ANKEM Derg 17 (No. 3): 212-215 (2003)

KİNOLONLAR DIŞINDA NÜKLEİK ASİT SENTEZİNİ VE SİTOPLAZMA ZARINI ETKİLEYEN ANTİBAKTERİYELLER

Kurtuluş TÖRECİ

NÜKLEİK ASİT SENTEZİNİ ETKİLEYENLER

Rifamisinler (Rifampisin)

Rifamisinler, önceleri *Streptomyces mediterranei*, daha sonra *Nocardia mediterranei*, nihayet *Amycolatopsis mediterranei* olarak adlandırılan bir aktinomisetin ürettiği rifamisin B'nin semisentetik türevleridir. Rifamisin B çok aktif olmayan bir üründür fakat kimyasal olarak kolayca rifamisin S'ye, o da aktif olan diğer türevlere dönüştürülebilir. Etki mekanizması DNA'daki genetik şifrenin mRNA olarak kopyalanmasını (ve sonuç olarak ribozomlarda protein sentezini) sağlayan "DNA'ya bağımlı RNA-polimeraz" enzimi ile dayanıklı bir kompleks oluşturarak RNA sentezini engellemek şeklindedir. Memeli hücrelerindeki benzer enzimler rifamisinlere çok az duyarlıdır. En önemli türev rifampisindir.

Rifampisin (Rifampin)

Rifampisinin etki spektrumu oldukça geniştir: Stafilokoklar, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokokların pek çoğu, *Neisseria meningitidis* ve *N.gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Clostridium difficile, Brucella, Legionella* ve *Chlamydia* türlerine etkilidir. Etkisi bakterisittir. *Enterobacteriaceae* ailesi ve *Pseudomonas* spp. suşlarına etkili olabilirse de tedavide hedefi olan RNA-polimeraz enzimindeki mutasyonlarla çabuk direnç gelişir. Bu nedenle tedavi amacıyla kullanılacağında başka antibakteriyellerle kombine edilir. Rifampisine oluşan direnç başka bakterilere transfer edilmez. Metisiline dirençli stafilokok ve vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik kombinasyonları içinde yer alır.

Rifampisin, ağız yolundan aç karna alındığında güzel absorbe olur ve özellikle inflamasyonlu BOS dahil vücut sıvılarında ve dokularında yeterli konsantrasyona ulaşır. Damar içi yoldan da kullanılabilir. Hücre içine girişi iyidir ve intraselüler patojenlere etki gösterir. Tedavinin sonraki günlerinde karaciğerde ilacı asetilleyen enzimlerin sitimüle edilmesi nedeniyle vücuttaki metabolizması artar, doku ve serumdaki konsantrasyonu ilk günlerdekinden daha düşük olur. İlacın önemli kısmı karaciğerden safra ile, yine aktif olan fakat barsakta absorbe edilmeyen bir metabolit şeklinde barsağa boşaltılır ve dışkı ile atılır. Bir kısmı da idrarla atılır. Böbrek yetersizliği doz ayarlamasını gerektirmese de ciddi karaciğer yetersizliğinde doz azaltılması gerekir.

Rifampisin birçok ilacın serum düzeyini düşürür veya etkisini azaltır. Bazı koklar için beta-laktamlar, glikopeptidler ve siprofloksasine antagonist olabilir. Bu nedenle hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimi dikkate alınmalıdır. Çok toksik bir ilaç sayılmasa da kullananların % 5-10'unda gribe benzer belirtiler, baş ağrısı, baş dönmesi, kas ve eklem ağrıları, interstisiyel nefrit, trombositopeni, hemolitik anemi, görme bozukluğu, sindirim sistemi ve deri belirtilerinden bir veya birkaçına yol açabilir.

Rifampisinin başlıca klinik kullanımı meningokokal ve *H.influenzae* tib b meninjitlerinde olgu ile temasta bulunanların profilaksisinde ve lejyoner hastalığı, bruselloz ve tüberküloz tedavilerindedir. Lejyoner hastalığında bir makrolid veya kinolon ile, brusellozda doksisiklin ile kombine edilmelidir.

Rifampisin INH ile birlikte tüberküloz tedavisinde çok önemli bir yer tutar. Bu nedenle tüberküloz tedavisinde kullanılan hemen bütün kombinasyonlarda yer alır. PAS ile birlikte verildiğinde rifampisinin absorbsiyonu azalır. *Mycobacterium tuberculosis, M.kansasii, M.marinum, M.haemophilum, M.xenopi, M.ulcerans* ve *M.leprae* suşlarına yüksek oranda, *M.avium-intracellulare* ve *M.scrofulaceum* suşlarının ancak yarısına etkilidir. *M.fortuitum* ise rifampisine dirençlidir. Ülkemizde daha önce tedavi görmemiş hastalardan izole edilen *M.tuberculosis* suşlarının % 11'i, daha önce tedavi görenlerden izole edilen suşların % 36'sında rifampisin direnci saptanmıştır.

Diğer rifamisin türevleri

Rifabutin: Rifamisin S'in türevidir. *M.avium* kompleksine rifampisinden daha etkilidir. Oral kullanılır ve birçok organda serumdakinden yüksek konsantrasyona erişir. Döküntü, sindirim sistemi yakınmaları, nötropeniye neden olabilir. Daha çok tüberküloz dışı mikobakteri infeksiyonlarında ve AIDS'li hastalarda *M.avium* kompleksi ile oluşan infeksiyonlarda kullanılır.

Rifamid: Gram pozitif bakterilere ve atipik mikobakterilere etkili bir rifamisin türevidir.

Rifamisin SV: *M.avium* kompleksine, atipik mikobakterilere, *L.monocytogenes* ve *Brucella*'ya rifampisinden daha etkili, enterokoklara daha az etkilidir. Bir kombinasyon içinde oral veya kas içi yoldan kullanılabilir.

Rifapentin: Rifamisin SV'ye benzer, oral yoldan kullanılır.

Rifaksimin: Diğer rifamisinlere benzer. Zor absorbe edildiğinden sindirim sistemi infeksiyonlarında, ayrıca topikal olarak bakteriyel vajinitte kullanılabilir.

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, Çapa, İstanbul-ANKEM Derneği, İstanbul.

Novobiosin

Novobiosin *Streptomyces sphaeroides* ve *Streptomyces niveus*'dan elde edilen, ağız yolundan kullanılan, DNA-giraz enzimini ve ayrıca teikoik asit sentezini etkilediği kabul edilen, DNA-giraz enzimindeki mutasyonlar ve dışa atım pombası ile kendisine karşı direnç oluşan bir antibiyotiktir. Bakterilerden plazmitlerin elimine edilmesine yol açan bir etkisi de vardır. Çoğul dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına etkili olabildiği gibi, daha çok Uzak Doğu Asya'da rastlanan *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei* infeksiyonunda (melioidoz) kullanılabilecek ilaçlardan biri olarak kabul edilir. Yenidoğana verilirse hiperbilirubinemiye yol açar. Halen birçok ülkede tedavide kullanılmayan ve preparatı bulunmayan novobiosinin bir kullanış alanı laboratuvarda *Staphylococcus saprophyticus*'un diğer koagülaz negatif stafilokoklardan ayırımıdır. Novobiosine intrinsik dirençli olan *S.saprophyticus* suşları, birçok diğer türün aksine, duyarlılık deneyinde 5 µg'lık novobiosin diski ile zon vermez.

Nitrofuranlar (Nitrofurantoin, furadantin)

Nitrofuranlar 1940'larda, sulfonamidler dışında antibakteriyel ilaçların olmadığı veya az olduğu bir dönemde, sentetik olarak elde edilmiş ve kısa zamanda birçok türevleri sentez edilmiş, insan tıbbi ve veteriner hekimlikte kullanılmıştır. Tedavi alanına çeşitli antibiyotiklerin girmesi ile bu grup ilaçlara ilgi azalmıştır. Bugün daha çok idrar antiseptiği gibi kullanılırlar.

Nitrofurantoin: Nitrofuranların en bilineni olan nitrofurantoin [N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoin]'dir. Etki mekanizması muhtemelen bakterilerin nitroredüktaz enzimleri ile parçalanması sonucu oluşan moleküllerin DNA'da kırılmalara neden olmasıdır. Parenteral olarak kullanılabilirse de genellikle oral formu kullanılır. En önemli endikasyonu gebelikteki bakteriüride, kadınlarda cinsel temasla ilişkili tekrarlayan idrar yolu infeksiyonlarında uzun süreli profilaktik kullanımdır. Birçok ilaçla geçimsizlik gösterebilir. Eozinofilik pnömoni, sindirim sistemi bozuklukları, karaciğer bozukluğu, hematolojik ve nörolojik belirtilere neden olabilir.

Aşağıda bugün birçok ülkede preparatı bulunmayan diğer nitrofuran türevleri sıralanmıştır:

Nifuratel: Gram negatif anaeroblara ve *Candida albicans*'a etkili olan, idrar yolu infeksiyonları ve vaginal kandidiyazda kullanılabilen bir türevdir.

Nifurtimoks: *Trypanosoma cruzi*'ye etkisi nedeniyle Chagas hastalığında kullanılması en önemli özelliğidir.

Nifuroksim: *T.cruzi* ve *T.brucei*'ye de etkili bir türevdir. En önemli etkisi mayalar üzerinedir ve vaginal kandidiyazda kullanılabilir.

Furazolidon: *Salmonella, Shigella, E.coli, Pleisomonas, Aeromonas, Campylobacter, Vibrio* suşlarına, ayrıca *Giardia intestinalis* ve *Trichomonas vaginalis*'e etkili olabilen, ağız yolundan kullanılan bir preparattır. En çok ishal ve vajinit olgularında kullanılır.

Nifurtoinol ve **nifurazon** diğer nitrofurantoin ilaçlardır.

Nitroimidazol türevleri

Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis gibi protozoonlara etkisi nedeniyle 1953'de kullanıma giren, sonra anaerob bakterilere etkinliği nedeniyle bakteriyolojide de önem kazanan nitroimidazol türevleri, diğer ilaçlardan farklı olarak, bakteriler, protozoonlar, bazı helmintler, hatta hipoksik tümör hücreleri gibi çok değişik gruplara etki gösteren bir ilaç grubunu oluşturur. En çok bilinen ve kullanılan türev metronidazoldür.

Metronidazol: Oldukça basit bir moleküldür (1-beta-hidroksietil-2-metil-5-nitroimidazol). 1960'dan bu yana kullanımdadır. Bakteri hücresine pasif difüzyonla girer, toksik ürünlere parçalanır ve büyük olasılıkla DNA'ya bağlanarak etkisini gösterir. Damar içi, rektal ve vaginal uygulama mümkünse de en çok ağız yoluyla kullanılır. Oral süspansiyon, süpozituar, diş jeli şeklinde kullanışları da vardır. Dokulara iyi dağılır. BOS'da serum düzeyinin yarısına, inflamasyon varsa serum düzeyine kadar erişir. Karaciğer ve ağır böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması gerekir. Uzun süreli kullanımda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, sindirim sistemi ve merkez sinir sisteminde yan etkilere yol açabilir. Toksik etkisi dozla orantılıdır. İnsanda gösterilmemişse de hayvanlarda teratojenik etki gösterdiğinden gebelere ve yeni doğanlara kullanılmaz.

Bacteroides fragilis de dahil *Bacteroides* türlerine, *Fusobacterium, Clostridium, Selenomonas* türlerine, *Campylobacter fetus, Gardnerella vaginalis, Helicobacter pylori, Treponema pallidum*'a, biraz daha az olmakla beraber peptokok ve peptostreptokoklara etkilidir. *Actinomyces* spp. ve *Propionibacterium acnes*'e etkisizdir. Metronidazole direnç nadir gelişir. Bu direncin hücrede metronidazolü toksik ürünlere parçalayan ve yalnız anaeroblarda bulunan piruvat ferrodoksin oksidoredüktaz enziminin azalması ile meydana geldiği sanılmaktadır. Dirence neden olan gen plazmitte kodlanır ve konjugasyonla başka bakterilere geçirilebilir.

Anaerob bakterilerin yalnız başına veya fakültatif bakterilerle birlikte olduğu infeksiyonlarda (kolon ve genital kanal kaynaklı infeksiyonlar; bakteriyel vaginozis, anaerob pnönomi ve ampiyem; karaciğer ve beyin abseleri; akut diş eti infeksiyonları; kronik sinüzit ve otit, tetanoz, mide ve duonenum ülserleri...) çok defa penisilinler, sefalosporinler veya aminoglikozidlerle birlikte kullanılır. Cerrahi profilaksi bir diğer kullanım alanıdır. Ayrıca trikomoniyaz, giardiyaz ve amöbyazda ilk seçenek ilaçlar arasındadır.

Ornidazol: Ağız, damar içi ve vaginal yoldan kullanılabilen, metronidazole benzeyen, hemen aynı durumlarda endike olan bir 5-nitroimidazol türevidir.

Tinidazol: Oral ve damar içi kullanılabilen, metronidazole benzeyen, bakteriler için MİK değeri genellikle metronidazolden düşük olan bir 5-nitroimidazol türevidir.

Seknidazol, nimorazol bazı ülkelerde bulunan nitroimidazol türevleridir. Ayrıca yalnız veteriner hekimlikte kullanılan türevler de vardır.

Sulfonamidler

Penisilin dahil hiçbir antibiyotiğin kullanımda olmadığı 1932'de Klarer ve Mietzsch prontosil (sulfonamido-krizoidin) adını verdikleri bir azo boyası sentezlemişler ve 1935'de Domagk bu kırmızı boyayı streptokok infeksiyonlu farelerde deneyerek tedavi edici etkinliğini yayınlamış, kızını da ciddi bir streptokok infeksiyonundan prontosil ile kurtarmıştır. Prontosil Almanya'da loğusalık hummasından ölümü % 20'den % 4.7'ye indirmiştir. Bu boya maddesinin vücutta ayrıştığı ve etkili kısmın aminobenzen sulfonamid (sulfonilamid) fraksiyonu olduğunun anlaşılması benzen halkası çekirdeğine bağlı sulfanil radikalde değişiklikler yaparak farmakolojik özellikleri farklı çok çeşitli sulfonamid preparatları elde edilmesine olanak sağlamıştır. Bu farklı özellikler nedeniyle yarılanma ömrüne göre etkisi kısa, orta, uzun süreli olan, sindirim sisteminden güç absorbe edilip barsakta etkili olan, ağız, oftalmik ve vaginal yollardan veya topikal olarak kullanılan, damar içi şırınga edilebilen çeşitli sulfonamidler sentezlenmiş, 1940'ların ortalarına kadar hemen hemen tek, 1970'lere kadar da önemli bir antimikrobik ilaç grubu olarak tedavide kullanılmıştır. Daha sonra sulfonamidlere gelişen direnç ve kullanımı artan antibiyotikler sulfonamidlerin kullanımını çok sınırlamıştır.

Sulfonamidler bakterilerde DNA yapısına giren purinlerin sentezini inhibe ederek etki gösterir. Bakterilerin hücre duvarı bu sentezde gerekli olan folik asit için geçirgen değildir. Bakteri sentezlediği veya ortamdan aldığı paraaminobenzoik asiti (PABA) dihidropteroat sentetaz enzimi ile dihidropteroik asite, onu dihidrofolat sentetaz enzimi ile dihidrofolik asite, onu da dihidrofolat redüktaz enzimi ile tetrahidrofolik asite çevirerek purin sentezini sağlarlar. Sulfonamidler bu sentez yolunda, PABA'ya benzerliği dolayısıyla, dihdropteroat sentetaz enzimi ile birleşerek enzimi bloke eder ve sentezin devamını engellerler. Bir sonraki bölümde sözü edilecek trimetoprim de bu sentezde dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Memeliler folik asidi besinlerle hazır aldıklarından, memeli hücrelerinde bu inhibisyonlar söz konusu değildir.

Sulfonamidler ağızdan alındığında kolay absorbe edilir ve vücut dokusunda dağılımı iyidir. Çeşitli vücut sıvılarına, örneğin BOS'a geçişinde çeşitli sulfonamidlerde farklılıklar bulunur. Bu nedenle çeşitli hastalıklarda farklı sulfonamidler tercih edilir. Birçok ilaçla etkileşimleri olabilir. Deride, karaciğerde toksisite, kan tablosunda değişiklikler oluşturabilirler. Önemli bir yan etki de böbrekte tübüler nekroza yol açabilmeleridir.

Stafilokoklar *Pseudomonas* ve enterokoklar dışında birçok bakteriye, ayrıca *Pneumocystis, Plasmodium, Toxoplasma* gibi protozoonlara etkili olabilir. Ancak etkili olabildiği bakteri türlerinde de, plazmitte kodlanan sulfonamidlere afinitesi azalmış dihidropteroat sentetaz sentezlenmesi ile ya da kromozomal mutasyonlarla fazla miktarda PABA sentezlenmesi ile yüksek oranda direnç görülür. 1960'lı, 1970'li yıllarda özel besiyerlerinde duyarlılık deneyleri yapılarak bakteri suşlarında sulfonamid direnci araştırılırdı. Sulfonamid kullanımının azalması nedeniyle artık sulfonamid duyarlılığı yapılmamaktadır.

Çok kullanılmış sulfonamid prepatları olarak şunlar belirtilebilir:

Sulfadiazin: Suda erimez ve ışığa dayanıksızdır. Damar içi kullanılabilen (sodyum tuzu) nadir sulfonamidlerdendir. İdrar yolu infeksiyonlarında, meningokok infeksiyonlarında, nokardiyozda, yumuşak şankrda, primetamin ile birlikte toksoplazmozda, romatik ateş profilaksisinde etkili olmuştur.

Sulfadimidin: Suda erir, ağızdan kullanılır. Etkisi genellikle daha azdır. İdrar yolu infeksiyonları ve meningokokal meninjitte kullanılmıştır.

Sulfadoksin: Uzun etkili bir sulfonamiddir. Primetamin ile kombinasyonu (Fansidar) klorokine dirençli *Plasmodium falciparum* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

Sulfametoksazol: Trimetoprim ile birlikte ko-trimoksazol olarak çok kullanılır.

Sulfisoksazol: Başlıca idrar yolu infeksiyonlarında kullanılır.

Sulfasetamid: Etkisi azdır. Oftalmik preparatlarda ve vaginal kremlerde kullanılır.

Sulfaguanidin: Barsakta absorpsiyonu azdır. İshal olgularında kullanılmıştır.

Mafenid: *P.aeruginosa*'ya da etkisi nedeniyle geniş yanık yaralarında eskiden çok kullanılmıştır. Lokal ağrı ve allerjik reaksiyonlara yol açar.

Silver sulfadiazin: Bir zamanlar yanık yaraları için çok kullanılmıştır.

Sulfapiridin: En etkin preparatlardandır fakat kristalüriye neden olduğundan kullanılmamaktadır.

Trimetoprim

Tek başına nadiren kullanılan, sentetik olarak elde edilen 2,4-diamino-5-pirimidindir. Etkisini, sulfonamidlerde yazıldığı gibi, folik asit sentezinde dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek purin sentezini, dolayısıyla DNA sentezini engellemek suretiyle gösterir. *Pseudomonas* ve *Bacteroides* suşları dışında birçok Gram negatif çomak ve Gram pozitif koklara etkili olabilirse de yalnız başına nadiren kullanılır ve ülkemizde de tek başına preparatı bulunmamaktadır.

Trimetoprim-sulfametoksazol

Ko-trimoksazol adıyla veya TMP-SMX ya da TMP-SMZ gibi kısaltmalarla da anılan ve 1968'den bu yana kullanılan bu ilacın preperatlarında trimetoprim/sulfametoksazol oranı 1/5'dir ve bu preparatlarla serum ve dokularda 1/20'lik oran sağlanır.

Kombinasyonun iki komponenti bakterilerde purin (dolayısıyla DNA) sentezini yukarıda anlatıldığı gibi iki ayrı noktada inhibe ettiğinden direnç oluşması tek tek sulfonamidlere veya trimetoprime olduğundan daha nadir görülür. Yine de *Shigella*'larda olduğu gibi ko-trimoksazola dirençli suşlar giderek artmakta, empirik kullanımda ko-trimoksazolün ilk seçenek olduğu hastalıkları azaltmaktadır. Buna rağmen en çok kullanılan antimikrobik ilaçlardan biridir.

Ko-trimoksazol oral ve damar içi yoldan kullanılabilir. Vücut sıvıları ve dokularda dağılımı iyidir. Çeşitli ilaçlarla etkileşimi olabilir; bazı kişilerde allerjik belirtilere yol açabilir. Sarılık, serum hastalığına benzer belirtiler, G6-PD yetersizliği olanlarda akut hemoliz, bazan psödomembranöz kolit oluşturabilir. Gebeliğin son dönemlerinde kullanılmaz.

Ko-trimoksazol en çok üriner sistem infeksiyonlarında, kronik bronşitin akut hecmelerinde, barsak patojenleri ile oluşan infeksiyonlarda, *Pneumocystis carinii* infeksiyonlarında, bel soğukluğunda kullanılır. Kadınlarda yineleyen idrar yolu infeksiyonlarında ve nötropenik çocuklarda profilaktik olarak da kullanılır. Kullanırken metisiline dirençli stafilokokların, *Escherichia coli* suşlarının ve barsak patojenlerinden özellikle *Shigella* suşlarının oldukça yüksek oranda dirençli olabileceğini düşünmek, duyarlılık deneylerinin sonuçlarını ya da bölgede saptanan direnç oranlarını dikkate almak gerekir.

SİTOPLAZMA ZARINI ETKİLEYENLER

Polimiksinler

Bacillus polymyxa ve *B.polymyxa var.colistinus*'un sentezlediği polipeptidlerin bir karışımı olan polimiksinlerden polimiksin B ve polimiksin E (**kolistin**) tedavide yer bulmuştur. Katyonik deterjanlar gibi sitoplazma zarını zedeleyerek etki gösterirler. Bakterinin sitoplazma zarında fosfolipidlerle reaksiyona giren polimiksinler zarın permeabilitesini bozarlar. Gram negatif bakterilerde dış duvarda lipopolisakkaridlerin lipid A bölgesine bağlanarak biyolojik etkilerini nötralize eder, antiendotoksik etki gösterirler.

Polimiksinler sindirim sisteminden absorbe edilmezler. Parenteral kullanımları da ağrı ve dokuda zarara yol açar. Nörolojik belirtiler, böbrek toksisitesi sık görülür, bazı hastalarda tübüler nekroza yol açarlar. Bu belirtiler dozla, nefrotoksik başka ilaçlarla birlikte kullanımla artar, tedavi kesildikten sonraki 2 haftada şiddetini arttırmaya devam eder.

Polimiksin B özellikle *P.aeruginosa*'ya etkisi dolayısıyle bir zamanlar kullanılmıştır, artık toksik etkileri nedeniyle sistemik olarak kullanılmaz. Bazı topikal kullanılan preparatların formülünde yer alır. Ayrıca laboratuvarda El-Tor suşlarının 50 U polimiksin B'ye dirençli olması ile klasik *Vibrio cholerae* suşlarından ayırd edilmesinde kullanılır.

Aynı bilgiler kolistin için de geçerlidir. Kolistin 1952'de kullanılmaya başlanmış, 1980'lere kadar özellikle Gram negatif çomak infeksiyonlarında kullanılmış, sefalosporinlerin kullanımı ile yukarıda belirtilen toksik etkileri nedeniyle bir kenara itilmiştir. Ancak Gram negatif çomaklarda antibiyotik direncinin artması sonucu, son yıllarda, mevcut bütün antibiyotiklere dirençli *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarında tedavinin ancak kolistinle sağlandığını bildiren yayınlara rastlanır olmuştur.

Gramisidin

Gramisidin 1930'da Dubos tarafından *Bacillus brevis*'den izole edilen tirotrisin kompleksi içinde yer alan bir antibiyotiktir. Aslında % 80'i gramisidin A olan benzer bileşiklerin bir karışımıdır. Gram negatif çomaklara, muhtemelen bakteri yüzeyindeki fosfolipidlerle inaktive olması nedeniyle, tamamen etkisizdir. Gram pozitif bakterilerde ise hücre zarını zedeleyerek etkili olur.

Damar içi kullanılması böbrek, karaciğer ve eritrositlere çok toksiktir. Ancak topikal olarak kullanılır, bazı ülkelerde spermisit olarak da kullanılmıştır.

Gramisidin için ilginç bir husus, yalnız topikal olsa da, halen kullanımda olan en eski doğal antibiyotik olmasıdır.

Tirosidin (tirotrisin)

Gramisidinle aynı grupta yer alan, benzer özellikte ve çok toksik bir antibiyotiktir. 1940'da *B.brevis*'den izole edilmiştir. Topikal kullanımı mümkündür.

KAYNAKLAR

1- Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds): *Antibiotics and Chemotherapy. Anti-infective Agents and their Use in Therapy*, 8th ed., Churchill Livingston, Edinburg (2003).

2- Gorbach SL, Bartlett J G, Blacklow NR: *Infectious Diseases*, W.B. Saunder Co., Philadelphia (1992).

3- Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).

4- Mandell GL, Bennett JE, Dolin Y (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).

5- Murray TR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed., American Society of Microbiology, Washington (1999).

6- Stein A, Raoult D: Colistin. An antimicrobial for the 21st century? *Clin Infect Dis* 35: 901 (2002).

7- Ustaçelebi Ş (ed): *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).

8- Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Cilt 1 ve 2, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).