

AMPİSİLİN VE SULBAKTAMIN FARKLI KOMBİNASYONLARININ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE'YE KARŞI ZAMANA BAĞLI BAKTERİSİDAL ETKİNLİĞİ

Belgin ALTUN*, Deniz GÜR**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Streptococcus pneumoniae'de penisilin direncinin penisilin bağlayan protein (PBP)'lerdeki değişikliklere bağlı olmasına karşın klinikte beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktam kombinasyonları bu bakteriye bağlı infeksiyonlarda önerilen antibiyotikler arasındadır. Bu araştırmada tek başına ampisilin (Amp) ile ampisilin ve sulbaktamın (Sulb) farklı konsantrasyonlarını içeren kombinasyonların penisiline duyarlı, orta ve yüksek düzeyde dirençli *S.pneumoniae* suşlarına karşı zamana bağlı bakterisidal aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Kombinasyonların zamana bağlı etkinliği penisiline duyarlı (n=3), orta (n=3) ve dirençli (n=3) *S.pneumoniae* suşlarında "Zamana Bağlı Öldürme Eğrisi" yöntemi ile araştırılmıştır. Suşların penisilin ve Amp için Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri E-test ile belirlenmiştir. Çalışmada Amp 60 µg/ml+Sulb 15 µg/ml, Amp 30 µg/ml+Sulb 15 µg/ml, Amp 10 µg/ml+Sulb 5 µg/ml, Amp 10 µg/ml+Sulb 10 µg/ml, Amp 2 µg/ml+Sulb 2 µg/ml, Amp 2 µg/ml+sulb 1 µg/ml kombinasyonları ile tek başına ampisilin 30, 10 ve 2 µg/ml konsantrasyonları denenmiştir. Zamana bağlı bakterisidal etkinin belirlenmesinde 0, 4, 8 ve 24. saatlerde antibiyotik içeren ve kontrol tüplerinden alınan örnekler sulandırılıp, % 5 koyun kanlı agar'da koloni sayımı yapılmıştır. Bakteri sayısında 2 log'luk (10²) azalma "sinerji" olarak tanımlanmıştır. Penisiline duyarlı, orta dirençli ve dirençli *S.pneumoniae* suşlarının hiç birinde 8 ve 24. saatlerde üreme saptanmamış, 4. saatte üreme saptanan suşlarda ise tek başına Amp ve Amp+Sulb kombinasyonları arasında sinerjik etki yönünden fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlara göre, sulbaktamın *S.pneumoniae*'de ampisilin etkinliğini artıran bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Streptococcus pneumoniae*, zamana bağlı bakterisidal etki

SUMMARY

In Vitro Time Dependent Bactericidal Activity of Various Combinations of Ampicillin and Sulbactam against *Streptococcus pneumoniae*

Although the mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics in *Streptococcus pneumoniae* is due to alterations in penicillin-binding proteins (PBP)'s, beta-lactam inhibitor combinations are suggested in the therapy of infections caused by this microorganism. The aim of this study was to determine the bactericidal activity of various concentrations of ampicillin (Amp) and sulbactam (Sulb) against *S.pneumoniae* strains with different levels of penicillin resistance using the time kill curve method. The time dependent activities of the combinations were investigated in penicillin-susceptible (n=3), penicillin-intermediate (n=3) and penicillin-resistant (n=3) strains of *S.pneumoniae*. Minimal Inhibitor Concentration's (MICs) of penicillin and ampicillin of isolates were determined by E-test. Ampicillin 30, 10 and 2 µg/ml and the combinations of Amp 60 µg/ml+Sulb 15 µg/ml, Amp 30 µg/ml+Sulb 15 µg/ml, Amp 10 µg/ml+Sulb 5 µg/ml, Amp 10 µg/ml+Sulb 10 µg/ml, Amp 2 µg/ml+Sulb 2 µg/ml, Amp 2 µg/ml+Sulb 1 µg/ml were studied. Colony counts were done in 5 % sheep blood agar from tubes with antibiotics and control tubes at 0, 4, 8 and 24 hours. A 2 log (10²) decrease in bacterial counts was defined as synergy. None of the penicillin-susceptible, -intermediate or -resistant strains of *S.pneumoniae* showed growth in 8 and 24 hours. In isolates that showed growth in 4 hours, the synergy was not determined in any of the ampicillin and sulbactam combinations. According to these results, sulbactam does not enhance the activity of ampicillin against *S.pneumoniae*.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, time-kill curve

Yazışma adresi: Belgin Altun. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

Tel.: (0312) 305 11 79, GSM: (0532) 325 27 78

e-posta: altunb@hacettepe.edu.tr

Alındığı tarih: 17.05.2008, revizyon kabulü: 04.06.2008

GİRİŞ

Pnömonoklardaki penisilin direnci hücre duvar yapımından sorumlu olan penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) nokta mutasyonu sonucu gelişen değişiklikler ile olmaktadır. Henüz beta-laktamaz sentezine bağlı direnç gelişimi saptanmamıştır. Her PBP için beta-laktam antibiyotiklerin bağlanma afiniteleri farklıdır. Yapılan çalışmalar bazı suşlarda dört hatta beş PBP'nin değişime uğrayabildiğini göstermiştir. Bu nedenle dirençli bir pnömokok suşunda hangi PBP veya PBP'lerde değişim gelişmiş ise o gruba afinite gösteren beta-laktam grubunda direnç saptanmaktadır⁽⁴⁾.

Streptococcus pneumoniae'nin neden olduğu menenjit, bakteriyemi, pnömoni, bronşit, sinüzit ve otitis media gibi infeksiyonlarda kullanılabilen oral ya da parenteral beta-laktamlara gereksinim bulunmaktadır. Pnömonokkal infeksiyonların halen neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile hastaya uygulanacak ilk doz empirik antibiyotik tedavisi önem kazanmaktadır. Empirik tedavi planlanırken ilacın absorpsiyonu, yarılanma ömrü gibi farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri göz önüne alınmalıdır. Bakterisidal aktivitenin belirlenmesi tedavinin takibi açısından çok önemli olmaktadır. Doğru antibiyotik tedavi protokolü hastadaki absorpsiyonun oranı, yıkımı ve yarılanma ömrü ile bakterinin yarılanma ömrü ya da ölüm hızı ve antibiyotik konsantrasyonu arasındaki ilişki tam olmalıdır⁽⁷⁾. Bunların belirlenebilmesi bakterinin üreme oranı, ilaç konsantrasyon oranlarının zamana göre değerlendirilmesi ile mümkündür.

S.pneumoniae'de penisilin direncinde beta-laktamazların rolünün olmamasına karşın klinikte beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktam kombinasyonları bu bakteriye bağlı infeksiyonlarda önerilen antibiyotikler arasındadır⁽³⁾. Bu çalışmada ampisilin+sulbaktam kombinasyonunun bu bakteride tek başına ampisilinden daha etkili olup olmadığını saptamak amacı ile ampisilin ile sulbaktamın çeşitli kombinasyonlarının penisiline duyarlı, orta ve yüksek düzeyde dirençli *S.pneumoniae* suşlarına karşı zamana bağlı bakterisidal aktiviteleri araştırılmıştır

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteriler: Penisiline duyarlı, orta ve yüksek düzeyde dirençli olmak üzere, her gruptan klinik örneklerden izole edilmiş olan üçer *S.pneumoniae* suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Kontrol suşu olarak *S.pneumoniae* ATCC 49619 suşu kullanılmıştır.

Antibiyotikler: Çalışmaya aldığımız suşların penisilin G ve ampisilin MİK değerleri E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemiyle belirlenmiştir. Ampisilin (Amp) ve sulbaktamın (Sulb) aktif maddeleri üretici firmadan (Pfizer A.Ş.) sağlanmıştır. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarında belirtildiği gibi ampisilin 0.1 mol/ml fosfat tamponu pH 8.0 ile, sulbaktam ise su ile çözülerek, Amp 60 µg/ml+Sulb 15 µg/ml, Amp 30 µg/ml+Sulb 15 µg/ml, Amp 10 µg/ml+Sulb 5 µg/ml, Amp 10 µg/ml+Sulb 10 µg/ml, Amp 2 µg/ml+Sulb 2 µg/ml, Amp 2 µg/ml+Sulb 1 µg/ml kombinasyonları ile tek başına ampisilin 30, 10 ve 2 µg/ml konsantrasyonlarının 100 katı olarak antibiyotiklerin stok çözeltileri hazırlanmıştır⁽²⁾.

Bakterisidal aktivite: Bakterisidal aktivitenin belirlenmesinde makrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır⁽⁵⁾. *S.pneumoniae* suşlarının % 5 koyun kanlı agaradaki 24 saatlik kültürlerinden 3-5 koloni alarak katyon katkılı Mueller Hinton buyyonda süspanse edilmiş ve logaritmik üreme fazını yakalamak için 2-3 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra her bir kültür 0.5 McFarland standartına göre (1.5×10^8 CFU/ml) % 0.85 NaCl ile sulandırılmıştır. Bu bakteri süspanسیونları vortekslendikten sonra 1/5 oranında katyon katkılı Mueller Hinton buyyon ile sulandırılarak 6×10^7 CFU/ml olacak şekilde bakteri içeren çalışma süspanسیونu hazırlanmıştır. Test edilecek her ampisilin ve sulbaktam kombinasyonu için % 2.5 erimiş at kanı (Oxoid, İngiltere) içeren Mueller Hinton buyyon sıvı besiyerinden 9.7 ml, tek başına ampisilin içeren konsantrasyonlar için 9.8 ml besiyeri tüplere dağıtılmıştır. Bakteri kontrolü olarak antibiyotik içermeyen bir tüp ve sterilite kontrolü için de sadece besiyeri içeren bir tüp kullanılmıştır.

Ampisilin ve sulbaktam için hazırlanan stok çözeltilerinden 0.1 ml tüplere eklenmiştir. Son olarak da hazırlanan kültür süspansiyonlarından 0.1 ml sterilite tüpü hariç tüm tüplere eklenmiştir. Son bakteri konsantrasyonu yaklaşık olarak 6×10^5 CFU/ml olmuştur.

İnokülasyondan hemen sonra 0. saatteki koloni oluşturan canlı bakteri sayımları için, 10^{-1} 'den 10^{-8} 'e kadar sulandırılmaları yapılmıştır. Bakteri sulandırımı için tüplere 0.9 ml % 0.85 NaCl konmuş, antibiyotik içeren ve bakteri kontrol tüpünden 0.1 ml birinci sulandırım tüpüne eklenmiş ve vortekslendikten sonra seri sulandırılmaları yapılmıştır. Bu sulandırmalardan çiftler olarak kanlı ağara 0.1 ml damlatılmıştır. İnokülasyonun yapıldığı antibiyotikli tüpler bekletilmeden etüve kaldırılmıştır. Bakterisidal aktivitenin zamana bağlı olarak belirlenebilmesi için 4, 8 ve 24. saatlerde her bir antibiyotik içeren ve kontrol tüplerinden 0.1 ml örnek alınarak aynı şekilde sulandırılmaları yapılmış ve kanlı ağara damlatılıp, bir gece inkübasyondan sonra koloni sayımı yapılmıştır.

Her kombinasyon ve tek ampisilin için 0, 4, 8 ve 24. saatlerde 10^{-1} 'den 10^{-8} sulandırmalarındaki koloniler sayılarak ortalamaları alınmıştır. Koloni sayımı tablo 1'de verilen örnek hesaplamada olduğu gibi yapılmıştır. Bakterisidal etkinin belirlenmesinde bakteri sayısında 2 log'luk (10^2) azalma "sinerji" olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1: Bakteri koloni hesaplama örnek tablosu.

Sulandırım	Koloni sayısı		Ortalama
	1.petri	2.petri	
10^{-2}	>300	>300	>300
10^{-3}	282	264	273
10^{-4}	30	28	29

Ortalama CFU/ml: $273 \times 10^{-3} = 2.7 \times 10^5$ CFU/ml
 $29 \times 10^{-4} = 2.9 \times 10^5$ CFU/ml
 Ortalama 2.8×10^5 CFU/ml

BULGULAR

Çalışmada kullanılan suşların penisilin ve ampisilin MİK değerleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Suşların penisilin ve ampisilin MİK değerleri (μ g/ml).

	Penisilin MİK	Ampisilin MİK
Suş 1	0.004	0.125
Suş 2	0.064	0.125
Suş 3	0.008	0.50
Suş 4	1	2
Suş 5	0.50	2
Suş 6	0.38	2
Suş 7	2	4
Suş 8	2	2
Suş 9	2	1

Penisiline duyarlı, orta ve yüksek düzeyde dirençli suşların ampisilin/sulbaktam ve ampisilin farklı konsantrasyonlarına karşı 0, 4, 8 ve 24. saatlerdeki koloni sayıları tablo 3, 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Penisiline duyarlı olan 3 suşun farklı ampisilin/sulbaktam ve ampisilin konsantrasyonlarında zamana karşı ml'de canlı bakteri sayıları.

	0. saat Suşlar			4. saat Suşlar			8. saat Suşlar			24. saat Suşlar		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Amp60+Sulb15	10^6	10^6	10^6	10^4	0	0	0	0	0	0	0	0
Amp30+Sulb15	10^6	10^6	10^6	10^4	0	0	0	0	0	0	0	0
Amp30	10^6	10^6	10^6	10^4	0	0	0	0	0	0	0	0
Amp10+Sulb10	10^6	10^6	10^6	10^4	0	0	0	0	0	0	0	0
Amp10+Sulb5	10^6	10^6	10^6	10^4	0	10^4	0	0	0	0	0	0
Amp10	10^6	10^6	10^6	10^4	0	10^4	0	0	0	0	0	0
Amp2+Sulb2	10^6	10^6	10^6	10^5	0	10^4	0	0	0	0	0	0
Amp2+Sulb1	10^6	10^6	10^6	10^5	0	10^5	0	0	10^4	0	0	0
Amp2	10^6	10^6	10^6	10^5	0	10^5	0	0	10^4	0	0	0
Kontrol	10^6	10^6	10^6	10^7	10^7	10^7	10^9	10^8	10^8	10^9	10^9	10^9

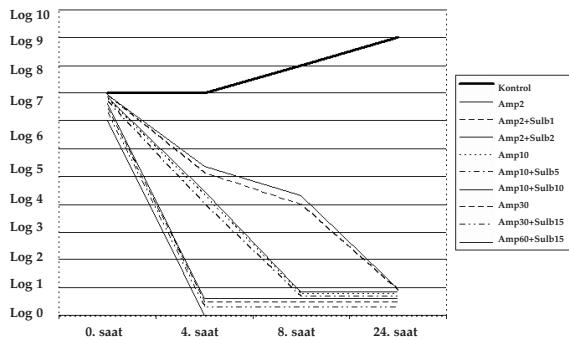
Tablo 4: Penisiline orta dirençli olan 3 suşun farklı ampisilin+sulbaktam ve ampisilin konsantrasyonlarında zamana karşı ml'de canlı bakteri sayıları.

	0. saat Suşlar			4. saat Suşlar			8. saat Suşlar			24. saat Suşlar		
	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6
Amp60+Sulb15	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	0	10 ³	10 ⁴	0	0	0	0	0	0
Amp30+Sulb15	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp30	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp10+Sulb10	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp10+Sulb5	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp10	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp2+Sulb2	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	0	0	0	0
Amp2+Sulb1	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	0	0	0	0
Amp2	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	0	0	0	0
Kontrol	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹

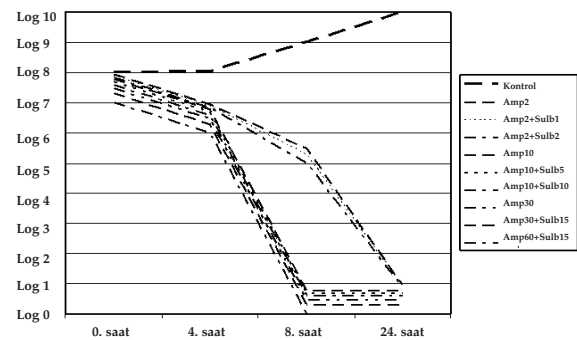
Tablo 5: Penisiline dirençli olan 3 suşun farklı ampisilin+sulbaktam ve ampisilin konsantrasyonlarında zamana karşı ml'de canlı bakteri sayıları.

	0. saat Suşlar			4. saat Suşlar			8. saat Suşlar			24. saat Suşlar		
	7	8	9	7	8	9	7	8	9	7	8	9
Amp60+Sulb15	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp30+Sulb15	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp30	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp10+Sulb10	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp10+Sulb5	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp10	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
Amp2+Sulb2	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ³	10 ³	10 ³
Amp2+Sulb1	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ³	10 ³	10 ³
Amp2	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ³	10 ³	10 ³
Kontrol	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹

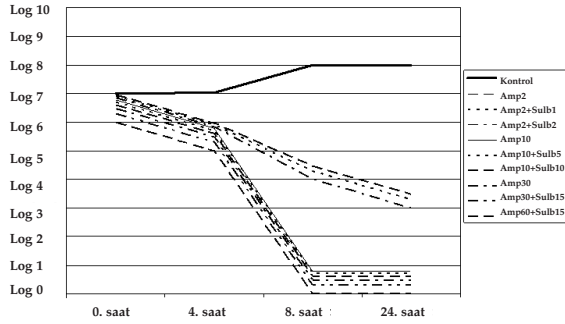
Penisiline duyarlı olan 1, 2 ve 3 no.lu suşlarda tüm kombinasyonlarda 24. saatte bakterisidal etki gözlenmiştir. Dördüncü saatte suş 1 tüm kombinasyonlarda üreme gösterirken suş 3 Amp10+Sulb5 ve altındaki konsantrasyonlarda üremiştir (Şekil 1).

**Şekil 1:** Penisiline duyarlı olan 3 nolu suşun zamana bağlı üreme eğrisi.

Penisiline orta dirençli olan suş 4, 5 ve 6'da 4. saatte tüm konsantrasyonlarda 1 ila 2 log'luk bir azalma, 8. saatte ampisilin 10, 30 ve 60 µg/ml'lik konsantrasyonlarında bakterisidal etki gözlenirken, ampisilin 2 µg/ml'lik konsantrasyonlarda ise 4 ve 5 no.lu suşlarda 1 log'luk bir azalma belirlenmiştir. Yirmidört saat sonunda ise tüm suşlara karşı bakterisidal etki sağlanmıştır (Şekil 2).

**Şekil 2:** Penisiline orta dirençli olan 5 nolu suşun zamana bağlı üreme eğrisi.

Penisiline dirençli olan 7, 8 ve 9 no'lu suşlarda 4. saatte kullanılan tüm konsantrasyonlarda koloni sayılarında azalma belirlenmiştir. Sekizinci ve 24. saatlerde ampisilin+sulbaktam ve ampisilinin 10, 30 ve 60 µg/ml'lik konsantrasyonlarında tam bakterisidal etki belirlenmiştir. Ampisilin+sulbaktam ve ampisilinin 2 µg/ml'lik konsantrasyonlarında ise 8 ve 24. saatlerde 1'er log'luk azalma saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Penisiline dirençli olan 9 nolu suşun zamana bağlı üreme eğrisi.

Ampisilinin 10, 30 ve 60 µg/ml'lik konsantrasyonlarında, penisiline duyarlı, orta dirençli ve dirençli *S.pneumoniae* suşlarına karşı 8. ve 24. saatlerde tam bakterisidal etki gözlenmiştir (Şekil 3). Penisiline yüksek dirençli olan (MİK ≥ 2 µg/ml) üç suşta 8. ve 24. saatlerde üreme saptanmış ve sulbaktam eklenmesi ile sinerjik etki sağlanmamıştır.

TARTIŞMA

S.pneumoniae'deki antibiyotik direnç sorunu, her geçen gün artmaya devam etmektedir. Pnömonokok infeksiyonlarındaki mortalite oranının düşmesinde en önemli etken seçilen antibiyotiktir. Bu antibiyotiğin farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri tedavinin gidişini belirleyen etkidir. Bir antibiyotiğin farmakodinamik etkinliği in-vitro olarak zamana bağlı bakteriyi öldürme etkisi ile belirlenebilir. Bu çalışmada penisiline duyarlı, orta ve yüksek düzeyde dirençli *S.pneumoniae* suşları arasında ampisilin ve ampisilin+sulbaktamın farklı konsantrasyonlarının zamana bağlı bakterisidal etkinlikleri arasında fark belirlenmemiştir. Bu

sonuçlar, sulbaktamın tek başına *S.pneumoniae*'ye karşı bakterisidal aktivitesi bulunmadığını göstermektedir.

Ampisilin+sulbaktam kombinasyonu lisans aldığı yıl olan 1980'den bugüne kadar üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde yaygın bir kullanım alanı bulmuştur⁽¹⁾. Pankuch ve ark.⁽⁶⁾ amoksisiline klavulanik asidin eklenmesiyle bakteriyostatik ve bakterisidal aktivitede bir farklılığın olmadığını gözlemişlerdir. Çalışmamızda da ampisilin+sulbaktamın farklı konsantrasyonlarının bakterisidal etkisi ile tek başına ampisilinin bakterisidal etkisi arasında bir fark belirlenmemiştir. Ampisilinin bakterisidal aktivitesi *S.pneumoniae* suşunun penisilin direnç durumuna bağlıdır.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarında *S.pneumoniae* için ampisilin ve ampisilin+sulbaktam için duyarlılık sonucu bildirilmemektedir⁽²⁾. Bununla birlikte penisilin MİK değeri ≤ 2 µg/ml olan menenjit dışı pnömokok suşlarının ampisilin+sulbaktam ve ampisiline duyarlı olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Sonuçlarımız da bunu doğrulamaktadır. Penisiline duyarlı ve orta dirençli suşlarda (penisilin MİK ≤ 2 µg/ml) ampisilin+sulbaktam ve ampisilinin tüm konsantrasyonlarında bakterisidal etki saptanmıştır. Buna karşın penisiline dirençli suşlarda (penisilin MİK ≥ 2 µg/ml) ampisilin+sulbaktam ve ampisilinin 2 µg/ml'lik konsantrasyonlarında bakterisidal aktivite belirlenmemiştir. Bu sonuç, *S.pneumoniae*'de penisilinin MİK değerinin bilinmesinin, tedavinin belirlenmesinde en önemli kriter olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada penisiline duyarlı ve orta dirençli suşlarda 24. saatte ampisilin+sulbaktamın bakterisidal aktivitesi belirlenirken, yüksek düzeyde dirençli suşlarda ampisilin ve ampisilin+sulbaktamın 2 µg/ml'lik konsantrasyonlarında 24. saatte bakterisidal aktivite gözlenmemiştir. *S.pneumoniae*'de direnç PBP'ler aracılığı ile gelişmektedir. Sulbaktam ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerinin *S.pneumoniae*'de hiç bir avantajı bulunmamaktadır. Bazı klinisyenlerin *S.pneumoniae* infeksiyonlarında ampisilin+sulbaktam kombinasyonunu tercih etmelerine karşın bu çalışma sonuçlarına göre yarılan-

ma ömrü göz önüne alınarak tek başına ampisilin, penisiline duyarlı suşlara bağlı infeksiyonlarda yeterli olacaktır.

Teşekkür: Pfizer İlaçları Ltd. Şti.'ne çalışmalarımıza katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Casellas JM Jr, Israele V, Marin M et al: Amoxicillin-sulbactam versus amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of non-recurrent-acute otitis media in Argentinean children, *Inter J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(9):1225-33.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania (2008).
3. Doern GV: Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae*: much ado about nothing, *Semin Respir Infect* 2001;16(3):177-85.
4. Garau J: Treatment of drug resistant pneumococcal pneumoniae, *Lancet Infect Dis* 2002;2(7):404-15.
5. Moody JA: Tests to assess bactericidal activity, "Isenbers HD(ed): Clinical Microbiology Procedures Handbook" kitabında s.5.16.1, ASM Press, Washington, DC (1992).
6. Pankuch GA, Visallic MA, Jacobs MR, Appelbaum PC: Activities of oral and parenteral agents against penicillin-susceptible and resistant pneumococci, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(7):1499-504.
7. Regoes RR, Wiuff C, Zappala RM, Garner KN, Baquero F, Levin BR: Pharmacodynamic functions: a multiparameter approach to the design of antibiotic treatment regimens, *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(10):3670-6.