

# KLARİTROMİSİN VE LINKOMİSİNİN İZOLE SIÇAN MİDE STRİPİ VE JEJUNUMU ÜZERİNE ETKİLERİ (\*)

Ramazan ÇİÇEK<sup>1</sup>, Güner ULAK<sup>1</sup>, Mustafa ULAK<sup>2</sup>, Celal AYAZ<sup>3</sup>

## ÖZET

Klaritromisin ve linkomisin izole sıçan mide fundus stripi ve jejunumu üzerine etkileri araştırılmıştır. Klaritromisin ve linkomisin sıçan jejunumunda metakoline verilen kontraktıl cevapları artırmamış, klaritromisin metakoline verilen cevapların  $E_{max}$  değerini düşürmüştür. Mide fundus stripleri üzerinde yapılan çalışmalarda, bu iki antibiyotığın gastrik motiliteyi azalttığı izlenimi edinilmiştir. Sıçan jejunum preparatlarının elektriksel uyarıya verdiği atropine duyarlı kontraktıl cevaplarla, non-adrenerjik non-kolinerjik kontraktıl cevaplar hem klaritromisin hem de linkomisin tarafından azaltılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre bu iki antibiyotığın sıçanlarda gastrointestinal motiliteyi artırmadıkları, buna ilaveten özellikle klaritromisinin intestinal motiliteyi azalttığı düşünülmüştür.

## SUMMARY

*The actions of clarithromycin and lincomycin on isolated stomach fundus strips and jejunum of rats.*

The actions of clarithromycin and lincomycin on preparations of isolated stomach fundus strips and jejunum of rats were investigated. The contractile responses induced by methacoline in rat jejunum were not enhanced by these two antibiotics. The  $E_{max}$  value of methacoline induced responses was reduced after treatment of the preparations with clarithromycin. Studies on rat stomach fundus strips suggest that both agents might decrease gastric motility. Clarithromycin and lincomycin reduced cholinergic and non-adrenergic non-cholinergic contractile responses of rat jejunum preparations.

These data indicate that these two antibiotics do not increase gastrointestinal motility in rats, moreover especially clarithromycin could decrease gastrointestinal motility.

## GİRİŞ

Klaritromisin ve linkomisin çeşitli infeksiyon ajanlarına karşı kullanılan makrolid ve linkozamid antibiyotiklerdir. Bulantı, kusma, abdominal kramp ve diyare makrolid ve linkozamid antibiyotikler ile tedavide sıkça rastlanan yan etkilerdir (7, 11). Ancak bu yan etkiler ile ilgili literatürde bozuklukları tam olarak incelenmemiştir. Son yıllarda eritromisinin gastrointestinal motiliteyi uyarabileceği ve diabetik nöropatiye bağlı gastropareziyi tedavi amacı ile kullanıldığı bildirilmiştir (5). Makrolidlerin bu prokinetik etkileri antimikrobik etkilerinden bağımsız olup (2), etki mekanizması tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Mak-

(\*) 8. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (22-28 Mayıs 1993, Antalya).

1- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.

2- Pendik Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, İstanbul.

3- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır.

rolidler gastrointestinal düz kaslarda motilin reseptörlerini aktive ederek bir barsak hormonu olan motilinin gastrointestinal motilite üzerindeki etkisini taklit ederler (2, 3, 8, 13). Eritromisin'in tavşan mide antrum preparatında motilini yüksek afiniteli bağlama yerinden kopardığı bildirilmiştir (10). Ancak eritromisinin in vivo köpek barsağında motilin ile taklit edilmeyen ve eritromisinin motilin reseptörleri üzerine etkisine atfedilemeyen bir takım eksitator ve inhibitör etkileri de vardır (9). Tomomasa ve ark. (14) ile Sarna ve ark. (12) da eritromisinin insanlarda plazma motilin düzeyinde herhangi bir artışa neden olmadığını, dolayısı ile eritromisine verilen gastrik yanıtın motilin salınmasına atfedilemeyeceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda makrolid bir antibiyotik olan klaritromisin ve linkozamid bir antibiyotik olan linkomisin'in sıçan mide stripi ve jejunumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Cinsiyet farkı gözetilmeyen albino sıçanlar (200-250 g) aşırı doz eter anestezi ile öldürülmüş, mide ve jejunumları hemen çıkarılarak Tirod solüsyonuna konmuştur. 15-20 mm uzunluğunda 2-3 mm genişliğindeki mide fundus stripleri Vane metodu (15), jejunum preparatları ise Magnus metodu (1)'na göre hazırlanmıştır. Preparatlar 37 °C olan ve % 95 O<sub>2</sub> + % 5 CO<sub>2</sub>, ile devamlı gazlanan Tirod solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna asılmıştır. Mide fundus stripelerine 1 g, jejunum preparatlarına 0.5 g'lık bir gerilim uygulanmış, stabil olmaları için 45 dakika bekletilmiştir. İzotonik kontraksiyonlar frontal levye ile 6 kez büyütülerek isli kağıda yazdırılmıştır. Tirod solüsyonunun bileşimi (mM) : NaCl 139.2, KCl 2.7, NaHCO<sub>3</sub> 11.9, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4, glukoz 5.5, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl<sub>2</sub> 0.49 idi.

Mide fundus stripleri ve jejunum preparatlarında metakolin (sırasıyla 30 nM-30 µM ve 30 nM-10 µM) için kümülatif doz-cevap eğrileri elde edilmiştir. Daha sonra 2 dakika süre ile 10<sup>-3</sup> M linkomisin veya 20 µg/ml klaritromisin ile inkübe edilerek metakoline tekrar doz-cevap eğrisi yazdırılmıştır. Bu preparatlarda klaritromisin ve linkomisin uygulamasından önce metakoline alınan kontraktıl cevapların maksimum değerleri % 100 olarak kabul edilmiş ve diğer cevaplar bu değerle orantılanmıştır. Lineer regresyon kullanılarak metakoline verilen kontraktıl cevapların EC<sub>50</sub> değerleri saptanmıştır. Linkomisin ve klaritromisinin E<sub>max</sub> ve EC<sub>50</sub> değerleri üzerindeki etkileri eşleştirilmiş t testi ile değerlendirilmiştir.

Elektriksel uyarının jejunum preparatları üzerindeki etkisini incelemek için, preparatlar bir çift platin elektrod ve stimülatör (Medikal Elektronik Ltd.) ile direkt olarak uyarılmıştır (37.5 mA, 4 ms, 20 Hz, 15 sn). Daha sonra 2 dakika süre ile 10<sup>-3</sup> M linkomisin veya 20 µg/ml klaritromisin ile inkübe edilmiş ve elektriksel stimülasyon uygulanmıştır. Elektriksel uyarıya verilen non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) cevapları incelemek amacı ile 10<sup>-6</sup> M atropin ve 10<sup>-5</sup> M propranolol ile 5 dakika inkübe edildikten sonra elektriksel uyarı uygulanmıştır. Preparat 2 dakika süre ile linkomisin (10<sup>-3</sup>M) veya klaritromisin (20 µg/ml) ile inkübe edilip tekrar elektriksel uyarı uygulanmıştır. Linkomisin veya klaritromisinin elektriksel uyarıya verilen kontraktıl cevaplar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır.

Çalışmada metakolin (Sigma), propranolol HCl (Sigma), atropin sülfat (Galen İlaçları), Linkomisin HCl (İbrahim Ethem), klaritromisin (Mustafa Nevzat) kullanılmıştır. Klaritromisin önce absölu metanolde çözölmüş (1 mg için 0.14 ml absölu metanol), sonra pH 6.5 olan 0.1 M fosfat tamponu ile istenen hacme

tamamlanmış ve günlük olarak hazırlanmıştır. Organ banyosundaki metanol konsantrasyonu % 0.4 olarak gerçekleştirilmiştir. Diğer ilaçlar distile suda çözülerek kullanılmıştır.

## BULGULAR

Mide fundus striplerinin metakoline verdiği kontraktıl cevapların maksimum değerleri linkomisinden sonra artış göstermiştir (sırasıyla  $E_{max} = 100, 103 \pm 5$ ) ( $n=14, p<0.05$ ). Linkomisin metakolinin  $EC_{50}$  değerinde de artışa neden olmuştur (sırasıyla  $-\log_{10}$  Molar  $EC_{50} = 6.12 \pm 0.22, 6.06 \pm 0.19$ ) ( $p<0.05$ ) (Şekil 1).

Mide fundus striplerinin metakoline verdiği kontraktıl cevapların maksimum değerleri klaritromisinden sonra düşüş gösterirken (sırasıyla  $E_{max} = 100, 95 \pm 8$ ) ( $n = 12, p<0.05$ )  $EC_{50}$  değeri artmıştır (sırasıyla  $-\log_{10}$  Molar  $EC_{50} = 6.26 \pm 0.21, 6.12 \pm 0.17$ ) ( $p<0.05$ ) (Şekil 2).

Jejunum preparatlarında linkomisin metakoline verilen kontraktıl cevapların  $E_{max}$  ve  $EC_{50}$  değerlerinde (sırasıyla  $E_{max} = 100, 98 \pm 7$ ; sırasıyla  $-\log_{10}$  Molar  $EC_{50} = 6.57 \pm 0.29, 6.45 \pm 0.16$ ) bir değişikliğe neden olmazken ( $n=7, p>0.05$ ) (Şekil 3) klaritromisin kontraktıl cevapların maksimum değerini azaltmış (sırasıyla  $E_{max} = 100, 92 \pm 7$ ) ( $n = 12, p<0.05$ ),  $EC_{50}$  değerini (sırasıyla  $-\log_{10}$  Molar  $EC_{50} = 6.56 \pm 0.13, 6.49 \pm 0.07$ ) ise değiştirmemiştir ( $n = 12, p>0.05$ ) (Şekil 4).

Linkomisin ve klaritromisin jejunum preparatlarının elektriksel uyarıya verdiği hem atropine duyarlı kontraktıl cevapları (sırasıyla  $n = 9, n = 16$ ) hem de atropin ve propranolol ile inkübe edildikten sonra elektriksel uyarıya verilen NANC kontraktıl cevapları (sırasıyla  $n = 30, n = 14$ ) önemli ölçüde azaltılmışlardır ( $p<0.05$ ) (veriler gösterilmedi).

## TARTIŞMA

Makrolid bir antibiyotik olan klaritromisin ve linkozamid bir antibiyotik olan linkomisin çeşitli infeksiyonlara karşı kullanılmaktadırlar. Çalışmamızda klaritromisin ve linkomisinin izole sıçan mide stripi ve jejunumunda metakolinin neden olduğu kontraksiyonlar ve elektriksel uyarıya bağlı kontraksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır.

Itoh ve ark. (3,4) eritromisinin güçlü gastrointestinal kontraksiyonlara neden olduğunu ve bu etkisinin gastrointestinal bir hormon olan motiline benzediğini ortaya koymuşlardır. Motilin izole barsak preparatlarını kasıcı etkisi türe özgü olup, izole insan ve tavşan barsağında kontraksiyonlara neden olurken, izole sıçan ve kobay barsağında böyle bir etki göstermemektedir (13). Benzer şekilde, bir makrolid olan EM-523 antibakteriyel etki göstermeksizin gastrointestinal motiliteyi güçlü bir şekilde stimüle etmektedir (5). Ancak EM-523'ün de kasıcı etkisi, motilin gibi türe özgü özellik gösterip izole tavşan barsağında kontraksiyonlara neden olurken, bu etki sıçan veya kobay barsağında görülmemiştir (13).

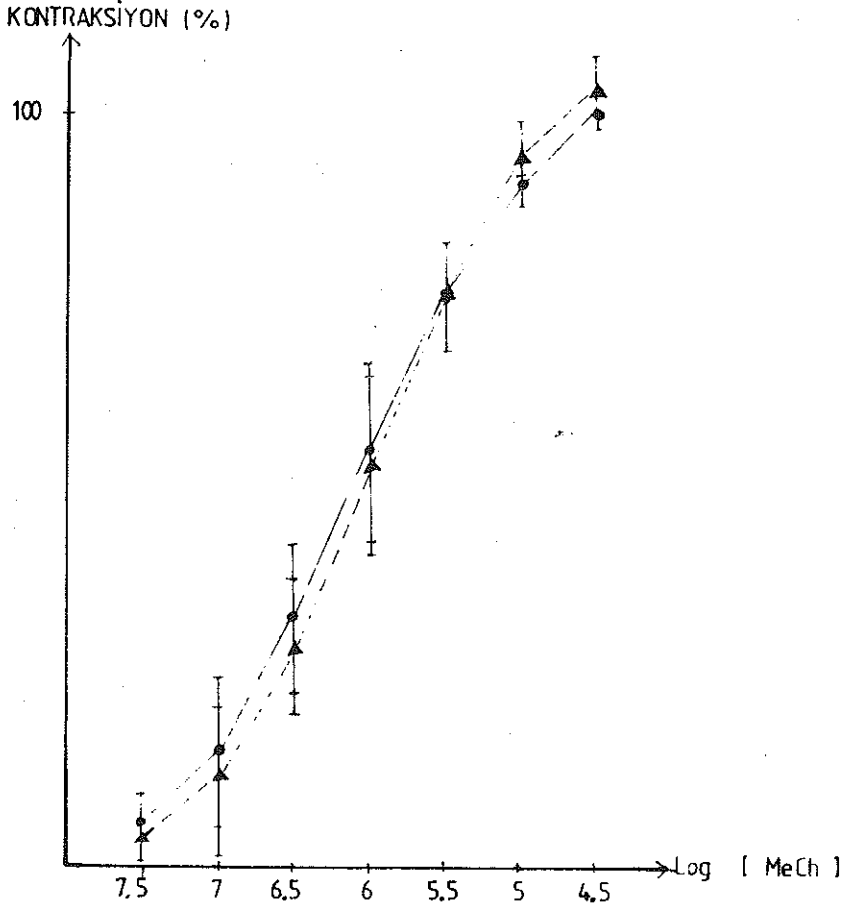
Sıçan jejunum preparatı üzerinde yaptığımız çalışmada hem klaritromisin hem de linkomisin metakoline verilen kontraktıl cevapları artırmamış, klaritromisin metakoline verilen cevapların  $E_{max}$  değerini düşürmüştür. Dolayısıyla bu iki antibiyotik'in sıçanlarda intestinal motiliteyi artırmadıkları, buna ilaveten klaritromisinin intestinal motiliteyi azalttığı düşünülmüştür.

Kondo ve ark. (6) ile Pecters ve ark. (10) eritromisin ve türevlerinin tavşan duodenumunda kontraksiyonlara neden olduklarını ve radyoaktif motilinin izole

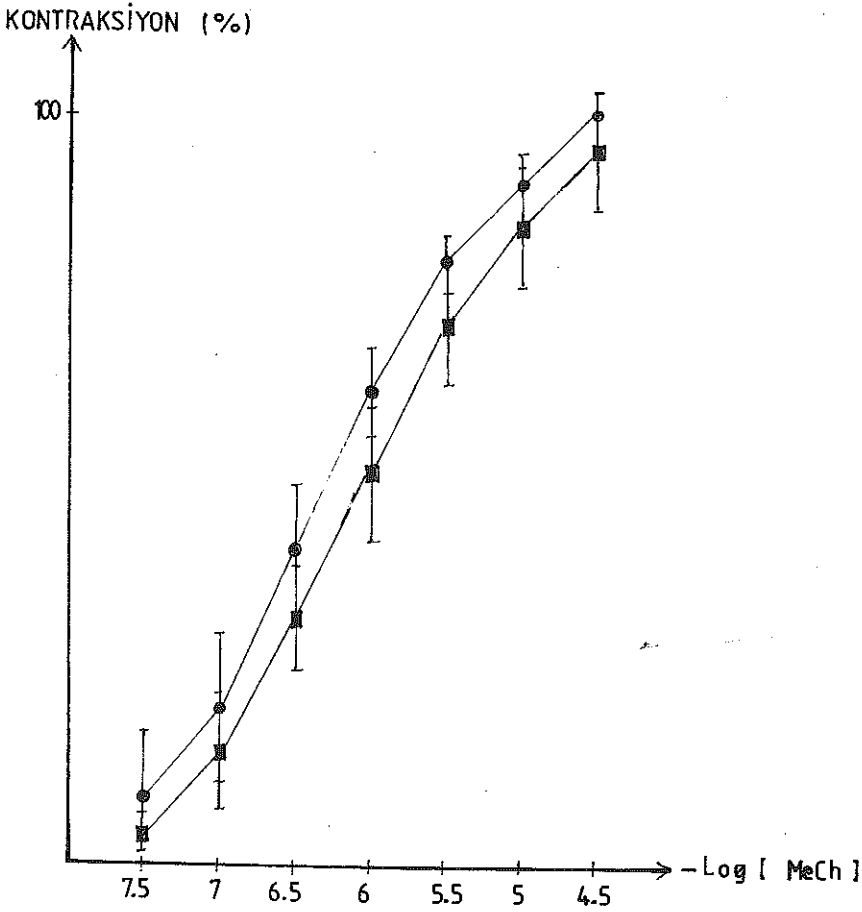
tavşan düz kasına spesifik bağlanışını inhibe ettiklerini bildirerek bu bileşiklerin motilin agonisti olduğu sonucuna varmışlardır. Bu bulgulara dayanarak klaritromisin ve linkomisin de motilin reseptörleri üzerine etki edebilecekleri ve sıçan gastrointestinal düz kasında motilin reseptörlerinin bulunmadığı düşünülebilir.

Sıçan jejunum preparatlarının elektriksel uyarıya verdiği atropine duyarlı bir komponent içeren kontraktıl cevapların ve NANC kontraktıl cevapların hem linkomisin hem de klaritromisin ile zayıflatılması bu iki antibiyotiğin en azından sıçanlarda intestinal motiliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir.

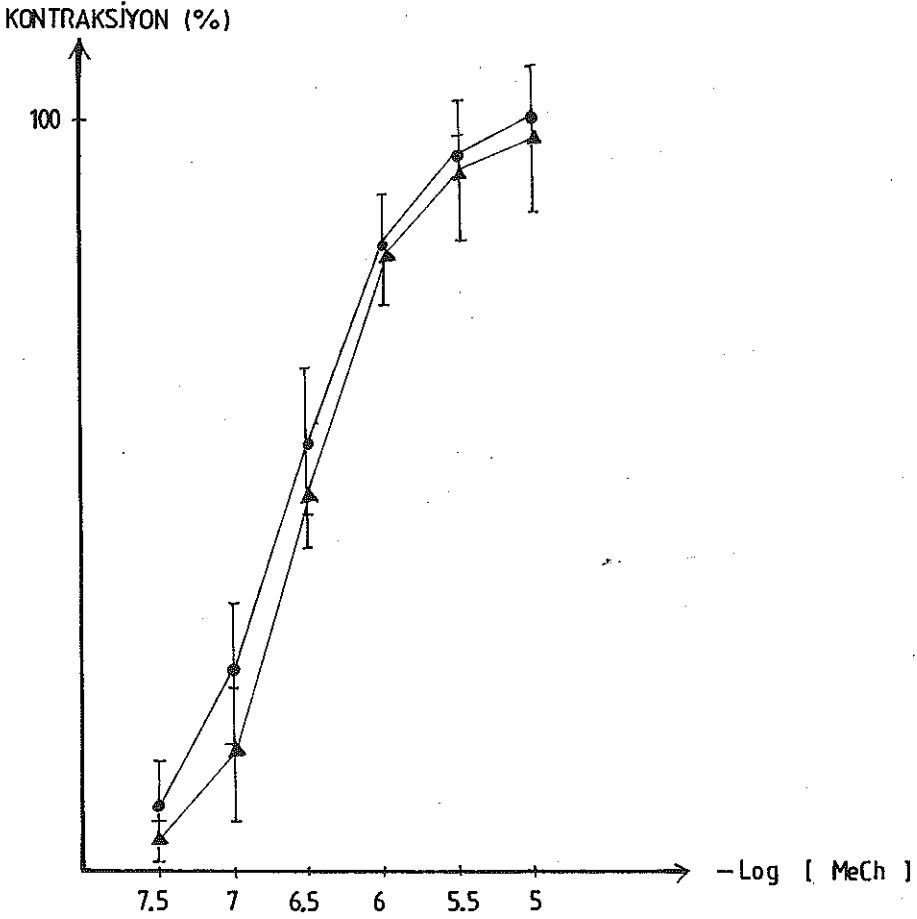
Mide fundus striplerinin metakoline verdiği kontraktıl cevapların linkomisin ile artış göstermesi linkomisinin gastrik motiliteyi artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak EC<sub>50</sub> değerinin de aynı zamanda artış göstermesi dokunun duyarlı-



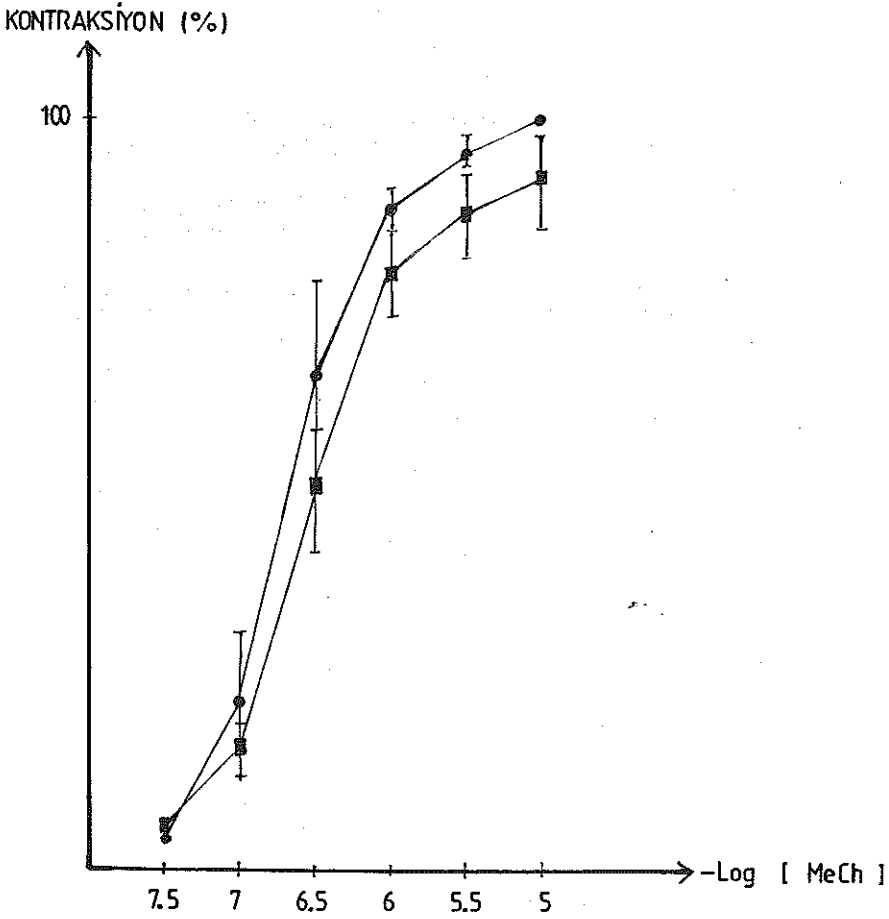
ŞEKİL 1 : MİDE FUNDUS STRİPLERİNİN METAKOLİNE VERDİĞİ KONTRAKTİL CEVAPLARA LINKOMİSİNİN ETKİSİ ( n = 14 )  
 ● METAKOLİN ▲ LINKOMİSİN + METAKOLİN



ŞEKİL 2: MİDE FUNDUS STRİPLERİNİN METOKOLİNE VERDİĞİ KONTRAKTİL CEVAPLARA KLARİTROMİSİNİN ETKİSİ (n=12)  
 ● METAKOLİN ■ KLARİTROMİSİN + METAKOLİN



ŞEKİL 3: JEJUNUM PREPATLARININ METAKOLİNE VERDİĞİ KONTRAKTİL CEVAPLARA LİNKOMİSİNİN ETKİSİ ( n = 7 )  
 ● METAKOLİN ▲ LİNKOMİSİN + METAKOLİN



ŞEKİL 4 : JEJUNUM PREPARATLARININ METAKOLİNE VERDİĞİ KONKRAKTİL CEVAPLARA, KLARİTROMİSİNİN ETKİSİ ( n = 12 )  
 ● METAKOLİN ■ KLARİTROMİSİN + METAKOLİN

liğının da azaldığını göstermiştir. Aynı duyarlılık azalması klaritromisin etkisi ile de görülmüş, buna ilaveten klaritromisin metakoline verilen kontraktil cevapların maksimum değerlerini de düşürmüştür. Dolayısıyla klaritromisinin gastrik motiliteyi artırma şansı zayıftır. Üstelik gastrik motiliteyi azalttığı izlenimi edilmiştir.

Sonuç olarak sıçan modelinde klaritromisin ve linkomisinin eritromisin gibi gastrointestinal motiliteyi artırıcı bir etkiye sahip olmadıkları düşünülmüştür. Ancak bu iki antibiyotığın gastrointestinal etkisinin daha bir çok türde incelenmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- By the staff of the Department of Pharmacology University of Edinburg : *Pharmacological Experiments on Isolated Preparations*, second edition, p 62, E and S Livingstone, Edinburg and London (1970).
- 2- Inatomi N, Satoh H, Maki Y, Hashimoto N, Itoh Z, Omura S : An erythromycin derivative, EM-523, induces motilin-like gastrointestinal motility in dogs, *J Pharmacol Exp Ther* 251 : 707 (1989).
- 3- Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K: Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog, *Am J Physiol* 247 : G 688 (1984).
- 4- Itoh Z, Suzuki T, Nakaya M, Inoue M, Mitsuhashi S : Gastrointestinal motor stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut, *Antimicrob Agents Chemother* 26 : 863 (1984).
- 5- Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, Roo MD, Muls E, Bouillon R : Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin, *N Engl J Med* 322 : 1028 (1990).
- 6- Kondo K, Torii T, Omura S, Itoh Z : Erythromycin and its derivative with motilin-like biological activities inhibit the specific binding of <sup>125</sup>I- motilin to duodenal muscle, *Biochem Biophys Res Commun* 150 : 877 (1988).
- 7- Neu HC : The development of macrolides : Clarithromycin in perspective, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl 17) : 1 (1991).
- 8- Omura S, Tsuzuki K, Sunazuka T, Marui S, Toyoda H, Inatomi N, Itoh Z : Macrolids with gastrointestinal motor stimulating activity, *J Med Chem* 30 : 1941 (1987).
- 9- Otterson MF, Sarna SK : Gastrointestinal motor effects of erythromycin, *Am J Physiol* 259 : G355 (1990).
- 10- Peeters TG, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G : Erythromycin is a motilin receptor agonist, *Am J Physiol* 257 : G470 (1981).
- 11- Pilot MA, Qin XY : Macrolids and gastrointestinal motility, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B) : 201 (1988).
- 12- Sarna SK, Soerge KH, Koch TR, Stone JE, Wood CM, Ryan RP, Arndorfer RC, Cavanaugh JH, Nellans HN, Lee MB : Gastrointestinal motor effects of erythromycin in humans, *Gastroenterol* 101 : 1488 (1991).
- 13- Satoh T, Inatomi N, Satoh H, Marui S, Itoh Z, Omura S : EM-523, an erythromycin derivative, and motilin show similar contractile activity in isolated rabbit intestine, *J Pharmacol Exp Ther* 254 : 940 (1990).
- 14- Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, Wakabayashi K, Itoh Z : Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract, *Dig Dis Sci* 31 : 157 (1986).
- 15- Vane JR : A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine, *Br J Pharmacol Chemother* 12 : 344 (1957).