

ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERİN NÖROMÜSKÜLER İLETİ ÜZERİNE ETKİLERİ

The effects of some antibiotics on neuromuscular transmission

Aydın Erenmemişoğlu¹, Nihat Özkan², Yalçın Tekol³, Cem Günel², Cahit Türkmen²

Özet: Sunulan çalışmada sıçan siyatik-sinir gastrocnemius ve kurbağa rektus abdominis preparatlarında bazı antibiyotiklerin, nöromüsküler blok (NMB) yapıcı etkileri olup olmadığı taranmıştır. Deneylerde uygulanan dozlarda her iki preparatta da amikasin, klindamisin, rifamisin ve tiamfenikol ile NMB oluşmuş, siprofloksasin ve piperasilin ise NMB oluşturmamıştır. Öte yandan sefotaksimle siyatik sinir gastrocnemius preparatında NMB meydana gelmiş ancak sefotaksim rektus preparatında NMB'a neden olmamıştır. Deney sonuçları literatür ile karşılaştırılmış Tiamfenikol'un NMB yapıcı etkisi ile ilgili her hangi bir yayına rastlanmadığından bu konuda daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nöromüsküler blok, Antibiyotik

Summary: Neuromuscular blocking effects of some antibiotics have been screened on frog rectus abdominis muscle and rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle preparations. Amikacin, clindamycin, rifamycin and thiamphenicol caused neuromuscular block (NMB) in both preparations, but ciprofloxacin and piperacillin did not produce NMB. On the other hand, cefotaxime caused NMB in rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation but not in frog rectus. These results were compared with literature and no data were found on neuromuscular blocking effect of thiamphenicol. Therefore, it was concluded that the neuromuscular blocking effect of thiamphenicol should be investigated to another comprehensive investigation.

Key Words: Neuromuscular blocking agents, Antibiotics

Antibiyotiklerin oluşturduğu nöromüsküler blok (NMB), anestezi pratiğinde önemli drog etkileşmelerine neden olmuştur (1). 1956'da neomisin eter kombinasyonunun solunum depresyonuna neden olduğunun bildirilmesinden sonra çeşitli antibiyotikler nöromüsküler iletiye etkileri yönünden araştırılmıştır. 1972'de yayınlanan bir derlemede deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda aminosidin, kolistin, kolistin metan sülfonat, dihidro streptomisin, gentamisin, kanamisin, linkomisin, monomisin, tetrasiklin, polimiksin A, polimiksin B, paromomisin, rolitetrasiklin, streptomisin, ve viomisinde NMB yapıcı özellik bulundu; bunlardan kolistin, kolistin metan sülfonat, dihidrostreptomisin, kanamisin, neomisin, oksitetrasiklin, polimiksin B,

rolitetrasiklin ve streptomisin'in ise hastalarda nöromüsküler paralizye neden olduğu; basitrasin, sefalotin, kloramfenikol, eritromisin, hamisin, novobiosin, ristosetin, oleondamisin, penisilinler, rifamisin, tirotrisin, vankomisin ve antifungal antibiyotiklerde ise kürar benzeri aktivite bulunmadığı bildirilmiştir (8). 1981'de yayınlanan bir derlemede ise yukarıda adı geçen antibiyotiklere ilaveten amikasin'in de NMB oluşturduğu bildirilmiştir (9).

Diğer taraftan her geçen gün yeni türevlerin tedaviye sokulmasıyla klinik uygulamaya giren antibiyotik sayısı artmaktadır. Bunlardan bazılarının NMB yapıcı etkileri ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte bunlar sayıca yetersiz ve bazen de çelişkili olabilmektedir. Bu nedenle sunulan çalışmada tedaviye nispeten yakın zamanda giren antibiyotiklerin NMB yapıcı etki yönünden taranması ve elde edilen gözlem sonuçlarının literatür bilgileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Farmakoloji. Y.Doç.Dr.¹, Prof.Dr.³. Anesteziyoloji. Araş.Gör.².

Geliş tarihi: 18 Haziran 1993

METODLAR

Sunulan çalışmada, aşağıdaki preparatların injeksiyonluk şekilleri kullanılarak izole kurbağa rektus abdominis ve sıçan siyatik sinir kas preparatları üzerinde nöromusküler iletiye etkileri test edildi. Bu amaçla incelenen antibiyotikler şunlardır: klindamisin fosfat (Klindan®-Bilim), rifamisin (Rifocin® Sifar), siprofloksasin (Ciproxin®-Bayer), sefotaksim (Cefotaxime®-Fako), piperasilin (Pipraks®-Eczacıbaşı), amikasin (Mikasin®-Fako), tiamfenikol (Urfamycin® - Bilim).

Deneylerimizde ilaçların tümünün injeksiyonluk solüsyonları kullanılmıştır. Ayrıca çözücüsü su dışında katkı maddeleri içeren Ciproxin®, Rifocin® ve Klindan® adlı ilaçların üreticilerince tarafımıza bildirilen formüllere göre hazırlanmış ve aktif madde içermeyen ancak bu katkı maddelerini içeren solüsyonlar ile de aynı deneyler tekrarlanmıştır.

İzole kurbağa rektus abdominis preparatı: Kurbağanın rektus kası usulüne uygun olarak izole edilip (7) 10 ml. hacimdeki bir organ banyosunda Kurbağa Ringer solüsyonu içinde asıldı ve hava ile gazlandırıldı. Kas 1 g.lık bir ön gerim altında 30 dk. dinlendirildi. Deneyde kullanılan preparatlar suda dilüe edilerek test çözeltileri hazırlandı ve hacimleri 1 ml.yi geçmemek üzere banyo içine tatbik edildi. Ancak NMB görülemeyen droglarla bu miktar 1,5 ml hacme kadar artırıldı.

Asetil kolin (ACh) farklı konsantrasyonlarda 2 dk. doku ile temasta bırakılarak kasın maksimum cevabı bulundu, sonra maksimum kontraksiyonun yaklaşık yarısını oluşturan ACh (SIGMA) konsantrasyonu ile antibiyotiklerin bu konsantrasyonda oluşan kontraksiyonlara etkileri incelendi. Bunun için ACh ile kontrol cevabı alındıktan sonra antibiyotikler çeşitli konsantrasyonlarda doku ile 2 dk. temasta bırakılıp banyo içine kontrol cevabının elde edildiği konsantrasyonda ACh ilave edildi. ACh ile dokunun temas süresi yine 2 dk, kasın kontraksiyonları arasındaki dinlenme süresi 8 dk. idi. ACh konsantrasyonları molar konsantrasyon olarak hesaplandı. Kasın kontraksiyonları Harvard

Universal Kimograf ve izotonik levye ile kaydedildi. Kasın direkt olarak uyarılması istenen durumlarda banyoya 0.5 ml 10^{-2} M KCl çözeltisi ilave edildi.

Sıçan siyatik sinir-gastroknemius preparatı: 1 g/kg üreten (SIGMA) ile anestezide edilen sıçanlar sırtüstü tespit edildi. Juguler ven kanülasyonu ile damar yolu açıldı ve antibiyotikler bu yoldan kümülatif olarak uygulandı. Hayvanlara trakeal kanül konularak gerektiğinde ventilatöre bağlanabilecek duruma getirildi. Sıçanların siyatik siniri hazırlanıp elektrod yerleştirildi, Achilles tendonu calcaneus hizasından kesildi sağlam bir ip yardımıyla Harvard 50-7905 izometrik transduser ile irtibatlandırıldı. Siyatik sinir Harvard Universal model stimülatörü kullanılarak supramaksimal, 0.1 Hz., 0.5 milisaniye genişliğinde elektrik akımı ile uyarıldı, kasılmalar Harvard 50-8648 Universal Osilograf aracılığıyla kağıt hızı 0.5 mm/sn iken kaydedildi.

Kullanılan maddelerin dilüsyonları deneylerden hemen önce yapıldı. Her iki preparatta uygulanan maksimal drog konsantrasyonları, kümülatif dozlar ve insanda kullanılan maksimal dozlar Tablo 1'de görülmektedir.

BULGULAR

İzole kurbağa rektus abdominis kasında: Amikasin (Şekil 1), rifamisin (Şekil 2), klindamisin (Şekil 3) ve tiamfenikol ile (Şekil 4) kasın ACh bağımlı kasılmalarında doza bağlı bir inhibisyon gözlenmiştir. Rifamisin ampulünde bulunan konsantrasyona eşit (5 mg/1.5 ml) konsantrasyondaki lidokain çözeltisinden hazırlanan test çözeltisi de benzer şekilde kasılma inhibisyonu yapmaktadır. Ancak siprofloksasin, piperasilin ve sefotaksim ile kontraksiyonlarda her hangi bir değişim gözlenmemiştir. Ayrıca üreticilerden alınan bilgiler doğrultusunda; preparatında su dışında katkı maddeleri içeren siprofloksasin ve klindamisin'in aktif madde içermeyen, sadece katkı maddelerini içeren çözücülerini hazırlanmış ancak her ilacının çözücüsü ile kas kontraksiyonlarında değişim gözlenmemiştir. Öte yandan ACh'nin oluşturduğu

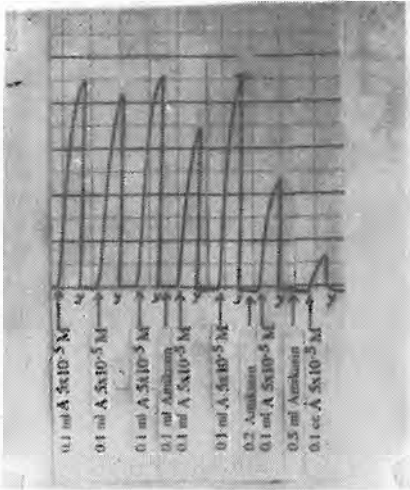
kasılmaları doza bağlı olarak inhibe eden antibiyotiklerin kasılmaları inhibe ettikleri preparata bu inhibisyondan sonra KCl ile direkt uyarım yapılmış antibiyotiklerin direkt uyarım ile oluşan kas kontraksiyonlarında herhangi bir değişiklik meydana getirmediği görülmüştür.

Sıçan sıyatik sinir-gastroknemius preparatında: Sıçanlara serum fizyolojik verilerek elde edilen kontrol trasesi Şekil 5A'da görülmektedir. Amikasin (Şekil 5B), sefotaksim (Şekil 5C), rifamisin (Şekil 6A), klindamisin (Şekil 6B) ve tiamfenikol (Şekil 9) ile elektrik uyarımına alınan cevapta doza bağlı bir azalma gözlenmiştir. Siprofloksasin ve

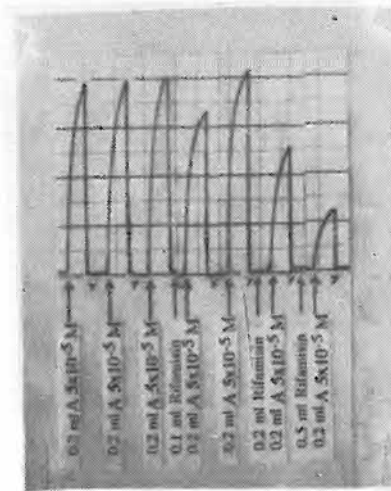
piperasilin ile belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Öte yandan lidokain rifamisin ampulünde çözücü olarak kullanıldığından, rifamisin ampulünde bulunan konsantrasyona eşit (5mg/1.5ml) konsantrasyondaki lidokain çözeltisinden hazırlanan test çözeltisi de benzer şekilde elektrik uyarımına alınan cevapta doza bağlı bir azalma yapmaktadır. Preparatında su dışında katkı maddeleri içeren siprofloksasin ve klindamisin'in aktif maddesiz ancak katkı maddelerini içeren çözücülerini ile ise herhangi bir değişim görülmemiştir. Bu preparat ile elde edilen traseler drogların damar içine verilmesinden 1 dk sonra alınmış traselerdir.

Tablo 1. Uygulanan droglar

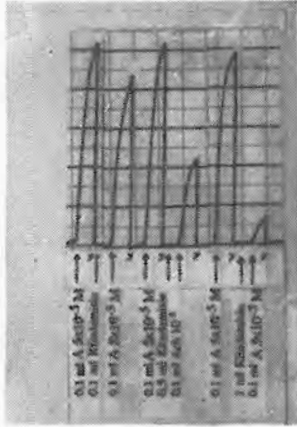
Drog	Kurbağa rektus için maksimal konsantrasyon	Siyatik sinir-gastroknemius kümülatif doz	maksimal erişkin insan dozu(2, 10)
Sefotaksim	375 mg/10 ml	250mg/kg	85 mg/kg
Amikasin	125 mg/10 ml	75 mg/kg	15 mg/kg
Rifamisin	41.5 mg/10 ml	45 mg/kg	7 mg/kg
Siprofloksasin	2 mg/10 ml	20 mg/kg	7 mg/kg
Piperasilin	300 mg/10 ml	1500 mg/kg	250 mg/kg
Klindamisin	125 mg/10 ml	30 mg/kg	40 mg/kg
Tiamfenikol	150 mg/10 ml	37 mg/kg	40 mg/kg



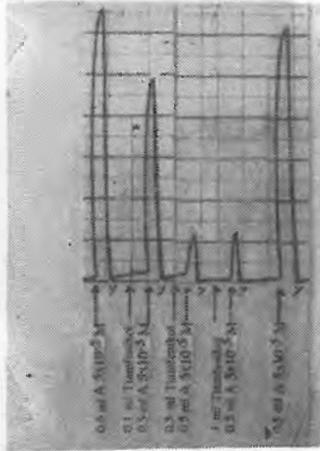
Şekil 1. ACh bağımlı kontraksiyonlara amikasin'in etkisi



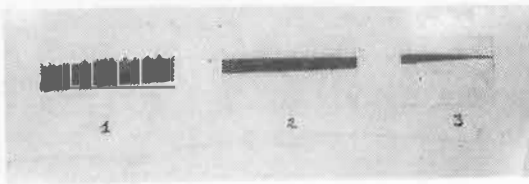
Şekil 2. ACh bağımlı kontraksiyonlara rifamisin'in etkisi



Şekil 3. ACh bağımlı kontraksiyonlara klindamisin'in etkisi

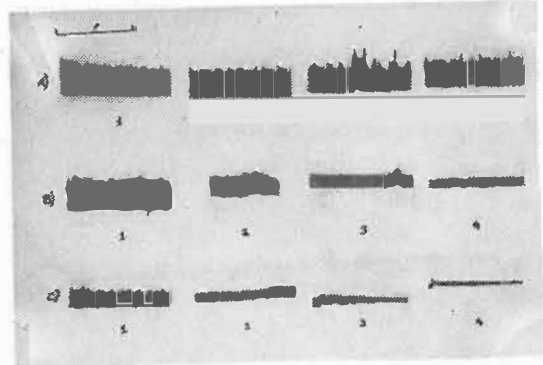


Şekil 4. ACh bağımlı kontraksiyonlara tiamfenikol'un etkisi



Şekil 7. Siyatik sinir-gastroknemius preparatında tiamfenikol etkisi

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1. Tiamfenikol | uygulama öncesi |
| 2. Tiamfenikol | 7,5mg/0.5 ml |
| 3. Tiamfenikol | 3,5mg/0.5 ml |



Şekil 5-A. Siyatik sinir-gastroknemius preparatında kontrol trasesi

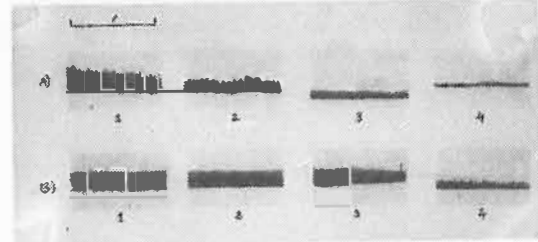
- | | |
|---------------------|-----------------|
| 1. Serum fizyolojik | uygulama öncesi |
| 2. Serum fizyolojik | 0.5 ml. |
| 3. Serum fizyolojik | 1.0 ml. |
| 4. Serum fizyolojik | 1.5 ml. |

Şekil 5-B. Siyatik sinir-gastroknemius preparatında amikasin'in etkisi

- | | |
|-------------|-----------------|
| 1. Amikasin | uygulama öncesi |
| 2. Amikasin | 7,5mg/0.3 ml |
| 3. Amikasin | 7,5mg/0.3 ml |
| 4. Amikasin | 7,5mg/0.3 ml |

Şekil 5-C. Siyatik sinir-gastroknemius preparatında sefotaksim'in etkisi

- | | |
|---------------|-----------------|
| 1. Sefotaksim | uygulama öncesi |
| 2. Sefotaksim | 25mg/1 ml |
| 3. Sefotaksim | 25mg/1 ml |
| 4. Sefotaksim | 25mg/1 ml |



Şekil 6-A. Siyatik sinir-gastroknemius preparatında rifamisin'in etkisi

- | | |
|--------------|-----------------|
| 1. Rifamisin | uygulama öncesi |
| 2. Rifamisin | 3,6mg/0.4 ml |
| 3. Rifamisin | 4,5mg/0.5 ml |
| 4. Rifamisin | 5,4mg/0.6 ml |

Şekil 6-B. Siyatik sinir-gastroknemius preparatında klindamisin etkisi

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1. Klindamisin | uygulama öncesi |
| 2. Klindamisin | 3mg/0.2 ml |
| 3. Klindamisin | 3mg/0.2 ml |
| 4. Klindamisin | 3mg/0.2 ml |

TARTIŞMA

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardan doğal kaynaklardan elde edilenlere antibiyotik, sentetik olarak hazırlananlara ise kemoterapötik adı verilmiş ise de günümüzde bu ayrımın fazla bir önemi kalmamış, bu nedenle antibiyotik terimi her iki gurubu da kapsayacak şekilde kullanılmıştır.

Araştırmada seçtiğimiz preparatlardan siçan siyatik sinir- gastrokneuius preparatı nöromüsküler iletiyi bir bütün olarak incelemeye imkan veren bir preparattır. Bu preparatta kasın elektrikle direkt olarak uyarılması ile elde edilecek veriler drogların kas kontraksiyon mekanizmalarına etkili olup olmadıklarını gösterebilir. Ancak kullandığımız teçhizat böyle bir yöntem uygulamaya elverişli olmadığından kasın direkt uyarılması gerçekleştirilememiştir. Bununla birlikte araştırmamız etki mekanizmalarının açıklanmasını amaçlamadığından bu durum fazla önem taşımamaktadır.

Kurbağa rektus abdominis preparatı ise ortama ilave edilen ACh'in çizgili kastaki nikotinik reseptörleri uyarılmasından dolayı nöromüsküler iletimde presinaptik tesirleri bertaraf edip sadece postsinaptik sahadakileri incelemeye imkan veren bir preparattır. Çalışmamızda bu kasın direkt uyarılması banyoya ilave edilen KCl çözeltisi ile gerçekleştirilmiştir. Rektus abdominis kasında ACh ile oluşturulan kasılmaları deprese eden ilaçlar KCl ile uyarılan kasılmaları deprese etmemişlerdir. Bundan dolayı bu drogların kas taban plağı bölgesindeki faaliyetlerinden dolayı NMB yaptıkları izlenimi edinilmiştir. Bu drogların ayrıca presinaptik etkileri de olabilir. Bu hususun ayrıca araştırılması gerekir. Rektus abdominis kasında blok oluşturmayı siyatik sinir- gastrokneuius preparatında blok yapan sefotaksim'in ise daha ziyade presinaptik

faaliyetleri ile NMB yapabileceği düşünülmelidir.

Amikasin ve klindamisin ile aldığımız sonuçlar literatür bilgilerine uygun olup bu konuda daha önce yapılan çalışmaları teyid etmektedir (3,5,6,10). Siprofloksasin ile bu konuda daha evvel yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bulgularımız bu maddenin NMB oluşturmadığını göstermektedir. Her iki preparatta da blok oluşturan tiamfenikol'un NMB yapıcı etkisine dair literatürde bilgi yoktur. Tiamfenikol ile siyatik sinir- gastrokneuius preparatında blok oluşturup kurbağa rektus preparatında blok oluşturmayan sefotaksim ile daha kapsamlı araştırmalar gerekmektedir. Penisilin gurubundan bir antibiyotik olan piperasilin ile ilgili sonuçlarımız ile literatür bilgileri tamamen uyumlu değildir. Yaptığımız denemelerde piperasilin'in NMB yapabileceğine ait bir izlenim edinmedik. Bu bulgumuz penisilinlerin nöromüsküler fonksiyonu baskılamama bakımından en güvenli antibiyotik gurubu olduğunu ifade eden yayınlarla (9) uyumlu olmakla birlikte bazı araştırmacılar piperasilin'in nöromüsküler kavşakta nondepolarizan kürarizanlarla etkileşime girerek kas gevşetici etkide şiddetlenmeye neden olabileceğini bildirmişlerdir (4,11). Bu farklılığın bizim piperasilin'i tek başına uygulamamızdan kaynaklandığı kanısındayız.

Lidokain içeren rifamisin ampülü (Rifocin®) denenilen her iki preparatta da blok oluşturmakla birlikte, araştırmamızda bu blokun ampul içinde bulunan lidokainden kaynaklanabileceği belirlenmiştir. Literatürde rifamisin'in NMB yapıcı etkisine dair her hangi bir bilgi bulunamamıştır. Bu durum çözücü olarak su ya da serum fizyolojikten başka maddeler kullanılan ya da çeşitli katkıları içeren müstahzarlarla deney yapılması durumunda hatalı veriler elde etmekten sakınmak için aktif madde dışındaki yardımcı maddelerle kontrol deneyleri yapılmasının önemini belirten bir örnek olduğu gibi bu gibi maddelerin NMB oluşumuna neden olabileceği hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Churchill-Davidson HC: *A Practice of Anaesthesia* (4th ed) Lloyd-Luke Medical Books, London 1978 pp 829-864.
2. Kayaalp SO: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*(3 bası) Cilt 1 Toraman Matbaası, Ankara 1987 ss 653, 698, 726.
3. Kronenfeld MA, Thomas SJ, Turndorf H: *Recurrence of neuromuscular blockade after reversal of vecuronium in a patient receiving polymyxin/amikacin sternal irrigation. Anesthesiology* 65:93-94, 1986.
4. Mackie K, Pavlin EG: *Recurrent paralysis following piperacillin administration. Anesthesiology* 72:561-563, 1990.
5. Paradelis AG, Triantaphyllidis CJ, Mirodinou M, et al: *Interaction of aminoglycoside antibiotics and calcium channel blockers at the neuromuscular junctions. Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 10: 687-690, 1988.
6. Paradelis AG, Crassaris LG, Karachalios DN, et al: *Aminoglycoside antibiotics: Interaction with trimetaphan at the neuromuscular junctions. Drugs Exptl Clin Res* 11: 233-236, 1987.
7. Perry WLM: *Pharmacological Experiments on Isolated Preparations* (2nd ed) Churchill Livingstone, Edinburgh 1970 pp 38-40.
8. Pittinger C., Adamson R: *Antibiotic blockade of neuromuscular function. Ann Rev Pharmac* 12:169-184, 1972.
9. Sokoll MA., Gergis SD: *Antibiotics and neuromuscular function. Anesthesiology* 55:148-159, 1981.
10. Sande MA, Mandell GL.: *Antimicrobial agents. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th ed) Pergamon Press, New York 1990. pp 1117-1145.
11. Tryba M: *Wirkungsvertarkung nicht-depolarisierender muskel relaxantien durch acylaminopenicilline. Anesthesist* 34:651-655, 1985.