

# Diyabetik Ayakta Zor Patojenlerin Yönetimi

Dr. M. Bülent Ertuğrul

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.



Adriaen Van der Velde, (1636-1672) Amsterdam Historical Museum



❖ Ayak infeksiyonları diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir



❖ Diyabetik hastaların hastaneye başvurularının en az %20'sinde neden ayak sorunlarıdır



❖ Alt ekstremitte 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. *Klinik 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\*Bakker K. 2014 (unpublished data)  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

# Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Ampütasyon Tedavi mi, Sonuç mu?

Bir kez ayak infeksiyonu gelişen diyabetik hastalarda;

- ❖ İlk infeksiyonu takip eden 1-3 yıl içinde toplam ampütasyon oranları %40
- ❖ İlk infeksiyonun tedavi sonucu iyileşmesini takip eden 3 yıl içinde hastalarda mortalite oranı %27, ampütasyon oranı ise %41, mortalite oranı yaş ve cinsiyet ile karşılaştırılmış popülasyona göre 2-4 kat daha yüksek



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

❖ Majör ampütasyon sonrası 3 yıllık yaşam beklentisi %50

Lipsky BA. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26  
Lipsky BA. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910  
Epelqvist J, et al. *Foot Ankle Int* 1995;16:388-94  
Jeffcoate W, Jardine KG. *Lancet* 2003;361:1545-51



# Olgu 1

- ❖ 65 yaşında, erkek hasta,
- ❖ 15 yıldır şeker hastası, 10 yıldır KOAH tedavisi
- ❖ 5 yıldır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giriyor, 2 yıl önce ritm bozukluğu nedeniyle kalp pili takılmış
- ❖ 4 yıl önce sağ ayağında yara nedeniyle tedavi edilmiş ve sağ ayak metatars düzeyinde ampute
- ❖ 2 yıl önce sol ayağında yara nedeniyle tedavi edilmiş ve sol ayak da metatars düzeyinde ampute
- ❖ Sağ ayak topukta denize girerken taş batmasına bağlı nekrotik lezyon ve çevresinde ısı artışı, hiperemi
- ❖ Ateş 36.8°C
- ❖ Lökosit: 10200/mm<sup>3</sup> (parçalı %73)
- ❖ CRP: 75 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)



## Olgu 2

- ❖ 52 yaşında, erkek hasta,
- ❖ 5 yıldır şeker hastası, başka bir hastalığı yok
- ❖ 1 ay önce sol ayak 4. ve 5. parmaklarının arasında yara nedeniyle ray amputasyon yapılmış
- ❖ Enfeksiyonu kontrol altına alınamamış ve sütür yerleri açılmış
- ❖ Ateş 37.2°C
- ❖ Lökosit: 8530/mm<sup>3</sup> (parçalı %73,8)
- ❖ CRP: 21 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)



## Olgu 3

- ❖ 48 yaşında, erkek hasta,
- ❖ 15 yıldır şeker hastası, başka bir hastalığı yok
- ❖ 15 gün önce sol ayak 2. parmak üstünde ayakkabı vurmasına bağlı yara çıkmış, krem kullanmış ancak yarası büyümüş
- ❖ Ateş 39.2°C
- ❖ Lökosit: 26550/mm<sup>3</sup> (parçalı %93,8)
- ❖ CRP: 258 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)



# Kültür antibiyogram sonuçları

1. **Olgu:** Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (levofloksasin, eritromisin, klindamisin, rifampisin, fusudik asit, ko-trimoksazol duyarlı)
2. **Olgu:** *Pseudomonas aeruginosa* (kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli)
3. **Olgu:** A grubu beta hemolitik streptokok ve *Escherichia coli* (ampisilin - sulbaktam ve 1. kuşak sefalosporinlere duyarlı)



# 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 <sup>2</sup> '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 <sup>2</sup> 'den büyük selülit, lenfanjit, gangren, yumuşak dokuda apse ve fascia altına yayılmış kas, tendon, eklem ve/veya kemiği içeren infeksiyon (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları yok) | Orta                | 3     |
| Sistemik inflamatuvar 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     |



# ❖ 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





**Hangi patojen (hasta) zor yönetilir?**

# Tedavi

1. Olgu: Amoksisilin - klavulonik asit

2. Olgu: Kolistin

3. Olgu: Ampisilin - sulbaktam



# Olgu 1

- ❖ Dolaşım incelemesi sonrası popliteal arter altında akım yok
- ❖ Balon anjioplasti sonrası *Tibialis anterior* açıldı  
*T.posterior* açılmadı
- ❖ Antibiyotiği devam ediyor
- ❖ Yara yeri büyüdü
- ❖ Ateş 37.8°C
- ❖ Lökosit: 13500/mm<sup>3</sup> (parçalı %82)
- ❖ CRP: 115 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)



## Olgu 2

- ❖ Yapılan incelemede dolaşım sorunu yok
- ❖ Akut böbrek yetmezliği gelişti
- ❖ Kolistin tedavisi durduruldu
- ❖ Yeniden opere oldu
- ❖ Enfeksiyonu yine kontrol altına alınamadı ve sütür yerleri açıldı
- ❖ Ateş 37.7°C
- ❖ Lökosit: 9630/mm<sup>3</sup> (parçalı %75)
- ❖ CRP: 85 mg/dL (normal değer; <6 mg/dL)



## Olgu 3

- ❖ Opere oldu
- ❖ Antibiyotiği devam ediyor
- ❖ İnstilasyonlu negatif basınçlı yara kapama uygulandı (instilasyon için antiseptik solüsyon kullanıldı)
- ❖ İntralezyonel epidermal büyüme faktörü başlandı
- ❖ Ateş 36.7°C
- ❖ Lökosit: 9520/mm<sup>3</sup> (parçalı %73,2)
- ❖ CRP: 48 mg/dL (normal değeri; <6 mg/dL)





# Olgu 1

- ❖ Yara yeri debride edildi
- ❖ Antibiyotiği devam ediyor
- ❖ İnstilasyonlu negatif basınçlı yara kapama uygulandı (instilasyon için antiseptik solüsyon kullanıldı)
- ❖ İntralezyonel epidermal büyüme faktörü başlandı ancak tolere edemedi
- ❖ Deri grefti ile yara yeri kapatıldı





## Olgu 2

- ❖ Alnan örnekte aynı etken yeniden üredi ama antibiyotik başlanmadı
- ❖ Akut böbrek yetmezliği toparladı, kreatinin düzeyi düştü
- ❖ İnstilasyonlu negatif basınçlı yara kapama uygulandı (instilasyon için antiseptik solüsyon kullanıldı)
- ❖ Yaraya sık debridman uygulanmaya başlandı (infekte görülen kemik dokular da dahil)
- ❖ İntralezyonel epidermal büyüme faktörü başlandı
- ❖ Hastaya deri grefti ile kapama önerildi, hasta kabul etmedi



## Olgu 3

- ❖ Antibiyotik tedavisi 6 haftaya tamamlandı
- ❖ 12 intralezyonel EGF uygulaması yapıldı
- ❖ Yara pansumanları günlük yapıldı (hipoklöröz ile)
- ❖ Kontrole gelmek üzere yükten kurtarma yapabilecek bir ayakkabı siparişi verilerek taburcu edildi



# Olgu 1

- ❖ Çekilen ayak grafisinde kalkaneus osteomyeliti tespit edildi
- ❖ Antibiyotiği devam ediyor
- ❖ Diz altı amputasyon yapıldı
- ❖ Sütür yerlerinde infeksiyonu devam ediyor
- ❖ Günlük pansuman ile izleniyor





**Hangi patojen (hasta) zor yönetildi?**



# Neden zor?

- ❖ Diyabetik ayak infeksiyonlarında zor patojen tanımı için sadece etkenin duyarlılık durumunu göz önünde bulundurmak yanıltıcı
- ❖ Diyabetik ayak infeksiyonu olan ve diyabetik olmayıp kronik yarası olan hastalar
  - ✓ Diyabetik hastalar daha yaşlı ve BMI' daha yüksek
  - ✓ Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı daha fazla

Konak savunması

Patojenler



# Zor patojen nedir?

❖ Etkenin en az iki grup antibiyotiğe dirençli olması

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



Nude - Pierre Auguste Renoir (Philadelphia Art Museum)



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

(MMWR 2002;51:565 - 7)

This report describes the first documented case of infection caused by vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) (vancomycin MIC  $\geq 32$   $\mu\text{g/mL}$ ) 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 (Philadelphia Art Museum)



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

| Etken                                  | N (%)     |   |
|----------------------------------------|-----------|---|
| Gram pozitif                           | 55 (47,8) |   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>           | 16 (13,9) |   |
| Metisilin dirençli                     |           | 8 |
| Çoklu ilaç dirençli                    |           | 2 |
| Koagülaz-negatif <i>staphylococcus</i> | 8 (6,9)   |   |
| Metisilin dirençli                     |           | 3 |
| <i>Streptococcus</i> spp.              | 17 (14,8) |   |
| <i>Enterococcus</i> spp.               | 14 (12,2) |   |
| Betalaktam dirençli                    |           | 1 |
| Gram negatif                           | 55 (47,8) |   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          | 21(18,4)  |   |
| İBL pozitif                            |           | 8 |
| <i>Escherichia coli</i>                | 9 (7,8)   |   |
| GSBL pozitif                           |           | 4 |
| Çoklu ilaç dirençli                    |           | 1 |
| <i>Proteus</i> spp.                    | 8 (6,9)   |   |
| GSBL pozitif                           |           | 1 |
| <i>Morganella</i> spp.                 | 8 (6,9)   |   |
| Çoklu ilaç dirençli                    |           | 3 |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>            | 3 (2,6)   |   |
| GSBL pozitif                           |           | 2 |
| <i>Acinetobacter</i> spp.              | 3 (2,6)   |   |
| Çoklu ilaç dirençli                    |           | 3 |
| <i>Enterobacter</i> spp.               | 3 (2,6)   |   |
| GSBL pozitif                           |           | 2 |
| Diğer                                  | 5 (4,4)   |   |

**Toplam**

**115 (%100)**

**Toplam dirençli bakteri**

**38 (%33)**

| Yıllar                         | 2000-2004  | 2005-2009  | 2010-2014  | p | 2000-2014       |
|--------------------------------|------------|------------|------------|---|-----------------|
| <b>Hasta Sayısı</b>            | <b>207</b> | <b>275</b> | <b>544</b> |   | <b>(n=1026)</b> |
|                                | N (%)      | N (%)      | N (%)      |   | N (%)           |
| <b>Toplam Gram pozitifler</b>  | <b>139</b> | <b>134</b> | <b>242</b> |   | <b>525</b>      |
| <i>S.aureus</i>                | 101        | 85         | 103        |   | 289             |
| MRSA                           | 43 (12,5)  | 46 (16,2)  | 28 (5,5)   |   | 117 (10,3)      |
| MSSA                           | 58 (16,9)  | 39 (13,7)  | 75 (14,7)  |   | 172 (15,1)      |
| Koagülaz negatif stafilokoklar | 6          | 9          | 45         |   | 60              |
| MRKNS                          | 3 (0,8)    | 3 (1,1)    | 23 (4,5)   |   | 29 (2,5)        |
| MSKNS                          | 3 (0,8)    | 3 (1,1)    | 10 (2)     |   | 16 (1,4)        |
| <b>Toplam mikroorganizma</b>   | <b>343</b> | <b>284</b> | <b>511</b> |   | <b>1139</b>     |

Ertuğrul MB, ve ark. Yayımlanmamış veri

- ❖ Burun taşıyıcılığı
- ❖ Daha önceden MRSA kolonizasyonunun olması
- ❖ Kronik böbrek yetmezliği

Yates C, et al. Diabetes Care 2009; 32:1907-1909

# 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
- ❖ Hastanede yatarken ikincil infeksiyon
- ❖ Osteomiyelit varlığı

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



Mustafa Sevinç, Yaralı ayak, 2008



## *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



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

| Risk faktörü                                      |          | Ampütasyon       |                  | P     |
|---------------------------------------------------|----------|------------------|------------------|-------|
|                                                   |          | Var              | Yok              |       |
| Önceden ayak infeksiyonu geçirmek                 | Var (45) | 17               | 28               | 0,001 |
|                                                   | Yok (49) | 5                | 44               |       |
| Önceden osteomyelit geçirmek                      | Var (20) | 9                | 11               | 0,03  |
|                                                   | Yok (61) | 12               | 49               |       |
| Önceden amputasyon geçirmek                       | Var (20) | 9                | 11               | 0,017 |
|                                                   | Yok (72) | 13               | 59               |       |
| Nöropati                                          | Var (59) | 20               | 39               | 0,003 |
|                                                   | Yok (35) | 3                | 32               |       |
| Osteomyelit                                       | Var (48) | 17               | 31               | 0,009 |
|                                                   | Yok (30) | 3                | 27               |       |
|                                                   |          | Tedavi sonucu    |                  | P     |
|                                                   |          | Olumlu           | Olumsuz          |       |
| Lökosit düzeyi/mm <sup>3</sup> 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 |
|                       | Osteomyelit              | 0,015 | 6,173 | 1,425-26,74  |
| Olumsuz tedavi sonucu | Dirençli bakteri üremesi | 0,016 | 5,333 | 1,372-20,735 |

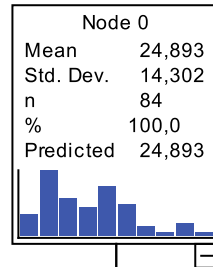
Ertuğrul MB. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2345-52.

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

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

# Hastanede Yatış Süresi

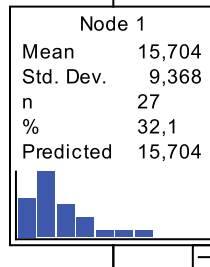
Duration of hospitalization



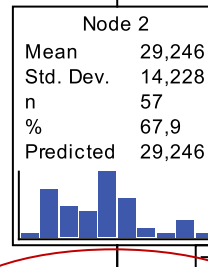
Osteomyelitis  
Adj. P-value=0,000, F=20,231,  
df1=1, df2=82

No

Yes; <missing>



Surgical procedure  
Adj. P-value=0,021, F=8,659,  
df1=1, df2=25



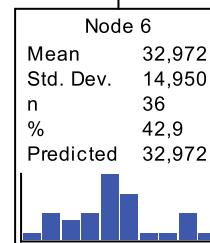
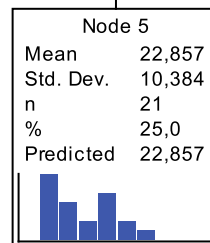
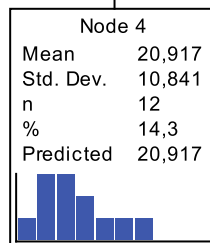
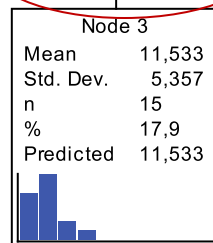
Resistant bacteria  
Adj. P-value=0,025, F=7,479,  
df1=1, df2=55

Amputation; No surgical  
procedure

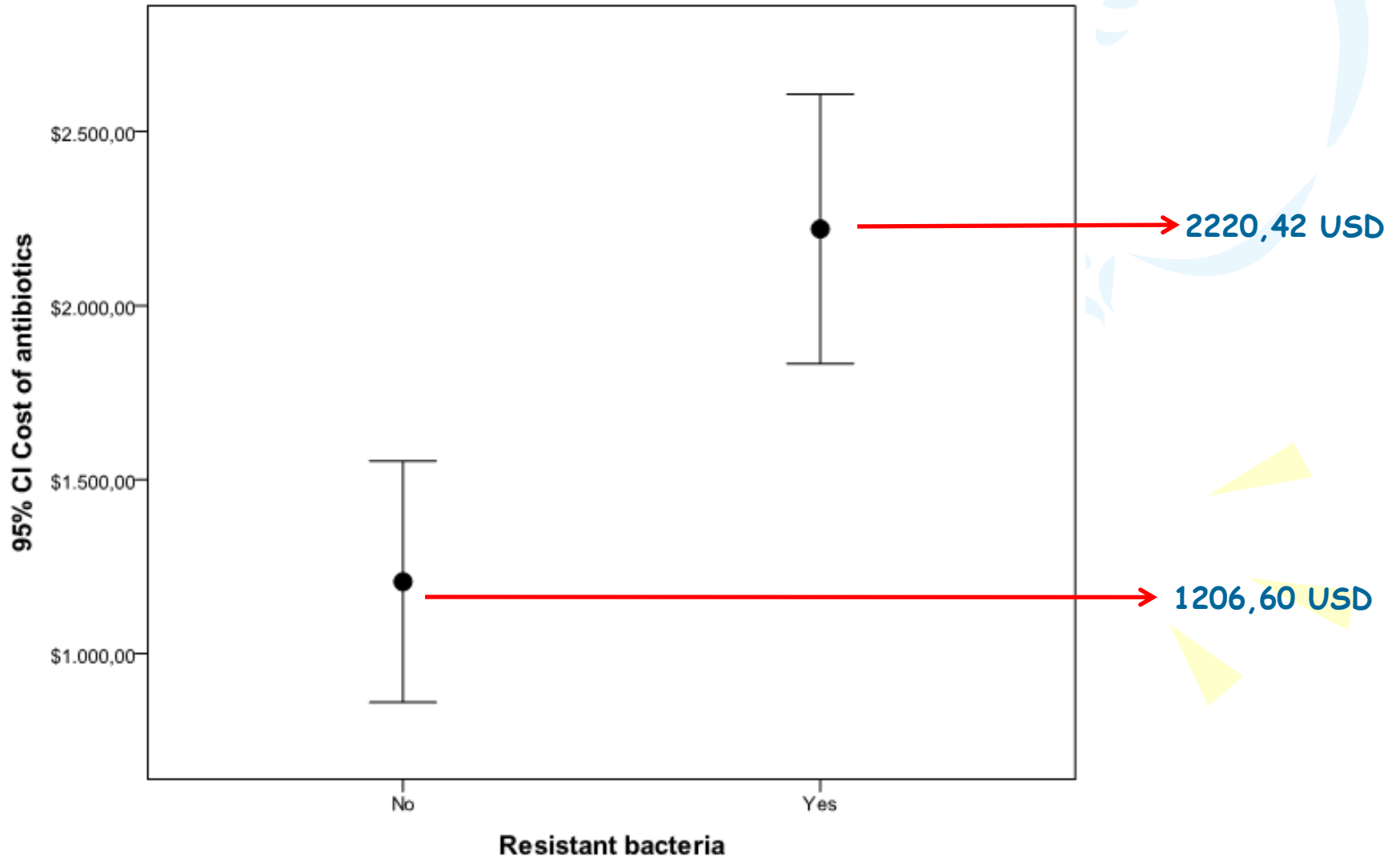
Soft-tissue debridement

No

Yes; <missing>



# DIYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARINDA MALİYET





# 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

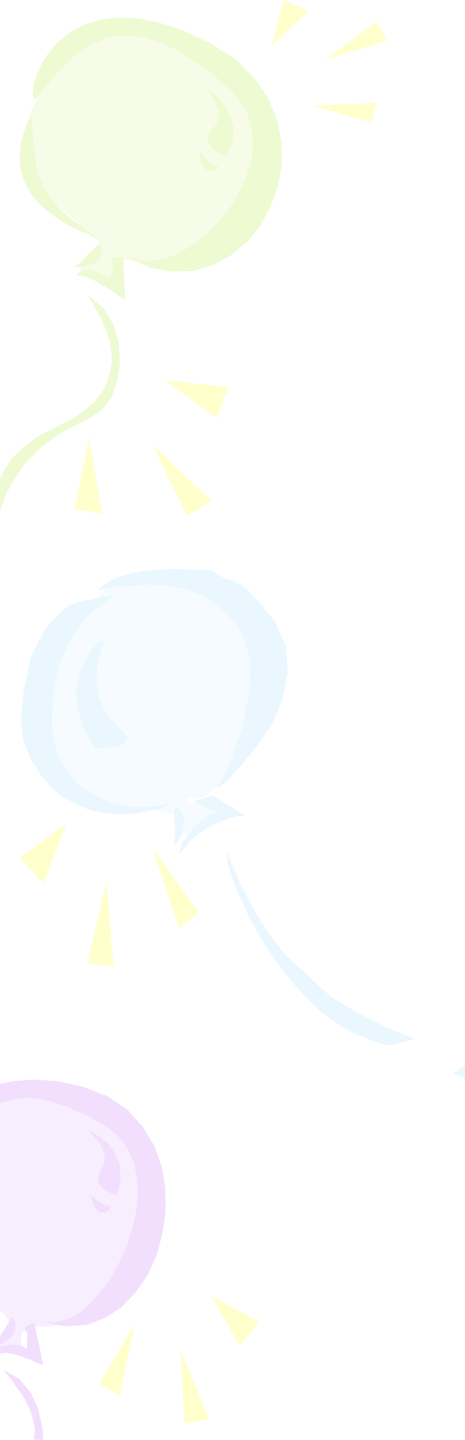
# Olumsuz Tedavi Sonucu

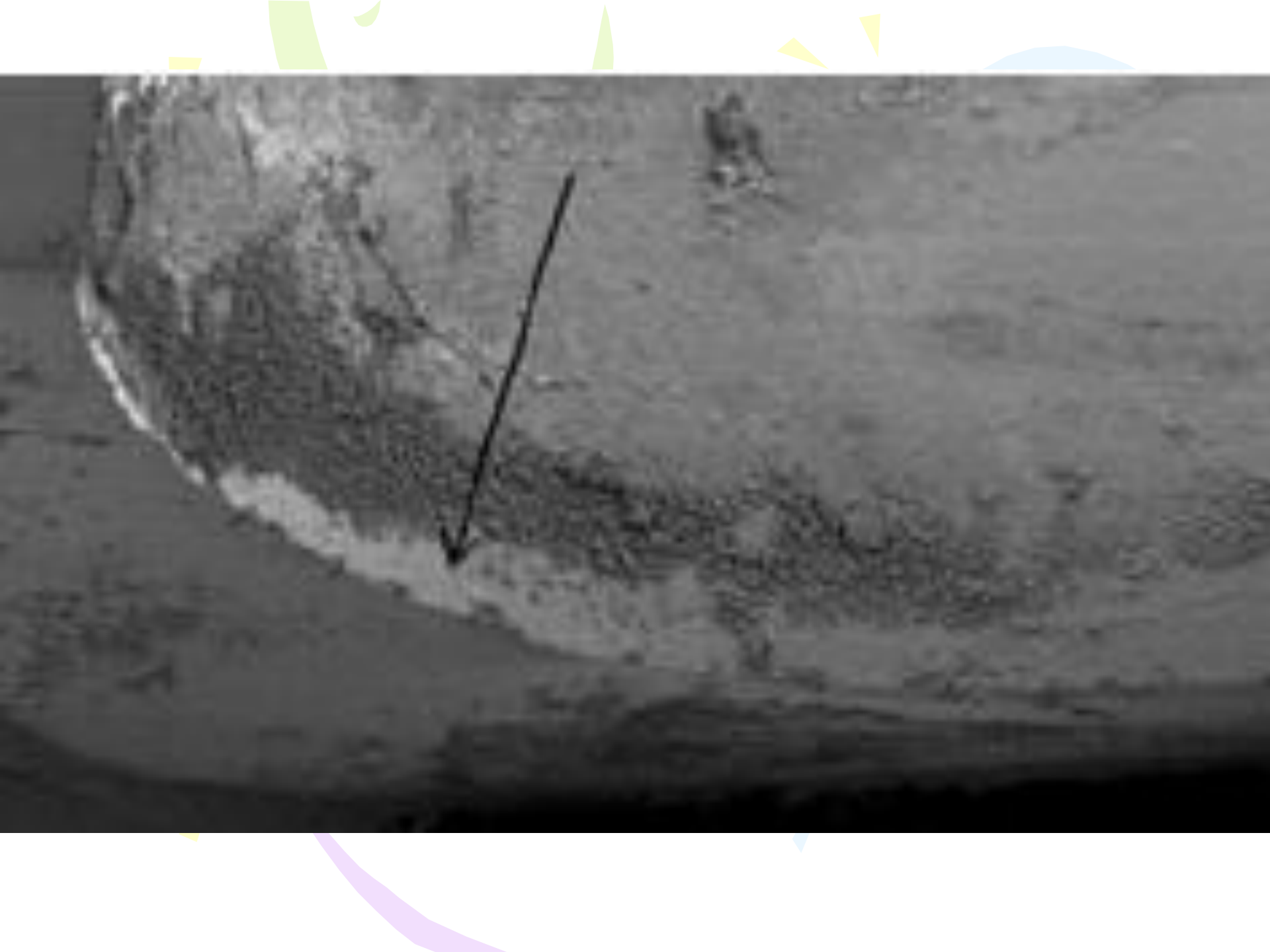
- ❖ *P.aeruginosa*'yı da içeren birden çok bakteri üremesi
- ❖ Diğer Gram negatiflere bağlı infeksiyon
- ❖ Metisiline dirençli *S.aureus* infeksiyonu
- ❖ Hastanın başka bir hastaneden sevk edilmiş olması
- ❖ Başvuru sırasında yüksek lökosit düzeyinin olması
- ❖ İleri evre ayak infeksiyonu olması
- ❖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

Lipsky BA. et al. *Int Wound J* 2007;4:30 - 8

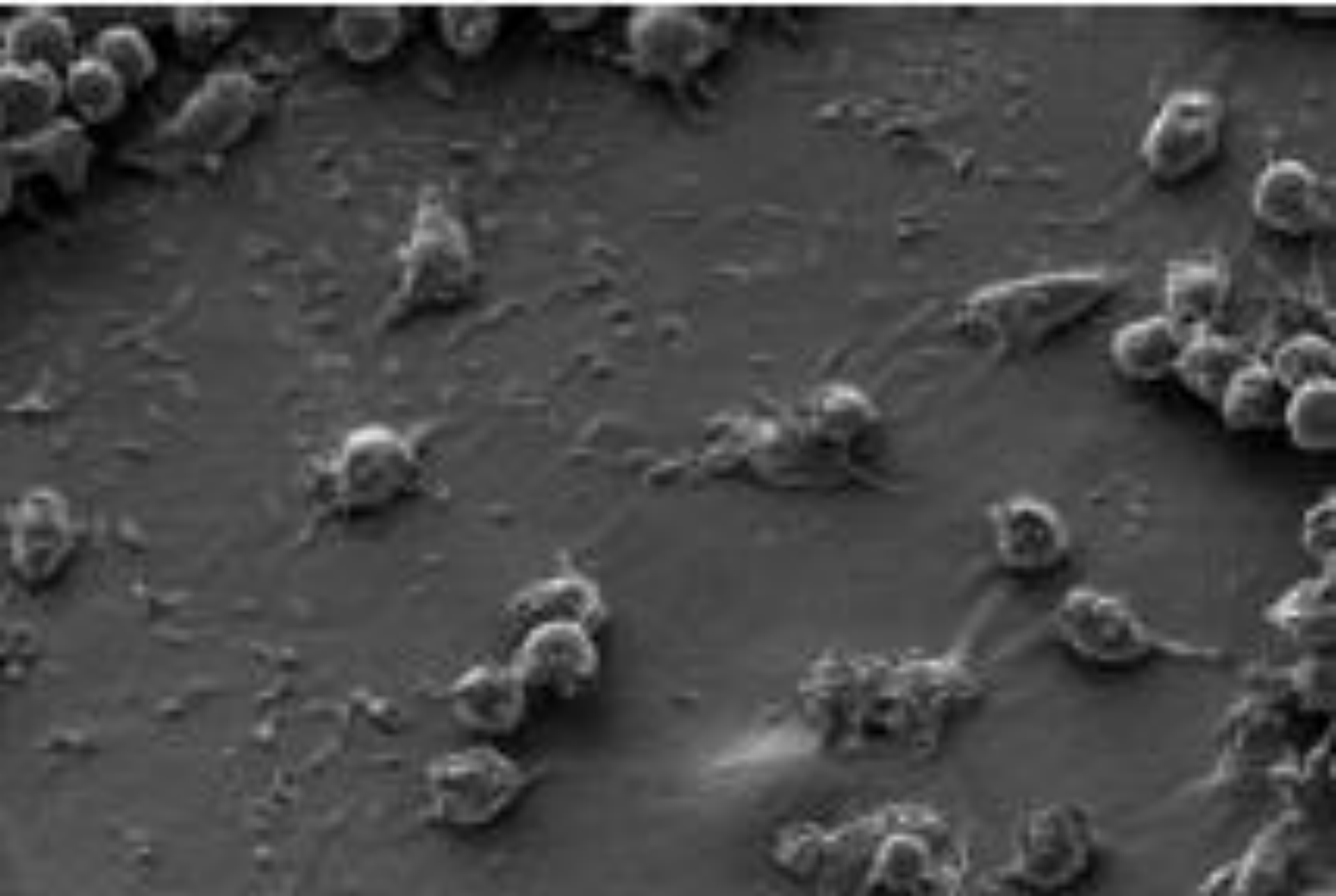
Lipsky BA. et al. *Diabetologia* 2010;53:914-23

Varkadas KZ. et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:344-51









Antibiotics  
won't work  
on me!



# 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 bildirir

- 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

- ❖ **İmipenem;** sub-lethal konsantrasyonları *P.aeruginosa* 'da biyofilm oluşumunu arttırır
- ❖ **Aminoglikozidler;** sub-inhibitör konsantrasyonları *P.aeruginosa* ve *E.coli*'de biyofilm oluşumunu indükler
- ❖ ***Enterococcus faecalis*;** planktonik halde vankomisin için MIC<sub>90</sub> değeri 4 mg/L, biyofilm üretmesi halinde MBIC<sub>90</sub> değeri 4096 mg/L

Hoffmann N et.al. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51(10):3677-3687

Bagge N et.al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48(4):1175-1187

Sandoe JAT, et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57:767-770

NE YAPMALI?



Rodin - The Thinker (Philadelphia Rodin Museum)



# Antibiyotik başlamak için acele etme...

❖ Sepsis bulguları (PEDİS sınıflamasına göre evre 4 hasta) olmadığı sürece antibiyotik başlamak için kültür sonuçları beklenmeli

❖ Sepsis durumunda hasta tüm risk faktörleri ile değerlendirilerek doku örnekleri alındıktan sonra empirik tedavi uygulanmalı

# Empirik Antibiyotik Tedavisi

| Infection Severity | Additional Factors                   | Usual Pathogen(s)                 | Potential Empirical Regimens                                                                                                       |
|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Severe</b>      |                                      |                                   |                                                                                                                                    |
|                    | No complicating features             | GPC $\pm$ GNR                     | $\beta$ -L-ase 1; 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> gen ceph                                                                        |
|                    | Recent antibiotics                   | GPC $\pm$ GNR                     | $\beta$ -L-ase 2; 3 <sup>rd</sup> gen ceph, group 1 carbapenem (depends on prior therapy; seek advice)                             |
|                    | Macerated ulcer, warm climate        | GNR, including <i>Pseudomonas</i> | $\beta$ -Lase-2; S-S pen + ceftazidime, S-S pen + cipro, group 2 carbapenem                                                        |
|                    | Ischemic limb/ necrosis/ gas forming | GPC $\pm$ GNR $\pm$ anaerobes     | $\beta$ -L-ase 1 or 2; group 1 or 2 carbapenem; 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> gen ceph + clindamycin or metronidazole           |
|                    | MRSA risk factors                    | MRSA                              | Consider addition of, or substituting with, glycopeptides; linezolid; daptomycin; fusidic acid; T/S ( $\pm$ 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

# Antibiyotiklerin farmakokinetik özelliklerine dikkat ...

- ❖ Böbrek yetmezliği olan hastada doz ayarlaması
- ❖ Obes hastada yeterli konsantrasyonu sağlamak amacıyla gereğinde yüksek doz
- ❖ Doku konsantrasyonu daha iyi antibiyotikler
  - ✓ Florokinolonlar ve linezolid diyabetik ayak infeksiyonu olan hastalarda infekte dokuda yüksek konsantrasyona ulaşır

Kuck EM, et al. *Foot Ankle Int* 1998; 19:38-40

Majcher-Peszynska J, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:1093-1100

Majcher-Peszynska J, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:135-142

## PHARMACOKINETICS AND DISPOSITION

## Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections

J. Majcher-Peszynska • G. Haase • M. Saß •  
R. Mundkowski • A. Pietsch • S. Klammt •  
W. Schareck • B. Drewelow

|                                                 | Mean<br>(SD)   | 95%<br>CI      | Median | Range     |
|-------------------------------------------------|----------------|----------------|--------|-----------|
| DFI-tissue concentration<br>( $\mu\text{g/g}$ ) | 9.59<br>(3.9)  | 7.43;<br>11.75 | 8.5    | 5.0–17.0  |
| DFI tissue/plasma<br>ratio                      | 1.02<br>(0.79) | 0.56;<br>1.48  | 0.69   | 0.44–3.40 |

# Ne yapmalı? Devam...

- ❖ Sürekli infüzyon tedavisi
- ❖ İlacın uygulama yerinde değişik
  - ✓ İntravenöz tedavide kol yerine infeksiyonun bulunduğu ayakta intraarterial, örneğin femoral arter, seçmek gibi
- ❖ Basınç altında retrograt intravenöz perfüzyon uygulaması ile antibiyotiği vermek
- ❖ Primer olarak kapatılmış debride yaranın içine yerleştirilmiş kateter yolu ile antibiyotikli solüsyonla yara içinin yıkanması

El Sherif el Sarky M. *Int Surg* 1997;82:175-181

De Lalla F, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2693-2698

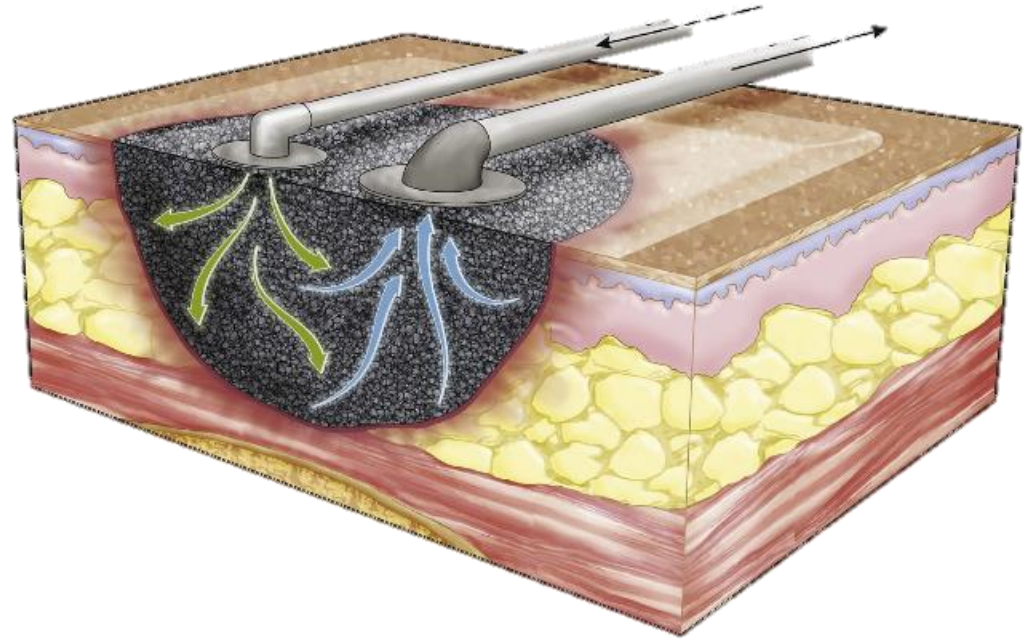
Dorigo B, et al. *Angiology* 1995;46:1115-1122

Connolly JE, et al. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000;90:175-182,



# Negatif basınçlı yara kapama...

❖Yıkamalı (instilasyonlu) negatif basınçlı yara kapama cihazı ile yaranın kapatılarak yıkama solüsyonu olarak antiseptikli (örneğin hipokloröz) ya da antibiyotikli solüsyonlar kullanmak



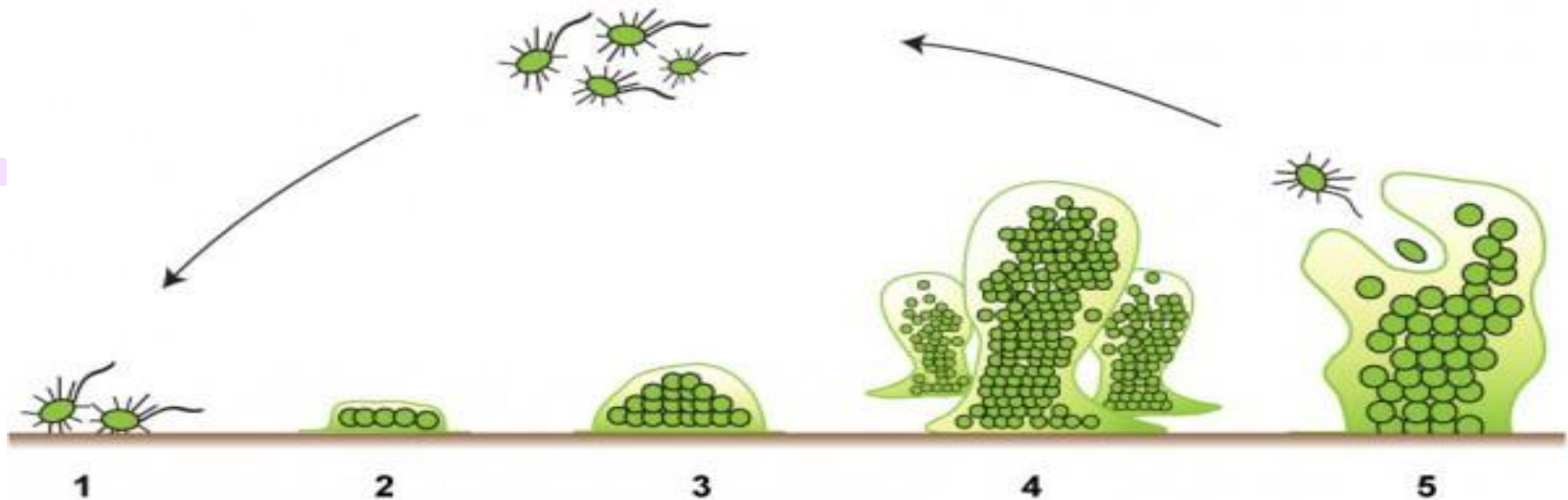
# Biyofilm eradikasyon yöntemleri

- ✓ Mekanik (sonikasyon vb) harabiyet/uzaklaştırma
- ✓ İmmün modülasyon (düşük doz azitromisin, doksisisiklin)
- ✓ Lokal antimikrobikler (gümüş veya tobramisin)

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



# Ne yapmalı? Devam...

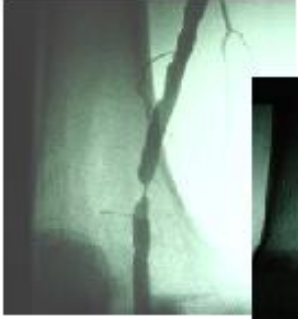
❖ Eğer etkenin duyarlılığı saptanmışsa daptomisin, tigesiklin, rifampisin gibi biyofilm aktif antibiyotikler seçilebilir

Ozturk B, et al. *Canadian Journal of Microbiology* 2016. (Article in press)

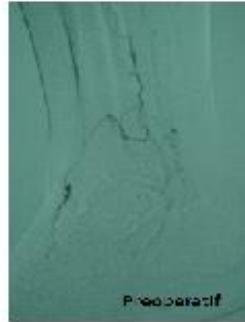


# REVASKÜLARİZASYON

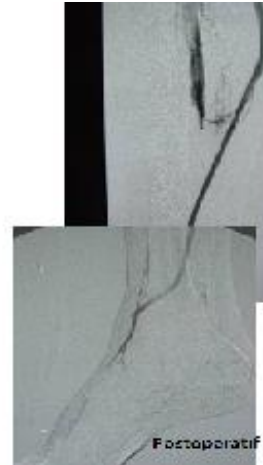
- ❖ Anjiyografik girişimler: PTA, stent
- ❖ Cerrahi girişimler: By-pass, endarterektomi



İki taraflı iliyak stentleme



Preoperatif



Postoperatif



Debridman, debridman, debridman...





| İnfeksiyon bölgesi ve şiddeti                                                                                                                                                                                                                                                          | Uygulama yolu                                                                                    | Uygulama yeri                                         | Tedavi süresi                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Yalnızca yumuşak doku</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hafif</li> <li>•Orta</li> <li>•Şiddetli</li> </ul>                                                                                                                                                                | Oral<br>Oral (veya başlangıçta parenteral)<br>Parenteral                                         | Ayaktan<br>Ayaktan/yatarak<br>Yatarak (sonra ayaktan) | 1-2 hafta<br>2-4 hafta<br>2-4 hafta         |
| <b>Kemik veya eklem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ampüte (infekte doku kalmamış)</li> <li>•Ampüte (infekte yumuşak doku kalmış)</li> <li>•Ampüte (infekte ama canlı kemik dokusu kalmış)</li> <li>•Cerrahi uygulanmış veya sonrasında infekte ölü doku kalmış</li> </ul> | Parenteral veya oral<br>Parenteral veya oral<br>Başlangıçta parenteral<br>Başlangıçta parenteral |                                                       | 2-5 gün<br>2-4 hafta<br>4-6 hafta<br>> 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**)

# 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>



<http://www.aisdf.org>