

AMİNOGLİKOZİD ANTİBİYOTİKLERİN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNE S-KARBOKSİMETİLSİSTEİNİN ETKİSİ*

Fatma S. KILIÇ¹, Demet KAYA², Nuri KİRAZ², İpek CİNGİL¹

ÖZET

Aminoglikozidlerin nefrotoksik, nörotoksik ve ototoksik etkileri olduğu bilinmektedir. S-karboksimetilsistein (SCMC)'in aminoglikozidlerin vestibüler sisteme toksik etkisini in-vivo koşullar altında önemli derecede düzelttiği bildirilmiştir. Çalışmamızda SCMC'nin aminoglikozidlerin antibakteriyel aktiviteleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla aminoglikozidlerin tek başlarına ve amikasin ve SCMC'nin 32:3, 1:1 ve 1:5; netilmisin ve SCMC'nin 16:3, 1:1 ve 1:5; gentamisin ve SCMC'nin 8:3, 1:1 ve 1:5 oranlarındaki kombinasyonlarının *S.aureus* ATCC 29213 ve *E.coli* ATCC 25922 suşları üzerine inhibitör etkisi mikrodilüsyon yöntemi ile incelenmiş, SCMC'nin denenen oranlarda aminoglikozidlerin antibakteriyel aktivitesini değiştirmediği saptanmıştır.

SUMMARY

The effect of S-carboxymethylcysteine on the antibacterial activity of aminoglycoside antibiotics.

Aminoglycosides have the potential to produce ototoxicity, nephrotoxicity and neurotoxicity. It's reported that S-carboxymethylcysteine (SCMC) reduces the toxic effects of aminoglycosides to vestibular system in vivo. In this study effects of SCMC on the antibacterial activities of aminoglycosides were investigated. For this purpose minimal inhibitory concentrations of aminoglycosides alone and in combinations with SCMC (32:3, 1:1, 1:5 ratios for amikacin and SCMC; 16:3, 1:1, 1:5 ratios for netilmicin and SCMC; 8:1, 1:1, 1:5 ratios for gentamicin and SCMC) for *S.aureus* ATCC 29213 and *E.coli* ATCC 25922 strains were determined by microdilution method. SCMC did not change the antibacterial activity of aminoglycosides in ratios tested.

GİRİŞ

Aminoglikozidlerin nefrotoksik, nörotoksik ve ototoksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Aralarında etki gücü ve toksisiteleri açısından kantitatif farklar bulunmaktadır. Gram negatif aerop çomaklara güçlü etkilidirler. *S.aureus* ve *S.epidermidis* gibi Gram pozitif koklar da aminoglikozidlere duyarlıdır (3).

Bu grup antibiyotikler denge üzerine oldukça toksiktirler. Yarı ömrlerinin uzun olması nedeniyle iç kulak sıvısında (endolenf ve perilenfde) yüksek

* 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp). Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Farmakoloji Anabilim Dalı, 2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

konsantrasyonlara ulaşırlar. Kohlear ve vestibüler organlarda irreversibl hasar oluştururlarken ilk dejenerasyonlarını sağlam hücrelerde yaparlar (1).

İlaçların metabolizması ve detoksifikasyonunda önemli rolü olan glutatyon, sisteinli bir tripeptit yapıdadır. Yaygın sağlam hücre hasarı ve auditer disfonksiyonu olanlarda, aminoglikozid grubu ilaçların kullanımı ile ototoksisite artar. Bu toksisitenin mekanizmasında glutatyon önemli olabilir. Glutatyon serbest oksijen radikallerinin majör toplayıcısıdır. Tedavide mukolitik olarak kullanılan S-karboksimetilsteine (SCMC), düşmüş glutatyon düzeyini yükselerek ototoksisiteyi azaltabilecek ve gelecekte klinik bir değer olabilecektir (3, 4, 6).

Cingi ve ark. (2)'nın yaptığı çalışmalarla SCMC'nin aminoglikozidlerin vestibüler sisteme toksik etkisini önlediği saptanmıştır. Bu çalışmada da SCMC'nin aminoglikozidlerin antibakteriyel aktiviteleri üzerine etkileri olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan SCMC Koçak Firmasından, aminoglikozidler Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.'den sağlanmıştır.

SCMC dimetilsulfoksiddé çözündürilmiş ve tabloda verilen oranlarda aminoglikozidlerle kombine edilmiştir. Bu değerlerin belirlenmesinde Cingi ve ark. (2)'nın çalışmasındaki dozlar korunmuştur. Antibiyotiklerin ve SCMC'nin 0.03-32 µg/ml, kombinasyonların da 0.03-32 µg/ml antibiyotik ve değişik oranlarda SCMC içeren dilüsyonları kullanılarak *S.aureus* ATCC 29213 ve *E.coli* ATCC 25922 suşları için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir (5).

BULGULAR

Aminoglikozidlerin, SCMC'nin ve aminoglikozid ile SCMC kombinasyonlarının test suşları için elde edilen MİK değerleri tabloda verilmiştir. Bu sonuçlar SCMC'nin amikasin, netilmisin ve gentamisinin antibakteriyel etkinliğini değiştirmediğini göstermektedir.

Tablo. *S.aureus* ve *E.coli* için elde edilen MİK değerleri (µg/ml).

Antibiyotik ve kombinasyonları	<i>S.aureus</i> ATCC 29213	<i>E.coli</i> ATCC 25922
Amikasin (AMK)	2	1
AMK+SCMC (32:3)	2	1
AMK+SCMC (1:1)	2	1
AMK+SCMC (1:5)	2	1
Netilmisin (NTL)	0,12	1
NTL+SCMC (16:3)	0,12	1
NTL+SCMC (1:1)	0,12	1
NTL+SCMC (1:5)	0,12	1
Gentamisin (GM)	0,5	0,5
GM+SCMC (8:3)	0,5	0,5
GM+SCMC (1:1)	0,5	0,5
GM+SCMC (1:5)	0,5	0,5
SCMC	>32	>32

TARTIŞMA

Bütün aminoglikozidler reversibl ve irreversibl vestibüler ve kohlçar toksisite potansiyeline sahiptirler. Ayrıca nörotoksik ve nefrotoksiktirler. İlaçların bir çoğu gibi bu grup ilaçlar da karaciğerde metabolize olurken reaktif metabolitleri hücrenin doğal antidotu olan glutatyon rezervini tüketir ve hücrede nekroz oluşturur.

Glutatyon glisin-sistein-glutamatdan oluşan bir tripeptid yapıdır. Glutatyon molekülündeki sülfidiril (-SH) grubu sayesinde ilaçları nötralize (detoksifiye) eder. Bu sırada çoğu zaman glutatyon transferaz enzimi kullanılır (3).

Aminoglikozid grubu antibiyotikler glutatyon rezervi tükenince daha da toksik olurlar. İşte bu toksisiteyi azaltmak için tedavi amacıyla N-asetil sistein ve glutatyon oluşumunu artırın diğer antidotların verilmesi hücrenin reaktif metabolite dayancını artırır. SCMC de karaciğer hücresinde giderek sisteine dönüşür, glutatyon sentezini artırır ve eksilen rezerv yerine konur (3). Bizim yaptığımız çalışmalarda da aminoglikozidlerle SCMC beraber kullanıldığında toksik etkide azalma gözlenmiş (2) ve bu grup antibiyotiklerle antibakteriyel etkinlikte bir değişme olmadığı saptanmıştır.

Son zamanlarda bu grup antibiyotiklerin tek ve yüksek doz tedavileri ile toksisitenin azalabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamız buna bir alternatif tedavi olarak sunulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Buckingham RA: *Ear Nose and Throat Diseases*, Thieme Verlag, New York (1989).
2. Cingi I, Tuğcu I, Erol K, Özdemir M: Aminoglikozid antibiyotiklerin vestibüler sisteme toksik etkilerinin karşılaştırılması ve önlenmesi, *ANKEM Derg* 7: 113 (1993).
3. Kayaalp O: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji*, 6. baskı, Ankara (1991).
4. Malhi JS, Gard PR, Hanlon W: The effects of bromhexine hydrochloride and S-carboxymethylcysteine on guinea pig uterine microflora, *J Pharmacol* 39: 1025 (1987).
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically: Tentative Standards M7-T2*, 2. baskı, Villanova (1988).
6. Zimment I: Acetylcysteine; a drug that is much more than a mucolytic, *Biomed Pharmacother* 42: 513 (1988).