433 közepesen súlyos és súlyos diabéteszes lábfertőzéssel küzdő betegtől. A 427 pozitív tenyészet 83,8%-a polimikrobiális volt, 48%-ában csak aerobok nőttek, 43,7%-ukban volt vegyes aerob-anaerob tenyészet és 1,3%-uk pedig csak anaerob. Összesen 1145 aerob törzset és 462 anaerob törzset tenyésztettek, átlagosan 2,7 aerob baktérium/minta (tartomány: 1-8) 2,3 anaerob (tartomány: 1-9). Az leggyakrabban előforduló anaerobok a GPAC (45,2%), a *Prevotella* fajok (13,6%), a *Porphyromonas* fajok (11,3%) és a *Bacteroides fragilis* csoport (10,2%) tagjai voltak (35). Colayco és mtsai. által végzett 2002-es Fülöp-szigeteki vizsgálatban a bevont 126 betegtől származó fekély mintából a kitenyészett izolátumok 24%-a obligát anaerob baktérium volt, a leggyakrabban izolált anaerob törzsek a *Peptostreptococcus* spp. (27%), majd meglepő módon az *Actinomyces israelii* (13%) volt (36). Banoo és mtsai 100 diabéteszes láb fekélyből származó beteg mintáit tenyésztették és 82 esetben tudtak valamilyen baktériumot izolálni egy indiai kórházban 2015-ben. A törzsek 11,77%-a anaerob izolátum volt, a *Peptostreptococcus* spp. (45,5%) volt a leggyakoribb anaerob, míg a *S. aureus* (38,8), (ezek 66,7%-ban MRSA voltak), *Pseudomonas* spp. (21,9%) voltak a leggyakoribb aerob organizmusok (37). Haldar és mtsai. egy 2017-es szintén indiai tanulmányukban 43 diabéteszes láb infekcióban szenvedő beteg mintáiból aerob-anaerob tenyésztéssel összesen 80 izolátumot detektáltak: 27 esetben (62,78%) több mint egy mikroorganizmust izoláltak, a fennmaradó 16 esetben (37,2%) egy mikroorganizmust. A 43 beteg közül 22-nél (51,16%) csak aerobok, 20-ban (46,51%) pedig aerob és anaerob organizmusok is előfordultak a mintákban. Kizárólag anaerob baktériumot csak egy betegnél izoláltak, azoknál a betegeknél, ahol osteomyelitis volt jellemző 11 esetéből kilenc esetben izoláltak anaerob baktériumokat. A 80 izolátum közül 59 (73,75%) volt aerob-, 21 (26,25%) pedig anaerob törzs, az anaerobok közül a leggyakoribb

izolátumok a *Peptostreptococcus* spp., (n=9, 42,85%) voltak, ezt követi a *Bacteroides* spp., (n=6, 28,57%); *Veillonella* spp., (n=3, 14,28%), *Porphyromonas* spp., (n= 2, 9,52%) és egy mintából tenyésztett *Clostridium perfringens* (38).

Adataink megerősítik azt a megfigyelést, hogy a mélyebb rétegeket is érintő, illetve régebbi, krónikus, elhanyagolt fertőzések esetén anaerob baktériumok nagy csíraszámú jelenlétére is számítani kell és a terápiás megfontolásoknál figyelembe kell venni az anaerob baktériumok antibiotikum érzékenységét is (30-37). A betegek mintáinak tenyésztése során a komplex aerob-anaerob flórához, bár kevés esetben (4 beteg, 2,9%), de még sarjadzó gomba (*C. albicans*) izolátum jelenléte is társult. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy a domináló bakteriális fertőzés mellett olykor még gombák is előfordulhatnak kórokozó ágensként, így a kezelés nem nélkülözheti a korrekt mintavételt, mikrobiológiai tenyésztést, mivel a terápia során a gombákat is figyelembe kell venni (1,2,10,12,30-37). Egy hosszabb, öt éves periódus adatait elemezve, megállapítható, hogy a helyi diabéteszes populációban a „diabéteszes láb” mikrobiológiai tenyésztéses vizsgálatának eredménye – a kevert, aerob/anaerob polimikrobás természet jellege, a domináns kórokozók – jelentősen nem különbözik a nemzetközi és hazai szakirodalomban eddig közltekétől (33). Az ebben az időszakban vizsgált betegenkénti átlagos izolátumszám 5,98 volt, mely a nemzetközi irodalmi adatokkal összehasonlítva kiemelkedően magas volt. Munkánk során szélesebb baktériumfaj diverzitást találtunk, főként az anaerob baktériumok esetében, mint az eddigi irodalmi adatokban és számos új, eddig még viszonylag ritkán izolált anaerob baktériumot is azonosítottunk. Az vizsgált 5 éves időszakban a betegpopuláció mintáiból a leggyakoribb specíesek megoszlása összességében megfelelt az irodalmi adatok alapján vártaknak: az aerob baktériumok közül a Gram-pozitív *S. aureus* (de fontos megemlíteni, hogy nem volt MRSA a törzsek között), a bétán-hemolizáló streptococcusok és az *E. faecalis/faecium* domináltak. Az aerob/fakultatív anaerob baktériumok közül az *E. coli*, a *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* specíesek fordultak elő nagyobb számban és megjelentek a multirezisztens, ESBL termelő törzsek. Meglehetősen magas arányban (34%) fordultak elő a mintákban nem fermentáló Gram-negatív baktériumok (*Pseudomonas*, *Acinetobacter* törzsek). Kiemelkedően magas volt azonban az anaerob baktériumok előfordulása, ez köszönhető egyrészt a pontos, korrekt mintavételnek, mintakezelésnek, megfelelő transzportálásnak, illetve a laboratórium által a szakma szabályai által végzett anaerob diagnosztikának, korszerű, modern diagnosztikai lehetőségeknek (a vizsgálat időszaka alatt még az intézetben működött a Humán Patogén Anaerob Baktériumok Országos Referencia Laboratóriuma). Az anaerob baktériumok közül számottevő volt a *Prevotella*, a *Bacteroides/Parabacteroides* csoportba tartozó izolátumok, a clostridiumok és a GPAC előfordulása. Hasonló baktérium eloszlási adatokat

kaptak 1995-ös magyarországi felmérésük során Kajetán és mtsai. (33) (azóta nem találtunk a szakirodalomban a témában közölt releváns hazai adatokat), de vizsgálataik során az anaerob baktériumok dominanciája mintáikban nem volt ilyen jelentős, azonban fontos megemlíteni, hogy csak a minták 20%-ában végeztek anaerob irányú tenyésztést. A tenyésztéses vizsgálatok eredményeiből azonban nem következik az, hogy az azonosított izolátum a valódi kórokozó az adott beteg esetében. Az izolátum kórokozóként való azonosítását egyértelművé teheti az, ha az infekció szepszishez vezet, és az adott beteg hemokultúrájából ugyanaz a kórokozó tenyészik, mint a „diabéteszes láb”-ból származó sebváladék mintából. A vizsgált 5 éves időszakban a 139 beteg mikrobiológiai megjelenését nyomon követve az aktuális mintavételt követő 1 hónapon belül nem találtunk szepszishez vezető fertőzéses szövődményt egyik beteg esetében sem.

Jelen vizsgálataink kizárólag a hagyományos, aerob-anaerob tenyésztéses mikrobiológiai eljárásokon alapultak. Azonban ma már az egyre szélesebb körben alkalmazott modern molekuláris mikrobiológiai technológiák számos új információt fedeznek fel a diabéteszes láb infekciók mikrobiótájával kapcsolatban (39). Jelenleg a 16S rRNS kvantitatív PCR-t (qPCR) használják a sebek bakteriális sokféleségének meghatározására. A biodiverzitás meghatározására főként a PCR módszereket, 16S rRNA PCR amplifikációt, a teljes riboszómális amplifikációt, a Sanger-szekvenálást (FRACS) a teljes genom szekvenálást (WGS) alkalmazzák. Ezekkel a módszerekkel végzett kutatások azt sugallják, hogy a diabéteszes láb infekciók megjelenését inkább a specifikus kórokozók meghatározott kombinációinak jelenléte okozza, az opportunista mikroorganizmusok mikrobiális „load”-jának növekedése helyett (40). A legújabb tanulmányok alapján a molekuláris technikák, például a 16S rRNS PCR amplifikáció sokkal szélesebb baktérium diverzitást azonosítanak, mint a szokásos tenyésztési módszerek, számos különösen érzékeny, gyakran „nem-tenyészhető”, vagy eddig ismeretlen anaerob- és Gram-negatív fajokat mutatnak ki (39,40).

A lokális gyulladás sebváladékában talált izolátumok kórokozóként való minősítésében fontos szerepet kap a normális bőrflóra tagjainak ismerete, illetve a kitenyésztett baktériumok patogenitásának ismerete, valamint a klinikai kép, a kórlefolyás, de ebben a kórképben igen jelentős szerepet kap a helyes, precíz, a szabályoknak megfelelő mintavétel és mintakezelés. A mikrobiológiai vizsgálatnak minden esetben az a célja, hogy a kitenyésztett kórokozók antibiotikum érzékenységének ismeretében a beteg kezelése időben és megfelelően megtörténjen (1,2,10,12,30-35). A „diabéteszes láb” infekciója esetén nemcsak az aerob, fakultatív anaerob, hanem az anaerob baktériumok előfordulását is megfigyeltük a vizsgált populációban, a mélyebb rétegeket is érintő, illetve a krónikus, sok esetben elhanyagolt fertőzések esetén anaerob baktériumok nagy csíraszámú előfordulására is számítani kell és a terápiás

megfontolásoknál fokozottan kell figyelembe venni az anaerob baktériumok jelenlétét is (41). Vizsgálataink alapján a „diabéteszes láb” szindrómában szenvedők fertőzéses eredetű alsó végtagra terjedő infekciója esetén a kezelésben kiemelt szerepe van a széles spektrumú, aerob/anaerob baktériumokra együttesen ható, illetve az aerob-anaerob ellenes kombinációknak.

Köszönetnyilvánítás

Gajdács Máriót a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00144/20/5) és az ESCMID „30 under 30” Award támogatta. A kutatás az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-5-kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült (Gajdács Mária).

Érdekellentétek

A szerzők részéről érdekellentét nem áll fenn.

IRODALOM

- Fövényi J., Till A.: A diabéteszes láb. In *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum* (szerk.: Halmos T., Jermendy Gy.). Medicina Kiadó, Budapest. (2002) 522-530.
- Jermendy Gy.: A diabéteszes láb. In *Neuropathiák pathomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia* (szerk.: Kempler P.). Springer Kiadó Kft., Budapest (2002) 149-155.
- Hobizal K.B., Wukich D.K.: Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot Ankle*. (2012) 3(1), e18409.
- Raspovic K.M., Wukich D.K.: Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. (2014) 53(6), 716-719.
- Culleton J.L.: Preventing diabetic foot complications. Tight glucose control and patient education are the keys. *Postgrad Med* (1999) 106(1), 74-78.
- Jermendy Gy.: Diabéteszes láb. In *Belgyógyászati angiológia* (szerk.: Meskó É., Farsang Cs., Pécsvárady Zs.). Melánia Kiadó, Budapest. (1999) 287-292.
- Frykberg R.G., Veves A.: Diabetic foot infections. *Diabetes Metab Rev*. (1996) 12(3), 255-270.
- Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM.: Severity of Diabetic Foot Infection and Rate of Limb Salvage. *Foot Ankle Int*. (2014) 34, 351-358.
- Zhang P., Lu J., Jing Y. és mtsai.: Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Medicine*. (2017) 49(2), 106-116.
- Jermendy Gy., Csermely P.: A benfotiamin szerepe a diabetes mellitus idült szövödményeinek patomechanizmusában és kezelésében, Experimentális adatok és klinikai megfigyelések. *Magyar Belorv Arch*. (2003) 56(1), 131-136.
- Frykberg R.G., Armstrong D.G., Giurini J és mtsai.: Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons. *J Foot Ankle Surg*. (2000) 39(5), S1-60.
- Jermendy Gy., Kempler P., Kerényi Zs. és mtsai.: A szénhidrátanyagcsere-helyzet hatása a neuropathia előfordulására és progressziójára. In: *Neuropathiák pathomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia* (szerk.: Kempler P.). Springer Kiadó Kft, Budapest. (2002) 177-193.
- Kempler P., Winkler G.: A diabéteszes neuropathia patogenezise, klinikuma, diagnosztikája és terápiaja. *Magyar Belorv Arch*. (1997) 50(2), 373-386.
- Kempler P.: A diabéteszes neuropathia alfa-liponsav kezelése. *Magyar Belorv Arch*. (2001) 54(1), 193-196.
- Kovács G., Szalka A.: Diabéteszben gyakran előforduló infekciós kórképek és kezelésük. *Diabetologia Hungarica*. (1997) 5(4), 235-244.
- Dowd, S.E., Sun Y., Secor P.R. és mtsai.: Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and fullribosomeshotgunsequencing. *BMC Microbiol*. (2008) 8(1), 43.
- Gajdács M., Urbán E.: Relevance of anaerobic bacteremia in adult patients: A never-ending story? *Eur J Microbiol Immunol*. (2020) 2(3), 64-75.
- DeValentine S., Fredenburg M., Loretz L.: Infections of the diabetic foot. *Clin Podiat Med Surg*. (1987) 4(1), 395-412.
- Gajdács M., Terhes G., Urbán E.: Anaerob baktériumok által okozott véráramfertőzések gyakorisága 2005-2009 és 2013-2017 között egy egyetemi központban: retrospektív összehasonlító vizsgálat. *Orv Hetil*. (2020) 161(19), 797-803.
- Czirók É.: Klinikai és járványügyi bakteriológia. Melánia Kiadó, Budapest. (1999) 569-630.
- Jouseimies-Somer H., Summanen P., Citron D. és mtsai.: *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*. Sixth Edition. Star Publishing Company, Portland, Egyesült Államok. (2002) 1-287.
- Gajdács M., Spengler G., Urbán E.: Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Rubik's cube of clinical microbiology? *Antibiotics* (2017) 6(4), 25.
- Louie T.J., Bartlett J.G., Tally F.P. és mtsai.: Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers. *Ann Intern Med*. (1976) 85(3), 461-463.
- Magyar J., László G.: A diabéteszes láb syndroma orthopaediai kezelése és a rehabilitáció lehetőségei. *Diabetologia Hungarica*. (1996) 4(1), 61-64.
- Tóth K., Fabula J.: Dinamikus pedobarográfia a diabéteszes láb fekélyeinek megelőzésében és terápiaijában. *Orv Hetil*. (1995) 136(27), 1439-1442.
- Edmonds M.E., Blundell M.P., Morris M.E. és mtsai.: Improved Survival of the Diabetic Foot: The Role of a Specialised Foot Clinic. *QJM: Int J Med*. (1986) 60(2), 763-771.
- Egészségügyi szakmai irányelv – A diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbeteg ellátása felnőttkorban (klinikai kép, diagnosztika, terápia, megelőzés) Típusa: Klinikai szakmai irányelv Azonosító: 002065 Megjelenés dátuma: 2018. 03. 05. (Közlönykiadó adja meg) Érvényesség időtartama: 2018. 03. 01. - 2021.03.01. Kiadja: Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Megjelenés helye Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aek.hu>
- Sapico F.L., Canawati H.N., Witte J.L. és mtsai.: Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *J Clin Microbiol*. (1980) 12(3), 413-420.
- Sapico F.L., Witte J.L., Canawati H.N. és mtsai.: The infected foot of the diabetic patient, quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis*. (1984) 6(1), 171-S176.
- Hunt J.A.: Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism. *Diabetic Med*. (1992) 9(8), 749-752
- Sharp C.S., Bessman A.N., Wagner W.F. és mtsai.: Microbiology of superficial and deep tissues in infected diabetic gangrene. *Surg Obstet Gynecol*. (1979) 149(2), 217-219.
- Lipsky B.A., Pecoraro R.E., Larson S.A. és mtsai.: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med*. (1990) 150(4), 790-797.
- Kajetan M., Konkoly Thege M., Jermendy Gy.: A „diabéteszes láb” mikrobiológiai vizsgálatával szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil*. (1995) 136(40-44), 2161-2164.

34. Ge Y., MacDonald D., Hait H. és mtsai.: Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* (2002) 19(12), 1032-1034.
35. Citron, D.M., Goldstein, E.J.C., Merriam, C.V. és mtsai.: Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol.* (2007) 45(9), 2819-2828.
36. Colayco, A.S.C., Mendoza, M.T., Alejandria, M.M. és mtsai.: Microbiologic and clinical profile of anaerobic diabetic foot infections. *Philipp J Microbiol Infect Dis.* (2002), 31(1), 151–60.
37. Baroo S., Shubha D.S., Shashidhar V. és mtsai.: Bacterial and clinical profile of diabetic foot patients. *Ann Trop Med Pub Health.* (2012) 5(2), 69-73.
38. Haldar J., Mukherjee P., Mukhopadhyay S. és mtsai.: Isolation of bacteria from diabetic foot ulcers with special reference to anaerobe isolation by simple two-step combustion technique in candle jar. *Indian J Med Res.* (2017) 145(1), 97–101.
39. Oates A., Bowling F.L., Boulton A.J.M. és mtsai.: Molecular and culture-based assessment of the microbial diversity of diabetic chronic foot wounds and contralateral skin sites. *J Clin Microbiol.* (2012) 50(7), 2263-2271.
40. Perim M.C., da Borges J., Celeste S.R.C. és mtsai.: Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop.* (2015) 48(5), 546-554.
41. Urbán E., Gajdács M.: A diabéteszes láb infekciók konzervatív kezelése a legújabb ajánlások és szakirodalmi adatok alapján *Orvostud Értesítő.* (2020), elfogadva.

Érkezett: 2020.09.10.

Közlésre elfogadva: 2020.11.16.