

## Yara Bakımı:

# Yarada Antimikrobiyal Tedavi

Dr. Nurcan BAYKAM\*

\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,  
Ankara.

Antibiyotikler yüksek özgüllüğe sahip, potent antimikrobiyal ajanlardır. Antibiyotiklere acımasızca direnç geliştiren mikroorganizmaların artmasına rağmen yeni ve etkili antibiyotiklerin geliştirilmesindeki gecikmeler alternatif tedavilerin gereksinimini ortaya çıkarmaktadır.

Klasik bulguları ile bariz yara infeksiyonu tanısı konduğunda antibiyotiklerin kullanım endikasyonu vardır. İnfeksiyonun amputasyona kadar götürebildiği diyabetik ayak tablolarında olduğu gibi diğer tedavilerle birlikte rasyonel antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik kullanımı, infekte olmamış yarada mikroorganizmaları sınırlı bir sayıda tutmak gibi bir amaç taşımaz. Ancak kronik yaralarda mikroorganizmaların sayısının azaltılması, istenmeyen kokuya neden olan anaerobik bakteriler veya yara iyileşmesini engelleyen dört veya daha fazla etkenin yarada bulunması durumunda haklı sayılabilir. Yara üzerinde kolonize olmuş beta-hemolitik streptokok, stafilokok veya psödomonasin greft yerleştirme işleminden önce eradike edilmesi, bu kolonize mikroorganizmaların sistemik, ciddi bir infeksiyona yol açmalarını önlemek açısından

anlamlıdır. Bu durumlarda sistemik antibiyotikler her zaman uygun olmayacağından, topikal antimikrobiyal ajanların kullanımı daha uygun ve akılcı olabilir.

Modern çağın yara bakımı protokollerinde en sık kullanılan antimikrobiyaller arasında iyodin ve gümüş içeren ürünler bulunmaktadır. Geçmişte kullanılan asetik asit, klorheksidin, bal, hidrojen peroksit, sodyum hipoklorit, potasyum permanganat ve proflavinden bazıları günümüzde yeniden gündeme gelmekte veya diğer alternatiflerle ilgili araştırmalar devam etmektedir.

### KLORHEKSİDİN

Klorheksidin 1946 yılında keşfedilmiş olup, 1954 yılında klinik kullanıma girmiştir. El yıkama antiseptiği olarak ve cerrahi yıkamada yaygın olarak kullanılmakla birlikte, irrigasyon için uygulanması sınırlıdır.

Klorheksidin diasetat, diglukonat ve dihidroklorit olarak kullanılabilen ve olup, yara bakımında diglukonat formu en sık kullanılanıdır. Sporsuz bakterilere karşı hızla geliştirdiği geniş spektrumlu bakterisidal bir etkinliği vardır. Bu etkinliğini, bakterinin hücre dışı membranını ve semipermeabl sitoplazmik membranı tahrip edip hücre komponentlerinin dışarı çıkmasına yol açarak gösterir. Aynı zamanda konsantrasyona bağımlı olarak intraselüler organellerin koagülasyonuna da neden olur. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer birçok klinik izolata karşı olan etkinliği dokümanite edilmiştir, ancak metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'un di-

rençli olduğu gösterilmiştir. Klorheksidinin topikal ajan olarak yara tedavisindeki rolü genelde çok iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, yeni bildirilen yedi hayvan ve üç insan çalışmasıyla bu etkinlik gösterilmiştir. Ayrıca minimal düzeyde yan etki geliştirdiği de ortaya konmuştur. Bakteri sayısını azaltması, yara iyileşmesini hızlandırması ve toksisitesinin olmaması kabul edilmekle birlikte, güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili yeterli veri olmadığına ve açık yaralarda klorheksidinin kullanılmasına yönelik daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğuna inanılmaktadır.

### BAL

Bal eski zamanlardan kalma bir ilaç olup, yara tedavisindeki yeri ise yeni bir buluştur. Birçok terapötik ajanın geliştirilmesinde baldan faydalanılmış ve buna gerekçe olarak balın antibakteriyel etkinliği ve yara iyileşmesine olan katkısı gösterilmiştir.

Balın antibakteriyel aktivitesi geniştir ve 70'ten fazla mikroorganizmanın bala duyarlı olduğu gösterilmiştir. En son yapılan in vitro çalışmalarda aktif manuka balının yaralardan izole edilen ve içlerinde MRSA, vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve *Burkholderia cepacia*'nın da bulunduğu birçok dirençli bakteriye karşı bakterisidal aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

Ortamın osmolarite ve asiditesi, hidrojen peroksit oluşturması, tanımlanmamış bitkisel ve kimyasal maddeleri bulundurması, balın antimikrobiyal etkinliğini ortaya çıkarmasına etkili olan durumlardır. Ancak jeografik yerleşim, floral orijin ve diğer koşullar da balın etkinliğini belirleyen özelliklerdir.

Balın hangi mekanizma ile mikroorganizmaları inhibe ettiği ve hücresel hedef noktaları halen tam olarak keşfedilememişse de birçok bulgu vardır. Örneğin; in vitro olarak hücre sıralarının balık solüsyonu ile teması temeline dayanan çalışmalarda monositik hücre aktivitesinin hafiflediği gösterilmiştir. Tam açıklanamasa da, bu durum balın yara iyileşmesindeki etkinliğini düşündürmektedir.

Çalışmaların birçoğu farklı ve ortak bir özelliği olmayan ballarla yapılmış olup, dolayısıyla anektodal kanıta dayalıdır. Konuyla ilgili çift-kör, randomize kontrollü çalışmaların eksikliği söz konusudur.

Steril, ruhsatlandırılmış bal içerikli yara kapamaları geliştirilmiş olup, ülkemizde de kullanılmaktadır.

### HİDROJEN PEROKSİT

Antiseptik veya dezenfektan olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. %3'lük solüsyonları yara temizliğinde kullanılmaktadır. Bakterilere karşı geniş spektrumlu bir etkinliği vardır ve bu etkinlik gram-pozitif bakteriler için daha güçlüdür. Oksidasyon yapan ajan olarak hidrojen peroksit, ürettiği serbest radikallerin lipidler, protein ve nükleik asitle reaksiyona girmesi sonucunda hücre bileşenlerini bozarak etkinliğini gösterir. Hidrojen peroksidin yüzeyel yara infeksiyonlarının temizliğindeki kullanımı hava embolisi oluşturduğunun bildirilmesinden sonra azalmış olmakla birlikte, yapılan hayvan ve insan çalışmaları yara iyileşmesinde negatif bir etki ortaya koymamıştır. Ancak, yara iyileşmesindeki kesin etkinliğini gösteren çalışmalar yetersizdir.

### İYOT

İyot, 1811 yılında bir element olarak keşfedilmiştir. Mor ve katı fazda olan madde alkol ve potasyum iyodür içinde çözüldükten sonra kullanılır. Bildirilen ilk kullanımı Davies tarafından 1839 yılında olmuş ve ardından Amerika İç Savaşı'nda kullanılmıştır. İlk kullanıldığı dönemlerdeki ürünler yara yerinde acı, irritasyon ve ciltte renk değişimine neden olsa da, 1949 yılında geliştirilen iyodoforlar (povidon iyodin ve kadeksomer iyodin) daha güvenli ve daha az acı veren ürünlerdir.

Povidon iyodin; polivinilpirolidon sürfaktan/iyodin kompleks (PVP-I)'tir. Kadeksomer iyodin ise dekstrin tanecikleri ve iyot taşıyan epiklorhidrin birleşmesinden oluşmuştur. Her ikisi de düşük konsantrasyonlarda serbest iyot salar ve aslında iyotun gerçek aktivitesi tam bilinmese de proteinlere, nükleotidlere ve yağ asitlerine bağlanarak birçok hücresel etkinliğe neden olduğu bilinmektedir.

İyodun bakteri protein yapısını sistein ve metioninin S-H bağlarını okside ederek etkilediği düşünülmektedir.

İyodun bakteri, mikobakteri, mantar ve virüsleri içeren geniş spektruma karşı etkin olduğu bilinmektedir.

Uzun süreli iyot kullanımlarına karşın sadece bir makalede iyoda karşı direnç gelişimi bildirilmiştir.

Povidon iyodun piyasada mevcut olan çeşitli formülasyonları bulunmaktadır (solüsyon, krem, merhem, kuru sprey veya kapamalar).

Povidon iyodun bakterisidal olarak etkin olduğunu gösteren *in vitro* birçok kanıt bulunmaktadır. Bir çalışmada, povidon iyot uygulanan bölgede hücrelerin %99'undan fazlasının 10 saniye içinde ölümcül şekilde tahribe uğradığı gösterilmiş ve bir bakteri hücrenin öldürülmesi için sadece  $2.36 \times 10^5$  iyot atomuna gerek olduğu ortaya konmuştur. Öncelikle düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında, etkinliği ortamda var olan organik maddelerden etkilenmektedir.

PVP-I sadece yara tedavisinde değil, operasyon öncesi cilt antisepsisi amacıyla da kullanılmaktadır. Cilt antisepsisindeki yeri tartışılmaz olmakla birlikte, birçok yayın PVP-I'nın yara temizliğinde ve lokal yara infeksiyonlarının önlenmesinde veya tedavisinde kullanılmasının yanı sıra güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili tartışmalara yer vermektedir.

1994 yılından beri PVP-I, "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından küçük, akut yaralar için ilk seçenek olarak ruhsat almış olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri (ABD) sağlık otoritelerince bası yaralarında kullanılması önerilmemektedir. PVP-I'nın iki yanık hastasında uygulanmasının ardından bu hastaların ciddi metabolik asidoz sonrası böbrek yetmezliği ile ölmeleri, PVP-I'nın sadece yüzeysel yaralara kısa süre uygulanması gerekliliğini desteklemektedir. Geniş yaralara uzun süreli uygulamalar önerilmektedir. Hayvan modellerinde lökositlere, fibroblastlara ve keratinositlere karşı sitotoksik etki gözlenirken, insan çalışmalarında PVP-I'nın bakteriyel yükü azaltarak infeksiyon oranını azalttığı, iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir.

Kadeksomer iyodür yara kapamalarında olduğu gibi merhem şeklinde de kullanılabilir. İnsan ve hayvan çalışmalarında MRSA ve *P. aeruginosa* miktarını azaltma ve iyileşmeyi hızlandırma gibi etkinlikleri PVP-I ile benzer olarak gösterilmiştir. *In vitro* ortamlarda insan fibroblastlarına toksik etkisinin olmaması *in vivo* kullanımında özellikle kronik yara tedavisi sırasında toksisitesinin olmayacağını göstermektedir.

### PROFLAVİN

Parlak renkli bir akridin derivativesi olan proflavin, II. Dünya Savaşı sırasında yara tedavi etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Günümüzde ise cerrahi yaralarda profilaktik olarak gazlı beze emdirilmiş proflavin hemisülfat solüsyonu

şeklinde kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanımda olan kalsiyum aljinatın yara iyileşmesinde daha etkin bir ajan olduğu gösterilmiştir. Proflavin, etkinliğini bakteri DNA'sına bağlanıp DNA sentezini önleyerek gösterir. Sülfonamide dirençli bakterilere etkin olmasına rağmen, efluks pompası nedeniyle proflavine dirençli MRSA'lar da mevcuttur.

### GÜMÜŞ

Başta yanıklar olmak üzere yara tedavisindeki yeri uzun yıllara dayanan gümüşün mikroorganizmaları inhibe ettiğinin fark edilmesi XIX. yüzyılın sonlarına dayanır. Gümüşün metal formunun etkinliği yoktur. Akışkan formuyla, gümüş iyonlarının ortama yayılması sonrasında mikroorganizmalarda intraselüler kümelenme yaparak antimikrobiyal etkisini gösterir. Bu etkiyi protein ve nükleik asitler içindeki negatif yüklü komponentlere bağlanarak ve bunun sonucunda bakteri canlılığını sağlayan hücre duvarı, membran ve nükleik asidi etkileyerek yapar. Özellikle gümüş iyonlarının tiyol grupları, karboksilatlar, fosfatlar, hidroksiller, imidazoller, indoller ve aminler ile tek tek veya kombinasyon halinde temasta bulunduğu düşünülmektedir. DNA engelleyici transkripsiyona ve hücre yüzey komponentlerine bağlanan gümüş iyonları, bakteri solunumunu ve ATP sentezini durdurur. *Candida albicans*'ta gümüş iyonları fosfomanoz izomeraz içindeki sistein kalıntılarına irreversibl olarak bağlanarak hücre duvarı sentezini durdurur. *Escherichia coli* için bu geçerli değildir. Diğer gümüş radikallerinin antimikrobiyal aktivitesiyle ilgili bilinenler ise çok azdır.

Gümüşün memeli sistemlere olan toksik etkisi ve iyileşmeye olan katkısı, Lansdown tarafından ortaya atılmış ve bu konuda daha fazla çalışmaya gerek olduğu bildirilmiştir. Gümüş nitrat kullanımı sonrası cilt rengindeki açılmalar ve irritasyonun yanı sıra gümüşün emilimi, sistemik yayılımı ve idrarla atılımı iyi tanımlanmıştır.

Yara bakımında gümüş, çeşitli formülasyonlar halinde kullanılmaktadır. Günümüzde gümüş nitrat artık kullanılmamakta olup, gümüş sülfadiazin ve gümüş salan yara kapamaları yaygın olarak kullanılmaktadır. Gümüş sülfadiazinin 1968 yılında piyasaya yanık tedavisinde kullanılmak üzere sunulmasından sonra yıllar içinde geniş spektrumlu antibakteriyel, antifungal ve antiviral ajan olarak kullanımına devam edilmektedir.

Gümüş sülfadiazinin yanık tedavisindeki yeri, Birmingham'daki yanık olgusunda gümüş sülfadiazin tedavisi ardından tespit edilen sülfadiazine dirençli bakteri izolasyonu sonucunda tartışılır hale gelmiştir. Gümüşe dirençli bakteriler çok nadirken, gümüş sülfadiazine dirençli bakteriler sık olarak görülmektedir. Gümüşteki direnç plazmid bağımlıdır ve bu plazmidler çoklu antibiyotik direncini de taşıyabilir.

Domuzlarda temiz yaralarda gümüş sülfadiazinin epitelizasyonu %28 oranında arttırdığı, böylece antimikrobiyal aktivite yanında yara için ek faydası olduğu ortaya konmuştur. Bu modelde PVP-I'nın iyileşme hızına etkisi gösterilmemiştir.

Son yıllarda çok sayıda gümüş emdirilmiş yara kapamaları üretilmiştir. Bu kapamalar devamlı olarak düşük konsantrasyonda gümüş iyonları salarak mikroorganizmaları inhibe etmenin yanı sıra, yara iyileşmesini de stimüle etmektedir. Gümüş içeren yara kapamaları ile ilgili insan çalışmaları sınırlı olup, ümit verici sonuçlar mevcuttur. Kanada'dan bildirilen kontrolsüz, prospektif bir çalışmada, iyonize "nanokristalin gümüş kapama" ile tedavi edilen kronik yaralarda klinik parametrelerde düzelenin yanı sıra, yüzeysel yaralarda mikroorganizma yükünü azaltmış, fakat derin dokuda yük devam etmiştir.

Modern yara kapamalarında sadece antimikrobiyal etkinliğin yeterli olmayacağına, yara iyileşmesini destekleyecek başka özelliklerin de olması gerektiğine inanılmaktadır.

Topikal antimikrobiyallerin etkinlikleri bilinmesine rağmen yara tedavisinde halen bir kargaşa söz konusudur. Hatırlanmalıdır ki, bu etkinliği etkileyen birçok faktör vardır. Laboratuvar çalışmalarında antimikrobiyal ajanın etkinliğinin değerlendirilmesi için ilk aşama, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)'nin belirlenmesidir. İnhibisyonun derecesini öğrenmek için kalitatif ve kantitatif süspansiyon testleri ve bu etkinliğin devamlılığını tespit eden kapasite testleri de ardından yapılması gerekenlerdir.

Konsantrasyon, ısı, temas süresi, mikroorganizma sayısı ve ortamda organik madde varlığı gibi birçok faktör topikal antimikrobiyallerin aktivitesini etkiler.

Şu ana kadar bahsettiğimiz ajanlar arasında gümüş sülfadiazin dışında hangisinin kronik yara infeksiyonlarında en etkin olduğuna karar verdi-

recek tarafsız çalışmalar yetersizdir. Gelecekte, mevcut antimikrobiyallere direnç geliştirmiş patojenlerle gelişeceğini düşündüğümüz yara infeksiyonları büyük problem olacağından, antibiyotik bilgilerimizi sürekli modifiye etmek zorundayız. Yaraların iyileşme sürecinde mikroorganizmaların etkisi tam olarak anlaşılammıştır, fakat infeksiyonun yara iyileşmesini engellediği, hatta mortalite oranını arttırdığı da bir gerçektir. Topikal antimikrobiyallerin kullanımı, greft uygulamasından önce olduğu gibi bazı özel durumlarda bakterilerin kötü etkilerini ortadan kaldırmak için gerekli bir yöntemdir. Tam kabul edilme de diğer bir uygulama, daha dirençli bakterilerin yerleşerek tedavisi zor infeksiyonlara neden olan biyofilmlerin ortadan kaldırılmasıdır. İn vitro olarak biyofilmlere iyot uygulandığında mikroorganizmalarda inhibisyon olduğu gösterilmiş, hidrojen peroksit uygulandığında ise bir tahrip potansiyeli olduğu iddia edilmiştir.

Topikal antimikrobiyallerin etkileme şekli standart değildir ve bu nedenle hastalarda istenmeyen durumlarla karşılaşabiliriz. Bunların içinde mikroorganizmalardaki direnç gelişimi en az görülen istenmeyen durum olmakla birlikte, antiseptiklerden klorheksidin için direnç bildirilmiş ve bu da antibiyotik direnci ile bağlantılı bulunmuştur. Dolayısıyla antiseptiklerin yanlış ve gereksiz kullanımı önlenmeli ve ek bir antimikrobiyal tedaviye her zaman gereksinim olacağı bilinmelidir.

Çay ağacı yağı (tea tree oil) ve amfibik derisinden izole edilen peptidlerle ilgili yara infeksiyonu tedavisine yönelik in vitro ve in vivo çalışmalar mevcut olup, ümit verici sonuçlar alınmıştır.

İnfeksiyöz ajanın ortadan kaldırılmasıyla yara infeksiyonunun kontrolü için iki yeni tedavi adayı daha söz konusudur: Maggot ve bakteriyofaj tedavisi.

Maggot tedavisi, canlı sinek larvaları ile temas geçirilen yaradaki bakterilerin bu larvalar tarafından yenip, sindirilmesi ve böylece ortamdaki yoğunluklarının azaltılması esasına dayanmaktadır. Maggot tedavisi ile sadece infeksiyon gelişme riski azaltılmakla kalmayıp, nekrotik dokunun debridmanı (biyocerrahi) de mümkün olmaktadır.

Bakteriyofaj tedavisi ise XX. yüzyılın başlarında bakteriyel virüslerin keşfedilmesinden

sonra başlamış, ancak sonrasında antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle önemini kaybetmiştir. Bu tedavi tam anlamıyla değerlendirilmiş ve araştırılmış olmamakla birlikte, yanık yarası tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

### SONUÇLAR

1. XX. yüzyılda antibiyotiklerin gelişmesiyle yara bakımı ve tedavisinde çözümler bulunurken, bu ajanlara direnç gelişmesiyle yeni tedavi arayışları içine girilmiştir.

2. Antiseptik ajanların dikkatli bir biçimde profilaktik amaçla kullanılmaları yara iyileşmesini hızlandırdığı gibi, sonraki infeksiyon gelişimini de önleyebilmektedir.

3. Yara tedavisinde topikal antimikrobiyal ajanların etkinliğiyle ilgili çok net veriler bulunmamaktadır.

4. Daha iyi planlanmış, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Antiseptiklere karşı direnç gelişimi çok sık olmasa da, gereksiz ve yanlış kullanımı mutlaka önlenmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Beasley WD, Hirst G. Making a meal of MRSA-the role of biosurgery in hospital acquired infection. *J Hosp Infect* 2004;56:6-9.
2. Berendt T, Lipsky BA. Should antibiotics be used in the treatment of the diabetic foot? *The Diabetic Foot* 2003;6:19-26.
3. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of acute and chronic wounds. *Wounds* 1999;11:72-8.
4. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:244-69.
5. Cookson BD, Bolton MC, Platt JH. Chlorhexidine resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or just an elevated MIC? An in vitro and in vivo assessment. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1997-2002.
6. Cooper RA, Halas E, Molan PC. The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:366-70.
7. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *J Appl Microbiol* 2002;93:857-63.
8. Cooper RA, Wigley P, Burton NF. Susceptibility of multiresistant strains of *Burkholderia cepacia* to honey. *Lett Appl Microbiol* 2000;31:20-4.
9. Davies J. Selections in Pathology and Surgery. Part II. London: Longman, Orme, Browne, Greene and Longmans, 1839.
10. Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: An area of controversy. *Wounds* 2003;15:149-66.
11. Duckworth DH, Guilig PA. Bacteriophages: Potential treatment for bacterial infections. *Bio Drugs* 2002;16:57-62.
12. Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein WH. Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents. *Arch Dermatol* 1979;115:1311-4.
13. Giacometti A, Cirioni O, Greganti G, et al. Antiseptic compounds still active against bacterial strains isolated from surgical wound infections despite increasing antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:553-6.
14. Gilchrist B. Should iodine be reconsidered in wound management? *European Tissue Repair Society. J Wound Care* 1997;6:148-50.
15. Gilliland EL, Nathwani N, Dore CJ, Lewis JD. Bacterial colonisation of leg ulcers and its effect on the success rate of skin grafting. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70:105-8.
16. Gupta R, Foster ME, Miller E. Calcium alginate in the management of acute surgical wounds and abscesses. *J Tissue Viabil* 1991;1:115-6.
17. Hansson C, Hoborn J, Möller A, Swanbeck G. The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection. Repeated culture using a validated standardised microbiological technique. *Acta Derm Venereol* 1995;75:24-30.
18. Jones R. Honey and healing through the ages. In: Munn P, Jones R (eds). *Honey and Healing*. Cardiff: IBRA, 2001.
19. Lacey RW, Catto A. Action of povidone-iodine against methicillin-sensitive and-resistant cultures of *Staphylococcus aureus*. *Postgrad Med J* 1993;69(Suppl 3):78-83.
20. Lansdown AB. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care* 2002;11:125-30.
21. Lansdown AB. Silver. 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. *J Wound Care* 2002;11:173-7.
22. Lowbury EJ, Babb JR, Bridges K, Jackson DM. Topical chemoprophylaxis with silver sulphadiazine and silver nitrate chlorhexidine creams: Emergence of sulphonamide-resistant gram-negative bacilli. *Br Med J* 1976;1:493-6.
23. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:147-79.
24. McLure AR, Gordon J. In-vitro evaluation of povidone-iodine and chlorhexidine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1992;21:291-9.
25. Molan PC. The antibacterial activity of honey. Part I. Its use in modern medicine. *Bee World* 1992;80:5-28.

26. Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care* 1999;8:415-8.
27. Mycock G. Methicillin/antiseptic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1985;2:949-50.
28. Payne DN, Babb JR, Bradley CR. An evaluation of the suitability of the European suspension test to reflect in vitro activity of antiseptics against clinically significant organisms. *Lett Appl Micro* 1999;28:7-12.
29. Russell AD. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. *J Appl Microbiol* 2002;92(Suppl):121-35.
30. Schraibman IG. The significance of beta-haemolytic streptococci in chronic leg ulcers. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:123-4.
31. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001;47:38-43.
32. Traoré O, Fayard SF, Laveran H. An in-vitro evaluation of the activity of povidone-iodine against nosocomial bacterial strains. *J Hosp Infect* 1996;34:217-22.
33. Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996;5:277-80.
34. Trevors JT. Silver resistance and accumulation in bacteria. *Enzyme Microb Technol* 1987;9:331-3.
35. Zhou LH, Nahm WK, Badiavas E, Yufit T, Falanga V. Slow release iodine preparation and wound healing: In vitro effects consistent with lack of in vivo toxicity in human chronic wounds. *Br J Dermatol* 2002;146:365-74.
36. Zumla A, Lulat A. Honey--a remedy rediscovered. *J R Soc Med* 1989;82:384-5.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Nurcan BAYKAM  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi  
1. İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
ANKARA