

Kronik Yarada Antimikrobiyal Yönetim Antibiyotik Tedavi Stratejileri

Alper ŞENER

Diyabetik Ayak İnfeksiyonları (DAİ)

Tüm yaralar içinde en sık
görülenidir... bunu yönetebilen
her yarayı yönetir....

Kronik yara infeksiyon risk faktörleri

Hasta ile ilgili	Yara ile ilgili	Çevresel faktörler
• DM • Obezite • Malnütrisyon • Vasküler yetmezlik • İmmünsupresif durumlar • Alkol, sigara kullanımı • Yaşlılık • Hareketsizlik • Nöropati • Radyoterapi • Steroid tedavisi	• Yerleşim yeri • Yabancı cisim • Nekrotik doku varlığı • Oluşum şekli • Yaranın boyut ve derinliği • Yara bölgesinin kanlanmasının kötü olması • Perine ve sakruma yakın olması	• Hijyenik olmayan ortam • Uzun hastane yatışı • Uygun olmayan asepsi • Uygunsuz el hijyeni , • Yara bakımının kötü olması, • Yara üzerindeki basının kaldırılmaması

Bir yara neden iyileşmez?

Hipoinsülinemi

Azalmış nörotropik faktörler

- Insuline like growth factor
- Vascular endothelial growth factor
- Neurotrophin 3

Periferik sinir onarımı azalması

Hiperglisemi

Hücre içi glukoz artışı

Protein Kinaz Yolu

Enflamasyon artışı

- Protromboz
- Vasokonstrüksiton
- Arteriyel kalınlaşma

İskemi

AGE yolu

Advanced Glycation End products

- Enflamasyon
- Vasküler permeabilite artışı
- Prokoagülan aktivite
- Monosit eflüks

Artmış serbest radikal oluşumu

Oksidatif stres

Poliol yolu

Glukoz-sorbitole döner ve hücre içinde birikir

Sensoriyal aksonal kayıp

Küçük miyelinli lifler

Ağrı, hafif temas, ısı duyusu kaybı

Ağrı, parestezi, distezi

Büyük miyelinli lifler

- Propriosepsiyon artışı veya
- Vibrasyon kaybı,
- Eldiven & çorap duyu kaybı

Charcot ayağı

SİNİR HIPOKSİSİ

Distal motor aksonal kayıp

- Ayak kasları atrofisi
- Ekstansör-fleksör dengesizliği
- Yük-basınç noktası değişimi

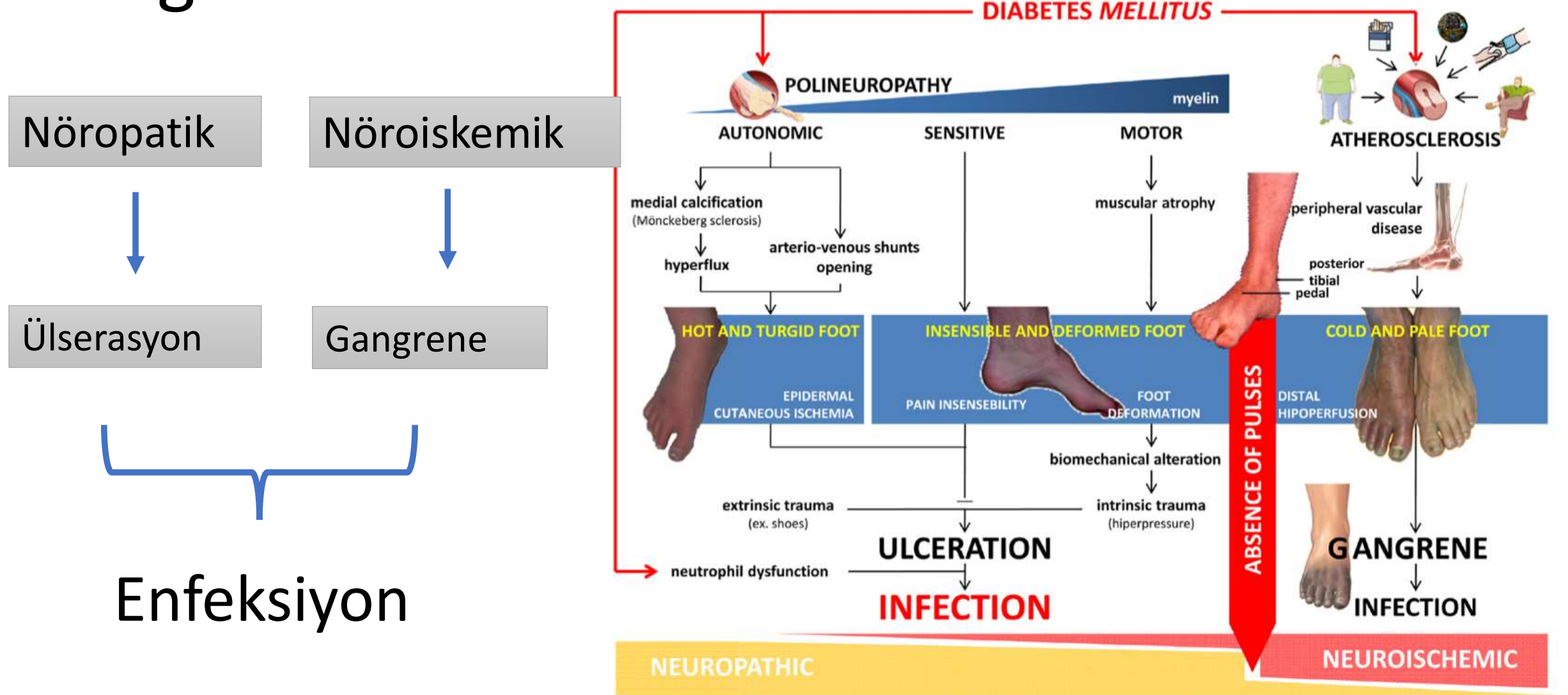
Tekrarlayan ülser - enfeksiyon

Pençe parmak deformitesi

Otonomik nöropati

- Gastroparezi
- Erektile disfonksiyon
- Kardiyak- istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon

Patogenez



JJ Mendes, J Neves. Diabetic Foot Infections: Current Diagnosis and Treatment.

The Journal of Diabetic Foot Complications, 2012; Volume 4, Issue 2, No. 1, Pages 26-45

Patogeneze

Makrofaj, nötrofil göçü



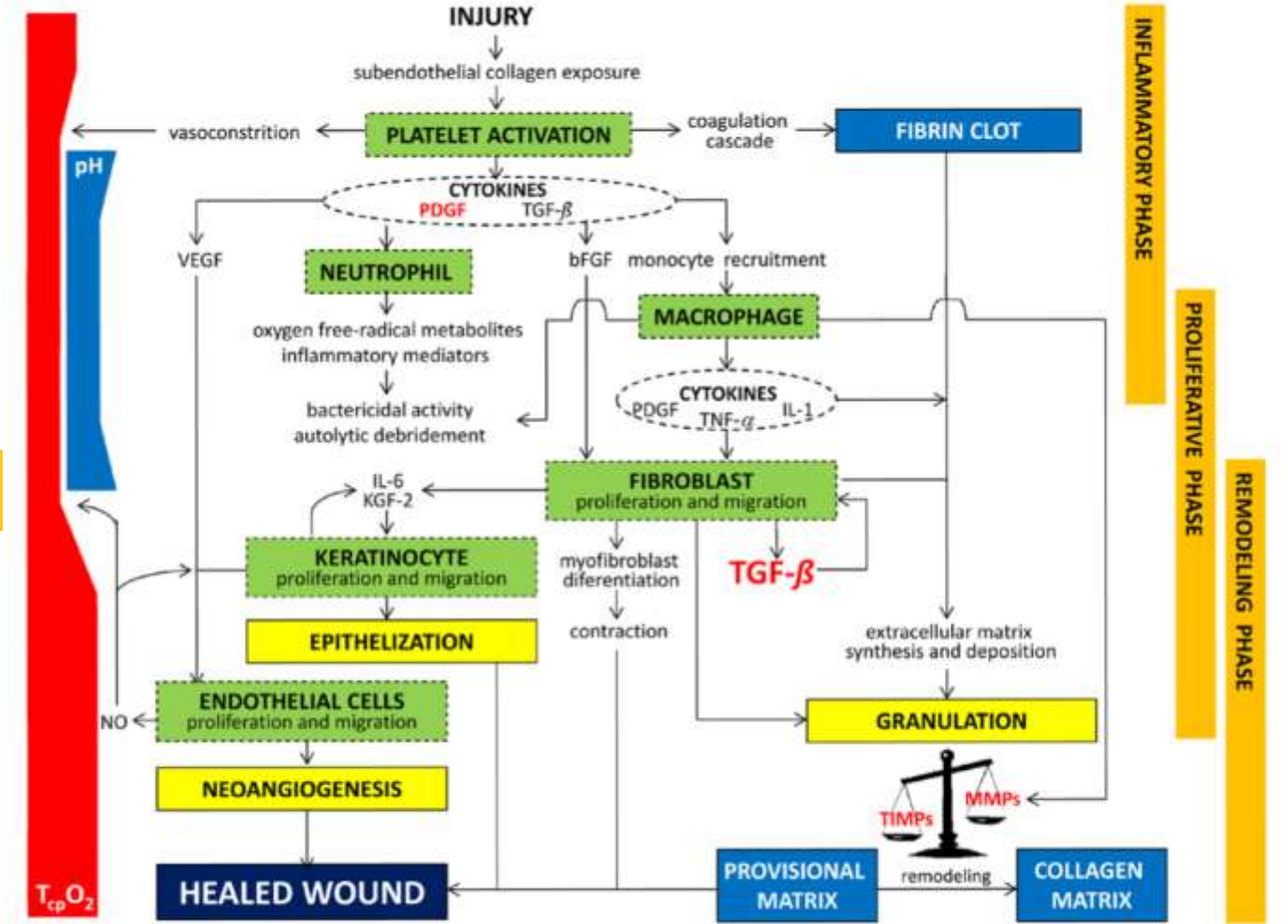
- Enfeksiyon
- Enflamasyon
- Sitokin/kemokin aktivasyonu



Otolitik ve bakteriyel enzimlerin aktivasyonu



- Fibrin tıkaç
- pH azalması, oksijenizasyonun bozulması,
- Nekroz
- Matrix metallo proteinaz
- Doku proteinaz



Enfeksiyon varlığı, yara iyileşmesinin her aşamasını olumsuz etkiler...

Yara iyileşmesinde kritik aşamalar?

1. Hemostaz-Trombosit sekresyonları

-Bakteri invazyonu

2. Enflamasyon -Doku pH

-Biyofilm

3. Proliferasyon-Fibroblast

-Anjiyogenezis

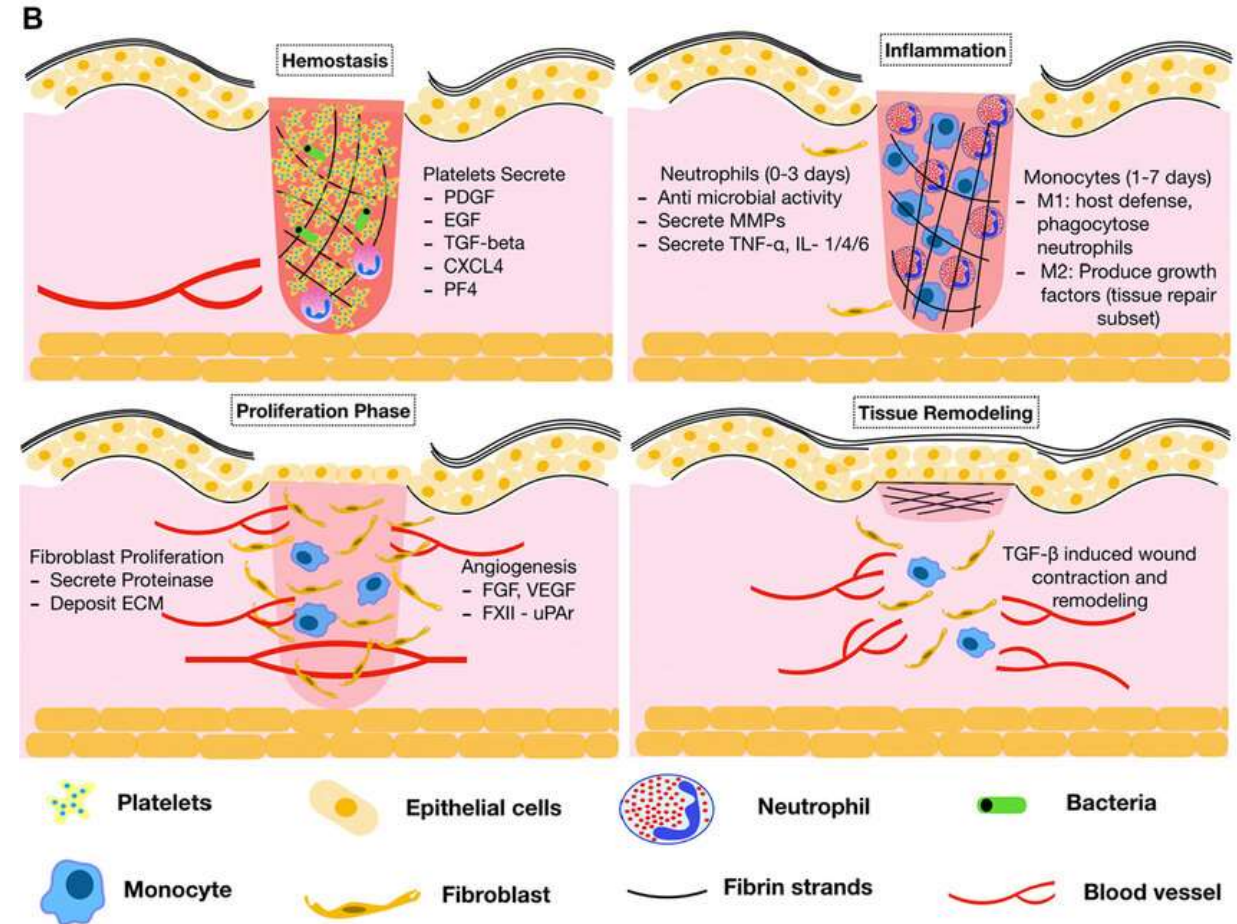
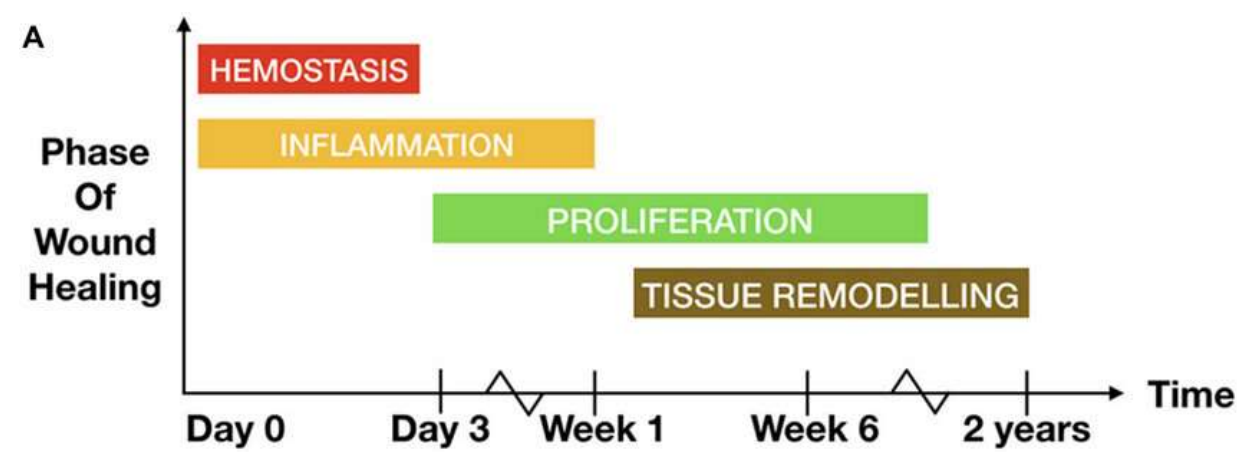
-Keratinosit göçü

-Epitelizasyon

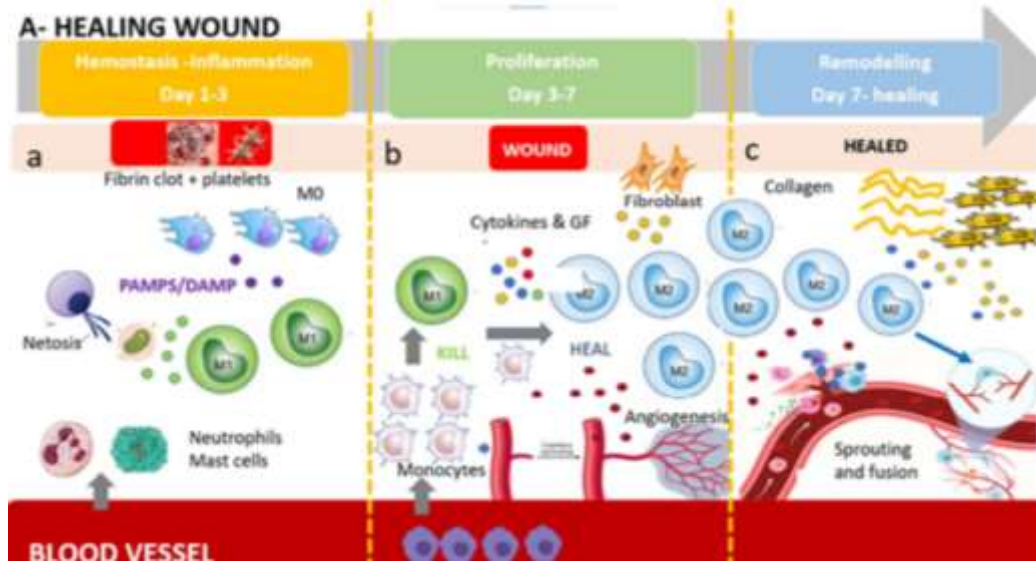
4. Remodelling -Büyüme faktörleri

-Fibrin bantlar

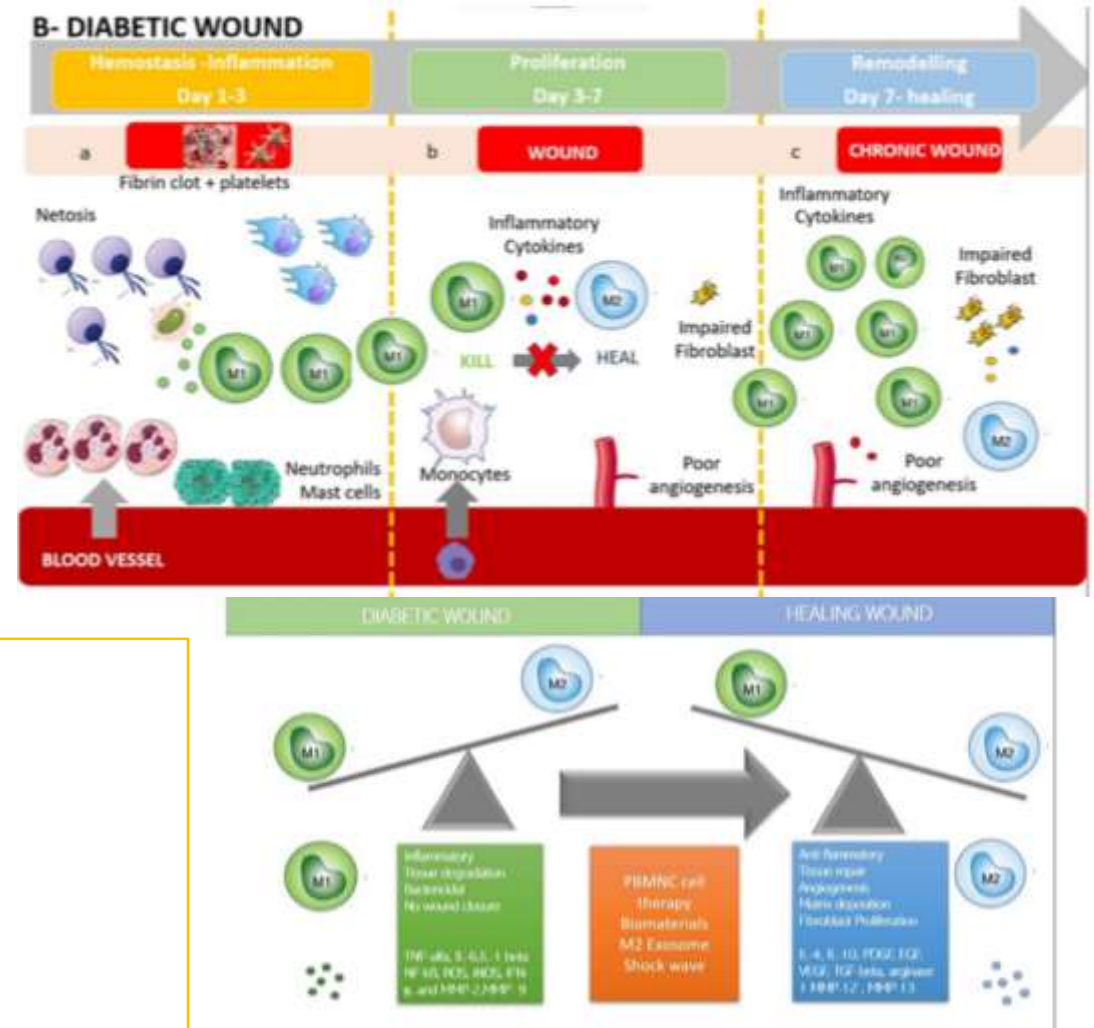
-Kollajen birikimi



İnflamasyon ana yolakta...

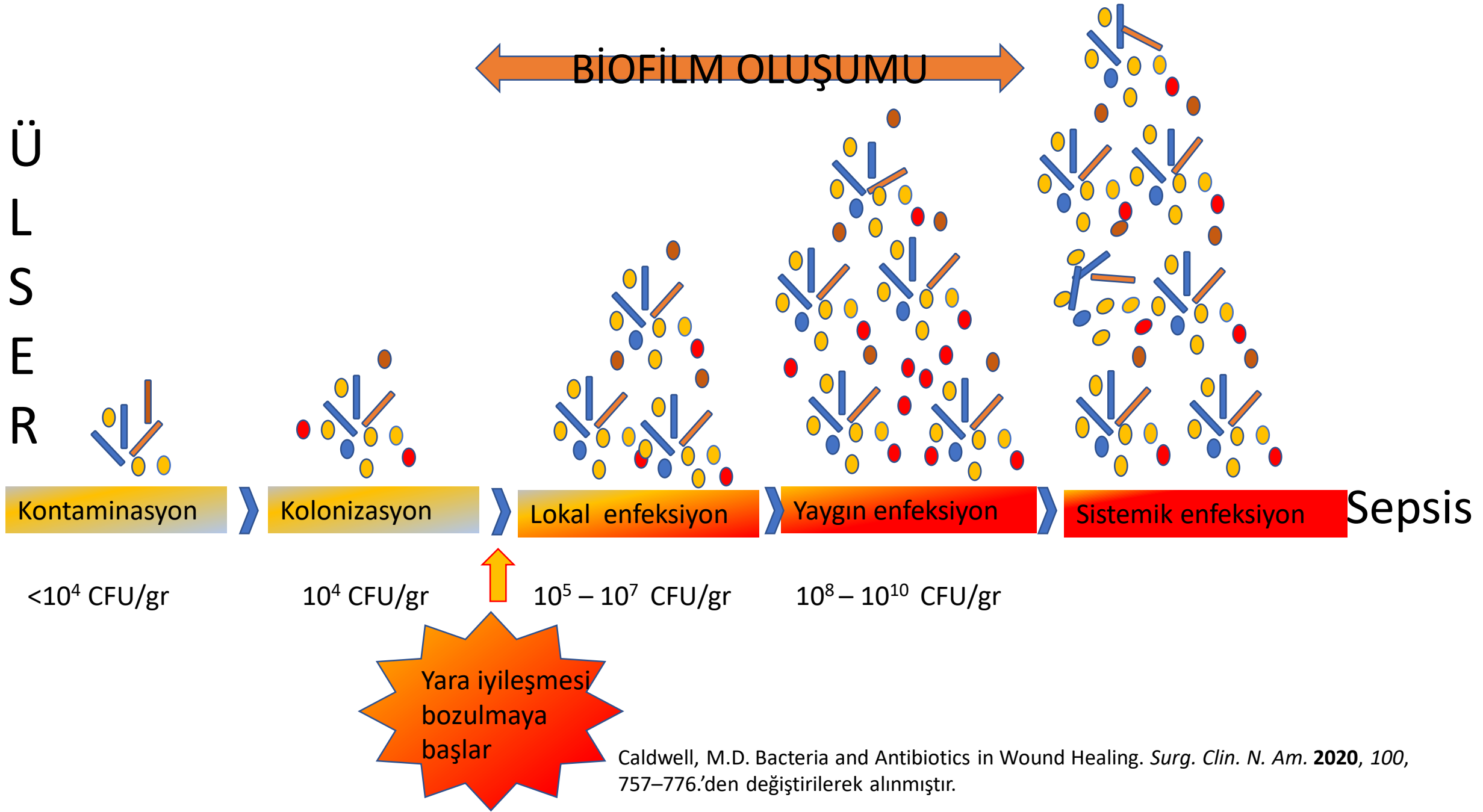


- Nötrofil, mast hücre artışı, inflammatuar yanıt artışı
- Arteriyel okluzyon ve mikrosirkülasyon yetmezliği
- Mikrosirkülasyonda kaçaklar
- Angiogenez bozulması...
- Fibroblast aktivitesi bozulması...
- Hipoksik doku hasarı... oksidatif stress
- Persistan inflamasyon
- M2 ye dönüş azalması...bozulmuş fibroblast aktivitesi



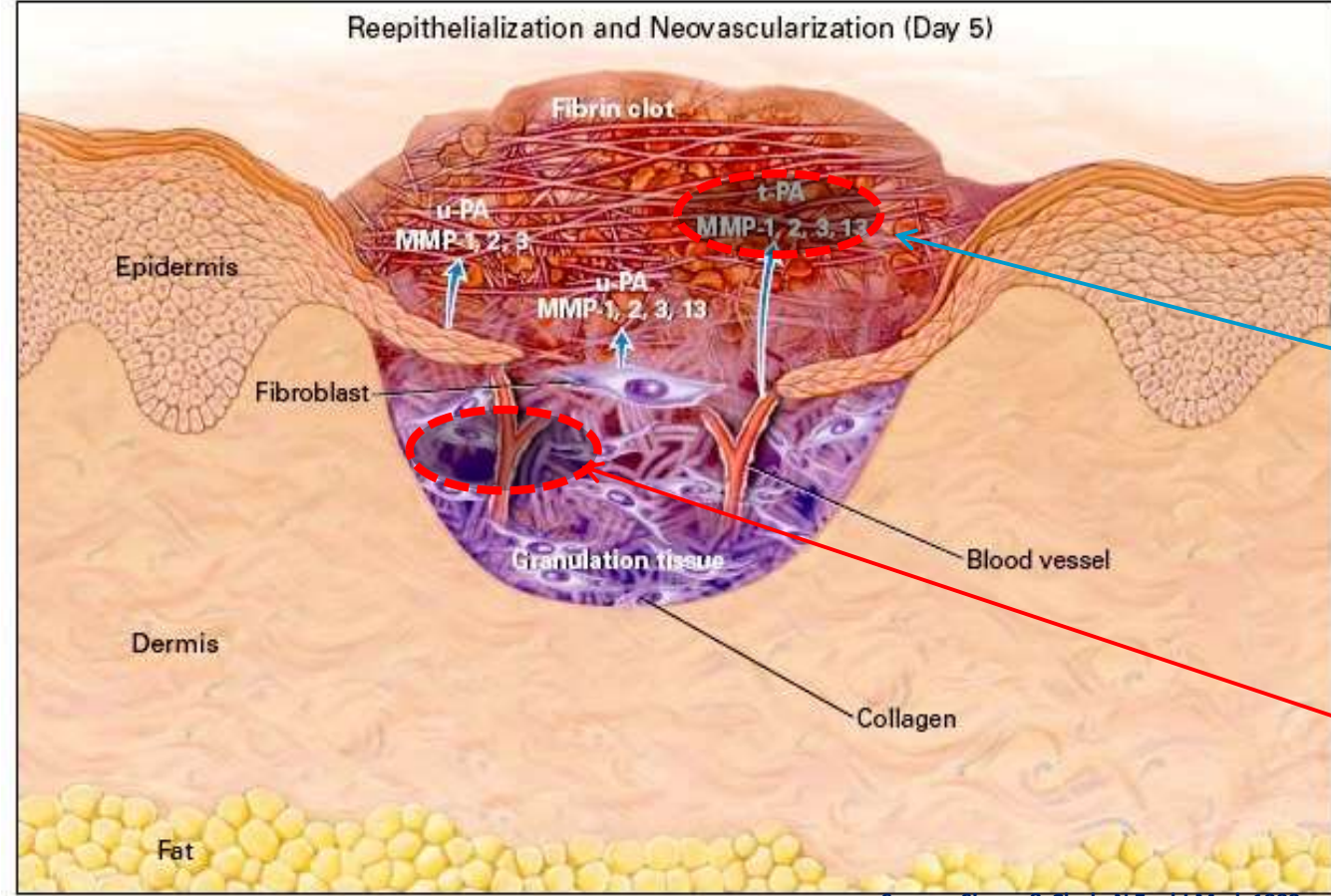
Rehak L, Giurato L, Meloni M, Panunzi A, Manti GM, Uccioli L. The Immune-Centric Revolution in the Diabetic Foot: Monocytes and Lymphocytes Role in Wound Healing and Tissue Regeneration-A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Feb 8;11(3):889. doi:

ÜLSER



Kronik Yarada Oksijen Seviyesi Düşüktür

- **Hipoksik ortam**
- Biyofilm
- Fibrinöz eksüda
- Bozulmuş granülasyon
- Doku yıkım enzimleri (sitokromoksidaz, matriks metalloproteinaz, kollajenaz, hyalülonidaz)
- Yarım-yamalak oluşan kollajen lerin yıkımı...



**Yara
yüzeyindeki
pO₂
60 mmHg**

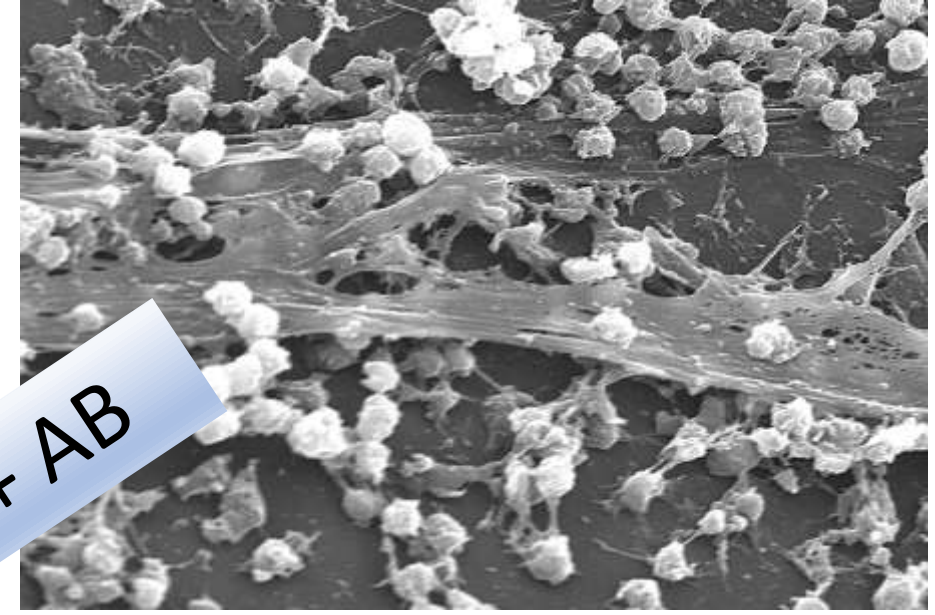
**Yara
merkezindeki
pO₂ <10
mmHg**

Source: Singer & Clark, N Engl J Med, 1999

Vasküler yatak normal bile olsa, vasküler yan yollar ve çalma ile doku hipoksisi kaçınılmaz

Biofilm

Yapışma ➤ Bakteriyel Çoğalma ➤ Matürasyon ➤ Ayrılma



En çok biofilm üreten bakteriler
(ekstrasellüler matriks)

- *E.coli*
- *P.aeruginosa*
- *S. epidermidis*
- *S. aureus*
- *E. coli*
- *K.pneumonia*
- *A.israeeli*
- *B.cepacia*
- *H.influenzae*

TEDAVİSİ DEBRİDMAN + AB

• Kimyasal yapısı

- %97 su
- %2-5 bakteri
- %1-2 polisakkaritler
- %1-2 protein
- <%1-2 RNA –DNA (yıkım
- Ürünleri)

Kronik yara – enfeksiyon evreleri

Lokal enfeksiyon bulgular

- Eritem
- Lokal ısı artışı, şişlik
- Yeni veya artan ağrı
- Pürülan akıntı
- Kötü koku
- Yara boyutunda artış
- Hipergranülasyon
- Yarada kanama

Yayılan enfeksiyon

Eritemin >2 cm daha geniş alana yayılması
krepitasyon
lenfanjit

Sistemik enfeksiyon

- Halsizlik
- Letarji, bilinç değişikliği
- İştahsızlık
- Ateş veya hipotermi
- Taşikardi, takipne
- Organ yetmezlik bulguları
- Hipotansiyon
- Sepsis, septik şok

Yarayı enfeksiyon açısından değerlendirme - skorlamalar

ASEPSIS: Kardiyak cerrahi ve diğer cerrahi yaralarda

CSSC (Clinical signs of symptoms checklist): Çeşitli yara tiplerinde

Infection management pathway :Tüm yaralar

IWIC: Tüm yaralar

WAR: Yara enfeksiyonu risk değerlendirme :Toplum kökenli yaralar

TILI: Lokal enfeksiyon tedavi indeksi (akut ve kronik, zor iyileşen yaralar)

NERDS: Akut yara - STONES: Kronik yara

IWGDF/IDSA: Diyabetik ayak enfeksiyonları

Enfeksiyon Klinik Tanısı...

Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update)

Klinik tanım	IWGDF Sınıfı-IDSA
Enfeksiyon bulgusu yok (lokal/sistemik)	1 Enfeksiyon yok
En az <u>ikisi</u> var ise - Lokal ödem, endürasyon - Yara çevresinde >0,5 cm üstünde eritem - Hassasiyet veya ağrı - Lokal ısı artışı - Pürülan akıntı - Bu bulguları açıklayacak başka bir tanı olmayacak (Charcot, trombüs, travma, gut vb)	Enfekte
Sistemik bulguları olmayan enfeksiyon - Cilt ve cilt altı tutulumu - Yara çevresinde <2cm eritem	2 Hafif enfeksiyon
Sistemik bulgu olmayan derin doku invazyonu - Yara çevresinde >2cm eritem ve/veya - Cilt ve cilt altından derin doku tutulum (tendon, kas, eklem, kemik)	3 Orta derecede enfeksiyon
En az <u>iki sistemik bulgunun</u> eşlik ettiği DAİ - A⁰ >38 veya <36 - Nbz>90/dk - SS>36/dk, PaCO₂ <32 mmHg - WBC>12bin, veya < 4bin	4 Ağır enfeksiyon
Osteomyelit varlığında	3 veya 4 olarak değerlendirilir

Antimikrobiyal tedavi- İnfeksiyon etkeni

- Kültür **altın standart yöntem** (aspirasyon, küretaj, biyopsi)
- Gram boyama...erken fikir verme...
- PCR gibi moleküler tetkikler

DİPNOT...ASEPTİK ŞARTLARDA...



En sık hangi mikroorganizmalar?

Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi, Önlenmesi ve Rehabilitasyonu: Ulusal Uzlaşı Raporu, 2024

Diagnosis, Treatment, Prevention, and Rehabilitation of Diabetic Foot Ulcers and Infections: Turkish Consensus Report, 2024

Ayten Kadanalı^{1,2} , Neşe Saltoğlu^{1,3} , Öznur Ak^{1,4} , Şamil Aktaş^{5,21} , Fatma Aybala Altay^{1,33} , Taner Bayraktaroğlu^{6,22} , Nilgün Bek^{7,23} , Uğur Anıl Bingöl^{8,24} , Birce Buturak-Küçük^{9,25} , Merve Çayırılı-Güner^{9,25} , Selda Çelik^{10,26} , Bülent Ertuğrul¹ , Gaye Filinte^{11,27} , Nermin Olgun^{12,26} , Moumperra Chral Oglou^{1,2} , Raşit Tahir Ögüt²⁸ , Emre Özker^{13,29} , Adil Polat^{14,29} , Serpil Salman²² , Gizem Sencer^{9,25} , Serkan Sürme^{1,34} , Alper Şener^{1,15} , Zeynep Oşar Siva^{3,30} , Hakan Uncu^{16,27} , Derya Yapar^{1,17} , Erdinç Yavuz^{18,31} , Eylem Toğluk-Yiğitoğlu^{19,32} , Necip Selçuk Yontar^{20,28} 

Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Etkenlerinin Yıllara Göre Dağılımı: Değişim Var mı?

The Distribution of Causative Microorganisms in Diabetic Foot Infection: Has There Been Any Alterations?

M. Bülent Ertuğrul¹, Güliz Uyar-Güleç¹, Selçuk Baktıroğlu², Esra Çörekli¹, Mevlüt Türe³

¹Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

- Gram-pozitifler için %45.8,
- Gram-negatifler için %53.7
- Candida*'lar için %0.05
- En sık saptanan ilk üç mikroorganizma *Staphylococcus aureus* (%22.8), *Pseudomonas aeruginosa* (%16.7) ve *Escherichia coli* (%12.9) olarak saptandı.
- Beş yıllık dönemler arasında Gram-pozitif etkenlerin oranındaki artış
- Gram- negatif etkenlerin oranındaki azalma
- MRSA oranında özellikle son beş yıllık dönemdeki azalma anlamlı olarak bulundu.

<2010

DAİ evresi?

Tablo 1. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Etkenlerinin Yıllara Göre Dağılımı (6-33)

Yıllar	2000-2004	2005-2009	2010-2014		2000-2014
Etkenler	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	p	Sayı (%)
Gram-pozitifler	139 (40.5)	227 (50.4)	476 (45.5)	0.020	842 (45.8)
<i>S. aureus</i>	101 (29.4)	130 (28.9)	189 (18.1)	<0.001	420 (22.8)
KNS	6 (1.7)	36 (8)	110 (10.5)	<0.001	152 (8.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (1.5)	25 (5.6)	97 (9.3)	<0.001	127 (6.9)
<i>Streptococcus</i> spp.	15 (4.4)	30 (6.7)	71 (6.8)	0.262	116 (6.3)
Diğer Gram-pozitifler	12 (3.5)	6 (1.3)	9 (0.9)	0.002	27 (1.5)
Gram-negatifler	204 (59.5)	219 (48.7)	564 (53.9)	0.010	987 (53.7)
<i>Paeruginosa</i>	67 (19.5)	75 (16.7)	164 (15.6)	0.251	306 (16.7)
<i>Escherichia coli</i>	59 (17.2)	55 (12.2)	124 (11.8)	0.033	238 (12.9)
<i>Proteus</i> spp.	15 (4.4)	22 (4.9)	56 (5.3)	0.759	93 (5.1)
<i>Klebsiella</i> spp.	19 (4.4)	14 (3.1)	71 (6.8)	0.018	104 (5.7)
<i>Acinetobacter</i> spp.	10 (2.9)	23 (5.1)	21 (2)	0.005	54 (2.9)
<i>Enterobacter</i> spp.	14 (4.1)	13 (2.9)	49 (4.7)	0.278	76 (4.1)
<i>Citrobacter</i> spp.	0	1 (0.2)	9 (0.9)	0.097	10 (0.5)
<i>Morganella</i> spp.	0	5 (1.1)	27 (2.6)	0.003	32 (1.7)
<i>S. maltophilia</i>	2	2 (0.4)	2 (0.2)	0.478	6 (0.4)
Diğer (anaeroplara dahil)	18 (5.2)	9 (0.7)	41 (3.9)	0.047	68 (3.7)
<i>Candida</i> spp.	0 (0.0)	4 (0.9)	6 (0.6)	0.237	10 (0.5)
Toplam Suş Sayısı	343	450	1046		1839

KNS: Koagülaz-negatif stafilokoklar.

>2010

- Türkiye’de yapılmış çok merkezli çalışmalarda **MRSA** %20-31,
- Enterobacteriaceae ailesi- genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL)%27-38.5,
- ***P. aeruginosa*** ’da çoğul ilaç direnci (ÇİD) pozitifliği %18-21 olarak saptanmıştır

MRSA

ÇİD ***P.aeruginosa***

- 1) Son bir ayda hastaneye yatış veya AB kullanım öyküsü,
- 2) Osteomyelit varlığı,
- 3) Ampütasyon öyküsü,
- 4) Kötü glisemik kontrol
- 5) Vasküler hastalık varlığı,

- 1) Şiddetli infeksiyon,
- 2) Altı haftanın üzerinde iyileşme belirtisi göstermeyen kronik yara,
- 3) Son bir yıl içerisinde hastaneye yatış,
- 4) Uzun süreli antibiyotik (kinolon gibi) kullanımı öyküsü,
- 5) Osteomyelit varlığı,
- 6) Önceki MRSA kolonizasyonu ya da infeksiyonu,
- 7) Yüksek yerel MRSA oranları (orta derece infeksiyon için %30, hafif infeksiyon için %50),
- 8) Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize girmek,
- 9) Bakım merkezinde kalmak.

Hangi antibiyotiđi bařlayalım?

İnfeksiyon Şiddeti	Etken/Risk Faktörü Bazlı Tedavi Önerisi	Önerilen Antibiyotik/ Kullanım Yolu	Normal Doz Gün
HAFİF İNFEKSİYON	GPK (Antibiyotik kullanım öyküsü / komplike edici faktör yok)	Sefalekssin PO Dikloksasislin PO	3x500 mg 3x500 mg
	GPK ± GNB (Yakın zamanda antibiyotik kullanımı / komplike edici faktör varlığı*)	Amoksisilin / Klavulanat PO Levofloksasin PO Moksifloksasin PO Trimetoprim / Sulfametoksazol PO	2x875 / 125 mg 1x750 mg 1x400 mg 2x160 / 800 mg
	GPK (Beta laktam allerjisi/intolerans)	Klindamisin PO Levo / Moksifloksasin PO Trimetoprim / Sulfametoksazol PO Doksisiklin PO	3x600 mg 1x750 mg / 1x400 mg 2x160 / 800 mg 2x100 mg
	MRSA	Doksisiklin PO Trimetoprim/Sulfametoksazol PO Linezolid PO Fusidik asit PO Fusidik asit + Rifampisin PO Fusidik asit + Siprofloksasin PO	2x100 mg 2x160/800 mg 2x600 mg 3x 500 mg 2x300 mg 2x500 mg
	GPK±GNB (Komplike edici faktör yok)	Ampisilin / Sulbaktam İV Seftriakson İV Sefotaksim İV	4x2 g 1x2 g 3x1 g
	GPK± GNB (Yakın zamanda antibiyotik öyküsü)	Piperasilin / Tazobaktam İV Seftriakson İV Sefotaksim İV Ertapenem İV	4x3.75 g 1x2 g 3x1 g 1x1 g
	GNB ve <i>Pseudomonas</i> riski (Masere ülser)	Piperasilin / Tazobaktam İV Meropenem İV İmipenem İV Kloksasilin İV** Seftazidim İV / Siprofloksasin İV	4x3.75 g 3x1 g 4x500 mg - 3x1 g / 2x400 mg

MRSA etkin ayaktan kullanılabilenler

- Doksisiklin
- TMP-SXT
- Linezolid
- Fusidik asit
- Siprofloksasin*
- Klindamisin*
- Rifampisin*

* Sadece kombinasyonda

ORTA/ŞİDDETLİ İNFEKSİYON	GPK+GNB+Anaerop (İskemik ayak/nekroz/ gaz oluşumu)	Ampisilin / Sulbaktam İV Piperasilin / Tazobaktam İV Ertapenem / Meropenem / İmipenem İV Sefotaksim / Seftriakson İV + Klindamisin İV veya Metronidazol İV	4x2 g 4x3.75 g 1 g / 3x1 g / 4x0.5 g 3x1 g / 1x2 g +4x300 mg veya 2-3x1 g
	MRSA	Vankomisin İV Teikoplanin İV, yükleme 1x800 mg Daptomisin İV Linezolid İV / PO	2x15-20 mg/kg 1x400 mg 4-6 mg/kg 2x600 mg
	ÇİD (GSBL, <i>Acinetobacter</i> vb)	Meropenem İV İmipenem İV Kolistin, yükleme 300 mg yükleme + Amikasin Tigesiklin İV, yükleme 100 mg*** Siprofloksasin İV	3x1 g 4x500 mg 2x150 mg idame 1x15 mg/kg 2x50 mg 2x400 mg

Toplam AB tedavi süresi?

İnfeksiyon Şiddeti (Deri ve Yumuşak Doku)	Veriliş Yolu	Süre
İnfeksiyon Şiddeti (Deri ve Yumuşak Doku)		
<i>Evre 2: Hafif</i>	PO	1-2 hafta*
<i>Evre 3-4: Ilımlı/şiddetli</i>	PO /Başlangıçta İV	2-4 hafta
Kemik/Eklem		
Rezeke	PO / Başlangıçta İV	2-5 gün
Debride (yumuşak doku enfeksiyonu)	PO / Başlangıçta İV	1-2 hafta
Pozitif kültür veya kemik rezeksiyonundan sonra kemik sınırında pozitif histolojisi	PO / Başlangıçta İV	3 hafta
Cerrahi yapılmayan veya ölü kemik	PO / Başlangıçta İV	6 hafta

*Cerrahi debridmanı takiben 10 gün.

PO: "Per oral", **İV:** İntravenöz

Diyabetik ayak atağı



Lokal

- Kızarıklık
- Isı artışı
- Ağrı-hassasiyet
- Şişlik

Sistemik

- Ateş
- Taşikardi
- Hipotansiyon
- Takipne

1.İlk atak mı?

2.Komplike cilt yumuşak doku enfeksiyonu olarak mı yaklaşacağız?

3.Metabolik durumu? Sepsis riski?

Öneri...Rehber...

1. Lokal-sistemik şikayet ve bulgulara göre cilt –yumuşak doku enfeksiyonu tanısını koyun...
2. Tablonun ağırlığına rehberlere göre karar verin...
3. Ağırlaştırıcı faktörlere göre yatarak veya ayaktan tedavi...
4. Enflamasyon markerları...CRP, ESH, prokalsitonin
5. Isı artışı varlığı/yokluğu güvenilir değil...vasküler durumlar!
6. Mikrobiyolojik örneklem her koşulda şart değil...
7. Kültür alınacak ise, aseptik koşulda doku biyopsisi...

Gerçek yaşam...

1. Doku kültürü alalım mı?

a) İlk başta...veya

b) Ampirik verilen AB ile eksüdasyonda azalma yok? veya

c) Tedavi altında direnç gelişme (karbapenem-Enterobacteriace)? veya

d) Yeni etken? Mantar?

2. Hangi kültür?

a) Doku parçası-debridman materyali, antiseptik ile yara temizliği sonrası

b) Uygun ise aspirasyonda olabilir...

3. Kültürde her bakteri = etken midir?

a) Her zaman değil...kolonizasyon, kontaminasyon ayrımı çok önemli...

b) Gram dokuda $>10^4$ koloni ise etkendir...

4. Kültür aldım, birden çok bakteri geldi? Hangisi etken?

Hepsi de olabilir... geniş AB kombinasyonu ...



İlk atak değil...

Ayak 1 parmak plantar yüzde ülser

İlk akla gelmesi gerekenler?

1. Osteomyelit eşlik ediyor olabilir mi?
2. Görüntüleme yapalım mı?
2. Etken ne olabilir?
3. Mikrobiyolojik örneklem yapalım mı?

Testler...

- CRP=110mg/dL
- WBC = 13.600 (%89 PNL)
- ESH= 44mm/h
- Prokalsitonin <5ng/mL
- Kreatinin =0.9
- BUN=48
- KŞ=270

Öneri...

1. Şüphe durumunda OM ayırt etmek için ilk aşama – X Ray...
2. Gerekli durumda ikinci aşama – MRG...
3. Eğer şüphe devam ediyor ise- Biyopsi ile kültür...



1. Aşama görüntüleme – Xray = Normal
2. Aşama görüntüleme – Ayak MRG=ikinci –üçüncü parmak arasında pyomyozit

Kronik yarada kontrol altına alınmayan enfeksiyon



- İskemi
- Osteomyelit



Cerrahi

Predictive Value of C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Amputation Risk in Diabetic Foot Infection

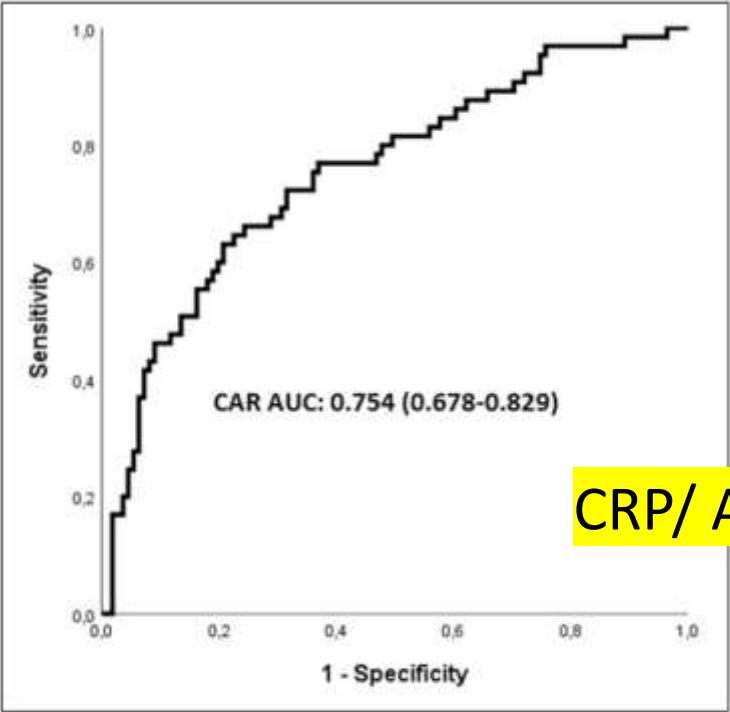
Angiology
2023, Vol. 0(0) 1–7
© The Author(s) 2023
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/00033197231218330
journals.sagepub.com/home/ang


Banu Karaca, MD¹ , Bahar Ormen, MD¹, Tuncay Kiris, MD² , and Alper Sener, MD¹

Table 2. The Laboratory and Clinical Parameters of Patients With and Without Amputation.

Variables	No amputation (n = 113)	Amputation (n = 65)	P
White blood cell (×103/μL)	9.9 ± 3.7	14.9 ± 7.2	<.001
HbA1c (%)	8.8 ± 2.5	10.3 ± 2.6	.031
Fasting blood sugar (mg/dL)	178 ± 82	199 ± 75	.093
Creatinine (mg/dL)	0.91 (0.78–1.35)	1.04 (0.76–1.75)	.093
Body mass index (kg/m ²)	29.5 ± 3.1	32.6 ± 9.0	.251
Duration of DM (years)	13.7 ± 8.8	14.3 ± 9.0	.510
CRP (mg/L)	25 (6.1–72.0)	116 (37.5–179.5)	<.001
Albumin (mg/dl)	3.7 ± 0.9	3.2 ± 0.8	.001
CRP to albumin ratio	6.4 (1.3–19.7)	34.5 (12.5–62.0)	<.001

Abbreviations: DM, diabetes mellitus, CRP, C-reactive protein.



CRP/ Albümin oranı ne kadar yüksek ise, amputasyon riski o kadar yüksek

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for the C-reactive protein to albumin ratio (CAR) for predicting amputation in all populations.

Vasküler yatak kötü, sistemik antibiyotikler dokuya ne kadar ulaşıyor?



Topikal AB uygulaması

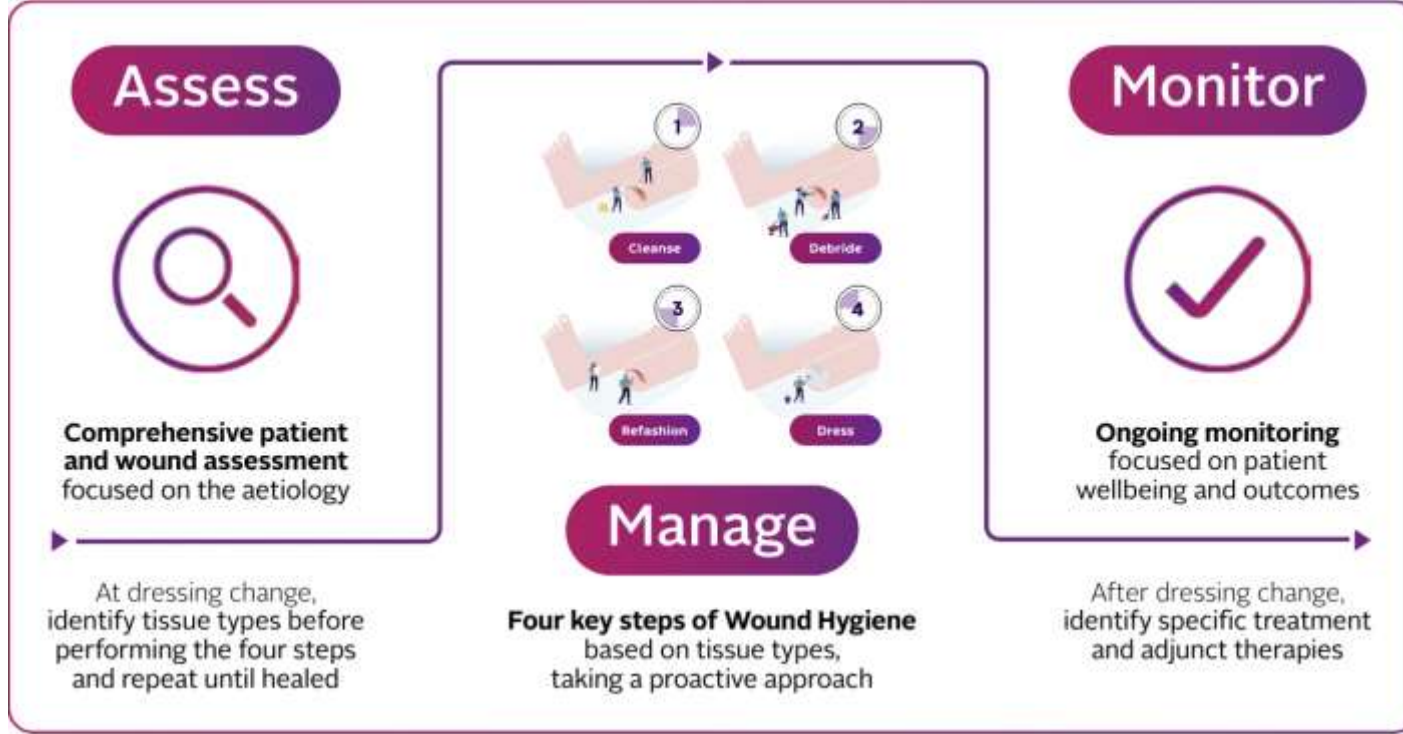
Mevcut hiçbir rehberde topikal antibiyotik uygulaması önerilmiyor...

Antiseptikler?

Hijyen aşamaları?

1. Temizle,
2. Debride et,
3. Yenile,
4. Kapat,

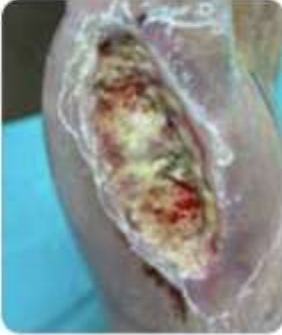
Aşamaların sırası ...öncesi – sonrası



https://www.convatec.com/siteassets/awc/wound-hygiene_surgical-consensus_reprint-30pp-web-lic.pdf

1. Yarayı değerlendirme, planlama, strateji belirleme-etyolojiye göre
2. Temizleme-yara tabanı ve kenarları,
3. Debride etme-yara tabanı ve dudakları
4. Yenileme –önceki pansumandan, debridmandan kalan artık vs var ise,
5. Kapatma- birincil örtü-ikincil örtü ...diğer yöntemler
6. Gözlem-takip...tedavi veya strateji değiştirme ...

Yaraya hijyenik yaklaşım... ilk aşama gözlem

Non-viable tissue			Viable tissue	
Necrotic	Sloughy	Unhealthy granulation	Healthy granulation	Epithelial
				
• Appearance: Dry, hard or leathery in texture and black, brown or grey in colour • Process: Cell death usually from lack of blood supply (ischaemia) but sometimes from infection	• Appearance: Moist, soft, stringy and mucinous in texture and yellow, white or green in colour • Process: Cell death during the inflammatory process	• Appearance: Dark red in colour, potentially non-responsive, prone to bleeding or malodour • Process: Destructive inflammatory response to biofilm (not acute infection)	• Appearance: Moist, shiny and cobblestone-like texture and bright red colour • Process: Formation or growth of small blood vessels and connective tissue before epithelialisation	• Appearance: Pink or white in colour • Process: Growth of new skin cells, closing the wound and restoring barrier function

Yara temizlenmesi

Yara yatağının + yara dudaklarının debris, exüda, mikroorganizma ve önceki pansumandan kalan materyellerden arındırılmasıdır...



Antimikrobiyal özelliği olmayan temizleme solüsyonları

Solüsyon	Önerilen kullanım
Kaynatılmış, soğutulmuş musluk suyu	Sadece zor, kısıtlı koşullarda
Steril su	Tek kullanımlık şeklinde, antimikrobiyallere ulaşamayan durumlarda
Steril serum fizyolojik	Tek kullanımlık şeklinde, antimikrobiyallere ulaşamayan durumlarda
İyonik olmayan sürfaktan	Antimikrobiyal özelliği olmayanlarda tek önerilen

Antimikrobiyal özelliği olan temizleme solüsyonları

Solüsyon	Önerilen kullanım
Polihekzametilen biguanid (PHMB)	Sağlam dokudan ayrılması zor kısmi kuru lezyonlar
Oktenidin diklorid	Yoğun artık kalan kapamalarda, temizlik için uygun
Hipokloröz asid	Yoğun artık kalan kapamalarda, temizlik için uygun
Klorheksidin glukonat	Sulandırarak kullanılmalı, dermatit yapabilir

IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023)

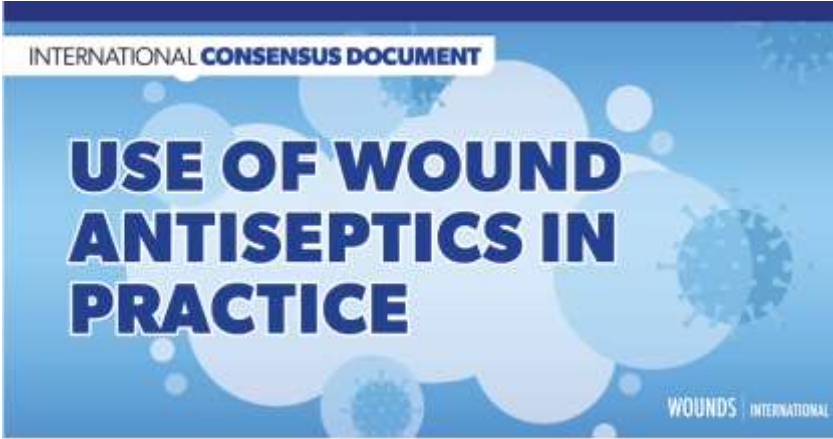
Éric Senneville,^{1,2} Zaina Albalawi,³ Suzanne A. van Asten,⁴ Zulfiqarali G. Abbas,⁵ Geneve Allison,⁶ Javier Aragón-Sánchez,⁷ John M. Embil,⁸ Lawrence A. Lavery,⁹ Majdi Alhasan,¹⁰ Orhan Oz,¹¹ Ilker Uçkay,¹² Vilma Urbančič-Rovan,¹³ Zhang-Rong Xu,¹⁴ and Edgar J. G. Peters^{15,16,17}

23. Recommendation 23

We suggest not using the following treatments to address DFIs: (a) adjunctive granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment or (b) topical antiseptics, silver preparations, honey, bacteriophage therapy, or negative-pressure wound therapy (with or without instillation). (Conditional; Low).

DAE'da tedavide kullanımını önermediklerimiz

- GCSF
- Topikal antiseptikler
- Gümüş içerikler
- Bal
- Bakteriyofaj tedavisi
- NPWT



- Dünyada en yaygın kullanılan yara temizleme solüsyonu çeşme suyu ve serum fizyolojik
- *S.aureus* ve *P.aeruginosa* bu solüsyonlarda ürer...

Antiseptik solüsyonların **uzun dönem kullanımda (>3hf)** yara iyileşmesine olumlu etkisinin gösterildiği durumlar ?

- **Venöz ülser**
- **Bası ülseri**
- **İskeminin eşlik ettiği DAE**
- **Yara yatağı veya kenarlarının debritlemesi öncesi...**

Ne zaman kullanımı öneriliyor?

- Akut yarada enfeksiyonu önleme; ısırık, ateşli silah, travma, yanık
- Cerrahi alan enfeksiyonunu önleme...
- Lokal olarak yayılma eğiliminde olan enfeksiyonda...kritik kolonize
- MDR bakteri kolonizasyonunu uzaklaştırmak için
- Cerrahi –keskin debridman öncesi kronik yarada yara temizliğinde,

Octenidin (OCT)

- Akut ve kronik yarada kullanılır,
- Jel ve likit formları var,
- Yeni doğan dahil güvenli kullanım,
- Geniş antimikrobiyal etki,
- Düşük hacimde kısa sürede; müsin, kan, eksüdaya bağlanması iyi...
- Yara iyileşmesinde immünmodülatuar ve antienflamatuvar etkileri var¹
- Alkollü içerikleri ardışık antimikrobiyal etkisi var ²
- Jel formunun eskar oluşumunu kısmen önleyici etkisini gösterilmiş³

1. Seiser S, Janker L, Zila N et al (2021) Octenidine-based hydrogel shows anti-inflammatory and proteaseinhibitory capacities in wounded human skin. Sci Rep.11(1): 32.

2. Lutz JT, Diener IV, Freiberg K et al (2016) Efficacy of two antiseptic regimens on skin colonization of insertion sites for two different catheter types: a randomized, clinical trial. Infection 44(6): 707-12.

3. Matiassek J et al (2018b) An intra-individual surgical wound comparison shows that octenidine-based hydrogel wound dressing ameliorates scar appearance following abdominoplasty. International Wound Journal 15: 914-20

Polyhexametilen biguanid (PHMB)

- Solüsyon ve jel formu var,
- Geniş antimikrobiyal etki
- Ağrıyı azaltma üzerine olumlu etkisi ¹
- Yeni gelişen dokuya olumsuz etkisi yok²
- Uzun dönem antibakteriyel etki için dokuya 15 dk teması gereklidir³

1. To E, Dyck R, Gerber S et al (2016) The Effectiveness of Topical Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Agents for the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review. Surg Technol Int 29: 45-51.
2. Rippon MG, Rogers AA, Ousey K (2023) Polyhexamethylene biguanide and its antimicrobial role in wound healing: a narrative review. J Wound Care 32(1): 5-20.
3. Radischat N, Augustin M, Herberger K et al (2020) Influence of human wound exudate on the bactericidal efficacy of antiseptic agents in quantitative suspension tests on the basis of European Standards (DIN EN 13727). Int Wound J 17(3): 781-9.

Povidon iyodin (PVP-I)

- Sıvı ve toz formları var,
- En yaygın kullanılan antiseptiklerden,
- Her türlü akut yarada,
- Geniş antimikrobiyal etkinlik,
- Her derinlikte kronik yarada uygulanabilir,
- Geniş yüzeye uygulanması tirotoksikoz¹,
- (In vitro) Çalışmalarda hücresel sitotoksikite²⁻⁴
- İyi biyofilm penetrasyonu ²

1. Burchés-Feliciano MJ, Argente-Pla M, García-Malpartida K et al (2015) Hyperthyroidism induced by topical iodine. Endocrinol Nutr 62(9): 465-6.
2. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY et al (2017) Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. Int J Surg 44: 260-68
3. Day A, Alkhalil A, Carney BC et al (2017) Disruption of Biofilms and Neutralization of Bacteria Using Hypochlorous Acid Solution: An In Vivo and In Vitro Evaluation. Adv Skin Wound Care 30(12): 543-51
4. Ortega-Llamas L, Quiñones-Vico MI, García-Valdivia M et al (2022) Cytotoxicity and Wound Closure Evaluation in Skin Cell Lines after Treatment with Common Antiseptics for Clinical Use. Cells 11(9): 1395.

Hipokloröz asid (HOCl)

- Antioksidan etki ile antimikrobiyal etki,
- Nekrotik ve yapışkan doku içine dağılma kapasitesi,
- Geniş antimikrobiyal etki spektrumu,
- Yara iyileşmesinde antienflamatuvar ve immünmodilatuvar olumlu etki ¹
- Ortalama 3-10 dk temas ile biyofilmi parçalayıcı etki ²
- CDC ve International Wound Infection Institute tarafından akut ve kronik yarada ilk önerilen antiseptik ¹
- Maliyet etkinlik çalışmaları olumlu ³,

1. Centers for Disease Control and Prevention (2021) Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2021-emlexpert-committee/expert-reviews/a18_hypochlorousacid_rev2.pdf?sfvrsn=cc8d0fb3_11 (accessed 03.10.2023)
2. Robson MC (2020) Treating chronic wounds with hypochlorous acid disrupts biofilm. Wound Prevention and Management 66(5): 9-10.
3. Nair HKR, Krishnen R, Wahab NAB et al (2023) Use of electroactivated super-oxidised water (HYDROCYN aqua®) as a wound cleanser in the treatment of hard-to-heal wounds: a case series. Wounds International 6(1): 43-9

Klorhexidin

- Daha yaygın olarak preop cilt antisepsisinde kullanılır,
- Geniş bir antimikrobiyal etkinliği var,
- Çapraz direnç gelişebilir ¹
- Konsantrasyon bağımlı bakterisidal²
- Klorheksidin glukonat formu sitotoksik³
- Nadiren ciddi anafilaksi olabilir (FDA) ⁴

1. Lescat M, Magnan M, Kenmoe S et al (2021) Co-Lateral Effect of Octenidine, Chlorhexidine and Colistin Selective Pressures on Four Enterobacterial Species: A Comparative Genomic Analysis. Antibiotics (Basel) 11(1): 50
2. Bednarek RS, Nassereddin A, Ramsey ML (2020) Skin Antiseptics. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507853/> (accessed 13.09.2023)
3. Cheong JZA, Liu A, Rust CJ et al (2022) Robbing Peter to Pay Paul: Chlorhexidine gluconate demonstrates short-term efficacy and long-term cytotoxicity. Wound Rep Reg 30(5): 573-84
4. Food and Drug Administration (2022) FDA Drug Safety Podcast: FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-drug-safety-podcastfda-warns-about-rare-serious-allergic-reactions-skinantiseptic> (accessed 22.09.2023).

Biyo uyumluluk indeksi = terapötik indeks

Table 1. Biocompatibility index (BI) as a quotient of IC50 for L929 cells and the required minimal inhibitory concentration for a reduction factor of $\geq 3 \log_{10}$ (Müller and Kramer, 2008; Kramer et al, 2018)

Antiseptic	BI _{E.coli} (mg/L)	BI _{S.aureus} (mg/L)
Chlorhexidine digluconate	0.83	0.98
Octenidine (OCT)	1.73	2.11
Hypochlorous acid (HOCl)/sodium hypochlorite (NaOCl)*	13.20	16.50
Polyhexamethylene biguanide (PHMB)	1.51	1.36
Povidone iodine (PVP-I)	0.68	0.68

X

BI >1: geniş spektrumlu antimikrobiyal etki, düşük sitotoksik etki (keratinosit, fibroblast)

Öneri

2 hf ara ile antiseptik gerekliliğini değerlendir

1. Enfeksiyon bulguları devam ediyor mu?
2. İki haftanın sonunda yarada enfeksiyon bulguları devam ediyor ise...
Sistemik AB tedavisi? Vasküler problem? Antiseptik uygulanma prosedürü sorunları?
3. AB tedavisi değişimi açısından değerlendirme?
4. Altta yatan hastalık açısından yeniden değerlendirme?

Sonuç olarak...

- Yara bakımının BİRİNCİ aşaması yara temizliğidir...
- Antiseptik kullanımında AKILCI kullanım önerilir...
- AB endikasyonu konulduğunda, tedavi 'KOMBİNASYON' ...
- Toplam sürede '2 HAFTA ÜSTÜNDE' olmalıdır...
- 'GECİKMİŞ' klinik yanıt yanıt... sebat eden CRP, SEDİMENTASYON yüksekliğinde mutlaka OM ekarte edilmeldilir...
- OM varlığında ERKEN/ERTELENMİŞ cerrahi **KONSEY** ile hasta onayı ile alınmalıdır...