

Diyabetik Ayak İnfeksiyonu: Antimikrobiyal Direnç ve Yönetimi

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
UDAİS 2018

Diyabetik ayak infeksiyonlarının tedavi yönetimi

- İnfeksiyonu doğru bir şekilde teşhis etmek
- Kültür için uygun bir örnek almak
- Gerekli cerrahi prosedürleri değerlendirmek
- Ampirik bir antibiyotik rejimini seçmek
 - Tedavi genellikle kültür ve duyarlılık testi sonuçlarına göre değiştirilmeli

Mikroorganizma spesifik tedaviye yönelik engeller

- o yetersiz doku örneklemesi ,
- o kültür sonuçlarında gecikmeler,
- o ilaç alerjileri
- o hedefe yönelik antibiyotiklerin seçimini zorlaştırabilen çok ilaca dirençli mikroorganizmalar
 - o Metisiline dirençli Staphylococcus
 - o ÇİD Gram-negatif basiller
 - o ESBL pozitif Gram negatif bakteriler,

◦ Ampirik antibiyotik/ler

- tedavi başarısızlığı
- dirençli organizmaların seçimi
- ilaç toksisitesi ile ilgili komplikasyonlar
- konakçı mikrobiyomunun değiştirilmesi riski !

- o Diyabetik ayak infeksiyonları genellikle geniş bir antibiyotik spektrumu ile uzun süre ile tedavi
- o **Aşırı ve uygunsuz antibiyotik kullanımı,**
 - o Bakterilerde direnci arttırmakta
 - o Çok ilaca dirençli patojenler artmakta

(Uçkay et al., 2015;Uçkay et al., 2016;Uçkay et al., 2014

- o Antibiyotik kullanımı antibiyotik direncini arttırmak için başlıca klinik risk faktörü
 - o (Harbarth et al., 2000)
- o Dirençli patojenlerin sağlık hizmeti ile ilişkili olması, olası!
 - o DA hastalarının hastaneye yatırıldığı veya özel merkezlerde sıkça podiatrik bakım bakım
 - o (Agostinho et al., 2013)
- o Takip eden DAI epizodları gelişmekte olan antibiyotiğe dirençli infeksiyonların riskini artırmakta
 - o (Zenelaj et al., 2014)

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, Veterans 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, Canada; ⁹Division of Podiatric Surgery, Department of Surgery, Roxborough Memorial Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; ¹⁰Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹¹Department of Orthopaedic Surgery and Rehabilitation, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois; and ¹²Department of Infectious Diseases, Dron Hospital, Tourcoing, France

diyabetik ayak infeksiyonlarının tanı ve tedavisi için klinik
uygulama kılavuzları
(Direnci önlemek ve antibiyotik ile ilgili maliyetleri ve yan etkileri
azaltmak için,)

Antibiyotikler**Hafif infeksiyon****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

Fusidik 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

MRSA söz konusu ise

Şiddetli infeksiyon (*Parenteral olmalı*)

Piperasilin-tazobaktam (3x4.5 gr) / Imipenem-silastatin (4x0.5 gr) / Meropenem (3x1 gr) / Sefepim (3x1 gr)

+ anti-MRSA ajanlar

Vankomisin (2x1 gr) / Daptomisin (6 mg/kg) / Linezolid (2x600 mg) /

X

Teikoplanin (yükleme dozu 400 mg; 12 saat sonra 1x400 mg)

Çoğul dirençli *Acinetobacter* infeksiyonu (*Parenteral tedavi*)

Kolistin + Aminoglikozid / Sulbaktam (4x1 gr) / Tigesiklin (yükleme dozu 100 mg; 2x50 mg)

X



TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI
DERNEĞİ



Klimik Journal

Klimik DERGİSİ

Editor Görüşü / Editorial

Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonu: Bir Ulusal Uzlaş Raporu
Diabetic Foot Wound and Infection: A National Consensus Report
Haluk Eraksoy

Uzlaş Raporu / Consensus Report

Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi:
Ulusal Uzlaş Raporu
Diagnosis, Treatment and Prevention of Diabetic Foot Wounds and
Infections: Turkish Consensus Report
Neşe Saltıoğlu, Önder Kılıçoğlu, Selçuk Bakıroğlu, Zeynep Oyar Siva, Sami Aktaş,
Muzaffer Altındağ, Caner Arslan, Turan Atilan, Selda Çelik, Ayhan Engin, Haluk Eraksoy,
Önder Ergönül, Bülent Ertaş, Serdar Güler, Ayten Kadanak, Lutfiye Mülazımoğlu,
Nermin Olgun, Oral Öncül, Ali Öznur, İhsan Sağman, İrfan Şencan, Özlem Tannıver,
Özge Turhan, Abdullah Kemal Tuğgun, Hasan Tüzün, Ahmet Çınar Yastı, Temel Yılmaz



www.klimikdergisi.org

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin Yayın Organı
Official Journal of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Cilt / Vol. 28
Oral Sayı / Suppl. 1
Aralık / December 2015

- o Kılavuzlar, kronik, daha önce antibiyotikle tedavi edilen veya ciddi infeksiyonların genellikle daha geniş spektrumlu rejimlere ihtiyaç duyduğunu belirtmekte
- o Yayınlanmış karşılaştırmalı verilerden yoksun olduğu için spesifik öneriler verilemez!
- o DAİ'lere yönelik diğer kılavuzlar aynı sebeple spesifik ampirik antibiyotik önerileri sunmaktan da kaçınmaktadır !
 - o (Gariani ve ark., 2014).

Çalışmacılar	İzole edilen suş sayısı	Gram pozitif bakteriler (%)	Gram negatif bakteriler (%)	Etken dağılımı (%)
Saltoğlu et al.	208	92 (44,2)	114 (54,8)	1. MSSA (17,8) 2. <i>P. aeruginosa</i> (17,3) 3. <i>E. coli</i> (14,4) 4. MRKNS (8,6) 5. Streptokoklar (6,7)
Ertuğrul et al.	115	55 (47,8)	60 (52,2)	1. <i>P. aeruginosa</i> (18,4) 2. Streptokoklar (14,8) 3. <i>S. aureus</i> (13,9) 4. Enterokoklar (12,2) 5. <i>E. coli</i> (7,8)
Kandemir et al.	104	49 (47,1)	64 (59,6)	1. <i>S. aureus</i> (29,8) 2. <i>E. coli</i> (20,1) 3. <i>P. aeruginosa</i> (19,2) 4. Enterokoklar (7,6) 5. KNS (4,8)
Özaydın et al.	93	49 (52,7)	44 (47,3)	1. <i>S. aureus</i> (28) 2. <i>E. coli</i> (18,3) 3. <i>Klebsiella</i> spp.(12,9) 4. Enterokoklar (12,9) 5. <i>P. aeruginosa</i> (8,6)
Saltoğlu et al.	89	38 (43)	51 (57)	1. MRKNS (16,9) 2. <i>P. aeruginosa</i> (14,6) 3. Enterokoklar (11,2) 4. Streptokoklar (9,0) 5. <i>E. coli</i> (7,9)

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK)
Derneği, DAIÇG

- Başlangıç (DAİ) antibiyotik tedavisinden sonraki epizodlardan izole edilen patojenler, yaygın olarak reğete edilen antibiyotiklere daha dirençli hale gelebilir mi?
- Bu durum, ampirik antibiyotik tedavisinin seęimi için mevcut önerilerin bir modifikasyonunu gerektirebilir mi?





Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Are antibiotic-resistant pathogens more common in subsequent episodes of diabetic foot infection?

Dan Lebowitz^{a,b,1}, Karim Gariani^{b,c,1}, Benjamin Kressmann^{b,d}, Elodie von Dach^e,
Benedikt Huttner^{b,e}, Placido Bartolone^d, Nam Lê^d, Morad Mohamad^d,
Benjamin A. Lipsky^{b,f}, Ilker Uçkay^{b,d,e,*}

- Daha sonraki epizodda DAI'larından izole edilen patojenlerde antibiyotik direncine ilişkin bir geçmiş DAI atağının bulunup bulunmadığının araştırılması
- Hekimlerin empirik antibiyotik tedavisi seçerken geçmişte DAI öyküsünü düşünmeleri gerekip gerekmediği

- 482 yetişkin hastada toplam 1018 DAI atağı
- Median tedavi süresi 20 gün (11–35 gün).
- İlk DAI epizodundan sonra
- ortalama 3.3 yıl takip
- Tekrarlayan ataklar arasındaki medyan aralık 7.6 ay
- En az üç kez meydana gelen 365 DAI arasında,
- *Staphylococcus aureus* predominant patojen, artan epizodlarda prevalan değil
- Üç dominant yara patojeninin uyumu sonraki ataklar için sadece% 43 iken,
- Atakların% 57'sinde, izole edilen patojenler önceki bölümde bulunanlarla ilgisiz
- Mikrobiyolojik bulgulara dayanarak, birçok DAI nüksü muhtemelen yeni epizod

Antibiotic	MSSA			<i>Streptococcus agalactiae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Year	2010	2013	2016	2010	2013	2016	2010	2013	2016
Methicillin	0%	0%	0%	0%	0%	0%	_ a	_ a	_ a
Clindamycin	11%	12%	17%	22%	22%	20%	_ a	_ a	_ a
Rifampicin	1%	1%	1%	0%	0%	5%	_ a	_ a	_ a
Ciprofloxacin	3%	4%	3%	_ a	_ a	_ a	8%	10%	9%

Genel olarak, episodlar üzerinde metisilin, rifampisin, klindamisin veya siprofloksasine karşı antibiyotik direncinde anlamlı bir artış yok.

- o Bir önceki DAİ epizodu öyküsü, sonraki ataklarda herhangi bir antibiyotiğe dirençli izolat olasılığının daha yüksek olduğunu öngörmemiş!
- o Tekrarlayan DAİ atakları için ampirik antibiyotik tedavisinin spektrumunun genişletilmesi gerekli görünmemekte!

- o Bu sonuçlar, birçok Batılı ülkedeki durumu yansıtabilir,
- o Ancak genelleştirilemez.
 - o Kaynakları sınırlı ülkelere
 - o Toplumda ve sağlık hizmetleriyle ilişkili antibiyotiğe dirençli patojenlerin yüksek olan yerlere,
 - o Geniş spektrumlu ajanların kullanımı yaygın
 - o DAI'lerde non-fermentatif bakteriler yaygın olanlara

Microbiological profile and clinical characteristics of diabetic foot infection in northern China: a retrospective multicentre survey in the Beijing area.

Li X¹, Qi X², Yuan G³, Ju S⁴, Yu Z⁵, Deng W⁶, Liu Y⁷, Li Y⁸, Bu X⁹, Ding M¹⁰, Li Q⁶, Guo X³.

⊕ Author information

Abstract

PURPOSE

demo

METHODS

all in

reco

case

infec

nega

%), P

The

exter

piperac

with Gram-negative rods.

CONCLUSIONS: Enterobacteriaceae were the most frequently isolated organisms in our area. Older patients were more likely to suffer from Gram-negative rod infections. Gram-negative rods show high sensitivity to piperacillin/tazobactam, carbapenems and amikacin.

456 olgu, 551 kültür

%20 polimikrobiyal , %40 GPB, %57.5 GNB

Enterobacteriaceae, S. aureus, P. aeruginosa, Proteus, E. coli , KNS en sık.

MRSA %24.5

ESBL (+) GNB %53



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

The Foot

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foot



Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India

Mohammad Zubair^{a,*}, Abida Malik^a, Jamal Ahmad^b

^a Department of Microbiology, Faculty of Medicine, J.N. Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh 202002, UP(West), India

^b Centre for Diabetes and Endocrinology, Faculty of Medicine, J.N. Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh 202002, India

Gram negative aerobes were most frequently isolated (63.8%), followed by gram positive aerobes (36.1%) and anaerobes (31.4%).

ESBL (+) GNB %68.5 ve MR Stafilokok %43



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International Diabetes Federation

Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials

Konstantinos Z. Vardakas^a, Maria Horianopoulou^a, Matthew E. Falagas^{a,b,c,*}

^a Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece

^b Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

^c Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

MRSA izolasyonu, DAI'li hastalarda tedavi başarısızlığı ile ilişkili önemli bir faktör gibi görünmekte
Tedavi başarısızlığı için ek risk faktörlerinin belirlenmesi ve DAI'lı hastaların yönetiminin optimizasyonu için daha fazla araştırma çalışması gerekmektedir.

Do Diabetic Foot Infections With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Differ From Those With Other Pathogens?

The International Journal of Lower
Extremity Wounds
2014, Vol. 13(4) 263–272
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1534734614550311
ijl.sagepub.com


Besa Zenelaj, MD¹, Cindy Bouvet, MD¹, Benjamin A. Lipsky, MD^{1,2},
and Ilker Uçkay, MD¹

- 1999'dan 2013'e kadar **toplam 7771 DAİ** vakasını açıklayan 48 makale.
- S aureus* izolatu olan DAİ'lerin genel oranı yaklaşık% 30'dur;
- (tüm vakaların% 11'i) MRSA
- Tedavide uluslararası tavsiyelere göre geçerli kılavuzlar uygun

🔒 Full Access

Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series

J. Aragón-Sánchez, J. L. Lázaro-Martínez, Y. Quintana-Marrero, M. J. Hernández-Herrero, E. García-Morales, J. J. Cabrera-Galván, J. V. Beneit-Montesinos

First published: 11 May 2009 | <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02714.x>

✉ Javier Aragón-Sánchez, C/Eduardo 1,4ºD, 35002 Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain. E-mail: javiaragon@telefonica.net/draragon@piediabetico.net

- MRSA kemik infeksiyonu,
 - Daha yüksek ateş($P = 0.02$) ve lökosit sayısı ($P = 0.02$) ile ilişkili
 - MRSA infeksiyonu olan hastalar daha fazla sayıda cerrahi işlem geçirdi ($P = 0.03$).
- MRSA ve MSSA ile ilişkili osteomiyelit arasında amputasyon oranlarında anlamlı fark yok.
- MRSA kemik infeksiyonları daha kötü prognozla ilişkili değil!

0

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) neden olduğu diyabetik ayak infeksiyonlarının (DAİ) diğerk patojenlerin neden olduğu DAİ'lerden daha kötü sonuçlarla ilişkili olup olmadığı konusu tartışmalı!

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

Saltoglu N¹, Yemisen M², Ergonul O³, Kadanali A⁴, Karagoz G⁴, Batirel A⁵, Ak O⁵, Akkoyunlu Y⁸, Engin D⁹, Ceran N⁹, Erturk B¹⁰, Mulazimoğlu I¹⁰, O¹⁴, Yasar K¹⁵, Uzun N¹⁶, Kucukardali Y¹⁷, Sengul Group.

TABLE 1 Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections

	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)

Multivariate analysis revealed that, besides the known risk factors such as male gender, duration of diabetes >20 years, infected ulcers, history of peripheral vascular disease and retinopathy, detection of **GNR was a significant predictor of limb loss.**



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection



Nese Saltoglu^{a,*}, Onder Ergonul^b, Necla Tulek^c, Mucahit Yemisen^a, Ayten Kadanali^d, Gul Karagoz^d, Ayse Batirel^e, Oznur Ak^e, Cagla Sonmezer^c, Haluk Eraksoy^f, Atahan Cagatay^f, Serkan Surme^a, Salih A. Nemli^g, Tuna Demirdal^g, Omer Coskun^h, Derya Ozturkⁱ, Nurgul Ceranⁱ, Filiz Pehlivanoglu^j, Gonul Sengoz^j, Turan Aslan^k, Yasemin Akkoyunlu^{k,l}, Oral Oncul^l, Hakan Ay^l, Lutfiye Mulazimoglu^m, Buket Erturk^m, Fatma Yilmazⁿ, Gulsen Yoruk^o, Nuray Uzun^p, Funda Simsek^q, Taner Yildirmak^q, Kadriye Kart Yaşar^j, Meral Sonmezoglu^r, Yasar Küçükardali^r, Nazan Tuna^s, Oguz Karabay^s, Nail Ozgunesⁿ, Fatma Sarginⁿ, Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Diabetic Foot Infections Study Group

- o 791 hasta, 19 merkez
- o 536 mikroorganizma izole
- o *S. aureus* 107 (%20), *P. aeruginosa* 99(19%) , *E. coli* 65(12%) en sık etkenler
 - o MRSA oranı %6,1, (*S. aureus*'ların %.31'i MRSA)
 - o CoNS : %79'u MR-CoNS
 - o *P. aeruginosa*: % 21'i ÇİD
 - o *E. coli* ve *Klebsiella* (GNB) :%38'i ESBL (+)
- o 63 hastada (8%) yeniden hastaneye yatış
- o 127 (16%) major amputasyon
- o 24 (3%) hastada ölüm

Predictors of fatality among the patients with diabetic foot infections.

	Univariate			Multivariate		
	OR	CI	P	OR	CI	p
Age	1.01	0.98-1.05	0.323	0.98	0.93-1.04	0.627
Male gender	0.97	0.41-2.31	0.961	1.09	0.33-3.54	0.88
Renal failure	5.2	2.19-12.33	<0.001	1.01	0.21-4.73	0.981
Chronic heart disease	4.5	1.96-10.3	<0.001	3	1.01-9.04	0.05
Dialysis	9.2	4-21.5	<0.001	8.3	1.82-38.15	0.006
Osteomyelitis	2	0.91-4.7	0.079	1.2	0.39-3.78	0.727
Methicillin resistant <i>Staphylococcus</i>	1.8	0.54-5.61	0.344	2	0.54-8.72	0.267
<i>Pseudomonas aureus</i>	1.4	0.47-4.11	0.549	1.7	0.51-5.79	0.374
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0.64-14.58	0.159	7.7	1.24-47.96	0.028
<i>Escherichia coli</i>	1.8	0.54-5.61	0.344	1.8	0.49-6.86	0.367

Tekrar hastaneye yatırılan hastalar arasında en yaygın etken metisiline dirençli Stafilokoklar

Klebsiella infeksiyonları fatalite ile ilişkili

Diyabetik Ayak –Biyofilm İlişkisi

- o Ayak yaralarında mikroorganizmalar (% 60 – 80) oranında biyofilm üretmekte
 - o Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. Diabetes Metab Syndr 2013; 7: 101-7.
- o **Biyofilm varlığı kronik yaraların iyileşmesinde birincil engel**
- o **Biyofilm** oluşumu bakteriyi antibiyotik etkisinden koruyan önemli mekanizma
- o **Biyofilm** içerisinde tek bir mikroorganizma türü ya da birden fazla tür olabilir.

o **Biyofilm oluřumunda antibiyotiklere direnç geliřebilmekte!**

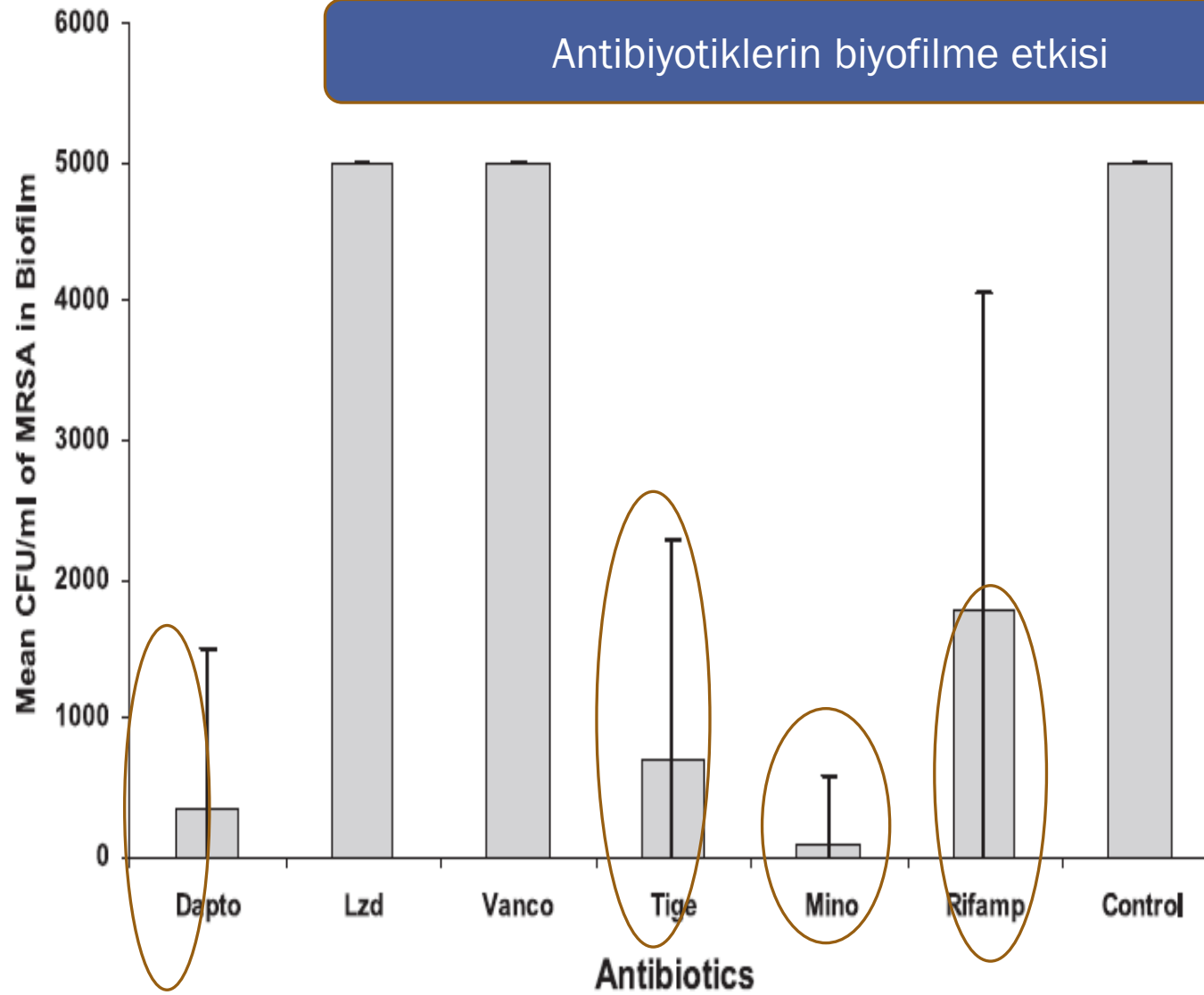
1. Biyofilm içine dūřuk penetrasyon
Özellikle vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidlerin geçiřinin engellenmesi
2. Bakterilerin oęalma oranlarında deęiřiklikler
Biyofilm üreten bakterilerin çoğalma hızı serbest yaşayan formlara göre çok daha yavaş
3. Mikro evre deęiřiklikleri
pH ve ozmotik deęiřiklikler de antimikrobiyal ilaç etkinliğini deęiřtirmekte

Leid J. Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to Staphylococcus aureus biofilms. Infect Immun. 2002; 70(11): 6339-45.

Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. Trends Microbiol 2005; 13: 34-40.

Drenkard E. Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa biofilms. Microbes Infect 2003; 5: 1213-9.

Antibiyotiklerin biyofilme etkisi



0

MİK değerlerinin altında kalan antibiyotik konsantrasyonları dirençli suşların seçilmesine ve ÇİD gelişimine katkıda bulunur

Wang Q, Sun FJ, Liu Y, Xiong LR, Xie LL, Xia PY. Enhancement of biofilm formation by subinhibitory concentrations of macrolides in icaADBC-positive and -negative clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2707-2711.

Rachid S, Ohlsen K, Witte W, Hacker J, Ziebuhr W. Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on polysaccharide intercellular adhesin expression in biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3357-3363.

IJCP THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

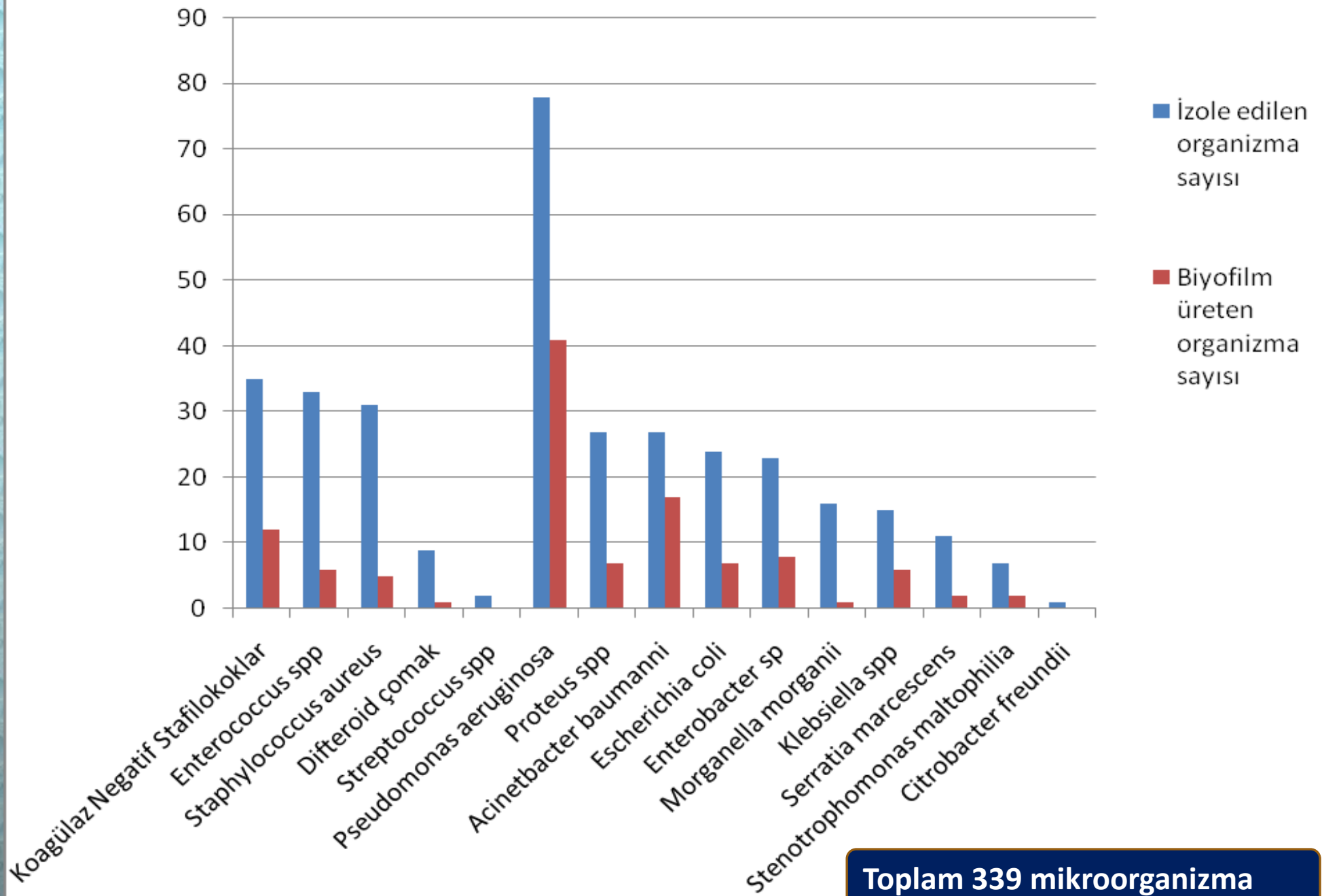
ORIGINAL PAPER

 Full Access

Association between biofilm and multi/extensive drug resistance in diabetic foot infection

Aslı Vatan, Nese Saltoglu , Mucahit Yemisen, Ilker Inanc Balkan, Serkan Surme, Tayfur Demiray, Birgul Mete, Fehmi Tabak, Study Group, Cerrahpasa Diabetic Foot

First published: 30 January 2018 | <https://doi.org/10.1111/ijcp.13060>



Biyofilm oluşumunu etkileyen faktörler

	Univariate analiz			Multivariate analiz		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Ekstremitte amputasyon öyküsü	2,20	1,14-4,24	0,01	1,00	0,43-2,3	0,98
Son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü	2,94	1,5-5,75	0,002	0,37	0,09-1,3	0,14
Son altı ayda tekrarlayan ayak infeksiyonu varlığı	2,35	1,23-4,53	0,01	0,94	0,25-3,5	0,93
Üç ay içinde aynı ayakta infeksiyon nedeniyle tekrar hastaneye yatış	2,44	1,06-5,58	0,03	0,47	0,18-1,2	0,12
MDR	0,16	0,08-0,32	0,001	3,63	1,58-8,33	0,002
XDR	0,11	0,03-0,31	0,001	4,06	1,25-13,1	0,01

Biyofilm infeksiyonları: sorunları ve sonuçları

- o Rutin antibiyotik duyarlılık metotlarıyla serbest büyüyen mikroorganizmaların duyarlılık sonuçları belirlenebilir.
- o Serbest mikroorganizmalara ait duyarlılık sonuçları tedavi başarısını öngörmede yetersiz
- o Biyofilm üreten mikroorganizmalar antibiyotiklere daha dirençlidir, **ancak duyarlılık ve direnç sınır değerleri belirlenmemiş**
- o Biyofilm ortadan kaldırılmadığı sürece rekürrens ve tedavi başarısızlığı!!

Kronik yaralarda biyofilm infeksiyonlarını önleme ve tedavi stratejileri

- o biyofilme etkili ilaçlar ile antibiyotik kombinasyonları,
- o topikal antimikrobiyal tedavi rejimleri,
- o lökosit yamaları ,
- o otolog plateletten zengin fibrinlerin lokal uygulamaları,
- o bakteriyofaj tedavileri,
- o selektif debridman özelliği olan larvaların antimikrobiyallerle kombine kullanımı çalışmaları ,
- o QS inhibitörleri ile kombine kullanımı çalışmaları

Mekanik uzaklaştırma

- **Kronik yaralarda biyofilme yönelik uygulamalar**
 - öncelikli olarak biyofilmi uzaklaştırmaya yönelik **debridman**,
 - negatif basınçlı vakum tedavisi
 - Kompresyon
 - Hiperbarik oksijen tedavisi

Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. Clin Microbiol Infect 2015 [E-pub Suppl 1:S1-25], doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.024.

Diyabetik ayak yönetiminde çok odaklı yaklaşım

-   hem klinisyenlere hem de hastalara eēitim saēlamak,
-   güçlü antimikrobiyal yönetim programları geliřtirmek
-   yeni tanı ve tedavi teknolojilerini kullanmak
 -   yeni antibiyotik ajanları
 -   bakteriyofajlar

Diyabetik ayakta eğitim

o Hastanın, ailenin ve sağlık personelinin eğitimi

o Hekim eğitimi

- o diyabetik ayakla ilgili hekimlerin işbirliği

o Hasta eğitimi

- o 2005 yılında Viswanathan ve arkadaşlarının yaptığı 4872 kişilik çalışma
- o eğitim verilen grupta yeni problemin gelişme oranı %5, cerrahi girişim oranı %3,
- o eğitim verilmeyen grupta ise yeni problemin gelişme oranı %26, cerrahi girişim gerekliliği %14 ($p<0,0001$).



o Hasta odaklı İnterdisiplineryaklaşım



Öneriler

- o **İnfeksiyon önleme programları**
- o **El hijyeni veya antibiyotik yönetiminin teşvik edilmesi**
 - o seçilmiş antibiyotik reçetesini azalttı ve antibiyotiklere genel direnci dolaylı olarak azalttı.
- o **Uygun doku örneklemesi ile klinik infeksiyonun hızlı tanımlanması,**
 - o geniş spektrumlu ampirik antibiyotik kullanımını sınırlamakta ve antibiyotik yönetimini geliştirmekte

DIABETIC FOOT INFECTIONS



***ID consultation recommended for mod-severe or complicated infections**

EMPIRIC CHOICES

- ✦ **Not Infected** – Do not treat (not all foot ulcers in diabetics are infected and absence of purulence or other features of inflammation make infection unlikely)
- ✦ **Cellulitis** (without ulcer) – cefazolin 1 g iv q8h or cephalexin 500 mg p.o. QID
- ✦ **Mild to Moderate** – cefazolin 1-2 g iv q8h or cephalexin 500 mg p.o. QID
- ✦ **Severe** – several options, choice depends on concern for MDR pathogens; choose one of the following:
 - ceftriaxone + metronidazole
 - piperacillin-tazobactam 4.5 g iv q8h +/- vancomycin
 - meropenem +/- vancomycin
 - **NB:** vancomycin can be discontinued if patient is not colonized with MRSA
- ✦ **Chronic** – usually requires more formal evaluation to allow targeted therapy, ID consultation recommended

ROUTE

Injectable therapy preferred over oral if moderate to severe, and also chosen if insurance and/or stable oral option

DIABETIC FOOT INFECTIONS



***ID consultation recommended for mod-severe or complicated infections**

- ✦ Patients with chronic infections and multiple prior courses of antibiotics are more likely to have polymicrobial infections
- ✦ Patients colonized with resistant organisms (e.g., MRSA, ESBL/AMP-C producers) may require coverage for these pathogens; however, these organisms may simply colonize wound rather than cause infection

IMMUNOCOMPROMISED HOST CONSIDERATION

- ✦ Similar empiric coverage

ADDITIONAL DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC COMMENTS

- ✦ Superficial swabs of wound are NOT recommended and are prone to contamination with colonizing organisms
- ✦ When possible, sterile wound cultures should be obtained prior to starting antibiotics when multiple pathogens or osteomyelitis is suspected
- ✦ Imaging to confirm osteomyelitis – foot X-ray; MRI or bone/gallium scan if inconclusive; CT imaging may also be of benefit
- ✦ Management includes multidisciplinary approach: wound care and debridement as needed, pressure off-loading, chiropody, improved glycemic control, formal vascular evaluation of limb (+/- Vascular Surgery assessment)
- ✦ Infections in those with poor vascular supply may have higher rates of treatment failure with Abx alone

Disclaimer: This document is intended for internal use at Mount Sinai Hospital and University Health Network. Recommendations herein are based on existing literature and clinical practice and are subject to change at any time. Please refer to the [Terms and Conditions](#) for more details.

MOUNT SINAI HOSPITAL
Joseph and Mollie Libson Health Complex
Brigitte Minds. Big Results. The Best Medicine.



UHN
Toronto General
Toronto Western
Princess Margaret
Toronto Rehab
COURAGE LIVES HERE

Antimikrobiyal Yönetim Programı

- o AMY programların çoğunlukla antimikrobiyal direnci değil, nozokomiyal infeksiyonlarda bir azalmayı hedeflemekte ve birçok DAI toplumda tedavi edilmekte ve birçok farklı antibiyotiği içermekte!
- o Çalışma süresince çalışma kurumunda bu politikalarda büyük bir değişiklik olmamış
- o
 - o Kaynakları sınırlı ülkeler ya da
 - o toplumda sağlıkla ilişkili antibiyotiğe dirençli patojenler,
 - o reçetesiz antibiyotik ajanların yaygın olduğu yerler
 - o veya non fermentatif Gram negatif bakterilerin hakim olduğu DAI gibi diğer bölgelere AMY genelleştirilemez

Invited Review

Diabet. Med. 32, 748–759 (2015)

Challenges in diagnosing infection in the diabetic foot

A. W. J. M. Glaudemans¹, I. Uçkay^{2,3} and B. A. Lipsky^{2,4}

- Yeni moleküler mikrobiyal teknikler, sadece daha fazla organizmayı değil, aynı zamanda virülans etkenlerini ve antibiyotik direncini de belirleyebilir,

Umut verici görünüyor

Table 2 Comparison of methods for identifying causative pathogens in diabetic foot infections

Type of processing	Major advantages	Major disadvantages	When to order	Other comments
Standard culture	Widely available Relatively inexpensive	Only identifies known pathogens Results depend on type of specimen collected and rules regarding reporting	If only method available Unusual organisms unlikely	Can be supplemented by Gram-stained smear
Molecular diagnostic methods	More sensitive Identifies wider range of organisms More rapid	Not widely available yet More expensive Uncertainty about how to interpret results	Unusual organisms more likely Severe infection Patient on antibiotic therapy Rapid identification important	May also provide information on the presence of genes coding for virulence factors and antibiotic resistance

Format: Abstract

Send to

Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2017 Nov 20;37(11):1448-1455.

[Pathogen analysis in patients with diabetic foot osteomyelitis using 16S rRNA high-throughput sequencing].

[Article in Chinese]

Hu P¹, Zou MC, Cao Y, Pan YL, Luo XR, Jiang Y, Xue YM, Gao F.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the characteristics of pathogenic microorganisms in the infected bone tissues in patients with diabetic foot osteomyelitis (DFO) using 16S rRNA high-throughput sequencing to facilitate rapid and accurate detection of pathogens and effective infection control.

METHODS: Between September 2015 and March 2016, 100 bone tissue specimens were obtained during surgery for DFO. The specimens were subjected to 16S rRNA high-throughput sequencing and automated taxonomic analysis. The results were compared with routine culture data in comparison with routine culture.

RESULTS: The results of 16S rRNA high-throughput sequencing showed that 100 pathogenic microorganisms, among which 85 were identified by routine culture. 16S rRNA sequencing and routine culture identified 100 pathogenic microorganisms. 16S rRNA sequencing, compared with routine culture, yielded a higher positivity rate (100% vs 85.24%) and detected a greater average number of pathogens (12.56 vs 1.50) and a higher proportion of gram-negative bacteria (67.16% vs 50.00%) in the samples. 16S rRNA sequencing detected nearly all the pathogens identified by routine culture except for Escherichia coli, Serratia marcescens and Enterobacter cloacae, and identified 13 genera that failed to be detected by routine culture, including the obligate or strict anaerobes Anaerococcus, Veillonella, Bacteroides, Fusobacterium, Porphyromonas, Finegoldia, Prevotella, Peptostreptococcus, Parvimonas, Peptoniphilus and Bulleidia. Routine culture did not detect any anaerobes in the samples but identified multidrug-resistant strains in as many as 58.33% of the pathogens.

CONCLUSIONS: 16S rRNA high-throughput sequencing is capable of demonstrating the diversity and abundance of microflora in DFO bone tissues, where diverse and uniformly distributed pathogens can be detected with a discrete distribution of the dominant genera, most of which are gram-negative. Compared with routine culture method, 16S rRNA sequencing allows more convenient and accurate identification of the pathogens (especially gram-negative bacteria and anaerobes), and can be useful in clinical decision on appropriate treatment of DFO.

PMID: 29180323

Save items

Add to Favorites

Related information

MedGen

Recent Activity

[Pathogen analysis in patients with diabetic foot osteomyelitis using 16S rRNA high-throughput sequencing]

Genome sequencing of spontaneous bacterial emphysema

diabetic foot osteomyelitis (42)

New imaging techniques for diabetic foot (nucleus)

The Society for the Study of Ischemia, Thrombosis and Vascular Medicine

Virulence Potential of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated From Diabetic Foot Ulcers

A new paradigm

Albert Sotto, MD, PHD¹, Gérard Lina, MD, PHD², Jean-Louis Richard, MD³, Christophe Combescure, PHD⁴, Gisèle Bourg, MS¹, Laure Vidal, MS¹, Nathalie Jourdan, MD⁵, Jérôme Etienne, MD, PHD² and Jean-Philippe Lavigne, MD, PHD¹⁶

Diabetes Care 2008 Dec; 31(12): 2318-2324.

- o Diyabetik ayak ülserlerinde iki *S. aureus* suşunun popülasyonunun varlığı
- o Enfekte suşların yüksek virülans potansiyeli
- o beş virülans geninin varlığı veya yokluğu, iki popülasyonu ayırdı
- o enfekte olmayan yaralardan enfekte olmayanları ayırt etmede yardımcı

Distinguishing Colonization From Infection With *Staphylococcus aureus* in Diabetic Foot Ulcers With Miniaturized Oligonucleotide Arrays

A French multicenter study

Diabetes Care 2012 Mar; 35(3): 617-623

Albert Sotto, MD, PHD¹, Jean-Louis Richard, MD², Nourredine Messad, BSC¹, Nicolas Molinari, PHD³, Nathalie Jourdan, MD⁴, Sophie Schuldiner, MD², Ariane Sultan, MD, PHD⁵, Christian Carrière, MD, PHD⁶, Bertrand Canivet, MD⁷, Luce Landraud, MD⁸, Gérard Lina, MD, PHD⁹, Jean-Philippe Lavigne, MD, PHD^{1,10} and the French Study Group on the Diabetic Foot*

- *S. aureus* kaynaklı virülans faktörlerinin ekspresyonunu belirleyen oligonükleotid microarrays,
- «aktif olarak enfekte» olduğu düşünülen *S. aureus* klonlarının saptanmasıyla birleştiğinde,
- hangi ülserlerin bir biyolojik yükü içermeye olasılığının ortaya çıkma olasılığının yüksek veya olasılıkla zarar verebileceğini
- ve dolayısıyla antibiyotik tedavi kararında yardımcı olabilir!

Yeni antibiyotikler

- o A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance
- o LL Ling, T Schneider, AJ Peoples, AL Spoering... - Nature, 2015 - nature.com
- o **Teixobactin**, Gram-pozitif bakterilerin çoğuna karşı aktif olan oldukça umut verici bir maddedir.

[Clin Infect Dis](#). 2008 Dec 15;47(12):1537-45. doi: 10.1086/593185.

Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream.

[Lipsky BA](#)¹, [Holroyd KJ](#), [Zasloff M](#).

- o İnfekte bir DFU için tedavi edilen 835 hasta randomize çalışma
- o (çoğu PEDIS 2. derece ve bir kısmı 3. derece),
- o **topikal antimikrobiyal peptidin (peksiganan) ile oral fluorokinolon**
- o Klinik iyileşme oranı %85 e- %90, mikrobiyolojik eradikasyon (%42-%47),
- o **Topikal pexiganan**, hafif enfekte ayak ülseri olan diyabetik hastaların tedavisinde **oral antibiyotik tedavisine etkili bir alternatif** olabilir ve antimikrobiyal dirençli bakterilerin seçim riskini azaltabilir

Local Antibiotic Delivery Systems: Current and Future Applications for Diabetic Foot Infections

The International Journal of Lower
Extremity Wounds
2018, Vol. 17(1) 14–21
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1534734618757532
journals.sagepub.com/home/ijl



Konstantinos Markakis, MD, PhD¹, Alan Robert Faris, MBChB²,
Hamed Sharaf, MD¹ , Barzo Faris, MD³, Sharon Rees, MSc, PhD⁴,
and Frank L. Bowling, DPM, PhD, DSc^{1,5}

- Diyabetik ayak infeksiyonlarında izole edilen mikroorganizmaların çoğuna karşı aktif olan krem şeklinde yeni antimikrobiyal peptit pexiganan
- Etkinliğini tespit etmek ve kullanımları için endikasyonları tanımlamak için randomize çalışmalar gerekli
- Topikal antibiyotik ajanların rolü sınırlı ve rutin uygulamanın dışında

In vitro antibacterial and time-kill assay of ethanolic extract of *Davilla nitida* bark on multidrug resistant bacteria isolated from diabetic foot lesions.

Perim MC¹, Borges JDC¹, da Silva EML², Araújo TAS^{1,3}, da Silva ACO⁴, da Silva VC⁵, Carreiro SC¹, Cunha AF⁵, Pranchevicius MCDS⁵.

+ Author information

Abstract

This study reports the antibacterial activity of the ethanolic extract of *Davilla nitida* bark against multidrug-resistant bacteria isolated from diabetic foot lesions. Antimicrobial activity was evaluated by disk diffusion (DD) and time-kill methods.

Direnç yüksekliği olan bakterilerde denenmiş
Bakterisidal etkili
Antibiyotiklerle kullanımında additif etki

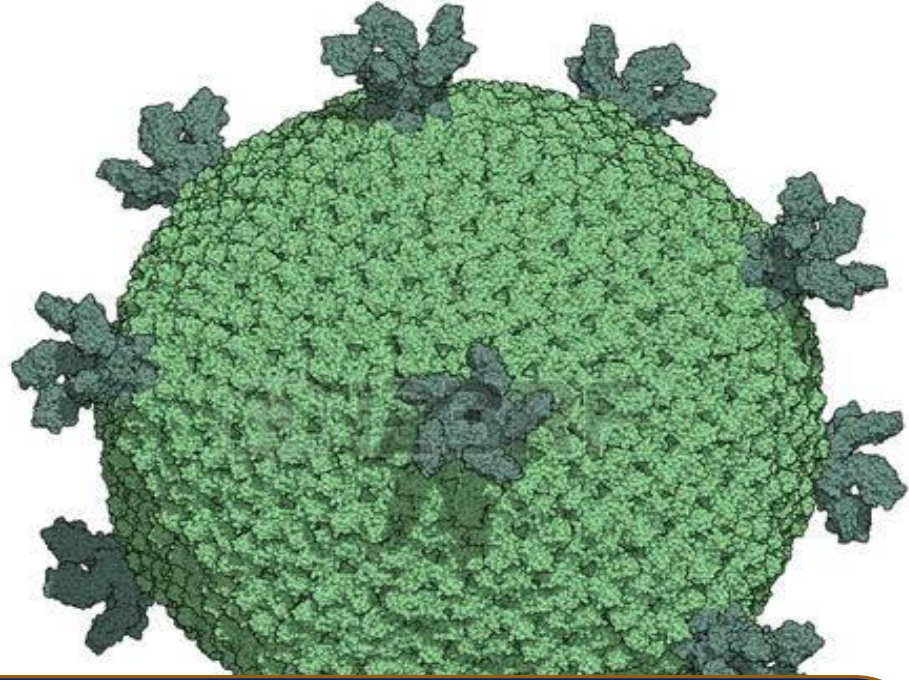
The extract showed a significant antibacterial activity against all groups of bacteria tested. BD was more sensitive for determining the antibacterial activity of the bark extract than the DD method. The bark extract inhibited the growth of bacteria with high-levels of antibiotic-resistance, such as *Pseudomonas* spp. (100.0%), *Enterobacter* spp. (88.89%), *Staphylococcus aureus* (54.55%), *Streptococcus pneumoniae* (75.0%), *Staphylococcus saprophyticus* (92.86%). The combination of extract with antibiotics resulted in an additive effect against most of the strains tested. Time-kill kinetics profiles of bark extract showed bactericidal and time-dependent properties. Our results suggest that the bark extract of *Davilla nitida* is a source of bioactive compounds, which may be useful against antibiotic-resistant bacteria.

Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm *in vivo*

[M. Malone](#),^{1 2 3} [K. Johani](#),⁴ [S. O. Jensen](#),^{3,5} [I. B. Gosbell](#),^{3,5} [H. G. Dickson](#),^{2,6} [S. McLennan](#),⁷ [H. Hu](#),⁴ and [K. Vickery](#)⁴

- *in vivo*, çalışma, bir dizi moleküler ve mikroskopi tekniğini kullanarak,
- biyofilm tarafından komplike hale getirilen kronik iyileşmeyen DAU'lerinde mikrobiyal yükünü azaltmak için kadexomer iyodun başarısını göstermekte
- Daha büyük bir kohortta yara iyileşmesinin klinik parametrelerindeki gelişmeler gereklidir.

Bakteriyofajlar

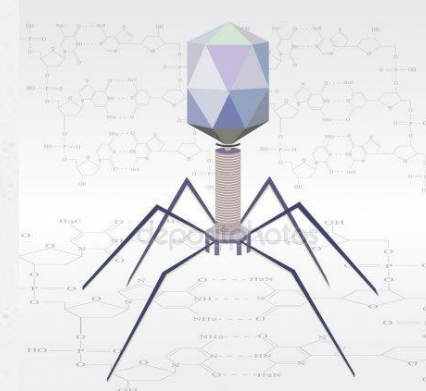


DAİ'larında *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının hem planktonik hem de biyofilm izolatlarına karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip

- o Topikal bakteriyofaj süspansiyonu,
- o *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile enfekte kronik ülserlere
- o karşı yara iyileştirme özelliği açısından test edildi.

Bakteriyofaj tedavisi

- o bakteri koloni sayılarını azalttı.
- o biyofilmlerdeki hücre bozulmasını önemli ölçüde arttırdı
- o yara iyileşmesini arttırdı.



Mendes J, et al. Wound healing potential of topical bacteriophage therapy on diabetic cutaneous wounds. Wound Repair Regen. 2013; 21: 595–603

Mendes J, et al. *In vitro* design of a novel lytic bacteriophage cocktail with therapeutic potential against organisms causing diabetic foot infections. J Med Microbiol. 2014;63(Pt 8):1055–1065.

Diyabetik Ayak Akılcı İlaç Kullanımı

- Klinik olarak enfekte diyabetik ayak yaralar antimikrobiyal tedavi gerektirir, klinik olarak enfekte olmayan yaraları antimikrobiyal tedavi etmez.
- İnfekte diyabetik ayak lezyonunun tedavisi, ideal olarak kültür sonuçları ile yönlendirilen dar spektruma odaklanmalı
- Ampirik antibiyotik tedavisi, sepsis ilişkili veya şiddetli deri -yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar için ilk adım
- Antibiyotik seçiminde ; Olası/kesin patojenleri, Antibiyotik duyarlılıklarını, Ajanın etkinliğini, Enfeksiyonun şiddetini, Maliyeti değerlendirmeli
- 1-2 hafta süren antibiyotik tedavisi genellikle hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlar için yeterli.
- En şiddetli enfeksiyonlar ve bazı orta dereceli enfeksiyonlar için öncelikle parenteral tedaviyi uygulayın, enfeksiyona yanıt verirken oral tedaviye geçin.

Int J Clin Pract. 2017 Oct;71(10). doi: 10.1111/ijcp.13006. Epub 2017 Sep 11.

Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations.

Barwell ND¹, Devers MC², Kennon B³, Hopkinson HE³, McDougall C⁴, Young MJ⁵, Robertson HMA⁶, Stang D⁴, Dancer SJ⁴, Seaton A³, Leese GP⁷; Scottish Diabetes Foot Action Group⁷.

- o Mümkün olan her durumda, antibiyotik tedavisine başlamadan önce her zaman mikrobiyolojik analiz için uygun örnekler gönderilmeli
- o Oral antibiyotik ve ayaktan parenteral tedavi seçenekleri değerlendirilmeli
- o Mikrobiyoloji sonuçlarının kullanımı teşvik edilmeli
- o Mümkün olduğunca dar spektrum
- o Lokal tedavi kılavuzları geliştirilmeli

- o Yetersiz iyileşme ya da tekrarlayan ülserlerde mikrobiom düşünebilir.
 - o tarama kültürleri (örneğin burun, perine, boğaz swabları)
 - o MRSA yönlendirme ve yeniden enfeksiyon riskinin değerlendirilmesine izin verir.



Antimikrobiyal direnç!!!

Çare hastaya uyarlı antibiyotik tedavisi mi?

- İki farklı gruptan sistemik antibiyotik kullanımı?
- Sistemik ve lokal antibiyotik birlikte kullanımı ?
- Antibiyotik ve lokal dezenfektan kombinasyonları?
- Biyofilme etkili antibiyotikler?
- Selektif debridman özelliği olan larvaların antimikrobiyaller ve QS inhibitörleri ile kombine kullanımı??
- Bakteriofaj tedavi?

