

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS'İN KİNİN PAS TUZUNA HASSASİYETİ

THE SENSIVITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO THE QUININ PAS SALT

KASIM CEMAL GÜVEN (*)

Tüberküloz basilinin üremesini durduran bir çok maddeler bilinmektedir. Tedavide kullanılan böyle kemoterapötik maddelere bakteriler mukavemet kazanabilmektedirler (1). Bu bilhassa ilâcın az miktarda ve uygun olmıyan şekilde kullanılması ile olur (1,2). Tedavide en iyisi bakterinin hassasiyetini inceledikten sonra kemoterapötik madde seçimidir (3).

Bu arada meselâ tüberküloz tedavisinde kullanılan streptomycin PAS ve İNH'a mukavim olan Mycobacterium tuberculosis suşlarına nadir olmayarak rastlanmaktadır (4). Hastalığın tedavisi esnasında suşların mukavemet kazanmalarını önlemek için bu ilâçlar kombinasyon halinde kullanılmaktadır (2). Fakat düşük konsantrasyonlardaki PAS+İNH veya PAS+streptomycin kombinasyonlarının sadece mukavemet husulünü geciktirdiği, ancak yüksek konsantrasyonların üremeyi inhibe ettiği bildirilmiştir (5).

Halen tüberküloza karşı kullanılan bu ilâçlara karşı mukavim olan suşlar mevcut bulunduğundan Mycobacterium tuberculosis'e tesirli yeni antibakteriyel maddeler elde edilerek denenmektedir. Bunlar arasında cycloserin (6), neocidin (7), 605 G (8), kanamycin (9,10), TH 1314 (11) ve viomycin (12) gibi maddeler bulunmaktadır.

Son zamanlarda kullanılmaya başlanan bu ilâçların da tesir etmediği suşların bulunduğu, aynı zamanda tedavi esnasında muhtelif antibakteriyel maddeler arasında çapraz mukavemet meydana geldiği bilinmektedir (6,13,14). Bu sebeple bunların da hastaya kombinasyon halinde verilmesi denenmiştir (14). Diğer taraftan, yeni

(*) İstanbul Üniversitesi Eczacı Okulu Galenik Farmasi Enstitüsü.

bulunan bazı sulfonamidlerin *Mycobacterium tuberculosis* üzerine in vitro tesirli oldukları tespit edilmiştir (15).

Biz 1953 senesinde hazırladığımız 9 sentetik amino sînnamik asid hidrazidi ve türevlerinin Löwenstein vasatında tüberküloz basîlinin üremesine tesirini tetkik etmiştik. Bu maddelerin ml. de 50-100-150 γ konsantrasyonlarında iken üremeyi azalttığı (16), 1955 de hazırladığımız sentetik benzoil formik asid thio semi karbazon ve hidrozonlarından ikisinin ise ml. de 1-2 γ konsantrasyonunda Löwenstein vasatında tüberküloz basîlinin üremesini durdurduğunu ve kobay üzerinde yaptığımız invivo tecrübeler sonunda ise hayvanların 21 gün sonra öldüğü tesbit olunmuştu. Yapılan otopsiyi takiben yapılan kültür vasatı üzerindeki çalışmalarda basîl tesbit edilmedi, fakat ilâcın karaciğerde dejeneresans yaptığı tesbit olunmuştu (17).

Bu çalışmamızda yeni hazırladığımız kinin PAS tuzuna literatürde rastlamadık. Biz bu madde üzerinde kimyevî ve bakteriyolojik araştırmalar yaptık ve neticede kinin PAS tuzunun ihtiva ettiği PAS miktarı kadar invitro aktiviteye sahip olduğunu tesbit ettik (*).

TECRÜBİ KISIM

Kinin PAS tuzu hazırlanması :

Ekimoleküler nisbette alınmış P. amino salisilik asid sodyum tuzunun kinin klorhidrat çözeltisine soğukta tesiriyle kinin PAS tuzu çöker, süzülür, yıkanır ve kurutulur.

Vasfları : Sarımtırak renkte tuzdur. E.N. 215° suda çözünmez. Asitli vasatta suda çözünür. Alkolde çözünür. Eter, kloroform, aseton ve benzende az çözünür.

Reaksiyonları :

Kinine ait reaksiyonlar: Sulfanilik asitle sarı (17) ve bromlu su, NH_3 ile yeşil renk verir.

Para amino salisilik aside ait reaksiyonlar : Diazo reaksiyonu α Naphtilamin veya β naphtol ile müsbettir. $FeCl_3$ ile mor renk verir.

(*) Mikrobiolojik çalışmaları yapma lütfunda bulunan Tıp Fakültesi Mikrobioloji doçenti Dr. E. Tali ÇETİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Analiz :

Bahis konusu tuzun moleküler yapısı için muayyen miktar tartıldı ve n/10 KOH ile titre edildi.

Kinin PAS miktarları :

Tartım 0.0566 Sarfiyat n/10 KOH = 3.7 ml (f = 1.000)

Bulunan 0.0566

Bu tuz 1 mol PAS'ın 1 mol kinin ile teşkil ettiği tuzdur.

Mol. tartısı = 477.46.

Mikrobiolojik denemeler (*) :

Bakteriler kontrol besiyerlerinde 18 ci günden itibaren üremeğe başlamışlardır. 21. ci gün besiyerleri kontrol edildiğinde 4 süşun da streptomisine mukavim olduğu anlaşılmıştır.

Kinin PAS tuzu (**) nun aynı zamanda PAS ile Löwenstein vasatında yapılan mukayeseli denemelerde üremeye karşı eşit inhibitör tesire sahip olduğu görülmüştür.

Tecrübe 45 ci güne kadar takib edildi, neticede bir değişiklik olmadı.

Summary

The quinine PAS salt was prepared m.p. 215° mol. W. 477

It is insoluble in water: sparingly soluble in ether, chloroform, benzene and soluble in alcohol.

The identification is the same as for quinine and PAS salt.

The experience done in Löwenstein medium showed us that the inhibition effect of quinine PAS salt, in vitro, is equal to PAS.

(*) Deneylerimizde tüberkülozlu hastaların balgamlarından elde edilen *Mycobacterium tuberculosis* süşu kullanılmıştır. Hassasiyet denemeleri Löwenstein besiyerinde yapılmıştır. Bunun için tüplerde eğri vaziyette besiyerleri hazırlanmış ve bu besiyerlerine muhtelif konsantrasyonlarda kinin - PAS, Streptomisin, INH ve PAS ilâve edilmiş ve bu tüplere bakteri süspansiyonlarından birer damla ekilmiştir. Tüpler 37°C de bir gece yatık vaziyette bekletildikten sonra kaldırılmış, ağızları lastik tıpa ile kapatılarak 37°C lik etüve konulmuştur. Tüplerde üreme olup olmadığı hergün kontrol edilmiş ve tüpler 45 güne kadar 37°C lik etüvde bekletilmişlerdir.

(**) Burada vasata ilâve edilen kinin PAS miktarı ihtiva ettiği PAS üzerinden hesaplanarak ayarlanmıştır.

LİTERATÜR

- 1 — Chabbert, Y.: Ann. Inst. Pasteur, 97: 41 (1959)
- 2 — Sweany, H. C.; Dunbar, F.P., Wood, E.: Dis. Chest., 28: 260 (1955)
- 3 — Çetin, E. T., Anđ, Ö., Töreci, K.: Tıp Fak. Mec., 23: 143 (1960)
- 4 — Özgen, Z. S.: Sağlık Dergisi, 34: 452 (1960)
- 5 — Singh, B., Mitchison, D.A.: J. Gen. Microbiol., 12: 76 (1955)
- 6 — Viallier, J., Cayré, R.M.: Comp. Ren. Soc. Bio., 152: 776 (1958)
- 7 — Tsukamura, M., Abo, T.: Jap. J. Microbiol., 3: 381 (1959)
- 8 — Lutz, A., Witz, M.A.: Ann. Inst. Pasteur, 89: 236 (1955)
- 9 — Audrin, J.: Ann. Inst. Pasteur, 98: 615 (1960)
- 10 — Tsukamura, M., Yamamoto, Y., Torii, F.: J. Antibio., 12: 319 (1959)
- 11 — Eidus, L., Greenberg, L., Little, E.: Am. Rev. Res. Dis., 84: 98, 1961
- 12 — Tsukamura, M., Noda, Y., Yamamoto, M.: J. Antibio., 12: 323 (1959)
- 13 — Yanagisawa, K., Murohashi, T., Sato, N., Maeda, T.: Ann. Rep. Jap. Soc. Tuberc., No: 5, 12 (1960)
- 14 — Tsukamura, M.: Jap. J. Gen., 34: 275 (1959)
- 15 — Tsukamura, M.: Chemotherapy, 8: 268 (1960)
- 16 — Güven, K. C.: İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Mecmuası, A. XVIII, 3, 260 (1953)
- 17 — Güven, K. C.: İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Mecmuası, C. XXI, 2, 85 (1956).
- 17 — Güven, K. C.: Folia Pharmaceutica, 7, 472 (1960).