

Kapreomisin'in Muhtelif *Mycobacterium* Suşlarına Etkisi

Effect of Capreomycine on Different Mycobacterial Strains

Ömer KASIMOĞLU *

Tüberkülozlu hastaların tedavisi uzun süreden beri streptomisin, INH ve PAS la yapılmaktadır. Muayene maddelerinden elde edilen tüberküloz suşlarının in vitro hassasiyet deneyleri sonucu hangi ilâca hassas veya dirençli olduğu tespit edilmeden ve düzensiz olarak tüberkülostatik ilâçların tatbik edilmesinden kısa sürede bu ilâçlara karşı dirençli suşlar husule gelmektedir (2, 3, 7, 8). Günümüzde tüberkülozlu hastaların çıkartılarından elde edilen tüberküloz suşlarının, tedavide çok kullanılan major tüberkülostatiklere karşı dirençli olup olmadıkları önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Major tüberkülostatiklere karşı dirençli suşlarla infekte olanlarda tedaviler, minör tüberkülostatikler diye isimlendirilen viomisin, etionamid, sikloserin, kanamisin, pirazinamid, rifamisin ve kapreomisin gibi ilâçlarla yapılmaktadır (1-9).

Bu çalışmada çeşitli muayene maddelerinden infeksiyon etkeni olarak elde edilen tüberküloz suşlarının kapreomisin'e hassasiyet sonuçları bildirilecektir.

MATERYEL ve METOT

Çalışmamızda Kürsümüze bakteriyolojik tetkik için gönderilen çeşitli muayene maddelerinden elde etmiş olduğumuz 160 tüberküloz suşu kullanılmıştır. Muayene maddeleri % 4 lük NaOH ile muamele edilerek homojenizasyon yapıldıktan sonra Löwenstein-Jensen besiyerine ekilmişlerdir. 2-4 hafta sonra besiyerinde üreyen tüberküloz basillerinin tiplere ayrılma işlemi yapılarak 142 *Mycobacterium tuber-*

* Mikrobiyoloji, Tropikal Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü, Tıp Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

culosis hominis ve 18 *Mycobacterium tuberculosis bovis* suşu tespit edilmiştir (6, 7).

Hassasiyet deneyleri, 5 er ml tüplere taksim edilmiş Löwenstein-Jensen katı besiyerinde yapılmıştır. 1 g kapreomisin bir tüp içine konmuş ve üzerine 9 ml distile su ilâve ederek kapreomisin ana çözeltisi hazırlanmıştır. Bu ana çözeltiden besiyerinin her santimetre küpünde 0.25, 0.5, 2, 4, 8, 16 mcg/ml bulunacak şekilde sulandırmalar yapılmış ve Löwenstein-Jensen besiyerinin yüzeyine ilâve edilmiş ve besiyerleri yatık olarak bir gün oda derecesinde bekletilmiştir (4-6).

Deneylerimizde kullanmış olduğumuz tüberküloz suşlarının homojen bir süspansiyonunu elde etmek için boncuklu, burgulu kapaklı şişelerde bulunan 0.5 ml steril distile su içine besiyerinin yüzeyinin muhtelif yerlerinden alınan kolonilerden koyarak şişeler iyice çalkalanmıştır. Burgulu kapaklı şişelerdeki bakteri süspansiyonlarının bulanıklıkları 3 numaralı standart bulanıklık tüpüne uyacak şekilde hazırlanmıştır. Bu süspansiyondan birer öze kapreomisinli ve deneyde kontrol olarak kullanılan ilâçsız Löwenstein-Jensen besiyerine ekim yapılmıştır. Ayrıca deneylerimizde major tüberkülostatlara hassas olan H₃₇R_v standart suşundan kapreomisinli besiyerine birer öze ekilerek 37°C lik etüvde üremeye bırakılmıştır (4, 6, 7, 8).

Deneylerimizde kullanmış olduğumuz suşlarda inhibisyon husule getiren en düşük konsantrasyon, kontrol suşda inhibisyon yapan en düşük konsantrasyon ile mukayese edilerek denenen suşun direnç derecesi tespit edilmiştir. Ekim yapılmış olan besiyerlerinden kontrol tüplerinde üreme fazla olduğu halde, ilâçlı bir besiyerinde 20 den az koloni husule gelmişse üremenin inhibe olduğu kabul edilmiştir. İlâçsız kontrol tüplerinde 10 - 50 koloni varsa ve kapreomisinli tüplerin 2. sinde koloni tespit edildiğinde suş dirençli, kontrol tüplerinde 10 dan az koloni varsa ve 2. kapreomisinli tüplerde üreme görülmüşse suş ilâca karşı çok dirençli olarak kabul edilmiştir (6, 7).

BULGULAR

Deneylerimizde kullanmış olduğumuz *Mycobacterium tuberculosis hominis* suşlarından streptomisine 84 ü hassas, 58 i dirençli; PAS a 101 i hassas, 41 i dirençli; INH a 78 i hassas, 64 ü dirençli olarak tespit edilmiştir. *Mycobacterium tuberculosis bovis* suşlarından streptomisine 11 i hassas, 7 si dirençli; PAS a 8 i hassas, 10 u dirençli; INH a 10 u hassas, 8 i dirençli olarak bulunmuştur.

Cetvel I. *Mycobacterium tuberculosis hominis* ve *M.t. bovis* susularının kapreomisin, streptomisin, PAS ve INH a hassasiyetleri

S U Ş L A R	Kapreomisin mg/ml										INH
	0,25	0,5	1	2	4	8	16	Streptomisin	PAS		
<i>Mycobacterium tuberculosis hominis</i>	142 (+)	142 (+)	120 (+)	58 (+)	9 (+)	5 (+)	—	58 (+)	41 (+)	64 (+)	
<i>Mycobacterium tuberculosis bovis</i>	0 (-)	0 (-)	22 (-)	84 (-)	133 (-)	137 (-)	142 (-)	84 (-)	101 (-)	78 (-)	
<i>Mycobacterium tuberculosis bovis</i>	18 (+)	8 (+)	0 (+)	—	—	—	—	(+)	(+)	(+)	
								7	8	10	
								11	10	8	
								(-)	(-)	(-)	

Kapteomisinli Löwenstein-Jensen besiyerinde tüberküloz suşlarının üreme durumları Cetvel I de gösterilmiştir. *M. tuberculosis hominis* suşlarından 5 i 8 mcg/ml, 9 u 4 mcg/ml, 58 i 2 mcg/ml, 120 si 1 mcg/ml a dirençli, *M. tuberculosis bovis* suşlarından 8 i 0.5 mcg/ml a dirençli bulunmuşlardır.

TARTIŞMA

Muhtelif muayene maddelerinden 142 si *M. tuberculosis hominis*, 18 i *M. tuberculosis bovis* olmak üzere 160 tüberküloz suşu elde edilmiştir.

Amerika, Fransa ve İsviçre'de henüz deneme safhasında olan kapteomisin *Streptomyces capreolus*'tan elde edilmiştir. Kapteomisin suda eriyebilen, beyaz bir tozudur. Kapteomisin disülfatın molekül ağırlığı 740 dır (2, 4, 5, 7, 9).

Tüberküloz suşlarına basillostatik bir etki gösteren kapteomisin, Gram negatif mikroorganizmalara az etkili, Gram pozitif mikroorganizmalara ise etkisizdir (4, 5, 8). In vitro olarak değişik cinslerdeki tüberküloz suşlarının kapteomisine karşı hassasiyetleri farklıdır (4, 5, 7, 8). Çalışmamızda *M. tuberculosis hominis* suşlarının üremedikleri en yüksek kapteomisin konsantrasyonu 16 mcg/ml dir. *M. tuberculosis bovis* suşlarının ise 1 mcg/ml dir. Bu bulgularımız Coletsos ve arkadaşlarının bulgularına uymaktadır (4, 5). *M. tuberculosis bovis* suşları, *M. tuberculosis hominis* suşlarına nazaran daha hassas bulunmuştur.

Kapteomisinin toksisitesi azdır. Bazı vakalarda işitme bozuklukları yaptığı bildirilmekle beraber, tahammülsüzlük belirtileri yoktur (1, 2, 3, 7, 8). Kapteomisin henüz deneme safhasında bir tüberkülostatik ilaç olduğundan, bu ilâca karşı dirençli mutantların çabuk hüsule gelip gelmediği henüz bilinmemektedir.

ÖZET

Mycobacterium suşlarına yeni bir tüberkülostatik ilaç olan kapteomisin in vitro olarak Löwenstein-Jensen besiyerinde etkisi denenmiştir. *M. tuberculosis bovis* suşlarının kapteomisine çok hassas, *M. tuberculosis hominis* suşlarının hassas oldukları tesbit edilmiştir.

SUMMARY

The effect of the capreomycine to different mycobacterial strains has been tested in vitro on a Löwenstein-Jensen culture medium. Capreomycine has been found to be exceedingly sensitive to *M. tuberculosis bovis*, whereas only sensitive to *M. tuberculosis hominis*.

LİTERATÜR

1. Berkün, K., *Tüberküloz*, **20**, 15 (1966).
2. Berkün, K., *İç Hastalıklarında İlerlemeler*, **1**, 100 (1967).
3. Berkün, K., *Türk Tıp Cem. Mec.*, **33**, 475 (1967).
4. Coletsos, P. J. et Oriat, E., *Rev. Tuberc. et Pneumol.*, **28**, 413 (1964).
5. Coletsos, P. J. et Oriat, E., *Ann. Inst. Pasteur*, **107**, 215 (1964).
6. Çetin, E. T., *Pratik Mikrobiyoloji*, **206**, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, (1965).
7. Korzybski, T., Kowszyk-Gindifer, Z., Kurylowicz, W., *Antibiotics, origin, nature and properties*, English edition, Volume I, 423, Pergamon Press, London, (1967).
8. Kreis, B., *Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médications antibacillaires*, Masson et Cie, Paris (1966).
9. Stark, W. M., Higgins, C. E., Wolfe, R. N., Hoehn, M. M. and McGuire, J. M., *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 596, American Society for Microbiology, Michigan, (1962).

(Redakslyona verildiği tarih : 6 Ekim 1969)