

Topik Antibiyotikler

Canan SOLAK, Yavuz PEKSARI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

Günümüzde topik antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır, Topik antibiyotiklerin özelliklerinin bilinmesi, topik antibiyotik tedavisinin başarısını artıracaktır.

Birçok deri hastalığının tedavisinde topik antibiyotikler sistemik antibiyotiklere tercih edilir. Çünkü:

1. Uygulaması kolaydır.
2. Direkt enfeksiyon bölgesine uygulanır, uygulama bölgesinde yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlar.
3. Barsak florasında direnç gelişimine yolaçmaz.
4. Sistemik yan etkileri azdır (1-4).

TOPIK ANTİBİYOTİKLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Topik antibiyotiklerin bazıları kimyasal yapı itibarıyla bir grubun üyesidir (örn: gentamisin, eritromisin, klindamisin). Bazıları ise kimyasal yapı itibarıyla diğerlerinden farklıdır (örn: kloromfenikol, psödomonik asit) (3).

TOPIK ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

1. Polipeptitler:
 - Polimiksin B
 - Polimiksin E
 - Basitrasin
 - Gramisidin
2. Aminoglikozidler:
 - Neomisin
 - Framisetin
 - Gentamisin*

Geliş Tarihi: 8.9.1995

Yazışma Adresi: Dr.Canan SOLAK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

3. Sulfonamidler:
 - Mafenid
 - Gümüş sülfadiazin
4. Makrolidler, linkozamidler:
 - Eritromisin*
 - Klindamisin*
5. Diğerleri:
 - Tetrasiklin*
 - Kloramfenikol*
 - Fusidik asit*
 - Mupirosin
 - Nitrofurazon
 - Azelaik asit

(*: Hem topik hem de sistemik formları vardır.)

TOPIK ANTİBİYOTİKLERİN ETKİLERİ

1. Antibakteriyal etki
2. Antiinflamatuvar etki
3. Komedolitik etki

Hem antibakteriyal hem de antiinflamatuvar etkileri olan antibiyotikler (tetrasiklin, eritromisin, klindamisin...) akne tedavisinde kullanılırlar. Sadece antibakteriyal etkisi olan antibiyotiklerin akne tedavisinde faydalı olup olmadığı bilinmemektedir.

Akne tedavisinde kullanılan azelaik asitin antibakteriyal ve antiinflamatuvar etkilerinin yanında antiproliferatif ve komedolitik etkileri de vardır (3).

TOPIK ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIM ALANLARI

1. Akne vulgaris
2. Primer ve sekonder deri enfeksiyonları
3. Burundaki staphylococcus aureus taşıyıcılığının eliminasyonu
4. Göz ve kulak enfeksiyonları
5. Deri dezenfeksiyonu, enfeksiyonun kontrolü ve postoperatif yara enfeksiyonunun önlenmesi.

Akne Vulgaris

Propionibacterium acnes akne patogenezinde önemli rol oynar. Antiproponibakteriyal aktivitesi olan ajanlar akne tedavisinde kullanılır. Topik eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve azelaik asit akne tedavisinde yaygın olarak kullanılır (3,5).

Bu ajanlar özel penetrasyon yeteneği olan taşıyıcılar içine konur, böylece propionibacterium aenesin bulunduğu pilosebaceöz foliküllerin alt kısmına ulaşabilirler (3).

Topik antibiyotikler hafif ve orta şiddetteki akne tedavisinde kullanılır, şiddetli aknenin tedavisinde kullanılmazlar. Topik antibiyotiklerden hiçbirisi, oral tetrasiklin kadar etkili değildir. Topik antibiyotikler inflame lezyonlarda (papül, püstül) benzoil peroksit kadar etkili; Inflame olmayan lezyonlarda (komedo, kist) benzoil peroksitten daha az etkilidir (3).

Primer ve Sekonder Deri Enfeksiyonları

Derinin bakteriyal enfeksiyonlarının büyük kısmı iki tip mikroorganizma ile oluşur: A grubu p hemolitik streptokoklar (streptococcus pyogenes) ve koagülaz (+) (stafilokoklar aureus) (1,2,6).

Kronik deri lezyonları ise gr (-) mikroorganizmalar için uygun bir ortam oluştururlar. Örneğin; variköz ülserler genellikle gr (-) mikroorganizmalar ve anaerobik mikroorganizmalar ile enfekte olur (6).

Deri enfeksiyonlarının tedavisinde muhtemel patojene etkili bir topik antibiyotik seçilir. Mevcut topik antibiyotiklerin birçoğu streptokoklar ve stafilokoklar üzerine etkilidir. Ancak polimiksin stafilokoklar üzerine az etkili, streptokoklar üzerine etkisiz; neomisin ve framisetin streptokoklar üzerine etkisizdir. Onun için gr (+) mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonlarda polimiksin, neomisin ve framisetin tercih edilmez. Gr (-) mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonlarda polimiksin, aminoglikozidler ve kloramfenikol tercih edilir (1-6).

Ateş, sellülit ve lenfanjit varlığında topik antibiyotik tedavisi yeterli değildir, sistemik antibiyotik tedavisi verilmelidir (5,7).

3. Burundaki Staphylococcus Aureus

Birçok kişi burun deliğinde staphylococcus aureus taşır. Taşıyıcılık oranı bilinmemekte, ancak %20-40 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Staphylococcus aureus temasla burundan normal deriye bulaşır, orada çoğalır, sonra açık bir deri bölgesinden içeri girerek enfeksiyona yol açar (6).

Taşıyıcılık ortadan kaldırılırsa tekrarlayan enfeksiyonlar ve epidemiler önlenir (3,8).

Burundan Staphylococcus aureusun eliminasyonu için sistemik ve topik antibiyotikler kullanılabilir (3).

Sistemik tedavi sırasında hem burundaki hem de perinedeki Staphylococcus aureus kolonileri ortadan kalkar. Rifampin en etkili ajandır, ancak tedavi sırasında direnç gelişebilir (8-11).

Burundaki Staphylococcus aureus taşıyıcılığının eliminasyonunda topik basitrasın, vankomisin, gentamisin ve mupirosin denenmiştir. Mupirosin diğer antibiyotiklerden daha etkili bulunmuştur. Deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan polietilen giyükoz baz içindeki %2 mupirosin merhemi burun mukozasına sürülürse irritasyona gelişir. Burun mukozasına uygulanmak üzere yumuşak beyaz paratin içinde %2 kalsiyum mupirosin preparatı hazırlanmıştır.

Mupirosin burundaki staphylococcus aureus kolonilerini geçici olarak ortadan kaldırır: Tedavi bırakıldıktan bir süre sonra Staphylococcus aureus yeniden kolonize olur. Mupirosinin sürekli kullanılması direnç gelişimine yolacağından önce kısa süreli bir tedavi verilir, sonra düzenli aralıklarla burun kültürü yapılır, üreme olursa yeniden kısa süreli bir tedavi verilir (2,3,4,7,8,10-15)

4. Göz ve Kulak Enfeksiyonları

Göz ve dış kulak enfeksiyonları topik antibiyotiklerle tedavi edilir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik (tetrasiklin, kloramfenikol) veya dar spektrumlu birkaç antibiyotik (neomisin, basitrasın) kullanılır (3).

Birçok göz enfeksiyonu statilokoklara bağlıdır. Kontakt lens kullananlarda Psödomonas aeruginosaya bağlı, korneal ülserler görülebilir (3).

5. Deri Dezenfeksiyonu, Enfeksiyonun Kontrolü ve Postoperatif Yara Enfeksiyonunun Önlenmesi

a) Kateder enfeksiyonlarının önlenmesi: Kateder steril koşullar altında takılır. Sterilizasyon nasıl yapılırsa yapılsın, 24 saat sonra kalıcı flora elemanları stratum korneumu işgal ederek kateder giriş yerinde enfeksiyonlara yol açar. Enfeksiyonları önlemek için; kateder bulunduğu sürece, giriş yerine, derine penetre olabilen bir topik antibiyotik uygulanmalıdır, Topik antibiyotik, kalıcı flora rezervuarının bulunduğu pilosebaceöz üniteye ulaşarak etkisini gösterir (16).

b) Minör travma ve böcek sokmalarından sonra enfeksiyon gelişmesini önlemek için topik antibiyotikler kullanılabilir. Bir çalışmada enfekte kene tarafından ısınan ve kenenin tutunduğu bölgeye topik antibiyotik uygulanan farelerden hiçbirinde Lyme hastalığının ortaya çıkmadığı görülmüştür (5,17),

c) Postoperatif enfeksiyonun önlenmesi: Yara enfeksiyonu, ameliyatların önemli bir komplikasyonudur. Yara enfeksiyonlarını önlemek için profilaktik antibiyotik tedavisi verilir. Sistemik antibiyotik profilaksinin etkinliği kesindir. Yapılan çalışmalarda; yara enfeksiyonunu ön-

lemede topik antibiyotiklerin en az sistemik antibiyotikler kadar etkili olduğu görülmüştür (18,19).

Topik antibiyotik yara dokusunda yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlayarak yara enfeksiyonunu önler (19).

Topik antibiyotik uygulama yerinden sürekli ve yavaş bir biçimde emilerek, serum antibiyotik konsantrasyonunun uzun süre MİC'un üzerinde kalmasını sağlar. Böylelikle sistemik enfeksiyonları önler (19).

Yara enfeksiyonlarını önlemek için topik antibiyotikler tek başlarına veya sistemik antibiyotiklerle kombine olarak kullanılır (19).

TOPIK ANTİBİYOTİKLERİN DERİYE PENETRASYONU

Antibiyotikler deriden değişik derecelerde penetre olabilirler.

Fusidik asit deriden iyi penetre olur. Paronişi, fronkül ve impetigo tedavisinde başarıyla kullanılır. impetigoda kabuklar kaldırılmadan kullanılabilir tek antibiyotik fusidik asittir.

Eritromisin ve tetrasiklin orta derecede penetre olur.

Mupirosin az penetre olur.

Polimiksin, basitrasin, gramisidin, neomisin, framisetin, gentamisin intakt deriden penetre olmaz, bu antibiyotikler toksik olduklarından emilmemeleri faydalıdır. Zedelenmiş deri bölgelerinde kullanılırlarsa ciddi yan etkiler ortaya çıkar (1,2,5,6).

TOPIK ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ GELİŞİMİ

Topik antibiyotik tedavisinin başarılı olabilmesi için, direnç gelişimine yolaçan faktörler anlaşılmalı ve kontrol altına alınmalıdır.

Antibiyotik tedavisi sırasında duyarlı suşlar ortadan kalkar ve dirençli suşlar floraya hakim olur (3).

Antibiyotiklerin yaygın ve uzun süreli kullanımı; direnç gelişimine yolaçar. Onun için antibiyotiklerin yaygın ve uzun süreli kullanımından kaçınmak gerekir (1,3).

Yaygın olarak kullanılan tetrasiklin ve kloramfenikole direnç gelişimi fazla, yeni bir ilaç olan mupirosine direnç gelişimi azdır. Azelaik asite karşı direnç henüz bildirilmemiştir (1,3,4,6,8,20,21).

TOPIK ANTİBİYOTİKLERİN YAN ETKİLERİ

Birçok doktor topik antibiyotiklerin muhtemel yan etkilerinden habersizdirler; topik antibiyotikleri çok güvenli olarak görürler. Oysa topik antibiyotiklerin ciddi, bazen yaşamı tehdit eden yan etkileri vardır (22).

Uygulama yerindeki irritasyon genellikle kullanılan taşıyıcıya bağlıdır.

Topik antibiyotiklerin kontakt duyarlılık yapma riski vardır. Polimiksin, basitrasin, gentamisin, eritromisin, klindamisin ve tetrasikline karşı kontakt duyarlılık gelişimi nadirdir. Neomisine karşı kontakt duyarlılık gelişimi sıktır. Yama testi için kullanılan sette bulunan tek antibiyotik neomisinidir. Bu da neomisinin duyarlılık yapma potansiyelini yansıtmaktadır. Gerçekten de neomisin reçete ile kullanıldığı ülkelerde kontakt dermatitlerin %5'inden; neomisin reçetesiz elde edildiği ülkelerde kontakt dermatitlerin %15'inden neomisin sorumludur. Kontakt duyarlılık gelişmesini önlemek için neomisin ekzematize lezyonlarda ve bacak ülserlerinde kullanılmamalı, diğer durumlarda da 7-10 gün gibi kısa sürelerle kullanılmalıdır (1,2,5,6,15,23).

Aminoglikozidler arasında çapraz duyarlılık vardır. Aminoglikozidlerden birine karşı duyarlılık varsa diğerlerinin de kullanımından kaçınılmalıdır (24).

Topik antibiyotiklerin emilimine bağlı olarak sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Örneğin: Açık yaralar üzerine polipeptit antibiyotikler uygulandığında nefrotoksik ve nörotoksik etkiler ortaya çıkar. Yine açık yaralar üzerine aminoglikozid antibiyotikler uygulandığında ototoksik, nefrotoksik ve nörotoksik etkiler meydana gelir. Gümüş sülfadiazin toksik epidermal nekrolizis ve nötropeniye yolaçabilir. Topik klindamisin kullanımına bağlı olarak psödomembranoz enterokolit gelişebilir (5,25).

Topik antibiyotik kullanımı sırasında anafilaktik reaksiyonlar meydana gelebilir. En sık anafilaksiye yolaçan topik antibiyotik basitrasindir. Hastalara topik antibiyotik verilmeden önce; daha önce kullanılan topik antibiyotiklere karşı allerjik reaksiyon gelişip gelişmediği sorulmalıdır (22).

Yapılan gözlemlerde bazı topik antibiyotikleri kullananlarda bazı kanserlerin beklenenden sık ortaya çıktığı görülmüştür (Lösemi, lenfoma, myeloma, larinks Ca, trakea Ca, bronş Ca, akciğer Ca, meme Ca, uterus Ca, rektum Ca). Topik antibiyotiklerin kanser insidansı üzerine olan etkisini ortaya koyabilmek için en az 20 yıl boyunca gözlem yapılmalıdır (26).

İDEAL BİR TOPIK ANTİBİYOTİĞİN ÖZELLİKLERİ

ideal bir topik antibiyotik:

1. Muhtemel patojene etkili olmalıdır.
2. Derine penetre olabilmelidir.
3. Direnç gelişimi az olmalıdır.
4. Yan etkiler az olmalıdır.
5. Sistemik formu olmamalıdır.
6. Değişik topik formları olmalıdır.
7. Fiyatı ucuz olmalıdır (27).
8. Kolay bulunabilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Parlak M, Selimoğlu M, Aktaş A. Topical antibiotics. *Dermatoloji* 1993;3:100-5.
2. Gratton D. The use of topical antibiotics. *Contemporary Dermatology* 1987; 1:3-7.
3. Clayton RJ. A review of topical antibiotics.
4. Eady EA, Cove JH. Topical antibiotic therapy: current status and future prospects. *Drug Exp Clin Res* 1990; 16:423,33.
5. Corbett R. Topical antibiotics. *Practitioner* 1990; 234:494-6.
6. Hendley JO, Ashe K. Effect of topical antimicrobial treatment on aerobic bacteria in the stratum corneum of human skin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:627-31,
7. Seher KS, Peoples JB. Combined use of topical and systemic antibiotics. *Am J Surg* 1991; 161:422-5.
8. Shih CM, Spielman A. Topical prophylaxis for Lyme disease after tick bite in a rodent model. *J Infect Dis* 1993; 168:1042-45.
9. Stringel G, Bawdon R, Savrich M, Guertin L, Harton J. Topical and systemic antibiotics in the prevention of wound infection. *J Pediatr Surg* 1989; 24:1003-06.
10. Goh CL. Contact sensitivity to topical antimicrobials. Sensitizing potentials of some topical antimicrobials. *Contact Dermatitis* 1989; 21:166-71.
11. Wilson CL, Camiron J, Powell SM, Cherry G, Eyon TJ. High incidence of contact dermatitis in leg ulcer patients-implications for management. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16:250-3.
12. Eedy DJ, McMillan MC, Bingham EA. Anaphylactic reactions to topical antibiotic combinations. *Postgrad Med J* 1990;66:858-9.
13. Gvin JD, Rock L, Philips D, Rock L. Erythroderma from systemic contact dermatitis: a complication of systemic gentamicin in a patient with contact allergy to neomycin. *Cutis* 1989;43:564-7.
14. Selby JV, Friedman GD, Fireman BH. Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow up. *Cancer Res* 1989; 49:5736-47.
15. Jones WG, Halebian P, Madden M, Finkelstein J, Goodwin CW. Drug induced toxic epidermal necrolysis In children. *J Pediatr Surg* 1989; 24:167-70.
16. Redhead RJ, Lamb YJ, Rowseli RB. The efficacy of calcium mupirocin in the eradication of nasal staphylococcus aureus carriage. *Br J Clin Pract* 1991; 45:252-4.
17. Haddad Q, Sobaya EI, Basit OBA, Rotimi V. Outbreak of methicillin-resistant staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993; 23:211-22.
18. Darouiche R, Wright C, Hamill R, Koza M, Lewis D, Markowski J. Eradication of colonization by methicillin-resistant staphylococcus aureus by using oral minocycline-rifampin and topical mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1612-15.
19. White DG, Collins PO, Rowseli RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice-a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *J Infect* 1989; 18:221-9.
20. Frank U, Lenz W, Damrath W, Damrath E, Kappstein I, Dassener FG. Nasal carriage of staphylococcus aureus treated with topical mupirocin (pseudomonic acid) in a children's hospital. *J Hosp Infect* 1989; 13:117-20.
21. Holton DL, Nicolle LE, Diley D, Bernstein K. Efficacy of mupirocin nasal ointment in eradicating staphylococcus aureus nasal carriage in chronic haemodialysis patients. *J Hosp Infect* 1991; 17:133-7.
22. Goldfarb J, Crneshaw D, Ohoro J, Lemon E, Blumer J. Randomized clinical trial of topical mupirocin versus oral erythromycin for impetigo. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1358-61.
23. Bork K, Bravers J, Kresken M. Efficacy and safety of 2% mupirocin ointment in the treatment of primary and secondary skin infections an open multicentre trial. *Br J Clin Pract* 1989; 43:284-8.
24. Cedema JE, Terpenning MS, Ensberg M, Bradley SF, Kauffman CA. Staphylococcus aureus nasal colonization in a nursing home: eradication with mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:13-6.
25. Chow JW, Yu VL. Staphylococcus aureus nasal carriage in hemodialysis patients. Its role in infection and approaches to prophylaxis. *Arch Intern Med* 1989; 149:1258-62.
26. Odom RB. Mupirocin (2 percent) ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *Cutis* 1989; 43:599-601.
27. Teepe RGC, Koebruegge EJ, Lowicks CWGM, Petit PLC, Bosboom RW, Twiss IM et al. Cytotoxic effects of topical antimicrobial and antiseptic agents on human keratinocytes in vitro. *J Trauma* 1993; 35:8-19.
28. Robertson DB, Morbach HI. Antibacterial agents. In: Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*, 5th ed. Lebanon: Appleton & Lange, 1992: 872-3.