

KLORPROMAZİNİN CANDIDA TÜRLERİNE İN-VİTRO ETKİSİNİN İSOKONAZOL, BİFONAZOL VE NİSTATİN GİBİ ANTİFUNGALLERİN ETKİSİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

Nedim SULTAN, Semra KUŞTİMUR

ÖZET

Disk diffüzyon yöntemi kullanılarak imidazol türevlerinden isokonazol ile bifonazolun, polien grubundan nistatinin ve bir psikotrop ajan olan klorpromazinin, 12 *C.stellatoidea*, 10 *C.albicans*, 6 *C.tropicalis*, 6 *C.pseudotropicalis* ve 6 *C.krusei* suşu üzerine etkileri incelenmiştir.

İsokonazol ve nistatin bütün *Candida* suşlarına etkili bulunmuş, bifonazol ise 7 suşa (% 17.5) etki etmemiştir. Klorpromazin de bütün *Candida* türlerine etkili olmuştur, ancak mayaları antifungal ajanlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda ($\geq 5 \mu\text{g}$) inhibe edebilmiştir. Önlenim zonları incelendiğinde isokonazol, bifonazol ve nistatinde konsantrasyona bağlı bir değişim gözlenmemiştir, klorpromazinde konsantrasyon arttıkça zon büyüğünün arttığı saptanmıştır.

SUMMARY

Comparison of in-vitro effect of chlorpromazine with the effects of antimycotic drugs isoconazole, bifonazole and nystatin on Candida strains.

Effects of a psychothropic drug chlorpromazine and antimycotic drugs isoconazole, bifonazole and nystatin on 12 *C.stellatoidea*, 10 *C.albicans*, 6 *C.pseudotropicalis*, 6 *C.tropicalis*, 6 *C.krusei* strains were investigated by disk diffusion method. It was found that isoconazole and nystatin were effective on all *Candida* strains, while 7 *Candida* strains (17.5 %) were found to be resistant to bifonazole. Chlorpromazine was effective on all strains but it could inhibit yeasts with higher concentration ($\geq 5 \mu\text{g}$) compared to antifungal agents. When inhibition zones were investigated, isoconazole, bifonazole and nystatin were found not to be affected by changes in concentration. Inhibition zone size in chlorpromazine enlarged as concentration level increased.

GİRİŞ

Klorpromazin (chlorpromazine) antipsikotik ilaç gruplarından fenotiazinlerin bir prototipi olarak, sedatif ve antipsikotik etkisi nedeni

ile psikiyatride yaygın kullanılan bir ilaçtır (4). 1979'da Rabbani ve arkadaşları (11) klorpromazinin adenilsiklaz enzimini inhibe ederek kolerada sıvı ve elektrolit kaybını önlediğini bulmuşlardır. Daha sonra bir membran stabilizatörü olarak *S.aureus* ve *V.cholerae*'ya antibakteriyel etkisi saptanmıştır (7). Ülkemizde de Çifter ve arkadaşları (5) çeşitli bakteriler üzerindeki bakteriyostatik etkisini belirlemiştir, ayrıca Kurtar ve arkadaşları (8) da *Candida* türlerine in-vitro inhibitör etkisini saptamışlardır.

Son yıllarda üretilen imidazol türevleri maya ve dermatofitlere kuvvetli inhibitör etkinliği olan ve mantar hastalıklarının tedavisinde önemli bir boşluğu dolduran ilaçlardır (2, 3). Çalışmamızda, klorpromazinin *Candida* türleri üzerindeki etkisini isokonazol ve bifonazolun yanısıra, klasik bir antimikotik olan nistatinin etkileri ile karşılaştırarak değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Toplam 40 *Candida* suşu, yapısında siklohekzimit bulunan ve bulunmayan Sabouraud dekstroz agarda 25°C ve 37°C'de üreme, jerm tüp yapımı, klamidospor agarda klamidospor oluşturma, üreaz yapımı, sıvı Sabouraud dekstroz besiyerinde üreme biçimi, karbonhidrat fermentasyon ve assimilasyon deneyleri ile türlerine ayrılmıştır.

Antimikotik etkileri inceleen klorampromazin hidroklorid (Eczacıbaşı) distile su, bifonazol (Bayer), isokonazol (Squibb) ve nistatin (Squibb) ise dimetilsulfoksit (DMSO) içerisinde çözülferek, çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanıp disklere emdirilmiştir. Antikandidiyal aktivite Bauer-Kirby disk diffüzyon yöntemi ile ölçülmüştür (1).

BULGULAR

12 *C.stellatoidea*, 10 *C.albicans*, 6 *C.tropicalis*, 6 *C.pseudotropicalis* ve 6 *C.krusei* suşları üzerindeki klorpromazinin etkisi tablo 1'de, bifonazolun etkisi tablo 2'de, isokonazolun etkisi tablo 3'de ve nistatinin etkisi tablo 4'de gösterilmiştir. Klorpromazin 5 µg konsantrasyonlarında bütün suşlara etkili olmuş ve zon genişliği konsantrasyona bağımlı bulunmuştur. Bifonazol 40 suşun 7'sinde etkisiz olmuş ancak, konsantrasyona göre etki farkı gözlenmemiştir. Isokonazolde bütün suşlara etki görülmüş fakat, ölçülen zon çapları diğer ilaçlara göre daha dar bulunmuştur. Nistatinde ise bütün suşlarda konsantrasyona bağımlı olmayan etki saptanmış ve hemen hemen bütün konsantrasyonlarda geniş önlenim zonları ölçülmüştür.

TARTIŞMA

Klorpromazin 5 µg konsantrasyonda incelediğimiz bütün *Candida* türlerine etkili bulunmuştur. Kurtar ve arkadaşları (8) bir ön çalışma olan yayalarında 5-10 µg/disk konsantrasyondaki klorpromazinin mikostatik etkili olduğunu bildirmiştir. Klorpromazin bir membran

stabilizatörü olarak, tüm hücrelerde Na, K iyon alışverişini ve glukoz transportunu bozduğuna göre (7), bakterilerde olduğu gibi maya hücrelerinde de olumsuz etki gösterebilir. Çalışmamızda, önlenim zonları ilaç yoğunluğunun azalmasına paralel olarak küçülen değerlerde bulunmuştur (Tablo 1). İmidazol türevleri ise, ilaç yoğunluğu ile önlem zonları arasında bir paralellik göstermemiştir. Isokonazol ve bifonazol klorpromazine göre çok daha düşük konsantrasyonlarda etkili olmuşlardır (Tablo 2, 3). İmidazol türevlerinin *Candida*'ların tomurcuklu hücresinde ve psödomiçelyumuna farklı etkileri olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Plembel ve arkadaşları (10) bifonazolun etkisinin psödomiçelyuma, tomurcuklu hücreden 10 kat daha fazla olduğunu bildirmektedirler. Odds ve arkadaşları (9) da bifonazolun dermatofitlere patojen mayalardan daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Biz de 40 *Candida* suşundan 7'sinde bifonazolun invitro etkisiz olduğunu saptadık. Isokonazol ise çalışmamızda bütün suşlara etkili bulunmuştur. Polien grubundan olan nistatin mayalara düşük konsantrasyonlarda etkili olan bir antimikotikdir (6). Çalışmamızda da bütün türlere düşük ve yüksek konsantrasyonlarda genellikle eşit inhibisyon zon çapı vermiştir (Tablo 4).

Tablo 1. Klorpromazinin *Candida* türleri üzerindeki ortalama önlenim zon çapları (mm).

Candida türleri	Suş sayısı	İlaç konsantrasyonu ($\mu\text{g/disk}$)						
		200	20	10	5	2.5	1.25	
<i>C.stellatoidea</i>	12	24	18	12	8	-	-	
<i>C.albicans</i>	10	27	17	11	8	-	-	
<i>C.tropicalis</i>	6	30	18	12	8	6	-	
<i>C.pseudotropicalis</i>	6	34	30	26	14	11	6	
<i>C.krusei</i>	6	26	20	16	12	6	-	

Tablo 2. Bifonazolun *Candida* türleri üzerindeki ortalama önlenim zon çapları (mm).

Candida türleri	Suş sayısı	İlaç konsantrasyonu ($\mu\text{g/disk}$)						
		100	50	20	10	5	2.5	1.25
<i>C.stellatoidea</i>	12	20	18	10	14	10	8	6
<i>C.albicans</i>	10	26	22	20	16	14	12	8
<i>C.tropicalis</i>	6	20	20	16	12	10	8	6
<i>C.pseudotropicalis</i>	6	28	28	26	24	20	18	18
<i>C.krusei</i>	6	20	18	18	18	16	14	12

Tablo 3. İsokonazolon Candida türleri üzerindeki ortalama önlenim zon çapları (mm).

Candida türleri	Suş sayısı	İlaç konsantrasyonu ($\mu\text{g}/\text{disk}$)							
		100	50	20	10	5	2.5	1.25	
C.stellatoidea	12	22	17	16	16	14	12	12	
C.albicans	10	20	18	16	16	10	10	10	
C.tropicalis	6	20	18	16	16	14	14	10	
C.pseudotropicalis	6	28	24	16	16	14	14	10	
C.krusei	6	20	20	14	14	14	12	8	

Tablo 4. Nistatinin Candida türleri üzerindeki ortalama önlenim zon çapları (mm).

Candida türleri	Suş sayısı	İlaç konsantrasyonu ($\mu\text{g}/\text{disk}$)							
		100	50	20	10	5	2.5	1.25	
C.stellatoidea	12	26	24	24	24	22	22	20	
C.albicans	10	28	26	24	22	20	20	18	
C.tropicalis	6	28	28	28	28	26	26	24	
C.pseudotropicalis	6	32	30	30	28	28	26	24	
C.krusei	6	26	24	22	20	20	20	20	

Sonuç olarak, klorpromazin incelenen bütün *Candida* türlerine etkili bulunmuş olmasına rağmen karşılaştırdığımız diğer antimikotik ajanlara göre, daha yüksek konsantrasyonlarda eşdeğer aktivite göstermiştir. Buna karşılık, $\geq 5 \mu\text{g}/\text{ml}$ yoğunluklarında etkili bulunmuş olması, psikiyatri kliniklerinde kullanılan dozlarda (75-1200 mg/gün) verildiği hastaları mikozlara karşı koruyabileceği düşüncesini yaratmaktadır. Ancak, diğer antimikotiklere alternatif olabileceği farmakokinetik özelliklerine ve daha ayrıntılı araştırmaların sonuçlarına dayanılarak söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Bauer A W, Kirby WMM, Sherries J S, Turck M: Antibiotic susceptibility testing by a standardised single disc method, Am J Clin Path 45: 493 (1966).
- 2- Berg D, Regel E, Harenberg H E, Plembel M: Bifonazole and clotrimazole, their mode of action and the possible reason for the fungicidal behavior of bifonazole, Drug Res 34: 139 (1984).
- 3- Bozkurt M, Kuştımur S, Gürer M A: Dermatofit suşlarının imidazol türevlerine karşı in vitro duyarlılığı, Mikrobiyol Bült 23: 64 (1989).
- 4- Çifter İ: Psikiyatri, GATA Basımevi, Ankara (1985).
- 5- Çifter İ, Kurtar K, Sultan N, Yüksel N, Ulutan F: A preliminary study: Invitro antibacterial activity of chlorpromazine, Gazi Univ Tip Fak Derg 4: 505 (1988).

- 6- Ghannoum M A, Sherif H F, Al-Gharreer H: Sensitivity of clinical yeast isolates in Kuwait against a number of antifungal agents, *Mykosen* 27: 402 (1984).
- 7- Kristiansen J E H: Experiments to illustrate the effect of chlorpromazine on the bacterial cell wall, *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (Section B)* 87: 317 (1979).
- 8- Kurtar K, Çifter İ, Ulutan F, Sultan N, Yüksel N: Invitro inhibitory effect of chlorpromazine on the growth of *Candida* species: A preliminary report, *J Health Sci* 1: 247 (1989).
- 9- Odds F C, Webster C E, Abbott A B: Antifungal relative inhibition factors: BAY 1-9139, bifonazole, butoconazole, isoconazole, itraconazole, oxiconazole, Ro 14-4767/002, sulconazole, terconazole and vibunazole (BAYn-7133) compared in-vitro with nine established antifungal agents, *J Antimicrob Chemother* 14: 105 (1984).
- 10- Plembel M, Regel E, Buchel K H: Antimycotic efficacy of bifonazole in vitro and in vivo, *Drug Res* 33: 517 (1983).
- 11- Rabbani G H, Holmgren J, Greenough W B, Lönnroth I: Chlorpromazine reduces fluid loss in cholera, *Lancet* 1: 410 (1979).