

İMPETİGO TEDAVİSİNDE MUPİROSİN

Ergin Çiftçi*

ÖZET

İmpetigo çocuklarda en sık görülen bakteriyel deri enfeksiyonudur. Sistemik antibiyotikler genellikle en etkin tedavi şekli olmasına karşın impetigo topikal antibiyotiklerle de tedavi edilebilir. Mupirosin pomadı, stafilokoklara ve A grubu streptokoklara bağlı impetigonun oral antibiyotiklerle tedavisine karşı uygun bir topikal seçenektir. Mupirosinin lokal ve sistemik toksisitesi düşüktür. Diğer antibiyotiklere dirençli olanlar dahil olmak üzere derinin en sık patojenlerine karşı oldukça etkilidir ve topikal uygulanması enfeksiyon bölgesinde yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmasına olanak sağlar. Bu makalede mupirosinin impetigo tedavisinde kullanımıyla ilgili araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmpetigo, mupirosin

SUMMARY

Mupirocin in the Treatment of Impetigo

Impetigo is the most common bacterial skin infection of children. Although systemic antimicrobial agents usually provide the most efficient means for treatment, impetigo can be treated by topical antibiotics. Mupirocin ointment is a reliable topical alternative to oral antibiotic therapy for staphylococcal and group A streptococcal impetigo. Mupirocin is associated with low local and systemic toxicity. It is highly active against the most frequent skin pathogens, even those resistant to other antibiotics, and the topical route of administration allows delivery of high drug concentrations to the site of infection. In this report, studies, which were related with mupirocin in the treatment of impetigo, are reviewed.

Key Words: Impetigo, mupirocin

İmpetigo çocuklarda oldukça sık görülen yüzeysel bir deri enfeksiyonudur. Sistemik antibiyotiklerin topikal olanlara göre daha üstün olduğunu gösteren araştırmalardan sonra impetigo tedavisinde -ek olarak topikal antibiyotik kullanılsın ya da kullanılmasın- genellikle sistemik antibiyotikler kullanılmamıştır (1). Ancak çocuklarda oral antibiyotik kullanımının özellikle gastrointestinal yan etkiler ve tedaviye uyum sorunları gibi istenmeyen sonuçları görülebilmektedir.

Topikal antibiyotik tedavisinin kolay uygulanması, tedaviye uyumun daha iyi olması, yan etki olasılığının daha az olması, enfeksiyon bölgesinde daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde edilmesi, bakteriyel direnç ve çapraz direnç olasılığının daha düşük oluşu ve tedavi maliyetinin daha az oluşu gibi bazı avantajları vardır. Bu nedenle tek başına kullanıldığında iyi sonuçlar alınacak topikal bir antibiyotiğin kullanımı çocuklardaki impetigo gibi yüzeysel deri enfeksiyonlarında en uygun tedavi seçeneği gibi görünmektedir.

Yakın zamanlarda kullanıma giren ve halen ülkemizde de bulunan bir topikal antibiyotik olan mupirosin topikal bir antibiyotiğin yararlarının yanı sıra ken-

dine özgü özellikleriyle de impetigo tedavisinde oldukça uygun bir tedavi seçeneği konumuna gelmiştir.

İMPETİGONUN BAKTERİYOLOJİSİ

İmpetigo geleneksel olarak streptokokların yol açtığı, kalın, kabuklu lezyonlarla karakterize olan impetigo contagiosa ve etkeni *Staphylococcus aureus* olan büllelerle seyreden büllöz impetigo olarak sınıflanırdı. Ancak daha sonra yapılan araştırmalar *Staphylococcus aureus*'un her iki tipin de en sık etkeni olduğunu ortaya çıkarmıştır (2,3). Hastaların bir kısmında *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* bir arada bulunur. Tek etken olarak *Streptococcus pyogenes* daha ender olarak izole edilir. Bunlar dışında önemsiz oranda diğer bakteriler de etken olabilir (2,3).

Staphylococcus aureus suşlarında giderek artan oranlarda direnç gelişmesi impetigonun geleneksel tedavisinin sorgulanmasına yol açmıştır (4,5). Çocuklardaki deri enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının hemen hepsi penisiline ve %5-26 kadarı eritromisine dirençlidir (4,5). Eritromisin dirençli bazı araştırmalarda daha yüksek oranlarda bildi-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

rılmıştır ve artmaya devam etmektedir (4,5). Ayrıca A grubu streptokoklarda eritromisin direncinin artışına da dikkat çekilmektedir (6).

MUPİROSİN

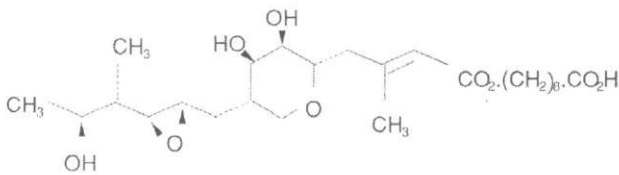
Mupirosin (pseudomonik asid; $C_{26}H_{44}O_9$) *Pseudomonas fluorescens*'in en önemli fermentasyon metabolitidir. Yapısal olarak hiçbir antibiyotiğe benzemeyen mupirosin etki mekanizmasıyla da diğer antibiyotiklerden ayrılır (Şekil 1). İzolösil transfer-RNA sentetaza bağlanıp izolösilin protein zincirine eklenmesini önleyerek bakteriyel protein sentezini durdurur (7,8).

Mupirosin kanda hızla inaktif metabolitlere hidrolize olur. Plazma yarılanma ömrü 30 dakikadan daha kısadır. Bu nedenle yalnızca topikal olarak kullanılmaktadır. Topikal uygulamadan sonra ilacın %1'den daha az miktarı absorbe edilir. Mupirosinin memeli izolösil transfer-RNA sentetaza afinitesi çok düşüktür ve insanlardaki toksik etkisi oldukça azdır (7,8).

Mupirosin stafilokoklar ve streptokoklar gibi primer ve sekonder deri enfeksiyonlarının en önemli etkenlerine karşı etkilidir. Grup D streptokoklar bu spektrumun dışındadır. Gram negatif bakterilere karşı etkisi daha az olmasına karşın *Hemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella catarrhalis* ve *Bordetella pertussis*'e karşı in vitro aktivitesi gösterilmiştir. Mupirosin *Micrococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* gibi normal deri florasını oluşturan türlere karşı etkili değildir. Bu nedenle derinin enfeksiyona karşı doğal savunma mekanizmasını bozması beklenmemektedir. Mupirosinin antibakteriyel etkisi asidik ortamda artar. Derinin pH değeri yaklaşık 5,5 olduğundan bu özellik antibakteriyel etki açısından önemlidir (7,9).

İMPETİGODA MUPİROSİN KULLANIMIYLA İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

Mupirosinin kullanıma girmesiyle impetigoda yalnızca mupirosinin kullanıldığı araştırmaların yanında sistemik ve topikal antibiyotiklerle karşılaştırmalı araştırmalar da yapılmıştır.



Şekil 1: Mupirosinin kimyasal yapısı.

Karşılaştırmaz araştırmalarda mupirosin impetigo tedavisinde hem klinik hem de bakteriyolojik olarak etkili bulunmuştur (10,11). Wuite ve ark. en büyük kısmını impetigoluların oluşturduğu 46 pyojenik deri enfeksiyonlu hastada mupirosin tedavisi uygulamıştır. Beş gün boyunca günde üç kez topikal mupirosin uygulaması ile değerlendirebilen 43 hastanın hepsinde tam iyileşme sağlanmıştır (11).

Eritromisin, impetigonun sistemik antibiyotik ile tedavisinde en çok tercih edilen ilaç olması nedeniyle, etkinlik açısından mupirosin ile en fazla karşılaştırılan antibiyotik olmuştur. Bu araştırmalarda mupirosin eritromisin ile eşdeğer ya da daha etkin bulunmuştur (12-16). İmpetigolu 60 hastada topikal mupirosin ile oral eritromisin tedavisinin etkinliğini karşılaştıran McLinn her iki tedavi seçeneğini benzer oranda başarılı bulmasına karşın eritromisin verilen grupta %13 oranında yan etki gözlemiş, mupirosin grubunda ise yan etki saptamamıştır (15). İmpetigolu 102 çocukta benzer bir araştırma yapan Dagan ve ark. mupirosin ile %95 oranında bir iyileşme elde ederken bu oran eritromisin grubunda yalnızca %73 olmuştur. Bu araştırmada etkeni eritromisine duyarlı *S. aureus* olan hastaların %8'i eritromisin tedavisine yanıt vermezken 4 hastada da tedavi sırasında eritromisin direnci geliştiği gözlenmiştir (16).

Son yıllarda impetigo etkeni olarak eritromisine dirençli *Staphylococcus aureus* sıklığındaki artış nedeniyle eritromisinin bu enfeksiyonun tedavisinde kullanımına kuşkuyla bakılmaktadır (4,16). Mupirosin, eritromisinin bu konudaki alternatifi olarak görülen sistemik kloksasilin, dikloksasilin ve sefalekssin ile eşdeğer veya daha üstün bulunmuştur (17-19). Dux ve ark.'nın primer ve sekonder deri enfeksiyonu olan 149 hastada elde ettikleri klinik iyileşme oranları topikal mupirosin ile %81, eritromisin ile %70 ve kloksasilin ile %65 olmuştur (17). Arredondo en büyük kısmını impetigoluların oluşturduğu 61 primer deri enfeksiyonlu hastada klinik iyileşme oranını mupirosin grubunda %100 dikloksasilin grubunda %93,5 olarak saptamıştır (18). Bass ve ark. impetigolu hastalarda mupirosin ile sefaleksini benzer oranda başarılı bulmuştur (19). Sistemik ampisilin ile karşılaştırıldığında mupirosin daha etkili bulunmuştur. Welsh ve ark. primer ve sekonder deri enfeksiyonu olan hastalarda mupirosin ile %93 oranında bakteriyolojik iyileşme elde ederken bu oran ampisilin ile yalnızca %50 olmuştur (20).

Sistemik ve topikal antibiyotiklerin poststreptokoksik glomerülonefrit gelişimini önlediğine ilişkin bir kanıt yoktur (21). Yapılan araştırmalarda glomerülonefrit gelişimi açısından sistemik antibiyotik veya mupirosin tedavisi alanlar arasında nefrit gelişimi açısından bir fark bulunmamıştır (12,14).

Mupirosini fusidik asid, neomisin, basitrasin ve tetrasiklin ile karşılaştıran araştırmalarda mupirosin diğer topikal antibiyotiklerle eşdeğer veya daha üstün bulunmuştur (19,22-25). Bass ve ark.'nın impetigolu çocuklarda yaptığı araştırmada mupirosin ile iyi sonuçlar alınırken basitrasin ile tedavi edilen hastaların çoğunda başarısızlık gözlenmiştir (19). White ve ark. impetigolu hastalarında mupirosin ile %99, fusidik asid ile %88 oranında klinik iyileşme elde etmiştir (22).

Mupirosini kendi taşıyıcısı olan polietilen glikol ile karşılaştıran araştırmada mupirosin daha üstün bulunmuştur (21). Polietilen glikol antibakteriyel etkiye sahip olduğundan bu durum önemlidir.

YAN ETKİLER

Hastaların yaklaşık %3 kadarında kaşıntı, ağrı, batma ve döküntü gibi istenmeyen etkiler görülmüştür (26). Yan etki oranı ve şekli tek başına taşıyıcı verilen kontrol grubu ile benzer olduğundan bu yan etkilerden polietilen glikolün sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (27). Ayrıca polietilen glikolün nefrotoksik potansiyeli olduğundan böbrek yetmezliği olanlarda veya çok geniş lezyonlarda mupirosin pomadın kullanılması önerilmektedir.

TÜRKİYE'DE YAPILAN ARAŞTIRMALAR

Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde mupirosinin klinik etkinliği üzerine herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Ancak izole edilen bakterilere karşı mupirosinin in vitro etkisini değerlendiren araştırmalar bildirilmiştir.

Sultan ve ark. 50 stafilokok suşunun mupirosine duyarlılığını in vitro mikrodilüsyon yöntemi ile araştırmış ve saptanan bütün MIC değerlerini etkili konsantrasyon sınırları içinde bulmuştur (28).

Koşan ve ark. klinik örneklerden izole edilen stafilokok, streptokok ve enterokoklardan oluşan toplam 406 suşun mupirosine duyarlılığını mikrodilüsyon yöntemiyle araştırmıştır. Sonuçta mupirosin, metisiline dirençli ve metisiline duyarlı stafilokok suşlarına karşı aynı ölçüde etkili bulunmuş, bu suşlar için saptanan MIC50 ve MIC90 değerleri diğer suşlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Araştırmacılar mupirosinin stafilokok ve streptokoklara karşı oldukça etkili bir antibiyotik olduğu sonucuna varmıştır (29).

Kaya ve ark. yara örneklerinden izole edilen 102 stafilokok suşunun mupirosine duyarlılığını mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemi ile test etmiş ve duyarlılık oranını %86 olarak saptamıştır. Yazarlar deri enfeksiyonlarının tedavisinde topikal olarak kullanılan mupirosinin stafilokoklara karşı etkinliğinin yüksek olduğu kanısına varmıştır (30).

SONUÇ

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda mupirosinin hafif ve orta şiddetteki impetigo tedavisinde en az oral antibiyotikler kadar etkili olduğu ve daha az yan etkiye yol açtığı gösterilmiştir. Mupirosin stafilokok ve grup A streptokok kaynaklı hafif ve orta dercede impetigonun tedavisinde topikal uygulanıyor olmasının yanında kendine özgü özellikleriyle de çekici bir seçenek olarak görünmektedir. Antibiyotiklere direnç durumu bölgesel farklılıklar gösterebildiğinden ülkemizdeki impetigo etkenlerinin direnç durumunun izlenmesi ve mupirosinin bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilirliğinin klinik araştırmalarla değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Esterly NA, Markowitz M. The treatment of pyoderma in children. JAMA 1970; 212: 1667-1670.
2. Barton LL, Friedman AD. Impetigo: a reassessment of etiology and therapy. Pediatr Dermatol 1987; 4: 185-8.
3. Dagan R. Impetigo in childhood: Changing epidemiology and new treatments. Pediatr Ann 1993; 22: 235-240.
4. Misko ML, Terracina JR, Diven DG. The frequency of erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* in impetiginized dermatoses. Pediatr Dermatol 1995; 12:12-5.
5. Nishijima S, Nakagawa M. Sensitivity of antibacterials of *Staphylococcus aureus* isolated from impetigo patients. J Int Med Res 1997; 25:210-3.

6. Jarvinen H, Nissinen A, Houvinen P. Erythromycin resistance in group A streptococci. *Lancet* 1989; 1: 1022-3.
7. Leyden JJ. Mupirocin: a new topical antibiotic. *Semin Dermatol* 1987; 1: 48-54.
8. Hughes J, Mellows G. On the mode of action of pseudomonic acid: inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot* 1978; 31: 330-5.
9. Ward A, Campoli-Richards DM. Mupirocin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1986; 32: 425-44.
10. Buchvald J. An evaluation of topical mupirocin in moderately severe primary and secondary skin infections. *J Int Med Res* 1988; 16: 66-70.
11. Wuite J, Davies BI, Go M, Lambers J, Jackson D, Mellows G. Pseudomonic acid, a new topical antimicrobial agent. *Lancet* 1983; 8346(ii): 394.
12. Dagan R, Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for treatment of impetigo in children: Implications of a high prevalence of erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 287-90.
13. Rice TD, Duggan AK, DeAngelis C. Cost-effectiveness of erythromycin versus mupirocin for the treatment of impetigo in children. *Pediatrics* 1992; 89: 210-4.
14. Mertz PM, Marshall DA, Eaglstein WH, Piovanetti Y, Montalvo J. Topical mupirocin treatment of impetigo is equal to oral erythromycin therapy. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1069-73.
15. McLinn S. A bacteriologically controlled, randomized study comparing the efficacy of 2% mupirocin ointment (Bactroban) with oral erythromycin in the treatment of patients with impetigo. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 883-5.
16. Britton JW, Fajardo JE, Craffe-Jacobs B. Comparison of mupirocin and erythromycin in the treatment of impetigo. *J Pediatr* 1990; 117(5): 827-9.
17. Dux PH, Fields L, Pollock D. 2% topical mupirocin versus systemic erythromycin and cloxacillin in primary and secondary skin infections. *Curr Ther Res* 1986; 40: 933-40.
18. Arredondo JL. Efficacy and tolerance of topical mupirocin compared with oral dicloxacillin in the treatment of primary skin infections. *Curr Ther Res* 1987; 41: 121-7.
19. Bass JW, Chan DS, Creamer KM, Thompson MW, Malone FJ, Becker TM, Marks SN. Comparison of oral cephalexin, topical mupirocin and topical bacitracin for treatment of impetigo. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 708-10.
20. Welsh O, Saenz C. Topical mupirocin compared with oral ampicillin in the treatment of primary and secondary skin infections. *Curr Ther Res* 1987; 41: 114-20.
21. Eells LD, Merts PM, Piovanetti Y, Pekoe GM, Eaglstein WH. Topical antibiotic treatment of impetigo with mupirocin. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1273-6.
22. Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1083-7.
23. White DG, Collins PO, Rowsell RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice-a comparison of mupirocin and sodium fusidate. *J Infect* 1989; 18: 221-9.
24. Booth JH, Benrimoj SI. Mupirocin in the treatment of impetigo. *Int J Dermatol* 1992; 31: 1-9.
25. Leyden JJ. Review of mupirocin ointment in the treatment of impetigo. *Clin Pediatr (Phila)* 1992; 31(9): 549-53.
26. Bork K, Brauers J, Kresken M. Efficacy and safety of 2% mupirocin ointment in the treatment of primary and secondary skin infections-an open multicenter trial. *Br J Clin Pract* 1989; 43: 284-8.
27. Orecchio RM, Mischler TW. A double-blind multiclinic comparative trial of mupirocin topical and its vehicle in the treatment of bacterial skin infections. *Curr Ther Res* 1986; 39: 82-6.
28. Sultan N, Çağlar K. Mupirosinin koagülaz pozitif ve negatif stafilokok suşlarına in-vitro etkisi. *ANKEM Derg* 1993; 7(2): 57.
29. Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Keskin K, Özperçin İ, Birinci İ, Fidan A. Mupirosinin stafilokok, streptokok ve *Enterococcus faecalis* suşlarına etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılması. *ANKEM Derg* 1995; 9(1): 17-9.
30. Kaya D, Kaptanoğlu S, Kiraz N, Kaya E. Mupirosin (pseudomonic acid)'in yara örneklerinden izole edilen stafilokok suşlarına karşı in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 1994; 8(2): 102.