

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**SELÜLİT TANILI HASTALARDA ENFLAMASYON**  
**GÖSTERGESİ OLARAK HEPSİDİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. GÖKÇEN KAYAN**

**AĞUSTOS 2016**

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**SELÜLİT TANILI HASTALARDA ENFLAMASYON**  
**GÖSTERGESİ OLARAK HEPSİDİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. GÖKÇEN KAYAN**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. AZİZ ÖĞÜTLÜ**

**AĞUSTOS 2016**

## TEZ ONAYI

‘Selülit Tanılı Hastalarda Enflamasyon Göstergesi Olarak Hepsidin’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 07.05.2014 tarih ve 16214662/050104/59 sayılı oturumda görüülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görüldü.



Çalışma için gerekli bütçe, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birim’i tarafından karşılanmıştır (Proje No : 2016-40-02-003).

## BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 07.05.14 tarih ve 1621462/050104/59 sayılı oturumda görüŖülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 08.08.2016

GÖKÇEN KAYAN

İmza

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın **Prof. Dr. Oğuz Karabay'a**,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yazım aşamasında bana çok yardımcı olan Sayın **Doç. Dr. Aziz Öğütlü'ye** ve **Doç.Dr. Ertuğrul Güçlü'ye** ve tüm uzman hekimlere,

Tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen **Dr. Saadet Sayan** ve **Dr. Muhlise Demirbaş' a**,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve çalışanlarına,

Hekimlik mesleğine sahip olmamda ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim **Çağlar Kayan'a** teşekkür ederim.

**Dr.Gökçen Kayan**

# İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
GENEL BİLGİLER .....	4
PRİMER DERİ ENFEKSİYONLARI .....	9
SELÜLİT .....	17
HEPSİDİN .....	34
GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	38
SONUÇLAR .....	42
TARTIŞMA .....	50
KAYNAKLAR .....	57

## TABLolar

### SAYFA NO

<b>Tablo 1:</b> Derinin koruyucu faktörleri.....	6
<b>Tablo 2:</b> Normal deri florası.....	7
<b>Tablo 3:</b> Eron sınıflandırması.....	9
<b>Tablo 4:</b> Nekrotizan olmayan yumuşak doku enfeksiyonlarında ampirik tedavi.....	13
<b>Tablo 5:</b> Selülitte yol açan mikroorganizmalar.....	19
<b>Tablo 6:</b> . Özel nedenler ile birlikte nadir selülit oluşturan Mikroorganizmalar.....	20
<b>Tablo 7:</b> Selülit hastalarının eron sınıflamasına göre tedavisi.....	29
<b>Tablo 8:</b> Selülitte özel durumlarda tercih edilen tedavi rejimleri.....	31
<b>Tablo 9:</b> Selülit ve kontrol grubu hastalarının ek hastalıklarına göre değerlendirilmesi.....	43
<b>Tablo 10:</b> Hepsidin cinsiyet ilişkisi.....	44
<b>Tablo 11:</b> Hepsidin ile CRP,ESR, PCT, Lökosit sayısı ilişkisi.....	46
<b>Tablo 12:</b> Hepsidin ile CRP,ESR, PCT, Lökosit sayısı ilişkisi.....	47
<b>Tablo 13:</b> Selülit tanılı hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 14:</b> Selülit grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri.....	49

## ŞEKİLLER

### SAYFA NO

Şekil 1: Derinin anatomisi.....	5
Şekil 2: Selülitte deri görünümü.....	23
Şekil 3: Enflamasyon ve hepsidin salınımı.....	35
Şekil 4: Hepsidin salınımını etkileyen faktörler.....	37





## KISALTMA LİSTESİ

**Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:**

**C. perfringens:** *Clostridium perfringens*

**CRP:** C-reaktif protein

**E.coli:** *Escherichia coli*

**ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**G:** gram

**H. İnfluenzae:** *Haemophilus influenzae*

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**İV:** İntravenöz

**JAK:** Janus Kinaz

**LEAP-1:** Liver-expressed antimicrobial peptide

**mg:** miligram

**MR:** Manyetik rezonans

**MSSA:** Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

**MRSA:** Methicillin dirençli *Staphylococcus aureus*

**P. aeruginosa:** *Pseudomonas aeruginosa*

**PO:** per oral

**PCT:** Procalcitonin

**S. aureus:** *Staphylococcus aureus*

**S. pneumoniae:** *Streptococcus pneumoniae*

**S. pyogenes:** *Streptococcus pyogenes*

**Spp:** Subspecies (Alt tipleri)

**STAT3:** Signal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörü

**SÜEAH:** Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi

**TGF $\beta$ :** Tumor Growth Factor beta

**VRE:** Vancomycin dirençli enterococcus



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Selülit, derin dermis ve subkutan yağ dokusunu tutan ve sistemik belirtilere de yol açabilen enfeksiyöz bir hastalıktır. Bölgesel eritem, ısı artışı, şişlik, ağrı ve hassasiyet tipik klinik bulgularını oluşturur. Tedavi edilmediğinde sepsis nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Selülitte yüzde yüz bir tanı kriteri yoktur. Tanı hemen hemen her zaman fizik muayene ile konulur. Hepsidin karaciğerde sentezlenir, plazmada bulunur ve idrarla atılır. Hepsidinin demir metabolizmasındaki rolü aydınlatılabilmiş olmasına rağmen enflamasyondaki rolü hala aydınlatılamamıştır. Enfeksiyonla birlikte hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı çeşitli hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir. Yüzde yüz tanı kriteri olmayan selülitte hepsidin, tanıya yardımcı erken bir biyobelirteç olabilir. Böylelikle tedaviye daha erken başlanarak hastanede yatış süresi kısalabilir ve ekonomik kayıpların önüne geçilebilir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde selülit tanısı ile takip edilen 70 hasta ve selülit tanısı almayan 70 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. Selülit olgularının 40'ı (%57,14) kadın, 30'u (%42,85) erkekti. Antibiyotik tedavisi başlamadan önce hastalardan ve kontrol grubundan, hepsidin için serum örnekleri alındı. Hastaların yatışının ilk günü ve taburculuk öncesi hemogram, procalcitonin, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve biyokimya değerlerine bakıldı. Hemoglobün değerinin kadınlar için 12 gr/dL; erkekler için ise 14 gr/dL altında olması anemi olarak kabul edildi. Anemisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.  $P<0,05$  düzeyindeki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**SONUÇLAR:** Hepsidin için çalışmamızdaki cut off değeri 886,36 pg/ml idi. Hasta grubunun hepsidin ortalaması  $1224,9\pm1307,96$  pg/ml iken kontrol grubunun hepsidin ortalaması  $488,54\pm200,84$  pg/ml olarak saptandı ( $p<0,000$ ).

**TARTIŞMA:** Hepsidinin şiddetli enfeksiyondaki rolü yeni ve araştırılması gereken bir konudur. Selülitte bağı enflamasyonda hepsidinin patofizyolojideki, tanıdaki ve takipteki yeri hakkında literatürde ciddi bir yayına rastlanılmamıştır. Selülit tanılı hastalarda spesifik bir tanı yöntemi olmaması nedeniyle akut faz proteini olarak hepsidinin de tanıya yardımcı olacağını düşünüyoruz.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Selülit, hepsidin, enflamasyon

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Cellulite is an infectious disease holding deep dermis and subcutaneous adipose tissue and can also cause systemic symptoms. Typical clinical forms are regional erythema, warmth, swelling, pain and tenderness. Sepsis can occur if it is untreated. There is no certain diagnostic criteria in cellulite. Diagnosis is made by physical examination almost always. Hecpidin is synthesized in the liver, present in plasma and excreted in the urine. The role of hepcidin in iron metabolism is understood although the role in the inflammation still unresolved. It has been demonstrated in various animal and human experiments that synthesis of hepcidin is significantly increased with infection. Hecpidin may be an early biomarker to help diagnosis of cellulite. Thus, with starting treatment earlier hospitalization can be shortened and economic losses may reduced.

**MATERIALS AND METHODS:** In this study, 70 patients which followed as cellulite in Sakarya University Training and Research Hospital Infectious Diseases Clinic and 70 healthy individuals are enrolled. 40 of cellulite cases (57.14%) were female and 30 (42.85%) were male. Serum samples were obtained for hepcidin from patients and control groups before antibiotic treatment. The first day of admission and before discharge hemogram, procalcitonin, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and biochemical values of patients were measured. The hemoglobin value of 12 g/dL for women and 14 g/dL for men were considered as anemia. Patients with anemia were excluded.  $P < 0,05$  values were considered statistically significant.

**CONCLUSION:** Cut-off value of hepcidin is 886,36 pg/ml in our study. The average of hepcidin was  $1224,9 \pm 1307,96$  pg/ml in the patient group, while  $488,54 \pm 200,84$  pg/ml in the control group ( $p < 0,000$ ).

**DISCUSSION:** The role of hepcidin in severe infections is a matter to be investigated. There is no a serious publication in the literature about the hepcidin metabolism in the inflammation due to cellulite. Owing to the absence of a specific diagnosis in patients with cellulitis, we think it would be helpful using hepcidin as an acute phase protein in the diagnosis.

**KEY WORDS:** Cellulite, hepcidin, inflammation

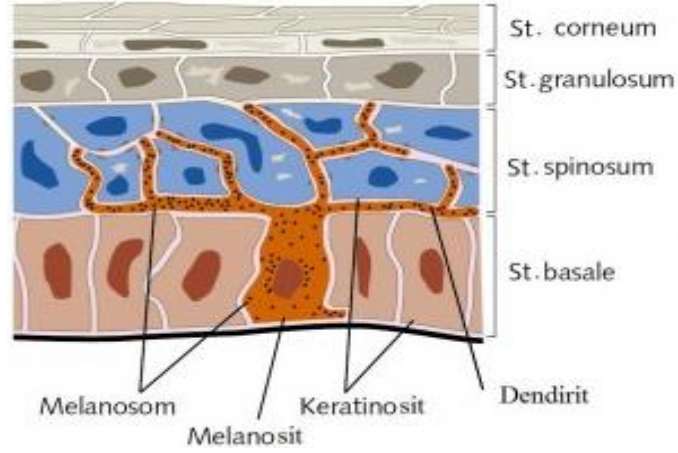
## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Deri, insan vücudunun en büyük ve hastalık oluşturan etkenlere de en sık maruz kalan organıdır. Deri; vücudu yaralanmalardan, sıvı kaybından ve zararlı mikroorganizmalardan korur. Ter bezleri ve kılcak damarlar aracılığıyla vücut ısısının ayarlanmasına katkıda bulunur. Ayrıca yüzeysel sinirler yoluyla geniş bir duyu organı işlevi görür. Klinikte deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına sıkça rastlanmaktadır (1,2). Selülit, derin dermis ve subkutan yağ dokusunu tutan ve sistemik belirtilere de yol açabilen enfeksiyöz bir hastalıktır. Deri bütünlüğünü bozan bazı lokal faktörler ve sistemik hastalıklar oluşumunu kolaylaştırabilir. Bölgesel eritem, ısı artışı, şişlik, ağrı ve hassasiyet tipik klinik bulgularını oluşturur (3). Bu enfeksiyonlar hem hastanede hem de toplumda önemli bir morbidite sebebi olmaktadır (4). Başlıca bakteriyel deri enfeksiyonları eritrazma, impetigo, ektima, folikülit, selülit ve erizipel şeklinde sıralayabiliriz. Bunların içerisinde sık görülen deri enfeksiyonu olan selülit, deri ve deri altı dokularının akut bakteriyel enfeksiyonudur (5-7). Selülit lenfatik yolla yayılma özelliği gösterdiğinden ağır seyredabilen bir hastalıktır (8). En sık görülen selülit etkenleri *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) ve *Staphylococcus aureus*'tur (*S. aureus*) (9). En sık yerleşim yeri bacak olmasına rağmen farklı vücut bölgelerinde de görülebilir (10,11). Selülit oluşumunu kolaylaştıran birçok faktör bulunmaktadır. Selülit için predispozan faktörler: lenfödem, tinea pedis, yüzeysel veya derin venöz yetmezlik, önceden geçirilmiş selülit hikayesi, geçirilmiş bacak cerrahisi, bakteriler için giriş kapısı olabilecek cilt lezyonları, radyoterapi öyküsü, nöropati, obezite, diabetes mellitus, sigara ve alkol kullanımınıdır (4). Selülitte hastaneye yatış gerektiren durumlar: altta yatan başka hastalığı bulunan hastalar, geniş yüzeysel ya da hızlı ilerleyen lezyonu olanlar, ateş, hipotansiyon, apse varlığı, kan kültürü pozitifliği saptanan ve ayaktan uygun tedaviye yanıt alınamayan hastalardır (12). Çoğunlukla kültür yapılmadan ampirik olarak tedavi verilmektedir. Çünkü pratik uygulamalarda etken mikroorganizma izole edilememektedir (11). Tedavi A grubu beta-hemolitik streptokoklar daha sık görüldüğü için genellikle bu bakterilere yönelik yapılır (13,14). Hastalık oral/parenteral antibiyotik tedavisi ile büyük oranda kontrol altına alınabilir. Hastaların %11-30 oranında bir yıl içerisinde nüks görülmektedir (15,16).

Tedavi edilmediğinde sepsis nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Selülitte yüzde yüz bir tanı kriteri yoktur. Tanı hemen hemen her zaman fizik muayene ile konulur. Fizik muayenede enfeksiyonun lokalizasyonunun belirlenmesi, sistemik toksisite semptom ve bulgularının varlığı (ateş, hipotermi, hipotansiyon, taşikardi) artışı hekime tanı ve tedavi için yol göstericidir (13). Ancak tüm bunlar bazı olgularda yetersiz kalabilir. Hepsidin karaciğerde sentezlenir, plazmada bulunur ve idrarla atılır. Enfeksiyonla birlikte hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı çeşitli hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir (17-21). Yüzde yüz tanı kriteri olmayan selülitte hepsidin, tanıya yardımcı erken bir biyobelirteç olabilir. Böylelikle tedaviye daha erken başlanarak hastanede yatış süresi kısalabilir ve ekonomik kayıpların önüne geçilebilir.

## **2.KLİNİK BİLGİLER**

Bakteriyel deri enfeksiyonları çok sık karşılaşılan sistemik sorunlar arasında yer alır. Bakteriyel deri enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılan hastalar arasında 28. sırada görülmektedir (22). Erizipel üst dermis ve yüzeysel lenf damarlarını tutan enfeksiyöz iltihabi bir olaydır. Selülit de ise derin dermis ve subkutan yağ dokusu tutulur. Erizipelde enfekte bölge deriden kabarıklık olup, sınırları belirgindir. Selülitli bölgenin sınırları erizipelden farklı olarak deriden kabarıklık olmayıp, hatları keskin sınırlarla belirgin değildir (6). Deri bütünlüğünü bozan bazı lokal faktörler ve sistemik hastalıklar oluşumunu kolaylaştırabilir. Bölgesel eritem, ısı artışı, şişlik, ağrı ve hassasiyet tipik klinik bulgularını oluşturur (3).



**Şekil 1.** Derinin anatomisi

### **2.1. Derinin enfeksiyonlara karşı koruyuculuğu**

Deri dış dünyaya karşı bariyer görevi görür ve önemli bir savunma organıdır. Ayrıca çeşitli mikrobiyal, kimyasal ve fiziksel faktörlere karşı hem fiziksel hem de immünolojik koruma sağlamaktadır (9,23). Deri yüzeysel hücresel bir tabaka olan epidermis ve derin bir bağ dokusu tabakası olan dermisten oluşmaktadır. Epidermiste kan damarı ve lenfatikler bulunmaz. Keratinositler epidermiste en fazla bulunan hücre tipidir. Keratinositler beş tabaka içerir: Stratum bazale, stratum spinozum, stratum granülozum, stratum lusidum, stratum korneum (24). Normal koşullarda sağlıklı bir derinin bakterilere karşı direnci çok iyidir. Deri üzerindeki bakteriler kolay kolay stratum korneumu aşamazlar. Bu direnci oluşturan en önemli faktör stratum korneum tabakasıdır. Bu tabaka iyi bir mekanik engel oluşturur. Derinin eksfoliyasyon (soyulma) özelliği, kuruluğu, yerel vücut ısısı bakteri üremesi üzerinde etkilidir. Derinin nemli bölgelerinde mikroorganizma sayısı daha fazladır. Düşük pH ve düşük ısı bakteri üremesini engeller. Ayrıca bazı bakterilerin deri yüzeyindeki lipid nedeniyle üremesi inhibe olur. Derinin bakteri florası müköz membranlardaki gibi mikroorganizmaların invazyonundan konağı korur (4).

### **2.2. Normal deri florası**

Deri doğumda steril olarak kabul edilir. Doğar doğmaz kişinin deri florası hem aerob hem de anaerob bakterilerle kolonize olur. Flora içeriğini ve yoğunluğunu etkileyen

birçok faktör vardır. Bu faktörlerdeki değişiklikler, vücudun farklı bölgelerindeki flora değişikliklerine sebep olur. Bunların bir kısmı geçici bir kısmı isekalıcı flora bakterilerinden oluşur. Derinin kalıcı florasındaki bakteriler düşük virülanslı olup, nadiren önemli enfeksiyonlara neden olurlar (25). Tablo 1’de derinin koruyucu faktörleri özetlenmiştir:

**Tablo 1:** Derinin koruyucu faktörleri

Derinin koruyuculuğunu sağlayan başlıca faktörler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Derinin asit pH’ı</li><li>• Sınırlı oranda nem bulunması</li><li>• Tuzlu ter</li><li>• Yüzey ısısı</li><li>• Deriden salgılanan kimyasal maddeler (sebum, yağ asitleri gibi)</li><li>• Flora üyelerinin farklı türleri arasındaki yarışma</li></ul>



Tablo 2’de derinin normal florasını oluşturan mikroorganizmalar görülmektedir:

**Tablo 2.** Normal deri florası (3)

<b>Sınıf</b>	<b>Organizmalar</b>	<b>Vücuttaki yerleşimi</b>
<b>Aerobik koklar</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Micrococcus vaians</i> , <i>Micrococcus roseus</i>	Tüm vücut, özellikle katlantı bölgeleri
<b>Aerobik korineform bakteriler</b>	<i>Corynebacterium minitissimum</i> , <i>Corynebacterium lipophilicus</i> , <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Corynebacterium xerosis</i> , <i>Brevibacterium epidermidis</i>	Katlantı bölgeleri (örn. Koltuk altı, kasık, parmak arası)
<b>Anaerobik korineform bakteriler</b>	<i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Propionibacterium granulosum</i> , <i>Propionibacterium avidum</i>	Sebase bezler ve foliküller
<b>Gram negatif bakteriler</b>	<i>Acinetobacter spp.</i>	Koltuk altı,perine,
<b>Mayalar</b>	<i>Malassezia furfur</i>	Sebase bezlerden zengin deri bölgeleri

Organizmayı patojen mikroorganizmalar karşı koruyan önemli savunma mekanizmaları: derinin normal flora bakterileri, fiziksel ve kimyasal yapısı ve deskuamasyon özelliğidir (13). Deri florasının majör fonksiyonu, patolojik mikroorganizmalar ile yarışarak ve birçok bakteriye toksik olan serbest yağ asitlerini

sebum lipidlerinden hidrolize etmek suretiyle, deriyi enfeksiyonlardan korumaktır (3,26,27).

Deri bariyerinin bütünlüğünün bozulması, mikroorganizmaların cilt ve cilt altı dokulara yerleşerek deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının başlamasına neden olmaktadır. Mikroorganizmalar bu bölgelerde lokalize enfeksiyona sebep olabilirler. Kan ve lenf damarları yoluyla yayılarak başka odaklarda veya sistemik enfeksiyonlara da neden olabilirler (26).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kendi içinde sınırlı lokalize enflamasyondan hızlı ilerleyen, yaşamı tehdit eden ağır sepsisin eşlik ettiği nekroza kadar değişebilen ciddi bir tablo oluşturabilirler (28). Deri ve derialtı dokusunu tutan bakteriyel enfeksiyonlar toplumda en sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. Bu enfeksiyonları sınıflandırmak bazen zor olabilmektedir (13).

### **2.3. Derinin bakteriyel enfeksiyonlarının sınıflaması**

Deri ve derialtı dokusunu tutan bakteriyel enfeksiyonlar başlıca dört grupta sınıflandırılabilir:

- a) Primer deri enfeksiyonları: İmpetigo, folikülit, fronkül ve karbonkül, ektima, erizipel, selülit, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
- b) Daha önce mevcut deri lezyonlarına (yanık, travmatik deri lezyonları, insan ve hayvan ısırıkları, kronik deri ülserleri, dermatit, diyabetik ayak vb. ) sekonder gelişen bakteriyel enfeksiyonlar
- c) Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda deri tutulumu: Bakteriyemi, enfektif endokardit, fungemi, listeriozis, leptospirozis, melioidozis vb.
- d) Bakteriyel enfeksiyona karşı deri reaksiyonları: Eritema nodozum (9).

Eron sınıflamasında ise deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, enfeksiyonun lokal ve sistemik bulgularının şiddetine göre sınıflandırılmıştır (29). Eron sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Eron sınıflandırması (29,30).

Sınıf	Klinik özellik	Klinik yönetim
<b>Sınıf 1</b>	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu var. Sistemik toksisite semptomu, bulgusu yok. Komorbidite yok	Gerekli ise drenaj, oral antibiyotik, ayaktan takip
<b>Sınıf 2</b>	Sistemik bulguları var yada yok, fakat komorbiditesi var (diyabet,obezite), komplike olabilir veya ilerleyebilir.	Oral veya parenteral antibiyotik tedavisi, gerekirse kısa süreli hastanede yatırılarak takip
<b>Sınıf 3</b>	Hasta toksik görünümde, genel durum bozuk (ateş, taşikardi, takipne ve/veya hipotansiyon)	Yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi
<b>Sınıf 4</b>	Sepsis veya hayatı tehdit eden bir enfeksiyonun varlığı	Yoğun bakım ünitesinde takip, parenteral antibiyotik tedavisi, acil cerrahi değerlendirme

## 2.4. Primer deri enfeksiyonları

### 2.4.1. İmpetigo

Derinin yüzeysel enfeksiyonudur. Genellikle çocuklarda görülür. Nonbüllöz ve büllöz olarak iki şekilde kendini gösterir. Tüm dünyada impetigo çocuklarda görülen en sık bakteriyel deri enfeksiyonudur. Burun, koltuk altı, faringeal mukoza ve/veya perineal bölgede *S. aureus* kolonizasyonu impetigo gelişimi için riski artırır (3, 31). Etken *S. pyogenes* veya daha nadir olarak *S.aureus*'tur. Kaşıntı, böcek sokması gibi küçük travmalar bakterinin inokülasyonu için yeterlidir. İmpetigo genellikle sıcak yaz aylarında daha sık görülür ve oldukça bulaşıcı bir enfeksiyondur. Kalabalık ve kötü hijyenik koşullara sahip aile çocukları arasında daha sık görülmektedir (32-34).

İmpetigo, yüz, boyun ve ekstremiteler gibi vücudun açık alanlarında daha sık görülmektedir. Lezyon genellikle küçük bir vezikül veya eritem şeklinde başlar sonra hızla püstüle dönüşür ve rüptüre olur. Pürülan akıntı zamanla kurur ve kısa sürede tipik "bal rengi" sarı kurutlar oluşur. Hafif klinik semptomlar ve ağrılı lenfadenopati görülebilir. Vezikülden alınan materyalin Gram boyasında gram pozitif koklar

görülebilmektedir. Kültüründe *S. pyogenes* veya *S. aureus* üretilir. Ayırıcı tanıda suçiçeği ve derinin herpetik infeksiyonları akla gelmelidir (13).

Nadiren, grup A streptokokların nefritojenik suşlarının neden olduğu infeksiyonlar poststreptokokkal glomerulonefrite neden olabilir. İmpetigo, antibakteriyel tedavi olmadan da kendiliğinden iyileşebilir. Ancak oluşmuş lezyonların hızlı gerileyebilmesi ve yeni lezyon çıkışı, selülit, poststreptokokkal glomerulonefrit gibi komplikasyonların önlenmesi için genellikle tedavi yapılması önerilmektedir (27).

#### **2.4.2. Folikülit**

Kıl folikülleri tutulur. Eritemli papül veya püstüllerle karakterize, 2-5 mm çapında yüzeysel bir enfeksiyondur. En sık görüldüğü bölgeler sakal bölgesi, boyun, göğüs ön duvarı, ön kol ve kalçalardır. Temizliğe dikkat edilmemesi, travma, nem ve irritasyon folikülit için predispozan faktörlerdir. Özellikle püstüller kaşıntılı ve ağrılı olabilir. Etken sıklıkla *S.aureus*'tur ancak yüzme havuzlarından kaynaklanan folikülitlerde *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) etken olabilir (35,36). İmmünsüpresif veya granülositopenik kişilerde *P. aeruginosa* 'ya bağlı folikülit kolayca ülseratif lezyonlara ve ektima gangrenozuma dönüşebilir. Uzun süre antibiyotik veya kortikosteroid kullanan hastalarda barsak bakterileri ve *Candida* türleri folikülit etkeni olabilirler. Püstül sıvısından yapılan Gram boyama etkeni belirlemede yardımcı olabilir (3,13, 37).

#### **2.4.3. Fronkül ve karbonkül**

Fronkül, genellikle daha önce var olan folikülitten gelişir. Apseleşmeye yatkın derin enflamatuvar bir nodüldür. Bir bölgede birden çok sayıda bulunan, birbirleri ile bağlantılı, derin yerleşimli, ağrılı, geniş fronküller ise karbonkül olarak adlandırılır. Her iki klinik tabloda da en sık karşılaşılan etken *S. aureus* 'tur. Fronkül sert, ağrılı, kırmızı bir nodül olarak başlar, flüktüasyon verir ve kendiliğinden drene olur. Karbonkül ise fronküle göre daha büyük, daha derin yerleşimli, endüre ve daha ciddi bir deri enfeksiyonudur. Fronkül, kıl foliküllerinin bulunduğu, terlemeye maruz kalan vücut bölgelerinde (boyun, yüz, aksilla ve kalçalar) daha sık görülür. Obezite, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, intravenöz ilaç bağımlılığı, kortikosteroid tedavisi ve nötrofil fonksiyon bozukluğu bilinen en önemli predispozan faktörlerdir. Dar

giysiler, terleme, kötü hijyen koşulları da fronkül oluşmasına katkıda bulunur. Ateş, halsizlik ve akut hastalık tablosu olabilir. Lökositoz görülebilir. Lezyon genellikle ilerler, apseleşir ve drene olur. Hastaların bir bölümünde selülit, apse ve sepsis gibi komplikasyonlar gelişebilir (41).

#### **2.4.4. Ektima**

İmpetigo gibi başlar, ancak daha sonra epidermise ilerler. Eritemli bir zemin üzerinde küçük bir bül veya püstül oluşur. Kuruyan eksuda sert bir kabuk oluşturur. Kabuk zorlukla kaldırılabilir. Kabuğun altında pürülan ve düzensiz kenarlı ülser ortaya çıkar. Ülser tek veya birden fazla olabilir. Lezyon yaşlılarda ve çocuklarda daha sık görülür. Genellikle alt ekstremitede yerleşir. Etken genellikle *S.pyogenes* veya *S. aureus*'tur (39). Ektima travma geçirmiş, beslenme bozukluğu olan, alkolik ve kötü hijyenik şartları olan kişilerde daha sık gelişmekle birlikte sağlıklı kişilerde de gelişebilir. Ülser tek veya birden çok olabilir. Tedaviden sonra sıklıkla lezyon yerinde skarlar kalır. Tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesi için hijyenik koşulların düzeltilmesi önemlidir (13,23,27).

#### **2.4.5. Erizipel**

Erizipel, selülit ve lenfanjit lenfatiklerin enfeksiyonudur. Erizipel yüzeysel lenfatik tutulumuna yol açar ve hızlı ilerler. Enfekte deri bölgesinde ağrı, kızarıklık, ödem ve endurasyon gözlenir. Sağlam deriden kesin bir sınır ile ayrılması tipiktir. Enfekte deri parlak kırmızı renktedir (6). Etken genellikle *S.pyogenes* olmakla birlikte nadiren Grup B, C ve G streptokoklar, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *S. aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) da olabilir (40-42). Yenidoğanlarda, çocuklarda ve yaşlılarda daha sık görülür. Lezyon %70-80 alt ekstremitede, %5-20 oranında yüz tutulumu ile seyrederek (43). Genellikle bakterinin giriş yeri lokal travma veya kaşınma sonucu oluşan masere alanlar, psöriyatik ya da egzamatöz deri lezyonları, deri ülserleri ve mantar enfeksiyonlarıdır. Önemli predispozan faktörler ise periferik damar hastalığı, kronik lenfatik obstrüksiyon, paraparezi, önceden oluşmuş cilt yaralanmaları, diabetes mellitus ve alkol bağımlılığıdır. Hastalık çoğu kez ateş, üşüme, titreme ile başlar (11). Ağır olgularda enfeksiyon yerinde veziküller ve büller görülebilir. Olguların %5'inde sepsis gelişir (44). Nadir olmakla birlikte derin selülit,

derialtı apse, nekrotizan fasiit gelişebilir. Lezyon sınırlarının kesin ve net bir biçimde sağlam deriden ayrılması erizipel için tipiktir. Ayırıcı tanıda selülit, lenfanjit, herpes zoster, kontakt dermatit, ürtiker, eritema kronikum migrans, diffüz inflamatuvar karsinoma ve deri şarbonu düşünülmelidir. Hastalarda genellikle hemogramda lökositöz gözlenir. Bül sıvısından alınan aspirasyon sıvısında ve deri lezyonundan yapılan ince iğne aspirasyon kültürlerinde *S. pyogenes* üretilir (13,23).

#### **2.4.6. Lenfanjit**

Lenfatik kanalların akut ya da kronik enflamasyonudur. Deride lenfatik dolaşım yolu boyunca yayılım gösteren bölgesel şişlik, kızarıklık, hassasiyet ve ısı artışı lenfanjitin tipik klinik görünümünü oluşturur. Bölgesel lenf nodlarında ağrı ve büyüme görülebilir. Genellikle ateş ve genel durum bozukluğu tabloya eşlik eder. Olguların üçte ikisi erkek olmakla birlikte görülme sıklığı konusunda uluslararası kabul görmüş bir veri yoktur. Etken sıklıkla A grubu beta hemolitik streptokoklar'dır. *S.pyogenes* salgıladığı fibrinolizin ve hiyaluronidaz enzimleriyle dokuda yayılıp lenf kanallarına girer ve hızla ilerleyerek lenfadenit, bakteriyemi ve sepsise yol açabilirler. Lenfanjit, erizipel veya selülit gibi diğer streptokoksik lenfatik enfeksiyonlara eşlik edebilir veya tek başına da görülebilir. Sistemik etkili antibiyotikler ile genellikle kısa bir süre içinde olumlu yanıt alınır (45,46).

Nekrotizan olmayan yumuşak doku enfeksiyonlarında lokal veya sistemik antibiyotik tedavisi yapılabilir. Her tipe yönelik farklı antibiyotik seçenekleri vardır. Folikülit ve fronkülde bazı kaynaklar antibakteriyel tedavi önermez (28). Bazı kaynaklarda folikülit ve küçük fronküllerde topikal antibiyotik tedavisi, büyük fronküllerde ise sistemik antibiyotik, gerekirse drenaj yapılması önerilir (13,47).

Nekrotizan olmayan yumuşak doku enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri tablo 4'te özetlenmiştir (28).

**Tablo 4.** Nekrotizan olmayan yumuşak doku enfeksiyonlarında ampirik tedavi seçenekleri (28).

Hastalık	Tedavi	Penisilin alerjisi
<b>İmpetigo</b>	Dikloksasilin, 250-500mg, PO, 4x1 Sefalekssin, 250-500mg, PO, 4x1 Lokal mupirosin	Klindamisin, 150-300mg veya Eritromisin, 250-500mg, PO, 4x1
<b>Erizipel</b>	Nafsilin, 2g İV, 4-6 saatte bir Sefazolin, 1g İV, 3x1 Dikloksasilin, 500mg, İV, 4x1 Sefalekssin, 500mg 4x1	Klindamisin, 600-900mg, İV, 3x1 Vankomisin, 15mg/kg, İV, 2x1
<b>Ektima</b>	Dikloksasilin, 500mg, İV, 4x1 veya Sefalekssin, 500mg, İV, 4x1 Ektima gangrenozum için: Piperasilin, 3-4g, İV, 4x1 ve Gentamisin veya Tobramisin, 1,5mg/kg, 3x1 veya Seftazidim, 1-2g, İV, 3x1 ve/veya Gentamisin veya Tobramisin	Klindamisin, 150-300mg, PO, 4x1 Ciprofloksasin, 400mg, İV veya 750mg, PO, 2x1
<b>Fronkül</b>	Dikloksasilin, 250-500mg, 4x1 veya Sefalekssin, 250-500mg, 4x1	Klindamisin, 150-300mg, PO, 4x1
<b>Karbonkül</b>	Dikloksasilin, 250-500mg, PO, 4x1 Sefalekssin, 250-500mg, PO, 4x1 Nafsilin, 1-2g, İV, 4-6 saatte bir Sefazolin, 1g, İV, 3x1	Klindamisin, 600-900mg, İV, 3x1 Vankomisin, 15mg/kg, İV, 2x1
<b>Folikülit</b>	Antibiyoterapi tedavi genellikle önerilmez.	

#### **2.4.7. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları**

Deri ve yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları, hızlı ilerleyerek saatler içinde mortaliteyle sonuçlanabilen ve bu nedenle uygun antibakteriyel tedaviye en kısa sürede başlanması gereken enfeksiyon acillerinden biridir (48). Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, doku nekrozu ile seyrederek. Sadece antibiyotik tedavisi ile düzelmezler ve mutlaka cerrahi debridman da gerekir. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları bu özellikleri ile diğer primer deri enfeksiyonları ve selülitte ayrıdır. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları derinliğine göre üç ayrı kategoriye ayrılabilir; nekrotizan selülit, nekrotizan fasiit ve klostridyal miyonekroz (13).

##### **a. Nekrotizan selülit**

Deri ve deri altı dokuda yaygın nekrozla seyreden ve hızlı ilerleyen klinik tablodur. Sıklıkla etken *Clostridium perfringens*'tir (*C. perfringens*). Diğer anaerob bakteriler (*Bacteroides*, peptostreptokoklar vb.) veya A grubu beta-hemolitik streptokoklar da (nadiren grup C ve G streptokoklar) neden olabilir (49,50). Enfeksiyon subkutan doku ile sınırlıdır. Fasya ve kas dokusu etkilenmez. Gaz oluşumu sıklıkla görülür. Nekrotizan selülitte anaerob bakteriler, fakültatif bakteriler (koliformlar, stafilokok, streptokok) ile birlikte rol oynayabilir. Bu etkenler dokuya kirli veya debridmanı iyi yapılmamış travmatik yaralar yoluyla girer. Sinsi başlamakla beraber, hızlı ilerleyebilir. Yarada tipik olarak koyu renkli, bazen kötü kokulu bir akıntı vardır (13,28,51). Bölgesel ağrı, hassasiyet, ödem ve sistemik toksisite bulguları belirgin değildir. Yara etrafında krepitasyon saptandığında özellikle gazlı gangrenle ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Ayrıca, dokuda koyu bronz rengin olmaması gazlı gangren ayırıcı tanısında önemlidir. Nekrotik dokular temizlenmeli ve pürülan koleksiyon varsa boşaltılmalıdır (52).

##### **b. Nekrotizan fasiit**

Nekrotizan fasiit, fasiya ve cilt altı yağ dokusunun enfeksiyona katılımı sonucu hızlı ilerleyen önemli bir enfeksiyon acilidir (52). Erken tanınmaz ve cerrahi girişim ve antibiyotik tedavisi uygulanmazsa, deri invazyonunun derinliğine bağlı olarak lokal doku destruksiyonundan, doku nekrozu ve septik şokla yaşamı tehdit edebilir (51). Mortalite oranları %20-%40 arasındadır (3). Predispozan faktörler diyabet, alkol



bağımlılığı, immünsüpresyon, intravenöz ilaç bağımlılığı ve periferik damar hastalığıdır (13,53). En sık alt ekstremitelerde görülmekle birlikte vücudun diğer anatomik bölgelerinde de görülebilir (54).

Nekrotizan fasiit bakteriyolojik etkenine göre iki farklı sınıfta incelenmektedir; Tip 1 polimikrobiyaldir. Sinerjistik anaerop (en sık *Bacteroides* ve *Peptostreptococcus*), gram-pozitif aerop (grup A dışında streptokoklar, enterokoklar) ve gram-negatif aerop basillerin (*Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, vs.) birlikte bulunması ile gelişir (53).

Tip 2 nekrotizan fasiitte en sık etken ise grup A streptokoklardır. ‘Et yiyen bakteri’ olarak da tanımlanır (9,27,44). Yalnız başına bu bakteri etken olabileceği gibi, *S. aureus* ile beraber enfeksiyon etkeni olabilir (55).

Nekrotizan fasiitte neden olan patojen cilt altı dokusuna, cilt bütünlüğünün kesi, yanık, kontüzyon, enjeksiyon veya cerrahi insizyonla bozulmasıyla veya uzak bir enfeksiyon odağından hematogen yolla ulaşır. Oluşan doku hasarından bakteriyel toksinler ve endojen sitokinler sorumludur. Patolojik incelemede, epidermiste büyük bir değişikliğe rastlanmazken, fasiyada nekroz, damarlarda tromboz ve enflamasyon vardır (9,27,44).

Enfeksiyon, selülit gibi başlar ancak çok hassas, eritemli, kötü sınırlıdır. Deri parlak, şiş ve gergindir. Hızla ilerleyerek saatler içerisinde kırmızı ve mordan patognomonik gri-mavi renge değişimiyle genişler. Mor renk ve/veya hemorajik bül oluşumu görülebilir. Enfekte bölgede daha sonra deri sınırlarının harap olmasıyla duyu kaybı olabilir. Deri altı yağ dokusu dokunmakla sert hissedilebilir. Hastalar ateş, üşüme, titreme, halsizlik, lökositoz, şok ve taşikardi ile oldukça toksik bir tablo içinde olabilirler. En sık görüldüğü yer alt ekstremitelerdir. Perine, genital ve perianal bölgenin nekrotizan fasiitine ise Fournier gangreni denilmektedir (56-58). Selülitten farklı olarak tanı konur konmaz agresif cerrahi tedavi gerekmektedir (2,3).

### **c. Klostridiyal miyonekroz (Gazlı gangren)**

Toksin oluşturan *Clostridium* türü bakterilerin etken olduğu en tanınmış enfeksiyonlardan biri olan gazlı gangren, kas içinde gaz oluşumu ile karakterizedir.

Hızlı seyirli ve hayatı tehdit eden bir kas enfeksiyonudur. Olguların yaklaşık %80'inde etken *Clostridium perfringens*'tir. Daha az sıklıkla *Clostridium novyi* (%10-40) ve *Clostridiumsepticum* (%5-20) görülür (59). *C.perfringens* bakteriyemisi olguların %15'inde meydana gelir (60). Hayati risk taşıyan, hızlı yayılan, çok ciddi bir enfeksiyondur. Tipik olarak kontamine olmuş ölü dokularda gelişir. Parçalı, kapalı kırıklar, penetran yaralar, arteriyel yetersizlik durumlarında oluşan ekstremitte yaralanmaları gibi travmatik yaralanmalar oluşumunu kolaylaştırıcı etmenlerdir (2,27).

Mikroorganizmanın ürettiği kollagenazlar ve proteazlar sayesinde kas dokusunun hızlı yıkımı söz konusudur. Genellikle ağır sistemik toksisite bulguları eşlik eder. Klostridiyum türleri hayvan bağırsaklarında, toprakta bol miktarda bulunurlar. Anaerobik, gram pozitif spor oluşturan basillerdir. Gazlı gangren olgularında tedavi erken geniş cerrahi debridman, uygun antibiyotik tedavisi ve hiperbarik oksijen tedavisinin birlikte uygulanmasıdır (2).

#### **2.4.8. Selülit**

Selülit, dermisen alt tabakaları ile cilt altı yumuşak dokusunun, nekrotizan olmayan akut, diffüz enfeksiyonudur. Selülit, erizipele göre daha derin yerleşimlidir. En sık görülen etkenler *S. pyogenes* ve *S. aureus*'tur. Diğer bakteriler daha az sorumludur. Her yaşta görülebilir. Ancak ileri yaşlarda, yaşa bağlı derinin yapısal ve fonksiyonel değişikliklerinden dolayı daha sık görülmektedir (6).

##### **2.4.8.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

Selülit, hekimlik hayatında sık karşılaşılan ve hastaneye yatış nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir cilt enfeksiyonudur (12). Selülit insidansı ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Hollanda'da yapılan, bacağıın tüm selülit/erizipel vakalarının birlikte ele alındığı bir çalışmada da 2/1000/yıl'lık bir görülme sıklığı saptanmıştır. Hollanda'daki çalışma ek bilgiler sağlamıştır: vakaların sadece %7'sinde hastaneye yatırılma durumu olsa bile bu toplam harcamaların %83'üne karşılık gelmektedir. Selülit/erizipel nedeniyle hastaneye başvurma oranları 60 yaşından sonra hızlı bir yükseliş gösterir. 75 yaş üzerindekilerde bu oran artmaktadır. 1/1000/yıl olarak saptanmıştır (61). 2004-2005 yılında İngiltere'de hastaneye başvuran 69576 selülit tanılı hastadan 58824'ünde selülit ekstremitelerde yerleşmiştir (62). 2008-2009 yılları arasında İngiltere ve Galler'de selülit tanısı ile hastaneye başvuran hasta sayısı 82113 olarak saptanmıştır. Aynı yıllar arasında acil birimine başvuran hastaların %1,6'sı selülit tanısı almıştır. Amerika'da ise 2010 yılında 600000 hasta selülit tanısı ile hastaneye yatırılmış, bu da hastaneye acil başvuruların %3,7'sini oluşturmaktadır (22). Bazı epidemiyolojik araştırmalarda risk faktörleri dikkate alınmıştır. Kronik bacak ödemi, obezite, geçirilmiş selülit hikayesi, safenektomi hikayesi, venöz yetmezlik, sigara kullanımı, bakteriler için giriş yeri oluşturabilecek cilt lezyonları ve ayak perdelerinin kolonizasyonu, dermatit ve tinea pedis selülit için sayılabilecek risk faktörleridir (63-71).

#### 2.4.8.2. Etiyoloji

Selülitin en sık iki etkeni *S. pyogenes* ve *S. aureus*' tur. Diğer bakteriler daha az sıklıkla etkendir (72,73). *H.influenzae* daha çok çocuklarda etken olarak görülmekle birlikte çocuklarda da en sık etken *S.aureus*' tur. Diğer mikroorganizmalar (B, C, G ve özellikle yenidoğanlarda B grubu streptokoklar) ise bazı özel durumlarda selülit nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Diabetik ülser ve dekübit ülserlerinin çevresinde görülen selülit etyolojisinde gram-pozitif kok, gram-negatif aeroplara ve anaeroplara yer almaktadır (5,7,74). Chira ve ark. (75) tarafından yapılan bir çalışmada en sık selülit etkeni olarak *S. aureus* saptanmıştır. Prospektif ve retrospektif çok sayıda araştırmada selülitli hastaların aspirasyon ve punch biyopsi kültürlerinde %51 oranında *S. aureus*, %27 oranında ise streptokoklar üremiştir. Amerika'da yapılan prospektif bir çalışmada 389 selülit hastasının kan kültüründe saptanan *S. aureus* enfeksiyonunun, %13'ünün toplumsal kaynaklı MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus) olduğu belirlenmiştir. Amerika'da gerçekleştirilen, 11 hastanenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada ise selülit hastalarında MRSA prevalansının %15'ten %74'e yükseldiği saptanmıştır (10). Tablo 5'te selülit etkeni olarak izole edilen bakteriler özetlenmiştir (5,7,74). Tablo 6'te ise özel durumlarda selülitte neden olan mikroorganizmalar özetlenmiştir (74).

**Tablo 5.** Selülide yol açan mikroorganizmalar (4,28).

Sık Görülenler
<i>S.pyogenes</i> <i>S.aureus</i>
Seyrek Görülenler
Grup B, C ve G streptokoklar <i>H.influenza</i> (çocuklarda) <i>S.pneumoniae</i> <i>Pasteurella multocida</i> Enterobacteriaceae <i>P.aureginosa</i> Anaerobik bakteriler <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Vibrio vulnificus</i> Erysipelothrix spp. Atipik mikobakteriler

**Tablo 6.** Özel nedenler ile birlikte nadir selülit oluşturan mikroorganizmalar (74)

Özel nedenler	Mikroorganizma
Travma yoluyla topraktan bulaş varlığında	Tüberküloz dışı mikobakteriler Nocardia spp. Mantarlar
Tropikal bölgelere seyahat varlığında	<i>Burkholderia pseudomallei</i> (melioidozis)
Travma sonucu tatlı su veya deniz suyundan bulaş varlığında	<i>Mycobacterium marinum</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Aeromonas</i> spp.
Hayvan ısırıkları sonucu bulaş varlığında	<i>Pasteurella multocida</i>
İnsan ısırıkları sonucu bulaş varlığında	<i>Eikenella corrodens</i>
Travma sonucu çamaşır teknesinden bulaş varlığında	<i>P. aeruginosa</i>
Kedi tırmalaması sonucu bulaş varlığında	<i>Bartonella henselae</i>
İmmünyetmezlik (HIV, organ transplantasyonu) varlığında	Nocardia spp. <i>Cryptococcus neoformans</i>

\*HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü), spp: Subspecies (Alt tipleri)

#### 2.4.8.3. Patogenez ve Patoloji

Selülit patogenezi konusunda bilgiler yetersizdir. Patojen bakteriler düşük oranda olsa da deride bulunmaktadır. Muhtemelen streptokokal ve stafilokokal ekzotoksinler de selülit oluşumunda önemlidir. Bu toksinler, alt ekstremitte selülitlerinde tinea pedis varlığında fungal antijenler ile birlikte lokal enflamasyonu arttırmaktadırlar (76). Enfeksiyonun doku içinde yayılması ise mikroorganizmalara ait enzim ve toksinler ile kolaylaşmaktadır (5).

#### 2.4.8.4. Klinik Bulgular

Selülit en sık alt ekstremitede görülmekle birlikte (%70) vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilir (77). Yüz, gövde ve kalçada ise daha da az sıklıkla görülür. Selülit her zaman tek taraflı görülür. Giriş kapısı her zaman anlaşılabilir. Selülit, genellikle travma, ülser yada folikülit sonrasında görülür. Ancak hematojen yolla da gelişebilir. Erizipelin aksine deri lezyonlarının sınırları belirgin değildir ve deriden kabarıklık yoktur. Bu özellik erizipel ile ayırıcı tanısında önemlidir. Selülit ciddi bir

hastalıktır, özellikle altta yatan başka bir hastalığı olanlarda sepsis kaynağını oluşturabilir (6). Semptomlar 6-48 saat gibi erken bir sürede ortaya çıkar ve hızlı yayılım gösterir. Etkilenen bölgede enflamasyonun 4 ana belirtisi gözlenir : Rubor (eritem), color (sıcaklık), dolor (ağrı) ve tumor (şişme). Olguların birçoğunda ateş, üşüme, titreme, halsizlik gibi sistemik semptomlar vardır (78). Kırmızı lezyonun genellikle erizipelden farklı olarak sınırları belirsizdir ve kenarları palpe edilemez. Şiddetli enfeksiyonlarda lezyonun üzerinde vezikül, bül, püstül veya nekrotik doku bulunabilir. Beraberinde bölgesel lenfadenopati ve lenfanjit de gelişebilir (3,10,79).

Mastektomi, safen venektomi, radyoterapi, radikal pelvik cerrahi veya lenf nodlarının neoplastik metastazları sonucunda venöz ve lenfatik drenajın bozulması sonucu aynı bölgede tekrarlayan selülit atakları görülebilir. Bazen kalıcı lenf ödem de gelişebilir.

Selülit klinik olarak hafif, şiddetli, yüksek riskli ve komplike olmak üzere dört farklı gruba ayrılabilir. Olguların çoğu hafif kategorideki olgulardır. Bunlara sıklıkla *S. pyogenes* veya *S. aureus* sebep olur.

Şiddetli selülitte hastada lokal belirtilerin yanısıra ateş, üşüme-titremler ve lökositoz gibi sistemik belirtiler de vardır.

Yüksek riskli kategorideki selülit ise tipik olarak yüzde, ekstremitelerde veya immünitesi bozulmuş hastalarda görülür. Yüksek riskli selülitte örnek olarak; çocuklarda yanakta *H. influenzae tip b (Hib)* ile oluşan selülit, koroner by-pass cerrahisinden sonra lenfödemli ekstremitelerde A grubu dışı streptokoklar ile oluşan postvenektomi selüliti, balık ve et ile temastan sonra gram-pozitif basil olan *Erysipelothrix rhusiopathiae* ile oluşan erizipeloid, insan ısırıklarından sonra elde görülen ve *Eikenella corrodens* tarafından oluşturulan derin doku enfeksiyonu ve immünitesi bozulmuş olanlarda *S. pneumoniae* ve gram-negatif bakteriler gibi nadir etkenlerle oluşan selülitler gösterilebilir.

İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda hematojen yolla *Cryptococcus neoformans* ve *Fusarium spp.* ile oluşan nadir selülitler de görülebilmektedir.

Komplike selülitlerde, derin apseler veya kemik-eklem enfeksiyonları gelişebilir (5,80).

Periorbital selülit görme kaybı, kavernöz sinüs trombozu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen ve ölümlü sonuçlanabilen ciddi bir enfeksiyondur. Sıklıkla *S. aureus*, A grubu  $\beta$ - hemolitik streptokoklar, *S. pneumoniae* ve çocuklarda sıklıkla *H. influenzae* ile oluşur. Etken mikroorganizmalar enfeksiyon alanına genellikle cerrahi girişimlerden, sinüslerden, bazen orbital fraktürlerden girerler. Kaynak erişkinlerde frontal, çocuklarda ise sıklıkla etmoid sinüslerdir (33, 42).

Perianal selülit ilk kez 1966 yılında tanımlanan, çocuklarda nadiren görülen ayrı bir klinik formdur (81). Etken sıklıkla *S.pyogenes*'tir. Streptokoksik farenjit veya impetigo sonrasında görülebilir. Klinik olarak perianal eritem, ağrılı dışkılama veya dışkıda çizgi şeklinde kan görülebilir. Tedavi edilmezse kronikleşir (13).

Komplikasyonlar nadirdir, ama akut glomerülonefrit (eğer streptokokun nefritojenik suşu neden olmuşsa), lenfadenit, subakut bakteriyel endokardit, immün yetmezlikli hastalarda ise gangren, metastatik abseler ve sistemik toksisite görülebilir (15). Lenfatik damarların hasarı aynı bölgede selülit ataklarının tekrarlamasına neden olabilir. Abse en sık görülen lokal komplikasyondur ve selülit hastalarında %3-12 oranında gelişebilir (73). Deri absesi, dermis ve daha derin deri dokularının içinde pürülan sıvı toplanması ile oluşur. Ağrılı, hassas, fluktuasyon veren kırmızı renkte nodüller üzerinde ortaya çıkan püstüller ve kenarlarını çevreleyen eritemli şişlik ile karakterizedir. Abse tanısı radyolojik görüntüleme yöntemleri ile de desteklenir. Abselerin etkin tedavisi insizyon ve toplanmış olan pürülan mayinin drenajıdır (3,28,82).

#### **2.4.8.5. Tanı**

Tanı hemen her zaman fizik muayene ile konur. En sık erizipel ile karışır. Bazen ayırıcı tanıdaki hastalıkların ekarte edilmesi gerekebilir. Enfeksiyonun olduğu anatomik bölge eritemli ve ödemlidir. Deri lezyonunun sınırları, sağlam deriden çok keskin bir sınırla ayrılmaz ve kabarık değildir. Palpasyonda bölgede ısı artışı olması tanıyı destekler. Sistemik toksisite semptom ve bulgularının varlığı (ateş, hipotermi, hipotansiyon, taşikardi) hekime tanı ve tedavi için yol göstericidir (13).





**Şekil 2:** Selülitte deri görünümü

Ayrıntılı anamnez almak önemlidir. Hastanın yaşı, yaşadığı bölge, seyahat öyküsü, cerrahi ve/veya travma öyküsü, hayvanlarla temas durumu, ısırık öyküsü var mı bunlar da sorgulanmalıdır. Kortikosteroid kullanıyor mu ya da altta yatan immünsüpressif bir hastalık var mı (örn; ileri dönem HIV enfeksiyonu veya hematolojik malignite) sorulmalıdır (28). Bakteriyel selülitte sıklıkla lökositoz ve sola kayma vardır. Pozitiflik oranı düşük (%2-4) bile olsa kan kültürü mutlaka alınmalıdır (83). Selülitte etyolojik tanı, bül sıvısından alınan örneğin ve enfekte dokudan yapılan ince iğne aspirasyon materyalinin direk mikroskopik incelemesi ve kültürü ile konur. Eğer selülit apseleşmiş ise cerrahi olarak boşaltılması gerekir (6,84).

Erizipel, selülit ile en sık karıştırılan hastalıktır. Erizipelde lezyon parlak, kırmızı ve sağlam deriden ayrılabilir. Selülitli olgularda ise lezyon ile sağlam deri keskin bir sınırla ayrılamaz. Lenfatik deri metastazlarında, özellikle adenokarsinomlarda, selülitte benzer lokal ödem ve eritem mevcuttur. Enflamatuvar meme kanserlerinde primer tümörleri örten deride selülitte karışan tablolar olabilir (85). Eozinofilik selülitlerde lezyon hızlı yayılır, hastalarda ateş olmasına rağmen lokal ısı artışı ve hassasiyet yoktur. Görünümü de bakteriyel selülitlere benzer ancak antibiyotik tedavisine yanıt vermez (6,7). Yüzeyinde büllerle seyreden selülitlerin ayırıcı tanısında nekrotizan fasiit akla gelmelidir (85).

Biyokimya incelemeleri kısmen tanıyı destekleyebilir. Daha çok tedaviye yanıt izlemede kullanılır.

#### **2.4.8.6. Laboratuvar bulguları**

Periferik kanda lökositoz görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) sıklıkla yükselmiştir. Ancak bu değerlerin normal olması selülit tanısını dışlamamaktadır (86). Antibiyotik tedavisine başlanması ile genellikle bu değerler yavaşça düzeler. Özellikle CRP değerleri tedavi sırasında belirli aralıklarla kontrol edilerek tedavinin başarısı izlenebilir. Ancak tek başına değil her zaman klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Selülit de kan kültürü pozitifliği olguların %5'inden azında vardır (8,11). Ancak bakteriyemi riskine karşı tedaviye başlanmadan kan kültürü alınmalıdır (28). Bakteriyemi riski yüksek olan hastalar: antibiyotik tedavisine başlamakta geç kalınan, ekstremitelerin proksimalinde tutulumu olan, iki ve daha fazla komorbiditesi olan hastalardır (72). Kültürde en sık A, B, C, F ve G grubu streptokoklar üremektedir (86). İstisnai bir durum *H. influenzae* selülitidir. Bu selülitte genellikle kan kültürleri pozitifdir (3).

Lezyonlu bölgeden derin doku biyopsisi alınarak doku kültürü veya aspirasyon örneğinden kültür yapılırsa bile, olguların ancak %20'si kadarında üreme olmaktadır. Dolayısıyla bu yöntem pratikte çok kullanılmamaktadır. Ancak, nekrotizan enfeksiyonlarda, nadir patojenlerin neden olduğu düşünülen yumuşak doku enfeksiyonlarında, immün sistemi baskılanmış hastalar gibi olağan dışı durumlarda, kültür için biyopsi veya aspirasyon yöntemiyle materyal alınmalıdır (28).

#### **2.4.8.7. Radyolojik görüntüleme**

Selülit olgularında rutinde radyolojik incelemeye gerek yoktur. Zeminde osteomyelit olduğu düşünülüyorsa direkt grafi istenebilir. Tedavi başarısızlığı veya lokalize şişlik ve ağrı gibi bulguların varlığında manyetik rezonans (MR) başta olmak üzere radyolojik incelemeler gerekebilir. Nekrotizan fasiit ile ayırıcı tanıda MR istenebilir. Subkütan dokuda koleksiyon şüphesi varlığında ultrasonografi (USG) eşliğinde aspirasyon yapılabilir (14,22,28,83).

#### 2.4.8.8. Ayırıcı tanı

Selülit ile en sık karışan klinik tablo erizipeldir. Erizipelde plak şeklindeki parlak ve kırmızı lezyon sağlam deriden keskin hafif kabarıklık bir kenar ile ayrılır.

Kontakt dermatitte epidermal değişiklikler (vezikül oluşumu, kabuklanma) ön plandadır. Kaşıntı olmakla birlikte ateş, lökositoz, ağrı görülmez. Hastanın kimyasal bir madde ile temas öyküsü bulunabilir (14). İlaç erupsiyonunda ilaç alımı öyküsü olan hastada postlezyonel pigmentasyonla iyileşen, aynı lokalizasyonda tekrarlayan lezyonlar görülür, genel durum bozukluğu görülmez (3).

Anjiyoödem deri, üst solunum yolu ve/veya gastrointestinal mukozaları etkileyen derin yerleşimli lokalize ödem ile karakterizedir. Antihistaminik kullanımı ile veya kendiliğinden geriler. Eritema nodozum kol ve bacaklarda ortaya çıkar. Birleşme eğilimi gösteren bilateral, subkutan, nodüler veya plak şeklinde lezyonlardır. Tek taraflı yerleştiğinde kesin ayırıcı tanı için lezyondan biyopsi alınması gerekebilir (3,14). Eritema kronikum migrans, Lyme hastalığının 1. evresinde görülen eritem tipidir. Hastanın anamnezinde kene ısırığının olması veya endemik bölgeye seyahat önemlidir. Lezyonun ortası soluk, etrafı kızarıktır (14).

Sweet sendromunda ani başlangıçlı, ağrılı, enflamatuvar papül ve nodüllerden oluşan eritemli plaklar görülür. Ateş, nötrofilik lökositoz görülür. Dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Lezyonlar çok sayıdadır ve çoğunlukla kabarıktır. (26,87). Wells sendromu (Eozinofilik selülit) lezyonun olduğu yer eritemli, kızarıklık ve ödemlidir. Lezyon hızlı yayılır. Lezyonla beraber ateş de vardır ancak lokal ısı artışı ve hassasiyet yoktur. Selülitten farkı antibiyotiklere yanıt vermemesidir. Biyopside dermiste eozinofilik infiltrasyon görülür (26).

Selülitte sıklıkla karışabilecek bir diğer hastalık tromboflebittir. Yüzeysel tromboflebitte genellikle kızarıklık ve hassasiyet görülür ancak ateş yoktur (3). Derin ven trombozu açısından venöz dopler ultrasonografi yaptırılabilir. Anamnezde sistemik malignite, ekstremitte immobilizasyonu öyküsü, birinci derece yakınlarında derin ven trombozu öyküsü ve klinik şüphe varlığında USG yapılarak ayırım yapılması gerekir (14, 26).

Adenokarsinomlara bağlı lenfatik deri metastazlarında (karsinoma erizipeloides) ve meme kanserlerinde selülide benzer deri tutulumları görülebilir (13, 86).

#### 2.4.8.9. Tedavi

Etken mikroorganizma sıklıkla izole edilemediğinden selülit tedavisi genellikle ampiriktir (5,88). Tedaviye başlamadan önce hastanın ayaktan mı, yoksa hastanede yatırılarak mı tedavi edileceğine karar verilmesi gerekir. Özellikle immünitesi bozulmuş ve birden fazla risk faktörü olan hastalar mümkünse hastaneye yatırılmalı ve geniş spektrumlu parenteral bir antibiyotik ile tedaviye başlanmalıdır Çünkü selülit hızla ilerleyerek lokal enfeksiyondan sistemik hale geçebilir.

Selülitli hastaların hastaneye yatırılma kriterleri aşağıda özetlenmiştir (4) :

- 1- Ateş yüksekliği
- 2- Hipotansiyon ve/veya yaygın döküntü
- 3- Geniş yüzeyle veya hızlı ilerleyen selülit
- 4- Özellikle el veya yüze lokalize, cerrahi drenaj gerektiren selülit
- 5- Kan kültürü pozitifliği
- 6- Uygun tedaviye rağmen sistemik belirtiler veya lezyonların düzelmemesi veya yükselen/düşmeyen CRP değeri
- 7- Hastalığın seyri sırasında akut böbrek yetmezliği gelişmesi
- 8- Altta yatan bir hastalık (böbrek yetmezliği, diyabet, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, malignite, radyoterapi, immün sistem yetmezliği, alkolizm ve nötropeni)

Selülitli hastalar büyük oranda ayaktan takip ve tedavi edilirler (12,89). Selülitin en sık etkeni A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokoklar olduğu için çoğunlukla bu bakterilere yönelik tedavi verilir. Eğer altta yatan bir apse veya penetran travma varsa seçilen antibiyotik *S.aureus*'u da kapsamalıdır (14,90,91).

Etken olarak streptokok düşünölen selülitlerde sıklıkla penisilin G tedavisi verilir. Ağır olgularda tedaviye kristalize penisilin ile başlanıp, prokain penisilin ile (günde tek doz veya 12 saat ara ile 800 000 Ü) intramusköler olarak devam edilebilir (13). 2005'te yayınlanmış Amerika Enfeksiyon Hastalıklar Derneği'nin deri ve yumuşak

doku enfeksiyonlarının tedavi kılavuzuna göre tedavi streptokokları ve *S. aureus*'u kapsamalıdır. Amoksisilin klavulonat, dikloksasilin, sefalekssin, klindamisin veya eritromisin oral tedavi için düşünülebilir. Parenteral tedavi için penisilinaza dirençli bir penisilin olan nafsillin 1-1,5 gr 4-6 saatte bir intravenöz, birinci kuşak sefalosporinler (örn. sefazolin 1 gr 6-8 saatte bir), penisilin alerjisi olanlarda klindamisin veya vankomisin önerilmektedir (11,14,92). Komplike olmayan selülitte 5 günlük tedavinin de 10 günlük tedavi kadar etkin olduğu bulunmuştur (11, 93).

Komplike olmayan selülit hastalarına, streptokok ve stafilokoklara bakterisid etki eden penisilinaza dirençli bir penisilin olan flukloksasilinin 4x500 mg dozunda oral monoterapi şeklinde verilebilir (94,95). Penisilin alerjisi olanlarda klaritromisin 2x500 mg verilebilir. Genel olarak hafif ve orta şiddetli yumuşak doku enfeksiyonlarında ayaktan uygulanan oral beta-laktam antibiyotiklerin tedavideki etkinlikleri %78-100 iken, eritromisin ve yeni kuşak makrolidlerin (azitromisin, klaritromisin) etkinliği ise %74-96 arasında değişmektedir (96). Hastaneye yatırılan selülit hastalarında flukloksasilin tedavisi intravenöz benzilpenisilinle kombine edilebilir. Bu grupta penisilin alerjisi olanlarda klaritromisin 2x500 mg veya klindamisin 3x500 mg önerilmektedir (94).

Komplike olmayan selülitlerde parenteral tedavi başlangıcından üç buçuk gün sonra oral tedaviye geçiş önerilmektedir. İntravenöz tedavinin beş günden fazla devam etmesinin prognoza olumlu etkisinin olmadığı savunulmaktadır. Oral tedaviye geçiş için ateş ve enflamasyonun göstergelerinin tamamen gerilemesini beklemeye gerek yoktur (95). 48 saat ateşsiz gözlem, enflamasyon göstergelerinde gerileme, eritemde azalma olursa oral tedaviye geçilebilir (10,95).

Selülit, şiddetli kategoride ve etkenin ne olduğuna karar verilemiyor ise tedavide ampirik olarak parenteral nafsillin verilebilir (6,7). Alternatif olarak parenteral uygulamak kaydıyla sefazolin (birinci kuşak sefalosporin), sefuroksim (ikinci kuşak sefalosporin), tikarsilin-klavulanik asit veya kinolonlar kullanılabilir. Hastanın kliniği düzeldiğinde ise tedaviye oral sefuroksim, oral kinolon veya günde tek doz seftriakson IV ile devam edilebilir (97). Eğer hastada penisilin allerjisi varsa vankomisin verilmesi tercih edilir (6). Linezolid, bakteriyel protein sentezini bloke eder. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), penisiline dirençli *S. pneumoniae*,

vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'in da bulunduğu gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkin bir antibiyotiktir. Linezolid, çoğunluğu selülit tanılı komplike ve komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde, oksasilin, dikloksasilin, klaritromisin ile karşılaştırılmış ve başarılı bulunmuştur (98). Yapılan meta-analiz çalışmalarında linezolidin glikopeptidlerden daha üstün olabileceği bildirilmektedir (99).

2005 yılında yayınlanan CREST (Clinical Resource Efficiency Support Team) kılavuzuna göre selülit hastalarının tedavisi Eron sınıflamasına göre düzenlenmiştir. Eron sınıflamasında deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, enfeksiyonun lokal ve sistemik bulgularının şiddetine göre sınıflandırılmıştır. Buna göre 1.derecedeki hastaların ayaktan oral antibakteriyel tedavi alması önerilmektedir. 2. derecedeki hastaların 48 saate kadar hastanede yatarak tedavi alması, daha sonra ayaktan parenteral antibakteriyel tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Bu kılavuza göre 3. ve 4. derece hastaların enfekte alanda gerileme, enfeksiyonun sistemik semptomlarında klinik düzelme, ko-morbiditelerde stabilizasyon görülene kadar hastanede yatarak tedavi edilmesi gerekmektedir (95).

Selülit hastalarının Eron sınıflamasına göre tedavisi tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7.** Selülit hastalarının Eron sınıflamasına göre tedavisi (95)

	<b>İlk seçenek</b>	<b>İkinci seçenek</b>
<b>1.derece</b>	Flukloksasillin 500mg 4x1, PO	Klaritromisin 500 mg 2x1, PO
<b>2.derece</b>	Flukloksasillin2gr 4x1, İV veya Seftriakson1gr, İV	Klaritromisin 500 mg 2x1, İV veya Klindamisin 600 mg 3x1, İV
<b>3.derece</b>	Flukloksasillin 2gr 4x1, İV	Klaritromisin 500mg 2x1, İV veya Klindamisin 900mg3x1, İV
<b>4.derece</b>	Benzilpenisillin 2,4 gr 2-4 saatte bir, İV + Ciprofloksasin 400 mg 2x1, İV	Ciprofloksasin 400 mg 2x1, İV + Klindamisin 900 mg3x1, İV

MRSA ilk olarak 1960 yıllarında tanımlanmıştır (100,101). Hastane ve toplum kökenli MRSA prevalansı yıllar içerisinde ve toplumlar arasında değişiklikler göstermektedir. Son 10 yılda ABD’de MRSA prevalansında hızla yükselme görülmüştür (102). ABD’de acil servislerde ve muayenehanelerde yapılan bir çalışmada deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında toplum kökenli MRSA saptanma oranı 2001-2002 yıllarında %29 iken, 2003-2004 yıllarında %64 olarak tespit edilmiştir (101). Madde bağımlılığı, eşcinsellik, kalabalık ortamda yaşama, bazı etnik gruplar (örn; Amerikadaki yerli halklar) toplum kaynaklı MRSA için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonu için ise uzun süre hastanede yatış öyküsü, hasta bakım merkezinde kalma, altta yatan kronik hastalık ve parenteral ilaç kullanımı risk faktörüdür (14).

Türkiye’de ise, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında toplum kökenli MRSA oranı yapılan bir çalışmada %6,7 iken, nazal MRSA taşıyıcılığına bakılan iki çalışmada %0-0,29 olarak bildirilmiştir. Bu da toplum kökenli MRSA’nın ülkemiz için henüz ciddi bir sorun olmadığını düşündürmektedir (103).

Amerika Enfeksiyon Hastalıklar Derneği'nin (Infectious Diseases Society of America) 2014 yılında güncellenen kılavuzuna göre selülide eşlik eden sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (ateş  $>38^{\circ}$  veya  $<36^{\circ}$ , taşipne  $>24/dk$ , taşikardi  $>90/dk$ , beyaz küre  $>12000/\mu l$  veya  $<400/\mu l$ ), MRSA taşıyıcılığı açısından risk faktörü ve penetran travma varsa hastalarda streptokokların yanısıra MRSA'ya etkin antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir (92).

MRSA'ya da etkili olan ilaçlardan vankomisin (intravenöz), linezolid (600 mg 2x1 intravenöz), daptomisin (4 mg/kg/doz 1x1 intravenöz), klindamisin (600 mg 3x1 oral veya intravenöz) veya telavansin (10 mg/kg/doz 1x1 intravenöz) kullanılabilir (104). Klindamisin indüklenebilir dirence neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır (14).

Yapılan retrospektif bir çalışmada doksisisiklin veya minosiklinin MRSA'ya karşı %95 etkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu ilaçların 8 yaştan küçük çocuklar ve gebelerde kullanılması uygun değildir (10). Trimetoprim-sülfametoksazol da ciddi enfeksiyonlarda tercih edilebilmektedir (14).

Son yıllarda Tigesiklin de deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tercih edilmektedir. Dirençli gram-pozitif bakterilere ve çoklu dirence sahip birçok gram-negatif mikroorganizmaya etkili olduğu bilinmektedir. Nekrotizan fasiitte de önerilmektedir (99).

Daptomisin gram-pozitif patojenlere (MRSA dahil) karşı konsantrasyona bağlı hızlı bakterisidal etki gösteren lipopeptid yapılı bir antibiyotiktir (102). Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında dokuya geçişi iyidir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, günde tek doz (4 mg/kg) kullanıldığında vankomisin ve penisilinaza dirençli penisilinler kadar etkilidir (105,106).

Antibiyotik kullanılmadan önce orbital selülitli hastaların yaklaşık %19'u intrakranial komplikasyonlar nedeniyle ölmekte, %20'si kör olmakta ve %30'unda ise değişik derecede görme kaybı görülmekte idi. Antibiyotik tedavisi ile bu gibi komplikasyonlar günümüzde azalmıştır. Orbital selülit tedavisine en kısa sürede başlanılmalıdır. Erişkin hastalarda seftriakson günde iki kez 1 gr İV olarak verilebilir. Eğer seftriakson dirençli pnömokok düşünülüyor ise seftriakson



tedavisine ek olarak veya ayrıca vankomisin günde iki kez 1 gr İV uygulanabilir (107). Özel durumlarda önerilen tedavi rejimleri Tablo 8’da verilmiştir.

**Tablo 8.** Selülitte özel durumlarda tercih edilen tedavi rejimleri (83)

Özel Durum	Olası Etken	Standart tedavi	Alternatif tedavi
Yanık Selülit	<i>H. influenzae</i>	Seftriakson Sefaperazon-sulbaktam	Meropenem- İmipenem
Diyabetik ayak	Aerop gram negatif basil (enterik bakteriler, <i>P. aeruginosa</i> ), anaerob bakteriler	Amoksisilin-klavunat Ampisilin-sulbaktam Sefaperazon sulbaktam	Klindamisin+ Levofloksasin, Moksifloksasin
İnsan ısırığı	Ağız florası ( <i>Bacteroides</i> spp., peptostreptokoklar, <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S.aureus</i> )	Amoksisilin-klavulanat, Ampisilin-sulbaktam, Sefoperazon-sulbaktam	Klindamisin+ Levofloksasin, Moksifloksasin
Kedi ya da köpek ısırığı	<i>Peptostreptococcus multocida</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Neisseria canis</i> , <i>Haemophilus felix</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , anaeroplara	Amoksisilin-klavulanat, Ampisilin-sulbaktam, Sefoperazon-sulbaktam	Moksifloksasin, Levofloksasin+ Klindamisin
Cilt hasarı olanların deniz suyuna maruz kalması durumu	<i>Vibrio vulnificus</i>	Doksisilin	Sefotaksim, Ciprofloksasin
Cilt hasarı olanların tatlı suya maruz kalması durumu	<i>Aeromonas</i> spp.	Levofloksasin, Seftazidim+gentamisin	Meropenem, İmipenem
Kasap ve balıkçılıkla uğraşanlarda	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Amoksisilin, Penisilin G	Ciprofloksasin, Sefotaksim, Karbapenemler

\*spp: Subspecies

Selülitin bulunduğu ekstremitenin immobilizasyonu ve elevasyonu sağlanmalıdır. Alt ekstremitte selülit olanlarda ayak parmakarası muayene edilmelidir. Maserasyon, fissür var mı kontrol edilmeli, tinea pedis saptanırsa tedavi edilmelidir (11). Ağrıyı ve şişliği azaltmak için lokal soğuk steril serum fizyolojik uygulaması yapılabilir. Apse oluşumu saptanırsa drenaj yapılmalı ve ölü dokular varsa debride edilmelidir (83). Tedavi en az 10 gün sürmeli, bazı özel durumlarda üç-dört haftaya kadar uzatılmalıdır.

#### **2.4.8.10. Prognoz**

Erken tanı ve uygun tedavi ile prognozu iyidir (13). Altta yatan hastalık ya da lenfatik tutulum varlığında lenfatik sistemde hasar olacağından erken ya da geç dönemde nüksler olabilir. Tedavide geç kalınmış komplike selülit vakalarında, mortalite oranı %11 olarak bildirilmiştir (108).

#### **2.4.8.11. Korunma**

Selülit sıklıkla uygun antibiyotikler ile kolayca tedavi edilebilen bir hastalıktır. Ancak özellikle predispozan faktörler varlığında tekrarlayabilir. Yapılan bir araştırmada predispozan faktörü olan hastaların %21'inin, olmayan hastaların ise %17'sinin bir yıl içinde tekrarladığı belirlenmiştir. Periferik ödemi olan hastalarda tekrarlayan selülit ataklarından korunmak için ödem azaltıcı çorap uygulanması ve deri hijyeninin sağlanması atakların sıklığını azaltabilir. Bu önlemler ile ataklar engellenemiyorsa oral profilaktik penisilin V, penisiline alerjik hastalarda ise eritromisin uygulanabilir (109).

#### **2.4.8.12. Profilaksi**

Selülitli hastalarının çoğu aynı bölgede başka bir atak geçirmez. Selülit olgularının uzun süre izlendiği çalışmalarda olguların %12'sinde 6 ay içinde, %29'unda 3 yıl içinde nüks görüldüğü saptanmıştır (95). Alkolizm, diyabet, obezite, immün yetmezlik, tinea pedis, venöz staz, lenfödem, diz protezi, bypass öyküsü, lenfadenektomi veya radyasyon maruziyeti gibi predizpozan faktörler selülitin tekrarlamasını kolaylaştırır. Özellikle predispozan faktörlere sahip hastalarda nüks riski her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla bu etmenlerin

olabildiğince ortadan kaldırılması ve hastaların takibi önem kazanır. Bakteriyel lenfanjitin tekrarlayan atakları ve major lenfatik kanalların obstrüksiyonu kronik lenfödem ile sonlanır (82). Aynı lokalizasyonda 2 kez ve daha fazla selülit atağının görülmesi halinde başka atak riski önemli ölçüde arttığından profilaksi tedavisi gündeme gelir. Benzatin penisilin (1200000 Ü/ay intramüsküler), penisilin V (2x1gr/gün) veya eritromisin (2x250 mg/gün per oral) gibi antibiyotiklerle 1-2 yıl süreyle antibiyotik profilaksi tedavisi önerilmektedir (11,95).



### **3. Enflamasyonda Akut Faz Yanıtının Oluşumu**

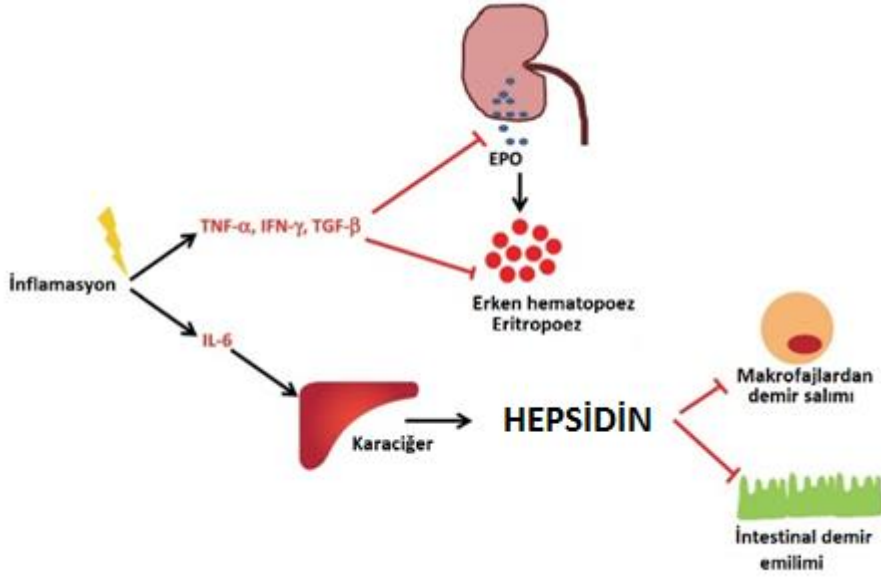
Akut faz proteinleri, enflamatuvar olay sonucunda çoğunlukla karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, CRP, ESR, haptoglobin, komplemanlar, serüloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir (110,111). Akut faz yanıtının görevi; patojenleri etkisiz hale getirmek, doku hasarını en aza indirerek başka patojen girişini engellemek ve onarımı başlatmaktır. Böylece konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonunu kazanması sağlanır. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir (112). Son yıllarda akut faz proteinlerinin sentez ve katabolizmasının düzenlenmesinde rol alan bazı polipeptidler (IL-1, IL-6, IL-11, TNF) bulunmuştur (113). Akut faz yanıtındaki majör sitokin ise IL-6'dır (114).

### **4. Hepsidin**

Son yıllarda keşfedilmiş peptid yapıda bir hormon olan hepsidin, ilk kez plazma ultrafiltratından elde edilmiştir. Önceleri 'Liver-expressed antimicrobial peptide (LEAP-1)' olarak adlandırılmıştır. Daha sonraları karaciğer kaynaklı olması ve in-vitro bakterisidal etkisinden dolayı adı hepsidin (hepatik bakterisidal protein) olarak değiştirilmiştir. Krause ve arkadaşları da aynı peptidi plazma ultrafiltratında tespit etmiştir (17).

Hepsidin 2001 yılına kadar yapılan çalışmalarda demir metabolizmasındaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Hepsidin sistematik demir metabolizmasındaki rolü, diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA'sının aşırı eksprese olduğunun tespit edilmesi ile fark edilmiştir (19).

Oysa hepsidin, günümüzde demir homeostazının düzenlenmesindeki temel hormon olarak kabul edilmektedir (115). Hepsidin sentezinin düzenlenmesinde etkili olan durumlar; enflamasyon, demir depoları, hipoksi ve anemidir (19,20,21).



Şekil 3. Enflamasyon ve hepsidin salınımı

#### 4.1. Hepsidin Yapısı

Hepsidin, ilk olarak 2001 yılında Park ve arkadaşları (18) tarafından insan idrarında katyonik antimikrobiyaller araştırılırken tespit edilmiştir. Yine 2001 yılında Nicolas ve arkadaşları (116) tarafından demir metabolizması ile olan ilişkisi saptanmıştır.

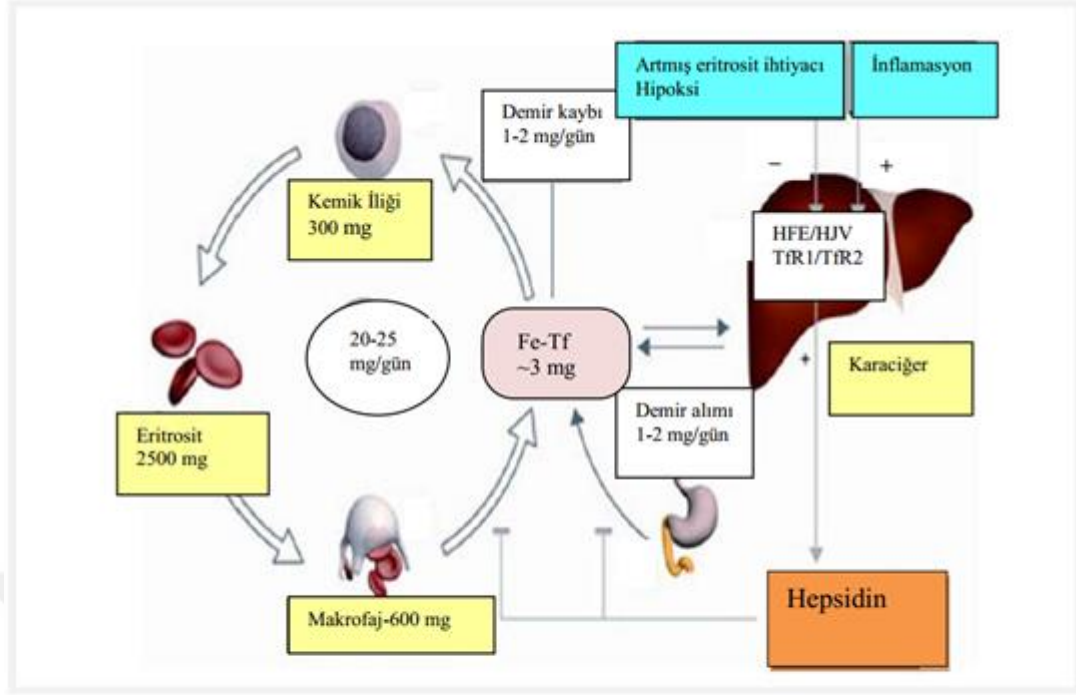
Hepsidin geni 19q13.1 kromozomunda yer alır ve 84 aminoasitlik öncü protein pre-prohepsidini kodlar (117). Pre-prohepsidinden propeptid konvertaz ile 20, 22 ve 25 amino asit içeren biyoaktif hepsidin formları oluşmaktadır. Propeptid konvertaz, kan ve kapiller membran hücrelerinde bulunur (118). Pre-prohepsidin, enzimatik yollarla parçalanarak önce prohepsidini oluşturur. Daha sonra da 25 aminoasitlik hepsidin peptidini oluşturur. Büyük oranda karaciğerde üretilmekte olan hepsidin üriner sistemden atılır. Vücuttaki demir durumuna göre hepatositlerden hepsidin sentezlenmektedir (117).

Aktif hepsidin 25 aminoasitlik bir peptit iken 20 ve 22 aminoasitlik isoformları da bulunmaktadır (119). Ancak isoformların biyolojik önemi tam olarak bilinmemektedir (120,121). Kalp, pankreas, böbrek, retina, yağ dokusu ve hematopoetik hücrelerde de hepsidin sentezlenmektedir. Ancak karaciğer dışı hepsidin biyolojik önemi henüz anlaşılammıştır. Tüm bu dokulardaki hepsidin miktarı karaciğerdekenden daha düşüktür (115,122). İdrar ve serumda hepsidin düzeyi ELISA veya kitle

spektrofotometresi ile ölçülebilmektedir (121,123,124). Hepsidin değerlerinin ölçümü, diurnal farklılık göstermektedir (124). Kadınların hepsidin değerlerinin ortalaması demir depolarındaki farklılığa bağlı olarak erkeklerden daha düşüktür. Bununla birlikte yaşla birlikte hepsidin değeri her iki cinsiyette de artış göstermektedir (115).

#### **4.2. Enflamasyon ile hepsidin sentezinin düzenlenmesi**

Hepsidin sentezinin, enflamasyon durumlarında belirgin olarak arttığı hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir. Bu artışın, IL-6 ve 'Signal transdüksiyon ve transkripsiyon aktivatörü' (STAT3)'e bağımlı transkripsiyonel mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Enflamasyon olduğunda IL-6 salınır, reseptörüne bağlanır ve İnterlökin-6 ligand-reseptör ilişkisi, Janus kinaz (JAK) aktivasyonuna yol açar (125). Daha sonra da STAT proteinlerinin fosforilasyonu ile HAMP (Hepsidini kodlayan gen) geninde transkripsiyon gerçekleşir ve hepsidin ekspresyonu indüklenir (120,126). IL-6 infüzyonu yapıldığından iki saat içinde üriner hepsidin atılımının birkaç kat arttığı tespit edilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde, IL-6 dışında IL-1 ve 'Tumor Growth Factor beta (TGF $\beta$ )'nın da hepsidin sentezinde rol oynayan enflamatuvar sitokinlerden olduğu gösterilmiştir. Ancak insanlarda bu sitokinlerin hepsidin üzerine etkisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (127). Hepsidin sentezini etkileyen faktörler Şekil 4'de özetlenmiştir (115).



**Şekil 4.** Hepsidin Salınımını Etkileyen Faktörler

**Tf:** *Transferrin* **TfR1:** *Transferrin receptor-1* **TfR2:** *Transferrin receptor-2*  
**HJV:** *Hemojuvelin* **HFE:** *Human hemochromatosis protein*

2005 yılında yapılan bir çalışmada 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid enjeksiyonu yapılarak oluşturulan in vivo insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3 saatte IL-6 düzeylerinin, 6 saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca A grubu streptokoklar veya *P.aeruginosa* ile oluşan akut faz reaksiyonunun IL-6 aracılı bir uyarılma ile monositlerde 20-80 kat fazla hepsidin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (119,127). 2003 yılında Nemeth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, enfeksiyonu veya enflamatuvar hastalığı olan hastalarda, idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı ve in vitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının belirgin olarak indüklendiği gözlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile insan hepsidinin bir tip 2 akut faz proteini olduğu gösterilmiştir (128). Lee ve arkadaşları da IL-1'in de hepsidin sentezini etkilediğini bildirmişlerdir (129).

## 5.GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 5.1. Vaka Kontrol Tanımları

Selülit tanısı; etkilenen bölgede sınırları belirgin olmayan eritem, kızarıklık, şişlik, ısı artışı, lokal hassasiyet, ağrı ve/veya ateş, üşüme, titreme varlığı ile klinik olarak konuldu (6). Bununla birlikte lökosit, procalcitonin (PCT), sedimentasyon (ESR), CRP yüksekliği ile desteklendi. Erizipel, yumuşak doku absesi, diyabetik ayak ve nekrotizan fasiit çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu; aynı dönemde polikliniğimize başvuran benzer yaş ve cinsiyetteki selülit tanısı almayan sağlıklı olgulardan seçildi.

### 5.2. Çalışma Dizayını

Bu prospektif çalışma, TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SÜEAH) Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine, Haziran-2014 ile Ocak-2015 tarihleri arasında başvuran, selülit tanısı alan 70 hasta ile yapıldı. Çalışmaya benzer yaş ve cinsiyette, enfeksiyon hastalıkları açısından şikayeti olmayan, 70 sağlıklı erişkin birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı (Etik onam no: 16214662/050104/59, 07.05.2014).

#### **Çalışmaya dahil edilme ölçütleri şunlardı;**

1. SÜEAH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde Selülit Tanısıyla Takip Edilen Hastalar
2. 18 yaş üzerinde olmak

#### **Çalışmadan dışlanma ölçütleri ise;**

1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı,
2. Gebelik,
3. Tüberküloz,
4. Miyokard Enfarktüsü,
5. Malignite,



6. Pulmoner Emboli,
7. Pulmoner Hipertansiyon,
8. Kemoterapi ya da Radyoterapi almak,
9. Hormon Replasman Tedavisi öyküsü varlığı.

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş anamnezleri ayrıntılı olarak alındı. Hasta kayıtları ayrıntılı olarak incelendi.

Her hasta için hazırlanan standart formlara olguların demografik bilgileri, fizik muayene bulguları, radyolojik bulguları, başvuru anı ve tedavi sonrası laboratuvar verileri, parenteral tedavi süresi, tedavide kullanılan ilaçlar, komplikasyonlar kaydedildi.

Selülit gelişiminde rol oynayabilen olası risk faktörleri ve eşlik eden tüm hastalıklar kaydedildi. Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), bilinen immün yetmezlik durumu, venöz yetmezlik, bypass öyküsü, tinea pedis saptanması risk analizi açısından değerlendirildi. Diyabet ve hipertansiyon tanısı tıbbi kayıtlardan alındı. Tinea pedis tanısı potasyum hidroksit ile direkt mikotik inceleme ve mantar kültürü ile konuldu.

Hastaneye yatışın ilk günü ve taburculuk öncesi bakılan akut faz belirteç değerleri kıyaslandı. Alınan kanlardan rutin biyokimya, tam kan sayımı, CRP, PCT aynı gün hastane merkez laboratuvarında otoanalizör cihazlarda ve standart yöntemler ile çalışıldı.

Hastalarda parenteral tedavinin kesilmesi için dermatolojik bulguların gerilemesi ve CRP ile procalcitonin değerinde anlamlı düşme kriter olarak alındı.

Hemoglobin değerinin kadınlar için 12 gr/dL; erkekler için ise 14 gr/dL altında olması anemi olarak kabul edildi (130). Anemisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Vakalar çalışmaya dahil edildikten sonra tedavileri sonlandırılana kadar takip edildi.

### 5.3. Kan Analizi

Çalışmaya katılan bireylerden antekubital brakial veninden biyokimya tûpüne kan örneği alınarak 3000 xg de 10 dk santrifûj edildi. Elde edilen serum örneklere ependorf tüplere alınıp çalışma gününde kullanılmak üzere -80°C ye kaldırıldı. Çalışma gününde ependorflar oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serumların erimesi sağlandı. Human Hepsidin ELISA kiti (ELabsience, USA) kullanıldı. Serum örneklere Hepsidin değerleri ELISA yöntemi ile plak okuyucusunda (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA) ölçüldü.

### 5.4. Gereçler

- Santrifûj (Nüve NF1200, Nüve NF1200R)
- Distile su cihazı (Nüve Water Distiller-ND112)
- Vorteks (BioCote Voortex Mixer SA8, bibby scientific, UK)
- Orbital karıştırıcı (Biosan, OS-20, EU)
- Etüv (Nüve Cooled Incubator, ES120)
- Manyetik karıştırıcı (Stuart heat stir, CB162, bibby scientific, UK)
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick Scientific. C54285 model)
- ELISA okuyucusu (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA)
- ELISA yıkayıcısı (Thermo Scientific WellWash microplate washer, 2011-08, USA)
- Pipet (1000, 500, 200, 100, 10 uL'lik; Gilson)
- 8'li multipipet
- Pipet uçları (1000, 200, 100, 10 uL'lik)

### 5.5. Hepsidin Test Protokolü:

- Çalışmaya başlamadan önce örneklere ve kit oda ısısına getirildi.
- 8 adet standart; kitin içersinden çıkan 4800 pg/ml lik stok standartın seri dilüsyonu ile elde edildi.

- Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 50 ‘ser  $\mu$ l eklendi. Ardından standartların üzerlerine 50  $\mu$ l Streptavidin-HRP konuldu.
- Standartlar mikropalağa pipetlendikten sonra sırasıyla serum örnekleri, her bir kuyucuğa 40  $\mu$ l olacak şekilde pipetlendi.
- Örneklerin üzerlerine sırasıyla 10  $\mu$ l mda-Antibody ve 50  $\mu$ l Streptavidin-HRP konuldu.
- Mikropalağın üzeri kapatılarak 37 C° de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Kit içinde bulunan 30X lik yıkama solusyonu hazırlandıktan sonra, ELISA plate yıkayıcıda 350  $\mu$ l de 4 kez yıkandı.
- Tüm kuyucuklara sırasıyla 50 ‘ser  $\mu$ l Chromogen Solution A ve Chromogen Solution B pipetlendi.
- 10 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı.
- Tüm kuyucuklara 50  $\mu$ l Stop Solusyon eklendi.
- Mikropalak 10 dakika içerisinde 450 nm absorbandsa plak okuyucuda (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA) okundu.
- Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi.

## 5.6. İstatiksel Analizler

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde normal dağılıma uygun olanlarda bağımsız örneklem t test, uymayanlarda Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin istatiksel değerlendirilmesinde Fisher’in Kesin Testinden yararlandı. Tekrarlayan ölçüm analizinde Wilcoxon test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatiksel analizler hazır istatiksel yazılım ile yapıldı (SSPS versiyon 20.0). Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada SÜEAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde 1.06.2014-01.02.2015 tarihleri arasında yatan ve polikliniğe başvuran hastalarda, selülit tanısı alan 70 olgu ve enfeksiyon hastalıkları açısından şikayeti olmayan, 70 sağlıklı kontrol vakası incelendi.

Selülit olgularınının 40 (%57,14) tanesi kadın, 30 (%42,85) tanesi erkekti. Kontrol grubunun 50 (%71,43) tanesi kadın, 20 (%28,57) tanesi erkekti. Cinsiyetler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.078$ ).

Çalışmaya alınan en genç hasta 31, en yaşlı ise 90 yaşında idi. Selülit grubunun yaş ortalaması 62,67 ( $\pm 12,81$ ) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 59,7 ( $\pm 9,1$ ) idi. Kontrol ve hasta grubunda yaş açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,117$ ).

Olguların yatış süreleri parenteral tedavi süreleri kadar olup, hastanede yatış ortalama 8,46 $\pm$ 4,69 gün idi. Minimum 2, maximum 27 gün idi. Parenteral ve oral toplam tedavi süresi ortalama 13,08 $\pm$ 4,30 gün olarak tespit edildi.

Başvuru anında en sık şikâyetler selülit olan bölgede kızarıklık, ağrı, şişlik ve ısı artışıydı. Selülitte eşlik eden klinik bulgular ise CRP yüksekliği (%100), PCT yüksekliği (%91,42), lökositoz (%62,9), ateş yüksekliği (%52,85) olarak saptandı.

Selülit nedeniyle takip ettiğimiz 70 hastanın 64 (%91,42) tanesinde alt ekstremitte, beş (%7,14) tanesinde üst ekstremitte, bir (%1,4) tanesinde de yüz tutulumu mevcuttu. Üst ekstremitte tutulumu için risk faktörleri ayrıca ikisinde lokal travma, ikisinde damar yolu açılma öyküsü mevcuttu. Bir hastada risk faktörü bulunamadı. Yüz selülitinde travma öyküsü mevcuttu.

Selülit gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında tinea pedis, safenektomi, önceden geçirilmiş selülit hikayesi, DM ve HT istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Olguların altta yatan hastalıkları irdelendiğinde sırası ile 14 (%20) hastada HT, 14 (%20) hastada DM ve 9 (%12,86) hastada geçirilmiş bypass, iki hastada (%2,8) kronik

venöz yetmezlik, iki hastada (%2,8) kronik böbrek yetmezliği, bir hastada (%1,4) hipotiroidi öyküsü vardı. Bir (%1,4) hastanın geçirilmiş çocuk felcinden dolayı sol alt ekstremitesinde gelişme geriliği mevcuttu. İki (%2,8) hastanın da ayak bileğinden operasyon öyküsü vardı. 70 hastanın 22'ünde (%31,43) tinea pedis var, 48'sinde (%68,57) yoktu. Tinea pedis saptanan hastaların yatışları sırasında selülit tedavisinin yanı sıra buna yönelik topikal veya sistemik antifungal tedavisi düzenlendi. Özgeçmişinde DM (p<0,000), HT (p=0,002), by pass(p=0,003), selülit geçirme öyküsü olanlar (p=0,028) ve tinea pedisi olanlarda (p<0,000), olmayanlara göre daha fazla selülit görüldü.

**Tablo 9:** Selülit ve kontrol grubu hastalarının ek hastalıklarına göre değerlendirilmesi

		Selülit grubu	Kontrol grubu	P
DM	Var	14	0	<0,000
	Yok	56	70	
HT	Var	14	2	=0,002
	Yok	56	68	
Bypass	Var	9	0	=0,003
	Yok	61	70	
Tinea pedis	Var	22	0	<0,000
	Yok	48	70	
Geçirilmiş selülit enfeksiyonu	Var	6	0	=0,028
	Yok	64	70	

Fisher'in kesin testi

Hepsidin marker değişkeninin hasta ve sağlıklı ayırt edebilme gücü ROC eğrisinin altında kalan alan ile ifade edilir. Bu alan bizim çalışmamızda 0,801 olup, cut off değerimiz 886,36 bulundu. Bu cut off değerine göre spesifite %98,57 ve sensitivite %50,00 olarak bulundu. Çalışmamızda pozitif prediktif değer %97,2 iken, negatif prediktif değer ise %66,3 idi.

Hasta grubunun hepsidin ortalaması 1224,9±1307,96 pg/ml, minimum 280,6 pg/ml, maximum 4852,41 pg/ml idi. Kontrol grubunun hepsidin ortalaması 488,54±200,84

pg/ml, minimum 75,74 pg/ml, maximum 954,27 pg/ml idi. Kontrol ve hasta grupları arasında hepsidin değerleri açısından anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ).

Hasta ve kontrol grubunun totalinde hepsidin ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ( $r_s=0,183, p=0,031$ ). Hasta grubunda hepsidin ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

70 hastanın 37'sinde (%52,85) ateş vardı, 33'ünde (%47,15) ateş yoktu. Hasta grubunda ateşi olan ( $n=37$ ) ile ateşi olmayanlar ( $n=33$ ) arasında hepsidin değerleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,514$ ).

Hasta grubunda 6 kişide (%8,5) tekrarlayan selülit görüldü. Tekrarlayan selülitli hastaların hepsidin ortalaması  $921,26\pm 672,85$  pg/ml. İlk defa selülit atağı geçirenlerde ise  $1253,37\pm 1065,09$  pg/ml idi. Tekrarlayan selülitli hastalarla ilk defa selülit geçiren hastaların hepsidin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,378$ ).

Hepsidin cinsiyetler arası değişimine bakıldığında hasta ve kontrol grubunda kadınlarda ( $n=90$ ) ortalama hepsidin değeri  $832,63\pm 846,44$  pg/ml, erkeklerde ( $n=50$ ) ortalama hepsidin  $900,08\pm 810,49$  pg/ml bulundu. Hepsidin değerinin kadın erkek arasındaki değişkenliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,299$ ). Hasta grubunda kadın ( $n=40$ ) ortalama hepsidin değeri  $1265,61\pm 1111,97$  pg/ml, minimum 280,60 pg/ml, maximum 4852,41 pg/ml idi. Erkek grubunda ( $n=30$ ) ortalama  $1170,62\pm 946,15$  pg/ml, minimum 374 pg/ml, maximum 3567,33 pg/ml idi. Hepsidin için hasta grubunda cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,794$ ).

**Tablo 10:** Hepsidin cinsiyet ilişkisi

	<b>KADIN(90)</b>	<b>ERKEK(50)</b>	<b>P</b>
<b>HEPSİDİN (pg/ml)</b>	832,63±846,44	900,08±810,49	=0,299

Mann Whitney U testi

Hasta grubunun lökosit ortalaması  $11,37\pm 5,39$  K/uL, minimum 1,43 K/uL, maximum 35K/uL idi. Kontrol grubunda ortalaması  $7,44\pm 2,07$  K/uL, minimum 3,5K/uL, maximum 15,7 K/uL idi. Kontrol ve hasta grupları arasında beyaz küre sayıları açısından anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ). Hepsidin ile beyaz küre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulundu ( $r_s=0,218;p<0,01$ ).

Hasta grubunun ortalama nötrofil sayısı  $8,65\pm 5,36$  K/uL, minimum 1,23 K/uL, maximum 34 K/uL idi. Kontrol grubunun ortalama nötrofil sayısı  $4,5\pm 2,16$  K/uL, minimum 2 K/uL, maximum 12,70 K/uL idi. Kontrol ve hasta grupları arasında nötrofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ). Hepsidin ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde korelasyon bulundu ( $r_s=0,293, p<0,000$ ).

Hasta grubunda tedavi öncesi PCT ortalama  $6,36\pm 18,47$  ng/ml, minimum 0,02 ng/ml, maximum 100 ng/ml idi. Hasta grubunun tedavi sonrası PCT ortalama  $0,25\pm 0,29$  ng/ml idi. Hasta grubunun ilk PCT ile hastane çıkışı arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ). Kontrol grubunun PCT değeri ortalama  $0,05\pm 0,019$  ng/ml, minimum 0,02 ng/ml, maximum 0,2 ng/ml idi. Kontrol ve hasta grupları arasında PCT değerleri açısından anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ). Tüm grupta hepsidin ile PCT arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $r_s=0,438;p<0,000$ ).

Hasta grubunda CRP ortalaması  $136,64\pm 92,02$  mg/L, minimum 6,60 mg/L, maximum 344 mg/L idi. Taburculuk öncesi bakılan ortalama CRP değeri ortalama  $38,17\pm 38,04$ mg/L. Tedavi ile bu değerde önemli bir düşme olmakla birlikte tüm hastalarda normale gelmediği görüldü. Hasta grubunun ilk CRP ile hastane çıkışı arasında anlamlı fark var ( $p<0,000$ ). Kontrol grubunda CRP ortalama  $4,95\pm 3,13$  mg/L, minimum 3 mg/L, maximum 18 mg/L idi. Kontrol ve hasta grubu arasında CRP değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ). Hepsidin ile CRP arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $r_s=0,485;p<0,000$ ).

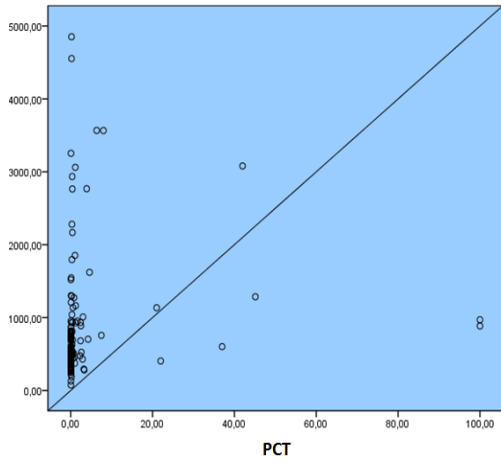
Hasta grubunda ESR ortalama  $58,80\pm 30,04$  mm/saat, minimum 11 mm/saat, maximum 114 mm/saat idi. Hasta grubunun tedavi sonrası ESR ortalaması 57,60

mm/saat idi. Hasta grubunun ilk ESR ve hastane çıkışı arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,215$ ). Kontrol grubunda ESR ortalama  $17,07\pm 9,91$  mm/saat, minimum 4 mm/saat, maximum 60 mm/saat idi. Kontrol ve hasta grubunda ESR değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,000$ ). Hepsidin ile ESR arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $r_s=0,446; p<0,000$ ).

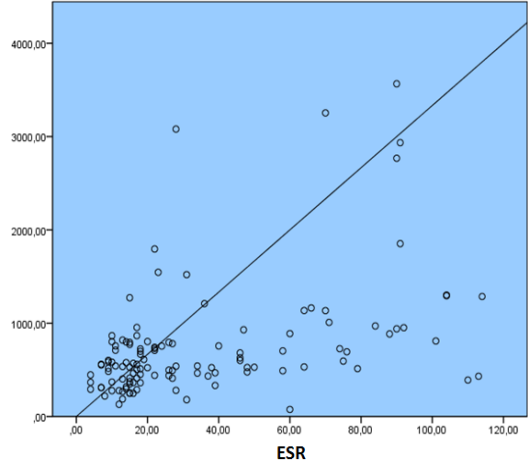
**Tablo 11:** Hepsidin ile CRP, ESR, PCT, Lökosit ilişkisi

	<b>CRP</b>	<b>ESR</b>	<b>PCT</b>	<b>Lökosit</b>
<b>Hepsidin</b>	$r =0,485$ $p<0,000$	$r =0,446$ $p<0,000$	$r =0,438$ $p<0,000$	$r =0,218$ $p<0,01$
Spearman testi				

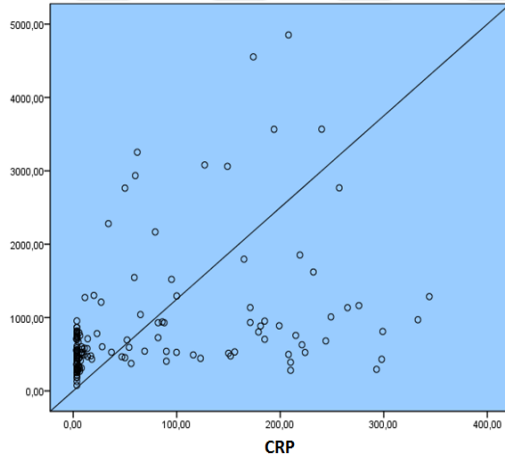




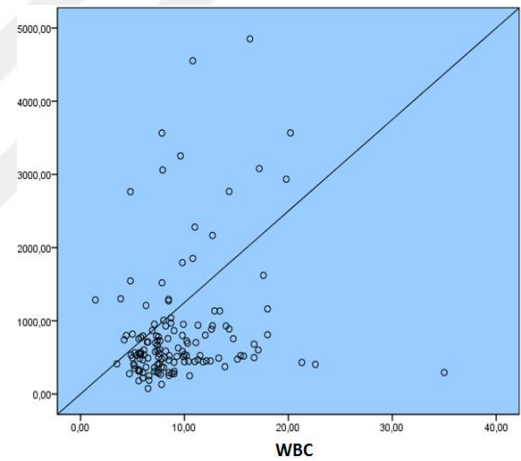
$r=0,438$   $p<0,000$



$r=0,446$   $p<0,000$



$r=0,485$   $p<0,000$



$r=0,218$   $p<0,01$

**Tablo 12:** Hepsidin ile CRP, ESR, PCT, Lökosit ilişkisi

**Tablo 13:** Selülit tanılı hastalar (n=70) ile kontrol grubunun (n=70) karşılaştırılması

	Selülit Grubu					Kontrol Grubu					P
	Ortalama	SS	Med	Min	Max	Ortalama	SS	Med	Min	Max	
Yaş (yıl)	62,67	12,81	63,5	31	90	59,7	9,1	60,5	28	78	=0,117*
Hepsidin (pg/ml)	1224,9	1037,9	847,5	280,6	4852,41	488,54	200,8	473,28	75,74	954,27	<0,000*
PCT (ng/ml)	6,36	18,47	0,5	0,02	100	0,05	0,19	0,05	0,02	0,2	<0,000*
CRP (mg/L)	136,64	92,02	125	6,60	344	4,95	3,13	3,5	3	18	<0,000*
ESR (mm/saat)	58,80	30,04	58	11	114	17,07	9,91	15	4	60	<0,000*
Lökosit (K/uL)	11,37	5,38	10,55	1,43	35	7,44	2,07	7,38	3,5	15,70	<0,000*
Nötrofil (K/uL)	8,65	5,36	7,09	1,23	34	4,5	2,16	4,11	2	12,70	<0,000*
Hemoglobin (g/dl)	13,53	1,10	13,35	12,10	16,90	13,60	1,18	13,6	12	16,40	P=0,859*
Hematokrit (%)	40,25	2,86	39,8	30,8	49,60	41,96	3,37	42	35,5	50	P=0,05*
MCV (fl)	88,55	4,8	88,35	80,60	104	90,12	5,07	90,60	80,90	101	P=0,042
Trombosit (/uL)	24118	90317	235000	80600	483000	272371	64893	270000	148000	532000	P=0,05**
Glukoz (mg/dL)	143,6	74,19	111	52	364	96,9	16,93	94	63	160	<0,000*
HgbA1c (%)	5,83	1,53	5,5	4	11,90	5,10	0,56	5,2	4	6,60	P=0,04*
Üre (mg/dL)	51,14	41,7	37,5	12	247	25,41	7,14	24	12	47	<0,000*
Kreatinin (mg/dL)	1,10	0,58	0,9	0,4	4	0,71	0,12	0,7	0,5	1,06	<0,000*

\*Mann Whitney U

\*\*Student T

Olguların servismize geliş (tedavi öncesi) ve servisimizden çıkış (tedavi sonrası) verileri karşılaştırıldığında lökosit, CRP, PCT değerlerinin azalması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Olguların servise geliş ve servisten çıkış ESR değerleri arasında ise anlamlı fark yoktu ( $p=0,215$ ).

**Tablo 14:** Selülit grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

	Yatışın İlk Günü					Yatışın Son Günü					P
	Ortal ama	SS	Med	Min	Max	Ortal ama	SS	Med	Min	Max	
PCT(ng/ml)	6,36	18,47	0,5	0,02	100	0,25	0,29	0,11	0,01	1,5	<0,000*
CRP(mg/L)	136,64	92,02	125	6,60	344	38,17	38,04	27	3	190	<0,000*
ESR(mm/saat)	58,80	30,04	58	11	114	57,6	31,15	53	14	122	P=0,215*
Lökosit(K/uL)	11,37	5,38	10,55	1,43	35	7,44	2,54	7,5	2,3	13,3	P<0,000*
Hemoglobin(g/dl)	13,53	1,10	13,35	12,10	16,90	12,47	1,51	12,4	8,7	15,6	P<0,000*
Trombosit(/uL)	241118	90317	235000	80600	483000	292567	110429	275000	106000	602000	P=0,05**
Glukoz(mg/dL)	143,6	74,19	111	52	364	120,86	50,22	104	69	334	P=0,032*
Üre(mg/dL)	51,14	41,7	37,5	12	247	45,67	37,8	33	13	216	P=0,05*
Kreatinin(mg/dL)	1,10	0,58	0,9	0,4	4	1,22	1,8	0,8	0,5	15	P=0,028*

\*Wilcoxon

\*\*Bağımlı gruplarda T test

Toplam 70 olguya arteriyel ve venöz Doppler USG incelemesi yapıldı. Hiçbir olguda venöz ya da arteriyel tıkanıklık saptanmadı.

Olguların hepsinden kan kültürü için örnek alındı. Bir (%1,4) hastanın kan kültüründe MSSA üremesi oldu.

Hastaların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki nedeni ile tedavi kesilmedi. 70 hastanın 45'i (%64,3) Ampisilin-Sulbaktam tedavisi aldı, 18'i (%25,7) Sefazol tedavisi aldı, bir hasta (%1,4) Ampisilin+Ciprofloksasin, bir hasta Vankomisin (%1,4), iki hasta da (%2,9) Sefazol'den Ampisilin-Sulbaktam'a geçildi, üç hastada (%4,3) Piperasilin-Tazobaktam aldı. Taburcu olduktan sonra 44 hastaya ardışık oral tedavi verildi. 39 (%55,71) tanesine amoksisilin-klavunat, beş (%7,1) tanesine de sefazol tablet verildi. Bir (%1,4) hasta sepsis tanısı ile dış merkez yoğun bakıma sevk edildi. Yoğun bakım takibinin ikinci gününde de ex oldu.

## 7. TARTIŞMA

Selülit tüm yaş gruplarında görülebilen, dermisen alt tabakaları ile cilt altı yumuşak dokunun akut enfeksiyonudur. En sık görülen etkenler *S. pyogenes* ve *S. aureus*'tur. Diğer bakteriler daha az sorumludur. İleri yaşlarda, yaşa bağlı derinin yapısal ve fonksiyonel değişikliklerinden dolayı daha sık görülmektedir (6). Hepsidin son yıllarda keşfedilmiş peptid yapıda bir hormondur. Başta karaciğer olmak üzere, böbrekler, kalp, iskelet kası ve beyinde sentezlenir (131). Tip II akut faz reaktanı olan hepsidin sentezinin, IL-6 sentezinin artmasıyla birlikte enflamasyon durumlarında belirgin olarak arttığı hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir (132,133). Hepsidin demir metabolizmasındaki rolü aydınlatılabilmiş olmasına rağmen enflamasyondaki rolü hala aydınlatılamamıştır. Hepatositlere ek olarak miyeloid serideki birçok hücreden düşük miktarda da olsa hepsidin sentezlenmektedir (133,134). Fagositlerden hepsidin sentezi IL-6 ile indüklenmektedir (133,135,136). Lökosit kaynaklı hepsidin vücut savunmasına katkısı olduğu düşünülmeyle birlikte mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (137,138).

İngilizce ve Türkçe literatür taraması sonucu selülit tanılı hastalarda, enflamasyon göstergesi olarak hepsidin ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada selülit enfeksiyonunun yol açtığı enflamasyonun hepsidin sentezini artırdığı hipotezinden yola çıkılmıştır. Hepsidin için çalışmamızdaki cut off değeri 886,36 pg/ml idi. Kontrol grubunun hepsidin ortalaması 488,54 pg/ml iken hasta grubunun hepsidin ortalaması 1224,9 pg/ml idi. İki grup arasında hepsidin değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0,000$ ). Selülit hasta grubu ile kontrol grubu arasında hepsidin değerleri açısından anlamlı fark bulunması hipotezimizi destekler nitelikte idi.

Son yıllarda özellikle bazı enfeksiyon hastalıklarında hepsidin sentezinin arttığı kanıtlanmıştır. Armitage ve ark. (139) yaptığı bir çalışmada plazma hepsidin seviyesinin, HIV enfeksiyonunun erken döneminde viral yükü ilişkili olarak indüklendiği belirtilmiştir. Ancak bu korelasyonun mekanizması henüz netlik kazanmamıştır. Van Eijk LT ve ark. (140) yaptığı bir çalışmada sepsisteki akut faz cevabına bağlı olarak hepsidin sentezinin arttığı gösterilmiştir. Sow FB ve ark. (138) in vitro yaptıkları bir çalışmada *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunda hepsidin sentezinin arttığı gösterilmiştir. Ancak in vivo çalışmalar yetersizdir. Yine Van Zandt

KE ve ark. (141) in vitro olarak *M. tuberculosis* enfeksiyonunda hepsidin indüklenmesinin arttığını göstermişlerdir.

Ben-Othman R ve ark. (142) yaptığı in vitro bir çalışmada *Leishmania amazonensis* ile enfekte makrofajların hepsidin sentezinin artmasına neden olduklarından bahsedilmiştir. Benzer şekilde Paradkar PN ve ark. (143) yaptıkları çalışmada da in vitro olarak makrofajlar *Chlamydia sp*, *Legionella sp* ile enfekte edilmiş ve sonrasında hepsidin sentezinin arttığı gözlenmiştir. Casals-Pascual C ve ark. (144) çalışmasında *Plasmodium falciparum* enfeksiyonunda şiddetli anemiye bağlı olarak hepsidin sentezinin arttığından bahsedilmektedir.

Çalışmamızda selülitli bölgede kızarıklık, ağrı ve şişlik en sık saptanan şikâyetlerdi. Dong ve ark. (145) da bizim çalışmamıza benzer olarak çalışmalarında, kızarıklık başta olmak üzere ağrı ve şişliğin en sık saptanan bulgular olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaya alınan hastalarımızda en sık sırasıyla; CRP yüksekliği (%100), PCT yüksekliği (%91,42), lökositoz (%62,9) ve ateş yüksekliği (%52,85) saptandı. Fleisher ve ark. (146) çalışmalarında ateş ve lökositozun selülitte en sık görülen klinik bulgular olduğunu belirtmişlerdir.

Olgularımızda enflamasyon durumunu değerlendirmek için hepsidin dışında CRP, lökosit sayısı, ESR, PCT değerlerini de kullandık. Olguların başvuru (tedavi öncesi) ve çıkış (tedavi sonrası) laboratuvar verileri değerlendirildiğinde tedavi ile lökosit, PCT, CRP ve ESR değerlerinin gerilediği saptandı. Başvuru ve çıkış değerleri arasında PCT, CRP, lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Ancak ESR değerinde başvuru ve çıkış arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda hepsidin ile ESR arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulunurken ( $rs=0,446;p<0,000$ ), hepsidin ile lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $rs=0,218;p<0,01$ ). Selülit tanılı hastalarda periferik kanda lökosit sayısı ve ESR çoğunlukla yükselmiştir (90). Eker ve ark. (147) yaptıkları çalışmada, olguların başvuru ve çıkış lökosit ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığını belirtmişlerdir ( $p<0.05$ ).

Son yıllarda keşfedilen PCT, enfeksiyonun derecesini belirlemede etkili bir belirteçtir (148,149). Bizim çalışmamızda selülit hastalarının başvuru ve çıkış PCT değerleri

arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Ayrıca hepsidin ile PCT arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulunması da hipotezimizi destekler nitelikte idi ( $rs=0,438;p<0,000$ ). Ancak Bertolus C ve ark. (150)'nin yaptıkları 70 fasyal selülit hastasını kapsayan bir çalışmada, PCT seviyesinin düşük bir aralıkta kaldığı ve risk analizi için kullanımının sınırlı olabileceği belirtilmiştir.

Enflamatuvar süreç sırasında makrofaj ve monositler tarafından IL-1, IL-6, TNF, TGF üretilmektedir. Bu sitokinler akut faz proteinlerin yapımını uyarırlar (151,152). Pozitif akut faz reaktanı olan CRP enflamasyonda yüksektir (153). Bizim çalışmamızda hepsidin ile CRP arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $rs=0,485;p<0,000$ ). 2009 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan ve romatoid artrit tanılı 40 erişkin hastanın alındığı bir çalışmada hepsidin ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (154). Galesloot ve arkadaşlarının yaptığı 2998 sağlıklı gönüllüyü içeren bir çalışmada da hepsidin ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (155). 2010 yılında yayınlanan 65 yaş üstü kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve enflamasyona bağlı anemisi olan hastaların alındığı bir çalışmada ise hepsidin ile CRP ve IL-6 arası ilişki saptanmamıştır (156).

Çalışmamızda hepsidinin cinsiyetler arası değişimine bakıldığında kadınlarda daha düşük olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Hepsidin düzeyinin cinsiyete bağlı değişimi ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde hepsidin düzeyinin kadınlarda daha düşük olduğu görülmüştür (115,144). Bizim çalışmamızda hepsidin ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Az sayıda çalışmalar içinde Kemna EH ve ark. (115) yaşla birlikte hepsidin değerinin her iki cinsiyette de arttığını göstermiştir.

Çalışmamızda kadın-erkek oranı %57,14-%42,86 idi. Levell ve ark. (157) tarafından İngiltere'de yapılan ve selülit hastalarını içeren bir çalışmada, kadın-erkek oranı eşit olarak saptanmış. Carratala ve ark.'nın (80) yaptığı 332 selülit olgusunu içeren bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak %52'si kadın, %48'i erkekti.

Hastalarımızın hepsi 18 yaş üzerinde erişkin olup yaşları 31 ile 90 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması 62,67 ( $\pm 12,81$ ) olarak saptandı. Picard ve ark.'nın (76) yaptığı 164

hastayı kapsayan çalışmada, yaş ortalaması bizim çalışmamıza benzer olarak  $65 \pm 18$  idi. Jean Claude ve ark.'nın (158) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 59, Samuel ve ark. (159) tarafından yapılan çalışmada hastaların yaş ortalaması 48, Dong ve ark.'nın (145) yaptığı çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 46 saptanmıştır.

Hastalarımızda en sık alt ekstremitte tutulumu vardı. Selülitli 70 hastanın 64 (%91,42)'ünde alt ekstremitte, beş (%7,14) tanesinde üst ekstremitte ve bir (%1,4) tanesinde de yüz tutulumu vardı. Selülit olgularında %70 alt ekstremitte tutulumu görülmektedir (80). Karpellin ve ark. (160)'nın yaptığı çalışmada selülitli 90 hastanın 76 (%84)'sında alt ekstremitte, 7 (%8)'sinde üst ekstremitte ve 7 (%8)'sinde yüzde tutulum saptanmış.

Çalışmamızda selülit gelişiminde risk faktörleri incelendiğinde tinea pedis, safenektomi öyküsü, önceden geçirilmiş selülit hikayesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0,05$ ). Lapidoth ve ark.'nın (161) çalışmasında selülit geçirme öyküsü risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca lenfödem, bölgesel nodlara yapılan cerrahi müdahaleler, bypass, kutanöz bariyerin akut veya kronik bozulması ve tinea pedis de risk faktörü olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda özgeçmişinde bir kez selülit geçirme öyküsü olan ile olmayanlar arasında selülit görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptandı ( $p = 0,028$ ). Halpern ve ark.'nın (162) yaptığı bir çalışmada 150 selülit hastasının %37'sinde, önceden geçirilmiş selülit öyküsü olduğuna dikkat çekilmiştir. Cox tarafından (172) yapılan başka bir çalışmada ise 171 hastanın %47'sinde tekrarlayan selülit atağı görülmüştür.

Hastalarımızın 9'unda (%12,86) geçirilmiş bypass öyküsü olmakla birlikte, özgeçmişinde bypass olanlar ile olmayanlar arasında selülit görülme sıklığı açısından anlamlı fark vardı ( $p = 0,03$ ). Bypass hikâyesi bazı çalışmalarda selülit gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmiştir (163). Bjornsdottir ve ark.'nın (164) yaptığı prospektif bir çalışmada, hastaların %21'inde safenektomi saptanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İngiltere'den Tan ve ark.'nın yaptığı (165) retrospektif bir çalışmada selülit tanılı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler incelenmiş, geçirilmiş bypass öyküsünün önemli bir neden olduğunu ortaya konulmuştur.

Özgeçmişinde tinea pedis olan ile olmayanlar arasında selülit görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulundu ( $p=0,000$ ). Tinea pedis alt ekstremitelerde bakteriyel selülit gelişiminde önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörüdür (80).

Selülitte en sık eşlik eden komorbid hastalık DM (%20) ve HT (%20), ikinci sırada ise kardiyovasküler sistem hastalığı (%12,86) olarak saptandı. Carratala ve ark. (80)'nın çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer olarak selülitte en sık tespit edilen komorbid hastalık DM (%25) olmasına rağmen, Mokni ve ark.'nın (16) yaptığı başka bir çalışmada ise diyabetin selülit oluşumunu etkilemediği belirtilmiştir. Ancak Suaya ve ark. (166) tarafından Amerika'da yapılan çalışmada da deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının komplikasyonlarının diyabetik hastalarda daha sık geliştiği belirtilmiştir.

Selülit tedavisi en az 10 gün olmalıdır. Bazı özel durumlarda 3–4 haftaya kadarda uzatılabilir (87). Bizim çalışmamızda ortalama hastanede yatış süresi  $8,46\pm 4,69$  gün, toplam tedavi süresi ise  $13,08\pm 4,30$  olarak saptandı. Turhan ve ark. (12)'nin yaptığı bir çalışmada parenteral antibiyoterapi süresi ortalama 3-7 gün, toplam tedavi süresi ise 10–14 gün olarak tespit edilmiştir. Concheiro ve ark. (167) tarafından yapılan bir çalışmada da hastanede yatış süresi 3-29 gün, ortalama 10,20 gün olarak saptanmıştır.

Selülitte sadece %2-4 olguda kan kültürü pozitifliği tespit edilebilmektedir (12). Bizim çalışmamızda da kan kültürü pozitiflik oranı %1,4 olarak saptandı. Perl ve ark. (168) erişkinleri; Sadow ve ark. (169) çocukları kapsayan çalışmalarında selülitli hastalardan alınan kan kültürü pozitifliğini sadece %2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaların hepsinde selülit vakalarının kan kültürü pozitiflik oranının çok düşük olması ve selülitte olası etkenlerin sıklıkla biliniyor olması nedeniyle hastalardan kan kültürü alımı maliyet-etkin olmadığı nedeni ile önerilmemektedir (11).

Empirik tedavi, selülitin en sık etkenleri olan streptokoklara ve *S. aureus*'a yönelik olmalıdır (96,97). Bizim çalışmamızda %64,3 oranla en sık İV ampisilin-sulbaktam kullanılmıştır. Diğer hastaların %25,7'sinde İV sefazolin, %4,3'ünde İV piperasilin-tazobaktam, %1,4'ünde İV vankomisin, %1,4'ünde İV ampisilin+ciprofloksasin tercih edilmiştir. %2,9'unda da yanıt alınmadığı için İV olarak sefazol'den ampisilin-



sulbaktam'a geçilmiştir. Ardışık oral tedavide %55,71'i amoksisilin klavulanik asit, %7,1'i sefazol almıştır. %37,14'ünün sadece parenteral tedavi alıp ardışık oral tedavi almadığı tespit edildi.

Dong ve ark. (145) çalışmalarında selülitin parenteral tedavisinde %47'lik oranla en sık Sefazolin'i tercih etmişlerdir. Benzer şekilde Perl ve ark. (168) da sefazolinin tedavide birinci sırada tercih edildiğini bildirmişlerdir. Ampisilin-sulbaktam ise bir  $\beta$  laktam ve  $\beta$  laktamaz inhibitör kombinasyonu olup Amerika'da ilk kez 1987 yılında kullanıma sunulmuştur. Gram pozitif, gram negatif ve ayrıca anaerop etkinliği de olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. İntraabdominal, jinekolojik, solunum sistemi, deri ve yumuşak doku ile diyabetik ayak enfeksiyonlarında sık tercih edilmektedir. Selülit tedavisinde sefoksitin, sefazolin, sefotaksim ile ampisilin-sulbaktam tedavilerini karşılaştıran çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (145). Lazzarini ve ark. (170) tarafından yapılan çalışmada tek tedavi şeklinde en sık amoksisilin-klavulonat kullanılmış, ikili tedavi şeklinde ise en sık kullanılan kombinasyon penisilin ve klindamisin olmuştur. Lazzarini ve ark. (171) tarafından yapılan başka bir çalışmada selülit tanısıyla takip ve tedavi edilen 59 hastadan hastaneye yatırılarak tedavi görenlerde ampisilin-sulbaktam ve klindamisin, ayaktan tedavi görenlerde ise amoksisilin-klavulonat tercih edilerek kür sağlandığı belirtilmiştir. Diğer tedavi seçenekleri de nafsilin, sefuroksim, sefaleksim, eritromisin, klindamisin, doksisisiklin, vankomisin ya da teikoplanin olarak sıralanabilir (12).

Kan kültüründe *S. aureus* üreyen bir hastamızın antibiyogramında metisilin duyarlı bulundu. Ülkemizde selülitli hastalarda yapılan çalışmalarda kan kültürü, doku ve/veya aspirasyon kültürlerinde üreyen stafilokokların hepsi metisiline duyarlı tespit edilmiştir (12,147). Toplumdan gelen selülit vakalarında empirik parenteral tedavi olarak öncelikle MSSA ve penisilin duyarlı streptokoklara yönelik ampisilin-sulbaktam veya sefazolin tercih edilmiştir. Daha önce başka nedenlerle hastanede yatış öyküsü olan bir hastaya MRSA riskine yönelik vankomisin başlanmıştır. Teikoplanin ise tercih edilmemiştir. Empirik tedaviye yanıt alınamayan selülit olgularında etken mikroorganizmalar araştırılarak, ayırıcı tanımlar mutlaka gözden geçirilmelidir. Son yıllarda, toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının ABD'de ve dünyanın pek çok bölgesinde görülme oranı artmaktadır. Toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonları

intravenöz madde bağımlıları, homoseksüeller, mahkumlar ve sporcular arasında daha sık görülmektedir (105, 172).

Çalışmamızdaki sınırlılıklar ise şu şekilde sıralanabilir; hastalarda demir, demir bağlama bakılmadığı için hemoglobin değeri kadınlarda 12 gr/dL; erkekler de 14 gr/dL üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta sayısının yetersizliği esasen temel sınırlılıktır. Daha çok sayıda hasta ve daha fazla parametreyle yapılacak daha geniş çalışmalar, bu konudaki aydınlatılmamış noktalara ışık tutacaktır.

Selülitli hastalarda kontrol grubu hastalarına göre hepsidin daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,000$ ). Sonuç olarak bu hastalarda spesifik bir tanı yöntemi olmaması nedeniyle akut faz proteini olarak hepsidinin de tanıya yardımcı olacağını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. O' Dell MI. Skin and wound infections. An overview. Am Fam Physician 1998;57:2424- 2432.
2. Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 2001;33:84-93.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology, 2nd ed. 2008 Mosby;1075-1088.
4. Gottlieb T, Atkins BL, Shaw DR. Soft tissue, bone and joint infections. The Medical journal of Australia 2002;176:609-615.
5. Lewis RT. Soft tissue Infections. World journal of surgery 1998;22:146-151.
6. Swartz MN, Pasternack MS. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:1289-1312.
7. Doğanay M. Deri ve derialtı dokusunun bakteriyel infeksiyonları. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 897-909.
8. Siljander T, Karpelin M, Vahakuopus S. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: microbiological findings. Clin Infect Dis 2008;46:855-861.
9. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed, 2008 McGraw-Hill Companies, New York 2008:1689-1731.
10. Phoenix G, Das S, Joshi M. Diagnosis and management of cellulitis. BMJ, 2012;345: 4955.
11. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2014;59:10-52.
12. Turhan Ö, Saba R, Öngüt G. Bir üniversite hastanesinde izlenen 68 selülit olgusunun değeriendirilmesi. Klimik Dergisi, 2006;19:114-116.

13. Topçu AW, Söyletir G, Doganay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. Baskı. 2008 Nobel tıp kitabevleri, İstanbul:1269-1283
14. Bailey E, Kroshinsky D. Cellulitis: diagnosis and management. *Dermatol Ther*, 2011; 24:229-239.
15. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *The Cochrane Library*, 2010, Issue 6.
16. Mokni M, Dupuy A, Denguezli M. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: a multicenter case-control study. *Dermatology*, 2006;212:108-112.
17. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000; 480(2-3):147-150.
18. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hecpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001 ; 276(11):7806-7810.
19. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001 ; 276(11):7811-7819.
20. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110(7):1037-1044.
21. Choudhry VP. Hecpidin and its role in iron metabolism. *Indian J Pediatr* 2010; 77(7):787-788.
22. Stulberg DL, Penrod MA, Blatny RA. Common bacterial skin infections. *Am Fam Physician*, 2002;66:119-124.
23. Common superficial skin infections and infestations. Bhagavatula M, Powell C *Paediatrics and Child Health*, 2011;21;3:132-136.

24. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 1. Cilt. 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:71-80, 130-136.
25. Infections of the skin, soft tissue, muscle and associated systems. In: Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wahelin D, Zuckerman M(eds). Medical Microbiology. London: Mosby, 2004:349-382.
26. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2008;19:173-184.
27. Tognetti L, Martinelli C, Berti S. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment. A collaboration between dermatologists and infectiologists. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012; 26:931-941.
28. Wilson W, Sande M. Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases, 2001, McGraw-Hill Medical;177-190.
29. Dryden MS. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. Int J Antimicrob Agents, 2009;34:2-7.
30. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. J Antimicrob Chemother, 2010; 65:35-44.
31. Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis, 2001;33:84-93.
32. Hay RJ, Adrians BM. Bacterial Infections. In: Rook G, Wilkinson D, Ebling F (Eds.). Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 1998:1164 – 1165.
33. Hirschmann JV, Feingold DS. Staphylococcal and streptococcal soft tissue infections. Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2069- 89.

34. Bisno AL, Craven DE, McCabe WR. Streptococcal infections of skin and soft tissues New England Journal of Medicine 1996;344: 240-245.
35. Gustafson LT, Band JD, Hutcheson RH. Pseudomonas Folliculitis: An Outbreak and Review. Clin Infect Dis 1983;5(1): 1-8.
36. Yu Y, Cheng AS, Wang L, Dunne WM. Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of the American Academy of Dermatology 2007;57(4):596-600.
37. U.K Dermatology clinical trials network's PATCH trial team. Thomas K, Crook A, Foster K. Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg: results of the U.K Dermatology clinical trials network's PATCH trial. Br J Dermatol, 2011;166:169-178.
38. Esen Ş. İmpetigo, karbonkül ve fronkül. Arman D, Ulusoy S (editörler). Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarının Tedavisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:13-17.
39. Allen AM, Taplin D. Cutaneous streptococcal infections in Vietnam. Archives of Dermatology 1971;104(3): 271-280.
40. Feingold DS, Hirschmann JV, Leyden JJ. Bacterial infections of the skin. J Am Acad Dermatol 1989;20(3): 469-475.
41. Finch R. Skin and soft tissue infections. Lancet 1988;1: 164-168.
42. Bernard P, Bademe C, Mounier M. Streptococcal Cause of Erysipelas and Cellulitis In Adults. Arch Dermatol 1989;125:779-782.
43. Bonnetblanc JM, Bedane C. Erysipelas, recognition and management. Am J Clin Dermatol, 2003;4:157-163.
44. Torok ME, Conlon CP. Skin and soft tissue infections. Medicine, 2013;41:709-715.
45. Piccolo V, Russo T, Picciocchi R. Superficial lymphangitis after insect bite. J Pediatr, 2013;163:299.

46. Topal İ, Yolsal E. Selülit-lenfanjit- bir vaka sunumu. Çocuk Enf Derg, 2008; 2: 67-69.
47. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: Classifying and treating a spectrum. Cleve Clin J Med, 2012;79:57-66.
48. Bosshardt TL, Henderson VJ, Organ CH. Necrotizing soft tissue infections. Arch Surg 1996;131:846-852.
49. Stevens DL. Infections of the skin, muscle, and soft tissues. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Inc; 1994.p.562-564.
50. Taso H, Swart MN, Weinberg AN, Johnson RA. Soft-tissue infections: Erysipelas, cellülitis and gangrenous cellülitis. In:Freedberg IM, Eisen AZ, Wolft K (Eds.). Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. Newyork: Mc Graw Hill, 1999:2213-2231.
51. Headley AJ. Necrotizing soft tissue infections: a primary care review. Am Fam Physician, 2003;68:323-328.
52. Brook I, Frazier EH. Clinical and microbiological features of necrotizing fasciitis. J Clin Microbiol 1995;33: 2382-2383.
53. Torralba KD, Quismorio FP. Soft tissue infections. Rheum Dis Clin N Am, 2009;35:45-62.
54. Motor VK, Evirgen Ö, İnci M ve ark. Ciddi bir yumuşak doku enfeksiyonu: nekrotizan fasiit. Tıp Araştırmaları Dergisi, 2013;11:124-127.
55. Green RJ, Dafoe CD, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. Chest 1996;110: 219-229.
56. Alican F. Cerrahide enfeksiyonlar ve antibiyotikler. Cerrahi Ders Kitab 1. Birinci Kitap. 229. İstanbul: Afa Matbaac ılı k.1994:229-231.
57. Leaper DJ, Vickery CJ. Cerrahide enfeksiyonlar. Sayek İ (Editör). Temel cerrahi. Cilt 1. 2. Bas ım. Ankara: Güneş Kitabevi.1996:224-226.

58. Tireli M. Cerrahide Yumuşak Dokunun Mikst Enfeksiyonları. *Ankem Dergisi* 1998;12: 284-286.
59. Kaul R, McGeer A, Low DE. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med* 1997;103:18-29.
60. Sigurdsson AF, Gudmundsson S. The etiology of bacterial cellulitis as determined by fineneedle aspiration. *Scand J Infect Dis* 1989;21:537–542.
61. Gabillot M, Roujeau JC. Acute bacterial skin infections and cellulitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2007;20(2): 118-123.
62. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. *Clin Evid*, 2008;2:1708.
63. Crickx B, Chevron F, Sigal-Nahum M, Bilet S, Faucher F, Picard C. Erysipelas: epidemiological, clinical, and therapeutic data (111 cases). *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118:11-16.
64. Guberman D, Gilead LT, Zlotogorski A, Schamroth J. Bullous erysipelas: A retrospective study of 26 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:733–737.
65. Woo PCY, Lum PNI, Wong SS. Cellulitis complicating lymphedema. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:294–297.
66. Lewis SD, Peter GS, Gomez-Marin O, Bisno AL. Risk factors for recurrent lower extremity cellulitis in a US Veterans medical center population. *Am J Med Sci* 2006;332:304–307.
67. McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Mirzoyev A, Brian D, Baddour M et al. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. *Arch Intern Med* 2007;167:709–715.
68. Pavlotsky F, Amrani S, Trau H. Recurrent erysipelas: Risk factors. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:89–95.



69. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol* 2006;155: 947–950.
70. Baddour LM, Bisno AL. Non-group A beta-hemolytic streptococcal cellulitis. Association with venous and lymphatic compromise. *Am J Med* 1985;79:155–159.
71. Sais G, Jucgla A, Peyri J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: A cross-sectional study. *Br J Dermatol* 1995;132:758–761.
72. Wilson ML, Winn W. Laboratory Diagnosis of bone, joint, soft tissue, and skin infections. *Clin Infect Dis*, 2008;46:453-457.
73. Picard D, Klein A, Grigioni S. Risk factors for abscess formation in patients with superficial cellulitis (erysipelas) of the leg. *Br J Dermatol*, 2013;168:859-863.
74. Aygen B, Doğanay M, Üstünbaş HB. *Pasteurella multocida* selülit. *Enfeksiyon Dergisi* 1991;5:135-139.
75. Chira S, Miller LG. Staphylococcus aureus is the most common identified cause of cellulitis: a systematic review. *Epidemiol Infect*, 2010;138:313-317.
76. Baddour LM, Googe PB, Prince TL. Possible Role of Cellular Immunity: A Case of Cellulitis. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:17–21.
77. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sabe N. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003;22:151-157.
78. Sachs M. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1990;150:1907-1912.
79. Leclerc S, Teixeira A, Mahe E. Recurrent erysipelas: 47 cases. *Dermatology*, 2007;214:52-57.
80. Bakır M, Elaldı N. Selülit ve Erizipel. *İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi* (6), *Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarının Tedavisi Kitabı*’nda. Arman D, Ulusoy S (eds.). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004: 27-39.

81. Oumeish I, Oumeish OY, Bataineh O. Acute bacterial skin infections in children. *Clin Dermatol*, 2000;18:667-668.
82. James WD, Berger T, Elston D. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 10 ed. 2006, Saunders;251-263.
83. Yılmaz S. Selülit ve Subkutan Doku Enfeksiyonları. Gündeş S. (Editör). *Deri, Yumuşak Doku, Eklem ve Kemik Enfeksiyonlarının'nda*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008.261-263.
84. Jorup Ronstrom C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scandinavian journal of infectious* 1986;18(6): 19-24.
85. Şahin S. Primer piyodermalar. Uzun Ö, Ünal S (Editörler). *Güncel Bilgiler Eşliğinde Enfeksiyon Hastalıkları*. 2. Cilt. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002. s.751-759.
86. Hirschmann JV, Raugi GJ. Lower limb cellulitis and its mimics. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:163,e1-12, quiz 175-176.
87. Bilgili SG, Karadağ AS, Çalka Ö ve ark. Sweet sendromu: 31 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türkderm* 2013;47:33-38.
88. Guay DR. Treatment of bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1259–1275.
89. Ellis Simonsen SM, Van Orman ER, Hatch BE. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect*, 2006;134:293-299.
90. Stevens DL. Treatments for skin and soft-tissue and surgical site infections due to MDR Gram-positive bacteria. *J Infect*, 2009;59:32-39.
91. Bernard P. Management of common bacterial infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis*, 2008;21:122-128.

92. Koerner R, Johnson AP. Changes in the classification and management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother*, 2011;66:232-234.
93. Hepburn MJ, Dooley CP, Skidmore PJ. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med*. 2004;164:1669-1674.
94. Burns T, Breathnach S, Cox N et al. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed, 2010 Blackwell Publishing; Ch. 30.17-21.
95. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST). Guidelines on the management of cellulitis in adults, 2005.
96. Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM, Champlin J, Wingert KJ, Breen JD. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(8):2358-2362.
97. Gudgeon AC, Vandenburg MJ, Wight LJ, Griffiths GK, Kelsey M. Is oral cefuroxime axetil suitable for the treatment of unidentified bacterial infection of skin and soft tissue. *Br J Clin Pract* 1987;41(10):954-956.
98. Plouffe JF. Emerging therapies for serious gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid. *Clin Infect Dis* 2000;31(4):144-149.
99. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res*,2010;15:554-563.
100. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis*, 2004;10:941-4.
101. McCaig L, McDonald C, Mandal S. *Staphylococcus aureus* associated skin and soft tissue infections in ambulatory care. *Emerg Infect Dis*, 2006;12:1715-23.

102. Moellering RC. The problem of complicated skin and skin structure infections: the need for new agents. *J Antimicrob Chemother*, 2010;65:3-8.
103. Mason JM, Thomas KS, Crook AM. Prophylactic antibiotics to prevent cellulitis of the leg: economic analysis of the PATCH I & II Trials. *PLoS ONE*, 2014;9:82694.
104. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*, 2011;52:285-292.
105. Dryden MS. Novel antibiotic treatment for skin and soft tissue infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2014;27:116-124.
106. Nathwani D. New antibiotics for the management of complicated skin and soft tissue infections: are they any better? *Int J Antimicrob Agents*, 2009;34:24-9.
107. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A et al. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(6):1066-1072.
108. Atzori L, Manunza F, Pau M. New trends in cellulitis. *J Emerg Med Dermatol*. 2013;1:64- 76.
109. Wang JS, Liu YC, Cheng DL. Role of Benzathine Penicillin G in Prophylaxis for Recurrent Streptococcal Cellulitis of the Lower Legs. *Clin Infect Dis* 1997;25(3):685-689.
110. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39.
111. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448.
112. Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12(1): 83-87.

113. Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation Arch Surg 1993;128:1235-1241.
114. Gauldie J, Richards C, Harnish D. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:7251.
115. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. Haematologica 2008; 93(1):90-97.
116. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF) knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 8780-8785.
117. Cherayil BJ, Ellenbogen S, Shanmugam NN. Iron and intestinal immunity. Current Opinion in Gastroenterology. 2011;27(6):523-528.
118. Vyoral D, Petrak J. Heparin: a direct link between iron metabolism and immunity. Int J Biochem Cell Biol. 2005; 37: 1768-1773.
119. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003; 102(3):783-788.
120. Uysal Z. Heparin ve Demir Metabolizması. Türk Hematoloji Derneği 6. İlk basamak kursu, Ankara, 16 Ekim 2007.
121. Koliaraki V, Marinou M, Vassilakopoulos TP, Vavourakis E, Tsochatzis E, Pangalis GA et al. A novel immunological assay for hepcidin quantification in human serum. PLoS One 2009; 4(2):e4581.
122. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. Acta Haematol 2009; 122(2-3):78-86.
123. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. Blood 2008; 112(10):4292-4297.

124. Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometrybased hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem* 2007; 53(4):620-628.
125. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(10):3800-3805.
126. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113(9):1271-1276.
127. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 29-35, 507.
128. Nemeth E, Valore EV, Territo M. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-2463.
129. Lee P, Peng H, Gelbart T. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad U S A*. 2005; 102: 1906-1910.
130. Wilson DB. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood* 6th edit. W.B Saunders Company, Philadelphia, 2009; 522-542.
131. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary 46 haemochromatosis, chronic renal insufficiency and renal anaemia. *Gut* 2004; 53: 735–743.
132. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(10):3800-5.
133. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, Lauth X, Johnson RS, Nizet V. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*. 2006;107(9):3727–3732.

134. Ripley DA, Morris RH, Maddocks SE. Dual stimulation with bacterial and viral components increases the expression of hepcidin in human monocytes. *FEMS microbiology letters*. 2014;359(2):161–165.
135. Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, Cole S, Spottiswoode N, Selvakumar TA. Hepcidin regulations by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011;118(15):4129–4139.
136. Wu X, Yung L-M, Cheng W-H, Paul BY, Babitt JL, Lin HY. Hepcidin regulation by BMP signaling in macrophages is lipopolysaccharide dependent. *PloS one*. 2012;7(9):e44622
137. Zhang X, Rovin BH. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *Biological Chemistry*. 2013;394(2):231–238.
138. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, Schlesinger LS, Zwilling BS, Lafuse WP. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;82(4):934–945.
139. Armitage AE, Stacey AR, Giannoulatou E, Marshall E, Sturges P, Chatha K. Distinct patterns of hepcidin and iron regulation during HIV-1, HBV, and HCV infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(33): 12187–12192.
140. Van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, van der Hoeven JG, Swinkels DW, Pickkers P. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study. *Critical Care*. 2011;15(1):R9.
141. Van Zandt KE, Sow FB, Florence WC, Zwilling BS, Satoskar AR, Schlesinger LS, et al. The iron export protein ferroportin 1 is differentially expressed in mouse macrophage populations and is present in the mycobacterial-containing phagosome. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008;84(3):689–700.
142. Ben-Othman R, Flannery AR, Miguel DC, Ward DM, Kaplan J, Andrews NW. Leishmania-Mediated Inhibition of Iron Export Promotes Parasite Replication in Macrophages. *PLoS Pathog*. 2014;10(1):e1003901.

143. Paradkar PN, De Domenico I, Durchfort N, Zohn I, Kaplan J, Ward DM. Iron depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages. *Blood*. 2008;112(3):866–874.
144. Casals-Pascual C, Huang H, Lakhal-Littleton S, Thezenas ML, Kai O, Newton CRJC, et al. Hepcidin demonstrates a biphasic association with anemia in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *haematologica*. 2012;97(11):1695–1698.
145. Dong SL, Kelly KD, Oland RC. ED management of cellulitis: a review of five urban centers. *Am J Emerg Med* 2001;19:535-540.
146. Fleisher G, Ludwig S, Henretig F, Ruddy R, Henry W. Cellulitis: initial management. *Ann Emerg Med*. 1981;10(7):356-9.
147. Eker A, Akkoyun S, Kuloğlu F, Tansel Ö, Akata F, Tuğrul M. Trakya Üniversitesi Hastanesinde 2001-2004 yılları arasında izlenen selülit olgularının değerlendirilmesi. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, Antalya, 2005;209.
148. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:977–983.
149. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013;28:285–291.
150. Bertolus C, Schouman T, Aubry A, Hausfater P. Is procalcitonin a useful biomarker for the risk stratification of facial cellulitis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Aug;44(8):995-997.
151. Gauldie J, Richards C, Harnish D. Interferon- $\beta$ 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:7251–7255.



152. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH. Study of the molecular mechanisms of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79:1635–1641.
153. Streetz KL, Wustefeld T, Klein C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001;47:661.
154. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, Konca C, Gulbahar O, Ozturk MA. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009; 48(6):421-426.
155. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, Van Tienoven D. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011; 117(25):e218-225.
156. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 2010; 115(18):3810-3816.
157. Levell NJ, Wingfield CG, Garioch JJ. Severe lower limb cellulitis is best diagnosed by dermatologists and managed with shared care between primary and secondary care. *Br J Dermatol*, 2011;164:1326-1328.
158. Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology* 2004;209:301-307.
159. Campbell, S. Burton-MacLeod, R., Howlett. A cellulitis guideline at a community hospital – we can reduce costs by standardizing care. *Journal of Emergency Primary Health Care*, 2009;7:art 990329.
160. Karpelin M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, Kere J, Huhtala H, Vuento R, Jussila T, Syrjänen J. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: a prospective case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(6):729-734.

161. Lapidoth M, Hodak E, Segal R, Sandbank M. Secondary milia following bullous erysipelas. *Cutis* 1994;54:403-404.
162. Halpern J, Holder R, Langford NJ. Ethnicity and other risk factors for acute lower limb cellulitis: a U.K.-based prospective case-control study. *Br J Dermatol*, 2008;158:1288-1292.
163. Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after coronary bypass surgery. Association with superficial fungal infection in saphenous venectomy limbs. *JAMA* 1984 24;251(8):1049-1052.
164. Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis*, 2005; 41:1416-1422.
165. Tan R, Newberry DJ, Arts GJ. The design, characteristics and predictors of mortality in the North of England Cellulitis Treatment Assessment (NECTA). *Int J Clin Pract*, 2007;61:1889-1893.
166. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS ONE*,2013;8:60057.
167. Concheiro J, Loureiro M, Gonzalez-Vilas D. Erysipelas and cellulitis: A retrospective study of 122 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:888-894.
168. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Costeffectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1483-1488.
169. Sadow KB, Chamberlain JM. Blood cultures in the evaluation of children with cellulitis. *Pediatrics* 1998;101(3):E4.
170. Lazzarini L, Conti E, Tositti G. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. *J Infect*, 2005; 51:383-389.

171. Lazzarini L, Pellizzer G. Erysipelas-cellulitis of the leg: Impact of the application of a guideline in an infectious diseases unit. *J Chemother*, 2011;23:378.

172. Lebre C, Girard-Pipau F, Roujeau JC, Revuz J, Saiag P, Chosidow O. Value of fine-needle aspiration in infectious cellulitis. *Arch Dermatol* 1996;132(7):842-843.

