

# DİSULFİRAM'IN (TETRAETHYLTHIURAM DİSÜLFİT) STAPHYLOCOCCUS AUREUS'LAR ÜZERİNE İN-VİTRO ETKİSİ

Dr. Naci Kemal KIRCA\*, Dr. Bülent BAYSAL\*, Dr. Fatma KEKLİKOĞLU\*

\* S. Ü. T. F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD,

## ÖZET

Bazı antibiyotiklerin disulfiram benzeri etki gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada disulfiramın antibiyotik benzeri etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. 40 Staphylococcus aureus suşu üzerinde çalışılmış 30 (% 75) suş disulfirama in-vitro duyarlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler : Disulfiram, Staph. aureus, İn-vitro etki

## SUMMARY

### *The Inhibitory Effect of Disulfiram On the In Vitro Growth of Staph. Aureus Strains*

Several antibiotics have been reported to have disulfiram-like effects. In this study we evaluated disulfiram for its antibiotic-like effects. For this purpose, we studied several Staph. aureus strains in disulfiram containing discs.

Interestingly, we observed that 30 (75 %) of Staph. aureus strains in this study were sensitive to the antibiotic-like effect of disulfiram in vitro.

Key Words : Disulfiram, Staph. aureus, In-Vitro effect.

## GİRİŞ

Alkolizmin medikal sağaltımında disulfiram-etanol reaksiyonunun oluşturduğu hoşça gitmeyen etkileri nedeniyle uzun zamandan beri disulfiram kullanılmaktadır. Bu ilişkinin moleküler temelinde DİSULFİRAM (DSF) tarafından aldehid dehidrogenazın non-kompetitif inhibisyonu yatmaktadır (1, 2).

Aldehid dehidrogenaz, disulfiram tarafından bloke edilmekte ve vücutta toksik bir madde olan asetaldehit birikimine bağlı olarak alkolle birlikte disulfiram alındığında asetaldehit sendromu oluşmaktadır (1).

DSF- etanol reaksiyonu muhtemelen dopamin Beta hidroksilaz ve alkol dehidrogenaz gibi enzimlerle de ilişkilidir (3).

Benzer reaksiyon ilişkisi sefalosporin, metronidazole, kloramfenikol, kinakrin ve moxalactam

gibi antimikrobiyal ajanlarla da ortaya çıkabilmektedir (4, 5, 6).

Bu çalışmada DSF'in bakteriyel üremeler üzerindeki inhibisyon etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1- DSF disklerinin hazırlanması: 500 mg Tetraethyl thiuram disulfide içeren ANTABUS (DUMEX) tabletinden %95 etanolde solüsyon hazırlandı ve disk potenti 200 mikrogram gelecek şekilde diskler emdirildi. Kontrol diskleri % 95 etanol ile hazırlandı.

2- Bakteriyel kültürler: Laboratuvarımıza gönderilmiş olan materyallerden izole ve identifiye ettiğimiz 40 Staph. aureus suşunun subkültürleri yapıldı. Standart inokülasyonlar Mueller-Hinton plaklarına ekildi, DSF diskleri ve kontrol etanol diskleri yerleştirildi. 24 saat 35 derecede aerobik inkübasyonu takiben inhibisyon zonları ölçüldü.

DSF için 15 mm'nin üzerindeki inhibisyon alanları duyarlı olarak değerlendirildi (7).

## BULGULAR

30 (% 75) Staph. aureus suşu DSF'ye duyarlı bulundu. Kontrol disklerinde inhibisyon zonu gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Scheibel ve Ark. (8) invitro Pl. falciparum'un üremesinin DSF ile inhibe edildiğini bildirmektedirler.

DSF'nin major yıkım ürünü dietildithiocarbamate (DDC) olup *Ptyrosporum canis*'e etkilidir (9, 10).

DDC'nin aynı zamanda virüsit ve immunmodülatör etkilerinden HIV enfeksiyonunun sağaltımında klinik yararlar umulmaktadır (11, 12).

Taylor ve Ark. (13) DDC'nin Metisilin Rezistan Staph. aureus (MRSA) suşlarına in-vitro etkili olduğunu bildirmektedirler.

Phillips ve Ark. (7) da benzer bir çalışmada

MRSA suşlarına DSF'nin etkilerini incelemişler ve anlamlı etkinlik saptamışlardır.

İn-vitro MRSA üremelerinin inhibisyonu DSF'ye ilişkin muhtemel mekanizmalarla olabilir. DDC formunun aktif bir inhibitör olma olasılığı bulunmaktadır (14). Burada metalik iyonların çelasyonuna bağlı bir metabolit nedeniyle ya da DSF tarafından oluşturulan enzimatik inhibisyonların da rolü söz konusu olabilir (11, 14).

Bu mekanizmalardan biri veya birkaç MRSA üremelerininin DSF tarafından inhibisyonuna neden olabilir. Daha ileri çalışmalar bu konuya açıklık getirecektir.

Özellikle hospitalize hastalarda giderek büyüyen bir problem olan Staph. aureus enfeksiyonlarının sağaltımında DSF'nin potansiyel yeni bir antibiyotik ajan olarak değerlendirilebileceği doğrultusunda Phillips ve Ark. (7)'nin bulgularına benzer bulgular elde ettik.

DSF'nin etkinlik mekanizmalarının ileri çalışmalarıyla değerlendirilmesi gerektiği kanısına vardık.

## KAYNAKLAR

1. Kayaalp S O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt: 2. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1994: 106.
2. Kitson T.M. The disulfiram-ethanol reaction: a review. J Stud Alcohol 1977; 38: 96-113.
3. Carper W R, Dorey R C, Beber J H. Inhibitory effect of disulfiram (Antabuse) on alcohol dehydrogenase activity. Clin Chem 1987; 33: 1906-1908.
4. Elenbaas R M, Ryan J L. On the disulfiram-like activity of moxalactam. Clin Pharmacol Ther 1982; 32: 347-355.
5. Kannangara D W, Gallagher K, Lefrock J L. Disulfiram-like reactions with newer cephalosporins: cefmenoxime Am J Med Sci 1984; 287: 45-47.
6. Sellers E M, Naranjo C A, Peachey J E. Drugs to decrease alcohol consumption. N Eng J Med 1981; 305: 1255-1262.
7. Phillips M, Malloy F, Nedunchezian D. Disulfiram inhibits invitro growth of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrobial Agents and Chemotherapl 1991; 35 (4): 785-787.
8. Scheibel I W, Adler A, Trager W. Tetraethylthiuram disulfida (Antabus) inhibits the human malaria parasite Plasmodium falciparum. Proc Natl Acad Sci 1979; 76: 5303-5307.
9. Eneanya D I , Blanchine J R , Duran C.O, Andresen D B. The actions and metabolic fate of disulfiram. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1981; 21: 575-596.
10. Marshall M J, Harris A M, Horne J E. The bacteriological and clinical assesment of a new preparation for the treatment of otitis externa in dogs and cats. J Small Anim Pract 1974; 15: 401-410.
11. Lang J M, Touraine J L, Trepo P, The AIDS-Imuthiol French Study Group. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of dithiocarbamate sodium (IMUTHIOL) in human immunodeficiency virus infection. Lancet 1988; ii: 702-706.
12. Reisinger E C, Kern P, Ernst M, Bock P. Inhibition of HIV progression by dithiocarb. Lancet 1990; 335: 679-682.
13. Taylor H E, Walker E M, Bartelt M, Day S, Pappas A A. In-vitro antimicrobial activity of diethyldithiocarbamate and dimethyldithiocarbamate against methicillin-resistant staphylococcus. Ann Clin Lab Sci 1987; 17: 171-177.
14. Grandjean P, Krintensen K, Jorgensen P J, Nielsen G D, Andersen O. Trace element status in alcoholism before and during disulfiram treatment. Ann Clin Lab Sci 1990; 20: 28-35.