



12. TÜRKİYE
EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ

19-22 Mayıs | Sarsal Kongre Merkezi
2024 | ANTALYA

Diyabetik Ayak Enfeksiyonu

Dr İlkey Bozkurt
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp
Fakültesi

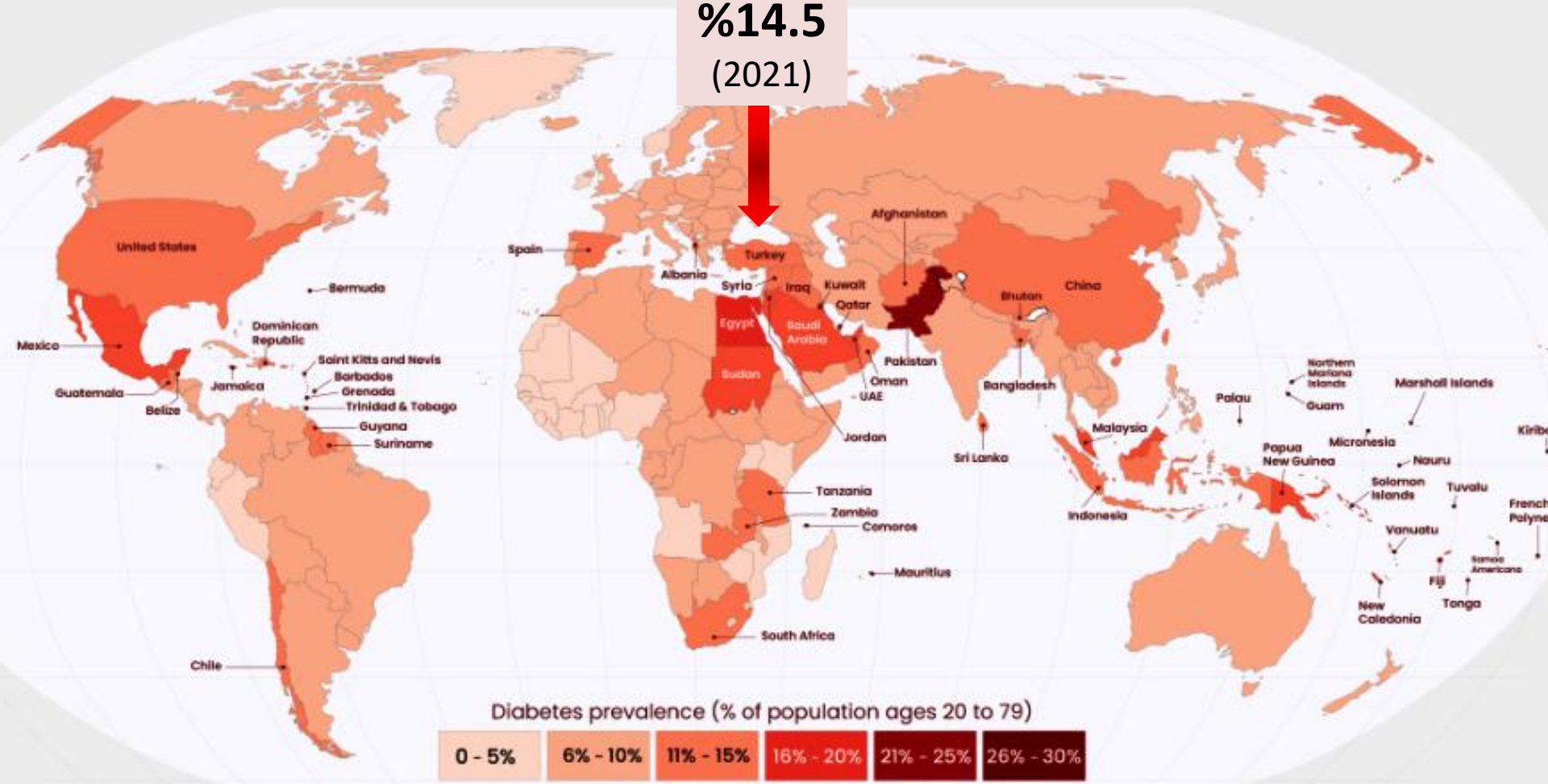


World's most Diabetic countries

Over 537 million adults aged 20-79 worldwide are currently living with diabetes, accounting for 10.5% of the population in this age range.

i Countries highlighted are those with a diabetes prevalence higher than 10%.

%14.5
(2021)



Diabetes incidence is predicted to rise to 643 million (11.3%) by 2030, and to 783 million (12.2%) by 2045.

Source: The World Bank 2021, IDF Atlas 10th edition



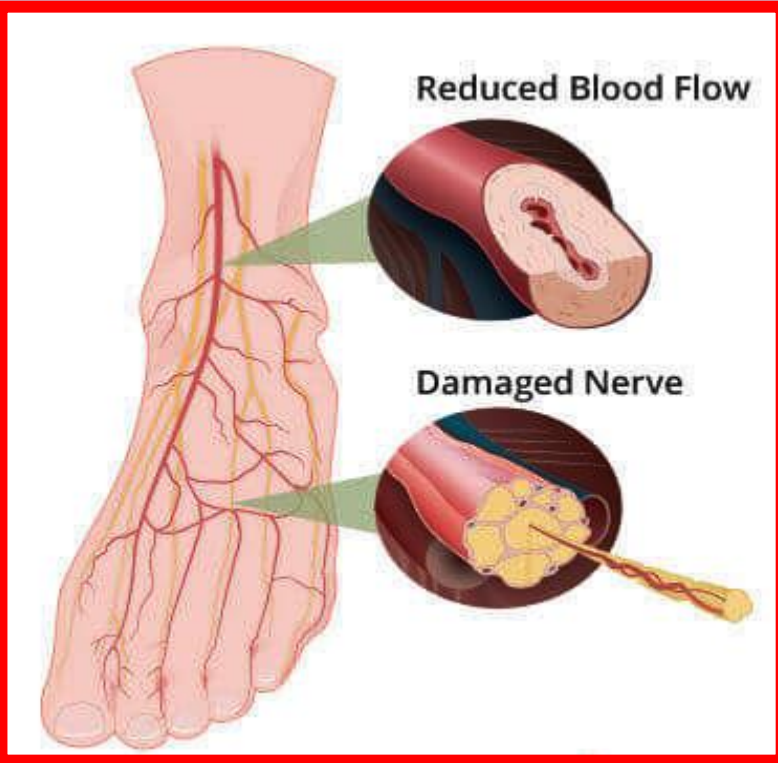
Diyabetik Ayak Enfeksiyonları (DAE)

- DAE hospitalizasyon gerektiren en sık DM komplikasyonu
- DM'li her üç hastadan birinde ayak ülseri gelişme riski
 - 1 yıl sonunda %15 mortalite
 - 5 yıllık mortalite %50 yi buluyor
 - %17-20 amputasyon

*International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2021. <https://www.diabetesatlas.org>
Ndosi M, et al. Diabet Med. 2018; 35(1):78–88.*



DAE-Neden?, Nasıl?



DAE-Genel değerlendirme

1. Predispoze eden durumların tespiti
2. Enfeksiyonun ağırlığı, yaranın durumu
3. Etiyolojik etkenin saptanması

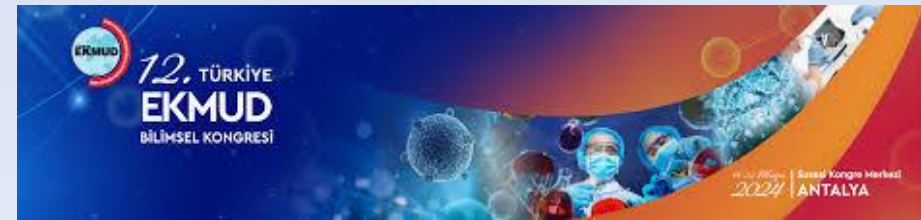


<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-diabetic-infections>

DAE-Predispozan durumlar



- Nöropati, periferik arter hastalığı
- Kötü glisemik kontrol
- Ayakta deformite
- Ülser/amputasyon öyküsü
- İlaç öyküsü: SGLT2 inhibitörleri kullanımında yüksek amputasyon riski
- Yaş, ırk, etnik köken
- DM komplikasyonları; retinopati, KBY,..
- Kırsal kesimde yaşama
 - Düşük gelir düzeyi



DAE-Sınıflaması

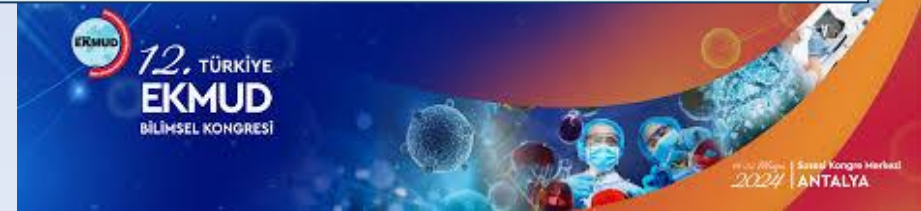


- **PEDIS** (perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation)
- **Grade 1:** İnfeksiyon yok
- **Grade 2:** Sadece deri ve yumuşak doku tutulumu
- **Grade 3:** Yaygın sellülit veya derin infeksiyon
 - Grade 30: Osteomyelit **(OM)**
- **Grade 4:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendrom varlığı
 - Grade 40: **OM**

WAGNER

- Grade 0: Açık lezyon yok: deformite veya sellülit
- Grade 1: Derinin veya subkutan dokunun yüzeysel ülseri
- Grade 2: Tendon, kemik veya eklem kapsülüne ulaşan ülser
- Grade 3: Osteomyelit veya absenin eşlik ettiği derin ülser
- Grade 4: Parmaklar veya ön ayağın gangreni

*Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.*

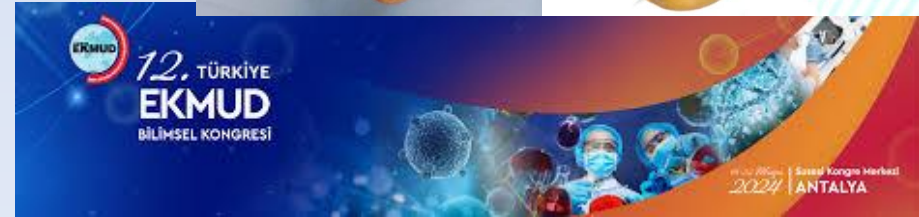


DAE-Mikrobiyolojisi

1. Sıklıkla **polimikrobiyal**
2. Yüzeysel enf.: Aerobik Gram +
3. Derin, kronik ülserler: Ek olarak enterokok, Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, anaeroblar
4. Yaygın lokal enf., nekroz, pis kokulu akıntı, sistemik semptomlar,.. varlığında: Ek olarak anaeroblar



Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.

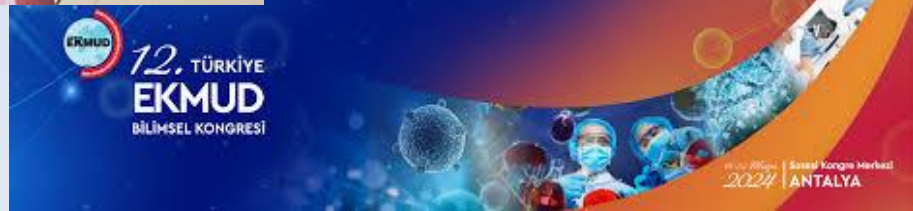


Kültür

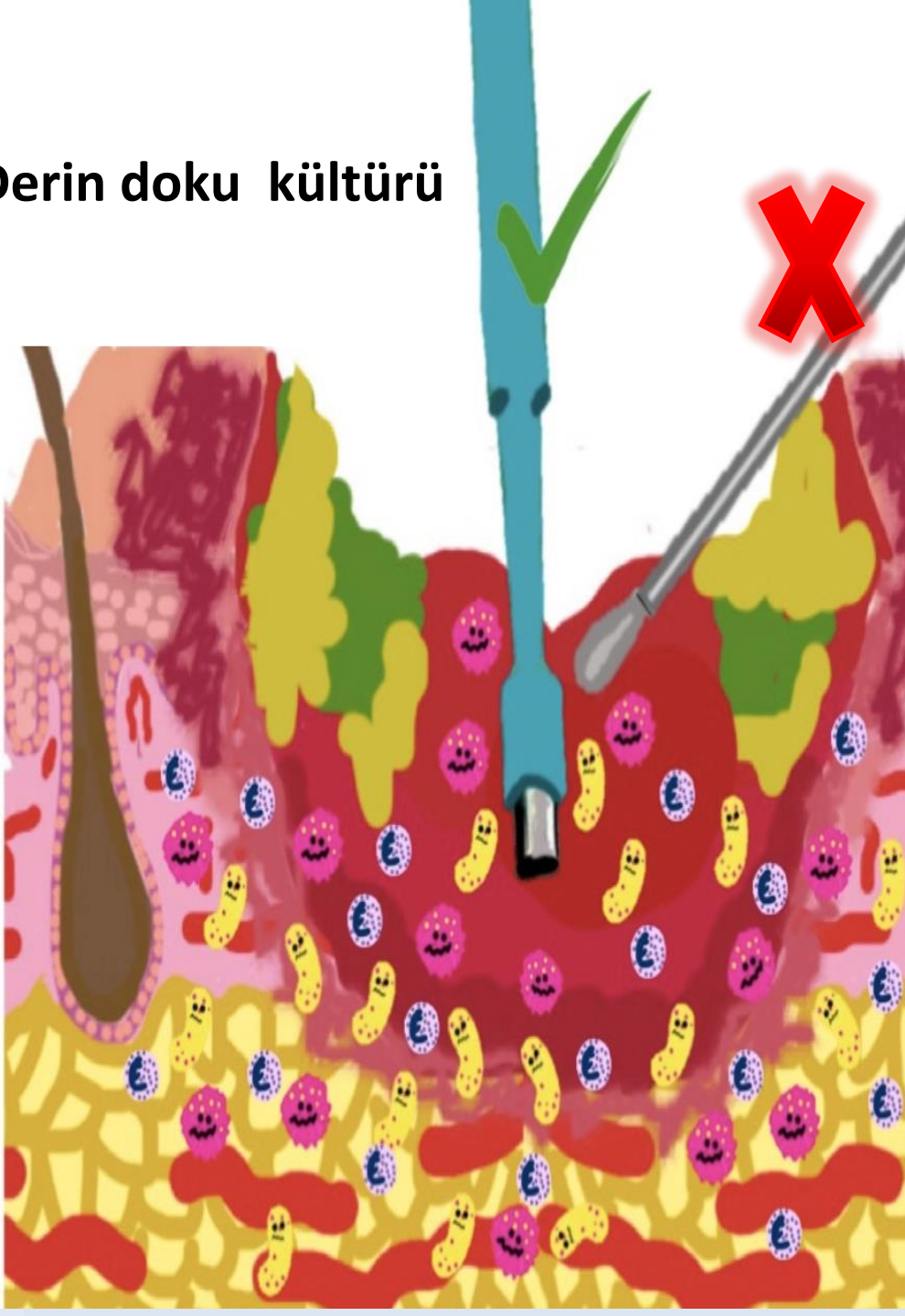
Ne zaman? Nasıl?



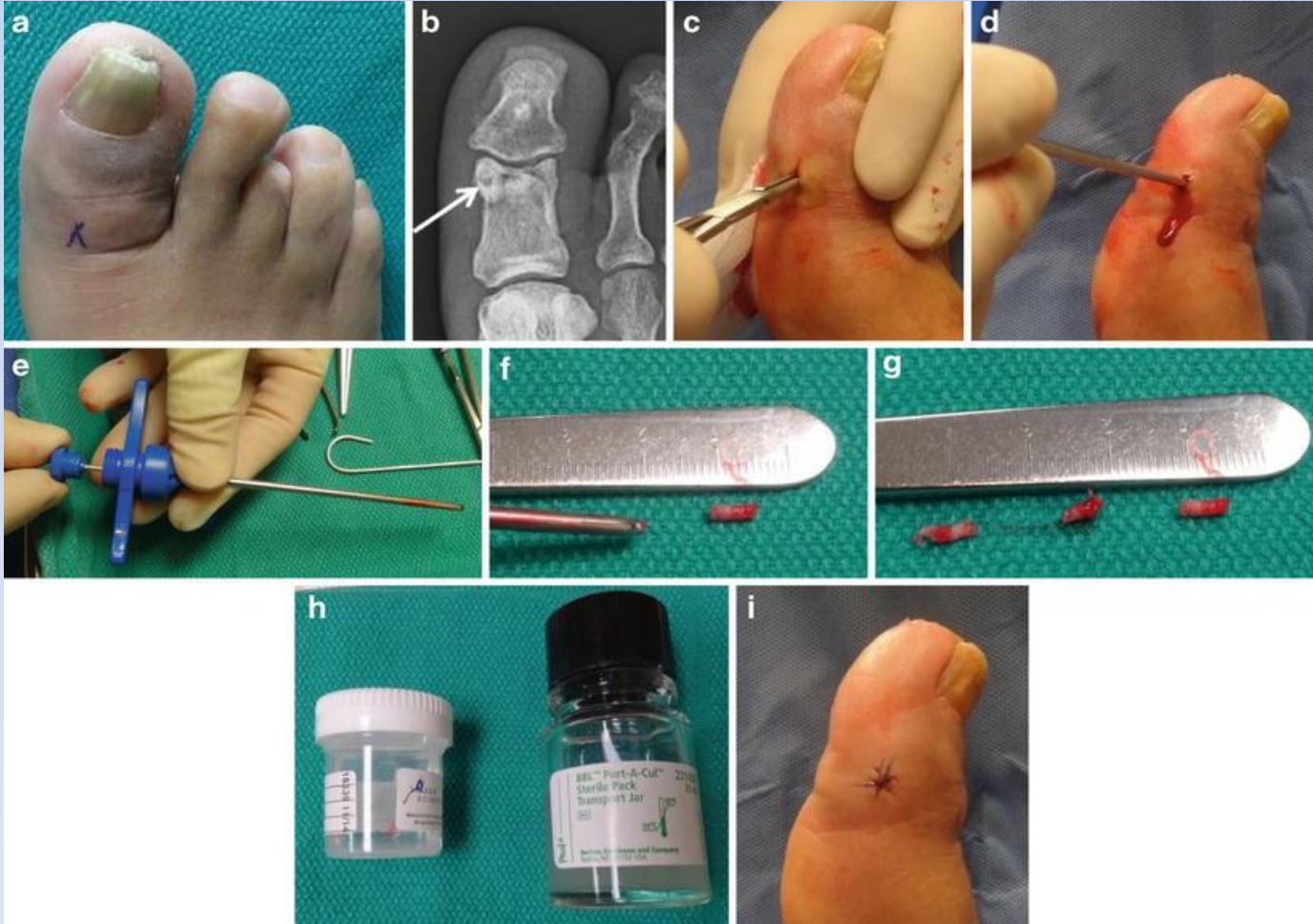
- Lokal enfeksiyon bulgusu yoksa \emptyset
- **Kültür alınacak yer steril serum fizyolojikle yıkanmalı/silinmeli**
- Varsa nekrotik doku uzaklaştırılmalıdır



Derin doku kültürü



Kemik Biyopsisi?





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM

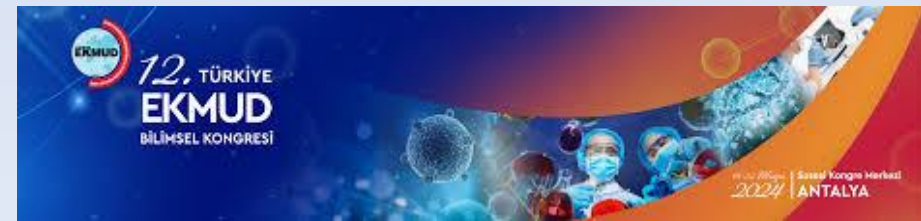


Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study

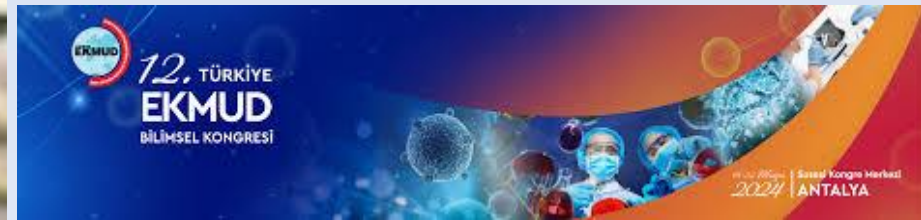


- 35 merkez, 447 hasta
- 2/3'ünde **OM**
- %60 Gram (-)
 - *E. coli* %15
 - *P. aeruginosa* %12,4
 - *Proteus spp.* %9,6
- %36,4 Gram (+)
 - *S. aureus* %11,4

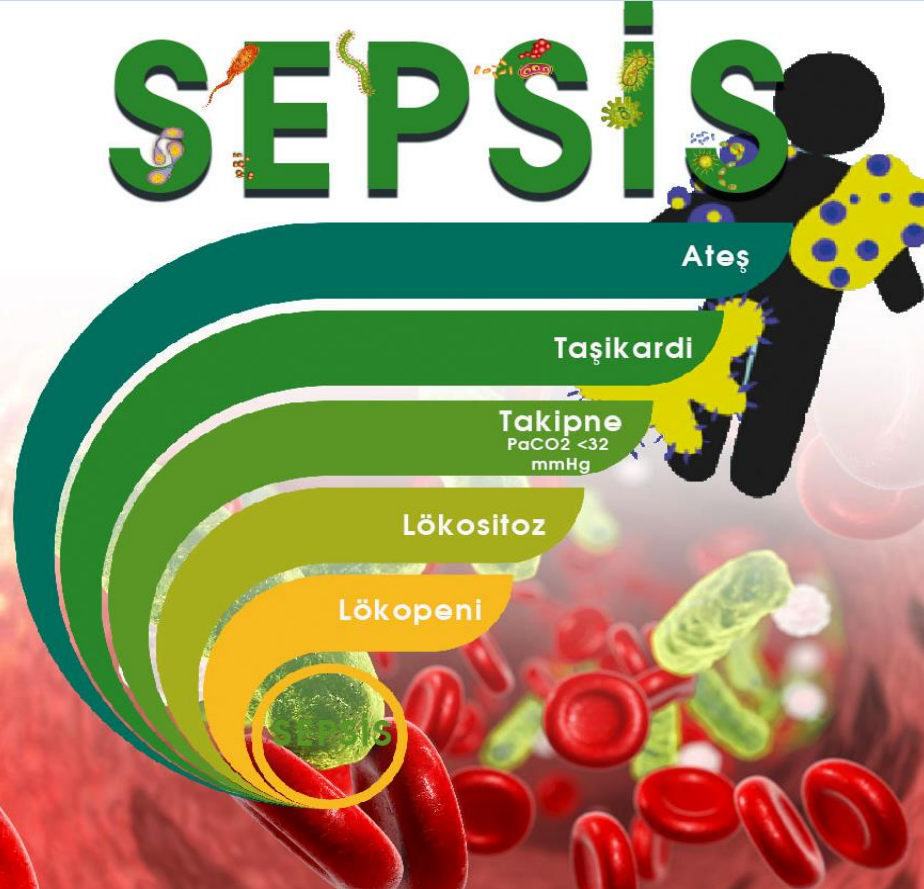
Hatiopoglu M, et al. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):910-6.



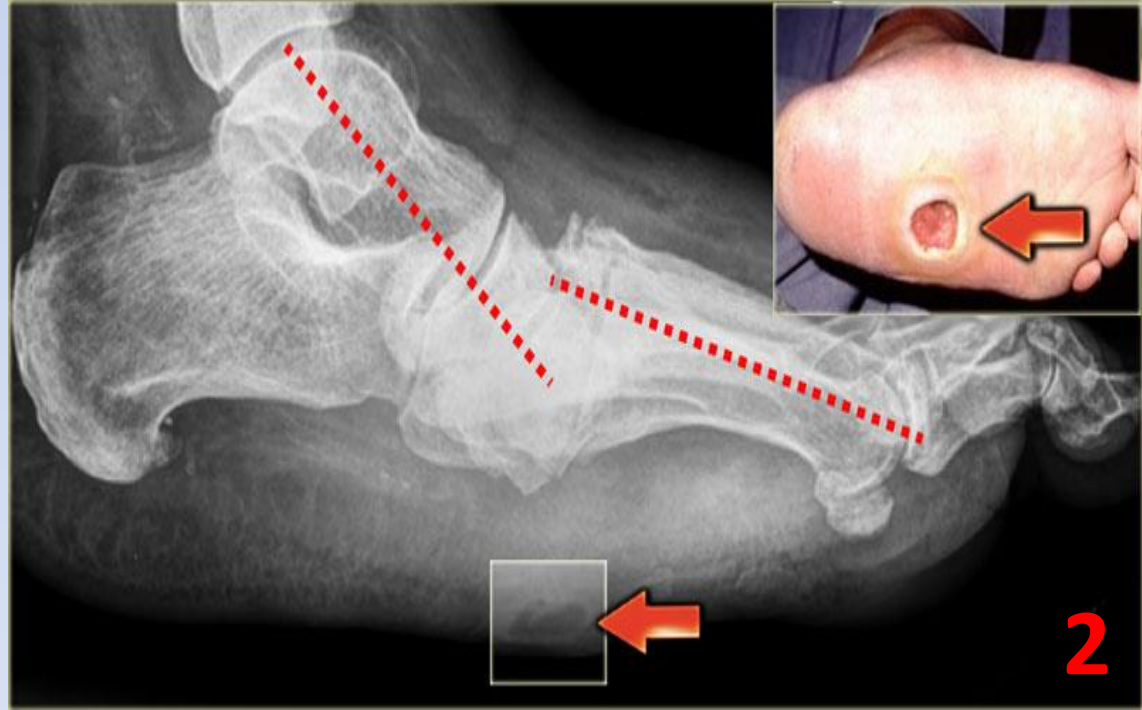
AFR?



Kan kültürü?



Direkt Grafi?



MR?



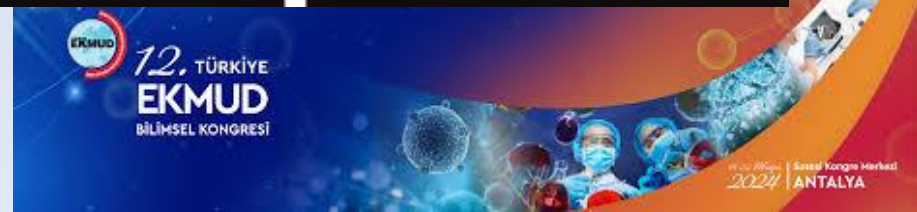
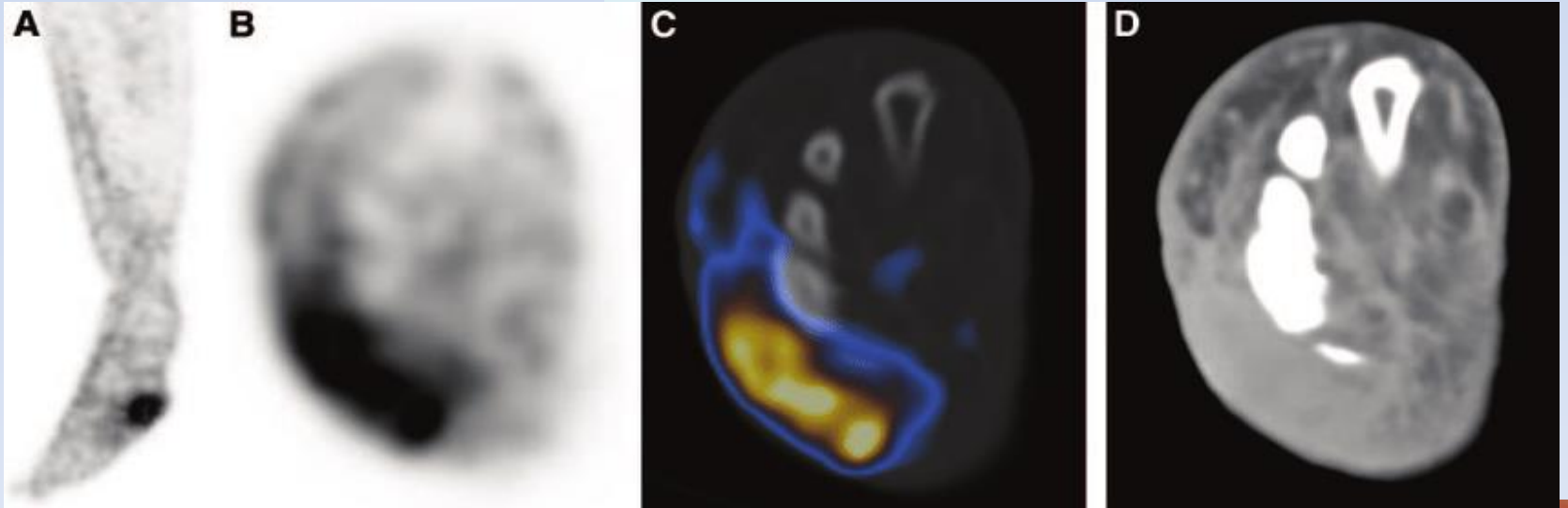
Diğer radyolojik tetkikler



Lökosit Sintigrafisi



PET CT



OLGU-1

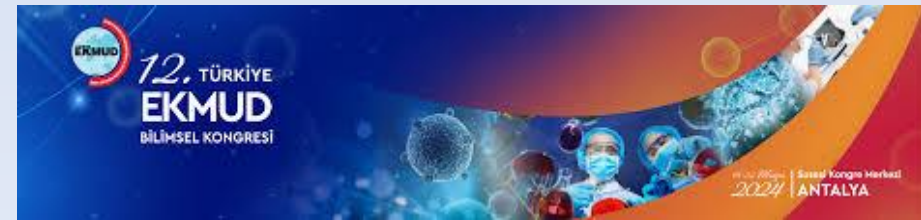
- 50y, E
- 12 yıldır DM
 - İnsülin kullanıyor
- 2 aydır sol ayak baş parmağında yara
 - amoksisilin-klavulanik asit 2×1gr tb,
siprofloksasin 2×500 mg tb (aralıklı olarak 3,5 hft)
- Ateş olması ve kızarıklıkta ilerleme nedeniyle başvuran hasta yatırıldı
- Glukoz: 326, HbA1C: 8.5 Kreatinin:2,8 mg/dL
- Lökosit:14500/mm³, CRP:92mg/L, ESR:84 mm/h



OLGU-1



1. Yaranın durumu: **PEDIS 40**
 2. Mikrobiyolojik inceleme: **Derin doku kültürü** (Koagülaz negatif stafilokok+ *P. aeruginosa*+ *Enterococcus faecium*, **kemik kültürü** (*P. aeruginosa*), **kan kültürü** (KNS)
 3. AB başlanması: Piperasilin Tazobaktam
 4. Görüntüleme yöntemleri: Doppler US(ADP akım \emptyset , MR (OM+, distal falanksta kırık+)
 5. Cerrahi müdahale: 1. parmak amputasyonu(yatışının 8. gününde)
- Amputasyon sonrası operasyon yeri temiz
 - 5 gün daha IV tedavi ile taburcu
 - Takip: 1hft, 2 hft, 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra takip
 - Tinea pedis ve onikomikozda düzelme
 - Kan şekeri regülasyonu, HbA1C: 7, Kreatinin:1,2mg/dL



OLGU-2

- 68y, E
- 26 yıldır DM
 - HT, KAH
- OAD kullanıyor
- 1hft önce sol ayak baş parmağında siyahlık, 2 gündür bacağına yayılan kızarıklık
- AB kullanım öyküsü yok
- Hasta cerrahi endikasyon nedeniyle yatırıldı
- Glukoz: 158, HbA1C: 6.8 Kreatinin:1,4 mg/dL
- Lökosit:10500/mm³, CRP:44mg/L, ESR:60mm/h



OLGU-2

- Yaranın durumu: PEDIS 3
- Mikrobiyolojik inceleme: (-)
- Ampirik AB: SAM
- Görüntüleme yöntemleri: Doppler US (PA, ATA, PTA, ADP akım \emptyset), MR (OM-)
- Revaskülarizasyon (-)
- Cerrahi müdahale: (Acil, yatışının 3. gününde)
 - Tüm parmaklarda gangren



OLGU-2

- Operasyon esnasında alınan kültür:MSSA
- Post-op 4. gün
 - Cerrahi alanda kötü koku, nekroz
 - Kültür: üreme yok
 - Post-op 5. gün arrest



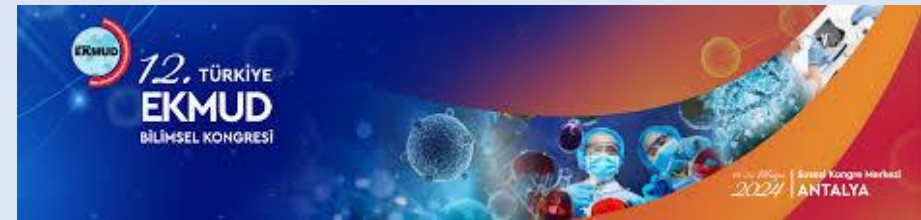
DAE-Tedavi

Genel prensipler



- **Etkili debritleme**
 - Orta-ağır olgularda **24–48 içinde** AB + cerrahi
 - Acil cerrahi endikasyonları: kompartman sendromu, yaygın iskemi, nekroz, apse,..
- Kültür
- Uygun AB
 - İyi penetrasyon
 - Renal/hepatotoksisite
- Kan şekeri regülasyonu
- “off-loading”
- PAH yönetimi
- Rekonstrüksiyon

*Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.
Tan JS, et al. Clin Infect Dis. 1996;23(2):286*



Kimlere amputasyon yapılmalı?



- Komplike olmayan ön ayak OM varsa AB ile tedavi şansı verilebilir
- Persistan sepsis (kaynak kontrolü için)
- AB tedavisini tolere edemeyen hastalar
- Uygun tedaviye rağmen ilerleyen kemik kaybı



Amputasyon yeri-enfeksiyon ilişkisi



31st **ECCMID** Online
9 – 12 July 2021
ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL
MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Does the amputation level influence the infectious outcome in diabetic toe osteitis? Comparing the transarticular (cartilage level) versus the transosseous amputation levels (bone level)

Felix WA Waibel, Madlaina Schöni, Martin C Berli, **Ilker Uçkay**
Balgrist University Hospital, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Balgrist
Universitätsklinik
balgrist
tec



PURPOSE / OBJECTIVES

In diabetic toe osteomyelitis (DTO), revisions due to new or recurrent infection episodes are common.

It is unknown if the anatomical level of toe amputation is associated with a particular outcome.

MATERIAL & METHODS

We assessed the long-term effect of amputations at the trans-articular (articular exarticulation; "Joint") compared to the transosseous level ("Bone") in diabetic patients with chronic DTO on the incidences of clinical and microbiological failure.

We investigated all episodes of DTO amputations. We assessed the outcome "surgical revision" using comparative Kaplan-Meier survival estimates.

We actively performed Joint-Amp, during a mean follow-up of 4.2 years. There was no clinical failure in the Joint group (0/44, 0.0%), and 21.7% in the Bone group (10/46, 21.7%).

- **543 DAE-OM** nedeniyle parmak amputasyonu
- Uzun dönem takipte transartiküler ve transosseöz amputasyon arasında enfeksiyon gelişme riski açısından **fark yok**

Comparisons of patients who underwent transarticular versus transosseous toe amputation for diabetic foot osteomyelitis

	Study population n = 543	Transarticular amputation n = 203	Transosseous amputation n = 340	p-value*
Demographic data				
Age (years, SD)	66 (11)	68 (11)	65 (11)	0.004
Sex				ns
female	110 (20.3%)	46 (22.7%)	64 (18.8%)	
male	433 (79.7%)	157 (77.3%)	276 (81.2%)	
Clinical features				
Neuropathy	503 (92.6%)	190 (93.6%)	313 (92%)	ns
Chronic renal insufficiency	240 (44.2%)	86 (42.4%)	154 (45.3%)	ns
Peripheral arterial disease	374 (68.9%)	137 (67.5%)	237 (69.7%)	ns
Coronary arterial disease	232 (42.7%)	89 (43.8%)	143 (42%)	ns
Active smoking history	315 (58%)	114 (56.1%)	201 (59.1%)	ns
Duration antibiotic therapy (days, SD)	34.6 (33.6)	36 (25)	40 (37)	<0.001
Outcomes				
Clinical failure overall	122 (22.5%)	44 (21.7%)	78 (22.9%)	ns
Time to clinical failure (months, SD)	2.8 (5.7)	2.1 (2.2)	3.2 (7)	ns
Microbiological failure	32 (5.9%)	11 (5.4%)	21 (6.2%)	ns
Active follow-up (years, SD)	4.2 (3.5)	3.9 (3)	4.4 (3.7)	ns

Kaplan-Meier survival estimate



RESULTS

There was no significant difference in microbiological failure (32 episodes, 5.9%) between the Joint and Bone groups (11, 5.4% (n=11) and 21, 6.1%; $p=0.72$).

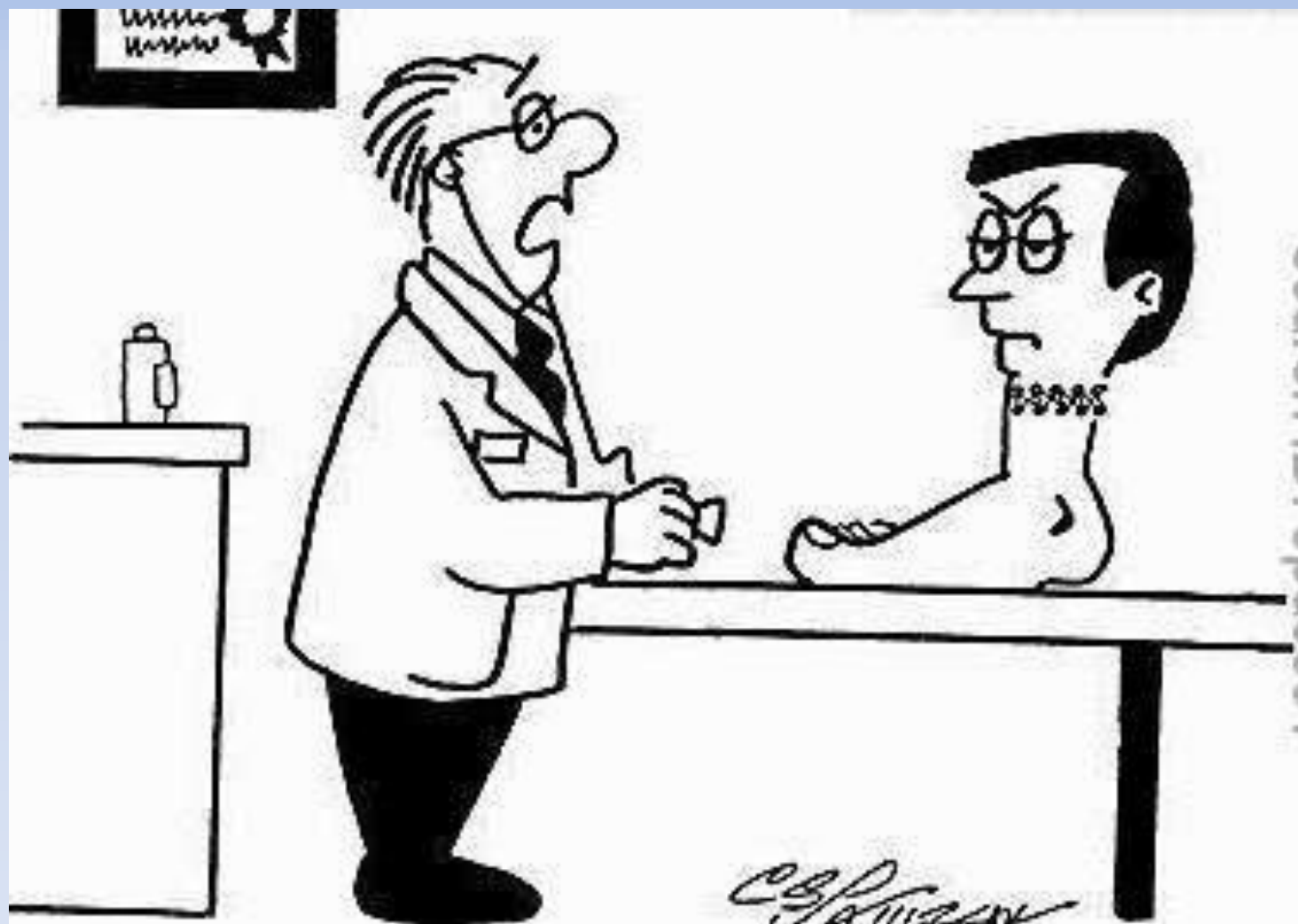
The average time between the index surgery and clinical failure was 2.2 months for Joint; and 3.2 months for Bone (Mann-Whitney-U-Test; $p=0.39$).

Equally, the survival analyses showed similar evolutions for each of the amputation levels (log-rank-test; $p=0.85$). In the multivariate Cox regression analysis, the type of amputation did not significantly influence clinical or microbiological failures.



SUMMARY / CONCLUSION

Our case series with several years of active follow-up found that for patients undergoing toe amputation for DFO, there was no significant difference between patients undergoing resection at the Joint versus the Bone levels in the incidence of clinical failure or microbiological failures.



"THE SURGERY WENT WELL - WE WERE ABLE TO SAVE THE FOOT AFTER ALL!"

DAE-AB Tedavisi

- Enfeksiyonun ağırlığı+olası etken
- Kültür sonucuna göre AB revizyonu
 - Her üreyen etkene göre tedavi \emptyset
 - Ampirik antipsödömonal \emptyset
- YDE.de AB tedavi dozu standart olsa da DAE'de YÜKSEK DOZ önerilir
- Ulusal rehber önerileri öncelikli olmalıdır

DAE-Tedavi

- **Hafif DAE**
- Poliklinikten tedavi ve takip
- Tedavi
 - Sefalekssin
 - Amoksisilin/Klavunat
 - Linezolid, TMP/SMX, Klindamisin, Levo/Moksifloksasin
- **Tedavi süresi:1-2hft**
- **Takip süresi: Tedavi sonrası 1 hft**

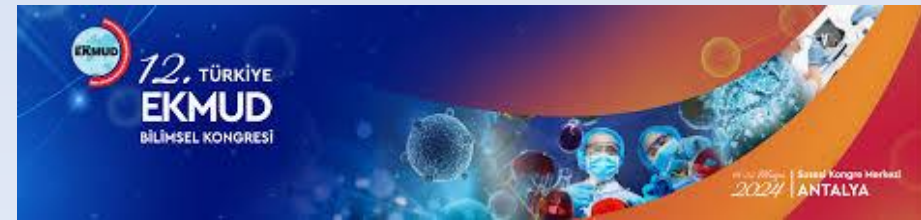
*Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.*

DAE-Tedavi



- **Orta DAE**
- Poliklinikten tedavi ve takip
 - Hospitalizasyon?
- Tedavi
 - Cerrahi debritleme gerekiyorsa IV
 - **SAM**, 3.k Sefalosporin+Klindamisin/Metronidazol
 - Piperasilin /Tazobaktam, Karbapenemler
 - Teikoplanin, Vankomisin, Linezolid, Daptomisin,..
- **Tedavi süresi:2-4hft** (OM yoksa klinik iyileşme sağlanana kadar)
 - IV ile klinik yanıt varsa Oral AB ile idame
- **Takip** süresi tedavi sonrası **2-4 hft**

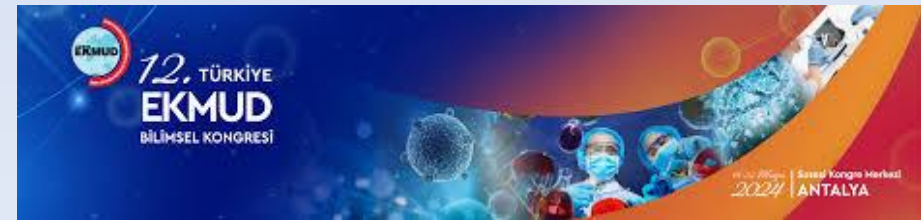
*Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.*



DAE-Tedavi

- **Ağır DAE**
- Yatarak tedavi ve takip
- Tedavi
 - Piperasilin /Tazobaktam, Karbapenemler, Teikoplanin, Vankomisin, Linezolid, Kolistin,..
 - **Tigesiklin?**
- **Tedavi süresi: 2-6 hft**
- **Takip** süresi: OM varlığında **6 ay**

*Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024
Mar;40(3):e3687.*

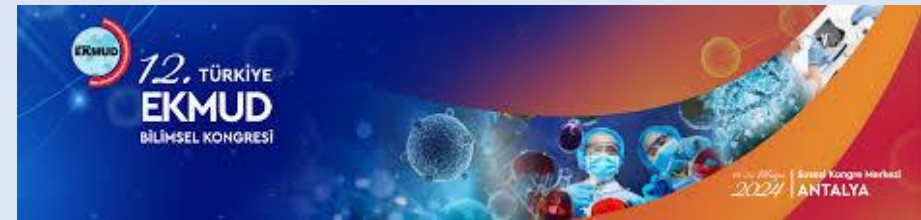


Ağır DAE-Tedavi süresi



Cerrahi uygulama	Post-op tedavi süresi
Etkili yumuşak doku debritleme yapıldıysa	10 gün
Rezeksiyon yapıldı ve cerrahi alan temizse	2-5 gün
Rezeksiyon sonrası kemik marjında kültür pozitifliği var ise	3hft
OM varlığında minör amputasyon yapıldıysa	3 hft
OM varlığında amputasyon/rezeksiyon yapılmadı ise	6 hft

*Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.*





Kemik dokuya AB geçişi

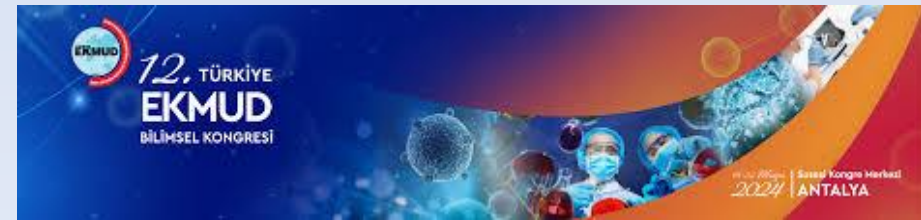
- Tigesiklin, siprofloksasin, levofloksasin, SAM, daptomisin
- AMC, fusidik asit, sefepim, teikoplanin, rifampisin, seftazidim
- Pip/Taz, klindamisin, linezolid
- Ertapenem, seftriakson, vankomisin

Thabit AK, et al. Int J Infect Dis. 2019

Apr;81:128-136.

Landersdorfer CB, et al. Clin Pharmacokinet.

2009;48(2):89-124.



Yeni antibiyotikler

- MRSA:
 - Seftarolin
 - Dalbavansin
 - Oritavansin
 - Tedizolid
- *Pseudomonas aeruginosa*
 - Seftazidim/avibaktam
 - Seftolozan/tazobaktam
 - Sefiderokol

**Mougakou E, et al. Diabetes Ther. 2023
Feb;14(2):251-263.**

DAE-Yardımcı tedaviler

- AB emdirilmiş süngerler, topikal AB/antiseptikler,..
- G-CSF?
- Fotodinamik tedavi
- PRP uygulaması
- Biyoaktif peptidler:
 - Defensinler, katelisidinler, dermisidinler, nisin, peksiganan,..
- Cerrahi dışı debritman
 - Karbondioksit lazer, enzimatik, ultrasonik, elektroporasyon, hidrocerrahi ile debritman
- Kök hücre tedavisi
- Bakteriyofaj tedavisi

Bacteriophage Therapy TP-102 in Patients With Diabetic Foot Infection (REVERSE2)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov
Recruitment Status: Recruiting
First Posted: July 17, 2023
Last Update Posted: April 11, 2024
See [Contacts and Locations](#)

> *Int Microbiol.* 2023 May;26(2):343-359. doi: 10.1007/s10123-022-00293-2. Epub 2022 Nov 9.
Bacteriophage therapy as an alternative technique for treatment of multidrug-resistant bacteria causing diabetic foot infection
> *Virus Genes.* 2024 Feb;60(1):80-96. doi: 10.1007/s11262-023-02037-4. Epub 2023 Dec 11.
Enhancement of bactericidal effects of bacteriophage and gentamicin combination regimen against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* strains in a mice diabetic wound model

Javad Jokar¹, Hussein T Abdulabbas², Kazem Javanmardi³, Mohammad Ali Mobasher⁴, Shima Jafari⁴, Abdolmajid Ghasemian⁵, Niloofer Rahimian⁴, Ali Zarenezhad⁵, Ava Soltani Hekmat⁶

Comparing Bacterial Susceptibility Protocols I/IIa Clinical Trial and Compassionate Use in Diabetic Foot Infections

THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
HADASSAH UNIVERSITY MEDICAL CENTER
Ron Braunstein¹, Ran Nir-Paz², Clara Leandro³, Raquel Barbosa³, Hadil Onallah², Amit Rimon¹, Shunit Copenhagen-Glazer¹, Yonatan Oster², Ronen Hazan¹

TECHNOPHAGE

33rd **ECCMID** Copenhagen, Denmark
15–18 April 2023
Congress of ESCMID

Rehber önerisi bulunmamaktadır

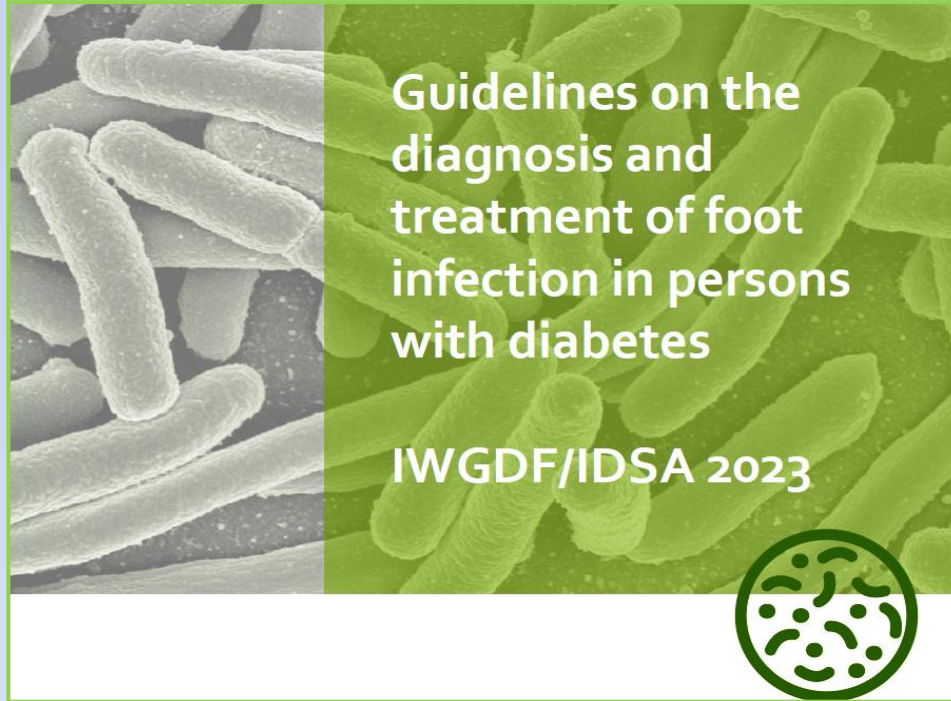
E0894
Randomised double-blind study to determine multiple doses, safety and tolerability of TP-102 bacteriophage cocktail in subjects with non-infected and infected diabetic foot ulcers

05. *New antibacterial agents, PK/PD & Stewardship*

05c. *New or repurposed antibacterial agents: clinical studies and trials*

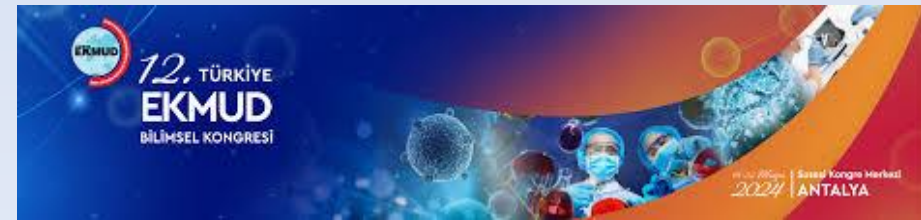
#E0894

Hiperbarik oksijen tedavisi



- DAE tedavisi için tek başına yardımcı bir tedavi olarak kullanılması önerilmemektedir

*Senneville É, et al. (IWGDF/IDSA 2023).
Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar;40(3):e3687.*



Negatif basınçlı yara kapama uygulaması (VAC)



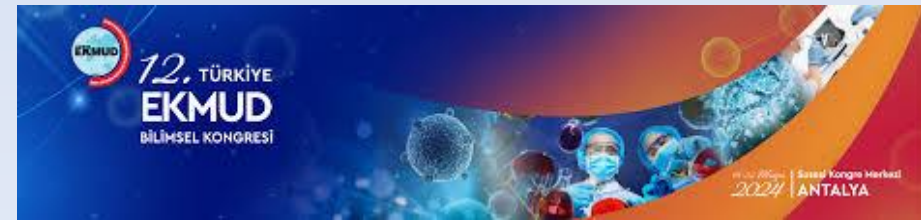
- Ödemi azaltır
- Nemli ortamı korumakta
- Sekonder enfeksiyonu azaltır
- Yarada küçülmeyi, ülserde tamamen kapanmayı sağlayabilir
- Yaranın kanlanmasını arttırır
- Granülasyon dokusunun gelişimini ve yara iyileşmesini hızlandırır

Sun YW, et al. Int J Low Extrem Wounds.

2022;15347346221109045

Nather A, et al. Ann Acad Med Singap.

2010;39(5):353-8.



Multidisipliner yaklaşım

- Odağınızda sadece enfeksiyon varsa ve tek amacınız enfeksiyon tedavisi ise **BÜYÜK OLASILIKLA BAŞARISIZ OLACAKSINIZ...**





Sorular, sorular...

- OM'nin geçip geçmediđine nasıl, karar vereceđiz?
- DAE varlığını, OM'yi gösteren spesifik biyo-belirteç?
- Moleküler testlerin tanıda yeri?
- Yeni AB.ler?



Son olarak...

Work Better, Smarter, *and*
Less—Here's How

Shorter



Alex Soojung-Kim Pang

Author of REST