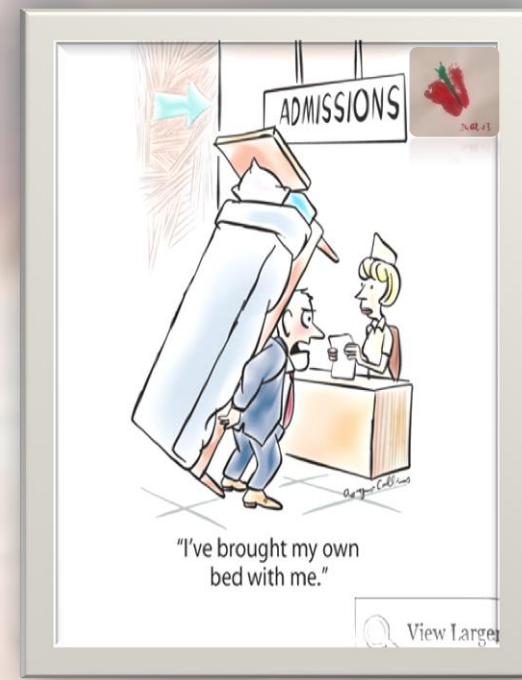




Antibiyoterapinin Planlanması

Dr Emel YILMAZ

UÜTF KI Mikrob ve Enf Hast AD

06.05.2016 –IV.UDAİS



Plan: Bir amaca ulaşmak için izlenecek yol ve davranış biçimidir

- Ne yapılacak?
- Ne zaman yapılacak?
- Nasıl yapılacak?
- Nerede yapılacak?
- Kim tarafından yapılacak?
- Hangi maliyetle yapılacak?
- Hangi sürede yapılacak?





FIGURE 1. Typical diabetic foot ulcer caused by high plantar pressures at the second metatarsal head.

Diayabetik ülserlerin %1'inde amputasyon gerekebilir



Travma olmadan alt ekstremitte amputasyonlarınınin ~%80-85'inden diyabetik ayak sorumludur

6
A

Ampüte edilen 10 hastanın 6'sı ilk 5 yıl içinde hayatını kaybetmektedir

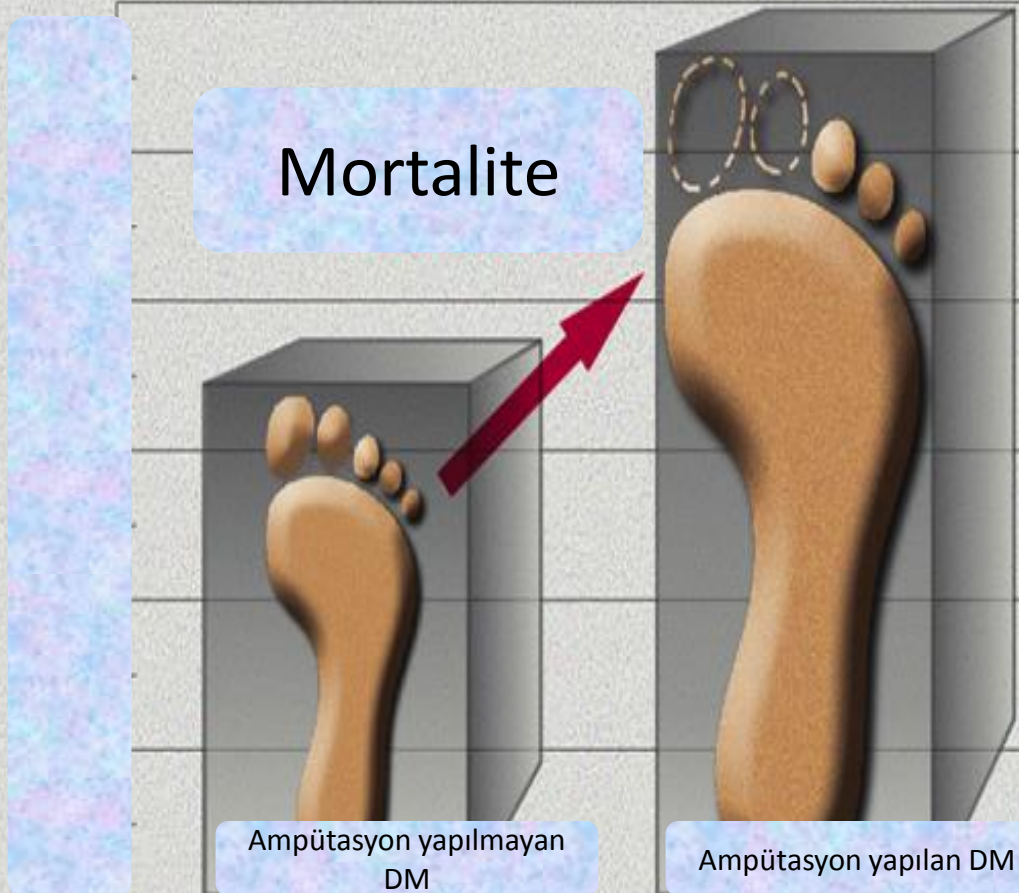
Mortalite

Ampütasyon yapılmayan
DM

Ampütasyon yapılan DM

Diabetes - No Amputation

Diabetes - Amputation



Diyabetik ayak risk faktörleri

Periferik nöropati

- Motor
- Duyusal
- Otonomik

Periferik anjiyopati

- Makrovasküler hasarlanma
- Mikrovasküler hasarlanma

Diğer

- Hiperglisemi
- Hastaya ait özellikler
- Sağlık bakımında yetersizlikler

DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI (DAİ)

- Paronişi
- Selülit
- Miyozit
- Apse
- Nekrotizan fasiit
- Septik artrit
- Tendinit
- Osteomyelit



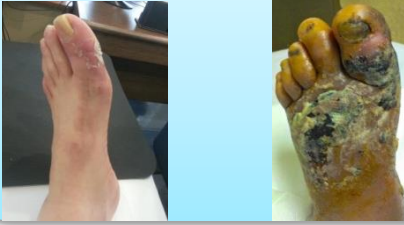
Akılcı İlaç Kullanımı Nedir?

- Kişilerin hastalığına ve bireysel özelliklerine göre;
 - Uygun ilacı,
 - Uygun sürede,
 - Uygun dozda,
 - En düşük maliyetlekolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır



Diyabetik ayak infeksiyonlarında antimikrobiyal seçim esasları

İnfeksiyonun şiddeti



Etken mikroorganizmanın özelliği



Antibiyotiğin özelliği



Hastaya ait özellikler



Sağlık bakımıyla ilişkili sorunlar



İnfeksiyonla ilişkili olan



İnfeksiyon şiddeti
Osteomiyelit var mı?

Etken mikroorganizmanın özelliği



Gram pozitif koklar →

Gram negatif basiller

Anaeroplarda?

Mikst?

MDR

Lokal antibiyotik direnci?



Hastaya ait özellikler



Yaş

Hasta uyumu

İlaç alerjisi

İmmünstatusu

Renal – karaciğer yetmezliği

GIS emilim sorunu

Periferik arter hastalığı

Nozokomiyal?, travma?, ısırik vs

Antibiyotiğin özelliği



Güvenlik profili

PK ve PD özelliği (osteomiyelit??)

İlaç etkileşimi

Doz sıklığı

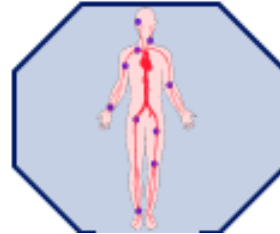
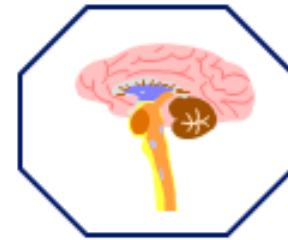
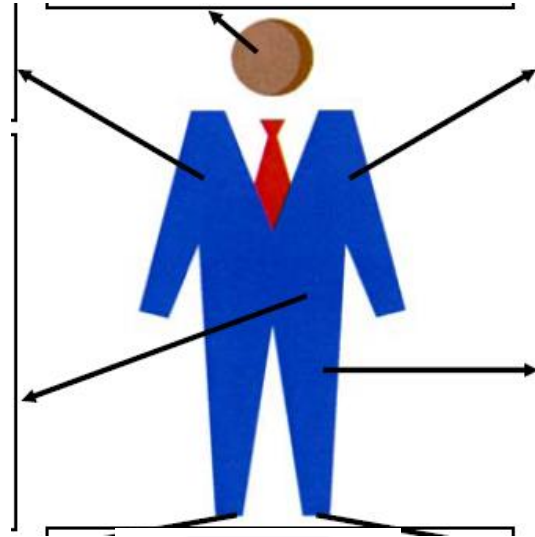
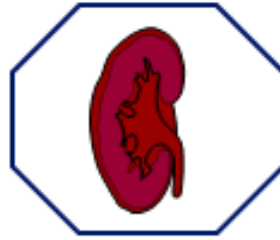
Formülasyon

Sağlık bakımıyla ilişkili sorunlar



DAİ takibi için uygun bir sağlık merkezi mi?
Yeterli donanıma sahip mi?
DA için tecrübeli ekip var mı??

DİYABET



Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey

N. Saltoglu¹, M. Yemisen¹, O. Ergonul², A. Kadanali³, G. Karagoz³, A. Batirel⁴, O. Ak⁴, H. Eraksoy⁵, A. Cagatay⁵, A. Vatan¹, G. Sengoz⁶, F. Pehlivanoglu⁶, T. Aslan⁷, Y. Akkoyunlu⁷, D. Engin⁸, N. Ceran⁸, B. Erturk⁹, L. Mulazimoglu⁹, O. Oncul¹⁰, H. Ay¹⁰, F. Sargin¹¹, N. Ozgunes¹¹, F. Simsek¹², T. Yildirmak¹², N. Tuna¹³, O. Karabay¹³, K. Yasar¹⁴, N. Uzun¹⁵, Y. Kucukardali¹⁶, M. Sonmezoglu¹⁶, F. Yilmaz¹¹, U. Tozalgan¹⁷, S. Ozer⁴ and M. Ozyazar¹, KLIMIK Turkish Society, Diabetic Foot Study Group

1) Istanbul University, Cerrahpasa Medical School, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 2) Koc University, School of Medicine, Infectious Diseases, Istanbul, 3) Umraniye Education and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 4) Dr Lutfi Kirdar Kartal Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 5) Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 6) Haseki Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 7) Bezmialem University, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 8) Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 9) Marmara University, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, 10) Gulhane Military Medical Faculty, Infectious Diseases

17 Merkez
455 hasta
Median 61 yaş (29-90 yaş)

A man is only as old as his
arteries
Sir William Osler

Dikkatli Taşıyın Kırılır



- Emilim

- Yaşla birlikte tükürük salgısı azalır,
- Mide boşalması gecikir, ince barsak geçiş süresi değişir
- Tablet ve kapsül eriyebilirliği ve emilimi değişir

Kullanılan
ilaçlar ağızda
kuruluk yapar

- Dağılım

- Kas kütlelerinde azalır
- Total su miktarı azalır
- Yağ miktarında artış

Suda ve yağda
eriyen ilaçların
dağılımında
değişiklik olur

HİDROFİLİK ANTİBİYOTİKLER

Düşük dağılım hacmi
Böbrekten atılım
Düşük hücre içi penetrasyon



Dağılım hacmi azalır
Plazma düzeyi artar

Aminoglikozidler
Beta-laktamlar
Linezolid
Glikopeptid
Kolistin
Daptomisin

LİPOFİLİK ANTİBİYOTİKLER

Yüksek dağılım hacmi
KC'den atılım
Yüksek hücre içi penetrasyon



Dağılım hacmi artar
Plazma düzeyi azalır

Kinolonlar
Makrolidler
Linkozamidler
Tigesiklin



- Yaşla birlikte gerek altta yatan hastalıklar gerekse beslenme yetersizliği ile **albümin** miktarı azalır
- Plazmada serbest ilaç formu normalde olması gerekenden 2-3 kat fazla olur ve yan etki, toksite artar

İlaç metobolizması

- Yaşla birlikte karaciğer kitlesinde ve
- Kan akımında %12-40 oranında azalma olur



İlaç eliminasyonu azalır ve yan etki artışı olur

İlaç atılımı

- Yaşla birlikte böbrek kitlesi azalır
- Kan akımı azalır
- Nefron sayısı azalır
- Glomerüler filtrasyon azalır



+ Diyabetik
nefropati

Renal atılımı olan ilaçların atılımı azalır

Nefrotoksite

- Serum kreatinin böbrek işlevini tahmin etmede güvenilir değil (kas kitlesi??)
- Böbrek yetmezliği varsa antibiyotik yanlış doz yan etkiyi arttırır
- Aminoglikozid, sefalosporinlerle olabilir

GFR hesabı

- MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study)

GFR: $186 \times \text{serum kreatinin}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times$
(eğer kadın) $0.742 \times$ (eğer siyah) 1.212

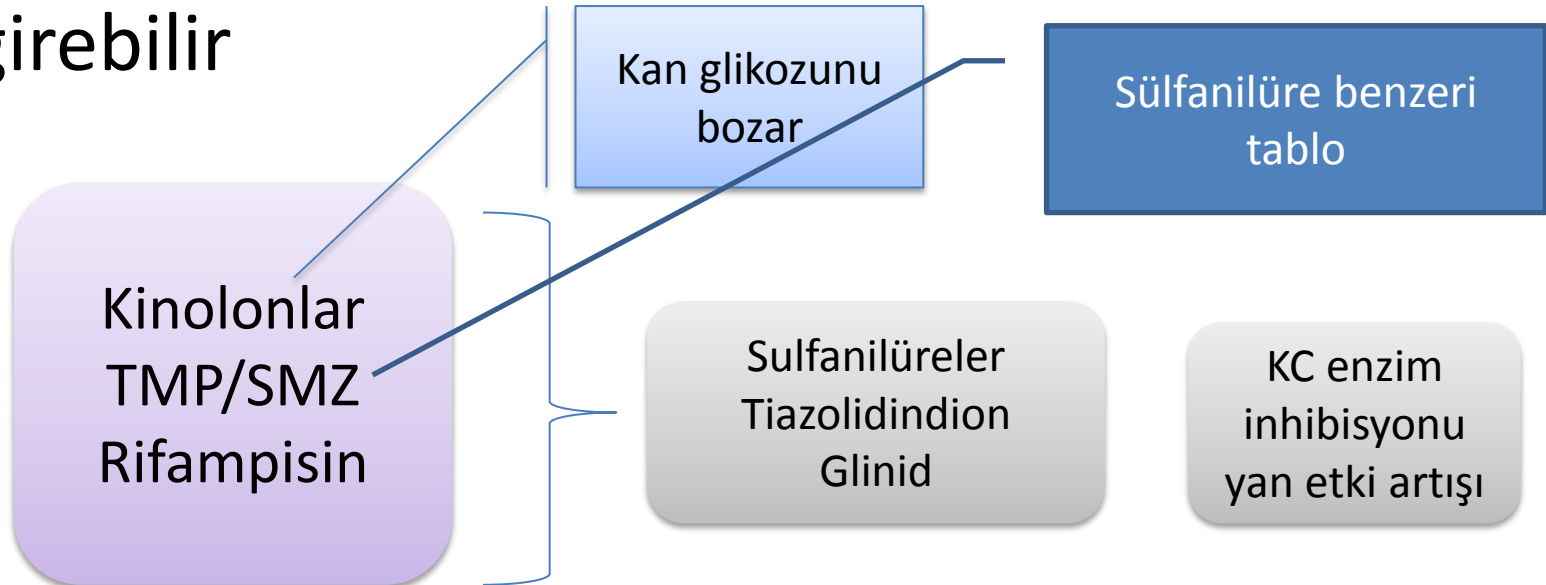
- Cockroft-Gault formülü

$$\frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140 - \text{yaş})}{72 \times \text{Serum kreatinin (mg/dl)}} \quad \text{Kadın ise} \times 0.85$$

- 80 yaşında kadın
- 85 kilo
- Piperasilin/tazobaktam başlanması planlanıyor
- Kreatinin 1.7
- MDRD → GFR: 30 mL/min/1.73 m² → PTZ 4x2.25 gr
- Cockcroft-Gault → GFR: 16 mL/min → PTZ 3x2.25 gr

İlaç etkileşimleri

- Varfarin
- Antiepileptik
- Diğer ilaçlar.. bir çok antibiyotik ile etkileşime girebilir



Periferik arter hastalığı

Gastroparezisi olanlarda
antibiyotik doku
konsantrasyonu düşüktür



Sefuroksim ciddi
iskemide yumuşak doku
penetrasyonu yeterli
değil

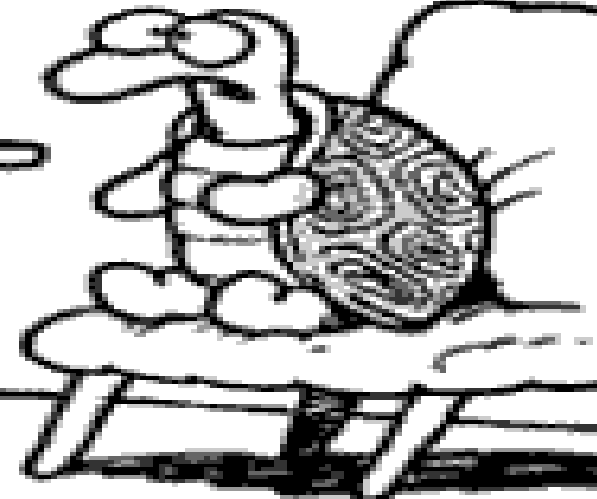
Yeterli kanlanma
olmaz ise antibiyotik
dokuya ulaşamaz

Kinolonlar
TMP/SMX
Linezolid
Doksisiklin
Rifampisin daha iyi

Legat FC et al AAC 2003; 47: 371-4
Raymakers JT et al. Diabet Med 2001; 229-34.
Bullen MR et al. JAC 1981; 7: 163-9

COK İLERLEMİŞ,
YAPACAK Bİ ŞEY
YOK...DAHA ÖNCE
GELMELİYDİNİZ
/...

HEMEN
GELDİM
İŞTE....



- Diyabetik ayakta ülser infekte değilse antibiyotik gerekli değil
- Her infekte diyabetik ayak ise tedavi edilmelidir



✓ Aslan bile gün gelir fareye muhtaç olur.

İnfeksiyonun Şiddeti

SINIFLAMA



Yaranın durumu
Sistemik bulgu
var mı?

Diyabetik Ayak Sınıflaması



- Yara yerinin derinliği (parsiyel? , tam kat?)
- Ülserin boyutu
- Görünüm
- Lokalizasyonu
- İnfeksiyon var mı?
- Kemik tutulum var mı?

Takip planı

Tedavi planı

Araştırmalarda
ortak
Dili konuşmak



Klinik bulgular



IDSA
İnfeksiyo
n şiddeti

IWGDF
PEDIS

Pürülan akıntı yok, inflamasyon yok

İnfekte
değil

1



- ≥ 2 inflamasyon bulgusu (eritem, pürülan akıntı, ısı artışı, endürasyon)
- ≤ 2 cm² sellülit/eritem var
- İnfeksiyon deri ve yüzeyel dokuda var
- Sistemik bulgu yok

Hafif

2





Klinik bulgular



IDSA
İnfeksiyon
şiddeti

IWGDF
PEDIS

- ≥ 2 inflamasyon bulgusu (eritem, pürülan akıntı, ısı artışı, endürasyon)
- Metabolik olarak hasta stabil
- Aşağıdakilerden ≥ 1 'i var
 - >2 cm² sellülit
 - Lenfanjit, fasiit,
 - Derin doku apsesi
 - Kas, tendon, kemik tutulumu

Orta

3



Klinik bulgular



IDSA
İnfeksiyon
şiddeti

IWGDF
PEDIS



• ≥ 2 inflamasyon bulgusu (eritem, pürülan akıntı, ısı artışı, endürasyon)

•Metabolik olarak stabil değil

Kan şekeri yüksek,

Azotemi

- Ateş,
- Taşikardi,
- Hipotansiyon,
- Konfüzyon,
- Kusma
- Lökositoz

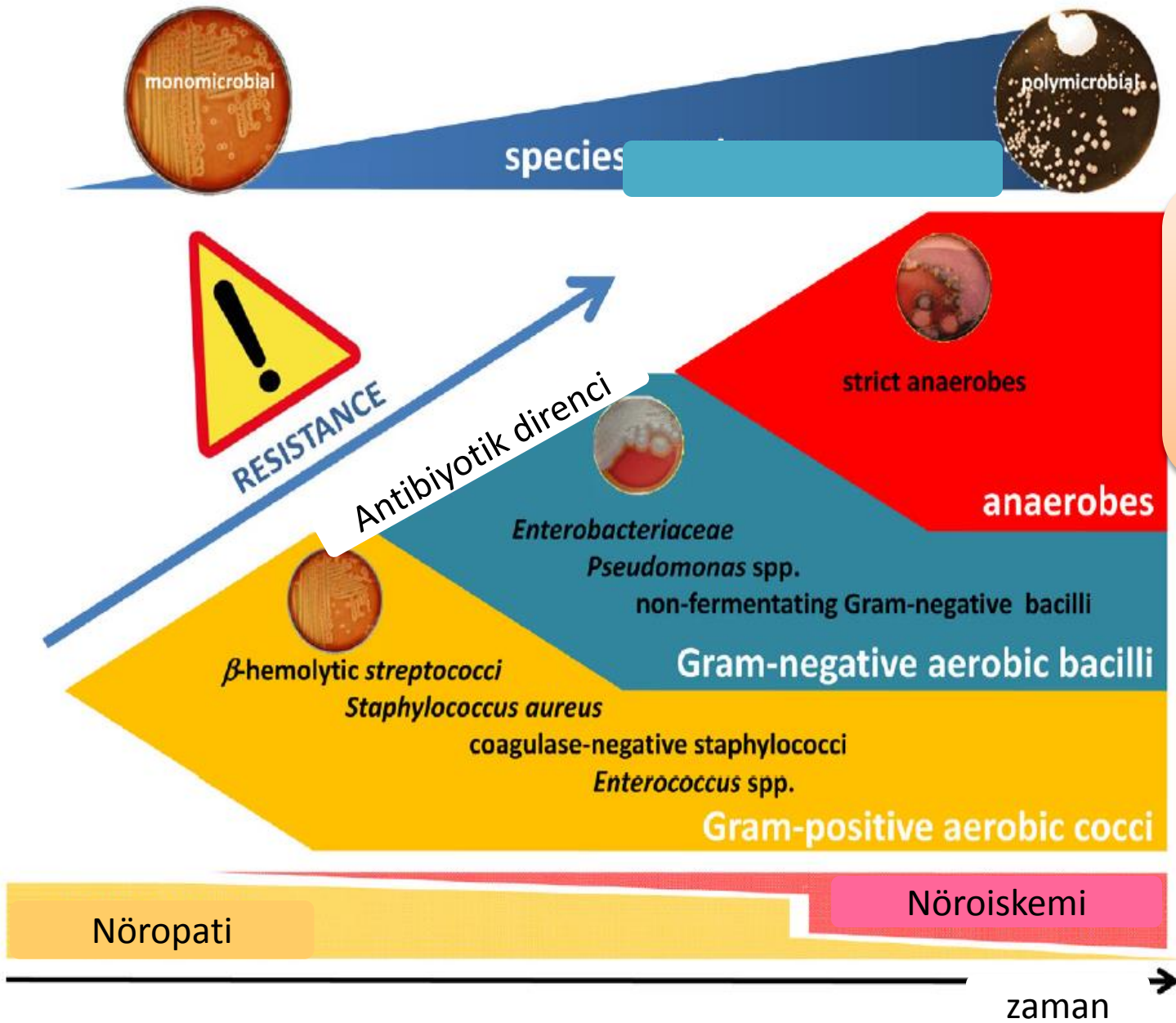
Şiddetli

4



Yaraya ait özellikler

- Polimikrobiyal mi? (kronik yara)
- Dolaşım durumu nasıl?
- Bozuk nötrofil fonksiyonları (bakterisidal antibiyotik tercih edilmeli)
- Nekrotik doku, yabancı cisim varlığı?



Nöroiskemi, nekroz
durumunda zorunlu
anaerop bakteriler
düşünülmeli

Etiological Factors of Infections in Diabetic Foot Syndrome – Attempt to Define Optimal Empirical Therapy

- 2008-2010, Polonya
- 102 hasta, 199 bakteri
- 38 hasta (%37) tek bakteri
- 63 hasta (%62) ≥ 2 bakteri

Osteomiyelit ?

Direkt grafi
MRI
Lökosit işaretli scanning



SIRS bulguları?

Sıklıkla ESR>70mm/h

CRP yüksek



Fizik muayenede prob ile kemiğin
palpasyonu

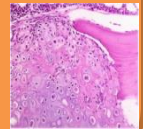
Sosis parmak

Ülser zemininde kemiğin görülmesi

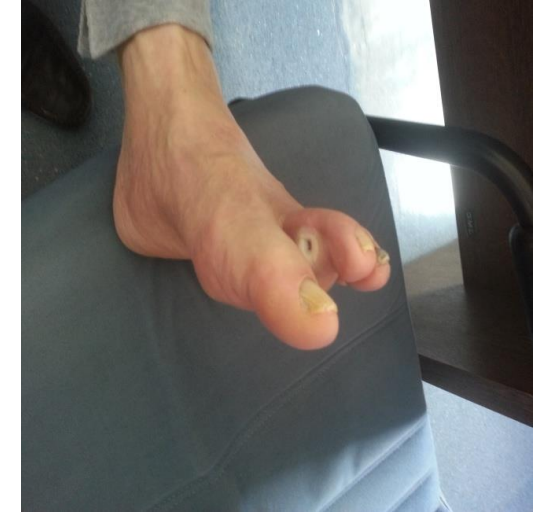
Travma olmadan kemiğin patolojik kırığı,



Kemik kültürü,
histopatoloji



>4 hafta DAI ülseri
>2cm² genişliğinde, >3mm derinliğinde
ülser
ESR>70 mm/h
CRP >3,2 mg/dL



- Osteomiyelit?
 - Cerrahi tedavi
 - Başlangıçta IV tedavi sonrasında oral tedavi
- Cerrahisiz antibiyotik tedavisi ile başarı %65-80

- Tedavi mutlaka gram (+) koklara yönelik olmalı
- Tedavi süresi

Lipsky BA et al. Lancet 2005; 366:
1695-103

Pittet D et al Arch Intern Med 1999;
159: 851-6.

MRSA risk faktörleri

Önceden MRSA kolonizasyon,
enfeksiyon varlığı
Lokal verilerde MRSA prevalansı
>%10
En az 2 seçenek varlığı
 Son bir yıl içinde hastaneye
 yatış
 Yattığı sağlık merkezinde
 MRSA prevalansı yüksek
 Son 6 ay içinde kinolon
 kullanımı
 >65 yaş üstü olmak
 Hemodiyaliz
 Kronik ülser

ESBL risk faktörleri

>65 yaş üstü
Kadın cinsiyet
Son bir yıl içinde hastaneye yatış
Sık üriner sistem enfeksiyonu
geçirmek
Önceden kinolon kullanımı
DM varlığı?



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms

Özlem Kandemir^{a,*}, Esen Akbay^b, Elif Şahin^a,
Abtullah Milcan^c, Ramazan Gen^b

Önceden antibiyotik kullanımı
DAİ süresi
Hastanede kalış süresi
Aynı yaradan dolayı sık hastane öyküsü
Osteomyelit varlığı

102 hasta

73 hasta-104 izolat
42/104 MDR

Original article

Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers

J.-L. Richard^a, A. Sotto^{b,c}, N. Jourdan^d, C. Combescure^e,
D. Vannereau^a, M. Rodier^d, J.-P. Lavigne^{b,*,f},

on behalf of the Nîmes University Hospital Working Group on the Diabetic Foot (GP30)

^a Department of Nutrition and Diabetes, Medical Center, 30240 Le Grau-du-Roi, France

^b Institut national de la santé et de la recherche médicale, ESPRIMO, UFR de médecine Montpellier 1 University,

45/188 hastada (%23,9) MDR bakteri

Derin ve tekrarlayan ülser

Önceden hastaneye yatış

HbA1c düzeyi

Nefropati ve retinopati MDR infeksiyonu için risk faktörü

Başlangıç

- İnfeksiyon düşünülüyorsa başlangıç ampirik tedavi olmalı
 - Yaranın şiddeti
 - Olası etken
 - Lokal duyarlılık verileri
 - Olası direnç durumu
 - Gram boyama sonucu
- Sonrasında kültür antibiyograma göre, hastanın kliniğine göre tedavi eskalasyon, de-eskalasyon yapılmalı



İnfeksiyonun ciddiyeti	Olası etken	Antibiyotik verilış yolu
Hafif	<i>S aureus</i> , streptokoklar	Oral
Orta	<i>S aureus</i> , streptokoklar + <i>Enterobacteriaceae</i>	Oral ya da başlangıç IV sonra oral
Ağır	Ek olarak anaerop bakteriler+ <i>Pseudomonas spp</i>	IV sonrasında stabil olursa oral
Önceden antibiyotik kullanmış Kronik yara Nemli, masere yara*	<i>Pseudomonas spp</i> *? MDR gram negatif basiller? MRSA?	IV
Bakteriyemi?	<i>S aureus</i> ? Gram negatif?	IV
Osteomyelit	En sık gram pozitif bakteriler	Başlangıç IV sonrasında oral

Tanı amaçlı örnek alımı ve antibiyotik başlama

- Uygun örnek alınmalı
- Gram boyama yapılmalı
- Üreyen etken kolonizasyon mu? Etken mi?
- Tek? Polimikrobiyal?
- Antibiyotik duyarlılığı



2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections^a

Benjamin A. Lipsky,¹ Anthony R. Berendt,² Paul B. Cornia,³ James C. Pile,⁴ Edgar J. G. Peters,⁵ David G. Armstrong,⁶ H. Gunner Deery,⁷ John M. Embil,⁸ Warren S. Joseph,⁹ Adolf W. Karchmer,¹⁰ Michael S. Pinzur,¹¹ and Eric Senneville¹²

¹Department of Medicine, University of Washington, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle; ²Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford; ³Department of Medicine, University of Washington, Veteran Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle; ⁴Divisions of Hospital Medicine and Infectious Diseases, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio; ⁵Department of Internal Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ⁶Southern Arizona Limb Salvage Alliance, Department of Surgery, University of Arizona, Tucson; ⁷Northern Michigan Infectious Diseases, Petoskey; ⁸Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg;

Antibiyotik seçimi-IDSA klavuzu

Infection Severity	Probable Pathogen(s)	Antibiotic Agent	Comments
Mild (usually treated with oral agent(s))	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA); <i>Streptococcus</i> spp	Dicloxacillin	Requires QID dosing; narrow-spectrum; inexpensive
		Clindamycin ^b	Usually active against community-associated MRSA, but check macrolide sensitivity and consider ordering a "D-test" before using for MRSA. Inhibits protein synthesis of some bacterial toxins
		Cephalexin^b	Requires QID dosing; inexpensive
		Levofloxacin ^b	Once-daily dosing; suboptimal against <i>S. aureus</i>
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	Amoxicillin-clavulanate^b	Relatively broad-spectrum oral agent that includes anaerobic coverage
		Doxycycline	Active against many MRSA & some gram-negatives; uncertain against streptococcus species
		Trimethoprim/sulfamethoxazole	Active against many MRSA & some gram-negatives; uncertain activity against streptococci

Lipsky BA, et al IDSA clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clinical infectious diseases 2012;54(12):e132-73

Moderate (may be treated with oral or initial parenteral agent[s]) or severe (usually treated with parenteral agent[s])

MSSA; <i>Streptococcus</i> spp; Enterobacteriaceae; obligate anaerobes	Levofloxacin ^b	Once-daily dosing; suboptimal against <i>S. aureus</i>
	Cefoxitin ^b	Second-generation cephalosporin with anaerobic coverage
	Ceftriaxone	Once-daily dosing, third-generation cephalosporin
	Ampikillin-sulbactam ^b	Adequate if low suspicion of <i>P. aeruginosa</i>
	Moxifloxacin ^b	Once-daily oral dosing. Relatively broad-spectrum, including most obligate anaerobic organisms
	Ertapenem ^b	Once-daily dosing. Relatively broad-spectrum including anaerobes, but not active against <i>P. aeruginosa</i>
	Tigecycline ^b	Active against MRSA. Spectrum may be excessively broad. High rates of nausea and vomiting and increased mortality warning. Nonequivalent to ertapenem + vancomycin in 1 randomized clinical trial
	Levofloxacin ^b or ciprofloxacin ^b with clindamycin ^b	Limited evidence supporting clindamycin for severe <i>S. aureus</i> infections; PO & IV formulations for both drugs
	Imipenem-cilastatin ^b	Very broad-spectrum (but not against MRSA); use only when this is required. Consider when ESBL-producing pathogens suspected
	Linezolid ^b	Expensive; increased risk of toxicities when used >2 wk
MRSA	Daptomycin ^b	Once-daily dosing. Requires serial monitoring of CPK
	Vancomycin ^b	Vancomycin MICs for MRSA are gradually increasing
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam ^b	TID/QID dosing. Useful for broad-spectrum coverage. <i>P. aeruginosa</i> is an uncommon pathogen in diabetic foot infections except in social circumstances (2)
MRSA, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> , and obligate anaerobes	Vancomycin ^c , ceftazidime, cefepime, piperacillin-tazobactam ^b , aztreonam ^b or a carbapenem ^b	Very broad-spectrum coverage; usually only used for empiric therapy of severe infection. Consider addition of obligate anaerobe coverage if ceftazidime, cefepime, or aztreonam selected

Table III. Summary of antibiotic trials for diabetic foot infections

<i>Author</i>	<i>Antibiotic regimens</i>	<i>Design</i>	<i>Patients, No.</i>	<i>Treatment duration (days)</i>	<i>Reported results</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Grayson, ⁶⁸ 1994	Ampicillin/sulbactam	Randomized, double-blind, single-center	48	13 ± 6.5	81% cure; 67% eradication	-0.1 to 20.1	NS
	Imipenem/cilastatin		48	14.8 ± 8.6	85% cure; 75% eradication		
Lipsky, ⁶⁹ 2004	Linezolid IV or PO; ± aztreonam	Randomized, open-label, multicenter	241 (5% aztreonam)	17.2 ± 7.9	81% overall cure	-0.1 to 20.1	NS
	Ampicillin/sulbactam, or amoxicillin/clavulanate ± vancomycin or aztreonam		120 (9.6% vancomycin, 2.5% aztreonam)	16.5 ± 7.9	71% overall cure		
Clay, ⁷⁰ 2004	Ceftriaxone + metronidazole	Randomized, open-label, single-center	36	44	72% treatment success	12.9 to 9.1	NS
	Ticarcillin/clavulanate		34	4	76% treatment success		
Harkless, ⁷¹ 2005	Piperacillin/tazobactam ± vancomycin	Randomized open-label, multicenter	155	9 median	81% cure or improvement	12.9 to 9.1	.124
	Ampicillin/sulbactam ± vancomycin		159	10 median	83.1% cure or improvement		
Lipsky, ⁷² 2005	Daptomycin ± aztreonam or metronidazole	Randomized, open-label, multicenter	47 (38% aztreonam)	7-14	66% cure	-14.4 to 21.8	NS
	Comparator (vancomycin or vancomycin or semi-synthetic PCN) ± aztreonam or metronidazole		56 (29) (27) (41% aztreonam)	7-14	70% cure		
Lipsky, ⁷³ 2005	Ertapenem ± vancomycin	Randomized, double-blind, multicenter	295 (2.3% vancomycin)	11.1	87% favorable clinical response	-6.3 to 9.1	NS
	Piperacillin/tazobactam ± vancomycin		291 (1.7% vancomycin)	11.3	83% favorable clinical response		

CI, Confidence interval; IV, intravenous; PCN, penicillin; PO, oral administration.



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections (Review)

[Intervention Review]

Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections

Anna Selva Olid¹, Ivan Solà², Leticia A Barajas-Nava³, Oscar D Gianneo⁴, Xavier Bonfill Cosp², Benjamin A Lipsky^{5,6,7}

¹Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain. ²Iberoamerican Cochrane Centre - Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) - Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ³Evidence-Based Medicine Research Unit, Health National Institute, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Iberoamerican Cochrane Network, México City, Mexico. ⁴Centro Colaborador Cochrane, Fondo Nacional de Recursos, Montevideo, Uruguay. ⁵Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA. ⁶Department of Infectious Diseases, University of Geneva, Geneva, Switzerland. ⁷Division of Medical Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

Contact address: Anna Selva Olid, Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB-Sant Pau), C. Sant Antoni Maria Claret 167, Pavelló 18 I Planta 0, Barcelona, 08025, Spain. ASelva@santpau.cat.

Editorial group: Cochrane Wounds Group.

Publication status and date: New, published in Issue 9, 2015.

Review content assessed as up-to-date: 1 April 2015.

Citation: Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD009061. DOI: 10.1002/14651858.CD009061.pub2.

Figure 1. Study flow diagram

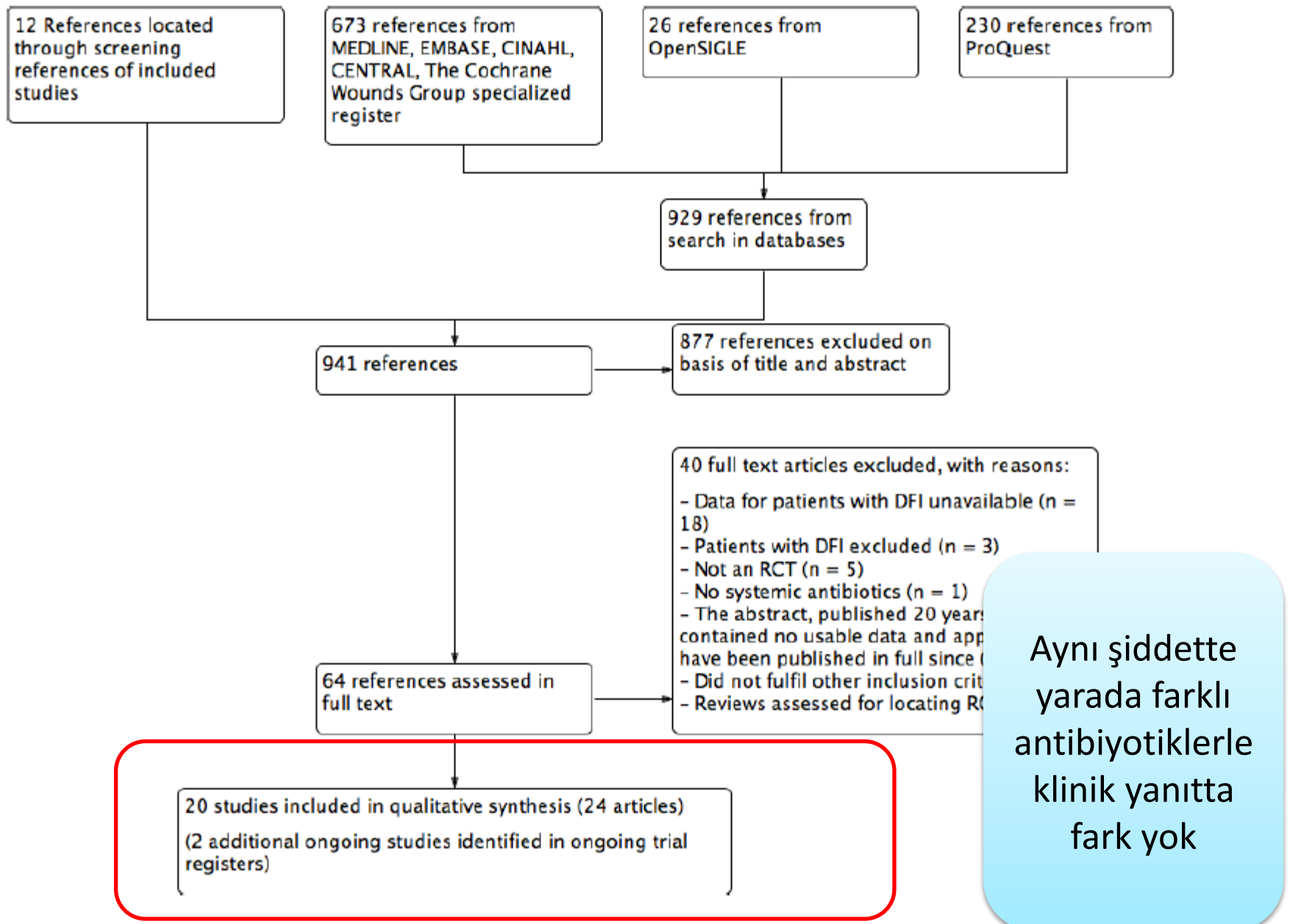


Table 2

Microbiological profile of the isolated microorganisms (N = 271)

Microorganism	N (%)	Multidrug-resistant bacteria (%) ^a
Gram-positive aerobic cocci	160 (59.0)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	99 (36.5)	37 (37.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	22 (8.1)	—
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	16 (5.9)	—
<i>Streptococcus pyogenes</i>	20 (7.4)	—
Other streptococci	3 (1.1)	—
Gram-negative aerobic bacilli	91 (33.6)	
<i>Escherichia coli</i>	23 (8.5)	6 (26.1)
<i>Proteus mirabilis</i>	12 (4.4)	3 (25.0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 (1.1)	1 (33.3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (1.8)	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (1.1)	—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.4)	—
<i>Citrobacter</i> spp.	3 (1.1)	—
<i>Morganella morganii</i>	3 (1.1)	—
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.4)	—
<i>Providencia stuartii</i>	1 (0.4)	1 (100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (9.6)	7 (26.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (3.0)	2 (25.0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0.7)	2 (100)
Anaerobes	20 (7.4)	—
Total	271 (100)	59 (21.8)

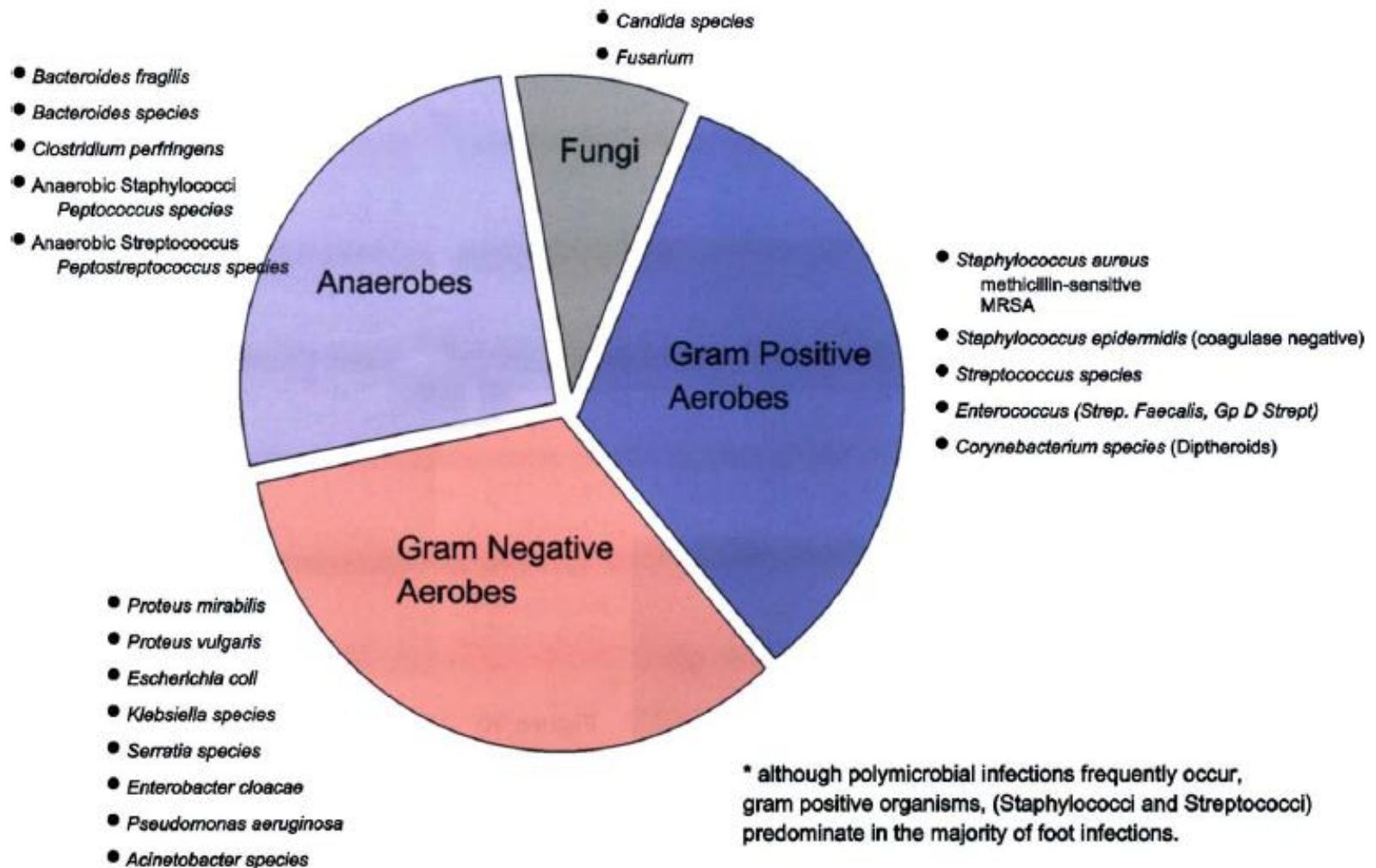


Figure 9 Diabetic foot infections are generally considered polymicrobial, because multiple organisms are frequently found in a wound milieu. *Staphylococcus* and *Streptococcus* remain the most important organisms causing infection.

Antibiyotikler	Kullanım Yolu	
	Oral	IV
Hafif infeksiyon (Oral tedavi)		
Amoksisilin-klavulanat (2x1 gr)	X	
Klindamisin (3x600 mg)	X	
Kotrimoksazol (2x80/400 mg)	X	
Levofloksasin (1x750 mg)	X	
Sefazolin (3x2 gr)		X
Doksisiklin (2x100 mg)	X	
MRSA varlığında:		
Linezolid (2x600 mg)	X	
Klindamisin (3x300 mg)*	X	
Kotrimoksazol (2x80/400 mg)	X	
Eusidik asid (3x500 mg)	X	
Orta derece infeksiyon (Başlangıçta parenteral olmalı)		
Ampisilin-sulbaktam (3-4x3 gr)		X
Seftriakson (1x2 gr)		X
Ertapenem (1x1 gr)		X
Tigesiklin (yükleme dozu 100 mg; 2x50 mg)		X
Moksifloksasin (1x400 mg)		X
Levofloksasin (1x750 mg) veya Siprofloksasin (2x400 mg) + Klindamisin (3x600 mg)		X
Siprofloksasin (2x400 mg) + Metronidazol (3x500 mg)		X
Seftazidim (3x2 gr) [†]		X
Piperasilin-tazobaktam (3x4.5 gr) [†]		X
Sefoperazon-sulbaktam (3x2 gr) [†]		X
Linezolid (2x600 mg) [‡]		X
Daptomisin (6 mg/kg) [‡]		X
Vankomisin (2x1 gr) [‡]		X
Teikoplanin (yükleme dozu 400 mg; 12 saat sonra 1x400 mg) [‡]		X
Şiddetli infeksiyon (Parenteral olmalı)		
Piperasilin-tazobaktam (3x4.5 gr) / Imipenem-silastatin (4x0.5 gr) / Meropenem (3x1 gr) / Sefepim (3x1 gr)		X
+ anti-MRSA ajanlar		
Vankomisin (2x1 gr) / Daptomisin (6 mg/kg) / Linezolid (2x600 mg) / Teikoplanin (yükleme dozu 400 mg; 12 saat sonra 1x400 mg)		X
Çoğul dirençli Acinetobacter infeksiyonu (Parenteral tedavi)		
Kolistin + Aminoglikozid / Sulbaktam (4x1 gr) / Tigesiklin (yükleme dozu 100 mg; 2x50 mg)		X

A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections

B. M. Ertugrul · O. Oncul · N. Tulek · A. Willke ·
S. Sacar · O. G. Tunccan · E. Yilmaz · O. Kaya ·
B. Ozturk · O. Turhan · N. Yapar · M. Ture · F. Akin

Received: 22 September 2011 / Accepted: 28 January 2012 / Published online: 22 February 2012
© Springer-Verlag 2012

Table 2 Microorganisms isolated from foot infections

Causative bacteria	n (%)
Gram-positive aerobic cocci	55 (47.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (13.9)
Methicillin-resistant	8
Multidrug-resistant	2
Coagulase-negative staphylococcus	8 (6.9)
Methicillin-resistant	3
<i>Streptococcus</i> spp.	17 (14.8)
<i>Enterococcus</i> spp.	14 (12.2)
Bet lactam-resistant	1
Gram-negative aerobic bacilli	55 (47.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (18.4)
IBL ^a positive	8
<i>Escherichia coli</i>	9 (7.8)
ESBL ^b positive	4
Multidrug-resistant	1
<i>Proteus</i> spp.	8 (6.9)
ESBL ^b positive	1
<i>Morganella</i> spp.	8 (6.9)
Multidrug-resistant	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2.6)
ESBL ^b positive	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (2.6)
Multidrug-resistant	3
<i>Enterobacter</i> spp.	3 (2.6)
ESBL ^b positive	2
Other (including anaerobes)	5 (4.4)
Total	115 (100)
Total resistant bacteria	38 (33)

^a Induced betalactamase

^b Extended spectrum betalactamase

2010-2011 arası
10 merkez
86 hasta
71 hastadan
115 izolat

Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey

CID. 2015;21: 659-664

N. Saltoglu¹, M. Yemisen¹, O. Ergonul², A. Kadanali³, G. Karagoz³, A. Batirel⁴, O. Ak⁴, H. Eraksoy⁵, A. Cagatay⁵, A. Vatan¹, G. Sengoz⁶, F. Pehlivanoglu⁶, T. Aslan⁷, Y. Akkoyunlu⁷, D. Eng F. Sargin¹¹, N. Ozgunes¹¹, F. Simsek¹², T. Yildirmak¹², N. Tun:

TABLE 3. Microorganisms isolated from patients with diabetic foot infection (n = 208)

Heel, n (%)	14 (11)	54 (16)	0.156
PEDIS Grade and IDSA infection severity score (*lit.7)			
PEDIS Grade 2 (Mild infection) (%)	23 (18)	116 (35)	<.001
PEDIS Grade 3 (Moderate infection) (%)	77 (57)	191 (51)	.553
PEDIS Grade 4 (Severe infection = SIRS) (%)	26 (21)	22 (7)	<0.001

	n (%)
Gram-negative bacteria	114 (54.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36 (17.3)
<i>Escherichia coli</i>	30 (14.4)
<i>Enterobacter</i>	11 (5.3)
<i>Klebsiella</i>	10 (4.8)
ESBL producing Enterobacteriaceae	10 (19.6)
<i>Proteus</i>	13 (4.8)
<i>Acinetobacter</i>	10 (4.8)
<i>Morganella</i>	4 (1.9)
Gram-positive bacteria	92 (44.2)
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	37 (17.8)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	11 (5.3)
Methicillin-resistant coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	18 (8.6)
<i>Streptococcus</i>	14 (6.7)
<i>Enterococcus</i>	12 (5.8)
Anaerobic bacteria	2 (1)

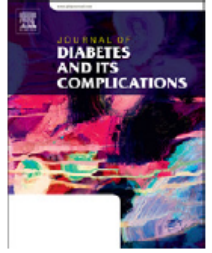
17 Merkez
455 hasta
GNB %54,6
ESBL (+) %19,6
GPB %44,2
MRSA %5,3



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM



Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study

Mustafa Hatipoglu ^a, Mesut Mutluoglu ^b, Vedat Turhan ^c, Gunalp Uzun ^d, Benjamin A. Lipsky ^{e,f}, Turk-Day Study Group, Erol Sevim ^g, Hayati Demiraslan ^h, Esma Eryilmaz ^h, Cem Ozuguz ⁱ, Ali Memis ^b, Hakan Ay ^b, Bilgin Arda ^j, Serhat Uysal ^j, Vicdan Koksaldi Motor ^k, Cigdem Kader ^l, Ayse Erturk ^m, Omer Coskun ⁿ, Fazilet Duygu ^o, Selma Guler ^p, Fatma Aybala Altay ^q, Aziz Ogutlu ^r,

35 Merkez
447 DAİ hasta ve 522 örnek
GNB %60,2

Table 2

Frequency of isolation of microorganisms from wounds of patients with a diabetic foot infection.

Bacteria	PEDIS Grade 2 % (N)	PEDIS Grade 3 % (N)	PEDIS Grade 4 % (N)	TOTAL % (N)
Gram-positives	31.03 (18)	38.22 (99)	34.29 (24)	36.43 (141)
<i>Staphylococcus aureus</i> (total)	13.79 (8)	12.36 (32)	5.71 (4)	11.37 (44)
-Methicillin-sensitive	13.79 (8)	10.42 (27)	2.86 (2)	9.56 (37)
-Methicillin-resistant	0	1.93 (5)	2.86 (2)	1.81 (7)
<i>Enterococcus</i> spp.	6.90 (4)	10.81 (28)	10 (7)	10.08 (39)
<i>Streptococcus</i> spp.	5.17 (3)	7.72 (20)	7.14 (5)	7.24 (28)
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	5.17 (3)	5.79 (15)	10 (7)	6.46 (25)
Other gram-positives	0	1.54 (4)	1.43 (1)	1.29 (5)
Gram-negatives	63.79 (37)	59.46 (154)	60 (42)	60.21 (233)
<i>Escherichia coli</i>	12.07 (7)	15.83 (41)	14.29 (10)	14.99 (58)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.07 (7)	13.90 (36)	7.14 (5)	12.40 (48)
<i>Proteus</i> spp.	13.79 (8)	9.27 (24)	7.14 (5)	9.56 (37)
<i>Morganella morganii</i>	5.17 (3)	4.63 (12)	5.71 (4)	4.91 (19)
<i>Enterobacter</i> spp.	5.17 (3)	4.25 (11)	4.29 (3)	4.39 (17)
<i>Klebsiella</i> spp.	1.72 (1)	3.47 (9)	4.29 (3)	3.36 (13)
<i>Acinetobacter</i> spp.	5.17 (3)	2.32 (6)	2.86 (2)	2.84 (11)
<i>Serratia</i> spp.	1.72 (1)	1.16 (3)	2.86 (2)	1.55 (6)
<i>Citrobacter</i> spp.				
Other gram-negatives	6.9			
Other organisms				
<i>Candida</i> spp.	1.7			
<i>Candida albicans</i>	3.4			
<i>Finegoldia magna</i>				
<i>Hafnia alvei</i>				
Total	100 (58)	100 (259)	100 (70)	100 (387)

GNB bizde ağırlıklı
MRSA bizde çok ön planda değil
Orta/şiddetli enfeksiyonlarda *P aeruginosa*
düşünülmeli

- Antibiyotik duyarlılığı
 - Siprofloksasin %62
 - Ampisilin/sulbaktam %35,4
 - Seftriakson % 58,2
 - Siprofloksasin %66,1
 - Seftazidim %66,5

Gram negatif
basillerde

Şiddetli
infeksiyonda
ampirik tedavi??

- DAI'nin antibiyotik tedavisi ülser değil, infeksiyon iyileşene kadar



**PAZARA KADAR DEĞİL
MEZARA KADAR**

İnfeksiyon böl şiddeti	Uygulama yolu	Uygulama yeri	Tedavi süresi
Yalnızca yumuşak doku Hafif Orta Şiddetli	Oral Oral (önce IV) IV	Ayaktan Ayaktan/yatarak Yatarak/sonrasında ayaktan	1-2 hafta 2-4 hafta 2-4 hafta
Kemik veya eklem Ampüte (infekte doku kalmamış)	IV veya oral		2-5 gün
Ampüte (infekte yumuşak doku kalmış)	IV veya oral		2-4 hafta
Ampüte (infekte ama canlı kemik dokusu)	Önce IV		4-6 hafta
Cerrahi uygulanmamış ya da infekte ölü kemik dokusu kalmış	Önce IV		>3 ay

Amacımız, amputasyonun
önlenmesi olmalıdır



Sonuç olarak

- Her diyabetik ayak ülseri infekte değildir
- Osteomyelit mutlaka araştırılmalıdır
- Dirençli mikroorganizma varlığı tedaviyi güçleştirir
- Antibiyotik tedavisi gereksiz uzatılmamalıdır

Sonuç

DAİ tedavisi ekip çalışması gerektirir

Zahmetli ve uzun süreçler...





www.ozgunresimler.com



Metabolik
kontrol

Cerrahi işlem
Vasküler
Ekstremit
Debridman
Periferik sinir cerrahisi

Antibiyotik

Yara bakımı

KORUMADIR

En etkin

En başarılı

Tedavi

En ucuz

En güvenli

Teşekkürler



Diğer yeni tedavi seçenekleri

Summary of the properties of new antibiotics

Agent	Antimicrobial spectrum includes activity against:				Routes of administration	Dose frequency	Clinical efficacy	Possible uses in DFI
	MRSA	Vancomycin-resistant Gram-positive bacteria	Gram-negative bacteria	Anaerobes				
Linezolid	Yes	Yes	No	Yes	i.v. or p.o.	12 hourly	Non-inferiority in DFI; possible superiority in MRSA infections	Alternative to vancomycin in MDR Gram-positive infections
Daptomycin	Yes	Yes	No	Limited	i.v.	Once daily	Non-inferiority in DFI	Once-daily i.v. regimens
Quinupristin/dalfopristin	Yes	Yes	No	No	i.v.	8 hourly	Limited data	Limited use
Dalbavancin	Yes	No	No	Limited	i.v.	Once weekly	Non-inferiority in skin infections	Once weekly i.v. regimens
Telavancin	Yes	Yes	No	Limited	i.v.	Once daily	Non-inferiority in skin infections	Once daily i.v. regimens
Tigecycline	Yes	Yes	Active against many species, including ESBL-producers; inactive against <i>Proteus</i> sp. and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Yes	i.v.	12 hourly	Non-inferiority in skin infections	Broad-spectrum cover, including MDR Gram-positive bacteria, required
Ceftobiprole	Yes	No	Inactive against ESBL-producers; limited antipseudomonal activity	Limited	i.v.	12 hourly	Non-inferiority in SSSI	Broad-spectrum cover, including MDR Gram-positive bacteria, required
Moxifloxacin	No	No	Inactive against <i>P. aeruginosa</i>	Yes	i.v. or p.o.	Once daily	Non-inferiority in DFI	Broad-spectrum oral therapy where MDR Gram-positive bacteria excluded
Ertapenem	No	No	Active against many species, including ESBL-producers; inactive against <i>Proteus</i> sp. and <i>P. aeruginosa</i>	Yes	i.v.	Once daily	Non-inferiority in DFI	Once-daily i.v. regimens

Osteomyelit

Kesin	Probable	Possible
Histopatoloji Operasyon esnasında kemikte pürülan görünüm Travma olmadan kemiğin parçasının gelmesi MR'da kemik içinde apse varlığı	Ülser zemininde kemiğin görülmesi MR'da kemiğin ödemli görünümü ya da osteomyelit bulgusu Kemik kültür negatifliği, ancak histolojisinde osteomyelit lehine bulgu olması	Direkt grafide kortikal destrüksiyon MR'da ödem Prob testi pozitif ESR >70 mm/h Ülser 6 hafta içinde iyileşmiyorsa Enfeksiyon bulgusu uygun tedaviye rağmen 2 haftadan fazla iyileşmiyorsa

Kriter	Olasılık	Tedavi
1 kesin	>%90	Tedavi
2 probable	%50-90	Tedavi, ileri araştırma
1 probable+2 possible	%50-90	Tedavi, ileri araştırma
4 possible	%50-90	Tedavi, ileri araştırma
2 possible	%10-20	Tedavi yok, ancak şüphe devam

- Kılavuzlar sadece bir haritadır
 - Deneyim ise yolculuk

DIABETES MELLITUS

