

TOPIKAL ANTİBİYOTİK KULLANIMI GEREKLİ Mİ ?*

Adnan İŞGÖR *, Nedim SULTAN **

* TC Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fındıkzade, İSTANBUL

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA

ÖZET

Bu makalede topikal antibiyotik kullanımının gerekli olup olmadığı tartışılmıştır. Özellikle yara ve cerrahi alan infeksiyonlarındaki lokal antibiyotik kullanımına değinilmiştir. Literatür bilgileri ışığında hangi durumlarda lokal antibiyotik kullanımının gerekli, hangi durumlarda gereksiz olduğu değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, cerrahi alan infeksiyonları, topikal antibiyotik

SUMMARY

Is there any Necessity for the Usage of Topical Antibiotics ?

In this review, the necessity of the usage of topical antibiotics is discussed. Especially the usage of topical antibiotics is mentioned in wound and surgical field infections. In the light of previous studies, the conditions of the necessity of topical antibiotics are evaluated.

Keywords: antibiotic, surgical field infections, topical antibiotics

GİRİŞ

Bir çok antibakteriyel madde, başta deri ve yumuşak dokuyu ilgilendiren çeşitli infeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için topikal olarak uygulanmaktadır. Topikal kullanılan antibakteriyel maddeler; antibiyotikler ve antiseptikler olarak ikiye ayrılır. Basitrasin, neomisin, mupirozin, klindamisin, eritromisin, metronidazol, tetrasiklin, gentamisin gibi antibiyotikler ve klorheksidin, povidon iyodine, alkol, triklosan gibi antiseptikler bu amaçla kullanılmaktadırlar⁽¹⁷⁾. Bu konuda sadece topikal antibiyotik kullanımına değinilecektir. Ayrıca; oftalmoloji, dermatoloji, otorinolaringoloji bilim dalları ile ilgili infeksiyonlar ve yanık konu dışında tutulmuştur. Bu bağlamda önce topikal olarak kullanılan bazı antibiyotiklerin özellikleri verilecek daha sonra topikal antibiyotiklerin genel etkin-

liği irdelenecektir.

Topikal olarak kullanılan antibiyotikler

Basitrasin: *Bacillus subtilis*'ten elde edilen Gram pozitif bakterilere etkili bir antibiyotiktir. Hücre duvar sentezini bozmaktadır. İmpetigo tedavisinde kullanılmaktadır. Başarı oranı her zaman tatmin edici değildir. Stafilokokların nazal taşıyıcılığı için de kullanılır. Neomisin ve polimiksinle kombine preparatları bulunmaktadır.

Neomisin: *Streptomyces fradiae*'den elde edilen Gram negatif ve pozitif bakterilere etkili bir antibiyotiktir. Reepitelizasyona da katkı sağlar. Ancak sistemik toksisite ve çapraz direnç sorunu vardır. Yüzeyel deri infeksiyonlarında etkilidir. Kombine preparatları da vardır.

Polimiksin B: *Bacillus polymyxa*'dan elde edilmektedir. Bakterilerin membran yapısını

Yazışma adresi: Nedim Sultan. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA

Tel.: (0312) 214 10 10 , GSM: (0536) 576 83 66

e-posta: nedimsul@yahoo.com

Alındığı tarih: 04.06.2007, revizyon kabulü: 07.06.2007

* 22. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde Kahvaltılı İnteraktif Oturum 3 sunumu (29 Nisan-03 Mayıs 2007, Antalya).

bozmaktadır. Gram negatif bakterilere etkilidir. Minör deri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Kombine edilebilmektedir. Düşük emilimi olduğundan ciddi reaksiyonlara neden olmamaktadır⁽¹⁷⁾.

Mupirosin: *Pseudomonas fluourescens*'ten elde edilmektedir. Bakteri RNA ve protein sentezini bozar. % 2 konsantrasyonda bakterisid etkilidir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarına, ayrıca streptokok ve enterokoklara çok etkilidir. Derinin düşük pH'sında etkisi daha da artar. Tedavide uzun süre kullanılması stafilokoklarda direnç gelişimine neden olabilmektedir. İmpetigo, folikülit, ekzema, yanık, laserasyon ve bacak ülserlerinde kullanılır. Seyrek olarak allerjik kontakt dermatite neden olur. Önemli bir yan etkisi yoktur. Nazal stafilokok taşıyıcılığı için mupirosin ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak son zamanlarda MRSA'larda % 30'lara varan bir direnç olduğu bildirilmiştir^(17,29).

Fusidik asit: *Fusidium coccineum*'dan elde edilen ve bakterilerin protein sentezini bozan bir antibiyotiktir. Ribozomlarda elongasyon faktörü G'yi inhibe eder. Bütün Gram pozitif bakterilere etkilidir. Sağlam ve zedelenmiş deriye penetre olabildiği için tedavide avantaj sağlar. Yara kabuğu ve hücrel debrislere de penetre olur. Piyodermi ve impetigoda, ayrıca sekonder deri infeksiyonlarında kullanılabilir. Nazal taşıyıcılık eradikasyonunda da kullanılan önemli bir antibiyotiktir⁽¹⁷⁾.

Retapamulin: *S.aureus* ve *Streptococcus pyogenes* üzerinde oldukça etkili olan yeni bir antibiyotik sınıfıdır. İn-vitro çalışmalarda klinik izolatlardan elde edilen 232 anaerobik suşun yaklaşık % 90'ını inhibe edebilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu antibiyotik yukarıda değinilen mikroorganizmalara bağlı deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında etkili bir ajan olmaya adaydır.

Diğer antibiyotikler: Topikal kullanılan tetrasiklin, dirençli stafilokokları inhibe ederken sistemik uygulandığında direnç oranını arttırmaktadır. Topikal kullanıldığında deride minimal inhibisyon konsantrasyonunun çok üstünde bir konsantrasyona ulaşmaktadır. Nitrofurazonun yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi yoktur. Toksik etkili olduğu saptanmıştır. An-

cak rifamisin ile kombine edilerek kullanıldığında yara iyileşmesine olumsuz etki yapmadığı saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Topikal antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve avantajları

Topikal antibiyotiklerin ilk hedef organı deridir ve daha sonra değişen miktarlarda emilerek vücuda yayılır. Sistemik antibiyotiklerin tersine, ilacın konsantrasyonu deri yüzeyinden deri altına doğru azalır. Bu nedenle patolojik olay epidermis ya da papiller dermiste ise, topikal uygulama avantaj sağlar. İnfeksiyon alt dermis ya da deri alt tabakalarında ise uygulanacak topikal ilacın buraya yeterli konsantrasyonda ulaşip ulaşamayacağı önem taşır⁽¹⁷⁾. Bu durumlarda topikal antibiyotiklerle sistemik antibiyotikler kombine edilebilirler⁽²⁵⁾.

Topikal antibiyotikler sinerjistik etki oluşturmaları amacıyla birbiri ile kombine edilen preperatlar şeklinde de kullanılmaktadır. Bu uygulama dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasını da geciktirebilmektedirler. Topikal antibiyotikler serbest olarak kullanılabileceği gibi çeşitli yapılarla kombine edilerek de kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin lipozomla kaplanması, tip 1 kollajene emdirilmesi ve polimetakrilat (PMMA) gibi kimyasallar ile kombine edilmesi ile topikal kullanımın etkinliği artmaktadır^(12,21,23). Örneğin topikal kollajen-gentamisin profilaksisinin kardiyak cerrahi sonrası sternal yara infeksiyonu gelişimini ve MRSA infeksiyon sıklığını azalttığı gösterilmiş ve bu uygulamanın topikal vankomisin kullanımına bir alternatif olduğu vurgulanmıştır^(9,10).

Topikal kullanılan antibiyotiklerin spesifik klinik durumlarda oral veya parenteral uygulamaya göre çeşitli avantajları vardır. Bunlar; uygulama kolaylığı, düşük yan etki potansiyeli, düşük komplikasyon riski, ilacın infeksiyon yerinde yüksek konsantrasyonu, bakteriyel direnç riskinin ya da antibiyotikler arası direnç riskinin düşük olması ve kullanılan ajana bağlı olarak maliyetinin düşük olması şeklinde sıralanabilir⁽¹⁷⁾. Bununla birlikte topikal uygulamada bazı yan etkilerin olabileceği akılda tutulmalıdır^(3,24). Örneğin 2002 yılında rapor edilen bir olguda infekte diz protezi sırasında kullanılan

topikal gentamisininin nefrotoksisteye neden olduğu belirtilmiştir⁽²⁸⁾.

Topikal antibiyotik kullanma endikasyonları

1. Yaralarda infeksiyon gelişmesinin önlenmesi ve yara infeksiyonlarının tedavisi,
2. Yüzeysel deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisi,
3. *S.aureus* gibi istenmeyen bakterilerin taşıyıcılığının eradike edilmesi.

Yaralarda topikal antibiyotik uygulaması

Yara, çeşitli etkenlerle yumuşak doku ve/veya derinin bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanabilir. Yaraları, akut (taze) ve kronik yara olarak iki grupta incelemek uygundur.

Akut yaralar: Bu türdeki yaralanmalar daha ziyade cerrahi girişim ve travma (örneğin laserasyon, ısırik, yanık gibi) sonucu ortaya çıkar. Cerrahi girişim ve bazı travmalarda çoğunlukla deri ve yumuşak dokuların (deri altı, fasyal yapılar) bütünlüğü, minör travmalarda ise deride epidermal bütünlük bozulmuştur. Akut yaralar 4 grupta incelenir^(2,7,8):

Temiz yara: Orofaringeal, gastro-intestinal ve genito-üriner sistemler gibi normalde florasi olan bir organ lümeninin açılmadığı ameliyat kesileri (örneğin tiroidektomi) ve benzer şekilde kontamine olmamış travmalarda (örneğin yüzeysel laserasyona neden olan künt travma) oluşan yaralardır. Bu tür yaralarda infeksiyon riski % 2 (% 1-5) civarında olup, neden eksojen bir bulaştır. En sık karşılaşılan patojen ise *S.aureus*'tur.

Temiz-kontamine yara: Elektif ve kontrolü şartlarda respiratuvar, orofaringeal ve gastro-intestinal sistem gibi bakteriyel kolonizasyon olan bölgelerde yapılan cerrahi işlemler (örneğin pulmoner rezeksiyon) sonucu oluşan yaralardır. Bulaşa yol açan patojen sıklıkla endojen kaynaklıdır. Minimal eksojen bulaşın olduğu travmatik yaralar da bu gruba girebilir. İnfeksiyon riski % 5-10 arasındadır.

Kontamine yara: Açıkça bir infeksiyon olmamasına karşın gros kontaminasyon olan yaralardır. Barsak perforasyonuna yol açmış abdominal travma ve gros kontaminasyon olan elektif barsak ameliyatlarında yapılan cerrahi kesiler bu grubun tipik örnekleridir. Ayrıca in-

fekte safra ve idrarla bulaşmış yaralar ile eksojen gros kontaminasyon olan travmatik yaralar da bu gruba girer. Tüm çabalara rağmen bu gruptaki cerrahi alan infeksiyon oranı % 10'un üzerindedir. Bu durumlarda infeksiyon riski % 10-20 arasındadır.

Kirli yara: Aktif infeksiyon varlığında yapılan cerrahi girişimlerde kullanılan cerrahi kesiler ve yabancı cisim barındıran travmatik yaralar kirli yara olarak kabul edilir. Akut bakteriyel peritonit veya intraabdominal apse nedeniyle yapılan laparotomiler bu gruba örnek olarak verilebilir. Genellikle yara infeksiyonundan sorumlu patojenler, mevcut aktif infeksiyonu oluşturan patojenlerdir. Kirli yaralarda infeksiyon riski % 20-40 arasındadır.

Cerrahi girişim ile oluşan yaralarda gelişebilen infeksiyonlar günümüzde cerrahi alan infeksiyonu (CAİ) olarak adlandırılmaktadır. Cerrahi alandaki dokunun bir gramında 100,000 ve daha fazla bakterinin kontamine olmasıyla CAİ riski belirgin olarak artmaktadır.

Temiz ve temiz kontamine yaralarda topikal antibiyotik kullanılması

Bu tür yaraların tedavisinde amaç infeksiyon gelişmesini önlemektir. Laserasyon, yüzeysel kesi ve ısırik gibi temiz travmatik yaralarda infeksiyon olasılığı çok düşük olduğundan profilaktik topikal antibiyotiklerin etkinliği kanıtlanmamıştır. Pratikte ise epidermal bütünlüğün bozulduğu bu tür yaralanmalarda topikal antibakteriyel tedavi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber minör kontaminasyon olan temiz yaralarda yapılan çalışmaların bir kısmında infeksiyonun önlenildiği belirtilmektedir. Örneğin, ratlarda *Pseudomonas* ile kontamine edilmiş yaralarda, tobramisininin infeksiyon riskini azalttığı saptanmıştır⁽²³⁾. İnsan gönüllülerinde abrazyon tipi yara oluşturulmasından sonra, yaralara 10^5 *S.aureus* ya da 10^7 *S.pyogenes* inoküle edilmiş ve yara geçirgen bir kılıfla 6 saat kapatılmıştır. Yarada hem neomisinin hem de basitrasinin infeksiyon önlenmesinde oldukça etkili olduğu görülmüştür. Tedavi edilen yaralarda püy gelişmemiş, 3-5 gün içinde reepitelizasyon olmuştur. Çeşitli araştırmalarda da topikal neomisin, basitrasinin ve polimiksin içeren krem ya da tek başına basitrasinin epi-

dermal yara iyileşmesini arttırdığı ve streptokokal deri kolonizasyonunu anlamlı olarak azalttıkları gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Diğer çalışmalarda da, yüzeysel yaralarda epidermal bariyerin bozulması nedeniyle birkaç gün süreli topikal antibiyotik kullanılması önerilmektedir. Yukarıda değinilen topikal antibiyotiklerin bazı avantajları da bu öneriyi destekler niteliktedir. Özellikle karın ameliyatları başta olmak üzere gelişebilen cerrahi alan infeksiyonları morbidite ve mortalite açısından halen önemini korumaktadır. Genel olarak temiz kontamine ve kontamine cerrahi yaralarda 1960-2001 yılları arasında topikal ampisilin kullanılan çalışmalar derlenmiş ve topikal ampisilin alan gruplarda infeksiyon gelişme oranı düşük bulunmuştur. Bununla beraber topikal ampisilin, diğer sistemik kullanılan antibiyotiklerle birlikte uygulandığında ek bir fayda sağlayamadığı saptanmıştır^(2,4).

Bunlara benzer klinik ve deneysel çalışmalarda, topikal antibiyotiklerin basit komplike olmayan yaralarda fonksiyonel kapama ve minimal skarlaşmayı sağladığı, ancak bu uygulamaların debridman ve irrigasyonun yerini tutmayacağı belirtilmektedir⁽¹⁵⁾. Diğer bir deyişle bu türdeki yaralanmalarda sadece genel yara bakımı ile de benzer sonuçlar alınabilmektedir.

Cerrahi alan infeksiyonları içinde asıl sorun yaratan derin infeksiyonlardır. Abdominal cerrahi süresince topikal intraoperatif antimikrobiyal uygulamaları yüzeysel infeksiyonları önleyebilirken derin CAİ'dan koruyamamaktadır. Buna karşın deneysel olarak paravertebral kasları *S.aureus*, *Escherichia coli* ve *Bacteroides fragilis* ile infekte edilmiş ratlarda topikal antibiyotik tedavisinin topikal+sistemik antibiyotik tedavisinden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada 2. kuşak sefalosporin toz halinde kullanılmış ve topikal uygulamalarda doku antibiyotik konsantrasyonu çok yüksek bulunmuştur⁽⁵⁾. Benzer şekilde kardiyak cerrahide kullanılan sternotomi kesilerinde oluşabilecek derin infeksiyonların topikal antibiyotiklerle önlenip önlenemeyeceği araştırılmış, kemirgen hayvan modelinde *S.aureus* ile kontamine edilmiş torakotomi yaralarında sistemik ve topikal vankomisin ayrı ayrı ve kombine şekilde kullanılmıştır. Çalışmada kombine kullanımın derin infeksiyonu

daha etkin bir şekilde önleyebildiği belirlenmiştir⁽²²⁾.

Görüldüğü gibi derin infeksiyon konusunda da kesin yargıya varılamamaktadır. Dolayısıyla derin infeksiyon beklentisi olan ya da infeksiyon gelişmiş hastalarda topikal antibiyotik kullanılacaksa, buna sistemik antibiyotik eklenmesi daha akılcıdır.

Topikal antibiyotiğin belki de en etkili olduğu alan, ortopedik yaralar ve ambulatuvar peritoneal dializde kullanılan kateterin geçtiği deri altı tüneline gelişebilecek cerrahi alan infeksiyonlarıdır. Ayrıca greft uygulanan ameliyatlarda da faydalı olabilmektedir.

Açık kırıklarda aminoglikozit gibi adjuvant lokal antibiyotiklerin infeksiyon riskini azalttığı belirlenmiştir⁽²⁴⁾. Tibiada uzun süreli traksiyon için kullanılan tellerin cilde giriş bölgesindeki infeksiyonun önlenmesi amacıyla bu bölgelere enjekte edilen sefazolinin geçici de olsa lokal florayı süprese ettiği ve morbiditeyi azaltabildiği belirtilmektedir⁽¹⁶⁾. Diğer yandan kalça kırığı operasyonlarından sonra yara yerine kloramfenikollü krem uygulanan hasta grubunda infeksiyonun daha az geliştiği fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Periton kateter tünel infeksiyonlarına ait bir çok çalışmada mupirosin, gentamisin gibi topikal antibiyotiklerin bu infeksiyonların gelişme oranını azalttığı, ancak peritoniti önlemede fazla etkili olmadıkları belirtilmektedir^(1,26).

Greft kullanılan cerrahi girişimlerde infeksiyon gelişmesi, çoğu kez greftin çıkarılması ile sonuçlanır. Bu olgularda sistemik profilaktik antibiyotik kullanılması hemen hemen kuraldır. Topikal antibiyotiklerin greft infeksiyonunu önlemedeki rolünü araştıran deneysel bir çalışmada; ratlarda metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* ile kontamine edilen dakron ve pTFE greftlerine teikoplanin veya levofloksasin lokal olarak emdirildiğinde greftteki bakteri çoğalmasının önemli ölçülerde azaldığı saptanmış ve özellikle vasküler greftlerin bu şekilde uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak aynı çalışmada greft türünün de önemli bir değişken olduğu vurgulanmaktadır⁽²⁷⁾.

Kontamine ve kirli yaralar

Kontamine ve kirli yaralarla ilgili görüşler birbirine daha yakın olmakla beraber çalışmaların farklı sonuçlar verdiği de görülmektedir. Major abdominal kontaminasyonun olduğu olgularda tek başına sistemik antibiyotik verilen grupla sistemik antibiyotikle birlikte topikal antibiyotik uygulanan gruplar arasında CAİ gelişmesi açısından fark saptanamamıştır⁽¹⁴⁾. Buna karşın sistemik antibiyotiğe ek olarak peritonun tetrasiklinle lavajı sonrasında infeksiyonun daha iyi kontrol edilebileceği belirtilmiştir⁽¹³⁾. Bunlara benzer çalışmalara ait örnekler oldukça fazladır. Dolayısıyla 2007 yılında yapılan ve randomize kontrollü çalışmaların metaanalizini içeren bir çalışma oldukça yol göstericidir. Buna göre temiz ya da minor kontamine yaralarda topikal tedavinin etkin olabileceği belirtilmekte, sistemik antibiyotik gerektiren major kontamine yaralarda topikal antibiyotiklerin ek fayda sağlamadığı kabul edilmektedir⁽⁶⁾.

Kronik yaralar

Bacak ve ayak ülserleri, bası yaraları ve metabolik hastalıklara bağlı yaraları kapsar. Literatür taraması sonunda 30 ayrı çalışmada venöz ülserler için değişik topikal antimikrobik maddeler uygulanarak kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve topikal madde uygulananlarda daha hızlı iyileşme sağlandığı belirlenmiştir. Ancak bunların çoğu gümüş sulfadiazin, allopurinol, dimetil sulfoksit, charcol emdirilmiş kompres, tripeptid-bakır topikal olarak uygulanan antiseptiklere ait çalışmalardır. Diğer yandan oksikinolon bazı yaralarda etkili olmuş, gentamisinli spançlar pilonidal sinüs infeksiyonlarında iyileşme sağlamıştır. Bu yaraların tedavisinde sistemik antibiyotikler genellikle topikal antimikrobik maddeler kadar etkili olmamış, ayrıca sistemik yan etkilerine vurgu yapılmıştır^(5,19,20).

Dekubit ülseri gibi yaralarda 10⁶/ml bakteri olması yara iyileşmesini geciktirmektedir. Aerop ve anaerobların birlikte bulunması tabloyu ağırlaştırmaktadır. Derin dokuları da etkilemiş yaralarda sistemik antibiyotikler verilmelidir. Buna karşılık yüzeysel yaralarda topikal antibiyotikler ve antiseptikler daha etkili olmaktadır.

Bakteri yükü çok olan ve iyileşmesi geciken derin yaralarda sistemik antibiyotiklere topikal uygulanan antimikrobik maddelerin eklenmesi yarar sağlar^(17,25).

% 1'lik azaleik asit, nitrofurazon ve povidon iyodin diabetik ayakta iyileşme süresini kısaltmıştır. Azaleik asit kullanılan yaralarda ortalama iyileşme süresi 45 gün iken, kontrol grubunda 104 gün olmuştur. Oksikinolon ve povidon iyodin bası yaralarının tedavisinde yararlı bulunmuştur⁽²⁾.

Gümüşlü preparatlar aktif karbonla uygulanırsa bakterileri absorbe ederler; kokuyu gidermekte ve eksüdayı azaltmaktadırlar⁽¹⁷⁾.

Metronidazol çözeltileri ve kremleri ülserle malignan tümörler dahil ülserlerde anaeroblara karşı kullanılır. Ayrıca metronidazolün yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi de bulunmaktadır.

İyileşmeyen, infekte olmayan kronik yaralarda (bası yaraları) topikal antibiyotiklerin kullanımı U.S. Agency for Health Care Policy and Research tarafından önerilmektedir. Bu tedavinin amacı bu yaralarda bakteriyel çoğalmayı azaltmak ve muhtemelen iyileşmeyi hızlandırmaktır. Ancak topikal antibiyotiklerin kronik kullanımından bakteriyel direnci hızlandırabileceği için kaçınılmalıdır. Son zamanlarda piyasaya sunulan topikal antibiyotiklerin hiç biri kronik, iyileşmeyen yaralarda spesifik kullanım için hazırlanmamıştır. Bu nedenle topikal antibiyotiklerin kullanımı kronik, iyileşmeyen yaralarda halen tartışılmaktadır⁽¹⁷⁾.

Sonuç

Gerek yazıda belirtilen literatür bilgileri, gerekse toplantı sırasında değerli meslektaşlarımızın aktif katılımı sonucunda, olguların özelliğine göre topikal antibiyotiklerin kullanılabileceği, ancak bu uygulamanın genel yara bakımının önüne geçemeyeceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Amici G, Russo R, Feriani M et al: Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis: guideline from the Italian Society of Nephrology, G Ital Nefrol 2007;24 (Suppl 37):125-35.

2. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG: Wound microbiology and associated approaches to wound management, *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):244-69.
3. Boyce ST, Warden GD, Holder IA: Cytotoxicity testing of topical antimicrobial agents on human keratinocytes and fibroblasts for cultured skin grafts, *J Burn Care Rehabil* 1995;16(2):97-103.
4. Charalambous C, Tryfonidis M, Swindell R, Lipsett AP: When should old therapies be abandoned? A modern look at old studies on topical ampicillin, *J Infect* 2003;47(3):203-9.
5. Cooper R: A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care, [www.worldwidewounds.com\(2004\)february/Cooper/Topical-Antimicrobial-Agents.html](http://www.worldwidewounds.com(2004)february/Cooper/Topical-Antimicrobial-Agents.html)
6. Diehr S, Hamp A, Jamieson B, Mendoza M: Do topical antibiotics improve wound healing? *J Fam Pract* 2007;56(2):140-4.
7. Dökmetaş İ: Cerrahide profilaktik antibiyotik kullanımı, *Klinik Derg* 2001;14(3):135-9.
8. Elaldı N: Cerrahi antimikrobiyal profilaksi, *C. Ü. Tıp Fak Derg* 2002;24(1):36-44.
9. Friberg O, Svedjeholm R, Kallman J, Soderquist B: Incidence, microbiological findings, and clinical presentation of sternal wound infections after cardiac surgery with and without local gentamicin prophylaxis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(2):91-7.
10. Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, Granfeldt H, Vikerfors T, Kallman J: Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial, *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):153-61.
11. Kamath S, Sinha S, Shaari E, Young D, Campbell AC: Role of topical antibiotics in hip surgery. A prospective randomised study, *Injury* 2005;36(6):783-7.
12. Khanin AG, Sukhoverov AS: Treatment of purulent postoperative wounds with collagen and immobilised gentamicin, *Khirurgiia (Mosk)* 1997;(6):44-6.
13. Krukowski ZH, Al-Sayer HM, Reid TM, Matheson NA: Effect of topical and systemic antibiotics on bacterial growth kinetics in generalized peritonitis in man, *Br J Surg* 1987;74(4):303-6.
14. Moesgaard F, Nielsen ML, Hjortrup A et al: Intracutaneous antibiotic in addition to systemic antibiotic treatment fails to reduce wound infection rates in contaminated abdominal surgery. A controlled clinical trial, *Dis Colon Rectum* 1989;32(1):36-8.
15. Nakamura Y, Daya M: Use of appropriate antimicrobials in wound management, *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(1):159-76.
16. Nigam V, Jaiswal A, Dhaon BK: Local antibiotics: panacea for long term skeletal traction, *Injury* 2005;36(1):199-202.
17. O'Donnel JA, Tunkel AR: Topical antimicrobials, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, Sixth ed" kitabında Chapter 35, p.478-89, Churchill and Livingstone Inc., Philadelphia (2005).
18. Odou MF, Muller C, Calvet L, Dubreuil L: In vitro activity against anaerobes of retapamulin, a new topical antibiotic for treatment of skin infections, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(4):646-51.
19. O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA: Systemic review of antimicrobial agents used for chronic wounds, *Br J Surg* 2001;88(1):4-21.
20. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T: Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration, *Health Technol Assess* 2000;4(21):1-247. <http://www.nccta.org/full-mono/mon421.pdf>
21. Ostermann PA, Seligson D, Henry SL: Local antibiotic therapy for severe open fractures. A review of 1085 consecutive cases, *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(1):93-7.
22. Ozcan AV, Demir M, Onem G et al: Topical versus systemic vancomycin for deep sternal wound infection caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in rodent experimental model, *Tex Heart Inst J* 2006;33(2):107-10.
23. Price CI, Horton JW, Baxter CR: Liposome encapsulation: a method for enhancing the effectiveness of local antibiotics, *Surgery* 1994;115(4):480-7.
24. Smoot EC 3rd, Kucan JO, Roth A, Mody N, Debbs N: In vitro toxicity testing for antibacterials against human keratinocytes, *Plast Reconstr Surg* 1991;87(5):917-24.
25. Stringel G, Bawdon R, Savrich M, Guertin L, Horton J: Topical and systemic antibiotics in the prevention wound infections, *J Pediatr Surg* 1989;24(10):1003-6.
26. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC: Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients, *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18(4):CD004679.
27. Turgut H, Sacar S, Kaleli I et al: Systemic and local antibiotic prophylaxis in the prevention of *Staphylococcus epidermidis* graft infection, *BMC Infect Dis* 2005;5:91.
28. van Raaij TM, Visser LE, Vulto AG, Verhaar JA:

- Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty, *J Arthroplasty* 2002;17(7):948-50.
29. Vardar-Ünlü G, Ünlü M, Yağmuroğlu A: Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokok izolatlarında mupirosin direnci, *ANKEM Derg* 2006;20(4):222-5.
30. Yılmaz S, Sumer Z, Kaya S: The in vitro efficiency of nitrofurazone-rifamycin combination, *Ann Microbiol* 2002;52:317-21. www.annmicro.unimi.it