Kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar

Microbiological agents in musculoskeletal infections

Mümine Nursu Şahin

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Osteomyelit ve enfeksiyöz artrit, özellikle çocukluk çağında kalıcı hasar ve deformitelere neden olabilen ve diğer yaş gruplarında da ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklardır. Ortopedik enfeksiyonlara neden olan mikrobiyolojik etkenler çok çeşitlidir. Hastanın yaşı, etkenin kemiğe ulaşma yolu ve altta yatan bir hastalığın varlığı gibi faktörlere bağlı olarak etkenler farklılık gösterir. Günümüzde artrit ve kırıkların tedavisinde, ortopedik implant ve protezlerin kullanılmasındaki artışa bağlı olarak protez enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Doğru bir antimikrobiyal tedavi için mikrobiyolojik etkenlerin bilinmesi önemlidir. Tanıda kemik biyopsisi, sinoviyal sıvı ve doku kültürleri kullanılır ancak sürüntü kültürü yanıltıcı olabilir. Kültür sonucu elde edilemeyen olgularda olası etkenlerin bilinmesi ve ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması olumlu sonuçlar verir. Etkenler genellikle bakterilerdir ve tüm yaş gruplarında en sık görülen etken *Staphylococcus aureus*'dur. Ancak son yıllarda *Kingella kingae* ve toplum kaynaklı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) giderek artan sıklıkta izole edilmektedir. Diyabetik ayak enfeksiyonları osteomyelit ve doku nekrozu ile seyredebilir ve sıklıkla alt ekstremité amputasyonu ile sonuçlanır. Başlangıçta monomikrobiyal olan etkenler, ileri olgularda polimikrobiyal olur. Yumuşak doku enfeksiyonları hafif bir selülitten ölümcül olabilen nekrotizan fasiit ve gazlı gangren gibi değişik tablolarda karşımıza çıkabilir. Derlememizde kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarına neden olan etken mikroorganizmalar ayrıntılarıyla ele alınacaktır.

Anahtar sözcükler: osteomyelit; enfeksiyöz artrit; protez enfeksiyonu; mikrobiyoloji; diyabetik ayak; nekrotizan fasiit; gazlı gangren

Osteomyelitis and infectious arthritis may lead to permanent sequels and deformities in childhood. It also causes severe morbidity and mortality in other age groups. Microbiological agents leading to orthopaedic infections are various. Aetiological agents may vary depending on the patient's age, agent's arrival path to the bone and presence of other underlying diseases. There is a recent increase in prosthetic infections due to the increase of orthopedic implant usage. The exact aetiological factor needs to be isolated and known for accurate antimicrobial treatment. Biopsy of the bone and cultures of the synovial fluid and tissues are important for the diagnosis however swab cultures could be misleading. In cases, where the aetiological agent can not be identified, it is important to estimate and initiate an empirical antibiotic therapy. The pathogenic agents are usually bacteria and the most common one in all age groups is *Staphylococcus aureus*. Though, in the recent years, *Kingella kingae* and community acquired Meticilline Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are more commonly isolated. Osteomyelitis and tissue necrosis are common in diabetic foot patients and it usually ends up with amputation of the lower extremity. Initially, most cases are monomicrobial but in the later stages they become polymicrobial. Soft tissue infections can be encountered through a spectrum of diseases including mild cellulitis to lethal necrotizing fasciitis or gas gangrene. In this review, we have evaluated the aetiological agents leading to infections of the skeletal system.

Key words: osteomyelitis; infectious arthritis; prosthetic infection; microbiology; diabetic foot; necrotizing fasciitis; gas gangrene

ENFEKSİYÖZ ARTRİT

Enfeksiyöz artrit, sinovya ve sinoviyal sıvının çeşitli mikroorganizmalarla enfekte olması sonucu gelişen iltihabi bir eklem hastalığıdır. Mikroorganizmaların eklem ulaşması hematogen yayılım sonucu oluşabileceği gibi osteomyelit komplikasyonu olarak ya da direkt inokulasyonla da görülebilir. Enfeksiyöz artrit her yaş grubunda görülebilir ve tek ya da çok eklemi tutabilir.

Akut Bakteriyel Artrit

Artritler, bakteriyel etkenlerle oluştuğunda septik, piyogenik veya süpüratif artrit adını alır. Hızlı eklem harekiet ve geri dönüşümsüz işlev kaybı yapabileceğinden acil durumlar olarak değerlendirilir. Septik artritler birçok bakteri tarafından oluşturulabilir (Tablo 1) ve bu bakterilerin türü yaşa ve bazı predispozan etmenlere göre (romatoid artrit, ileri yaş, diabetes mellitus,

Tablo 1. Septik artrit etkenleri^[1,2]

Mikroorganizma	Sayı (n. 2302) (%)
Gram pozitif	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1066 (46)
Koagülaz negatif stafilkoklar	84 (4)
Streptokoklar	512 (22)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	183 (8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	156 (7)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	69 (3)
Diğer streptokoklar	104 (5)
Gram negatif	
<i>Escherichia coli</i>	91 (4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	104 (5)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	77 (3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	28 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36 (2)
<i>Salmonella</i> spp.	25 (1)
Diğer gram negatif basiller	110 (5)
Anaerob ve diğerleri	136 (6)
Polimikrobiyal	33 (1)

kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, kollajen vasküler hastalıklar, malignite, orak hücre (*sickle cell*) hastalığı, HIV enfeksiyonu, steroidler, artroskopi, intra-artiküler enjeksiyonlar, penetre yaralanmalar, prostetik eklemler, intravenöz ilaç kullanımı, endokardit) farklılık gösterir.^[1,2]

Staphylococcus aureus (*S.aureus*) tüm yaş gruplarında en sık görülen etkidir. Erişkinlerde yapılan farklı çalışmalarda en sık rastlanan etken %37–65 oranında *S.aureus*'tur. Romatoid artritli hastalarda bu oran daha yüksektir (%75). Daha önceden metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ile kolonize olmuş veya herhangi bir MRSA enfeksiyonu geçirmiş kişilerde septik artrit geliştiğinde MRSA'nın görülme olasılığı daha yüksektir. Çocuklarda, geçirilen bir enfeksiyonun süpüratif komplikasyonu olarak toplum kaynaklı MRSA artritler de gelişebilir.^[3] Sağlık tesisleri ile sık teması olan hastalarda vankomisin-*intermediate S.aureus* etken olarak rapor edilmiştir. *S.aureus* intravenöz ilaç bağımlılıklarında artritlik sık görülen nedenlerindendir. Infantlarda Grup B streptokoklar, gram negatif basiller ve *S.aureus* sık görülürken, iki yaşından büyük çocuklarda *S.aureus* asıl etkidir.^[1,4] Öktem ve ark.'nın çalışmasında, septik artritli 13 olgunun dokuzunun kan kültürlerinde (%46,1 *S.aureus*, %15,3 *Staphylococcus epidermidis*, %7,6 *Staphylococcus agalactiae*) ve sekizinin püy kültüründe (%58,3 *S.aureus*, %41,7 *S.agalactiae*) üreme olduğu görülmüştür.^[5]

Haemophilus influenza (*H.influenza*) altı ay ile beş yaş arasında siktir. Üst solunum yolu enfeksiyonu veya bakteremiyle seyreden otitis media sonrası gelişir. Günümüzde bu etkene karşı yaygın aşılama sonucunda sıklığı azalmıştır. Normal ağız florasında bulunan *Kingella kingae*, dört yaş altı çocuklarda görülen hematogen septik artritte *H.influenzae*'nin yerini almıştır ve sıklıkla stomatit veya üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir.^[6]

Neisseria gonorrhoeae, eskiden, olguların çoğunun 30 yaş altında olduğu, seksüel olarak aktif yetişkinlerde ve adolesanlarda görülen septik artritlik başlıca etkeni iken, günümüzde mukozal gonore olgularının azalmasına bağlı olarak gonokokal artrit prevalansı da düşmüştür. Gonokokal artritler ya dissemine gonokokal enfeksiyonlar sırasında (%42–85) ya da tenosinovit, dermatit ve poliartralji şeklinde seyreden gonokokal enfeksiyonlar esnasında oluşur. Sıklıkla monoartiküler (diz, el ve ayak bileği) nadiren oligoartiküler tutulum yapar. Kadınlarda asemptomatik olarak endoservikal bölgede bulunabildiğinden, menstruasyon, gebelik ve postpartum dönemde gelişen artritlere neden olabilir. *N.meningitidis*, meningokoksemeden 5–6 gün sonra artrit yapabilir.^[7] *Neisseria* ailesinin diğer üyeleri olan *Branhamella*, *Kingella* ve *Moraxella* da artrit nedeni olabilir.

Streptokoklardan, *Streptococcus pyogenes* ve diğer beta hemolitik streptokoklara diyabet, malignensi ve genitoüriner yapısal bozuklukları olan yetişkinlerde sık rastlanır. *Streptococcus pneumoniae*, hematogen septik artritlerde %6'lık az bir oranda saptanmış olmasına rağmen orak hücreli anemisi olan çocuklarda ve alkoliklerde etken olabileceği akılda tutulmalıdır. *Streptococcus suis*, Çin ve Güneydoğu Asya'da domuzlarla teması olanlarda görülmüştür.

Gram negatif basiller, özellikle yenidoğanlar, yaşlılar, intravenöz ilaç bağımlıları, kronik eklem hastalıkları, immunosupresifler ve eşlik eden başka hastalıkları (üriner enfeksiyon, dekubit yarası) olan kişilerde görülür (%5–20). *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. en sık izole edilen bakterilerdir. Çoklu ilaç direnç oranları bu bakterilerin tabloya girmesiyle artış gösterir.^[8] *P.aeruginosa*, intravenöz ilaç kullananlarda önemli bir patojendir ve özellikle simfisis pubis, sternoklaviküler, sternokondral ve sakroiliak gibi fibrokartilajinoz eklemlere afinitesi vardır. Çocukluk çağında *Salmonella* artritleri görülse de salmonella osteomyelitlerinin aksine bunların orak hücreli anemi ile bir bağlantısı yoktur.^[2]

Anaerobik bakteriler nadiren ve travmatik yaralanmalar sonucu etken olabilir. *Bacteroides* spp. çok nadirdir. Çocuklarda en sık rastlanan anaerob patojen *Clostridium* spp.'dir.

Enfekte eklemlerden tespit edilen diğer bakteriler *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Brucella* spp., *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum*'dur. Kedi ve köpek ısırıklarından sonra komşuluk yoluyla gelişen septik artritlerde *Pasteurella multocida* ve *Capnocytophaga* spp., insan ısırıklarından sonraysa *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum* görülebilir ve en sık metakarpofalangeal eklemler tutulur. Tavşan ısırığı sonrası gelişen artritde *Streptobacillus moniliformis* kan ve eklem sıvısında üretilmiştir. Diken batması ile oluşan artritlerde en sık üretilen etken *Pantoea agglomerans*'tır. *Brucella* artrit, hem akut hem kronik seyir gösterebilir ve en sık sakroiliak eklemi tutar. Septik artritin bazı klinik/epidemiyolojik özellikleri ve etken bakteriler Tablo 2'de listelenmiştir.^[1]

Kronik Enfeksiyöz Artrit

Genellikle monoartiküler, daha az sıklıkla oligoartikülerdir. Çok sayıda mikroorganizma kronik enfeksiyöz artrite neden olabilir (Tablo 3). Çoğunlukla etkenler mikobakteriler ve mantarlardır. Bakteriyel olarak bazen *B. burgdorferi* (Lyme hastalığı, kene ısırığı ile bulaşan bir spirokettir, poliartiküler tutulum yapar ve genellikle büyük eklemleri tutar.), *Tropheryma whipplei* (Whipple hastalığı), *Treponema pallidum* (Sifilis) ve *Nocardia* etken olabilir. Parazit olarak çeşitli helmint ve flarialara bağlı gelişen artritler vardır, nadiren tanımlanır, parazitler gösterilebilir ancak artrit genellikle otoimmün oluşur.^[1]

Tablo 2. Septik artrit klinik/epidemiyolojik özellikler ve etken bakteriler^[1]

Klinik/epidemiyolojik özellik	Etyolojik ajan
Romatoid artrit	<i>Staphylococcus aureus</i>
İntravenöz ilaç kullanımı	<i>S.aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Diyabet, malignensi	<i>S.aureus</i> , Group B streptococci
İmmunosuprese hastalar	<i>S.aureus</i> , streptokoklar, enterik gram negatif basiller, <i>Listeria monocytogenes</i>
Yenidoğanlar, dört yaşından küçük çocuklar	Gram negatif basiller, <i>Kingella kingae</i>
Genç erişkinler, menstruasyon, gebelik, ilişkili deri lezyonları	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Fibrokartilajinoz eklemler (örn., Simfisis pubis)	<i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i>
Kedi veya köpek ısırığı	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga</i> spp., anaeroblar
İnsan ısırığı	<i>Eikenella corrodens</i> , anaeroblar, diğer ağız florası (örn. Viridans streptokoklar)
Tavşan ısırığı	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
Postpartum kadın	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Pastörize edilmemiş ürünlerin tüketildiği endemik bölgelerde yaşayanlar veya seyahat edenler	<i>Brucella</i> spp.
Güneydoğu Asya'da yaşayanlar veya seyahat edenler	<i>Burkholderia pseudomallei</i> (Melioidosis), <i>Streptococcus suis</i>
Diken batması	<i>Pantoea agglomerans</i> , <i>Nocardia</i> spp.

Tablo 3. Kronik monoartiküler veya oligoartiküler artrit etkenleri^[1]

Bakteriler	Mikobakteriler	Mantarlar
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>M.tuberculosis</i>	<i>Candida</i> spp.
<i>Tropheryma whippelli</i>	<i>M.kansasii</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Treponema pallidum</i>	<i>M.marinum</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Nocardia</i> spp.	<i>M.avium-intracellulare</i> complex	<i>Coccidioides immitis</i>
Parazitler	<i>M.terrae</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Sporothrix schenckii</i>
Helmintler	<i>M.fortuitum</i> , <i>M.chelonae</i> , <i>M.abscessus</i>	<i>Aspergillus</i> spp.
Flarialar	<i>M.haemophilum</i>	<i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i>
	<i>M.leprae</i>	

Mikobakteriyel Artrit

Genellikle *Mycobacterium tuberculosis* dışındaki *Mycobacterium* spp. etkindir ve monoartikülerdir. *Mycobacterium tuberculosis* daha çok osteomyelit etkeniyken, artritlerde *M.avium intracellulare*, *M.kansasii*, *M.marinum* en sık gözlenen etkenlerdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda *M.terrae*, *M.chloneae*, *M.fortuitum* ve *M.abscessus* ile oluşan kronik monoartiküler artritler gösterilmiştir. Kadınlarda, 65 yaş üstünde, endemik bölgelerden göç edenlerde, sosyoekonomisi kötü olanlarda, alkol tüketenlerde, debil hastalarda, intravenöz ilaç kullananlarda, kortikosteroidler gibi immunosupresif ilaç kullananlarda ve HIV enfeksiyonunda tüberküloz artrit riski yüksektir. *M.avium*'a özellikle balıkçılarda rastlanır. *M.tuberculosis* artrit pulmoner tüberkülozdan hematogen yolla oluşurken (basil yıllarca eklemde sessiz olarak kalabilir) tipik olarak diz, kalça ve ayak bileğini tutar. Nontüberküloz mikobakteri artritleri direkt inokulasyon ile oluşurken, sıklıkla el ve el bileğinin küçük eklemlerini tutar; eklemle birlikte tendon kılıfı da tutulabilir.^[1] Hogan ve ark. yaptıkları çalışmada mikobakteriyel artritlerde nontüberküloz mikobakterilerin ve özellikle *M.avium*'un yerini koruduğunu vurgulamıştır.^[9] *Mycobacterium leprae* (Hansen hastalığı) otoimmün mekanizma ile artrite neden olabileceği gibi Charcot eklemi ile de ilişkili olabilir. Lepramatoz lepra el bileği, metakarpal kemikler ve elin küçük eklemlerinde simetrik poliartrit yapar.^[11]

Fungal Artrit

Genellikle monoartikülerdir. Immunosuprese ya da kronik hastalığı olanlarda görülme sıklığı artmakla beraber sağlıklı konaklarda da oluşabilir. Endemik bölgelerdeki sağlıklı konaklarda *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides brasiliensis* ve *Sporothrix schenckii* görülürken, immunosuprese konaklarda (uzun süre hastanede yatış, uzamış antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus, immunosupresif tedavi, malignensi, prematüre doğum, i.v. ilaç bağımlılığı, santral kateter vb.) *Candida* spp. (özellikle *C.albicans*), *Cryptococcus* ve *Aspergillus* daha sık görülmektedir. *Fusarium* hem sağlıklı hem de immunosuprese konakta artrit yaparken, *Histoplasma capsulatum* ise çok nadir olarak fungal artrit nedenidir. Sağlam konakta mantarlar eklem ya da direkt travma ve yaralanma ile ya da yabancı cisim penetrasyonu ile ulaşırken, immunosuprese grupta hem penetran yaralanmalar hem de hematogen yayılım ile yerleşir. *S.schenckii* ise diken batması ya da topraktan bulaşır.^[1,10]

Viral Artrit

Sistemik viral bir hastalığın seyri sırasında akut olarak gelişir ve genellikle poliaritiküler tutulum gösterir. Virüs'ün doğrudan sinoviyayı mı enfekte ettiği

yoksa artrit immun mekanizmalara mı bağlı geliştiği henüz tam anlaşılamamıştır. Human Parvovirüs B19, Rubella, Hepatit B virüs, Hepatit C virüs, HIV-1, Human T cell Leukemia virüs-1 (HTLV-1) ve bazı alfa virüs enfeksiyonları viral artrit sık geliştiği enfeksiyonlardır (Tablo 4).^[1]

Human Parvovirüs B19, özellikle çocuklarda olmak üzere en sık görülen virüslerdir. Proksimal interfalengeal ve metakarpofalengeal eklemlerde simetrik poliaritiküler tutulum yapar. Rubella, çocukluk çağı aşılama-
larının yaygın yapılmadığı ülkelerde genellikle erişkinlerde görülen viral artritlere neden olur. En sık elin küçük eklemleri tutulur. Hepatit B akut enfeksiyonunun prodromal döneminde simetrik, tipik olarak el, el bileği, diz ve ayak bileğini tutan poliartritler yapar. Hepatit C'ye bağlı artritler daha nadirdir ve genellikle otoimmündür. HIV-1 ve Human T cell Leukemia virüs-1 (HTLV-1) kronik persistant oligoartrit ile seyreder. Alfa virüs artritleri örneğin Chikungunya ateşi artropodlar (sinek vb.) aracılığı ile oluşur ve simetrik olarak büyük eklemleri tutan poliartritler yapar. Shmagel ve ark. artrit olan 9483 olguda Herpes Simplex Virus 1 ve 2 (HSV 1, HSV 2) ile Human Papilloma Virüsünü (HPV) araştırmışlar ve HSV2 ile HPV'un artritlerde etken olabileceğini vurgulamışlardır.^[11]

Reaktif Artrit

Enfeksiyon sonrasında genellikle 1-4 hafta sonra ortaya çıkan akut, steril ve asimetric poliaritiküler tutulum yapan eklem enflamasyonudur. Birçok mikroorganizma reaktif artrite neden olmakla birlikte olguların bir kısmında etken bilinmemektedir (Tablo 5). Özellikle enterik (*Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhimurim*, *Yersinia* spp.), ürogenital (*Clamidia trachomatis*, *Ureoplasma urealyticum*) ve orofarengeal (Beta hemolitik streptokoklar, *Clamidia* spp.)

Tablo 4. Artritlerle ilişkili olabilen virüsler^[1]

DNA virüsleri	RNA virüsleri
Small pox	Mumps
Vaccinia*	Rubeola*
Adenovirus*	Influenza*
Varicella*	Echovirus*
Epstein-Bar virüs*	Alfavirus (Chikungunya, Sindbis, Ross River)
Cytomegalovirus*	Rubella
Parvovirus B19	Lymphocytic choriomeningitis virüs
Hepatitis B	Hepatit C
	Human T cell Leukemia virüs-1
	HIV-1

* Nadiren neden olanlar

Tablo 5. Reaktif artrite neden olabilen enfeksiyonlar ve etkenleri^[12]

Genitoüriner enfeksiyonlar

Clamidia trachomatis
Ureoplasma urealyticum
Neisseria gonorrhoeae

Orofarengeal enfeksiyonlar

Beta hemolitik streptokoklar
Clamidia pneumoniae
Clamidia trachomatis

Gastrointestinal enfeksiyonlar

Shigella spp. (*S. flexneri* 1b ve 2a)
Salmonella spp. (*S. typhimurium*)
Campylobacter jejuni
Yersinia spp. (*Y. enterocolitica* Tip 3 ve Tip 9)

Diğer (nadiren)

Brucella spp.
Blastocystis hominis
Clostridium difficile
Borrelia burgdorferi
Clamidia psittaci

enfeksiyonlarda rol oynayan mikroorganizmalar sıklıkla reaktif artrite yol açar. Bunların dışında BCG, *Bacillus cereus*, *E. coli*, *Helicobacter pylori*, *Hafnia alvei*, *Lactobacillus*, *N. Meningitidis*, *Pseudomonas*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides* ve *filariasis* etkenleri reaktif artrit yapabilir.^[12]

Septik Bursit

Sıklıkla travma sonrası veya intrabursal kortikosteroid enjeksiyonundan sonra gelişir. Etkenlerin %80'ini *S. aureus*, geri kalanını *Streptococcus* spp., gram negatif bakteriler, mikobakteriler ve mantarlar oluşturur. Genellikle olekronon, prepatellar veya infrapatellar bölgeler etkilenir.^[1]

OSTEOMİYELİT

Osteomiyelit, mikroorganizmaların neden olduğu kemiğin enfeksiyöz bir hastalığıdır. En sık karşılaşılan mikroorganizmalar *S. aureus*, koagülaz-negatif stafilkoklar, gram negatif basiller ve eskiden peptostreptokoklar olarak adlandırılan *Finogoldia* spp.'dir. *S. aureus*, kemik matriksinde bulunan fibronektin, laminin, kolagen veya siyaloglikoproteine yüksek afinite gösteren adezinleri sayesinde hastalığa neden olan en sık mikroorganizmadır (Tablo 6).^[13] Çiftdoğan ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmanın sonucunda en sık izole edilen etken *S. aureus* (%63) olarak saptanırken, bunu sırasıyla *Kingella kingae* (%15), *S. pyogenes* (%9) ve diğerleri (%13) izlemiştir.^[14]

Osteomiyelite neden olan etkenler, mikroorganizmaların kemiğe ulaşma yoluna (hematojen, direkt inokulasyon, komşuluk), vasküler yetmezlik olup olmamasına, yaşa, hazırlayıcı faktörlere ve tutulan kemiğe göre bazı farklılıklar göstermektedir (Tablo 7).^[13,15–17]

Hematojen Osteomiyelit

Hematojen osteomiyelitlerde yayılım uzaktaki bir enfeksiyon odağından bakteriyemi veya sepsis sonucu

Tablo 6. Osteomiyelit etkenleri^[13]

Sık karşılaşılan etkenler (>50)

Staphylococcus aureus
Coagulase-negative staphylococci

Daha az sıklıkla karşılaşılan etkenler (>25)

Streptococci
Enterococci
Pseudomonas spp.
Enterobacter spp.
Proteus spp.
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Serratia spp.
 Anaeroblar
 (*Finogoldia* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides flagiles* group)

Nadir karşılaşılan etkenler (<5)

Mycobacterium avium complex
 Hızlı üreyen mikobakteriler
 Dimorfik mantarlar
Candida spp.
Aspergillus spp.
Mycoplasma spp.
Tropheryma whipplei
Brucella spp.
Salmonella spp.
Actinomyces

oluşur. Hematojen osteomiyelitlerde en yaygın olarak izole edilen mikroorganizma *S. aureus* olmakla beraber *S. pneumoniae* da sık görülür.^[13] Primer hematojen osteomiyelit infant ve çocukların hastalığıdır ama erişkinlerde de rastlanabilir. Yenidoğan ve bir yaş altında Grup B streptokoklar (*S. agalactiae*), *S. aureus*, *E. coli* ve bir yaşından büyük çocuklarda *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* sık görülen etkenlerdir. Yenidoğanlarda hematojen osteomiyelit özellikle kalıcı venöz kateterlerden kaynaklanır ve etken yenidoğan sepsisinden sorumlu olan grup B streptokoklardır. *H. influenza* 1–4 yaş arası görülmekle birlikte, yaygın aşılama uygulamaları neticesinde giderek azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, orofarengeal floranın bir üyesi olan *Kingella*

Tablo 7. Osteomyelit etkenleri ve dağılımını etkileyen faktörler^[13]

	Hematojen osteomyelit	Nonhematojen osteomyelit	Vasküler yetmezliğe bağlı osteomyelit
Etken	Genellikle monomikrobiyal <i>S.aureus</i> Gram negatif basiller (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>)	Genellikle polimikrobiyal <i>S.aureus</i> Gram negatif basiller Anaerob bakteriler	Polimikrobiyal olabilir <i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i> Streptokoklar Enterokoklar Gram negatif basiller Anaerob bakteriler
Hazırlayıcı faktör	Bakteriyemi Sepsis	Direk inokulasyon Açık kırık, Cerrahi redüksiyon ve internal fiksasyon Nosokomial Yakın komşuluk Yumuşak doku enfeksiyonu Dekubit ülseri Sellülit	Diabetes mellitus Periferik damar hastalıkları
Tutulan kemikler	Uzun kemikler Vertebra	Femur, tibia Kafatası, mandibula	Ayak

kingae'nın 6–48 aylık çocuk osteomyelitlerinde sık görülmeye başladığı bildirilmiştir. Bartonella henselae ve Borrelia burgdorferi de izole edilen etkenler arasında yer alır. Anaerob osteomyelitler ise çocukluk çağında nadir görülen etkenlerdir.^[18,19] Çocuk yaş gruplarına göre osteomyelit etkenleri Tablo 8'de verilmiştir. Çocuklarda, toplum kaynaklı MRSA'lara bağlı uzun kemik osteomyeliti ve diskiti görülme sıklığı artmaktadır. Toplum kaynaklı MRSA kökenlerinde, bir cins sitokin olan Panto-Valentine lökositin (PVL) bulunmuştur ve çocuk osteomyelitlerinde, PVL-pozitif *S.aureus*'ların, PVL-negatif *S.aureus*'lara göre multifokal ve daha agresif olduğu gösterilmiştir.^[20] Erişkinlerde ise sekonder hematojen osteomyelit daha azdır ve en sık görülen etken *S.aureus*'tur. Genellikle çocukluk çağında geçirilen osteomyelitler sırasında osteoblastlar tarafından tutulan *S.aureus*'lar, *dormant*-sessiz olarak canlı kalabilmekte, zamanla fenotipik olarak değişebilmekte ve

osteomyelit nükslerine neden olabilmektedir. Gram negatif basiller de sık görülen etkenlerdendir ve *E.coli*, *Candida* spp. ve *P.aeruginosa* intravenöz ilaç bağımlılarında en sık karşılaşılan mikroorganizmalardır. Hematojen osteomyelit genellikle monobakteriyeldir; uzun kemik ve vertebraları tutar.^[13,15,18]

Nonhematojen Osteomyelit

Nonhematojen osteomyelitler, cerrahi ve travma sonrası mikroorganizmaların kemiğe doğrudan inokulasyonu (perioperatif-intraoperatif işlemler sırasında nosokomial kontaminasyon, ponksiyon, eklem içi enjeksiyon, açık kırık, cerrahi redüksiyon ve kırığın internal tespiti, protezler, ısırık yaraları) ya da yakındaki yumuşak doku (sellülit, dekubit yaraları) ve ekleme ait bir enfeksiyon odağından komşuluk yoluyla oluşur. *S.aureus* en sık etkindir. Gram negatif basiller ve anaeroblar da görülür. Komşuluk yolu ile gelişen osteomyelitler genellikle polimikrobiyaldir. Uzun kemikleri, mandibulayı ve kafatasını tutar.^[13,15,18] Fily ve ark., Ortadoğu savaşında yaralananlarda gelişen posttravmatik osteomyelit olgularında (n: 727) sırasıyla *Enterobacteriaceae* (%57,4), *S.aureus* (%26,3), *P.aeruginosa* (%13,5), ve *A.baumani* (%2,8) üretmişlerdir.^[21]

Vasküler Yetmezliğe Bağlı Osteomyelit

Vasküler yetmezliğe bağlı osteomyelitlerin majör nedeni diyabetes mellitustur. Koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar, gram negatif basiller ve anaeroblar en sık izole edilen etkenlerdir

Tablo 8. Çocuk yaş gruplarına göre osteomyelit etkenleri EKMUD^[13]

1 yaş altı	1–16 yaş	16 yaş üstü
Grup B streptokoklar <i>S.aureus</i> <i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i> <i>S.pyogenes</i> <i>H.influenza</i>	<i>S.epidermidis</i> <i>S.aureus</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>S.marcescens</i> <i>E.coli</i>

ve polimikrobiyal olabilir. Genellikle ayağın ufak bir travmasından sonra komşuluk yoluyla oluşur ve ayağın küçük kemiklerini tutar.^[13,15,18]

Kontamine Açık Kırık Osteomiyeliti

Kontamine açık kırık osteomiyelitte en sık görülen iki etken stafilocoklar ve Gram-negatif basillerdir. Nadiren enterokoklar, mantarlar ve atipik mikobakteriler görülebilir. Patojenler, normal deri florası, kontamine toprak ve nosokomiyal etkenler olabilir.^[13,22]

Kapalı Kırık Osteomiyeliti

Kapalı kırık osteomiyeliti, internal tespitten sonra gelişen implant ilişkili osteomiyelitlerdir ve en sık görülen etken *S.aureus*'tur. Hem polimikrobiyal hem de monobakteriyel üreme olan 180 olguyu içeren bir çalışmada *S.aureus* %42, koagülaz negatif stafilocoklar %18, enterik gram negatif basiller %30, psödomonaslar %14, enterokoklar %3, anaeroblar %4 oranında izole edilirken, streptokok ve mantarlara hiç rastlanmamıştır.^[23]

Kronik Osteomiyelit

Kronik osteomiyelitler yabancı cisim varlığı, kemik nekrozu, yoğun kontaminasyon, yavaş metabolik hızı

olan bakterilerle enfeksiyon, implantın neden olduğu konak defansındaki defekt, osteoliz gibi kemiğe ait lokal faktörler ve diyabet, renal-hepatik yetmezlik, malignensi, immunosupresyon, periferik damar hastalıkları, obezite, sigara kullanımı gibi genel faktörler sonucu oluşur. Kronik osteomiyelit olgularında klinik duruma göre en sık karşılaşılan mikroorganizmalar Tablo 9'da belirtilmiştir.^[15,18]

Çocuklarda görülen kronik hematojen osteomiyelite genellikle gelişmekte olan ülkelerde rastlanır ve bu çocuklar geçirdikleri birçok enfeksiyonda antibiyotik kullanmamışlardır. Yapılan bir çalışmada da, kronik hematojen osteomiyeliti olan 167 çocuktan izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *S.aureus* (%2), *E.coli* (%2), Streptokoklar (%2), *Pseudomonas* (%2), *Basillus subtilis* (%1), *Proteus* (%1) ve üretilmeyen (%29) şeklinde bulunmuştur.

Erişkinlerde görülen kronik hematojen osteomiyelite ana etken *S.aureus*'tur. İlave *Brucella* spp. ve *M.tuberculosis* spesifik etkenler olarak görülebilir.^[23]

Vertebra Osteomiyeliti

Vertebra osteomiyelitte (Spondilodiskit) *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklar en yaygın mikroorganizmalardır ve hematojen kaynaklıdır. Bazen beraberinde

Tablo 9. Kronik osteomiyelitte klinik duruma göre sorumlu etkenler^[15,18]

Klinik	Mikroorganizma
Osteomiyelitin herhangi bir tipinde sık görülen etken	<i>S.aureus</i> (metisilin duyarlı veya dirençli)
Yabancı cisim ilişkili enfeksiyon	Koagülaz negatif stafilocok veya <i>Propionibacterium</i> spp.
Nosokomiyal enfeksiyon	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Candida</i>
Diyabetik ayak lezyonları ve dekübit ülserleri	Streptokok ve/veya anaerob bakteriler <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Candida</i>
Orak hücreli anemi	<i>Salmonella</i> spp. veya <i>S.pneumoniae</i>
HIV enfeksiyonu	<i>B.henselae</i> , <i>B.quintana</i>
İnsan veya hayvan ısırıkları	<i>P.multocida</i> veya <i>Eikenella corrodens</i>
İmmün yetmezlikli olgular	<i>Aspergillus</i> spp., <i>C.albicans</i> veya <i>Mycobacteria</i> spp.
Tüberküloz sık görüldüğü toplumlar	<i>M.tuberculosis</i>
Sayılan patojenlerin endemik olduğu alanlar	<i>Brucella</i> spp., <i>C.burnetti</i> , bazı coğrafik bölgelerde sık görülen mantarlar (histoplazma vb.)
Eroin alışkanlığı	<i>S.aureus</i>
Hemodiyaliz	<i>S.aureus</i>

psoas absesi de olabilir. Primer odak deri, yumuşak doku, genitoüriner yol, enfektif endokardit, i.v. kateter, i.v. ilaç bağımlılığı ve solunum yolları olabilir ya da bakteriler, cerrahi sırasında disk ve komşu vertebralara direkt inokule olabilir. *M.tuberculosis* en sık torokal vertebraları tutar. Endemik bölgelerde *Brucella spondilodiskitleri* fazladır. Gram negatif aerobik bakterilerin ve *Candida* spp.'nin ve *P.auriginosa*'nın neden olduğu vertebra enfeksiyonları i.v. ilaç bağımlılarında, immunosupresif hastalarda ve postoperatif hastalarda yaygındır.^[13]

Tüberküloz Osteomiyelit

Tüberküloz osteomiyelitte, etken *M.tuberculosis* ise genellikle pulmomer kaynaklıdır ve sıklıkla vertebra veya paraartiküler bölgeyi tutar. Pott hastalığı olarak bilinen vertebral osteomiyelit, *M.tuberculosis*'in en yaygın osteoartiküler bulgusudur. Nontüberküloz mikobakteriler (*Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium xenopi*) tarafından da oluşturulan osteomiyelitler genellikle immunosupresiflerde, cerrahi veya travmaya bağlı kontamine olan yaralardan sonra disemine enfeksiyonlar şeklinde görülür. İnterferon gamma veya interlökin-12 defisiti olan hastalarda nontüberküloz mikobakterilerle oluşan osteomiyelitler gösterilmiştir. Bacille Calmette Guerin (BCG) ile aşılama sonrası ve intravesiküler BCG uygulamasından sonra *Mycobacterium bovis*'e bağlı disemine osteoartiküler enfeksiyonlar rapor edilmiştir.^[13]

Fungal Osteomiyelit

Fungal osteomiyelitler sık görülmez. İmmunosupresifler, mantar enfeksiyonlarının endemik olduğu bölgelerde bulunanlar ve diyabeti olanlar risk altındadır. Etkenler *blastomycosis*, disemine *coccidioidomycosis*, ekstrakutaneoz *sprotrichosis*, *cryptococcosis*, *candidiasis* ve *aspergillosis*'dir. Genellikle hematogen yolla gelişir, soğuk abseler ve bu abselere komşu kemiklerde litik lezyonlar oluşturur. Kontamine yaradan travmatik olarak gelişen osteomiyelitlerde ise *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans* ve *Fusarium* spp. görülebilir.^[10,13]

Anaerob Bakteri Osteomiyeliti

Anaerob bakteri osteomiyelitinin nadir olmakla birlikte olabileceği unutulmamalıdır. Anaerob osteomiyelitler vücutun başka bir bölgesindeki anaerobik enfeksiyona ait aynı etken ile meydana gelir. Örneğin abdominal sepsis, dekubitis ülseri, ısırık, kafatası ve yüz kemiği osteomiyeliti, kronik ayak yarası, kötü kokulu eksuda varlığı, *smear*'de bakteri varlığına rağmen kültürde üreme olmaması gibi durumlarda anaerob

bakteriler etken olarak karşımıza çıkar. *Bacteroides fragilis* grubunun üyeleri olan *Prevotella* ve *Porphyromonas* spp. kafatası ve ısırık hadiselerinden izole edilirken, uzun kemik anaerob enfeksiyonlarında bunlara ilaveten *Fusobacterium* spp. izole edilir.^[13,24]

SAPHO (Sinovit, Akne, Pustulosis, Hiperostosis, Osteomiyelit)

SAPHO'nun nedeni bilinmemektedir ve biyopsi örneklerinin kültüründe bakteri, mantar ve mikobakteri üretilmemiştir. Özellikle çocuklarda göğüs kemikleri, pelvis ve vertebrada kronik rekürren multifokal osteomiyelit yapar.^[13,25]

Osteitis Pubis

Osteitis Pubis, simfisis pubisin enfeksiyonudur, ürolojik ve jinekolojik cerrahi girişimlerden sonra ortaya çıkar ve *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E.coli*, *Pseudomonas* spp. ve *Proteus* spp. en sık görülen etkenlerdir.^[13,26]

Klavikula Osteomiyeliti

Klavikula osteomiyeliti, boyun cerrahisi ve subklaviyen ven kateterizasyonundan sonra gelişir. *S.aureus* en sık görülen mikroorganizmadır. Gram-negatif bakteriler, *Coccidiodes* spp. ve *M.tuberculosis* de görülebilir.^[13]

Sakroiliak Osteomiyelit

Sakroiliak osteomiyelitte en sık etken *S.aureus*'tur. Nadiren ve bakteremi sonucu gelişir, bu durumda endokardit akılda tutulmalıdır. Kalıcı kateter kullananlar ve i.v. ilaç bağımlıları risk altındadır. *Brucella* spp., kronik tek taraflı sakroiliak enfeksiyon yapabilir.^[13]

Hemodiyalize Bağlı Osteomiyelit

Hemodiyalize bağlı osteomiyelit hastalarında, arteriovenöz fistül ve diyaliz kateterlerinde *S.aureus* kolonizasyonunun oluşması nedeni ile hematogen yolla vertebral osteomiyelit gelişme riski yüksektir. Ayrıca diabetes mellitus ve periferik venöz hastalıkların eşlik ettiği durumlarda komşuluk yoluyla ekstremitelerde de osteomiyelit gelişebilir.^[13]

HIV (Human Immunodeficiency Virus)

HIV ile enfekte hastalar immunosupresif olmaları ve birçok fırsatçı mikroorganizmayla karşılaşmalarına rağmen bu hastalarda osteomiyelit nadir gelişir ancak diyabet, i.v. madde bağımlılığı, tüberküloz gibi eşlik eden hastalıkları varsa osteomiyelit gelişmesi kolaylaşır. Etken sıklıkla *S.aureus*'dur. HIV hastalarında *Bartonella henselae* ve *Bartonella quintana* bildirilen etkenler arasındadır.^[18]

Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemide, hastaların çoğu çocuktur ve en sık görülen etken *Salmonella* spp. ve *S.aureus*'tur. Fransızların yaptığı orak hücreli anemisi olan 299 olguluk çalışmada %12 oranında akut, multifokal, uzun kemik osteomyeliti geliştiği gösterilmiştir.^[13]

Gaucher's Hastalığı

Gaucher's hastalığında, tipik olarak tibia tutulur ve biyopsi yapılan bölgede akut osteomyelit gelişebileceği gibi dolaylı yoldan da akut osteomyelit gelişebilir.^[13]

Intravenöz İlaç Bağımlılığı

Intravenöz ilaç bağımlılarında, hematogen ve komşuluk yoluyla osteomyelit gelişir ve sternoklavikuler, sternokondral, sakroiliak ve simfisis pubis gibi bölgelerde yerleşir. Etkenler genellikle *S.aureus*, gram negatif çomaklar, *Pseudomonas* spp. ve *Candida* spp.'dir. Bu grupta *M.tuberculosis* vertebra osteomyeliti yapar.^[13] Wylie ve ark.'nın eroin bağımlılarında yaptıkları çalışmada *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Serratia* spp. *Provetella* ve *Eikenella* (normal ağız florası elemanıdır ve enjeksiyondan önce derinin veya iğne ucunun yalanmasına bağlı olarak osteomyelite neden olur) izole etmişlerdir.^[27]

Brodie Absesi

Brodie abseleri, sıklıkla tibianın distal bölgesini tutan kemiğin kronik lokalize abseleridir ve kültür negatif olabilir. En sık *S.aureus* ile oluşur.^[13]

PROTEZ ENFEKSİYONLARI

Protez enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların genel özelliği yabancı cisimlere yapışabilmeleridir. Protez üzerinde oluşan biyofilm tabakası mikroorganizmaların tutunmasını kolaylaştırarak, antibiyotiklerin bölgeye ulaşmasını engelleyerek ve konağın savunma mekanizmalarını bloke ederek protez enfeksiyonunun oluşumunda önemli rol oynar.^[28,29]

Protez enfeksiyonları etkenlerinin sıklığı yayınlara göre farklılıklar göstermekle birlikte, stafilokoklar (*S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar) en sık enfeksiyon etkenidir (Tablo 10).^[29] Protez enfeksiyonuna neden olan sınırsız sayıda mikroorganizma vardır ve kültürde kontaminasyon olarak adlandırılan koline bakteriler, propionibakteriler ve *Basillus* spp. gibi daha birçok bakteri de prostetik eklem enfeksiyonlarına neden olabilir.^[29,30] Protez enfeksiyonlarında mantarlar (Genellikle *candida* olmak üzere *aspergillus*) ve mikobakteriler (*M.tuberculosis* ve atipik mikobakteriler) yaygın olmamakla birlikte görülebilir.^[29,31,32] Çok

nadir olarak listeria, kampilobakterler, *Actinomyces* spp. ve *Gardrenella vaginalis* etken olarak bildirilmiştir.^[33–35] Prostetik eklem enfeksiyonlarında, özellikle omuz artroplastilerinde son zamanlarda *Propionibacterium acnes* daha sık görülmeye başlanmıştır.^[29]

Tsai ve ark. yaptıkları geriye dönük çalışmada, polimikrobiyal patojenlerin, anaerobların ve enterik gram negatif basillerin kalça protezlerinde diz protezlerine göre daha sık görüldüğünü ifade etmişlerdir.^[36] Tümör nekrosis faktör alfa blokerleri (TNF- α), mikobakteriler ve mantarlar için predispozan bir faktördür ve dissemine histoplazmosis, koksidiomikosis ve blastomikosis neden olabilir. Enflamatuvar/romatoid eklem hastalıkları nedeni ile protez takılan ve TNF blokerleri kullanan hastalarda bu patojenlere bağlı protez enfeksiyonları daha sık oluşacak ve gelecekte mikroorganizmaların dağılımı değişecektir.^[29] Zimmerli ve ark.'nın 618 (118 total kalça protezi ve 500 total diz protezi) periprostetik eklem enfeksiyonu olgusundan izole ettikleri mikroorganizmaların oranı *S.aureus* %32,8, koagülaz negatif stafilokoklar %26,5, *Streptococcus* spp. %8,7, *Enterococcus* spp. %6,6, *Propionibacterium* spp. %1,9, gram negatif basil %6,5, polimikrobiyal %6,1, üreme olmayanlar %8,9 ve diğerleri %1,8'dir.^[23]

Protez enfeksiyonlarında etkenler, enfeksiyonun geliştiği zamana (erken, gecikmiş ve geç) ve etkenin proteze ulaşma yoluna (hematogen, komşuluk ve direkt inokulasyon) göre değişiklik gösterir (Tablo 11)^[28,29,33,37,38]:

1. Erken (<3 ay) enfeksiyonlarda *S.aureus*, gram negatif basiller, anaerob bakteriler ve polimikrobiyal etkenler sık görülür. Bunlar virulansı yüksek patojenlerdir. Bakteriler genellikle protez cerrahisi esnasında cerrahi yaraya direkt inokulasyon

Tablo 10. Protez enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar^[29]

Mikroorganizmalar	Sıklığı (%)
Koagülaz negatif stafilokoklar	22
<i>S.aureus</i>	22
Alfa hemolitik streptokoklar (<i>S.viridans</i>)	9
Beta hemolitik streptokoklar. Grup A, B, G	5
Enterokoklar	7
Gram negatif basiller	25
Anaeroblar	10

(ameliyathanede havada asılı patojenler, hastanın kendi cildi veya ameliyat personelinin cildindeki patojenlerle kontaminasyon) veya komşuluk (delici travma, aspirasyon, enjeksiyon daha önceden bulunan osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonunun yayılımı) yoluyla ulaşır. Protez enfeksiyonlarının çoğu erken dönem enfeksiyonlarıdır.

2. Gecikmiş (3–24 ay) enfeksiyonda, koagülaz negatif stafilocoklar, *Propionibacterium acnes*, viridans streptokoklar veya enterokoklar daha sık etkindir. Bunlar virulansı düşük patojenlerdir. Bakteriler genellikle protez cerrahisi esnasında cerrahi yaraya direkt inokulasyon yoluyla ulaşır.
3. Geç (>24 ay) enfeksiyonlarda *S.aureus*, Beta hemolitik streptokoklar veya gram negatif basiller sık görülmektedir. Bunlar da virulansı yüksek patojenlerdir. Bakteriler daha uzaktaki enfeksiyonlardan (üriner, cilt, vasküler kateter vb.) hematogen yolla ulaşır.

Protez enfeksiyonlarının %20–40'ı hematogen yolla, gerisi direkt bakteri inokulasyonu ile meydana gelir. Hematogen yolla gelişen protez enfeksiyonları çoğunlukla monomikrobiyaldir, *S.aureus* sıklıkla izole edilen etkindir ve bakterilerin giriş kapısı sıklık sırasına göre cilt, dental, gastrointestinal, üriner ve diğerleri olarak belirlenmiştir. Bu nedenle protez hastalarının ameliyat öncesi hazırlıklarında bu bölgelerde enfeksiyon durumunun araştırılması önemlidir. Protez enfeksiyonları nadiren de kronik osteomyelit olgularında latent olarak duran bir odağın, protez cerrahisi sırasında dokunun hasarlanmasına bağlı olarak yeniden aktive olmasıyla da gelişebilir. Bu tür olgularda, cerrahi sırasında alınan kültürler steril olmasına rağmen, daha önceden

burada var olan *S.aureus* ve *M.tuberculosis* enfeksiyonları nüks edebilir. İleriye dönük bir çalışmada *S.aureus* bakteremisinden sonra %34 oranında prostetik eklem enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Dental öyküleri olan (enfeksiyon, girişim, kırık, kötü hijyen) hastalara konan protezlerde viridans streptokoklara, anaeroblara (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) ve *Actinomyces* spp. bağlı protez enfeksiyonları geliştiği bilinmektedir. Sellülit gibi pyojenik deri olguları stafilokokal (*S.aureus*, *S.epidermidis*) ve streptokokal (Grup A, B, C ve G) protez enfeksiyonlarına neden olabilir. Genitoüriner ve gastrointestinal girişim ya da enfeksiyonlarından sonra gelişen protez enfeksiyonları gram negatif basiller, enterokoklar ve anaerob bakterilerle oluşur.^[29] Zeller ve ark.'nın 2018'de yayımladıkları, 997 protez enfeksiyonundan izole ettikleri mikroorganizmalar ve sıklığı Tablo 12'de verilmiştir.^[39]

Klinik bulguları olmasına rağmen protez enfeksiyonlarında kültür negatifliği görülebilir. Bu durum enfeksiyon sırasında uzun süre antibiyotik kullanılmasından veya yetersiz bakteriyolojik tetkiklerden kaynaklanabilir. Tedaviye yanıt vermeyen bazı protez enfeksiyonlarında gerçek etken aynı mikroorganizmanın farklı fenotipleri veya koloni varyantları olabilir ve daha ileri bakteriyolojik testler gerektirir.^[40]

DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARI

Diabetes mellituslu hastalarda ayak enfeksiyonu sık görülür ve önemli bir problemdir. Enfeksiyon küçük travmalarla başlar, hafif selülit, açık ülser, kronik osteomyelit ve ilerleyici gangrene kadar giden enfeksiyonlar görülebilir.

Tablo 11. Protez enfeksiyonu gelişme zamanına göre etkenler ve proteze ulaşma yolları^[28]

Enfeksiyonun gelişme zamanı	Mikrobiyolojik etkenler	Ulaşma yolu
Erken (<3 ay)	Virulansı yüksek etkenler <i>S.aureus</i> , Gram negatif basiller Anaerob bakteriler Polimikrobiyal	Direkt inokulasyon (havada asılı patojenler, hasta/personel cildi) Komşuluk (delici travma, aspirasyon, enjeksiyon, eski kemik, yumuşak doku ve deri enfeksiyonları)
Gecikmiş (3–24 ay)	Virulansı düşük etkenler Koagülaz (-) stafilocoklar <i>Propionibacterium acnes</i> Streptokoklar/enterokoklar	Direkt inokulasyon (genellikle protez cerrahisi esnasında)
Geç (>24 ay)	Virulansı yüksek etkenler <i>S.aureus</i> Beta hemolitik streptokoklar Gram negatif basiller	Hematogen (cilt, dental, intestinal, üriner, vasküler kateter vb.)

Tablo 12. Protez enfeksiyonlarından (n: 997) izole edilen mikroorganizmalar ve sıklığı (%)^[39]

Mikroorganizma	n	(%)
<i>Staphylococcus</i>	497	50
<i>S.aureus</i>	194	19
<i>S.epidermidis</i>	185	19
Diğer koagülaz-negatif <i>Staphylococci</i>	87	9
Miks <i>Staphylococcus</i> enfeksiyon	31	3
<i>Methicillin-resistant Staphylococcus</i>	216	22
<i>S.aureus</i>	36	3,6
Koagülaz-negatif <i>staphylococci</i>	180	18
<i>Streptococcus</i>	156	16
<i>B-hemolytic Streptococcus</i>	87	9
<i>S.agalactiae</i>	59	6
<i>Non-hemolytic Streptococcus</i>	54	5,5
Diğer	15	1,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	27	3
Gram-negatif çomaklar	108	11
<i>Enterobacteria</i>	74	7
<i>P.aeruginosa</i>	25	3
Diğerleri	9	1
<i>Anaerobic bacteria</i>	83	8
<i>Propionibacterium</i> spp.	60	6
Diğerleri	23	2
<i>Polymicrobial</i> enfeksiyonlar	90	9
Diğerleri <i>Corynebacterium</i> spp. 13 (<i>C.striatum</i> 9, <i>C.jejikeium</i> 2, <i>C.amycolatum</i> 1, <i>C.sp</i> 1)	24	2
<i>Listeria monocytogenes</i> 3		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 3		
<i>Micrococcus</i> sp 1		
<i>Facklamia hominis</i> 1		
Fungus 3 (<i>Candida albicans</i> 2, <i>Aspergillus terreus</i> 1)		
Steril	12	1

Selülit, cilt ve cilt altı dokunun nekrotizan olmayan akut, yaygın enflamasyonudur. *S.pyogenes* ve *S.aureus* en sık etkenlerdir. Daha az sıklıkta *Haemophilus influenzae*, *Klostridialar* ve *Bacillus anthracis* neden olabilir. Sıklıkla alt ekstremiteler olmak üzere tüm ekstremiteler tutulabilir.

Ülserin geliştiği ve enfeksiyonun kemiğe ilerlediği durumlarda en sık izole edilen bakteriler *S.aureus*, streptokoklar, enterokoklar, gram negatif barsak bakterileri, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. ve diğer anaerob koklardır. Diyabetik ayak enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir ve anaerobları içerebilir. Yüzeysel, basit sellülit formunda ve ekstremiteyi tehdit etmeyen enfeksiyonlarda monomikrobiyal olabilir. Klinik durumlar ve olası etkenler Tablo 13’de listelenmiştir.^[41] Ertuğrul ve ark.’nın yaptıkları çalışmada, en sık saptanan ilk üç mikroorganizma *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *E.coli* olup gram pozitif etkenlerde artış, gram negatif etkenlerde azalma tespit etmişlerdir.^[42] Klinik olarak enfeksiyon düşünülmeden olgulardan kültür alınmamalıdır. Kültür için yaranın temizlenmesi ve debridmanından sonra derin doku kültürü alınması gerekir. Yüzeysel sürüntü örnekleri yanlış sonuç vereceğinden önerilmez.

NEKROTİZAN FASİİT

Nekrotizan fasiit, fasyanın da dahil olduğu derin subkutan dokunun ilerleyici nekrozu ile karakterize, çoklu organ yetmezliği ile yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon acilidir. Hastanın immunitite durumuna göre iki farklı sınıfta incelenmektedir^[43]:

Tablo 13. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında klinik ve olası etkenler^[41]

Klinik	Etken
Selülit (açık yara yok)	Monomikrobiyal Beta hemolitik streptokok (A, B, C, G grubu) <i>S.aureus</i>
Yeni gelişmiş enfekte ülser (antibiyotik kullanımı yok)	Sıklıkla monomikrobiyal <i>S.aureus</i> Beta hemolitik streptokok (A, B, C, G grubu)
Kronik enfekte ülser (öncesinde antibiyotik kullanımı var)	Genellikle polimikrobiyal <i>S.aureus</i> Beta hemolitik streptokok (A, B, C, G grubu) Gram negatif enterik bakteriler
Mavi-yeşil pürülan akıntı var	<i>P.aeruginosa</i>
Geniş nekroz veya gangren, kötü kokulu akıntı	Genellikle polimikrobiyal Aerob gram pozitif kok (<i>S.aureus</i> , koagülaz negatif stafilokoklar, enterokok) Gram negatif enterik bakteriler <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. Anaerob bakteriler
Sağlık bakımı ile ilişkili	Metisilin dirençli <i>S.aureus</i> , geniş spectrumlu beta-laktamaz üreten gram negatif çomaklar

Tip 1 (Polimikrobiyal Enfeksiyon)

En az bir anaerob olmak üzere (En sık *Bacteroides*, *Clostridium* veya peptostreptokok) bir veya daha fazla gram pozitif aerob (Streptokoklar, enterokoklar) ve gram negatif aerob basillerin (*Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* vb.) birlikte bulunması ile gelişir. Sıklıkla diyabet gibi altta yatan kronik bir hastalığı olanlarda veya cerrahi sonrası gelişir.

Tip 2 (Grup A Streptokokal Enfeksiyon)

Grup A streptokoklar en sık görülen etkindir. “Et yiyen bakteri” olarak da tanımlanır. Grup A streptokoklar veya diğer beta hemolitik streptokoklar tek başına veya diğer etkenlerle (En sık *S.aureus*) beraber olabilir. Sağlıklı kişilerde de görülebilir. Yaralanma, ince kesikler veya cerrahi, künt travmalar, yanık, varisella enfeksiyonları, kaynak olgu ile yakın temas ve i.v. madde bağımlılığı predispozan faktörlerdir.

MIYOZİT

Kasın nadir görülen ve genellikle nedeni belli olmayan enflamatuvar hastalıkları olan miyozitler, mikroorganizmalar etken olduğunda enfeksiyöz miyozit adını alır. Etkenler, komşuluk yoluyla (deri veya derialtı abse, derin yaralanma, dekubitis ülserleri, osteomiyelit) veya hematogen yolla kasa ulaşır. Bunlar, piyojenik, nonpiyojenik, lokalize ve jenaralize olabilir (Tablo 14).^[44]

Gazlı Gangren (Klostridyal Miyonekroz)

Çizgili kasları tutan, çok hızlı ilerleyen, hayatı tehlikesi olan enfeksiyon acillerindendir. Olguların %80–95’inde etken normal kolon florasında bol miktarda bulunan *Clostridium perfringens*’dir. Diğer etkenler *C.novyi* (%10–40), *C.septicum* (%5–20), *C.bifermentas*, *C.histolyticum*, *C.fallax*, *C.ramosum*, *C.sordelii* olabilir.

Clostridium perfringens, post travmatik olarak toprak ve yabancı cisim içeren kirli penetran yaralar (kaza, savaş), cerrahi yaralar (özellikle barsak ve safra sistemi), septik düşükler ve ekstremitelerde gelişen arteriyel yetersizlik durumlarında etkindir. Nadiren bazı parenteral ilaçlardan sonra ve garanüositopenik hastalarda rutin venöz uygulamalar sonrası oluşabilir. *Clostridium septicum*, nontravmatik-spontan olarak kolon kanseri, divertikülit, barsak infarktı, nekrotizan enterokolit, volvulus gibi genellikle intestinal hastalıklar durumunda etkindir.

Psoas Absesi

Etken bakteri, hastalığın kaynağı ile ilgilidir. Vertebral osteomiyelite sekonder ise *S.aureus* veya *M.tuberculosis*, intestinal enfeksiyon sonrası ise aerobik ve anaerobik barsak florası, çocuklarda hematogen yolla geliştirse *S.aureus*’dur.

Tablo 14. Miyozitlerin sınıflaması ve en sık görülen etken mikroorganizmalar^[44]

Miyozitin Tipi	Klinik	Etkenler
Piyojenik ve Genellikle lokalize	1. Piyomiyozit 2. Gazlı gangren 3. Nonklostridyal miyozit Anaerobik streptokokal gangren Grup A Streptokokal nekrotizan miyozit Sinerjistik anaerobik miyonekroz Enfekte vasküler gangren <i>Aeromonas hydrophila</i> miyonekrozu 4. Psoas apsesi	<i>S.aureus</i> , Grup A streptokoklar, Gram negatif basiller <i>Clostridium perfringens</i> ve diğer histotoksik clostridiumlar Peptostreptokoklar Grup A streptokoklar Miks enfeksiyonlar, <i>Bacteroides</i> , Peptostreptokoklar, Streptokoklar, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> Sinerjistik anaerobik miyonekroz ile aynı etmenler <i>A.hydrophila</i> Gram negatif basiller, <i>S.aureus</i> , miks enfeksiyonlar <i>M.tuberculosis</i>
Nonpiyojik ve Genellikle jenaralize	1. Miyaljiler 2. Plorodini 3. Eosinofilik miyaljiler Trişinosis Sistiserkosis 4. Diğer enfeksiyonlarla birlikte görülen kas bulguları ve rabdomiyoliz	Viral enfeksiyonlar (influenza, dengue), enfektif endokardit, bakteremiler (meningokoksemi), riketsiyozlar (<i>Rocky Mountain ateşi</i>), toksoplazmozis <i>Coxsackievirus B</i> <i>Trichinella spiralis</i> <i>Tenia solium</i> İnfluenza, Echo, Coxsackie, Epstein-Barr virüsler ve <i>Legionella</i>

KAYNAKLAR

1. Christophera OHI. Infectious arthritis of native joints. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2017. p.1400–17.
2. Ross JJ. Septic arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(2):203–18. [Crossref](#)
3. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, Howard C. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006;26(6):703–8. [Crossref](#)
4. Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular infections in children. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(3):557–74. [Crossref](#)
5. Öktem A, Çelik HT, Göçer E, Ceyhan M, Yiğit Ş, Yurdakök M. Yenidoğan döneminde septik artrit ve osteomyelit: Deneyimlerimiz ve güncel bilgilerin gözden geçirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2016;56:1–13. http://www.cshd.org.tr/uploads/pdf_CSH_1524.pdf
6. Dubnov-Raz G, Scheuerman O, Chodick G, Finkelstein Y, Samra Z, Garty BZ. Invasive *Kingella kingae* infections in children: Clinical and laboratory characteristics. *Pediatrics* 2008;122(6):1305–9. [Crossref](#)
7. Rice PA. Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). *Infect Dis Clin North Am* 2005;19(4):853–61. [Crossref](#)
8. Schelenz S, Bramham K, Goldsmith D. Septic arthritis due to extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Joint Bone Spine* 2007;74(3):275–8. [Crossref](#)
9. Hogan JJ, Hurtado RM, Nelson SB. Mycobacterial musculoskeletal infections. *Thorac Surg Clin* 2019;29(1):85–94. [Crossref](#)
10. Bariteau JT, Waryasz GR, McDonnell M, Fischer SA, Hayda RA, Born CT. Fungal osteomyelitis and septic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 2014;22(6):390–401. [Crossref](#)
11. Shmagel A, Skemp-Dymond G, Langsetmo I, Schousboe JT, Ensrud K, Foley R. Population- wide associations between common viral pathogens and self-reported arthritis: NHANES 2009–2012. *Int J Rheumatol* 2018;1–7. [Crossref](#)
12. Ulutan F, Taş N. Reaktif artritler. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2008. p.1351–3.
13. Tande AJ, Steckelberg JM, Osmon DR, Berbari EF. Osteomyelitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2017. p.1418–30.
14. Çiftdoğan DY. Akut komplike olmayan septik artrit ve osteomyelit epidemiyolojisi ve yönetimi: Çok Merkezli İspanyol Çalışması. *J Pediatr Inf* 2017;11(1):58–9. [Crossref](#)
15. Ulutan F, Şenköylü A, Bölükbaşı S. Osteomyelit. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2008. p.1363–9.
16. Zimmerli W, Flückiger U. Classification and microbiology of osteomyelitis. *Orthopade* 2004;33(3):267–72. [Crossref](#)
17. Garcia Del Pozo E, Collazos J, Carton JA, Camporro D, Asensi V. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. *Rev Esp Quimioter* 2018;31(3):217–25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166254/>
18. Kandemir Ö. Osteomyelit. İçinde: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2016. p.389–92.
19. Yagupsky P. Microbiological diagnosis of skeletal system infections in children. *Curr Pediatr Rev* 2019;15(3):154–63. [Crossref](#)
20. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO Jr, Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006;117(2):433–40. [Crossref](#)
21. Fily F, Ronat J-B, Malou N, Kanapathipillai R, Seguin C, Hussein N, Fakhri R and Langendorf C. Post-traumatic osteomyelitis in Middle East war-wounded civilians: resistance to first-line antibiotics in selected bacteria over the decade 2006–2016. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):103. [Crossref](#)
22. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, Richards RG, Verhofstad MHJ, Borens O, Kates S, Morgenstern M. Infections after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury* 2018;49(3):511–22. [Crossref](#)
23. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* 2017;125(4):353–64. [Crossref](#)
24. Brook I. Microbiology and management of joint and bone infections due to anaerobic bacteria. *J Orthop Sci* 2008;13(2):160–9. [Crossref](#)
25. Beratta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuch H, Bianchetti MG. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: A report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000;159(8):594–601. [Crossref](#)
26. Becker A, Triffault-Fillit, Valour F, Boussel L, Ruffion A, Laurent F, Senneville E, Chidiac C, Ferry T. Pubic osteomyelitis: Epidemiology and factors with treatment failure. *Med Mal Infect* 2019;S0399-077X(19)31064-9. [Crossref](#)
27. Wylie SC, Cullum C, Brarens B. Considerations in the diagnosis and management of lower- extremity infections heroin users. *J Am Podiatr Med Assoc* 2019;109(6):437–44. [Crossref](#)
28. Kayabaş Ü. Protez enfeksiyonları. İçinde: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2016. p.393–7.
29. Zimmerli W, Sendi P. Orthopedic implant-associated infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2017. p.1430–42.
30. Noussair L, Salamon E, El Sayed F, Duran C, Bouchand F, Roux AL, Gaillard JL, Bauer T, Rottman M, Dinh A. Monomicrobial bone and joint infection due to *Corynebacterium striatum*: Literature review and amoxicillin-rifampin combination as treatment perspective. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(7):1269–78. [Crossref](#)
31. Sigler R, Newman JR. *Mycobacterium Avium* Prosthetic Hip Infection on Abatacept Presenting as Fever of Unknown Origin. *J Bone Joint Infect* 2019;4(4):194–7. [Crossref](#)
32. Nengue L, Diaz MAA, Sherman CE, Bhasin A, Libertin CR. *Mycobacterium abscessus* prosthetic joint infections of the knee. *J. Bone Joint Infect* 2019;4(5):223–6. [Crossref](#)
33. Arsoy A. Kemik ve eklemlerin protez enfeksiyonları. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2008. p.1363–9.
34. Dagher R, Riaz T, Tande AJ, Osmon DR, Jagtiani A, Steckelberg JM, Mabry T, Berbari EF. Prosthetic joint infection due to *Actinomyces* species: A case series and review of literature. *J Bone Joint Infect* 2019;4(4):174–80. [Crossref](#)

35. Thomas M, Zeller V, Heym B, Meyssonier V, Marmor S, Ziza JM. Gardnerella vaginalis, from the vaginal microbiota to prosthetic joint infection. J Bone Joint Infect 2019;4(4):189–93. [Crossref](#)
36. Tsai Y, Chang CH, Lin YC, Lee SH, Hsieh PH, Chang Y. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. J Orthop Surg 2019;27(2):230949901984776. [Crossref](#)
37. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. J Intern Med 2014;276(2):111–9. [Crossref](#)
38. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res 2011;469(11):2992–4. [Crossref](#)
39. Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Metten M-A, Desplaces N, Marmor S. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint infection microbiological patterns in a large cohort. J Infect 2018;76(4):328–34. [Crossref](#)
40. Gül CG, Artuk C, Yıldız C. The Diagnosis, treatment and management of prosthetic joint infections. J Clin Anal Med 2013;4(4):332–9. [Crossref](#)
41. Lipsky BA. Diagnosing and treating diabetic foot infections. Klimik Derg 2009;22(1):2–13. <https://www.klimikdergisi.org/content/files/sayilar/11/buyuk/2-13.pdf>
42. Ertuğrul MB, Uyar-Güleç G, Baktıroğlu S, Çörekli E, Türe M. Diyabetik ayak enfeksiyonu etkenlerinin yıllara göre dağılımı: Değişim var mı? Klimik Derg 2017;30(1):27–31. [Crossref](#)
43. Akalın Ş. Nekrotizan fasiit. İçinde: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2016. p.372–4.
44. Pasternack MS. Myositis and myonecrosis. In: Bennett JE, Dolin R and Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2017. p.1306–17.