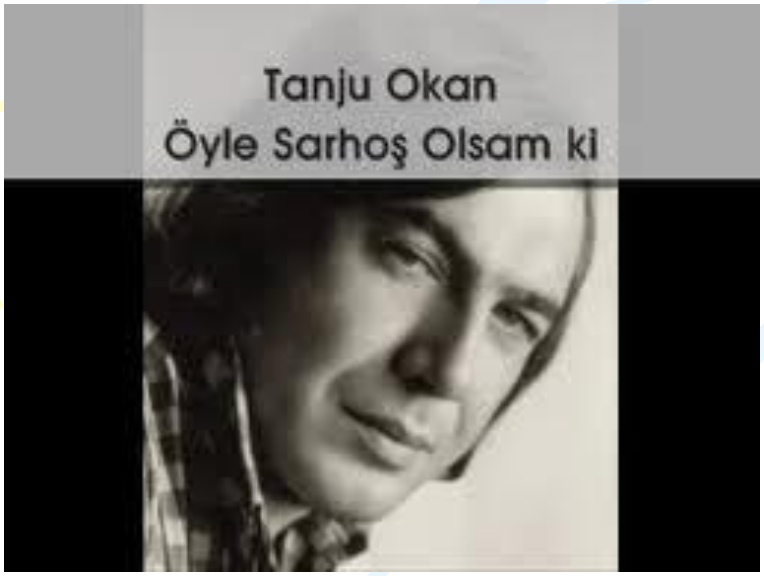
Diyabetik Ayakta Yeni Tanı ve Tedaviler

Dr. M. Bülent Ertuğrul

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Nude – Pierre Auguste Renoir (Philadelphia Art Museum)


Tanju Okan
Öyle Sarhoş Olsam ki

YALÇIN MENTEŞ'İN
BACAĞI
KESİLDİ

20 Kas

26 Kemik

128 Ligament

32 Eklem

7200 Sinir ucu

- Ayak infeksiyonları diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir
- Diyabetik hastaların hastaneye başvuruların en az %20'sinde neden ayak sorunlarıdır
- Alt ekstremite amputasyonlarının başta gelen nedeni de diyabetik ayak infeksiyonlarıdır ve bu oran %50-70 arasında değişmektedir

Lipsky BA. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26
Lipsky BA. *Clin Infect Dis 2004*;39:885-910
Ertuğrul MB. ve ark. *Klimik Derg* 2004;17(1):3-12
Armstrong DG, *et al.* J Diabetes Science and Technology 2011, 5: 1591-1595

- Tüm dünyada diyabetin ayak komplikasyonu nedeniyle 20* saniyede bir ayak kaybı yaşanmaktadır

- Ampütasyonların %60'ından fazlası infeksiyon nedeniyle

*Bakker K. 2014 (unpublished data)
Lipsky BA. *Clin Infect Dis 2004*;39:885-910

Amputation bags – Oxford Science Museum

OLGU

- S.E. 65 yaşında, erkek hasta,
- 96 kg ağırlığında, 1.72 m boyunda,
- 15 yıldır şeker hastası,
- 3 yıldır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giriyor, 5 ay önce ritm bozukluğu nedeniyle kalp pili takılmış
- 5 yıldır insülin tedavisinde,
- 3 yıl önce sağ ayağında yara nedeniyle tedavi edilmiş ve sağ ayak metatars düzeyinde ampüte edilmiş
- 4 ay önce MI nedeniyle kardiyoloji servisinde yatarken sol ayak 3. ve 4. parmakta infekte yaraları fark edilmiş.
- Ortepedi tarafından metatars düzeyinde ampüte edilmiş. Ancak infeksiyonu kontrol altına alınamamış ve sütür yerleri açılmış
- Hasta infeksiyon hastalıklarına danışıldı.

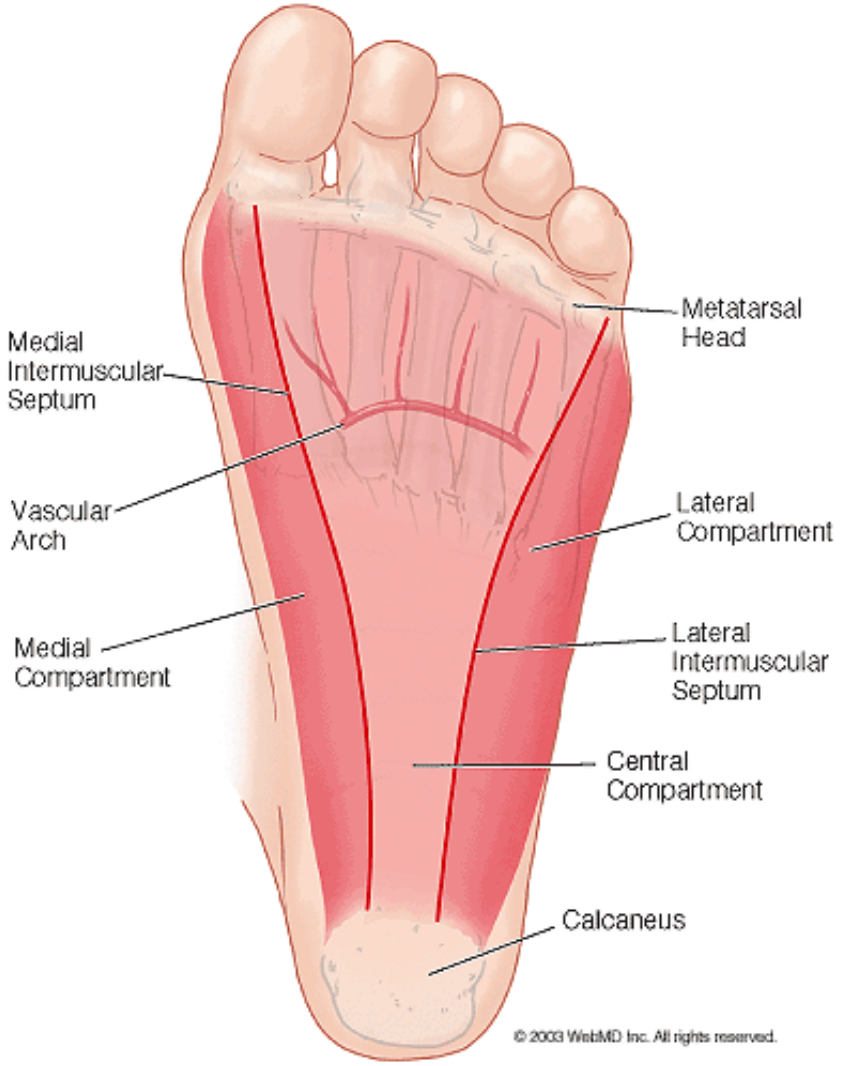
Fizik muayene

- Ateş 38.5°C
- Solunum sayısı 30 / dak.
- Kalp taşikardik, ek ses üfürüm yok.
- Nabız sayısı 92 / dak.
- Sol ayakta kötü kokulu nekroze yara

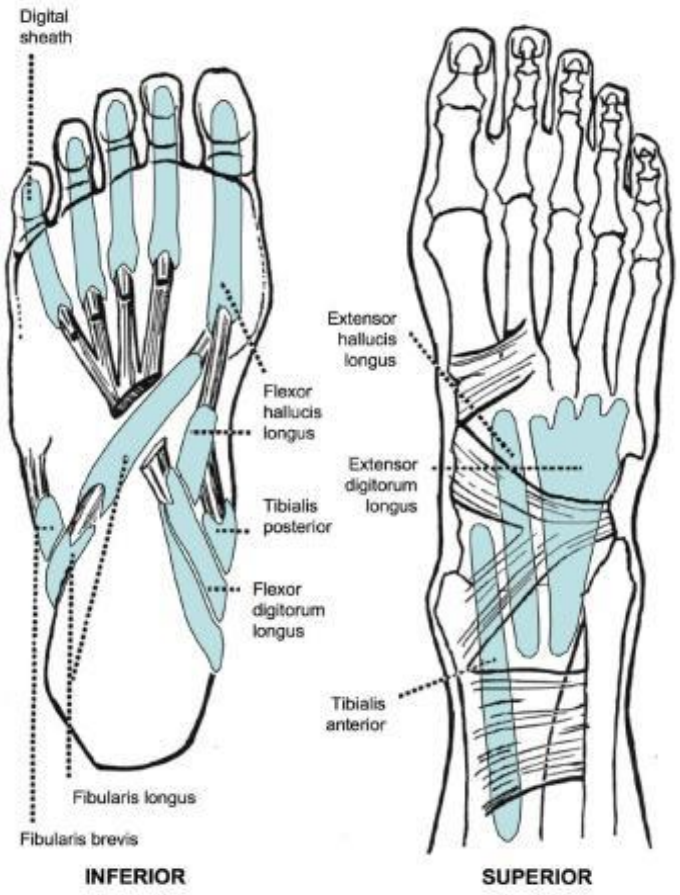
Laboratuvar

- Lökosit: 14300/mm^3 (parçalı %83,8)
- Hb: 8,4 gr/dL (normal değer; 13,6 – 17,2 gr/dL)
- Hematokrit %27,9 (normal değer; %40 – 53)
- CRP: 321 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)
- ESH: 72 mm/saat
- Kreatinin: 5,69 mg/dL (normal değer; 0,7 – 1,3 mg/dL)

Ayakta kompartmanlar



Tendon kılıfları



Soru 1

Hastamız PEDİS sınıflamasında infeksiyon değerlendirmesinde hangi evrededir?

a. Evre 0

b. Evre 1

c. Evre 2

d. Evre 3

e. Evre 4

❖Uluslar arası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu diyabetik ayak infeksiyonlarının sınıflandırmasında IDSA/IWGDF sınıflamasını önermektedir

(güçlü düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)

Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

❖Evre 4 (ciddi) infeksiyonlarda evre 3 (orta düzey)'e göre;

✓Ampütasyon oranı daha yüksek (7 kat)

✓Hastanede yatış süresi daha uzun

Wukich DK, *et al. Diabetes Care* 2013;36:3706 – 11
Wukich DK, *et al. Foot Ankle Int* 2013;34:351 – 8

Diyabetik Ayak Patolojisinde Sınıflama Önerileri

- Yara yerinin derinliği parsiyel mi, yoksa tam kat mı?
- İnfeksiyon var mı?
- Kemik tutulumu var mı?

Ertuğrul MB. ve ark. *Klimik Derg* 2004;17(1):3-12

Pierre Julien Paulien (1731-1804)
Dying Gladiator (1779) – Louvre Museum

PEDIS sınıflaması* (1)

Doku beslenmesi (*Perfusion*):

Evre 1:

Etkilenen ayakta periferik arter hastalığı (PAH) belirtilerinin olmaması

Evre 2: PAH belirtileri var, ancak ciddi iskemi yok. Aralıklı kladikasyo var.

Evre 3: Ciddi iskemi varlığı

*The International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. 4th International symposium on the diabetic foot. Noordwijkenhout-The Netherlans. 22-24 May 2003.

PEDIS sınıflaması (2)

Yaygınlık/büyüklük (*Extent/size*):

Eğer olanaklı ise debridman sonrası yara boyutları cm^2 olarak belirlenmelidir.

Ülserin dış sınırları ülseri çevreleyen sağlam deriden itibaren ölçülmelidir.

Derinlik/doku kaybı (*Depth/tissue loss*)

Evre 1: Yüzeyel tam kat ülser, dermisten daha derin dokulara penetre olmamış.

Evre 2: Derin ülser, dermisin altında, subkutan yapılara penetre olmuş, fasia, kas veya tendon tutulumu var.

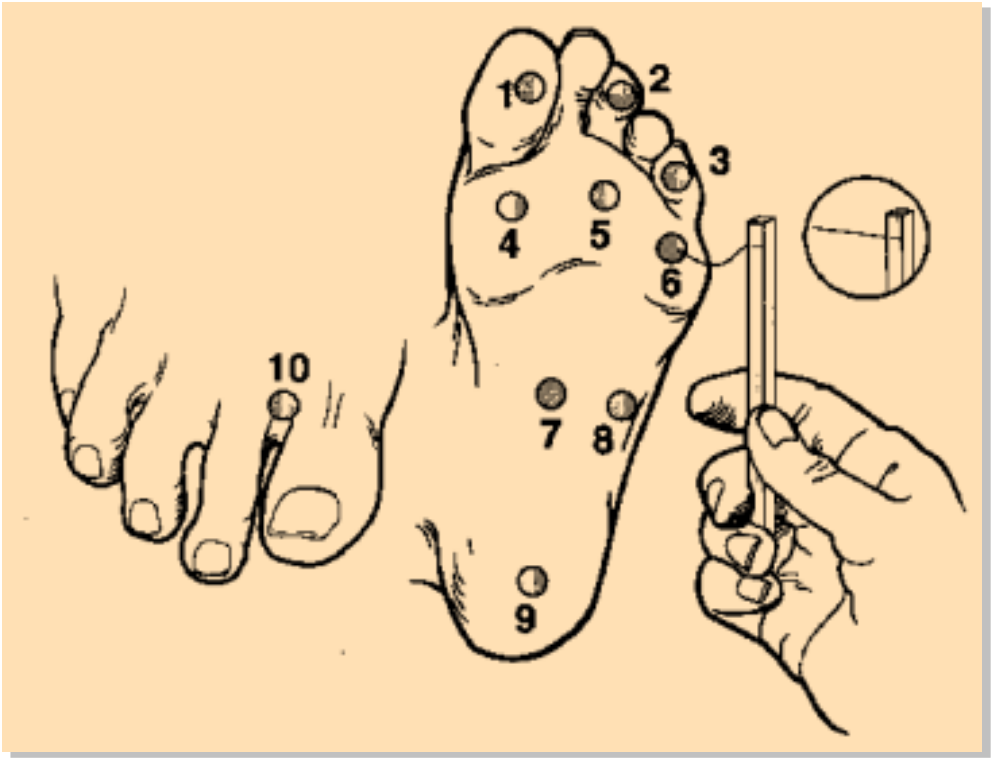
Evre 3: "Probing to bone" yöntemi veya direkt bakı ile kemik ve eklemi de içerecek şekilde ayağın bütün katlarının tutulduğunun belirlenmesi

PEDIS sınıflaması (4)

Duyu (*Sensation*)

Evre 1: Etkilenen ayakta duyu kaybı yok.

Evre 2: Etkilenen ayakta duyu kaybı var (ayağın plantar yüzeyinde 10 gr monoflamanlar ile belirlenmiş bası duyusunun yokluğu).



İnfeksiyon (*Infection*)

Yaranın Klinik Görünümü	İnfeksiyon Derecesi	
	IDSA	PEDIS
İnflamasyona ait bulgu (eritem, ağrı, indürasyon, duyarlılık, ısı artışı) ve pürülan akıntının olmaması	İnfeksiyon yok	1
İki veya daha fazla eritemli alan, ancak büyüklükleri 2 cm^2'yi aşmamış ülsere lezyon, infeksiyon deri ve/veya yüzeyel cilt altı doku ile sınırlı. Lokal veya sistemik belirti yok.	Hafif	2
Sistemik olarak iyi durumda, metabolik olarak stabil infekte ayak yarası ve aşağıdaki bulgulardan en az biri olan hasta; 2 cm^2'den büyük selülit, lenfanjit, gangren, yomuşak dokuda apse ve fasia altına yayılmış kas, tendon, eklem ve/veya kemiği içeren infeksiyon (sistemik inflamatuar yanıt sendromu bulguları yok)	Orta	3
Sistemik inflamatuar yanıt sendromu bulguları bulunan ve/veya metabolik olarak stabil olmayan infekte ayak yarası bulunan hasta (ateş veya hipotermi, taşikardi, hiptansiyon, lökositoz veya lökopeni, asidoz vb.)	Ciddi	4

Lipsky BA. *Klimik Derg.* 2009;22:2- 13

Fizik muayene

- Ateş 38.5°C
- Solunum sayısı 30 / dak.
- Kalp taşikardik, ek ses üfürüm yok.
- Nabız sayısı 92 / dak.
- Sol ayakta kötü kokulu nekroze yara

Laboratuvar

- Lökosit: 14300/mm^3 (parçalı %83,8)
- Hb: 8,4 gr/dL (normal değer; 13,6 – 17,2 gr/dL)
- Hematokrit %27,9 (normal değer; %40 – 53)
- CRP: 321 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)
- ESH: 72 mm/saat
- Kreatinin: 5,69 mg/dL (normal değer; 0,7 – 1,3 mg/dL)

Soru 1

Hastamız PEDİS sınıflamasında infeksiyon değerlendirmesinde hangi evrededir?

a. Evre 0

b. Evre 1

c. Evre 2

d. Evre 3

e. Evre 4

Soru 2

Hastanın osteomiyeliti olup olmadığını anlamak için en uygun inceleme hangisidir?

a. Fizik muayene

b. Kemik sondajı (probing to bone) yöntemi

c. Çift yönlü ayak grafisi

d. Manyetik rezonans görüntüleme

e. Kemiğin patolojik incelemesi

DİYABETİK AYAKTA OSTEOMİYELİT

- Ayak patolojisi bulunan yaklaşık 1/3 diyabetik hastada osteomiyelit
- Diyabetik ayak ülseri bulunan hastaların 2/3'ünde osteomiyelit
- Osteomiyelit tanısında henüz uzlaşı yoktur

Lipsky BA. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26
Lipsky BA. *Clin Infect Dis 2004*;39:885-910
Lipsky BA, *et al. Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):212S-238S

Osteomiyelit Tanısı

- "Kemik Sondajı" (probing to bone) yöntemi negatif ise osteomiyelit olasılığı düşüktür, yüksek riskli hastalarda pozitif test osteomiyelit tanısını destekler (güçlü düzeyde öneri, güçlü düzeyde kanıt)
- Serum inflamasyon göstergeleri (örn. yüksek ESH) tanıyı düşündürmeli (zayıf düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)
- Kemik doku patolojik ve mikrobiyolojik incelemesi kesin tanı için gereklidir. Etkenin duyarlılığını bilmek için antibiyogram yapmak gereklidir (güçlü düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)
- Etkeni saptamak için yumuşak doku veya sinüs ağzındaki akıntı örneklerinden kaçının (güçlü düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)
- Direkt ayak grafisi her hastaya yapılmalıdır (güçlü düzeyde öneri, zayıf düzeyde kanıt)
- İleri görüntüleme teknikleri gerekiyorsa en iyi teknik MR görüntülemedir (güçlü düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)
- MR görüntülemesi kontrendike ise işaretli lökosit sintigrafi veya olanak varsa SPECT/CT ya da 18F – FDG PET görüntülemesi önerilir (zayıf düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)

Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

Osteomiyelit Tanısı

- Fizik muayene

Ertuğrul MB. *Klimik Derg* 2009;22(Ek sayı)
Ertuğrul MB. *Türkiye Klin. G Cer* 2010;3(1):46-56

Fizik Muayene

- 2 cm^2 'den geniş ülser duyarlılık %56, özgüllük %92
- 3 mm'den derin ülserlerde de sığ ülserlere oranla daha fazla osteomiyelit (%82'ye karşılık %33) gelişmektedir.

Newman LG *et al.* *JAMA* 1991;266:1246-51

Ertugrul MB. ve *ark.* *Klimik Derg* 2004;17(1):3-12

Fizik Muayene ve Öykü

Risk Faktörü		Osteomiyelit		P
		Var (%)	Yok (%)	
	N=78	**n=48**	**n=30**	
Önceden Hastanede yatış	Yes (51)	26	25	**0,017**
	No (27)	22	5	
	N=76	**n=46**	**n=30**	
Yara derinliği				
	Grade 1	6	15	**<0,001**
	Grade 2	33	15	
	Grade 3	7	0	
	N=75	**n=48**	**n=27**	
Diyabetik ayak infeksiyonu süresi(gün) median (25% – 75%)		30 (20 – 63,8)	17,5 (10 – 32,6)	**0,007**
Yara genişliği(cm^2)median (25% – 75%)		7,5 (3,75 – 15)	3 (2 – 6,25)	**0,003**

Yara genişliğinin 4,5 cm^2'nin üzerinde olması osteomiyelit riskini 2,8 kat artırıyor

Ertuğrul MB. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2345-52.

DİYABETİK AYAK OSTEOMİYELİTİNDE AYRICI TANI

Ertuğrul BM, Lipsky BA, Savk O. *Diabetic Foot & Ankle* 2013;4:21855

- Charcot eklemi bulunan hastalarda MR anjiografide venöz kontaminasyon dikkati çekiyor

Ertuğrul BM, Koseoglu OK, Savk O *Çalışma ön verileri* 2015

DİYABETİK AYAKTA OSTEOMİYELİTİNDE AYRICI TANI

Charcot Eklemi

- Tarsometatarsal eklemi tutar
- Deri bütünlüğü bozulmamıştır
- Derin dokuda minimal değişiklikler vardır
- Kemikte reaktif ödem vardır
- Kemikte kaba fragmantasyon vardır

Osteomiyelit

- Genellikle metatars başını tutar
- Deri üzerinde ülser bulunur
- Derin dokuda apse vardır
- Kemikte medüller apse vardır
- Kemikte kortikal dekstrüksiyon vardır

Ertuğrul MB, Baktıroğlu S. *Klimik Derg* 2005;18(1):8-13

Kemik Sondajı

Kemik Sondajı

Kaynak	Hasta sayısı (Ülser tipi)	Duyarlı-lık (%)	Özgül-lük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Preva-lans (%)
Grayson et al	76 (I)	66	85	89	56	66
Shone et al	81 (A)	38	91	53	85	24
Lavery et al	247 (A)	87	91	57	98	12
Morales Lozano et al	132 (I)	94	98	95	91	80
Aragon-Sanchez et al	327 (I)	95	93	97	83	74
Mutluoglu et al	65 (I)	66	84	87	62	60

A= Tüm diyabetik ayak ülserler; I= İnfekte ülser ; PPV= pozitif prediktif değer; NPV= negatif prediktif değer; prevalans= Osteomiyelit yüzdesi

Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. *Diabetic Foot & Ankle* 2013;4: 2185

Biyokimyasal İnceleme

- Diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalarda ESH'nın 70 mm/saat ve üzerinde ise duyarlılık %89.5, özgüllük %100

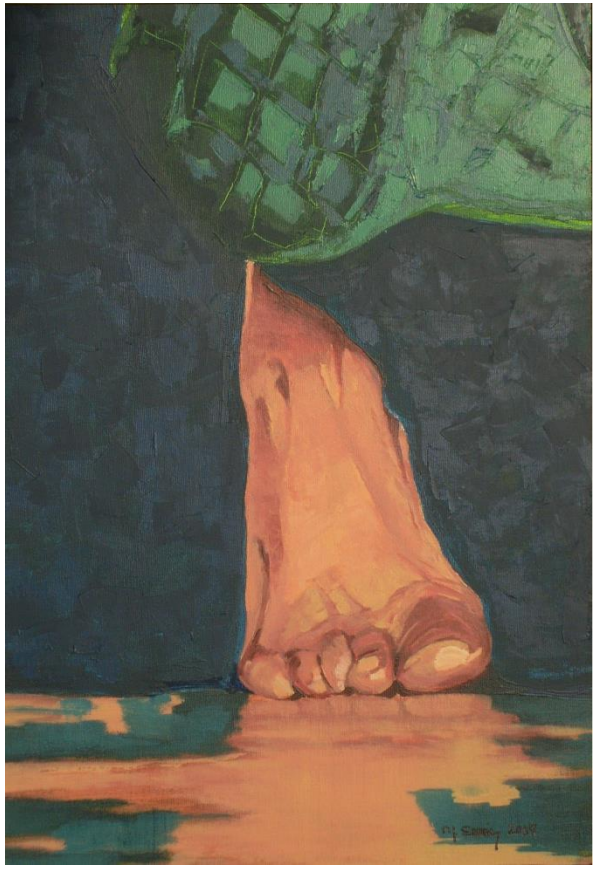
  Kaleta JL *et al. J Am Podiatr Med Assoc* 2001;91:445-50

- ESH 70 mm/saat olan hastaların tümünde osteomiyelit pozitif

  Newman LG *et al. Jama* 1991; 266:1246-1251

- ESH 70 mm/saat ve üzerinde olan hastaların %92'sinde osteomiyelit pozitif

  Malabu UH *et al. West Afr J Med* 2007, 26:113-116

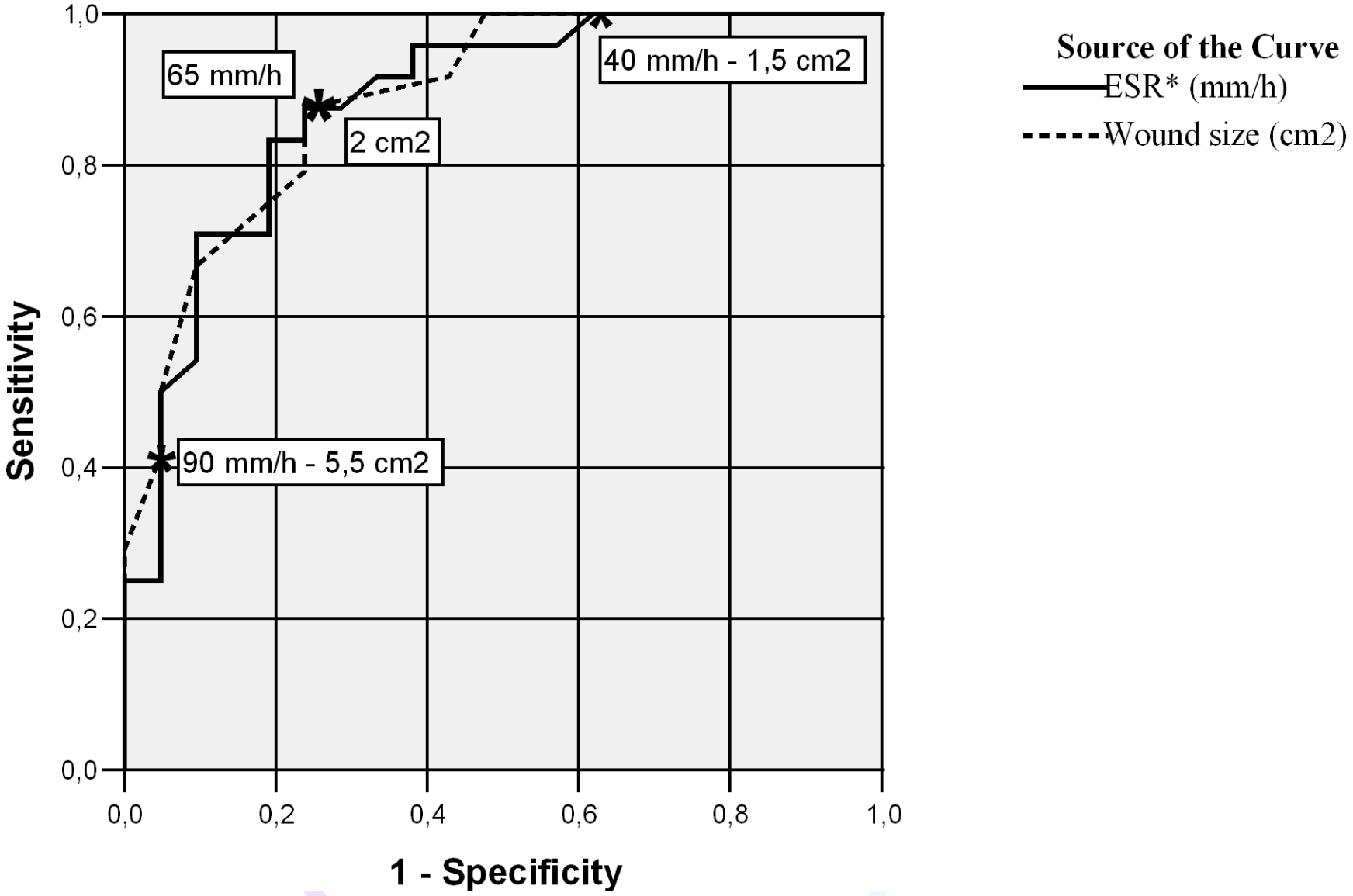


Mustafa Sevinç, Dengede ayak, 2007

ESH ve Yara Genişliği

ESH (mm/h)	Duyarlılık(%)	Özgüllük (%)	PPV(%)	NPV (%)
≥60	92	68	76	88
≥65	88	73	78	84
≥70	83	77	80	81
≥75	79	82	83	78
≥80	71	91	90	74
Yara genişliği (cm^2)				
≥2	88	77	81	85
≥3	79	77	79	77
≥4	67	91	89	71
≥5	50	95	92	64
ESH ≥65 + Yara genişiliği ≥2	83	77	80	81
ESH ≥70 + Yara genişliği ≥2	79	82	83	78

Ertuğrul MB *et al. Med Sci Monit* 2009;15(6):CR307-12



Ertuğrul BM *et al. Med Sci Monit* 2009;15(6):CR307-12

Görüntüleme yöntemi	Araştırma ve yılı	Duyarlılık , %	Özgüllük,%
Ayağın düz grafisi	Newman *et al*, 1991	28 (7/25)	92 (11/22)
	Park *et al*, 1982	61 (14/23)	69 (9/13)
	Segali *et al*, 1989	70 (7/10)	50 (7/14)
	Seldin *et al*, 1985	93 (14/15)	50 (5/10)
	Yuh *et al*, 1989	75 (8/24)	60 (9/15)
	Toplam	62+/-9.7 (60/97)	64+/-11.8 (41/64)
^{99m}Tc ile işaretli lökosit sintigrafisi	Keenan *et al*, 1989	100 (38/38)	38 (21/56)
	Newman *et al*, 1991	69 (18/26)	39 (5/13)
	Park *et al*, 1982	78 (18/23)	77 (10/13)
	Segali *et al*, 1989	70 (7/10)	43 (6/14)
	Seldin *et al*, 1985	94 (15/16)	79 (11/14)
	Yuh *et al*, 1989	94 (17/18)	18 (2/11)
	Toplam	86+/- 5.9 (113/131)	45+/-8.9 (55/121)
^{111}In ile işaretli lökosit kemik sintigrafisi	Keenan *et al*, 1989	100 (19/19)	78 (21/27)
	Lipsky *et al*, 1989	75 (6/8)	73 (8/11)
	Maurer *et al*, 1986	75 (3/4)	89 (8/9)
	Newman *et al*, 1991	77 (17/22)	77 (10/13)
	Schauwacker *et al*, 1988	100 (17/17)	83 (15/18)
	Toplam	89+/-7.3 (62/70)	79+/-9 (62/78)
Manyetik rezonans görüntüleme	Beltran *et al*, 1990 (n=13)	100	71
	Yuh *et al*, 1989 (n=44)	100	89
	Wang *et al*, 1990 (n=50)	99	81
	Weinstein *et al*, (n=47)	100	81
	En düşük değer	99	71

Imaging technique	+ LR	– LR	Advantages	Limitations
MRI	3.8	0.14	Good spatial resolution, high accuracy, can assess both soft tissues and bone	Reduced performance with severe ischemia
18F-FDG PET	5.6	0.4	Good spatial resolution	Limited availability; high cost
^{99m}Tc / ^{111}In labelled-leukocytes scans	4.73 / 2.31	0.12 / 0.38	High sensitivity; moderate specificity	Requires blood handling; time consuming
^{99m}Tc or ^{67m}Ga SPECT/CT	3.0	0.18	Good spatial resolution	Limited availability
^{99m}Tc-UBI 29-41 scan	Max*	Min*	Very high predictive values	Limited clinical data
^{99m}T bone scan	1.11	0.71	Widely available	Low specificity

+ LR = positive likelihood radio; – LR = negative likelihood ratio
*specificity=100%, specificity=100%

Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

SPECT/BT ya da 18F – FDG PET

- ^{99m}Tc ile işaretli lokosit sintigrafisi ile kombine edilmiş SPECT/BT
  - Duyarlılık %87.5, özgüllük %71.4 PDV %83.3, NPD %77.8
  - Tedavi sunucunu değerlendirmede avantajı var
- ^{99m}Tc – Ubiquicidin 29 – 41 işaretli lökosit ile birlikte üç fazlı kemik sintigrafisi (olgu sayısı çok küçük, n=17)
  - Duyarlılık %100, özgüllük %100
- 18F – FDG PET ile kombine edilmiş BT
  - Duyarlılık %74, Özgüllük %91 (metaanaliz)

Prybylski MM *et al. Int Wound J* 2014
Saeed S *et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:737 – 43
Treglia G *et al. Foot (Edinb)* 2013;23:140 – 8

		Histopatoloji	
		Osteomiyelit pozitif	Osteomiyelit negatif
Tc^{99} ile işaretli lökosit sintigrafisi	Osteomiyelit pozitif	21	1
	Osteomiyelit negatif	2	2
	Toplam	**23**	**3**
Manyetik rezonans görüntülemesi	Osteomiyelit pozitif	18	2
	Osteomiyelit negatif	5	3
	Toplam	**23**	**5**
Kemik doku mikrobiyolojik incelemesi	Pozitif kültür sonucu	24	2
	Negatif kültür sonucu	2	3
	Toplam	**26**	**5**

- Kemik doku mikrobiyolojik incelemesi; duyarlılık %92, özgüllük %60
- Tc^{99} ile işaretli lökosit sintigrafisi; duyarlılık%91, özgüllük %67
- Manyetik rezonans görüntülemesi; duyarlılık %78, özgüllük 60%

Ertuğrul MB *et al. Diabet Med* 2006;23:649-53

Hastalara yapılan girişimsel olmayan tanı işlemleri tedaviye katkı sağlamaz ancak maliyetlerde artışa yol açar

Eckman MH, *et al. Jama.* 1995;273:712-20

*Ertuğrul MB, Baktıroğlu S. *Klimik Derg* 2005;18(1):8-13

*Dr. Selçuk Baktıroğlu'nun izniyle

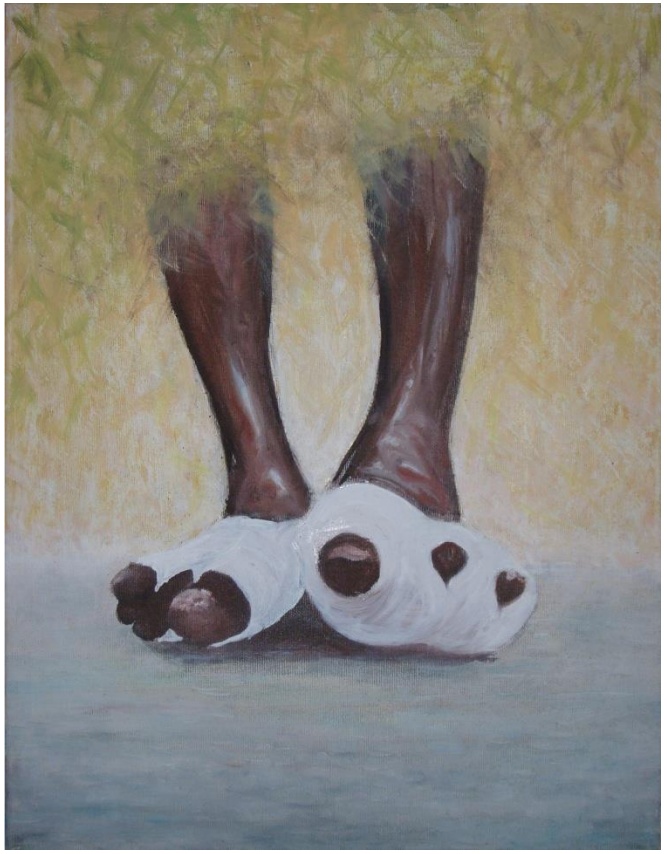
Patolojik İnceleme

- Kesin tanısı kemik biyopsisi,
  - ✓ Patolojik incelemede, alınan kesitte her mikroskopik sahada 10 ve üzerinde PMNL görülmesi: Duyarlılık %99, özgüllük %84

Lonner HS *et al. J Bone Joint Surg* 1996;78:1553-8

- Diyabetik ayak osteomiyelitinin kesin tanısında altın standart patolojik incelemedir

Lipsky BA. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26
Lipsky BA. *Clin Infect Dis 2004*;39:885-910



Ayşe Akman, Ayak, 2008

Perkütan kemik biyopsi

Mikrobiyoloji ve Histopatoloji için bölünmüş örnekler

Osteomiyelit Tanısında Olasılık

Kesin

(>%90 osteomiyelit olasılığı – Osteomiyelit tedavisi önerilir)

✓Pozitif kemik kültürü ve histopatoloji VEYA
✓Cerrahi sırasında kemikte pü olması VEYA
✓Ülser kaldırıldığında travmatik olmayan biçimde parçalanmış kemik görülmesi VEYA
✓MR görüntülemede kemik içi apse görünümü VEYA
✓2 yüksek olasılıklı kriter VEYA 1 yüksek olasılıklı ve 2 düşük olasılıklı kriter VEYA 4 düşük olasılıklı kriter

Yüksek Olasılıklı

(%51 – 90 olasılık – Osteomiyelit tedavisi düşünülür ancak ileri araştırmaya gereksinim olabilir)

✓Ülserde düzgün kemik yüzeyinin kaybolup, süngerimsi kemik dokunun görülmesi VEYA
✓MR görüntülemede kemik ödemi ve diğer osteomiyelit işaretleri VEYA
✓Kemik örneğinde pozitif kültür ancak negatif histopatoloji veya histopatoloji yapılmaması VEYA
✓Kemik örneğinde pozitif histopatoloji ancak kültürde üreme olmaması veya kültür yapılmaması VEYA
✓2 düşük olasılıklı kriter

Düşük Olasılıklı

(%10 – 50 olasılık – Osteomiyelit tedavisine hak verilebilir ancak ileri araştırma sıklıkla önerilir)

- ✓Direkt grafide kortikal dekstriksiyon VEYA
- ✓MR görüntülemede tek başına kemik ödemi VEYA
- ✓Pozitif kemik sondajı VEYA
- ✓Kortikal kemiğin görünmesi VEYA
- ✓Başka nedene bağlanamayan ESH>70 mm/saat olması VEYA
- ✓Yara üzerindeki basının kaldırılmasına (off-loading) ve kanlanmanın sağlanması karşın altı haftadan uzun süren yara ve/veya 2 haftadan uzun süren infeksiyon

Olası Değil

(<%10 olasılık – Osteomiyelit için tedavi ve araştırmaya gerek yok)

- ✓İnflamasyon işaret ve semptomları yok VE direkt grafi normal VE yara yok veya 2 haftadan daha kısa süreli VE mevcutsa ülser yüzeyel VEYA
- ✓Normal MR VEYA
- ✓Normal kemik sintigrafisi

Soru 2

Hastanın osteomiyeliti olup olmadığını anlamak için en uygun inceleme hangisidir?

a. Fizik muayene
b. Kemik sondajı (probing to bone) yöntemi
c. Çift yönlü ayak grafisi
d. Manyetik rezonans görüntüleme
e. Kemiğin patolojik incelemesi

Soru 3

Hastanın tedavisini nasıl planlarsınız?

a. Empirik antibiyotik başlanmasına gerek yok, örnek alıp kültür sonucunu bekliyelim

b. Empirik antibiyotik başlayıp hastayı cerrahiye gönderirim

c. Örnek alıp empirik antibiyotik başlarım, hasta stabil olunca cerrahiye gönderirim

d. Örnek alıp empirik antibiyotik başlarım, cerrahiye gerek yok

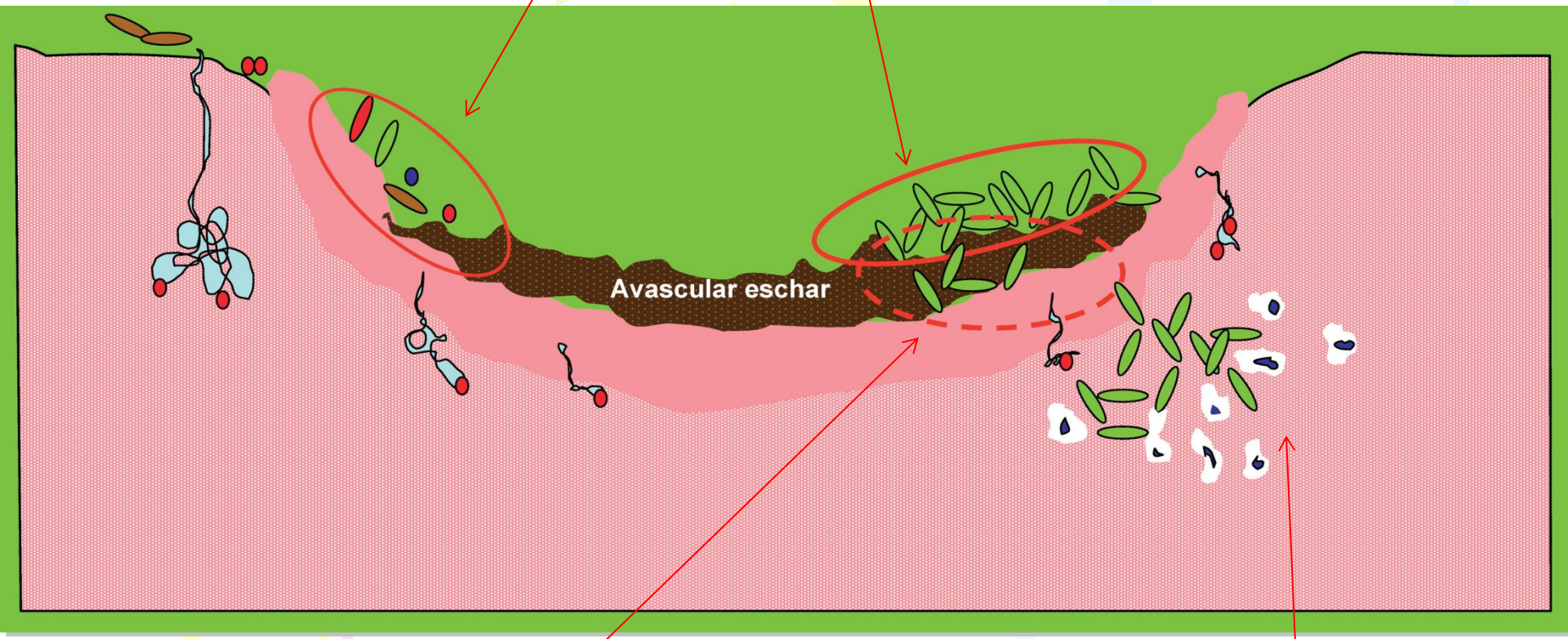
Diyabetik Ayak Yarasında Mikrobiyoloji

Mikrobiyolojik değerlendirme

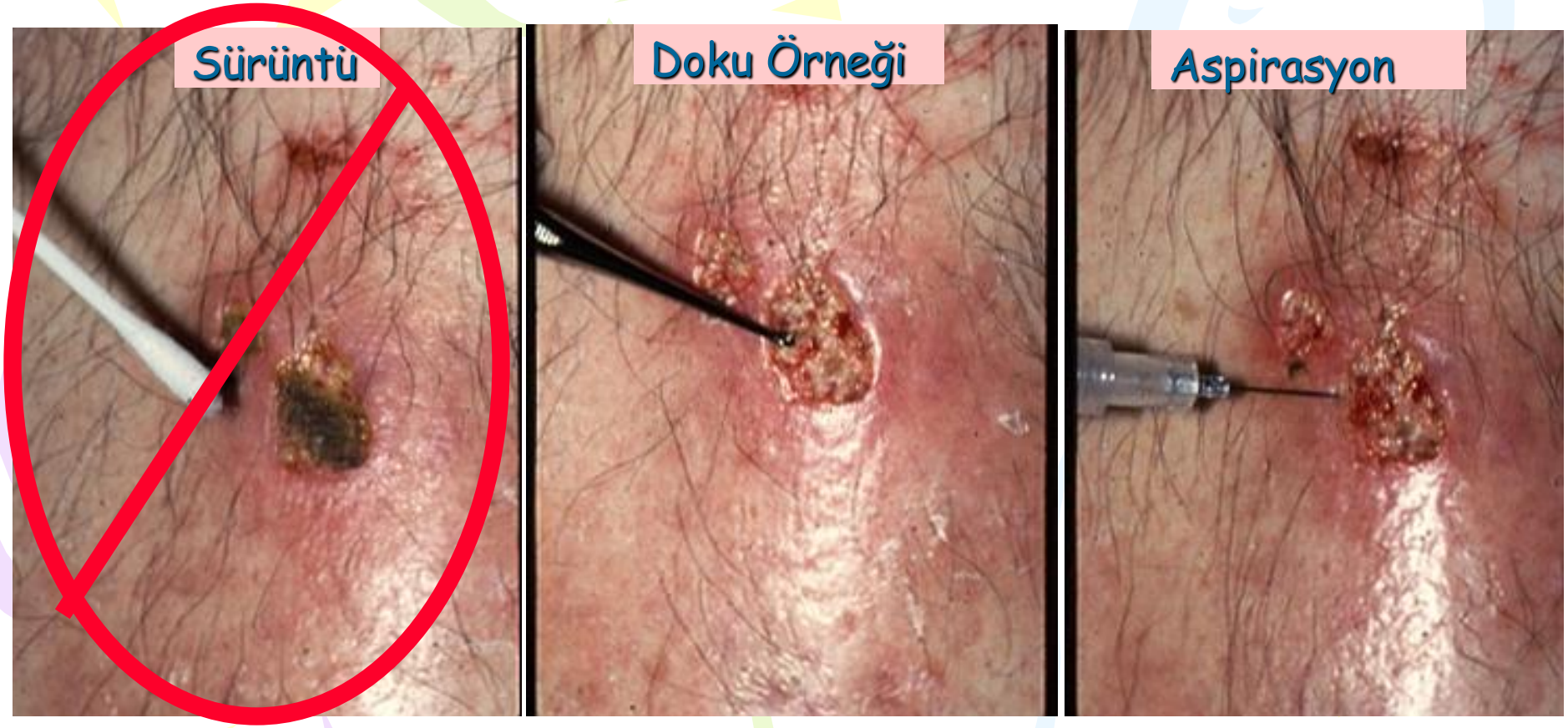
- İnfekte yaradan etkeni ve antibiyotik duyarlılığını saptamak amacıyla kültür alınmalıdır (güçlü düzeyde öneri, güçlü düzeyde kanıt)
- Sürüntü kültürü yerine küretaj,biyopsi veya yaradaki pürülan sekresyonun örnekleri alınmalıdır (güçlü düzeyde öneri, zayıf düzeyde kanıt)
- Klinik olarak kötüleşme olmadığı sürece tekrarlayan örnek alımı yapılmamalıdır (dirençli patojen saptamak amacıyla infeksiyon kontrolü için yapılacak sürveyans için de dahil) (güçlü düzeyde öneri, zayıf düzeyde kanıt)
- Genotipik (moleküler) mikrobiyolojik teknikler ile daha fazla etken mikroorganizma hızlı olarak saptanabilir ancak bu sonuçların farklılığı henüz açık değildir (zayıf düzeyde öneri, zayıf düzeyde kanıt)

Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

Yarada Bakteriyel Durum



Kültürü Nasıl Alalım?



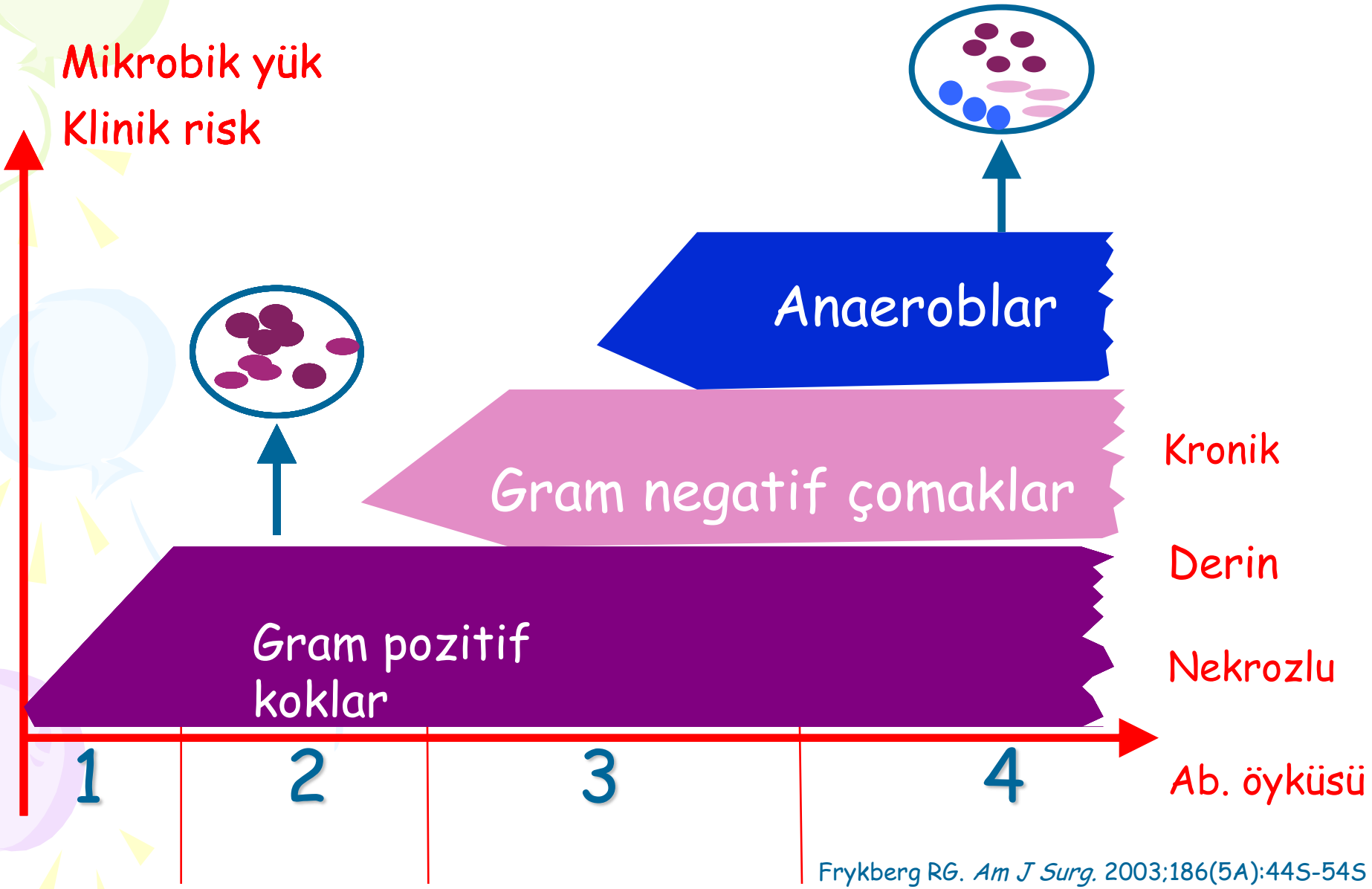
Önemli olan suçsuz bir izleyiciyi değil suçluyu yakalamaktır!

Powlson A.S., Coll A.P. *JAC* 2010;65(Suppl 3):iii3 – 9

Kültür Örneği

Dr. Önder Kılıçoğlu'nun izniyle

Etkenlerin Dağılımı



Frykberg RG. *Am J Surg.* 2003;186(5A):44S-54S

Mikroorganizma Adı	Yumuşak Doku	Kemik Doku
Pseudomonas aeruginosa	23	14
Staphylococcus aureus	14	13
Metisiline duyarlı	3	3
Metisiline dirençli	11	10
Acinetobacter spp.	8	5
Enterokok	4	2
Koagulaz-negatif stafilokok	5	5
Metisiline duyarlı	2	2
Metisiline dirençli	3	3
Streptococcus spp.	4	3
Nonhemolitik	1	2
Alfa Hemolitik	1	-
Beta Hemolitik	2	1
Proteus mirabilis	1	1
Puroteus vulgaris	1	1
Escherichia coli	2	1
Enterobacter spp.	2	-
Peptostreptokok	3	1
Serratia marsences	1	1
Candida spp.	1	-
Toplam	**69**	**47**

Ertugrul MB, *et al. J Am Podiatr Med Assoc* 2008; 98:290-5

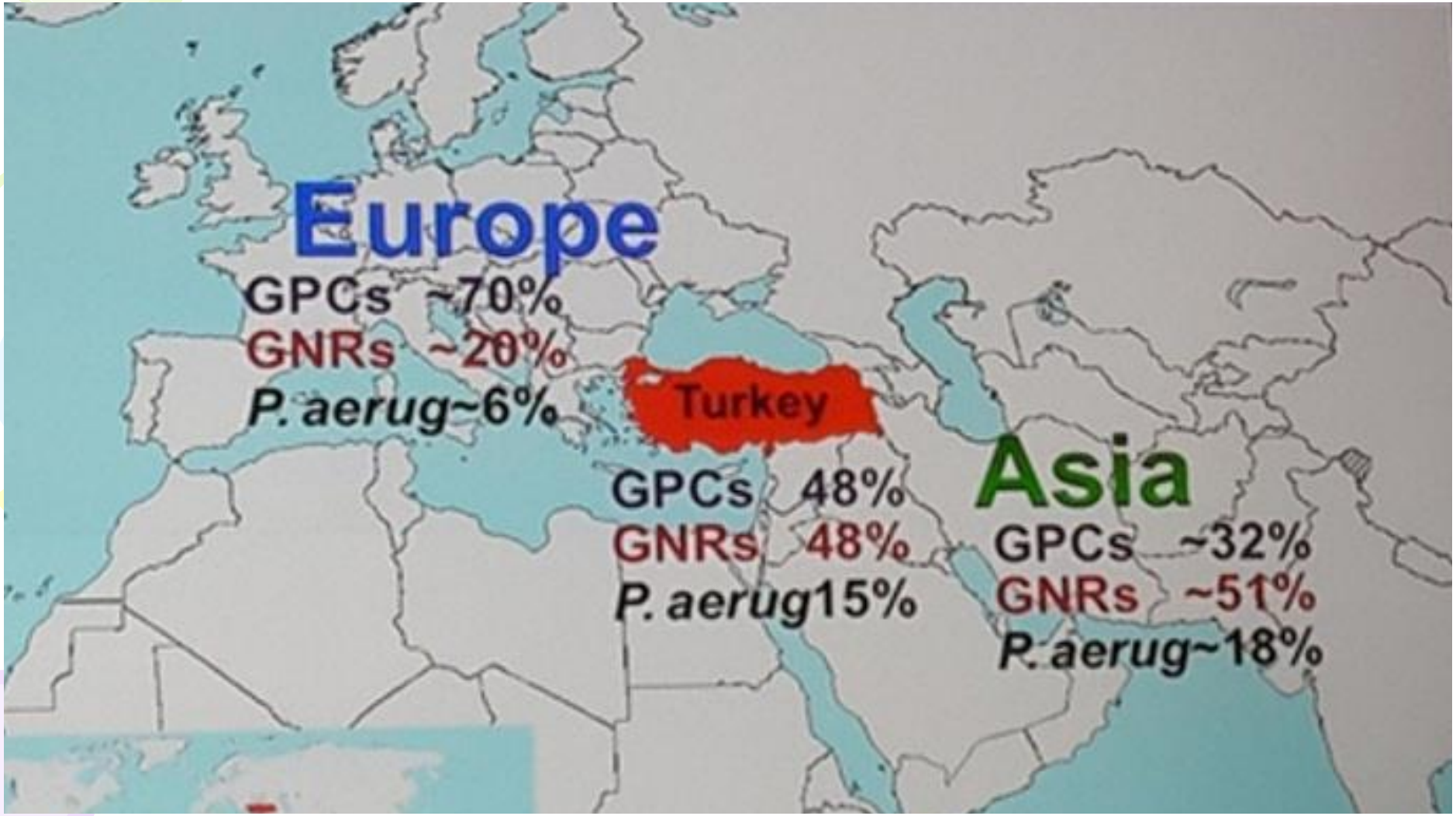
Etken	N (%)
Gram pozitif	**55 (47,8)**
Staphylococcus aureus	16 (13,9)
Metisilin dirençli	**8**
Çoklu ilaç dirençli	**2**
Koagulaz-negatif *staphylococcus*	8 (6,9)
Metisilin dirençli	**3**
Streptococcus spp.	17 (14,8)
Enterococcus spp.	14 (12,2)
Betalaktam dirençli	**1**
Gram negatif	**55 (47,8)**
Pseudomonas aeruginosa	21(18,4)
İBL pozitif	**8**
Escherichia coli	9 (7,8)
GSBL pozitif	**4**
Çoklu ilaç dirençli	**1**
Proteus spp.	8 (6,9)
GSBL pozitif	**1**
Morganella spp.	8 (6,9)
Çoklu ilaç dirençli	**3**
Klebsiella pneumonia	3 (2,6)
GSBL pozitif	**2**
Acinetobacter spp.	3 (2,6)
Çoklu ilaç dirençli	**3**
Enterobacter spp.	3 (2,6)
GSBL pozitif	**2**
Diğer	**5 (4,4)**
Toplam	**115 (100)**
Toplam dirençli bakteri	**38 (33)**

Ertuğrul MB. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2345-52.

Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Etkenlerinin Yıllara Göre Dağılımları

Yıllar	2000-2004	2005-2009	2010-2014	P	2000-2014
Hasta Sayısı	(n=207)	(n=442)	(n=1023)		(n=1702)
Toplam Gram pozitifler	**139 (40,5 %)**	**227 (50,4 %)**	**460 (47,4 %)**	**0,102**	**826 (46,8 %)**
S.aureus	101 (%29,4)	130 (%28,9)	173 (17,8)	<0,001*	404
Koagülaz negatif stafilokoklar	6 (%1,7)	36 (%8)	101 (%10,4)	<0,001*	143
Enterococcus spp.	5 (%1,5)	25 (%5,6)	87 (%9)	<0,001*	114
Streptococcus spp.	15 (%4,4)	30 (%6,7)	65 (%6,7)	0,175	103
Diğer Gram pozitifler	12 (%3,5)	6 (%1,3)	9 (%0,9)	0,002*	27
Toplam Gram negatifler	**204 (59,5 %)**	**219 (48,7 %)**	**505 (52 %)**	**0,075**	**928 (52,6 %)**
Pseudomonas spp.	67 (%19,5)	75(%16,7)	150(%15,4)	0,088	292
E.coli	59(%17,2)	55(%12,2)	111(%11,4)	0,011*	225
Proteus spp.	15(%4,4)	22(%4,9)	47(%4,8)	0,766	84
Klebsiella spp.	15(%4,4)	14(%3,1)	62(%6,4)	0,046*	91
Acinetobacter spp.	10(%2,9)	23(%5,1)	20(%2,1)	0,116	53
Enterobacter spp.	14(%4,1)	13(%2,9)	45(%4,6)	0,412	72
Citrobacter spp	0	1(%0,2)	7(%0,7)	0,61	8
Morganella spp	0	5(%1,1)	23(%2,4)	0,002*	28
S. maltophilia	0	2(%0,4)	1(%0,1)	0,96	3
Diğer Gram negatifler (anaeroblar dahil)	18(%5,2)	3(%0,7)	39(%4)	0,952	60
***Candida* spp.**	**0**	**4 (0,9 %)**	**6 (0,6 %)**	**0,325**	**10 (0,6 %)**
Toplam mikroorganizma	**343**	**450**	**971**		**1764**

Ertugrul BM, Baktıroğlu S *ve ark. 17. Klimik Kongresi 2015, Poster bildiri*



Hatipoglu M, *et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2014 ;33:871 - 8

- Yumuşak doku ve kemik doku kültür sonuçları her zaman uygunluk göstermez (%6-13 arasında farklılık var)
- Tüm olası patojenleri saptayabilmek amacı ile kemik ve yumuşak doku kültürleri birlikte alınmalıdır
- Uygun antibiyotik kullanımını belirleyen tek yöntem kemik doku mikrobiyolojik incelemesidir

Mustafa Sevinç, Sarı – Turuncu ayak, 2008

Slater RA, *et al. Diabet Med.* 2004;21:705-9
Ertuğrul MB., Baktıroğlu S., ark. *Klimik Derg* 2005;18:8–13
Senneville E, *et al. Clin Infect Dis.* 2006;42:57-62
Kessler L, *et al. Diabet Med.* 2006;23:99-102
Ertugrul MB, Baktiroglu S. et al. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008; 98:290-5

Staphylococcus aureus Resistant to Vancomycin --- United States, 2002

(MMVR 2002;51:565 – 7)

This report describes the first documented case of infection caused by vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) (vancomycin MIC ≥32 μg/mL) in a patient in the United States…

In June 2002, VRSA was isolated from a swab obtained from a catheter exit site from a Michigan resident aged 40 years with diabetes, peripheral vascular disease, and chronic renal failure. Since April 2001, the patient had been treated for chronic foot ulcerations with multiple courses of antimicrobial therapy, some of which included vancomycin…

In April 2002, the patient underwent amputation of a gangrenous toe and subsequently developed methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia caused by an infected arteriovenous hemodialysis graft.

Portrait of Dr. Samuel D. Gross (1875) – Thomas Eakins, Treatment of Bone Infection (Pheladelphia Art Museum)

Dirençli Bakteri İzolasyonu İçin Risk Faktörleri

Dirençli bakteri için riskler	P	OR	%95 CI
Daha önce geçirilmiş ampütasyon	0,018	7,229	1,410-34,04
Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı	0,032	3,796	1,123-12,83

Ertuğrul MB. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2345-52.

- Daha önce antibiyotik tedavisi
- Aynı yara için daha önce hastanede yatma ve uzun yatış süresi
- Geçirilmiş ampütasyon
- Hastanedede yatarken ikincil infeksiyon
- Osteomiyelit varlığı

Mustafa Sevinç, Yaralı ayak, 2008

Hartemann-Heurtier A. et al. *Diabet Med 2004*;21:710-5
Kandemir O. et al. *J Infect 2007*;54:439-45
Richard JL, *et al. Diabetes Metab* 2008;24:363-9

P.aeruginosa İzolasyonu İçin Risk Faktörleri

Değişken	P	OR	95% CI
Amputasyon öyküsü	<0,001	12,865	3,865 – 42,439
Özel yara örtüsü kullanımı öyküsü	0,018	5,993	1,364 – 26,328

Ertuğrul MB. Lipsky BA. ve ark. *17. Klimik Kongresi 2015, Antalya, Sözlü bildiri*

Risk faktörü		Ampütasyon		P
		Var	Yok	
Önceden ayak infeksiyonu geçirmek	Var (45)	17	28	0,001
	Yok (49)	5	44	
Önceden osteomiyelit geçirmek	Var (20)	9	11	0,03
	Yok (61)	12	49	
Önceden ampütasyon geçirmek	Var (20)	9	11	0,017
	Yok (72)	13	59	
Nöropati	Var (59)	20	39	0,003
	Yok (35)	3	32	
Osteomiyelit	Var (48)	17	31	0,009
	Yok (30)	3	27	
		Tedavi sonucu		P
		Olumlu	Olumsuz	
Lökosit düzeyi/mm^3 median (25% - 75%)		10006,9 (3921,4)	12274,7 (5204,8)	0,047
	N=71	n=56(%)	n=15(%)	
Dirençli bakteri üremesi	Var (37)	25 (67,5)	12 (32,5)	0,021
	Yok (34)	31 (91,4)	3 (8,8)	

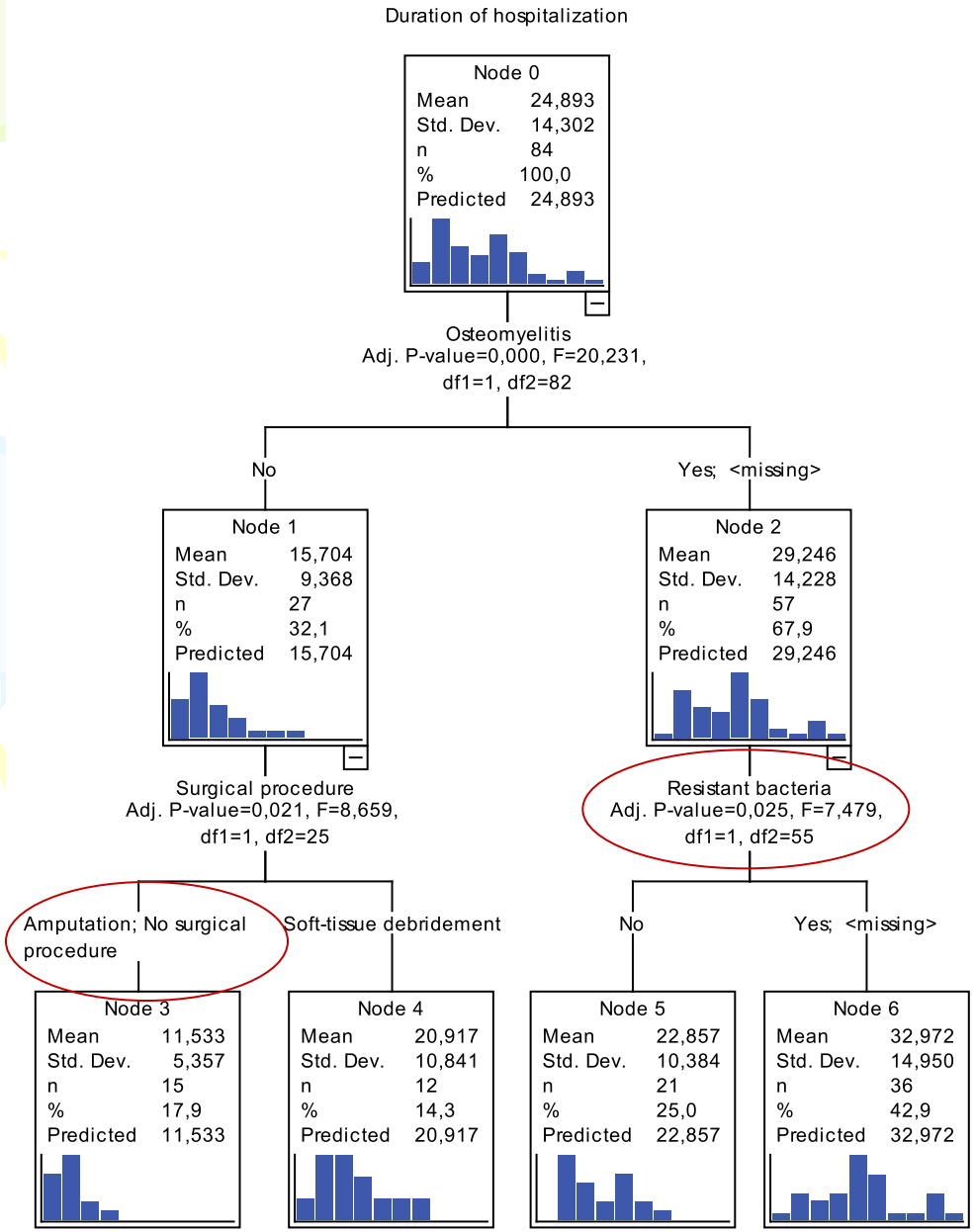
	Risk faktörü	P	OR	%95 CI
Ampütasyon	Önceden ayak infeksiyonu	0,005	6,99	1,827-26,743
	Osteomiyelit	0.015	6,173	1,425-26,74
Olumsuz tedavi sonucu	Dirençli bakteri üremesi	0,016	5,333	1,372-20,735

Ertuğrul MB. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2345-52.

❖Dirençli etkenler ile oluşan infeksiyonlarda ampütasyon oranları duyarlı etkenlere göre anlamlı olarak yüksek.

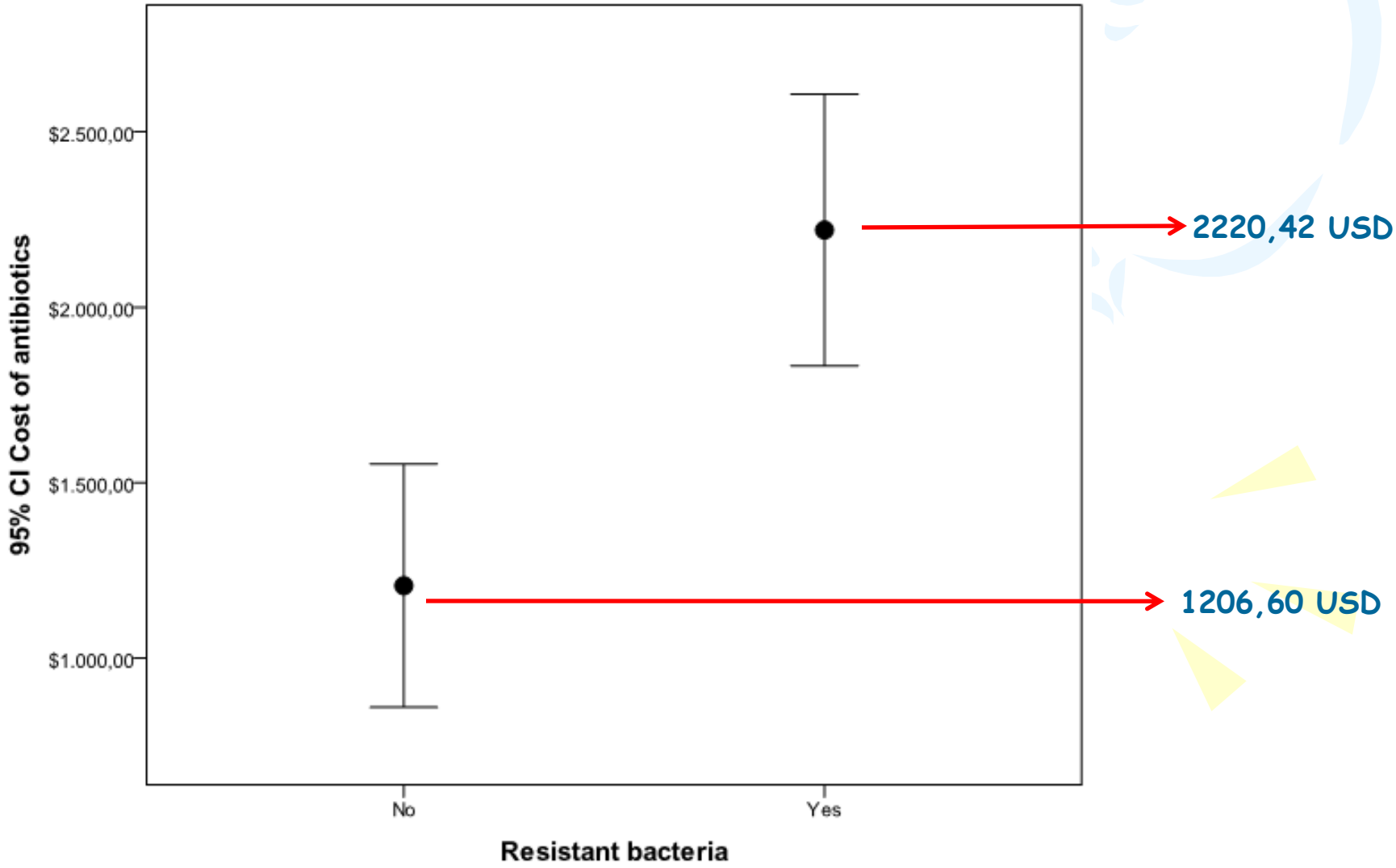
Richard J.L. et al. *Diabetes Metab* 2008;34:363-9

Hastanede Yatış Süresi



Ertuğrul MB. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2345-52.

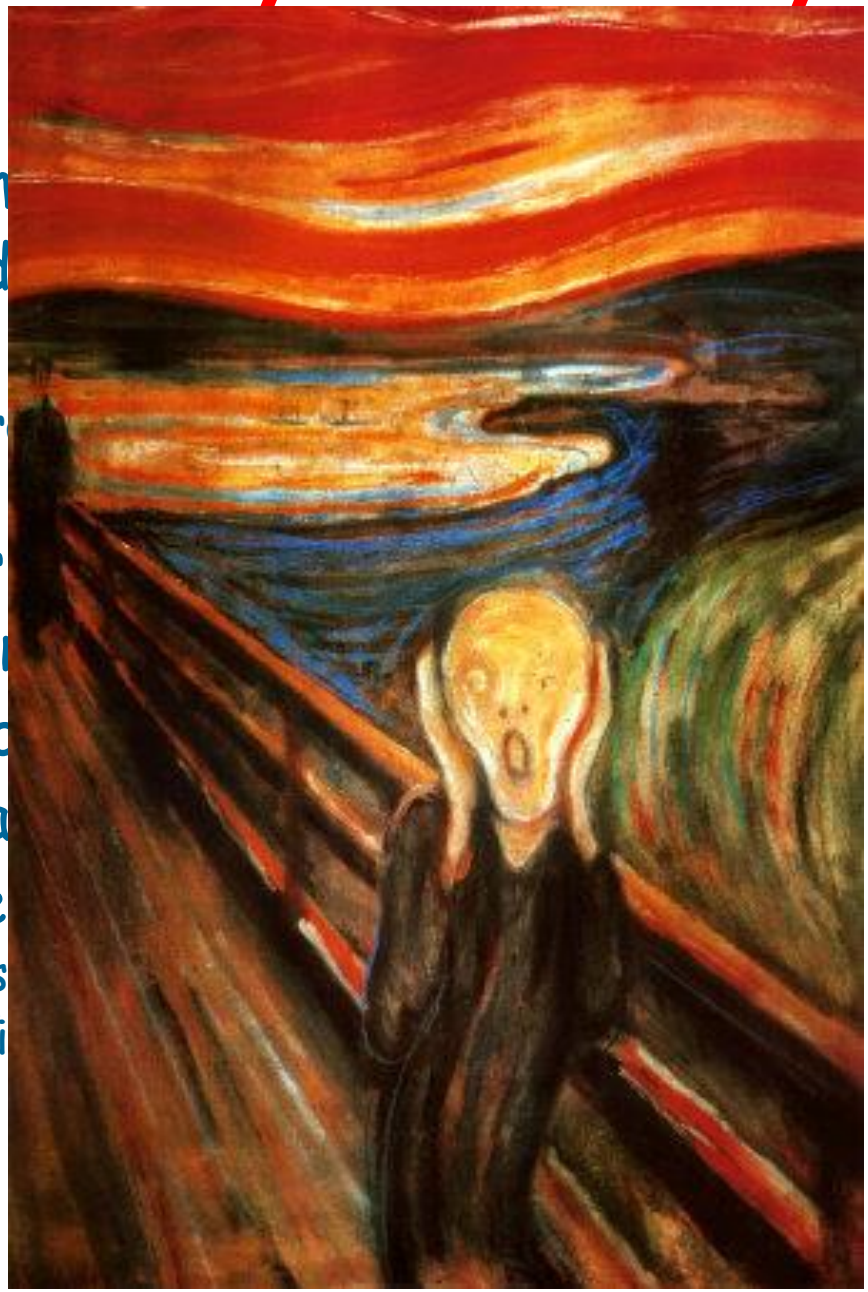
DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARINDA MALİYET



Ertuğrul MB. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2345-52.

Diyabetik Ayak İnfeksiyonunda

- Hastanede n
- Kan şekeri d
- Antibiyotik
  - ✓ Lokal, or
  - ✓ Empirik,
- Vasküler gir
- Nöropati içi
- Hiperbarik o
- Hangi tanısa
- Ne kadar ce
  - ✓ Ampütas
  - ✓ Hangi dü



Olumsuz Tedavi Sonucu

- *P.aeruginosa*'yı da içeren birden çok bakteri üremesi
- Diğer Gram negatiflere bağlı infeksiyon
- Metisiline dirençli *S.aureus* infeksiyonu
- Hastanın başka bir hastaneden sevk edilmiş olması
- Başvuru sırasında yüksek lökosit düzeyinin olması
- İleri evre ayak infeksiyonu olması
- Major cerrahiye gereksinim duyulması

Lipsky BA. et al. *Int Wound J* 2007;4:30 – 8
Lipsky BA. et al. *Diabetologia* 2010;53:914-23
Varkadas KZ. et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:344-51

A. DAİ'nun ciddi seyrettiğini gösteren bulgular

❖ Yaraya özgül

Yara	Subkütan dokulara yayılım, (fasya, tendon, kas, eklem, kemik)
Selülit	Büyük (>2 cm), ülsereasyon veya hızlı ilerleme
Lokal işaretler	Ciddi inflamasyon , krepitasyon, bül, renk değişikliği, nekroz veya kangren, ekimoz, peteşi ve yeni gelişmiş his kaybı

❖ Genel

Prezentasyon	Akut gelişen, hızlı ilerleyen
Sistemik göstergeler	Ateş, hipotansiyon, konfüzyon, volüm kaybı
Laboratuvar testleri	Lökositoz, yüksek CRP veya ESR, çok yüksek glikoz düzeyi, asidoz, azotemi ve elektrolit bozuklukları
❖ Komplikasyonlu olgu	Yabancı cisim varlığı (kaza ile veya cerrahi implant), derin dokuda apse, immünsüpresif hasta veya tedavi almak
❖ Tedai sırasında	Uygun antibiyotik ve destek tedavisine karşın hastalığın ilerlemesi

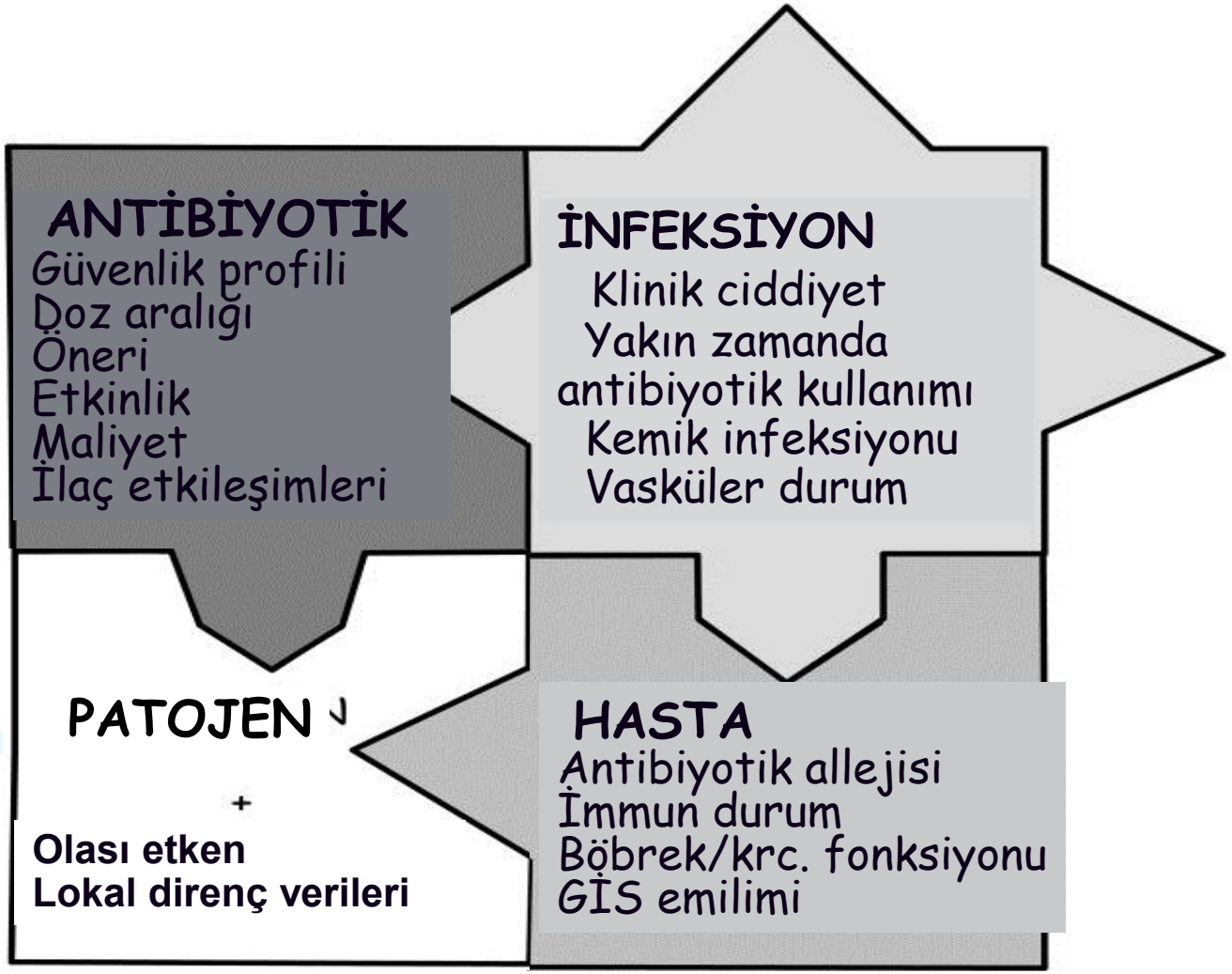
Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

B.Hastaneye yatış gereksinimi

- Ciddi infeksiyon
- Metabolik ve hemodinamik bozukluk
- Parenteral tedavi gereksinimi (ayaktan hastaya verilemeyecek)
- Tanısal test gereksinimi (ayaktan hastaya yapılamayacak)
- Ciddi ayak iskemisinin olması
- Cerrahi girişim gereksinimi
- Ayaktan tedavi sırasında hastalığın kontrol edilememesi
- Kompleks yara bakım tedavilerinin uygulanacak olması (ayaktan hastaya uygulanamayacak)

Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

Antibiyotik Seçimi



Pea & Viale, *Clin Inf Dis* 2006;42:1764

Son 10 yıllık karşılaştırmalı antibiyotik çalışmaları

- ***Linezolid*** (vs aminopenislin/betalaktamaz inhibitörü)[1]
- ***Daptomisin*** (vs vankomisin veya nafsilin) [2]
- ***Moksifloksasin*** (vs pip/tazo veya ko-amoksilav)[3,3a,4a]
- ***Ertapenem*** (vs piperasilin/tazobaktam)[4]
- ***Piperasilin/tazobaktam*** (vs ampisilin/sulbaktam)[5]
- ***Pexiganan krem*** (vs oral ofloksasin)[6]
- ***Tigesiklin***(vs ertapenem)[7]
- ***Seftobiprol*** (vs Seftazidim + vankomisin)[8,8a]

[1]Lipsky et al, *Clin Inf Dis* 2004;38:17;
[4]Lipsky et al. *Lancet* 2005; 366:1695
[2]Lipsky et al, *J Antimicrob Chemother* 2005;55:240;
[8a]Noel et al (in prep)
[3]Lipsky et al, *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:370
[3a]Vick-Fragosos et al, *Infection* 2009 (epub Sept);
[4a]Shaper, ECCMID '10
[5]Harkless et al, *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:27;
[8]Noel et al *CID* 2009;46
[6]Lipsky et al, *Clin Inf Dis* 2008;47:1537;
[7]Sabol et al, IDSA abst 2009

Hangi antibiyotik ?

Tüm antibiyotiklerin klinik yanıt hızı ~70-85%

Antibiyotiklerin etkinlik ve maliyetlerinin karşılaştırılmasında aralarında herhangi birinin önerilmesi düzeyinde kanıtlar yetersiz, çalışmalara gereksinim var!

Nelson EA, et al. *Diabet Med.* 2006;23:348-359

Empirik Antibiyotik Tedavisi

Infection Severity	Additional Factors	Usual Pathogen(s)	Potential Empirical Regimens
Mild			
	No complicating features	GPC	S-S pen; 1st gen ceph
	ß -lactam allergy or intolerance	GPC	Clindamycin; FQ; T/S; macrolide; doxy
	Recent antibiotic exposure	GPC + GNR	ß -L-ase-1; T/S; FQ
	High risk for MRSA	MRSA	Linezolid; T/S ; doxy; macrolide; FQ
Moderate and Severe			
	No complicating features	GPC ± GNR	ß -L-ase 1; 2nd /3rd gen ceph
	Recent antibiotics	GPC ± GNR	ß -L-ase 2; 3rd gen ceph, group 1 carbapenem (depends on prior therapy; seek advice)
	Macerated ulcer, warm climate	GNR, including *Pseudomonas*	ß -Lase-2; S-S pen + ceftazidime, S-S pen + cipro, group 2 carbapenem
	Ischemic limb/ necrosis/ gas forming	GPC ± GNR ± anaerobes	ß -L-ase 1 or 2; group 1 or 2 carbapenem; 2nd /3rd gen ceph + clindamycin or metronidazole
	MRSA risk factors	MRSA	Consider addition of, or substituting with, glycopeptides; linezolid; daptomycin; fusidic acid; T/S (±rif)*; doxycycline; FQ
	Risk factors for resistant GNR	ESBL	carbapenems, FQ, aminoglycoside, colistin

Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

İnfeksiyon bölgesi ve şiddeti	Uygulama yolu	Uygulama yeri	Tedavi süresi
Yalnızca yumuşak doku			
•Hafif	Oral	Ayaktan	1-2 hafta
•Orta	Oral (veya başlangıçta parenteral)	Ayaktan/yatarak	2-4 hafta
•Şiddetli	Parenteral	Yatarak (sonra ayaktan)	2-4 hafta
Kemik veya eklem			
•Ampüte (infekte doku kalmamış)	Parenteral veya oral		2-5 gün
•Ampüte (infekte yumuşak doku kalmış)	Parenteral veya oral		2-4 hafta
•Ampüte (infekte ama canlı kemik dokusu kalmış)	Başlangıçta parenteral		4-6 hafta
•Cerrahi uygulanmış veya sonrasında infekte ölü doku kalmış	Başlangıçta parenteral		> 3 ay

Lipsky BA et al, *Clin Infect Dis* 2012;54:132-73

❖Cerrahi tedavi olmadan uzamış antibiyotik tedavisi seçilmiş hastalarda uygulanabilir (güçlü düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)

❖Cerrahi sonrası antibiyotik tedavisinin süresi cerrahi rezeksiyona bağlıdır. Bu konuda yeterli açıklık yoksa tedavi süresi 6 hafta olmalıdır (güçlü düzeyde öneri, orta düzeyde kanıt)

Lipsky BA et al. Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes: IWGDF Infection Guidance Revision 2015

Soru 3

Hastanın tedavisini nasıl planlarsınız?

a. Empirik antibiyotik başlanmasına gerek yok, örnek alıp kültür sonucunu bekliyelim

b. Empirik antibiyotik başlayıp hastayı cerrahiye gönderirim

c. Örnek alıp empirik antibiyotik başlarım, hasta stabil olunca cerrahiye gönderirim

d. Örnek alıp empirik antibiyotik başlarım, cerrahiye gerek yok

Klinik İzlem

- Yara yerinden örnek alınarak empirik olarak piperasilin/tazobaktam başlandı
- Alınan doku örneğinde *Acinetobacter* spp. ve metisiline dirençli koagulaz negatif stafilokok üredi.
- Antibiyotik duyarlılığı dikkate alınarak tigesiklin ve sefoperazon/sulbaktam başlandı
- Genel durumu düzelen hasta ortopedi bölümü tarafından devir alınarak debridmanı yapıldı.

Laboratuvar

- Lökosit: 8320/mm^3 (parçalı %65,4)
- Hb: 8,8 gr/dL (normal değer; 13,6 – 17,2 gr/dL)
- Hematokrit %27,4 (normal değer; %40 – 53)
- CRP: 85 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)
- ESH: 57 mm/saat
- Kreatinin: 4,55 mg/dL (normal değer; 0,7 – 1,3 mg/dL)

Klinik İzlem

- Antibiyotik tedavisi ile hastanın sistemik infeksiyon bulguları geriledi
- Her gün düzenli pansuman (hipokloröz asit ile) yapıldı.

Laboratuvar

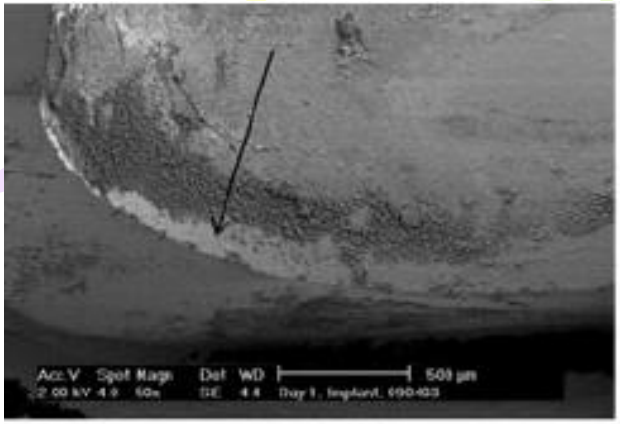
- Lökosit: 6630/mm^3 (parçalı %62,7)
- Hb: 9,7 gr/dL (normal değer; 13,6 – 17,2 gr/dL)
- Hematokrit %30,2 (normal değer; %40 – 53)
- CRP: 41 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)
- ESH: 79 mm/saat
- Kreatinin: 3,75 mg/dL (normal değer; 0,7 – 1,3 mg/dL)

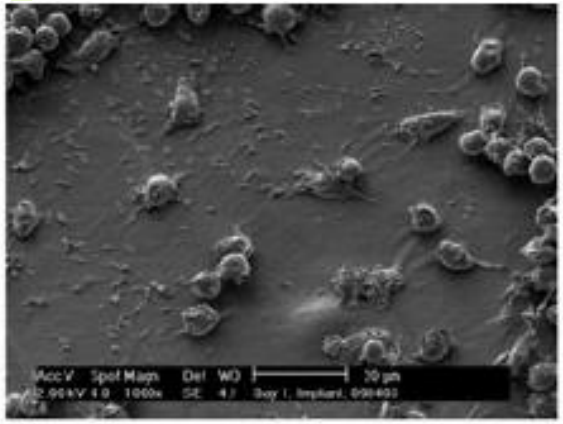
Neden yarada yeterli iyileşme olmuyor?

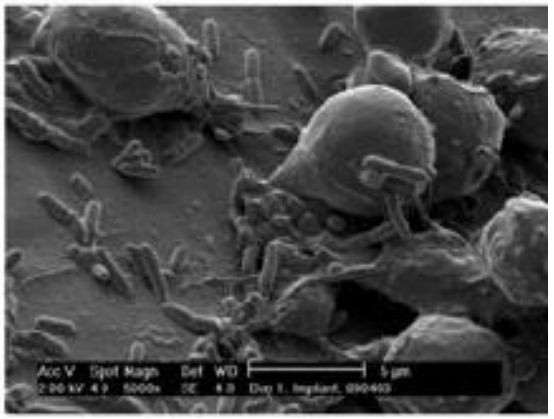
Yeterli yara bakımı yapıldı mı?
Düşün!!

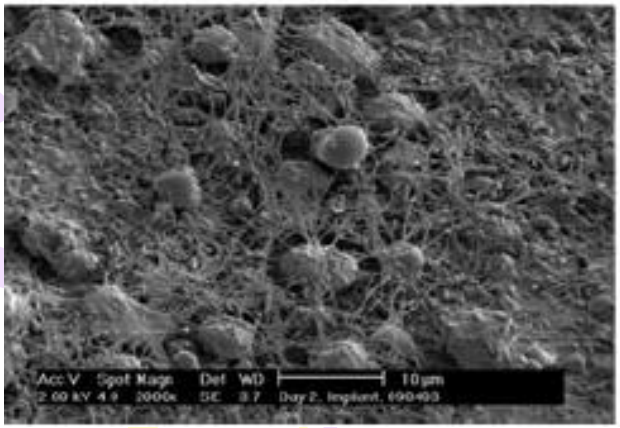
Rodin – The Thinker (Philadelphia Rodin Museum)

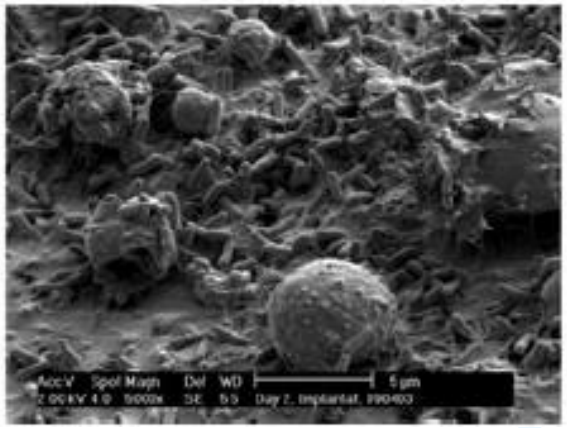
BİYOFİLM

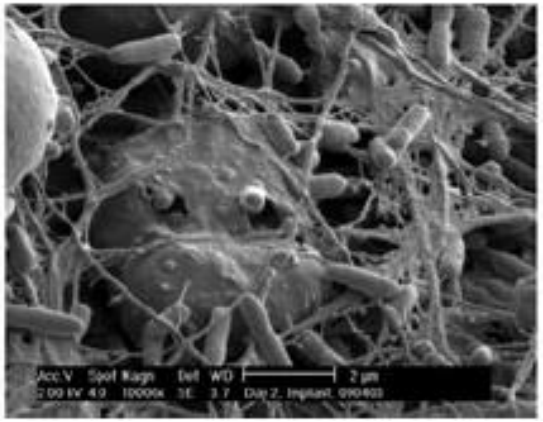










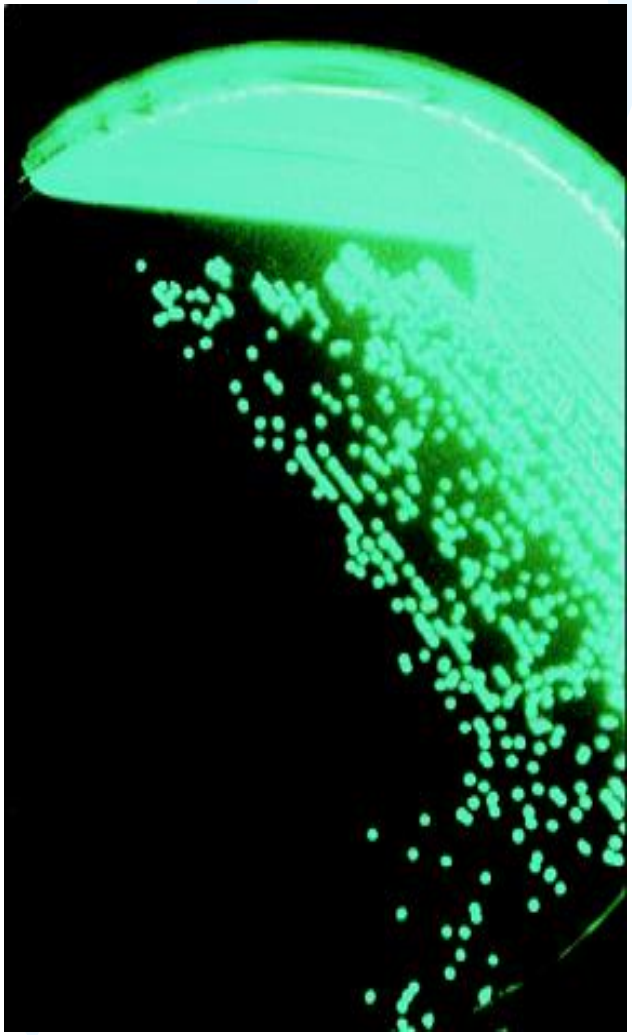


Biyofilm özellikleri

- Biyofilm içindeki bakteri topluluğu
  - ✓ Planktonik bakterilerden farklı bir fenotip çizer
  - ✓ Sesil ya da dormant bakteri de denir
  - ✓ Birbirleriyle iş birliği içinde
  - ✓ İş bölümü yaparak
  - ✓ Gıda paylaşımı ile
  - ✓ Koordine bir şekilde
  - ✓ Kendine ait metabolizması ile
  - ✓ Adeta çok hücreli bir canlıyı taklit eder

Quorum sensing

- ✓ Hücreler arası sinyal sistemi
- ✓ Hücre dışı kimyasal moleküllerle, feromonlarla hücreler arası iletişim ağı
- ✓ Yüzeye tutunan bakteriler çevrede kaç bakteri olduğunu anlayabilir
- ✓ Çevresinde yoğun bakteri olan bir bakteri o topluluğa katılma eğilimi gösterir
- ✓ Biyofilm oluşumunda temel bir rolü var

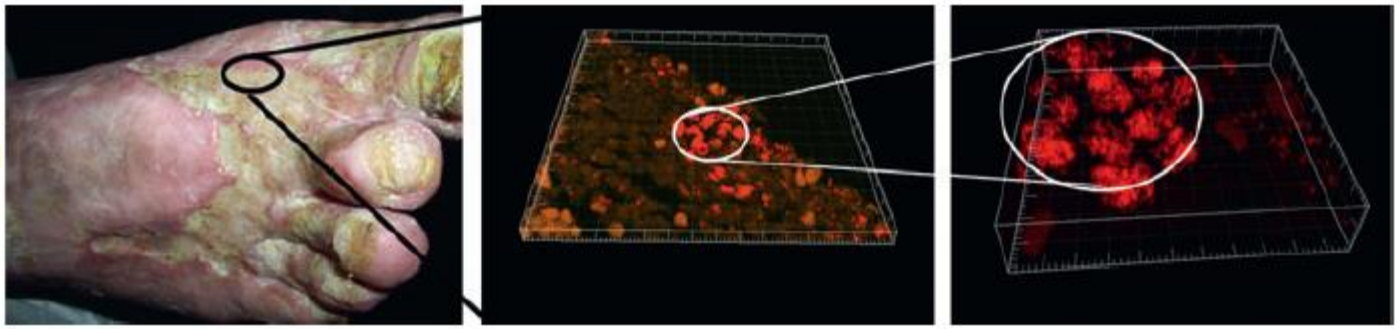


Vibrio fischeri

Quorum Sensing
Bakteri miktarı/yoğunluğu
Bakteri büyümesi
Duraklama fazına geçiş
Toplanma ve haraket
Metabolizma
Nitrojen fiksasyonu
Biyoluminesans
DNA transferi
Kötü koşullarda yaşamı sürdürebilme
Antibiyotik üreten sistemlere Ab. sentezletme
Antibiyotik direnci
Virülans ekspresyonu
Pigment üretimi
Sporlanma
İmmün sistemden kaçma
Oksidatif strese tolerans
Biyofilim oluşumu
Bakterinin biyofilimden salınımı

Biyofilm – Yara İlişkisi

- İnflamasyon
  - ✓ Serbest radikaller
  - ✓ Litik enzimler
  - ✓ Proteazlar
- Artmış mikrobik yük
  - ✓ Artmış eksudat
  - ✓ Azalan büyüme faktörleri
  - ✓ Matriks metalloproteinazlarında artma



Diyabetik Ayak Ülserlerinde Biyofilm

- Diyabetik ayak yaralarında mikroorganizmaların biyofilm üretimi %60 - 80

James GA, *et al. Wound Repair Regen* 2008;16:37-44
Malik A, *et al. Diabetes Metab Syndr* 2013;7:101-7
Öztürk B. Ertuğrul MB., Çörekli E. 17. Klimik Kongresi 2015 Poster bildiri

- Biyofilm varlığı kronik yaraların iyileşmesinde birincil engeldir
- Matür biyofilm içindeki bakterilerin MİK değerleri in-vitro sonuçlarından 100 – 1000 kat daha yüksektir
- *P.aeruginosa* ve *S.aureus* kronik yaralardaki biyofilmden sorumludur

Hoiby N, *et al. Int J Antimicrob Agents* 2010, 35(4):322-32

Biyofilm eradikasyon yöntemleri

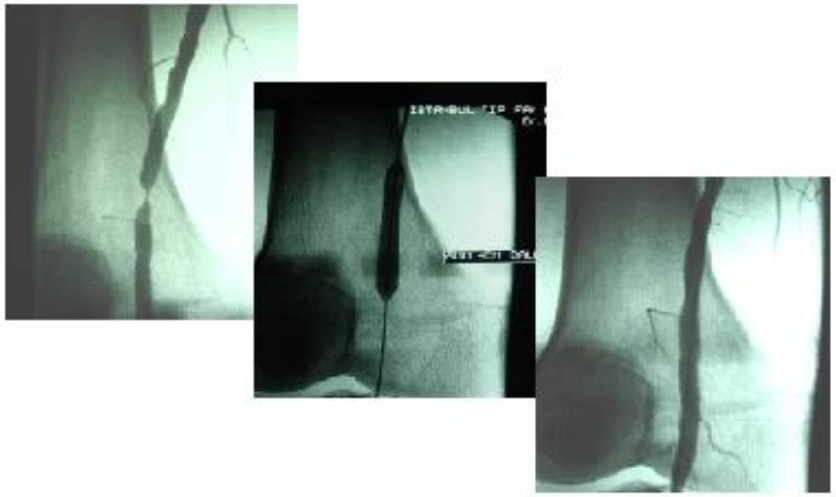
- ✓ Mekanik (sonikasyon vb) harabiyet/uzaklaştırma
- ✓ İmmün modülasyon (düşük doz azitromisin, doksisiklin)
- ✓ Lokal antimikrobikler (gümüş veya tobramisin)
- ✓ Biyofilm penetrasyonu iyi olan ilaçlar (Örn: rifampisin, daptomisin)

Master of Los Balbases (c. 1495): The Miracle of Cosmas and Damian

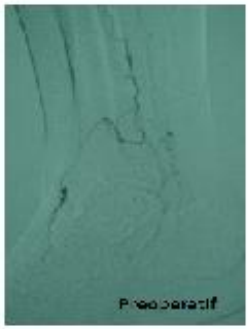
Holmberg A, *et al. Int J Antimicrob Agents* 2014, 44(1):78-80
Luther MK, *et al. Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58(8):4612-20
Mihailescu R, *et al. Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58(5):2547-53

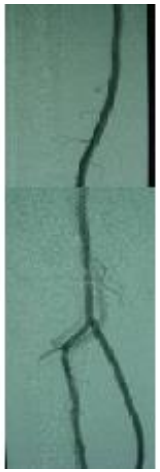
REVASKÜLARİZASYON

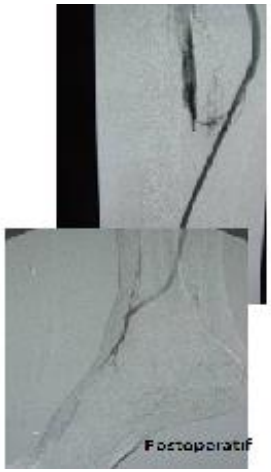
- Anjiografik girişimler: PTA, stent
- Cerrahi girişimler: By-pass, endarterektomi



İki taraflı iyak stentleme







Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- 7 çalışmanın değerlendirildiği meta-analiz:
  - ✓ 4'ünde HBO tedavisi, uygulanmayan hastalara göre daha iyi sonuçlar vermiştir
  - ✓ 1'inde fark yok,
  - ✓ 2 çalışmada uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre daha kötü sonuç vermiştir.

Wunderlich RP *et al. Diabet Care* 2000;23:1551-5

- Doğru indikasyon
- Doğru zaman
- Doğru hasta

- Transkutanöz parsiyel oksijen basıncı < 40 mmhg
- Orta-ciddi derecede hipoksi

Cimşit M. *Klimik Derg* 2009;22 (ek sayı):basımda

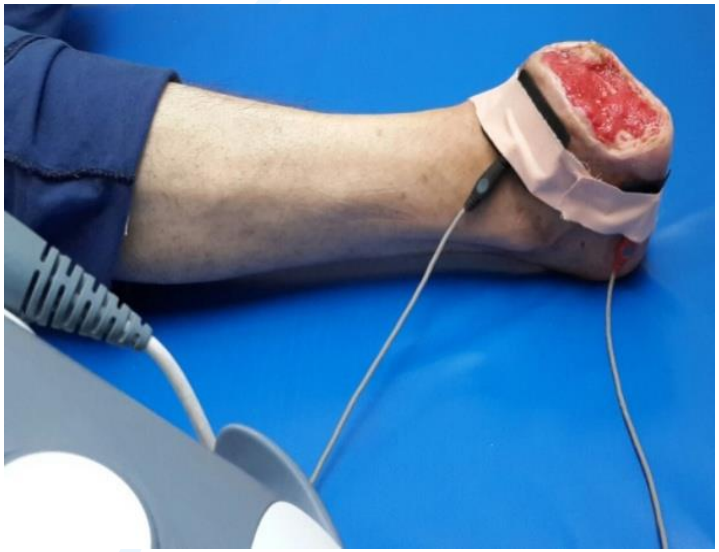
Yara üzerindeki basının kaldırılması (off-loading)

*Dr. Selçuk Baktıroğlu'nun arşivinden

Yara İyileşmesinde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

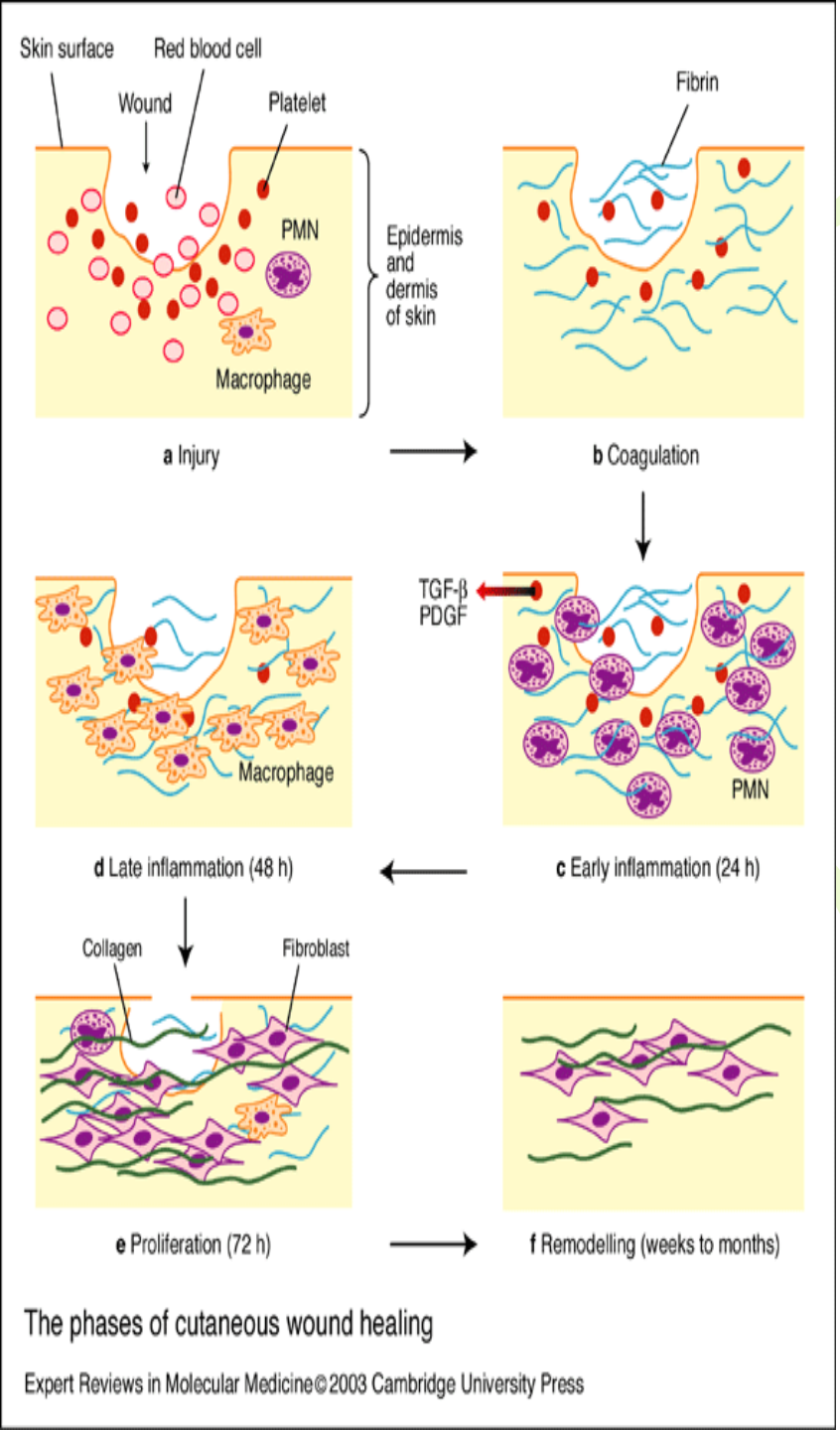
Heating agents	Electrotherapy Methods
Superficial heaters: Infrared treatment, global heat treatment	Electrical Stimulation
Deep heaters: Ultrasound treatment	Shock Wave Therapy (ESWT=Extracorporeal Shock Wave Therapy)
	Laser Treatment
	Magnetic Field Treatment
	Galvanic Current treatment

Ultrasound treatment



Galvanic Current treatment

Turan Y, Ertugrul BM, Lipsky BA, Bayraktar K. *World Journal of Experimental Medicine* 2015 (Article in press)



Yara iyileşmesi

- İnflamasyon fazı
  - ✓4-6 gün
- Proliferasyon fazı
  - ✓2-3 hafta
- Maturasyon (remodeling) fazı
  - ✓3 hafta-2 yıl

Yüksek glikoz düzeyi büyüme faktörleri ve reseptörlerinin fizyolojisini bozar

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 86, pp. 7644–7648, October 1989
Physiology

Epidermal growth factor deficiency associated with diabetes mellitus

(C57BL/KsJ *db/db* mice/insulin/streptozotocin/submandibular gland/prepro-epidermal growth factor mRNA)

Soji Kasayama, Yoshito Ohba, and Takami Oka

Advanced Glycation End Product Precursors Impair Epidermal Growth Factor Receptor Signaling

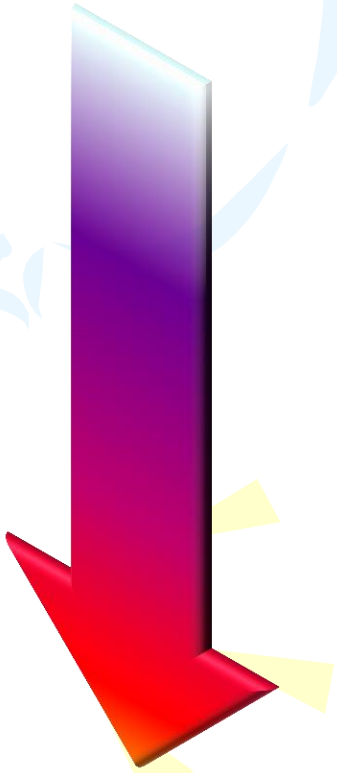
Manuel Portero-Otín,[1] Reinald Pamplona,[1] Maria Josep Bellmunt,[1] Maria Cristina Ruiz,[1] Joan Prat,[1] Robert Salvayre,[2] and Anne Nègre-Salvayre[2]

Endocrinology

Maternal Epidermal Growth Factor Deficiency Causes Fetal Hypoglycemia and Intrauterine Growth Retardation in Mice: Possible Involvement of Placental Glucose Transporter GLUT3 Expression

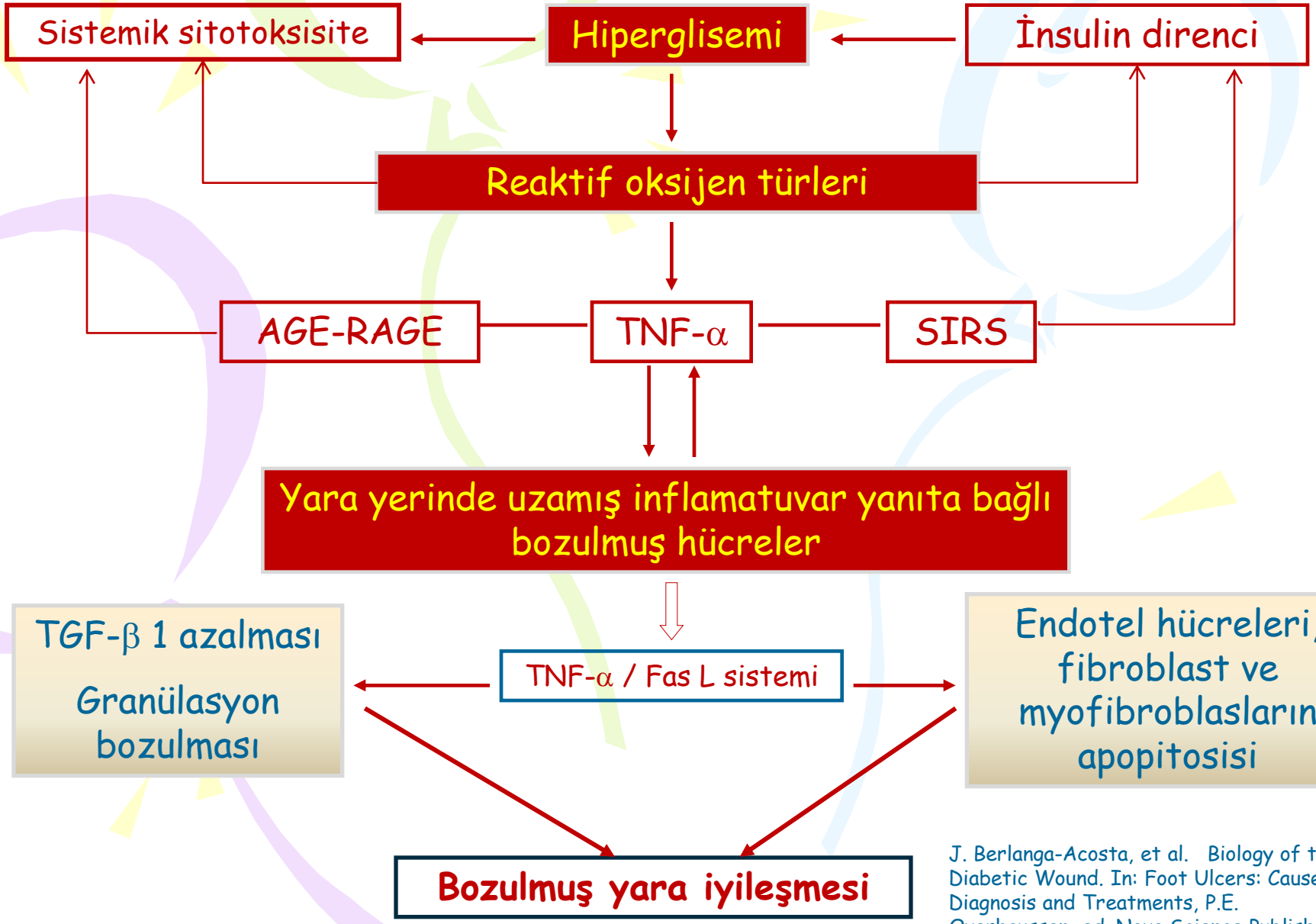
Yoshimasa Kamei, Osamu Tsutsumi, Akio Yamakawa, Yoshitomo Oka, Yuji Taketani and Junko Imaki

Endocrinology 1999 140: 4236-4243, doi: 10.1210/en.140.9.4236



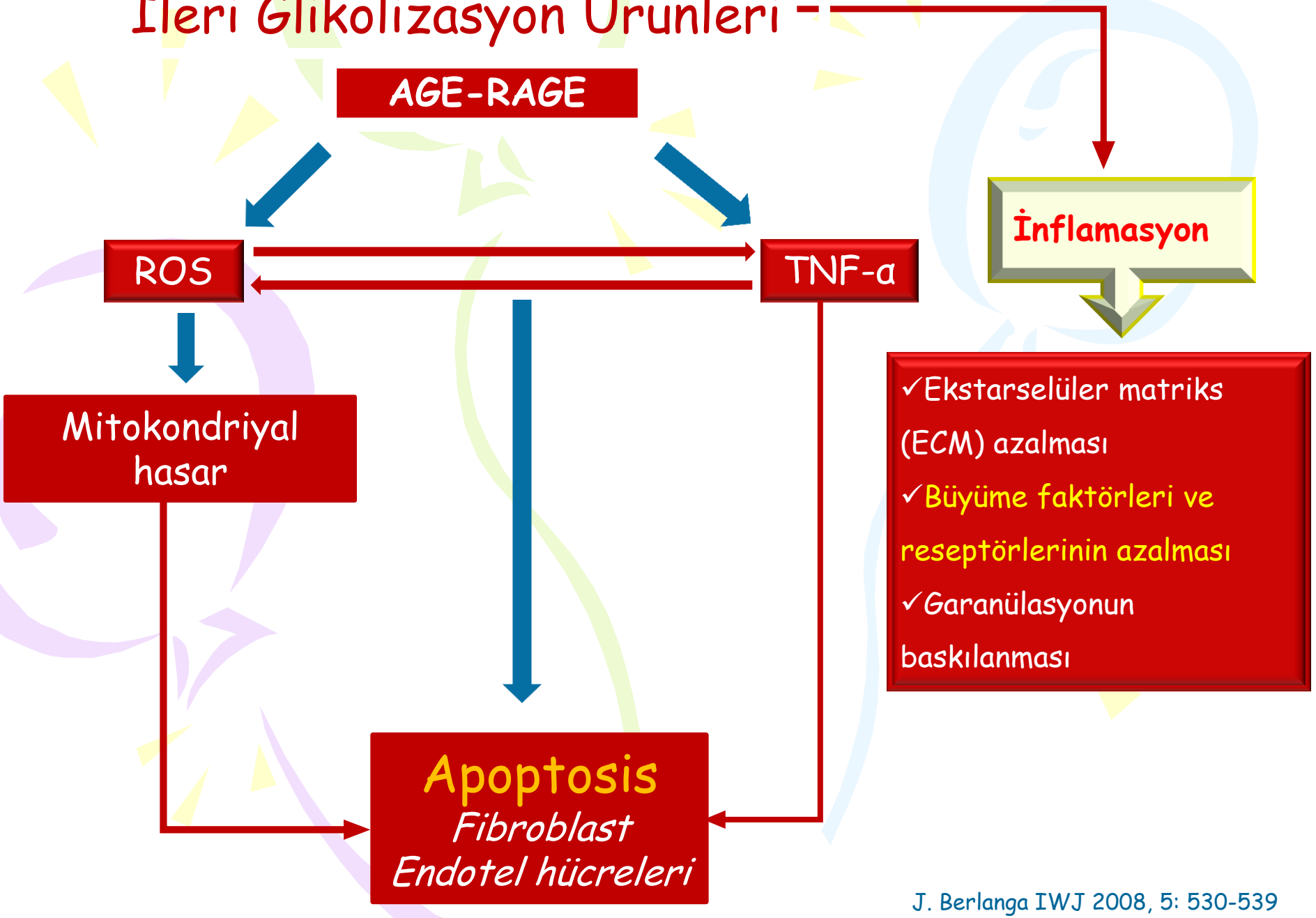
Diyabet kutanöz, tükrük ve dolaşımdaki epidermal büyüme faktörü ve diğer faktörler ile reseptörlerinin düzeyini azaltır

İnflamasyon sonucu granülasyon, anjiogenez ve kontraksiyon mekanizmaları bozulur



J. Berlanga-Acosta, et al. Biology of the Diabetic Wound. In: Foot Ulcers: Causes, Diagnosis and Treatments, P.E. Overhaussen, ed. Nova Science Publishers, Inc., NY, USA, 2009.

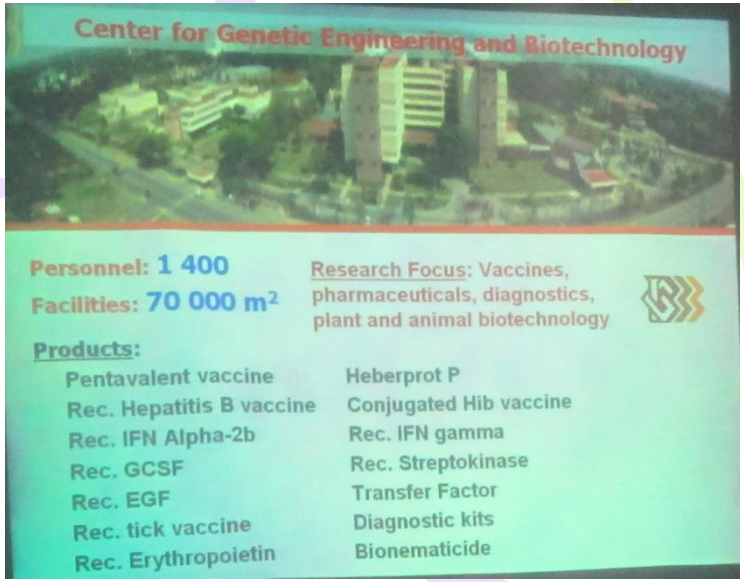
İleri Glikolizasyon Ürünleri

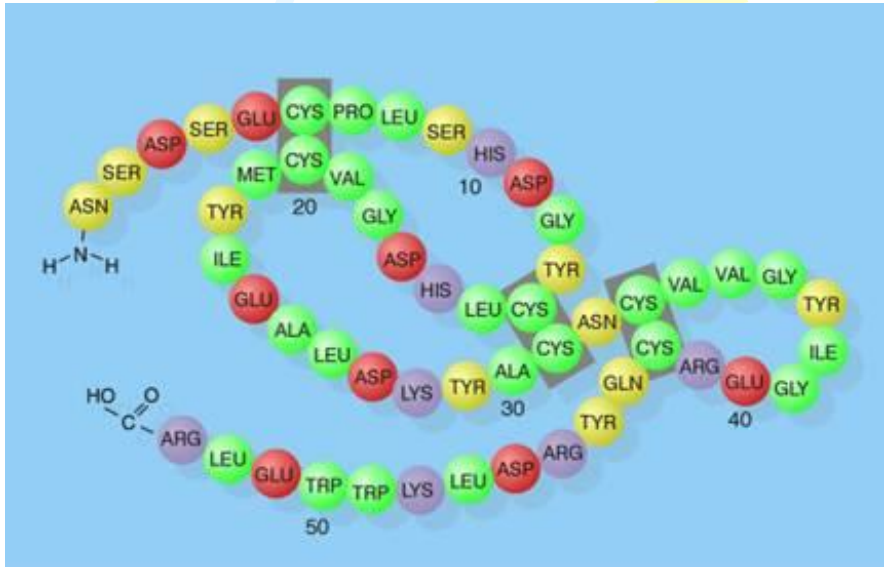


J. Berlanga IWJ 2008, 5: 530-539

Epidermal Büyüme Faktörü (EBF)

- EBF ilk defa Stanley Cohen tarafında 1962'de fare sub-maksiller bezlerinden izole edilmiştir.
- Kimyasal olarak 53 amino aside sahip küçük bir moleküldür.
- Genetik Mühendislik ve Biyoteknoloji Merkezi (CIGB, Havana-Küba) tarafından rekombinat tekniği ile 1990'lı yılların ortalarında üretildi ve deneysel çalışmaları başladı





Epidermal Büyüme Faktörü (EBF) ve Yara İyileşmesi

- EBF'nin yara iyileşmesindeki mitojenik, motojenik ve hücre koruyucu etkileri;
  - ✓ Yara bölgesine giden üretken hücreleri
  - ✓ Anjiogenez, ekstrasellüler matriks'in birikmesi ve olgunlaşması benzeri granülasyon dokusunu
  - ✓ Miyofibroblast aktivasyonu, çoğalması ve gelişmesi ile yara kontraksiyonunu
  - ✓ Epitel hücrelerinin göçü, çoğalması ve gelişmesi ile yara alanının yüzeyinin yeniden kaplanması

Outcome following intralesional epidermal growth factor administration

	No response	Minimal response	Partial response	Complete response	TOTAL, N (%)
Wound closure only with EGF administration	0	1	10	70	**81 (46,6)**
Wound closure by simple surgical suture with EGF administration	0	2	9	10	**21 (12,1)**
Wound closure by skin graft with EGF administration	1	1	8	32	**42 (24,1)**
Wound closure by reconstruction processes with EGF administration	0	0	1	1	**2 (1,1)**
Wound size decreased but without closure only with EGF administration	3	5	3	0	**11 (6,3)**
Recurrent infection	3	3	2	0	**8 (4,6)**
Major amputation	2	1	0	2	**5 (2,9)**
Deaths (not related to treatment)	2	0	1	1	**4 (2,3)**
TOTAL,N (%)	**11 (6,3)**	**13 (7,5)**	**34 (19,5)**	**116 (66,7)**	**174 (100)**

Ertugrul BM, Lipsky BA, et al. An Assessment of Intralesional Epidermal Growth Factor for Treating Diabetic Foot Wounds: the First Experiences in Turkey *2015*

Side effects associated with intralesional epidermal growth factor administration

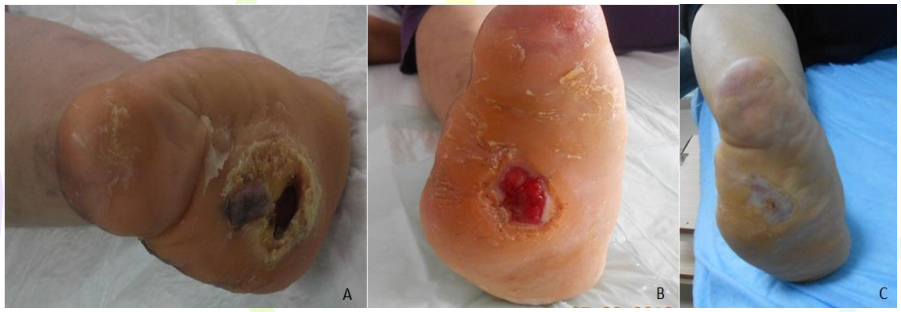
Side effect	N (%)
Chills and/or shivering	66 (37,9)
Nausea	40 (22,9)
Pain at application site	37 (21,3)
Vomiting	12 (6,9)
Hypotension	8 (4,6)
Infection at the treated site	8 (4,6)
Burning sensation	6 (3,4)
Fever	4 (2,3)
Hypertension	4 (2,3)
Erythema	4 (2,3)
Chest pain	3 (1,7)
Palpitation	3 (1,7)
Syncope	3 (1,7)
Respiratory distress	1 (0,6)
Dizziness	1 (0,6)
Necrosis	1 (0,6)

Adverse effects following EGF applications were reported in 97 patients (55.7%)

Ertugrul BM, Lipsky BA, et al. An Assessment of Intralesional Epidermal Growth Factor for Treating Diabetic Foot Wounds: the First Experiences in Turkey *2015*

✓At the end of treatment, 5 patients (2,9%) required major amputation

✓Recurrence of the ulcer on treatment site was observed in 12 patients (8,1%) during follow-up.



Ertugrul BM, Lipsky BA, et al. An Assessment of Intralesional Epidermal Growth Factor for Treating Diabetic Foot Wounds: the First Experiences in Turkey *2015*

Sonuç

- Hastayı tüm bulgul stemik muayene, laboratuvar, görüntül
- PEDIS sınıflamasın neye yatacak - yatmayacak
- İnfeksiyon odaklar) örnek al
- Genel durumu bozu esi, asidoz, elektrolit düzensizlik
- Evre 4 ise empirik , değilse kültür sonucu beklenebilir
- Damarsal sorunu va
- Cerrahi girişimi tar itasyon)
- Yara temizlendi, in yara bakımını planla (negatif basınç onel EGF, HBO vb.)
- Yarada yeterli grar rüksiyon cerrahisini düşün

Emek, Sabır, İnat

Ameliyat sonrası

Klinik İzlem

- Hastaya instilasyonlu negatif basınçlı yara kapama tedavisi ve ardından intralezyonel epidermal büyüme faktörü tedavisine başlandı
- Yıkama solüsyonu olarak hipokloröz asit kullanıldı

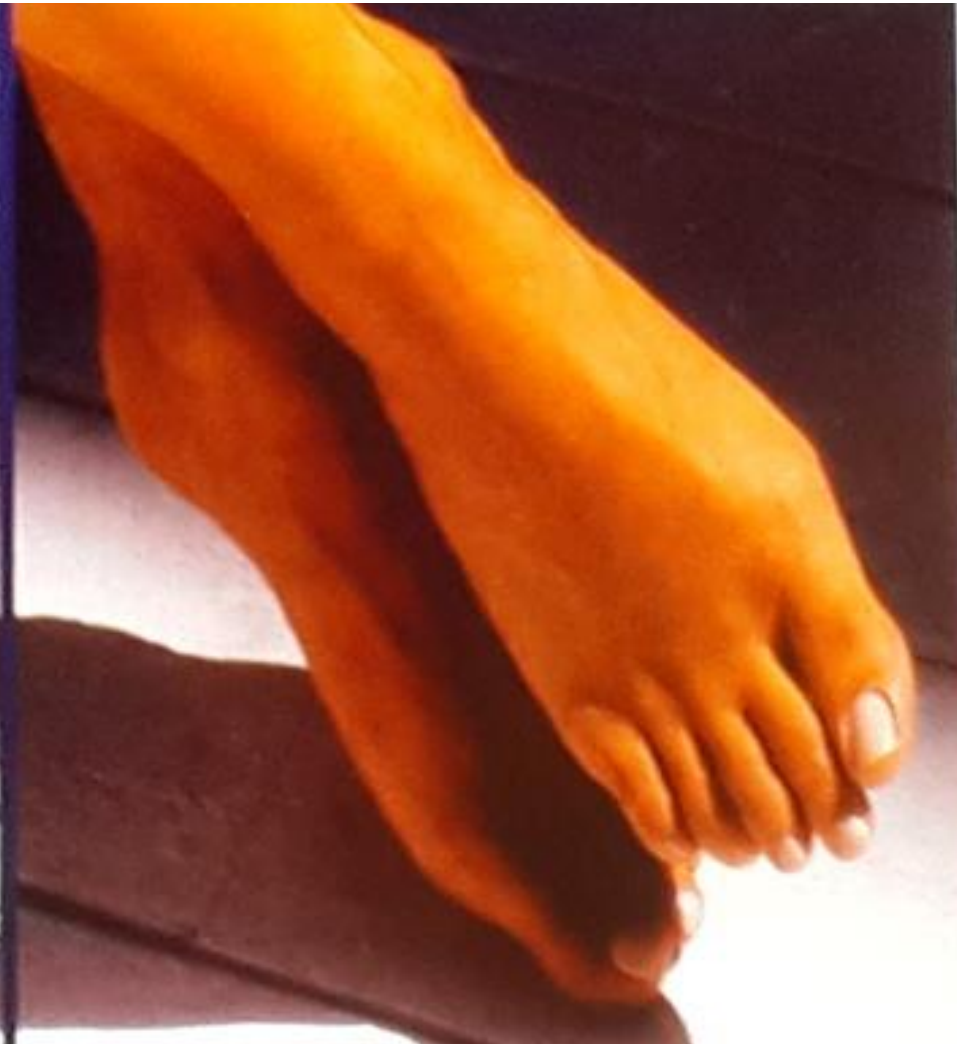
2. uygulama sonrası

6. uygulama sonrası

Klinik İzlem

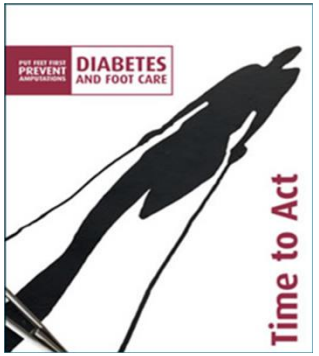
❖Uygulama sonrası yeterli granülasyon gelişti ve plastik cerrahi bölümü tarafından deri grefti uygulandı

Önce



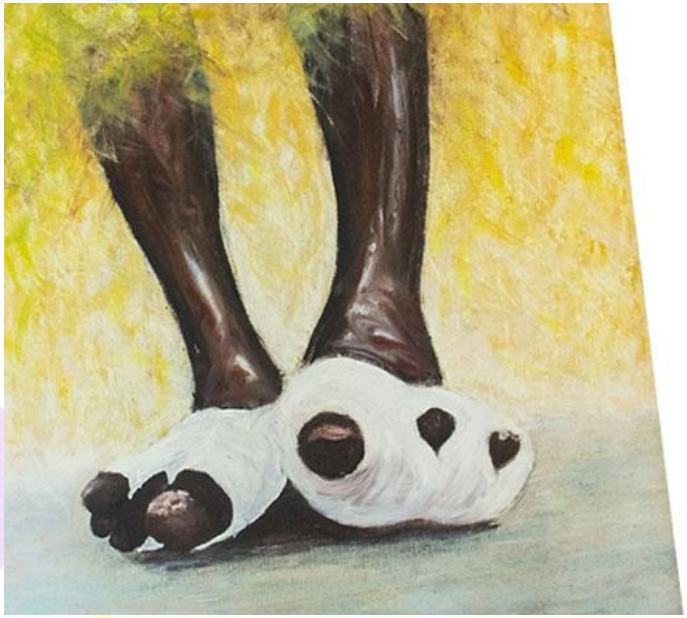
Sonra

Teşekkür Ederim



INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT
http://www.iwgdf.org

KLİMİK DERNEĞİ DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI
ÇALIŞMA GRUBU
http://www.klimik.org.tr



International Symposium on
DIABETIC FOOT
AYDIN
OCTOBER 16 - 18 2015
HOTEL PINE BAY
KUSADASI - AYDIN

ADADER
Aydın Diyabetik Ayak Derneği
Aydin Diabetic Foot Association

YARA BAKIMI DERNEĞİ

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

http://www.aisdf.org