

ERİTROMİSİN, AZİTROMİSİN VE KLARİTROMİSİNİN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARI ÜZERİNE ANTİBİYOTİK SONRASI ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşe Seher BİRTEKSÖZ, Gülten ÖTÜK

ÖZET

Eritromisin, azitromisin ve klaritromisinin *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 standart suşu ile klinik örneklerden izole edilmiş *S.aureus* suşları üzerine antibiyotik sonrası etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, her üç antibiyotiğin 1xMİK, 2xMİK, 4xMİK ve 10xMİK konsantrasyonu ile suşlar 1 saat temasta bırakılmış, dilüsyondan sonra test kültürlerinden belirli aralıklarla alınan örneklerde canlı bakteri sayımı yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan suşlar üzerine eritromisinin 0.9-2.1 saat, azitromisinin 0.55-1.7 saat, klaritromisinin 0.8-1.8 saat arasında değişen antibiyotik sonrası etki gösterdiği saptanmıştır.

Antibiyotik sonrası etki (ASE) değerlerinin antibiyotik konsantrasyonunun artışına bağlı olarak anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiş, eritromisin ve klaritromisinin *S.aureus* suşları üzerine azitromisine oranla daha uzun bir ASE gösterdiği saptanmıştır.

SUMMARY

In vitro postantibiotic effect of erythromycin, azithromycin and clarithromycin on *Staphylococcus aureus*.

The postantibiotic effect (PAE) of erythromycin, azithromycin and clarithromycin were investigated against *S.aureus* ATCC 29213 and clinical isolates of *S.aureus*. For this purpose, the strains were exposed to the antibiotics at concentrations of 1xMIC, 2xMIC, 4xMIC and 10xMIC for 1 hour. Recovery periods of test cultures were evaluated after dilution by viable counting. Erythromycin, azithromycin and clarithromycin produced PAEs ranging from 0.9 to 2.1, 0.55 to 1.7 and 0.8-1.8 h, respectively. On the other hand a significant increase in PAE was observed with increased concentrations of antibiotic. Erythromycin and clarithromycin showed longer PAEs as compared with azithromycin.

GİRİŞ

Doğada, tozda, toprakta insan ve hayvanların ağız ve nazofarinks floralarında bulunan *Staphylococcus aureus* insan için önemli patojenlerden biridir (10,13). Etkeni olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere hızla direnç kazanması ve hasta materyelinden sıklıkla izole edilmesi bu bakterinin önemli patojenler arasında yer almasının nedeni olarak gösterilmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarılı sonuç alınabilmesi için tedavide kullanılacak antibiyotiğin etken mikroorganizma üzerine olan in-vitro sidal veya statik etkisinin araştırılması, etkili olduğu saptanan antibiyotiğin belli bir dozda

ve sürede kullanımının sağlanması gereklidir. Antibiyotikle tedavide doz aralığının saptanmasında önemli bir parametre olan antibiyotik sonrası etki (ASE), MİK değerinin üzerindeki konsantrasyonda bakterinin üremesini inhibe eden antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırılması veya MİK değerinin altına düşmesi durumunda bakterinin tekrar normal üreme fazına geçmesi için gereken süre olarak tanımlanmaktadır (4,15). Bu fenomen uzun ASE gösteren antibiyotiklerin etki kaybetmeksizin aralıklı dozajlandırılmalarında temel oluşturduğundan klinik olarak önemlidir.

Bu çalışmada *S.aureus* üzerine etkili olduğu bilinen eritromisin ve aynı kimyasal grupta bulunan ve ülkemizde yakın geçmişte tedaviye girmiş olan yeni makrolidlerden klaritromisin ve azitromisin ASE'si in-vitro olarak standart *S.aureus* suşuna ve hasta materyelinden izole edilmiş farklı *S.aureus* suşlarına karşı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı rutin laboratuvarına gelen ikisi cerahat, biri boğaz salgısından izole edilmiş üç *S.aureus* suşu ile standart *S.aureus* ATCC 29213 suşu kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan antibiyotiklerden eritromisin stearat Fako İlaçları A.Ş., azitromisin Pfizer İlaçları A.Ş. ve klaritromisin Abbott firmasından temin edilmiştir. MİK belirlenmesi ve ASE çalışmalarında Mueller-Hinton buyyonu (Difco) kullanılmıştır.

Minimal inhibitör konsantrasyonunun (MİK) belirlenmesi: Çalışmada mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak NCCLS tarafından onaylanmış M7A3 standardı temel alınarak eritromisin, azitromisin ve klaritromisin 32 - 0.031 µg/ml konsantrasyonları arasında hazırlanan besiyerindeki çözeltileri kullanılmıştır (12). İnokulum olarak bakterilerin 5×10^5 CFU/ml'lik süspansiyonu kullanılmış, 37°'de 16-20 saatlik inkübasyon sonrası üremenin görülmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kabul edilmiştir.

Antibiyotik sonrası etkinin (ASE) belirlenmesi: ASE'nin belirlenmesinde antibiyotiklerin MİK ile MİK'in 2, 4 ve 10 katı konsantrasyondaki çözeltileri kullanılmıştır. Hazırlanan bu çözeltilerden 100'er µl alınıp 8.9 ml Mueller-Hinton besiyeri bulunan tüplere ilave edilmiştir. Daha sonra hazırlanan bakteri süspansiyonundan 1'er ml antibiyotik içeren besiyeri ve kontrol olarak antibiyotiksiz besiyeri içeren tüplere son konsantrasyon 10^6 CFU/ml olacak şekilde ilave edilerek tüpler 1 saat boyunca çalkalayıcı su banyosunda 37°C'de tutulmuştur. Bu süre sonunda, kontrol ve antibiyotik içeren deney tüplerinin içeriği steril Mueller-Hinton buyyonunda 1/1000 oranında seyreltilerek ortamda bulunan antibiyotik dilüsyon yöntemi ile ortamdan uzaklaştırılmıştır.

Total canlı bakteri sayısını tespit etmek için antibiyotik içeren ve antibiyotik içermeyen kontrol tüpünden sıfır zamanda, dilüsyondan önce ve dilüsyondan sonra bir saat arayla 6 saat boyunca 100'er µl miktarlarda örnekler alınmış, bu örneklerden gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra 20'şer µl Petri kutusundaki triptik soya agar besiyeri yüzeyine yayılmıştır. Besiyerinin yüzeyi kuruduktan sonra Petri kutuları 37°C'de 18-24 saat inkübe edilerek, ertesi gün üreyen koloniler sayılmıştır. Koloni sayısı seyreltme oranı ile çarpılarak CFU/ml hesaplanmış ve değerler grafik üzerinde gösterilerek antibiyotik sonrası etki aşağıdaki eşitlikten yararlanılarak hesaplanmıştır.

$$ASE = T-K$$

T= Test kültüründe ml'deki canlı bakteri sayısının antibiyotiğin ortamdan uzaklaştırılmasından sonra $1 \log_{10}$ 'luk artış göstermesi için geçen süre

K= Test kültürü ile aynı işlemlerden geçirilen kontrol kültürlerinde ml'deki canlı bakteri sayısının $1 \log_{10}$ 'luk artış göstermesi için geçen süre

BULGULAR

Standart ve klinik örneklerden izole edilmiş *S.aureus* suşlarına karşı deneyde kullanılan eritromisin, azitromisin ve klaritromisinin mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan MİK değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotiklerin standart ve klinik örneklerden izole edilmiş *S.aureus* suşlarına karşı saptanan MİK değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

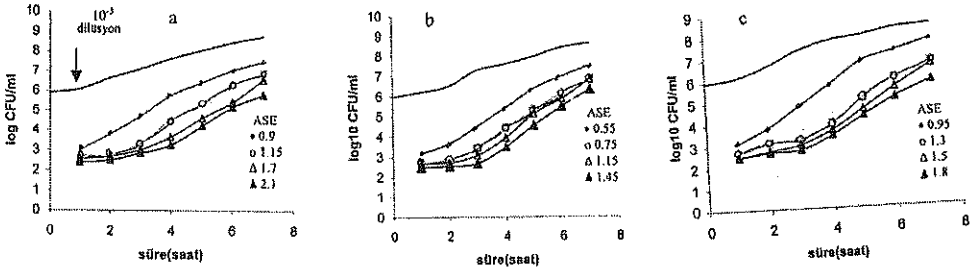
Antibiyotik	<i>S.aureus</i> ATCC 29213	<i>S.aureus</i> cerahat 1	<i>S.aureus</i> cerahat 2	<i>S.aureus</i> boğaz salgısı
Eritromisin	0.25	0.5	0.5	0.5
Azitromisin	0.5	1	1	1
Klaritromisin	0.25	0.25	0.25	0.25

S.aureus ATCC 29213 suşunun antibiyotiklerle 1 saat temas ettirilmesi sonucu göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri şekilde gösterilmiştir. ASE değerlerinin eritromisin için 0.9 - 2.1 saat, azitromisin için 0.55 - 1.45 saat, klaritromisin için 0.95 - 1.8 saat olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2. Antibiyotiklerin standart ve klinik örneklerden izole edilmiş *S.aureus* suşları üzerine gösterdiği ASE değerleri (saat).

		Eritromisin	Azitromisin	Klaritromisin
<i>S.aureus</i>	MİK	0.9	0.55	0.95
ATCC 29213	2XMİK	1.15	0.75	1.3
	4XMİK	1.7	1.15	1.5
	10XMİK	2.1	1.45	1.8
<i>S.aureus</i> Cerahat 1	MİK	1.0	0.6	0.8
	2XMİK	1.15	0.7	1.35
	4XMİK	1.35	1	1.55
	10XMİK	1.55	1.2	1.65
<i>S.aureus</i> Cerahat 2	MİK	1.1	0.85	0.9
	2XMİK	1.15	1.05	1.3
	4XMİK	1.45	1.3	1.4
	10XMİK	1.8	1.7	1.55
<i>S.aureus</i> Boğaz salgısı	MİK	1	0.6	0.9
	2XMİK	1.05	0.7	1.2
	4XMİK	1.3	0.9	1.35
	10XMİK	1.6	1.15	1.6

Cerahat ve boğaz salgısından izole edilmiş üç *S.aureus* suşunun eritromisin, azitromisin ve klaritromisinin 1xMİK, 2xMİK, 4xMİK ve 10xMİK konsantrasyonları ile 1 saat temas ettirilip antibiyotiğin dilüsyon yöntemi ile ortamdan uzaklaştırılmasından sonra eritromisin için 1-1.8 saat, azitromisin için 0.6-1.7 saat, klaritromisin için ise 0.8-1.65 saat arasında değişen antibiyotik sonrası etki gösterdiği saptanmıştır. Elde edilen ASE değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Eritromisin (a), azitromisin (b) ve klaritromisin (c) 1XMİK (•), 2XMİK (o), 4XMİK (Δ), 10XMİK (▲) konsantrasyonları ile 1 saat karşılaştırılan *S. aureus* ATCC 29213 suşunun göstermiş olduğu üreme eğrileri ve ASE değerleri (saat).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların regresyon analizi yapılmış ve r değerlerinin eritromisin ve azitromisin için 0.94 - 0.98, klaritromisin için ise 0.92 olduğu saptanmıştır. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin 1xMİK, 2xMİK, 4xMİK ve 10xMİK gibi artan konsantrasyonları ile ASE değerleri arasında kademeli bir artışın, dolayısıyla yüksek derecede bir korelasyonun bulunduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler mikroorganizmaların gelişmesini durdurarak veya onları öldürerek etkili olurlar. Bir antibiyotiğin etkisi ile üremesi inhibe olmuş bakteriler, antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra üremelerine devam ederler. Antibiyotiğin üremeyi inhibe eden konsantrasyonu ile temasta bırakılan bir bakterinin antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra normal üreme fazına geçmesi için geçen süre olan ASE, tedavide doz aralığının belirlenmesinde önemli bir parametredir. Antibiyotikle temasta kalan bakterilerin daha sonra yeniden çoğalmaya başlaması ilk kez 1944 yılında Bigger tarafından penisilin G ile temasta bırakılmış stafilokok ve streptokok kültürlerine penisilnaz ilave edildikten sonra bulanıklığın ortaya çıkması ile dikkati çekmiştir (1). Daha sonraki yıllarda Eagle ve arkadaşları (5,6) kalıcı baskılayıcı etki veya nekahat periyodu olarak adlandırdıkları bu sürenin diğer Gram pozitif kok şeklindeki bakteriler için de geçerli olduğunu in-vitro ve in-vivo çalışmalarla ortaya koymuşlardır.

ASE'nin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Antibiyotikle temasta bırakılmış kültürdeki bakteri popülasyonunda daha yavaş üreyen varyantların ortaya çıkabileceği varsayımı ortaya atılmış, ancak kontrol ve test kültürlerine ait üreme eğrilerinin ASE sonrası fazda daima paralellik göstermesi bu varsayımın geçerliliğini ortadan kaldırmıştır (1,2,8,15). ASE'nin mekanizmasını açıklayan bir diğer görüşe göre antibiyotiğin bakteride hedef aldığı bölgede belirli süre kaldığı ve hedefinden ayrılana kadar üremenin baskılanmış olduğu şeklindedir (4).

Antibiyotik sonrası etki ile ilgili araştırmaların sayısının 1970 yılından itibaren artmaya başladığı görülmektedir. Bu çalışmalarda değişik antibiyotiklerin MİK ve MİK üzerindeki konsantrasyonlarında farklı sürelerde temasta bırakılan suşlara karşı ilgili antibiyotiğin dilüsyonla ortamdan uzaklaştırılmasından sonra yapılan canlı bakteri sayımı ile antibiyotik sonrası etkileri araştırılmıştır. Antibiyotik ile etken mikroorganizma arasındaki ilişkileri belirleyen faktörlerden olan ASE, gerek mikroorganizma, gerek antibiyotik, gerekse deney koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda konsant-

rasyon ile zaman arasındaki ilişkinin aynı önemde olduğu bildirilmiş, antibiyotik konsantrasyonu ve temas süresi arttıkça ASE değerlerinde kademeli bir artışın ortaya çıktığı belirtilmiştir (4,5).

Kuenzi ve ark. (9) eritromisinin 1xMİK ve 10xMİK konsantrasyonu ile *S.aureus* ATCC 29213 suşunu 1 ile 6 saat temasta bırakmışlar, 1xMİK konsantrasyonda 1 saat temasta bırakıldığında 1.5, 6 saat temasta bırakıldığında 2.5; 10xMİK konsantrasyonda 1 saatte 2.5, 6 saatte 5.2 saat ASE elde etmişlerdir. Chang ve ark. (3) ile Varotto ve ark. (14) ise *S.aureus* ATCC 29213 suşunu eritromisinin 4xMİK konsantrasyonu ile 1.30 saat temasta bırakmışlar ve ASE değerlerini Chang ve ark. (3) 1.9 saat; Varotto ve ark. (14) 2.1 saat olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise *S.aureus* ATCC 29213 suşu üzerine eritromisinin 1xMİK, 2xMİK, 4xMİK ve 10xMİK konsantrasyonlarının 1 saatlik bir temas sonucu oluşturduğu ASE araştırılmış ve değerlerin konsantrasyon artışına göre sırasıyla 0.9, 1.15, 1.7 ve 2.1 saat olduğu saptanmıştır. Eritromisinin 1xMİK, 4xMİK ve 10xMİK konsantrasyonu ile çalışmış olan Kuenzi ve ark. (9), Chang ve ark. (3), Varotto ve ark. (14)'nın elde ettiği ASE değerlerinin temas süresinin uzun olmasından dolayı bulgularımızla benzerlik göstermemesi doğaldır.

Eritromisinin farklı standart suşlar üzerine olan ASE'sini araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu amaçla Chang ve ark. (3) *S.aureus* ATCC 29213 ve *S.aureus* 6538 P suşlarını 1.30 saat süreyle eritromisinin 4xMİK konsantrasyonu ile temasta bırakmışlar ve elde ettikleri ASE değerlerinin her iki suş için 1.9 saat olduğunu bildirmişlerdir. Fernandes ve Hardy (7) ise eritromisinin 4xMİK konsantrasyonunun *S.aureus* 6538 P suşu üzerine 2 saatlik bir temas sonucu oluşturduğu ASE değerinin 2.35 saat olduğunu saptamışlardır.

Minguez ve ark. (11) eritromisinin 1xMİK konsantrasyonu ile 1 saat temasta bıraktıkları *S.aureus* ATCC 25923 suşuna karşı 0.9 saatlik bir ASE değeri elde ettiklerini belirtmişlerdir. Kuenzi ve ark. (9) eritromisinin 1xMİK konsantrasyonu ile 1 saat temasta bıraktıkları *S.aureus* ATCC 29213 suşu ile elde ettikleri ASE değeri 1.5 saat, deneylerimizde elde ettiğimiz ASE değeri ise 0.9 saat olarak saptanmıştır. Bulgularımız Kuenzi ve ark. (9)'nın bulguları ile farklılık, Minguez ve ark. (11)'nin bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Eritromisinin klinik kökenli suşlar üzerinde antibiyotik sonrası etkisini araştıran çalışmalar da literatürde mevcuttur. Webster ve ark. (17) klinik örnekten izole edilmiş bir *S.aureus* suşu üzerine eritromisinin 1xMİK ve 4xMİK konsantrasyonlarının 3 saatlik bir temas sonrasında oluşturduğu ASE'yi incelemişler ve 1xMİK konsantrasyonu için 3, 4xMİK konsantrasyonu için ise 5 saat olduğunu bildirmişlerdir. Chang ve ark. (3) ise klinik kökenli iki *S.aureus* suşu üzerine eritromisinin 4xMİK konsantrasyonunun 1.30 saatlik bir temas sonucu oluşturduğu ASE'yi 1.9 ve 2.0 saat olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise ikisi cerahatten, biri boğaz salgısından izole edilmiş üç klinik kökenli suş üzerine eritromisinin 1xMİK, 2xMİK, 4xMİK ve 10xMİK konsantrasyonlarının bir saatlik bir temas sonucu oluşturduğu ASE değerlerinin 1xMİK konsantrasyonu için 1-1.1; 2xMİK konsantrasyonu için 1.05 - 1.15; 4xMİK konsantrasyonu için 1.3 - 1.45; 10xMİK konsantrasyonu için 1.55 - 1.8 saat olduğu saptanmıştır. Klinik kökenli suşlarla elde ettiğimiz bu bulguların Chang ve ark. (3) ile Webster ve ark. (17)'nin bulguları ile benzerlik göstermemesi temas süresinin farklılığından ileri gelmektedir.

Çalışmamızda azitromisinin *S.aureus* ATCC 29213 suşu ile klinik kökenli üç *S.aureus* suşu üzerine olan antibiyotik sonrası etkisi 1xMİK, 2xMİK, 4xMİK ve 10xMİK konsantrasyonlarda 1 saat temastan sonra araştırılmıştır. Azitromisinin denenen konsantrasyonlarda *S.aureus* ATCC 29213 suşu üzerinde oluşturduğu ASE değerlerinin 0.55 - 1.45 saat; cerahatten izole edilen suşlara karşı sırasıyla 0.6 - 1.2 ve 0.85 - 1.7 saat, boğaz salgısından izole edilmiş suşa karşı ise 0.6 - 1.15 saat olarak saptanmıştır.

Minguez ve ark. (11) azitromisinin 1xMİK ve 10xMİK konsantrasyonları ile *S.aureus* ATCC 25923 suşunu 1 saat temasta bıraktıktan sonra oluşan antibiyotik sonrası etkiyi araştırmışlardır. *S.aureus* ATCC 25923 suşu üzerine azitromisinin 1xMİK konsantrasyonunun oluşturduğu ASE değerini 1.1 ± 0.3 , 10xMİK konsantrasyonununki ise 2.1 ± 0.5 saat olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda azitromisinin 1xMİK ve 10xMİK konsantrasyonlarının *S.aureus* ATCC 29213 suşu üzerinde oluşturduğu ASE'nin sırasıyla 0.55 ve 1.45 saat olduğu belirlenmiştir. Elde ettiğimiz bu değerlerin Minguez ve ark. (11)'nin değerleri ile benzerlik göstermesinin standart suşların farklı olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Ayrıca bu çalışmada klaritromisinin *S.aureus* ATCC 29213 suşu ile klinik örneklerden izole edilmiş üç *S.aureus* suşu üzerine olan ASE'si 1xMİK, 2xMİK, 4xMİK ve 10xMİK konsantrasyonlarda 1 saat temastan sonra incelenmiştir. Klaritromisinin denenen konsantrasyonlarda *S.aureus* ATCC 29213 suşu üzerine oluşturduğu ASE değerleri 0.95 - 1.8 saat; cerahattan izole edilmiş iki suşa karşı sırasıyla 0.8 - 1.65 ve 0.9 - 1.55 saat, boğaz salgısından elde edilmiş suşa karşı ise 0.9 - 1.6 saat olarak saptanmıştır.

Klaritromisinin *S.aureus* suşları üzerine antibiyotik sonrası etkisini araştıran çalışmalar az sayıda da olsa literatürde bulunmaktadır. Bu konuda Watanabe ve ark. (16) klaritromisinin 2xMİK konsantrasyonu ile *S.aureus* 209 P Jc-1 suşunu 2 saat temasta bırakarak oluşan ASE değerini 1.9 saat olarak saptamışlardır. Fernandes ve Hardy (7) ise *S.aureus* 6538 P suşu üzerine 2 saatlik bir temas sonucu klaritromisinin 4xMİK konsantrasyonunun oluşturduğu ASE'yi 6.25 saat olarak belirlemişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçlarda *S.aureus* ATCC 29213 suşu üzerine 1 saatlik temas sonucu klaritromisinin 2xMİK konsantrasyonda oluşturduğu ASE 1.3 saat; 4xMİK konsantrasyonda oluşturduğu ASE ise 1.5 saat olarak belirlenmiştir. Bu bulguların Watanabe ve ark. (16) ile, Fernandes ve Hardy (7)'nin bulgularından farklı olması temas süresinin ve standart suşların farklı olması nedeniyle olabilir.

Bu çalışmada eritromisin, azitromisin ve klaritromisinin *S.aureus* suşları üzerinde antibiyotik sonrası etki oluşturduğu; eritromisin ve klaritromisinin azitromisinden daha uzun süreli bir antibiyotik sonrası etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Antibiyotik sonrası etkinin denenen antibiyotiğe bağlı olarak değişik sürelerde olabildiği ve antibiyotik konsantrasyonu arttıkça ASE'nin de arttığı sonucuna varılmıştır. Antibiyotiğin olası yan etkilerine daha az maruz kalınmasına olanak sağlanması amacıyla *S.aureus* suşlarında ASE gösterdiğini saptadığımız eritromisin, azitromisin ve klaritromisinle yapılacak tedavilerde aralıklı doz rejiminin uygulanabilirliği, daha geniş in-vitro, in-vivo ve klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Bigger JW: The bactericidal action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*, *Ir J Med Sci* 227: 533 (1944).
- 2- Bundtzen RW, Gerber AV, Chon DL, WA: Postantibiotic supression of bacterial growth, *Rev Infect Dis* 3: 28 (1981).
- 3- Chang JC, Hsueh POR, Young C: In vitro postantibiotic effect of roxithromycin and erythromycin against gram-positive cocci, *Clin J Microbiol Immunol* 25: 276 (1992).
- 4- Craig WA, Gudmundson S: The postantibiotic effect: Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2. baskı" kitabında s. 515, Williams and Wilkins, Baltimore (1984).
- 5- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD: The bactericidal action of penicillin in vivo: The participation of the host and the slow recovery of the surviving organisms, *Ann Intern Med* 33: 544 (1950).

- 6- Eagle H, Musselman AD: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin, *J Bacteriol* 58: 475 (1949).
- 7- Fernandes PB, Hardy DJ: Comparative in vitro potencies of nine new macrolides, *Drugs Exp Clin Res* 7: 445 (1988).
- 8- Gerber AU, Craig WA: Growth kinetics of respiratory pathogens after short exposures to ampicillin and erythromycin in vitro, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl C): 81 (1981).
- 9- Kuenzi B, Segessenmann C, Gerber AU: Postantibiotic effect of roxithromycin erythromycin and clindamycin against selected Gram-positive bacteria and Haemophilus influenzae, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 39 (1987).
- 10- Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W: Course and outcome of bacteremia due to Staphylococcus aureus: Evaluation of different clinical case definitions, *Clin Infect Dis* 16: 567 (1993).
- 11- Minguez F, Ramos C, Loscos A, Chiu ML, Prieto J: In vitro killing kinetics and postantibiotic effect of josamycin and other macrolides on several bacteria, *Chemotherapy* 39: 163 (1993).
- 12- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilutions Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*- third edition; Approved Standard M 7- A3, NCCLS, Villanova Pa (1993).
- 13- Sheagren JN: Staphylococcus aureus: The persistent pathogen, *N Engl J Med* 310: 1368 (1984).
- 14- Varotto F, Garlaschi ML, Garlaschi MC, Falchi M, Scaglione F, Cattaneo G, Luca M, Fraschini F: In vitro postantibiotic effects of miocamycin erythromycin on Gram-positive cocci, *J Chemotherapy* 2: 355 (1990).
- 15- Vogelman BS, Craig WA: Postantibiotic effects, *J Antimicrob Chemother* 15 (Suppl A): 37 (1985).
- 16- Watanabe T, Kanno M, Tejima E, Orikasa Y: Effects of macrolides on ultrastructure of Staphylococcus aureus during postantibiotic phase, *Drugs Exp Clin Res* 18: 81 (1992).
- 17- Webster C, Ghazanfar K, Slack R: Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of spiramycin and erythromycin on Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 33 (1988).