

İmipenem ve Meropenemin Vankomisinle olan Kombinasyonlarının Postantibiyotik Etkileri

Erkan Rayaman, Ümran Soyoğul Gürer, Pervin Rayaman, Adile Çevikbaş

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Erkan Rayaman
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbiye Cd. No: 49, Haydarpaşa 34668 İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: erayaman@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 27 Eylül 2012 / September 27, 2012

ÖZET

İmipenem ve meropenemin vankomisinle olan kombinasyonlarının postantibiyotik etkileri

Amaç: Çalışmamızda, farklı konsantrasyonlardaki imipenem ve meropenemin tek başlarına ve vankomisin ile kombinasyonlarının, standart suş *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e ve klinik örneklerden elde edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarına karşı, postantibiyotik etkilerinin (PAE) araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: PAE tespitinde bakteriler, tek başına ve kombinasyon halinde antibiyotiklerle 1 saat temas ettirilmiş, sonra santrifüjleme ve yıkama yapılarak antibiyotik ortamdan uzaklaştırılmıştır. Daha sonra bakteriler katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (KAMHB) besiyerine aktarılmış ve her saat başı Tryptic soy agar (TSA) besiyerine ekilmiş ve plak sayım yöntemiyle koloni sayımı yapılarak PAE süresi belirlenmiştir.

Bulgular: İmipenem, meropenem ve bu antibiyotiklerin vankomisinle kombinasyonları *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MRSA ve MSSA suşlarında belirgin PAE süreleri göstermiştir.

Sonuç: Farklı antibiyotik konsantrasyonlarında farklı PAE değerleri saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Postantibiyotik etki, antibiyotik kombinasyonları, *Staphylococcus aureus*, vankomisin, imipenem, meropenem

ABSTRACT

Postantibiotic effect of imipenem and meropenem combinations with vancomycine

Objective: In our study it was aimed to investigate the in vitro postantibiotic effect (PAE) of different concentrations of imipenem and meropenem, alone and in combinations with vancomycine against a standart strain of *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and clinically isolated methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains.

Method: During PAE experiment, the bacteria were exposed to antibiotics alone and in their combinations for one hour, then the antibiotic was removed from the culture medium by centrifugation and by washing the cells. After that, bacteria were transferred to Cation Adjusted Mueller Hinton Broth (CAMHB) medium and then bacteria were spread on Trypticase soy agar (TSA) medium for intervals of one hour. The PAE was determined by viable plate count method.

Results: Imipenem alone, meropenem alone and the combination of two antibiotics with vancomycine against *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 strain, MRSA and MSSA showed a significant effect on PAE.

Conclusion: Consequently at different antibiotic concentrations, PAE was found to be different.

Key words: Postantibiotic effect, antibiotic combination, *Staphylococcus aureus*, vancomycin, imipenem, meropenem

GİRİŞ

Postantibiyotik etki terimi, antibiyotikle temas eden bakterilerin, gelişimindeki gecikme veya normal gelişme periyoduna ulaşana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır (1,2).

Bir antibiyotigin etkinliğini belirlemede genellikle kullanılan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) gibi standart parametreler antimikrobiyal etkinliğin zamanla ve konsantrasyonla olan ilişkisini, ya da antibiyotik sonrası etkinin düzeyini belirlemede yetersizdir. Geçerli bir tedavi için, bakterisit

aktivite hızını, bakterisit etkinin konsantrasyona veya zamana bağımlı olup olmadığını, postantibiyotik etki (PAE) varlığını ve miktarını bilmemiz gerekmektedir (3).

PAE, mikroorganizmanın tipi, üreme dönemi, inokulasyon miktarı, antibiyotigin; sınıfı, konsantrasyonu, temas süresi, uzaklaştırma yöntemi, besiyerinin çeşidi gibi faktörlerden etkilenebilmektedir (1,2).

PAE'nin önemi, uzun süreli PAE gösteren antibiyotiklerin, etkilerini kaybetmeden daha uzun doz aralıkları ile kullanılmasına olanak sağlamasından ileri gelmektedir (4).

Tedavide kullanılan antibiyotiklerin PAE gibi kalıcı etkilerinin bilinmesi direnç, toksisite ve tedavi maliyeti ile ilgili

sorunların çözülmesini sağlayabileceği gibi en ideal doz rejiminin de bulunmasını sağlayabilecektir (4).

Antibiyotik kombinasyonlarının PAE değerleri üzerine yapılmış çalışmalar sınırlıdır.

Çalışmamızda klinikte ampirik ve spesifik tedavide uygulanan, imipenem ve meropenemin farklı konsantrasyonlarda tek başlarına ve vankomisinle kombine halde *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e ve klinik örneklerden elde edilen metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarına karşı, in vitro koşullardaki PAE'nin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteriler

Çalışmamızda *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 standart suşu ile Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilen, klinik *Staphylococcus aureus* suşları kullanılmıştır.

Suşlar, idrar (S1), yara (S2-S6,S12), cerahat (S7,S9), trakeal aspirat (S8,S10,S11), örneklerinden elde edilmiştir.

Antibiyotikler

Çalışmamızda kullanılan imipenem, Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti., meropenem, Ranbaxy Laboratories Limited Corporate, vankomisin, Abbott Laboratuvarları, tarafından temin edilerek Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI/NCCLS) önerileri doğrultusunda, imipenem pH 7.2'lik fosfat tamponunda, meropenem distile suda ve vankomisin pH 7.4 fosfat tamponunda çözülerek 1 MİK ve 10 MİK konsantrasyonlarında günlük olarak hazırlanmıştır (5).

YÖNTEM

Metisiline Dirençli Stafilokokların (MRSA) Saptanması

Metisilin direnci, CLSI önerileri doğrultusunda oksasilin disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (5).

NaCl₂ (%4 w/v, 0.68mol/L) eklenmiş MHA yüzeyine 0.5 McFarland standartına eşdeğer olacak şekilde doğrudan bakteri kültüründeki kolonilerden hazırlanan süspansiyon- dan eküvyon ile inokulasyon yapılmıştır. Besiyeri yüzeyine 1

µg oksasilin diski yerleştirilerek 35°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 11 mm'nin altında zon çapı oluşturanlar metisiline dirençli olarak kabul edilmiştir (5).

Minimum İnhibitör Konsantrasyonun Tespiti

CLSI önerileri doğrultusunda, 24 saatlik bakteri kültüründeki kolonilerden 0.5 McFarland standartına eşdeğer bakteri süspansiyonu hazırlanıp son inokülüm konsantrasyonu 1x10⁶ cfu/ml olacak şekilde, 1/100 oranında FTS ile sulandırılmıştır.

Steril U tabanlı plaklara %4 oranında NaCl₂ içeren katyon ayarlı Mueller Hinton sıvı besiyerinden 50 µl konulmuştur. İlk kuyucuğa iki kat konsantrasyonda antibiyotik içeren çözeltiden 50 µl konulup, antibiyotiklerin konsantrasyonları 128-0.062 µg/ml olacak şekilde seri sulandırmaları yapılmıştır.

Daha sonra kuyucuklara 10 µl bakteri süspansiyonu eklenip 35°C'de 24 saat inkübe edilmiş ve gözle üreme görülmeyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK olarak saptanmıştır (5).

Tüm testlerde *Staphylococcus aureus* ATCC 25913, kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

Postantibiyotik Etkinin Tespiti

PAE tespitinde Craig WA'nın uyguladığı yöntem esas alınmıştır (2).

Logaritmik üreme döneminde olan bakteriler antibiyotik içeren katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (KAMHB) besiyerinde 1 saat bekletilmiştir. Daha sonra santrifüjleme ve yıkama ile antibiyotik uzaklaştırılarak bakteriler antibiyotik içermeyen KAMHB besiyerine konulmuştur. Antibiyotikle temas öncesi ve sonrasında, santrifüjleme sonrasında ve antibiyotik içermeyen KAMHB besiyerine aktarıldıktan sonra her saat başı örnek alınarak koloni sayımı yapılarak bakteriye ait logaritmik üreme eğrisi çizilmiş ve bakteri sayısının 10 kat (1 log₁₀) artması için gerekli zaman hesaplanmıştır (T).

Aynı deney koşullarında, antibiyotikle karşılaşmamış kontrolde bakteri sayısının 10 kat (1 log₁₀) artması için gerekli zaman hesaplanmıştır (K).

PAE: T-K Formülü kullanılarak değerler yerine konularak PAE süreleri saat olarak hesaplanmıştır. (2,6-8).

İstatistiksel Analiz

PAE süreleri medyan (25-75. çeyrekler) olarak gösterilmiştir. PAE sürelerinin çoklu karşılaştırılması, Graphpad Prism 5 programı kullanılarak, Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. MSSA ve MRSA suşlarından elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Tablo 1: İmipenem, meropenem ve vankomisin'in *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı minimum inhibitör konsantrasyon değerleri

Bakteri	İmipenem MİK (µg/ml)	Meropenem MİK (µg/ml)	Vankomisin MİK (µg/ml)
ATCC 29213	0.031	0.06	1
S1	0.031	0.06	1
S2	0.031	0.06	1
S3	0.031	0.06	1
S4	0.031	0.06	1
S5	0.031	0.06	1
S6	0.06	0.13	1
S7	0.06	0.13	1
S8	64*	64*	1
S9	64*	32*	1
S10	64*	64*	1
S11	64*	64*	1
S12	64*	64*	1

MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection, *direnc gösteren suşlar

BULGULAR

Metisiline Dirençli Stafilkokların Saptanması

Oksasilin disk difüzyon testi ile 7 suş (S1-S7) MSSA ve 5 suş (S8-S12) MRSA olarak tespit edilmiştir.

Minimum İnhibitör Konsantrasyon Deneyinden Elde Edilen Bulgular

Staphylococcus aureus ATCC 29213 ve klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı MİK değerleri, imipenem için 0.03-64 µg/ml, meropenem için 0.06-64 µg/ml ve vankomisin için 1 µg/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Postantibiyotik Etki Deneyinden Elde Edilen Bulgular

Staphylococcus aureus ATCC 29213 ve klinik örneklerden izole edilen MSSA ve MRSA suşlarında tespit edilen PAE

Tablo 2: 1xMİK ve 10xMİK konsantrasyonlardaki, imipenem, meropenem ve vankomisin'in tek başlarına ve kombinasyonlarının, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve klinik örneklerden izole edilen metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı gerçekleşen postantibiyotik etki süreleri (saat).

Bakteri	İ1*	İ10	M1	M10	V1	V10	İ1	İ1	İ10	İ10	M1	M1	M10	M10
							+	+	+	+	+	+	+	+
ATCC							V1	V10	V1	V10	V1	V10	V1	V10
29213	0.625	0.958	0.917	1.558	0.286	2.42	0.420	2.518	3.500	3.833	2.400	2.840	3.480	3.040
S1	0.637	0.819	1.182	1.85	0.5	0.875	1.640	2.240	1.800	2.800	1.700	2.280	2.320	3.100
S2	0.174	0.391	0.855	1.174	0.613	2.048	1.720	2.560	1.560	2.720	1.760	2.820	1.920	3.200
S3	0.166	0.875	0.434	1.565	0.1	0.5	0.317	0.920	1.334	1.534	0.640	1.400	1.900	2.600
S4	0.25	0.417	0.348	1.391	0.628	2.42	1.090	2.730	1.161	3.288	1.470	2.406	2.625	3.313
S5	0.174	0.521	0.565	1.174	0.041	1	1.640	0.935	1.161	1.548	0.610	1.620	1.740	2.520
S6	0.24	0.48	0.52	1.13	0.88	1.24	1.32	1.51	1.40	1.92	1.42	1.56	1.90	2.54
S7	0.31	1.12	0.11	1	1	1.84	1.25	1.92	1.51	2.63	1.55	1.70	1.70	2.12

İ: imipenem, M: meropenem, V: vankomisin, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection;

*Harflerin yanındaki rakamlar denenen konsantrasyonun MİK'in kaç katı olduğunu göstermektedir.

Tablo 3: 1xMİK ve 10xMİK imipenem, meropenem ve vankomisin'in tek başlarına ve kombinasyonlarının, klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı gerçekleşen postantibiyotik etki süreleri (saat).

Bakteri	İ1*	İ10	M1	M10	V1	V10	İ1	İ1	İ10	İ10	M1	M1	M10	M10
							+	+	+	+	+	+	+	+
S8	0.174	Ø	0.1	Ø	1.182	2.612	1.480	2.800	Ø	Ø	1.340	2.950	Ø	Ø
S9	0.608	Ø	0.137	Ø	1.429	3.286	2.580	3.400	Ø	Ø	1.720	2.560	Ø	Ø
S10	0.25	Ø	0.25	Ø	1.067	2.326	1.350	2.530	Ø	Ø	1.520	2.860	Ø	Ø
S11	0.217	Ø	0.138	Ø	1.095	2.952	1.500	3.120	Ø	Ø	1.840	3.480	Ø	Ø
S12	0.565	Ø	0.04	Ø	1.381	1.666	1.320	2.520	Ø	Ø	1.420	1.800	Ø	Ø

Ø : Bu konsantrasyon, ilacın serum pik seviyesinden yüksek olduğundan, denenmemiştir.

İ: imipenem, M: meropenem, V: vankomisin, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection;

*Harflerin yanındaki rakamlar denenen konsantrasyonun MİK'in kaç katı olduğunu göstermektedir.

Tablo 4: 1xMİK ve 10xMİK konsantrasyonlardaki, imipenem, meropenem ve vankomisin'in tek başlarına ve kombinasyonlarının, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve klinik örneklerden izole edilen metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı gerçekleşen postantibiyotik etki süreleri (saat) [medyan (25-75. çeyrekler)].

Bakteri	İ1*	İ10	M1	M10	V1	V10	İ1 +	İ1 V10	İ10 +	İ10 V10	M1 +	M1 V10	M10 +	M10 V10
MSSA	0.24 (0.17-0.31)	0.52 (0.41-0.88)	0.52 (0.35-0.86)	1.17 (1.13-1.57)	0.61 (0.10-0.88)	1.24 (0.88-2.05)	1.32 (1.09-1.64)	1.92 (0.94-2.60)	1.40 (1.16-1.56)	2.63 (1.55-2.80)	1.47 (0.64-1.70)	1.70 (1.56-2.41)	1.90 (1.74-2.32)	2.60 (2.52-3.20)
MRSA	0.25 (0.20-0.59)	-	0.14 (0.07-0.20)	-	1.00 (1.00-1.00)	2.00 (1.50-2.50)	1.48 (1.34-2.04)	2.80 (2.53-3.26)	-	-	1.52 (1.38-1.78)	2.86 (2.18-3.22)	-	-

Ø : Bu konsantrasyon, ilacın serum pik seviyesinden yüksek olduğundan, denenmemiştir.

İ: imipenem, M: meropenem, V: vankomisin, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection;

*Harflerin yanındaki rakamlar denenen konsantrasyonun MİK'in kaç katı olduğunu göstermektedir.

Tablo 5: 1xMİK ve 10xMİK imipenem, meropenem ve vankomisin'in tek başlarına ve kombinasyonlarının, klinik örneklerden izole edilen metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı gerçekleşen postantibiyotik etki sürelerinin (saat) istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bulunan sonuçlar*.

ilaç	n	İ1 +	İ10 +	M1 +	M10 +	M10 +	M10 +
İ1	7	*	***		**	**	***
İ10	7			*		*	***
M1	7		**			*	***
V1	7		***		*	*	*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

İ: imipenem, M: meropenem, V: vankomisin, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon

° Harflerin yanındaki rakamlar denenen konsantrasyonun, MİK'in kaç katı olduğunu göstermektedir.

*İstatistiksel olarak anlam bulunmayan sonuçlar tabloda gösterilmemiştir.

Tablo 6: 1xMİK ve 10xMİK imipenem, meropenem ve vankomisin'in tek başlarına ve kombinasyonlarının, klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı gerçekleşen postantibiyotik etki sürelerinin (saat) istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bulunan sonuçlar*.

ilaç	n	V10°	İ1 +	M1 +
İ1	5	*	*	*
M1	5	**	**	**

*p<0.05, **p<0.01

İ: imipenem, M: meropenem, V: vankomisin, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon

° Harflerin yanındaki rakamlar denenen konsantrasyonun, MİK'in kaç katı olduğunu göstermektedir.

*İstatistiksel olarak anlam bulunmayan sonuçlar tabloda gösterilmemiştir.

süreleri Tablo 2-4'de bu değerlerin istatistiksel karşılaştırılmalarda anlamlı bulunan sonuçlar ise Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Sayısal olarak PAE sonuçlarına bakıldığında, tek başına antibiyotiklerde ve kombinasyonlarında antibiyotik konsantrasyonunun artmasıyla PAE süresi de artmıştır. Fakat

gözlenen bu artışlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 5 ve 6).

MSSA ile MRSA suşlarında, aynı konsantrasyonlardaki tek başına ve kombine antibiyotiklerden elde edilen PAE süreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, MSSA ve MRSA suşları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bir antimikrobiyal ajanın, farmakodinamik aktivitesi ilacın sınıfı ve mikroorganizmanın çeşidine bağlıdır. Bir antibiyotik esas olarak konsantrasyona bağımlı olarak bakterileri öldürüyorsa ve genel patojenlere karşı uzun süreli PAE'ye sahipse, antibiyotik konsantrasyonunu maksimuma çıkararak doz rejiminde başarı sağlanır. Eğer bir antibiyotik zamana bağlı olarak bakterileri öldürüyorsa ve genel patojenlere karşı kısa süreli PAE'ye sahipse, bakterisidal konsantrasyonun altına düşmemek kaydıyla, antibiyotikle temas süresini uzatmak gerekir. Temas süresine bağlı olarak etki gösteren antibiyotiklerin daha sık dozlarla uygulanması ile arzulanan etkinlik yakalanabilir (9).

Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önlenmesi ve klinik tedavinin sağlanabilmesi için antibiyotiklerde doğru dozun ve doz aralığının seçimi önemlidir. Kombine antibiyotik kullanımında, genellikle antibiyotiklerin kombine olarak kullanılmasına bakılmadan antibiyotikler sanki tek başına kullanılıyorymuş gibi aynı doz ve aralıklarla uygulanmaktadır. Antibiyotikler kombine kullanıldığında, dozların ve aralıklarının azaltılmasıyla tedavi maliyeti ve olası toksik etkiler azaltılabilir (12).

Antibiyotiklerin uygulama zamanı ve dozlardaki farklılıklar nedeniyle mikroorganizmalar farklı konsantrasyonda antibiyotik kombinasyonları ile karşılaşabilir. Çalışmamızda antibiyotiklerin aynı ve farklı konsantrasyonlardaki kombi-

nasyonları kullanılarak *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı PAE'leri araştırılmıştır.

PAE ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, kullanılan yöntemlerin bire bir örtüşmediği, antibiyotik konsantrasyonlarının, temas süresinin, antibiyotikle temas ettirilen mikroorganizma sayısının ve antibiyotiği inaktive etme yönteminin, farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Uygulamadaki yöntem farklılıkları tespit edilen PAE sürelerini değiştirebilmektedir. Bu yöntem farklılıklarından sonucu etkileyebilecek en önemli değişkenler antibiyotik konsantrasyonu ve temas süresidir. Antibiyotik konsantrasyonu ve temas süresi arttıkça tespit edilen PAE süreside genellikle artmaktadır. Literatürde en çok kullanılan yöntem olarak, çalışmamızda 1 ve 10 MİK konsantrasyonlardaki antibiyotik ve kombinasyonları, 1 saat süre ile, 10^6 kob/ml sayıdaki bakteriyle temas ettirildikten sonra, santrifüjleme ve yıkama yöntemiyle antibiyotik ortamdan uzaklaştırılmıştır (3,13-21).

Literatüre bakıldığında imipenemin *Staphylococcus aureus* üzerinde oluşturduğu PAE ile ilgili olarak bulunan tek çalışmada Nadler ve ark. (13), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve 2 klinik *Staphylococcus aureus* suşunu (5×10^7 kob/ml) 4 MİK konsantrasyondaki imipenem ile 35°C 'de 1.5 saat temas ettirdikten sonra, 10^{-3} lük dilüsyonla antibiyotiği inaktive etmişler ve in vitro PAE sürelerini (saat) imipenemde *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 için 1.7-1.8, klinik *Staphylococcus aureus* suşları için 1.7 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı PAE süreleri (saat) imipenem 1 MİK konsantrasyonda 0.63, 10 MİK konsantrasyonda 0.96, MSSA suşlarına karşı imipenem 1 MİK'de 0.24 (0.17-0.31), 10 MİK'de 0.52 (0.41-0.88) ve MRSA suşlarına karşı 1 MİK konsantrasyonda 0.25 (0.20-0.59) olarak bulunmuştur (Tablo 2-4).

Nadler ve ark. (13)'ün yaptıkları çalışma incelendiğinde mikroorganizma sayısının, imipenem konsantrasyonunun, temas süresi ve sıcaklığı ile antibiyotiği uzaklaştırma yöntemlerinin çalışmamızda kullanılanlardan farklı olduğu görülmektedir. Özellikle kullandığımız yöntemde temas süresinin belirtilen çalışmadan kısa olması nedeni ile çalışmamızda PAE süreleri daha kısa bulunmuş olabilir.

Meropenemle yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında elde edilen PAE sürelerinin (saat), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı 4 MİK'de 0.7, 10 MİK için 2.9, klinik suşlara karşı 4 MİK'de 1.7, 16 MİK için 0.01-0.3 olduğu görülmüştür (13-15).

Çalışmamızda, meropenem için *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı PAE süreleri (saat) 1 MİK konsantrasyonda 0.92, 10 MİK konsantrasyonda 1.56 olarak; MSSA suşlarına karşı 1 MİK için 0.52 (0.35-0.86), 10 MİK için 1.17 (1.13-1.57) ve MRSA suşlarına karşı, 1 MİK için 0.14 (0.07-0.20) olarak bulunmuştur (Tablo 2-4).

Literatürde yer alan çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak; Nadler ve ark. (13) mikroorganizma sayısı 5×10^7 kob/ml olan çalışmalarında, temas süresini 1.5 saat, temas sıcaklığını 35°C olarak bildirmişler ve antibiyotik inaktivasyonu için dilüsyon yöntemi kullanarak PAE sürelerini (saat) *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 için 0.7, klinik *Staphylococcus aureus* suşu için 1.7 olarak tespit etmişlerdir. Nhylen ve ark. (14) temas süresini 2 saat olarak uygulayarak PAE süresini (saat) *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı 2.9 olarak bulmuşlardır. Bowker ve ark. (15) mikroorganizma sayısı 5×10^7 kob/ml olan çalışmalarında, meropenem konsantrasyonlarını 16, 83, 1250 ve 3333 MİK, temas süresini 30 dk olarak bildirmişler ve antibiyotik inaktivasyonunda betalaktamaz enzimi ve dilüsyon yöntemi kullanarak PAE sürelerini (saat) konsantrasyon sırasına göre iki klinik *Staphylococcus aureus* suşu için 0.01, 0.3, 0.17, 0.63 ve 0.57, 0.7, 0.55, 0.72 olarak tespit etmişlerdir. Bu araştırmalardaki sonuçların bulgularımızdan farklı olmasının kullanılan yöntem farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Vankomisinle ilgili olarak, bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında yine yöntemlerde farklılıklar olduğu ve çok farklı konsantrasyonların kullanıldığı görülmektedir (16-20). Genel olarak bakıldığında 1 MİK konsantrasyonda MRSA suşlarına karşı 0.3 ve 1 saat, 10 MİK konsantrasyonda *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı 1.6 saat PAE süreleri elde edilmiştir (16,17).

Çalışmamızda, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı PAE süreleri (saat) vankomisin 1 MİK konsantrasyonda 0.29, 10 MİK konsantrasyonda 2.42 olarak, MSSA suşlarına karşı konsantrasyon sırasına göre 0.61 (0.10-0.88) ve 1.00 (1.00-1.00) olarak, MRSA suşlarına karşı ise 1.24 (0.88-2.05) ve 2.00 (1.50-2.50) olarak bulunmuştur (Tablo 2-4).

Literatürde yer alan çalışmalardan çalışmamıza benzer olarak; Löwdin ve ark. (16), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve 1 MRSA ve 1 MSSA suşunu, 10 MİK konsantrasyondaki vankomisin ile 2 saat temas ettirdikten sonra, BioScreen C ile PAE sürelerini (saat), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 için 1.6, MRSA için 1.8 ve 2, MSSA için 0.7 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak temas

süresi 2 saattir ve PAE tespitinde Bioscreen C yöntemi kullanılmıştır. Watanabe ve ark. (17), bir klinik MRSA suşunu, 1 MİK konsantrasyondaki vankomisin ile 35°C'de 1 saat temas ettirdikten sonra, filtrasyon yöntemi ile antibiyotiği uzaklaştırmışlar ve in vitro PAE sürelerini (saat) 0.3 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak kullanılan sıcaklık 35°C'dir ve antibiyotik filtrasyon yöntemi ile uzaklaştırılmıştır. Bu iki çalışma ile çalışmamız sonuçları arasında farklılıklar görülmektedir. Bu farklılıklar kullanılan yöntem ve temas sürelerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Literatürde, imipenem ve meropenemin, vankomisinle kombinasyonları ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamıştır. Meropenemin vankomisinle olan kombinasyonlarının çalışmamızda MSSA ve MRSA suşlarına karşı oldukça uzun PAE süreleri gösterdikleri bulunmuş fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2-6).

1 ve 10 MİK konsantrasyonlardaki antibiyotiklerin ve kombinasyonlarının MSSA ile MRSA suşlarına karşı gösterdikleri PAE süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda tek başına antibiyotiklerde ve kombinasyonlarda belirgin pozitif PAE değerleri elde edilmiş ve farklı konsantrasyondaki antibiyotik kombinasyonlarının, farklı PAE süreleri oluşturduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Arman D. Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği. İçinde: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, ed. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2007. s.75-90.
- Craig WA, Gudmundsson S. Postantibiotic effect. In: Lorian V, ed. Antibiotics in the Laboratory Medicine. 4th ed. Baltimore: Williams&Wilkins Co; 1996. p.296-329.
- Eryaman B, Baysal B, Eryaman İ. Antibiyotiklerin tek doz kullanımı. Genel Tıp Derg. 2002;12(1):41-46.
- Gerceker AA. Bir farmakodinamik parametre olarak postantibiyotik etkinin klinik kullanımındaki yeri. ANKEM Derg. 2003;17(1):75-81.
- Clinical and Laboratory Standarts Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for that grow aerobically approved Standarts M7-A7. 7.ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2006.
- Gerceker AA, Ötük G. Postantibiotic effect of imipenem, alone and in combination with amikacin, on *Pseudomonas aeruginosa*. Chemotherapy. 1995;41(6):433-436.
- Özbek B, Otuk G. Post-antibiotic effect of levofloxacin and tobramycin alone or in combination with cefepime against *Pseudomonas aeruginosa*. Chemotherapy. 2009;55(6):446-450.
- Li RC, Tang MC. Post-antibiotic effect induced by an antibiotic combination: influence of mode, sequence and interval of exposure. J Antimicrob Chemother. 2004;54(5):904-908.
- Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. Scand J Infect Dis. 1990;Suppl.74:63-70.
- Çakır N. Antibiyotiklerin Farmakokinetik ve Farmakodinamiği. KLİMİK Derg. 2007;20(özel sayı 1):153-155.
- Volkan K. Antibiyotiklerin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri, İçinde: Numan Ekim, Eyup Sabri Ucan, ed. Solunum Sistemi Enfeksiyonları. 1. baskı. İstanbul: Toraks Kitapları; 2008. s.65-172.
- Gudmundsson S, Einarsson S, Erlendsdottir H, Moffat J, Bayer W, Craig WA. The post-antibiotic effect of antimicrobial combinations in a neutropenic murine thigh infection model. J Antimicrob Chemother. 1993;31 Suppl D:177-191.

Tek başına imipenem, meropenem ve vankomisinde konsantrasyon arttıkça *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, MSSA ve MRSA suşlarına karşı PAE süresinin de arttığı görülmüştür. Kombinasyonlara bakıldığında, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 standart suşuna karşı meropenem 10 MİK+vankomisin 10 MİK kombinasyonu dışında, vankomisin konsantrasyonunun artmasıyla, kombinasyonun PAE süresinin de artabildiği görülmüştür.

Çalışmamızda in vitro koşullarda bulunan bu PAE değerleri ileri çalışmalarda hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla da desteklenmelidir. PAE süresi uzun olan antibiyotik kombinasyonlarının tedavide kullanımı ile enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinde daha çabuk iyileşme sağlanabilir. Antibiyotik doz aralıklarının belirlenmesi ile de antibiyotiğin olası toksik etkileri azaltılabilir ve bakterilerin direnç geliştirmeleri de kısmen engellenebilir.

Teşekkür

Bu çalışma Erkan Rayaman'ın "Bazı antibiyotik kombinasyonlarının postantibiyotik etkileri ve postantibiyotik lökosit aktivite artışı üzerine etkisi" başlıklı doktora tezi kaynaklıdır ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SAG-DKR-060907-0185 no.lu proje olarak desteklenmiştir.

Klinik suşların teminini sağlayan, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarından Uzm. Dr. Rıza Adaleti'ye teşekkür ederiz.

13. Nadler HL, Pitkin DH, Sheikh W. The postantibiotic effect of meropenem and imipenem on selected bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24 Suppl A:225-231.
14. Nyhlén A, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I, Odenholt I. Postantibiotic effect of meropenem and ciprofloxacin in the presence of 5-fluorouracil. *Chemotherapy.* 2002;48(4):182-188.
15. Bowker KE, Holt HA, Reeves DS, MacGowan AP. Bactericidal activity, post antibiotic effect and modified controlled effective regrowth time of meropenem at high concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38(6):1055-1060.
16. Lowdin E, Odenholt I, Cars O. *In vitro* studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(10):2739-2744.
17. Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, Kubota T. Comparative studies of the bactericidal, morphological and postantibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(4):471-476.
18. Aeschlimann JR, Hershberger E, Rybak MJ. Analysis of vancomycin population susceptibility profiles, killing activity, and postantibiotic effect against vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(8):1914-1918.
19. Cooper MA, Jin YF, Ashby JP, Andrews JM, Wise R. *In-vitro* comparison of the postantibiotic effect of vancomycin and teicoplanin. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26(2):203-207.
20. Bush LM, Boscia JA, Michael W. *In vitro* postantibiotic effect of daptomycin (LY146032) against *Enterococcus faecalis* and methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(8):1198-1200.