Özgün Araştırma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2025;59(3):269-291*/doi: 10.5578/mb.202503165

Geliş Tarihi (Received): 13.12.2024 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 31.05.2025

Uzun Süreli Kullanılan İlaçların Antimikrobiyal Etkisinin ve Antimikrobiyal Ajanlar ile İn Vitro Etkileşiminin Araştırılması

Investigation of the Antimicrobial Effects of Long-Term Used Drugs and In Vitro Interaction with Antimicrobial Agents

Alparslan Semih SALAN(ID), Suzan ÖKTEN(ID)

Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne.
Trakya University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Edirne, Türkiye.

** Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2023/46 proje numarası ile desteklenen doktora tezidir.*

Makale Atıfı: *Salan AS, Ökten S. Uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal etkisinin ve antimikrobiyal ajanlar ile in vitro etkileşiminin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2025;59(3):269-291.*

ÖZ

Kronik hastalığı olan kişilerin, düzenli ve uzun süreli ilaç kullanması gereklidir. Bu ilaçlarla birlikte zaman zaman antimikrobiyal ajanlar da kullanılmaktadır. Bu çalışmada, kronik hastalıklarda uzun süreli ve sıklıkla kullanılan bazı ilaçların antimikrobiyal etkilerinin ve diğer antimikrobiyal ajanlarla etkileşimlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu ilaçlar statin grubu ilaçlardan atorvastatin ve rosuvastatin; beta bloker ilaç grubundan metoprolol ve propranolol; proton pompası inhibitörü ilaç grubundan lansoprazol ve esomeprazol olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, ana bilim dalından temin edilen standart mikroorganizmalar ve ana bilim dalı kültür koleksiyonunda yer alan dirençli izolatlar kullanılmıştır. İlaçların antimikrobiyal etkisi mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır. İlaçların antibiyotiklerle ve birbirleriyle kombine kullanımıyla oluşan antimikrobiyal etki ise dama tahtası yöntemiyle belirlenmiştir. Bu çalışmada, ilaçların antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında, bu antibiyotiklerin izolatlara (*Staphylococcus aureus*/ampisilin, *Enterococcus faecalis*/vankomisin, *Escherichia coli*/siprofloksasin, *Klebsiella pneumoniae*/imipenem, *Acinetobacter baumannii*/meropenem, *Pseudomonas aeruginosa*/gentamisin) etki eden minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Atorvastatin ve rosuvastatin varlığında dirençli *S.aureus*, *E.faecalis*, *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* izolatlarına karşı antibiyotiklerin MİK değerlerinde dört kat ve daha fazla; dirençli *P.aeruginosa* izolatlarına karşı gentamisinin MİK değerinde 2-64 kat, siprofloksasine dirençli *E.coli* izolatlarında da siprofloksasinin MİK değerlerinde sırasıyla sekiz ve iki kat azalma tespit edilmiştir. Propranolol varlığında ise dirençli *E.faecalis* ve *K.pneumoniae* izolatlarında MİK değerlerinde 64 kat, dirençli *S.aureus* izolatları üzerine ampisilinin MİK değerlerinde 2-64 kat, dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerlerinde sırasıyla 4-64 ve 2-64 kat, dirençli *E.coli* izolatları üzerine siprofloksasinin MİK değerlerinde ise 2-4 kat azalma tespit edilmiştir. Gentamisinin, meropenemin ve imipenemin, metoprolol ile birlikte kullanımı sonucu dirençli *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *E.faecalis* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerlerinde 64 kat; dirençli *S.aureus*, *K.pneumoniae* izolatları üzerine ampisilin, imipenem MİK değerlerinde sırasıyla 2-64 ve 32-64 kat azalma tespit edilmesine rağmen dirençli *E.coli* izolatları üzerine siprofloksasinin metoprololle kombine kullanımı sonucu MİK değerinde iki kat azalma tespit edilmiştir. Antibiyotiklerin lansoprazol ve esomeprazol ile birlikte

İletişim (Correspondence): *Arş. Gör. Dr. Alparslan Semih Salan, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye.* ***Tel (Phone):*** *+90 (284) 235 0180,* ***E-posta (E-mail):*** *asemihsalan@trakya.edu.tr*

kullanımı sonucu dirençli *A.baumannii* izolatları üzerine meropenemin MİK değerinde sırasıyla 32-64 ve 2-64 kat, dirençli *S.aureus* izolatları üzerine ampisilinin MİK değerinde sırasıyla 2-64 ve 32-64 kat, dirençli *K.pneumoniae* izolatları üzerine imipenemin MİK değerinde 2-64 kat, dirençli *E.coli* izolatları üzerine siprofloksasinin MİK değerinde sırasıyla 2-4 ve 2 kat azalma tespit edilmiştir. Dirençli *P.aeruginosa* izolatları üzerine gentamisinin MİK değerinde lansoprazol ile birlikte kullanımı sonucu 64 kat, esomeprazol ile birlikte kullanımı sonucu 2-64 kat azalma tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen *S.aureus, P.aeruginosa, K.pneumoniae, A.baumannii, E.faecalis* dirençli izolatlarında antibiyotiklerin ilaçlarla birlikte kullanımlarının sonucunda aditif etki tespit edilirken, dirençli *E.coli* izolatlarının üçünde sinerjik etki gösterdiği tespit edilmiştir. 0.01 µg/mL siprofloksasin varlığında sinerjik etki tespit edilen propranolol konsantrasyonları 32-64 µg/mL olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak çalışmada, kronik hastalıkları nedeniyle uzun süreli ilaç kullanan kişilere uygulanacak olan antimikrobiyal tedavilerde kullanılan ilaçların antimikrobiyal ilaçlarla sinerjik ya da antagonist etkisinin ve bu etkilerin tedavide kullanılan antimikrobiyal ajanların inhibitör konsantrasyonlarına etkisinin de değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, kronik hastalıklarda kullanılan bazı ilaçların dirençli bakteriyel enfekiyonların tedavisinde de potansiyel bir rol oynayabileceği ve bu ilaçların tek başlarına ve antimikrobiyal ajanlarla birlikte duyarlılıklarının araştırılarak tedavide yeni yaklaşımlar geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Atorvastatin; rosuvastatin; metoprolol; propranolol; lansoprazol; esomeprazol; antimikrobiyal aktivite.*

ABSTRACT

People with chronic diseases have to use medication regularly and for a long time. Antimicrobial agents may be used concominantly together with these drugs. This study aimed to investigate the antimicrobial effects and interactions of frequently used drugs in chronic conditions when combined with other antimicrobial agents. The selected drugs included atorvastatin and rosuvastatin (statins), metoprolol and propranolol (beta-blockers) and lansoprazole and esomeprazole (proton pump inhibitors). In our study, standard microorganisms and resistant isolates in the culture collection obtained from the department of microbiology were studied. The antimicrobial activity of the drugs was determined using the microdilution method, while their combined effects with antibiotics were assessed using the checkerboard method. Our study showed that combining certain medications with antibiotics significantly reduced the minimum inhibitory concentration (MIC) values (ampicillin MIC for *Staphylococcus aureus*, vancomycin MIC for *Enterococcus faecalis*, ciprofloxacin MIC for *Escherichia coli*, imipenem MIC for *Klebsiella pneumoniae*, meropenem MIC for *Acinetobacter baumannii*, gentamicin MIC for *Pseudomonas aeruginosa*). In the presence of atorvastatin and rosuvastatin, MIC values of antibiotics against resistant *S.aureus, E.faecalis, A.baumannii* and *K.pneumoniae* isolates decreased by 4-fold or more. For the same agents, in resistant *P.aeruginosa* isolates, gentamicin MIC values was reduced by 2-64 fold and ciprofloxacin MICs for ciprofloxacin-resistant *E.coli* isolates decreased by 8-fold and 2-fold, respectively. When antibiotics were combined with propranolol, MIC values decreased by 64-fold for resistant *E.faecalis* and *K.pneumoniae* isolates, 2-64 fold for resistant *S.aureus*, and 4-64 fold and 2-64 fold for resistant *P.aeruginosa* and *A.baumannii* isolates, respectively. Ciprofloxacin's MIC value for resistant *E.coli* isolates decreased by 2-4 fold. Similarly, the combination of metoprolol with antibiotics reduced MIC values by 64-fold for resistant *P.aeruginosa*, *A.baumannii* and *E.faecalis* isolates and by 2-64 fold and 32-64 fold for resistant *S.aureus* and *K.pneumoniae* isolates, respectively. However, for resistant *E.coli* isolates, ciprofloxacin MIC value only decreased by 2-fold with metoprolol. Combining antibiotics with lansoprazole or esomeprazole reduced MIC values significantly. For resistant *A.baumannii*, meropenem MIC values decreased by 32-64 and 2-64 fold, respectively. Ampicillin's MIC value for *S.aureus* decreased by 2-64 and 32-64 fold, imipenem MICs for *K.pneumoniae* by 2-64 fold, and ciprofloxacin MIC values for *E.coli* by 2-4 and 2-fold. For resistant *P.aeruginosa* isolates, the MIC of antibiotics decreased by 64-fold when combined with lansoprazole and by 2-64 fold when combined with esomeprazole. Additive effects were observed for *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii,* and *E.faecalis* resistant isolates when antibiotics were combined with these drugs. Notably, synergistic effects were observed in three resistant *E.coli* isolates. Propranolol concentrations that exhibited synergistic effects in the presence of 0.01 µg/mL ciprofloxacin ranged from 32 to 64 µg/mL. As a result, it was concluded that the synergistic or antagonistic effects of the drugs used in antimicrobial treatments for patients using long-term medications due to chronic diseases and the results

of these effects on the inhibitory concentrations of the antimicrobial agents used in the treatment should be evaluated. In addition, it is thought that the drugs used in chronic diseases may play a potential role in the treatment of resistant bacterial infections and new approaches to treatment can be developed by investigating the susceptibility of these drugs, alone and in combination with antimicrobial agents.

Keywords: *Atorvastatin; rosuvastatin; metoprolol; propronolol; lansoprazole; esomeprazole; antimicrobial activity.*

GİRİŞ

Kronik hastalıklar; yavaş ilerleyen, üç ay ve daha uzun süren, birden fazla risk faktöründen kaynaklanan, kişinin yaşam kalitesini etkileyen, sürekli tıbbi destek almasını gerektiren ve günlük yaşamı kısıtlayan durum olarak tanımlanmaktadır[1].

Antihipertansif ilaçlar, statinler, antidiyabetik ilaçlar, antidepresanlar, tiroid ilaçları, antikoagülanlar, immünsupresif ilaçlar gibi ilaç sınıfları uzun süreli kullanılan ilaçlar kategorisinde yer almaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, dünya genelinde yüksek kolesterol düzeyleri önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Açıklanan verilere göre; yüksek kolesterol tüm hastalık yükünün %2'sini oluşturmaktadır. Yüksek kolesterol, her yıl yaklaşık 2.6 milyon ölüme ve 29.7 milyon hastalığa bağlı yaşam yılı kaybına neden olmaktadır. Statinler, yüksek kolesterol tedavisinde yaygın olarak kullanılır ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 40-75 yaş aralığındaki yetişkinlerin %26'sının statin grubu ilaç kullandığı ve bu oranın yaşla birlikte arttığı; Avrupa ve Asya'da da benzer durumun görüldüğü ve 2023 yılında özellikle Asya'da statin kullanımının büyük ölçüde arttığı bildirilmiştir[2].

Yüksek tansiyonun kontrolü için hipertansiyon ilaçları kullanılmaktadır. DSÖ'ye göre dünya genelinde 1.13 milyar insanın yüksek tansiyona sahip olduğu bildirilmekte ve bu sayının artış göstereceği tahmin edilmektedir. Diüretikler, asetilkolinesteraz (ACE) inhibitörleri, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri ve anjiyotensin 2 reseptör blokerleri tansiyon ilaçları arasında yer almaktadır. DSÖ'ye göre 2023 yılı itibarıyla antihipertansif ilaçların pazarı giderek artmaktadır ve bu durum yüksek tansiyon hasta sayısının giderek arttığının göstergesidir[3].

Non-steroid antienflamatuvar ilaç (NSAID) kullanan hastalarda mide ve bağırsak yan etkilerini azaltmak için mide koruyucu ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Peptik ülser ve gastroözofageal reflü hastalığı gibi durumların tedavisinde proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H_2 reseptör antagonistleri gibi mide koruyucuları kullanılmaktadır. DSÖ'ye göre, artan NSAID kullanımı sonucu mide koruyucularının kullanımı her yıl artmaktadır[4].

Kronik hastalığı olan kişiler düzenli ve uzun süreli ilaç kullanmak durumundadır. Bu ilaçlarla birlikte zaman zaman antimikrobiyal ajanlar da kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanılan ilaçların potansiyel antimikrobiyal etkinliğinin ve diğer antimikrobiyal ajanlarla olan etkileşimlerinin mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarını etkileyebi-

leceği düşünülmektedir. Bu nedenle uzun süreli ilaç kullanan kişilerde ilaç seçimlerinin, dozlarının ve kombine kullanımlarının ayarlanmasında antimikrobiyal ajanlara direnç gelişiminin de göz önüne alınarak değerlendirilmesi hedeflenmelidir.

Bu çalışmada; ana bilim dalından temin edilen standart mikroorganizmalar ve kültür koleksiyonunda yer alan dirençli izolatlar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal etkinliğinin gösterilmesi ve antimikrobiyal direnç gelişimine neden olabilecek durumların tespit edilmesi; uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal ajanlarla birlikte kullanımlarında etkileşimlerinin gösterilmesi ve antimikrobiyal direnç gelişimine neden olabilecek durumların tespit edilmesi amaçlanmıştır. Böylece, uzun süreli kullanılan ilaçların olası antimikrobiyal etkisi ve antimikrobiyal ajanlar ile etkileşimi incelenerek tedavide daha pratik, daha etkili yöntem ve daha uygun doz kullanımı hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 12.05.2025 ve Protokol no: TÜTF-GOBAEK 2025/156).

Bakteri İzolatları

Çalışmada The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S32 ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)] tarafından önerilen kalite kontrol suşları olarak; *Staphylococcus aureus* Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu [American Type Culture Collection (ATCC)] 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* NCTC 13420, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları ve ana bilim dalından temin edilen *S.aureus* (n= 5), *E.faecalis* (n= 5), *E.coli* (n= 5), *K.pneumoniae* (n= 5), *A.baumannii* (n= 5), *P.aeruginosa* (n= 5) dirençli klinik izolatları kullanıldı[5,6]. *S.aureus* izolatları ampisiline, *E.faecalis* izolatları vankomisine, *E.coli* izolatları siprofloksasine, *K.pneumoniae* izolatları imipeneme, *A.baumannii* izolatları meropeneme, *P.aeruginosa* izolatları gentamisine dirençlidir[5]

Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Antimikrobiyal duyarlılık testleri CLSI M100-S32 önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi[5]. Flakon içerisinde toz olarak temin edilen metoprolol (Cayman, ABD), propranolol (Cayman, ABD), atorvastatin (Sigma, ABD), rosuvastatin (Sigma, ABD), lansoprazol (Cayman, ABD) ve esomeprazol (Cayman, ABD), ampisilin (Mustafa Nevzat Pharma, Türkiye), vankomisin (Sigma, ABD), siprofloksasin (Sigma, ABD), imipenem (Sigma, ABD), meropenem (Sigma, ABD), gentamisin (Sigma, ABD) kullanıldı. Mikroplaklarda, katyon ayarlı Mueller Hinton sıvı besiyerinde (CA-MHB), metoprolol, propranolol, atorvastatin, rosuvastatin, lansoprazol ve esomeprazolün 1024-0.5 µg/mL; ampisilin ve meropenemin 16-0.008 µg/mL; vankomisin ve gentamisinin 8-0.004 µg/mL; imipe-

nem ve siprofloksasinin 1-0.004 µg/mL seri konsantrasyonları hazırlandı. Kuyucuklara 5 x 10^5 cfu/mL yoğunluğunda hazırlanan bakteri süspansiyonu eklendi. Mikroplaklar, 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi ve üremeyi inhibe eden en düşük ilaç konsantrasyonu MİK olarak belirlendi. Tüm çalışmalar üç paralel olacak şekilde çalışıldı.

Her bir izolat için CLSI M100-S32 önerileri doğrultusunda standart antibiyotiklerle (*S.aureus*/ampisilin, *E.faecalis*/vankomisin, *E.coli*/siprofloksasin, *K.pneumoniae*/imipenem, *A.baumannii*/meropenem, *P.aeruginosa*/gentamisin) atorvasitatin, rosuvastatin, metoprolol, propronolol, lansoprazol, esomeprazol ilaç kombinasyonları çalışıldı[5].

Dama Tahtası Yöntemi

Dama tahtası yönteminde, 96 kuyucuklu, U tabanlı mikroplakların soldan sağa ilk 11 kuyucuğuna metoprololün, propranololün, atorvastatinin, rosuvastatinin, lansoprazolün ve esomeprazolün (512-0.5 µg/mL) seri sulandırımları, bir başka mikroplağın yukarıdan aşağı ilk yedi kuyucuğuna ise antibiyotiklerin seri sulandırımları (ampisilin, vankomisin, meropenem için 16-0.25 µg/mL; gentamisin için 8-0.125 µg/mL; imipenem için 1-0.01 µg/mL ve siprofloksasin için 1-0.001 µg/mL) dağıtıldı[7]. İki plağın içerikleri başka bir mikroplakta birleştirildi. Kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyon aralığı, MİK değerlerine göre tespit edildi. Kuyucuklara 5 x 10^5 cfu/mL yoğunluğunda hazırlanan bakteri inokülumu eklendi. Plaklar 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. Kombinasyon testinin değerlendirilmesi fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu (FİK) indeksine göre yapıldı[8,9].

BULGULAR

Çalışmaya alınan *S.aureus* izolatlarının ampisiline, *E.faecalis* izolatlarının vankomisine, *E.coli* izolatlarının siprofloksasine, *K.pneumoniae* izolatlarının imipeneme, *A.baumannii* izolatlarının meropeneme, *P.aeruginosa* izolatlarının gentamisine duyarlılıkları araştırılmış olup izolatların hepsinin dirençli oldukları tespit edilmiştir.

S.aureus izolatlarında; "ampisilin ve atorvastatin" ve "ampisilin ve esomeprazol" varlığında (512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 32-64 kat; "ampisilin ve rosuvastatin" ve "ampisilin ve lansoprazol" varlığında (256 ve 512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 2-64 kat; "ampisilin ve metoprolol" varlığında (256 ve 512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 2-64 kat; "ampisilin ve propranolol" varlığında (128-512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 2-64 kat azalma tespit edilmiştir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, CLSI M100-S32 tarafından önerilen duyarlılık sınırları içerisinde yer aldığı tespit edilmiştir[5]. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen *S.aureus* ATCC 29213 suşunda ve beş dirençli *S.aureus* izolatının hepsinde ampisilin ve kullanılan ilaçlar arasında aditif etki tespit edilmiştir (Tablo I).

Çalışmaya alınan *E.faecalis* izolatlarında, "vankomisin ve atorvastatin" ve "vankomisin ve esomeprazol" varlığında (256 µg/mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat; "vankomisin ve rosuvastatin" ve "vankomisin ve propronolol" varlığında (128 ve 256 µg/mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat; "vankomisin ve metoprolol" varlığında (512 µg/

Tablo I. İlaçların ve Kombinasyonlarının S.aureus Üzerine Etkileri

	Amp[b] (µg/mL)	Ator (µg/mL)	Amp+Ator (µg/mL)	Amp+Ator FİKİ*	Amp+Ator etkileşim türü
ATOR[a]					
S.aureus ATCC 29213	1	512	512/0.5	1.5	Aditif etki
			512/0.25	1.25	Aditif etki
S1	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S2	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S3	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S4	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S5	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
ROS[c]					
		Ros (µg/mL)	Amp+Ros (µg/mL)	Amp+Ros FİKİ	Amp+Ros etkileşim türü
S.aureus ATCC 29213	1	512	512/0.5	1.5	Aditif etki
			512/0.25	1.25	Aditif etki
S1	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S2	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S3	>16	256	256/8	1.5	Aditif etki
S4	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S5	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
MET[d]					
		Met (µg/mL)	Amp+Met (µg/mL)	Amp+Met FİKİ	Amp+Met etkileşim türü
S.aureus ATCC 29213	1	256	256/2	3	Aditif etki
			256/1	2	Aditif etki
			256/0.5	1.5	Aditif etki
			256/0.25	1.25	Aditif etki
S1	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S2	>16	512	256/8	1	Aditif etki
S3	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S4	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S5	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki

Tablo I. *İlaçların ve Kombinasyonlarının S.aureus Üzerine Etkileri (devamı)*

		Prop[e]			
		Prop (µg/mL)	Amp+Prop (µg/mL)	Amp+Prop FİKİ	Amp+Prop etkileşim türü
***S.aureus* ATCC 29213**	1	512	256/0.5	1	Aditif etki
			256/0.25	0.75	Aditif etki
S1	>16	512	256/8	1.5	Aditif etki
S2	>16	512	256/1	0.56	Aditif etki
			256/0.5	0.53	Aditif etki
			256/0.25	0.51	Aditif etki
S3	>16	256	128/8	1	Aditif etki
S4	>16	512	256/8	1	Aditif etki
			256/4		Aditif etki
				0.75	
S5	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
		LAN[f]			
		Lan (µg/mL)	Amp+Lan (µg/mL)	Amp+Lan FİKİ	Amp+Lan etkileşim türü
***S.aureus* ATCC 29213**	1	512	256/0.5	1	Aditif etki
			256/0.25	0.75	Aditif etki
S1	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S2	>16	256	256/8	1.5	Aditif etki
S3	>16	256	256/0.5	1.03	Aditif etki
			256/0.25	1.01	Aditif etki
S4	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
S5	>16	512	512/0.5	1.03	Aditif etki
			512/0.25	1.01	Aditif etki
		ESO[g]			
		Eso (µg/mL)	Amp+Eso (µg/mL)	Amp+Eso FİKİ	Amp+Eso etkileşim türü
***S.aureus* ATCC 29213**	1	512	512/2	3	Aditif etki
			512/1	2	Aditif etki
			512/0.5	1.5	Aditif etki
			512/0.25	1.25	Aditif etki
S1	>16	512	512/0.5	1.06	Aditif etki
			512/0.25	1.03	Aditif etki
S2	>16	512	512/0.5	1.06	Aditif etki
			512/0.25	1.03	Aditif etki
S3	>16	512	512/0.5	1.06	Aditif etki
			512/0.25	1.03	Aditif etki
S4	>16	512	512/0.5	1.06	Aditif etki
			512/0.25	1.03	Aditif etki
S5	>16	512	512/0.5	1.06	Aditif etki
			512/0.25	1.03	Aditif etki

a: Atorvastatin, b: Ampisilin, c: Rosuvastatin, d: Metoprolol, e: Propranolol, f: Lansoprazol, g: Esomeprazol.
*: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi.

Tablo II. İlaçların ve Kombinasyonlarının E.faecalis Üzerine Etkileri

			ATOR[a]		
	Van[b] (µg/mL)	**Ator (µg/mL)**	**Van+Ator (µg/mL)**	**Van+Ator FİKİ[*] (µg/mL)**	**Van+Ator etkileşim türü**
***E.faecalis* ATCC 29212**	4	128	64/0.25 64/0.5	0.56 0.62	Aditif etki Aditif etki
V1	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V2	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V3	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V4	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V5	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
			ROS[c]		
		Ros (µg/mL)	**Van +Ros (µg/mL)**	**Van+Ros FİKİ (µg/mL)**	**Van+Ros etkileşim türü**
***E.faecalis* ATCC 29212**	4	128	128/0.5 128/0.25	1.12 1.06	Aditif etki Aditif etki
V1	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V2	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
V3	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V4	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V5	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
			MET[d]		
		Met (µg/mL)	**Van+Met (µg/mL)**	**Van+Met FİKİ değeri**	**Van+Met etkileşim türü**
***E.faecalis* ATCC 29212**	4	512	512/0.5 512/0.25	1.12 1.06	Aditif etki Aditif etki
V1	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
V2	>16	512	512/16	2	Aditif etki
V3	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
V4	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
V5	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
			PROP[e]		
		Prop (µg/mL)	**Van+Prop (µg/mL)**	**Van+Prop FİKİ değeri**	**Van+Prop etkileşim türü**
***E.faecalis* ATCC 29212**	4	512	64/2	0.63	Aditif etki
V1	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V2	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V3	>16	256	128/0.25	0.51	Aditif etki
V4	>16	256	128/0.25	0.51	Aditif etki
V5	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki

Tablo II. *İlaçların ve Kombinasyonlarının E.faecalis Üzerine Etkileri (devamı)*

		LAN[f]			
		Lan (µg/mL)	**Van+Lan (µg/mL)**	**Van+Lan FİKİ değeri**	**Van+Lan etkileşim türü**
***E.faecalis* ATCC 29212**	4	128	64/0.25 64/0.5	0.56 0.62	Aditif etki Aditif etki
V1	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V2	>16	128	64/0.25	0.51	Aditif etki
V3	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V4	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V5	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
		ESO[g]			
		Eso (µg/mL)	**Van+Eso (µg/mL)**	**Van+Eso FİKİ değeri**	**Van+Eso etkileşim türü**
***E.faecalis* ATCC 29212**	4	256	256/0.25	1.06	Aditif etki
V1	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V2	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V3	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V4	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
V5	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki

a: Atorvastatin, b: Vankomisin, c: Rosuvastatin, d: Metoprolol, e: Propranolol, f: Lansoprazol, g: Esomeprazol.
*: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi.

mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat; "vankomisin ve lansoprazol" varlığında (128 ve 256 µg/mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat azalma tespit edilmiştir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, CLSI M100-S32 önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içinde olduğu tespit edilmiştir[5]. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen *E.faecalis* ATCC 29212 suşu ve beş dirençli *E.faecalis* izolatının hepsinde vankomisin ve kullanılan tüm ilaçlar arasında aditif etki tespit edilmiştir (Tablo II). Çalışmaya alınan *E.coli* izolatlarında; "siprofloksasin ve atorvastatin" varlığında (128 ve 512 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde sekiz kat; "siprofloksasin ve rosuvastatin" varlığında (8, 16 ve 128 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde iki kat; "siprofloksasin ve metoprolol" varlığında (512 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde iki kat; "siprofloksasin ve propranolol" varlığında (32, 64 ve 512 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde 2-4 kat; "siprofloksasin ve lansoprazol" varlığında (32 ve 128 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde 2-4 kat; "siprofloksasin ve esomeprazol" varlığında (256 µg/mL) ise siprofloksasin MİK değerlerinde iki kat azalma tespit edilmiştir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, CLSI M100-S32 önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içinde olduğu tespit edilmiştir[5]. Ayrıca E1, E2 ve E3 izolatlarına karşı siprofloksasin ve propranololün birlikte kullanımında sinerjik etki tespit edilmiştir. Öte yandan 0.01 µg/mL siprofloksasin varlığında sinerjik etki tespit edilen propranolol konsantrasyonları E1 için 32 ve 64 µg/mL; E2 ve E3 için ise 64 µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo III). Çalışmaya alınan *K.pneumoniae* izolatlarında; "imipenem ve atorvastatin" ve "imipenem ve rosuvas-

Tablo III. İlaçların ve Kombinasyonlarının E.coli Üzerine Etkileri

			ATOR[a]		
	Sip[b] (µg/mL)	**Ator (µg/mL)**	**Sip+Ator (µg/mL)**	**Sip+Ator FİKİ***	**Sip+Ator etkileşim türü**
***E.coli* ATCC 25922**	0.015	256	512/0.015 512/0.008	3 2.5	Aditif etki Aditif etki
E1	0.06	256	128/0.008	0.63	Aditif etki
E2	0.06	256	128/0.008	0.63	Aditif etki
E3	0.06	256	128/0.008	0.63	Aditif etki
E4	0.06	512	512/0.008	1.13	Aditif etki
E5	0.06	256	128/0.008	0.63	Aditif etki
			ROS[c]		
		Ros (µg/mL)	**Sip+Ros (µg/mL)**	**Sip+Ros FİKİ**	**Sip+Ros etkileşim türü**
***E.coli* ATCC 25922**	0.015	64	128/0.015 128/0.008	3 2.5	Aditif etki Aditif etki
E1	0.06	256	8/0.03	0.53	Aditif etki
E2	0.06	256	128/0.03	1	Aditif etki
E3	0.06	256	128/0.03	1	Aditif etki
E4	0.06	256	16/0.03	0.56	Aditif etki
E5	0.06	256	128/0.03	1	Aditif etki
			MET[d]		
		Met (µg/mL)	**Sip+Met (µg/mL)**	**Sip+Met FİKİ**	**Sip+Met etkileşim türü**
***E.coli* ATCC 25922**	0.015	256	8/0.015 16/0.015	1.03 1.06	Aditif etki Aditif etki
E1	0.5	256	8/0.5	1.03	Aditif etki
E2	0.06	512	512/0.03	1.5	Aditif etki
E3	0.5	256	8/0.5	1.03	Aditif etki
E4	0.5	256	8/0.5	1.03	Aditif etki
E5	0.5	256	8/0.5	1.03	Aditif etki
			PROP[e]		
		Prop (µg/mL)	**Sip+Prop (µg/mL)**	**Sip+Prop FİKİ**	**Sip+Prop etkileşim türü**
***E.coli* ATCC 25922**	0.015	256	256/0.015 128/0.008	2 1	Aditif etki Aditif etki
E1	0.06	256	32/0.015 64/0.015	0.29 0.41	**Sinerjik etki** **Sinerjik etki**
E2	0.06	256	64/0.015	0.41	**Sinerjik etki**
E3	0.06	256	64/0.015	0.41	**Sinerjik etki**
E4	0.06	512	512/0.03	1.5	Aditif etki
E5	0.06	512	512/0.03	1.5	Aditif etki

Tablo III. *İlaçların ve Kombinasyonlarının E.coli Üzerine Etkileri (devamı)*

			LAN[f]		
		Lan (µg/mL)	Sip+Lan (µg/mL)	Sip+Lan FİKİ değeri	Sip+Lan etkileşim türü
***E.coli* ATCC 25922**	0.015	256	128/0.015 128/0.008	1.5 1	Aditif etki Aditif etki
E1	0.06	256	128/0.015	0.75	Aditif etki
E2	0.06	256	128/0.015	0.66	Aditif etki
E3	0.06	128	32/0.03	0.75	Aditif etki
E4	0.06	256	128/0.03	1	Aditif etki
E5	0.06	128	32/0.03	0.75	Aditif etki
			ESO[g]		
		Eso (µg/mL)	**Sip+Eso (µg/mL)**	**Sip+Eso FİKİ değeri**	**Sip+Eso etkileşim türü**
***E.coli* ATCC 25922**	0.015	256	8/0.015 16/0.015	1.03 1.06	Aditif etki Aditif etki
E1	0.25	512	256/0.125	1	Aditif etki
E2	0.25	512	8/0.25	1.01	Aditif etki
E3	0.06	512	16/0.06	1.03	Aditif etki
E4	0.06	256	128/0.03	1	Aditif etki
E5	0.06	512	8/0.06	1.01	Aditif etki

a: Atorvastatin, b: Siprofloksasin, c: Rosuvastatin, d: Metoprolol, e: Propranolol, f: Lansoprazol, g: Esomeprazol.
*: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi.

tatin" varlığında (128 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 64 kat; "imipenem ve metoprolol" varlığında (256 ve 512 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 32-64 kat; "imipenem ve propranolol" varlığında (128 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 64 kat; "imipenem ve lansoprazol" varlığında (64 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 2-64 kat; "imipenem ve esomeprazol" varlığında (64 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 2-64 kat azalma tespit edilmiştir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, CLSI M100-S32 önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içerisinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo IV)[5]. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen *K.pneumoniae* ATCC70063 suşu ve beş dirençli *K.pneumoniae* izolatının hepsinde imipenem ve kullanılan tüm ilaçlar arasında aditif etki tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan *A.baumannii* izolatlarında; "meropenem ve atorvastatin" ve "meropenem ve rosuvastatin" varlığında (32-256 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 64 kat; "meropenem ve metoprolol" varlığında (512 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 64 kat; "meropenem ve propranolol" varlığında (64 ve 128 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 2-64 kat; "meropenem ve lansoprazol" varlığında (32-256 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 32-64 kat; "meropenem ve esomeprazol" varlığında (64-256 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 4-64 kat azalma tespit edilmiştir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, CLSI M100-S32 önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içinde olduğu tespit edilmiştir[5]. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen *A.baumannii* NCTC 13420

Tablo IV. İlaçların ve Kombinasyonlarının K.pneumoniae Üzerine Etkileri

			ATOR[a]		
	İmi[b] (µg/mL)	**Ator (µg/mL)**	**İmi+Ator (µg/mL)**	**İmi+Ator FİKİ* (µg/mL)**	**İmi+Ator etkileşim türü**
***K.pneumoniae* ATCC 70063**	0.03	128	64/0.015	1	Aditif etki
K1	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K2	>1	256	128/0.015	0.51	Aditif etki
K3	>1	256	128/0.015	0.51	Aditif etki
K4	>1	256	128/0.015	0.51	Aditif etki
K5	>1	128	128/0.015	1.01	Aditif etki
			ROS[c]		
		Ros (µg/mL)	**İmi +Ros (µg/mL)**	**İmi+Ros FİKİ (µg/mL)**	**İmi+Ros etkileşim türü**
***K.pneumoniae* ATCC 70063**	0.03	256	256/0.015	1.5	Aditif etki
K1	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K2	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K3	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K4	>1	128	128/0.015	1.01	Aditif etki
K5	>1	256	128/0.015	0.51	Aditif etki
			MET[d]		
		Met (µg/mL)	**İmi+Met (µg/mL)**	**İmi+Met FİKİ değeri**	**İmi+Met etkileşim türü**
***K.pneumoniae* ATCC 70063**	0.03	512	512/0.015	1.5	Aditif etki
K1	0.5	512	512/0.015	1.03	Aditif etki
K2	1	512	512/0.015	1.01	Aditif etki
K3	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K4	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K5	>1	512	512/0.015	1.01	Aditif etki
			PROP[e]		
		Prop (µg/mL)	**İmi+Prop (µg/mL)**	**İmi+Prop FİKİ değeri**	**İmi+Prop etkileşim türü**
K1	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K2	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K3	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K4	>1	128	128/0.015	1.01	Aditif etki
K5	>1	256	128/0.015	0.51	Aditif etki

Tablo IV. İlaçların ve Kombinasyonlarının K.pneumoniae Üzerine Etkileri (devamı)

		LAN[f]			
		Lan (µg/mL)	**İmi+Lan (µg/mL)**	**İmi+Lan FİKİ değeri**	**İmi+Lan etkileşim türü**
***K.pneumoniae* ATCC 70063**	0.03	256	128/0.015	1	Aditif etki
K1	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K2	>1	128	64/0.25	0.75	Aditif etki
			64/0.5	1	Aditif etki
			32/1	1.25	Aditif etki
			64/1	1.5	Aditif etki
K3	>1	128	64/0.015	0.51	Aditif etki
K4	>1	128	64/0.015	0.51	Aditif etki
K5	>1	128	128/0.015	1.01	Aditif etki
		ESO[g]			
		Eso (µg/mL)	**İmi+Eso (µg/mL)**	**İmi+Eso FİKİ değeri**	**İmi+Eso etkileşim türü**
***K.pneumoniae* ATCC 70063**	0.03	256	256/0.015	1.5	Aditif etki
K1	0.5	256	256/0.015	1.03	Aditif etki
K2	0.5	256	64/0.25	0.75	Aditif etki
			64/0.5	1.25	Aditif etki
			128/0.5	1.5	Aditif etki
			128/0.25	1	Aditif etki
K3	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki
K4	0.5	256	256/0.015	1.03	Aditif etki
K5	>1	256	256/0.015	1.01	Aditif etki

a: Atorvastatin, b: İmipenem, c: Rosuvastatin, d: Metoprolol, e: Propranolol, f: Lansoprazol, g: Esomeprazol.
*: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi.

suşu ve beş dirençli *A.baumannii* izolatının hepsinde meropenem ve kullanılan tüm ilaçlar arasında aditif etki tespit edilmiştir (Tablo V). Çalışmaya alınan *P.aeruginosa* izolatlarında, "gentamisin ve atorvastatin" varlığında (128 ve 256 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 2-64 kat; "gentamisin ve rosuvastatin" varlığında (128 ve 256 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 4-64 kat; "gentamisin ve metoprolol" varlığında (512 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 64 kat; "gentamisin ve propranolol" varlığında (256-512 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 4-64 kat; "gentamisin ve lansoprazol" varlığında (128-256 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 64 kat; "gentamisin ve esomeprazol" varlığında ise (128-512 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 2-64 kat azalma tespit edilmiş-

Tablo V. İlaçların ve Kombinasyonlarının A.baumannii Üzerine Etkileri

			ATOR[a]		
	Merb (µg/mL)	**Ator (µg/mL)**	**Mer+Ator (µg/mL)**	**Mer+Ator FİKİ* (µg/mL)**	**Mer+Ator etkileşim türü**
***A.baumannii* NCTC 13420**	4	128	128/0.25	1.06	Aditif etki
A1	>16	64	64/0.25	1.01	Aditif etki
A2	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
A3	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
A4	>16	64	32/0.25	0.51	Aditif etki
A5	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
			ROS[c]		
		Ros (µg/mL)	**Mer+Ros (µg/mL)**	**Mer+Ros FİKİ (µg/mL)**	**Mer+Ros etkileşim türü**
***A.baumannii* NCTC 13420**	4	128	128/0.25	1.06	Aditif etki
A1	>16	64	64/0.25	1.01	Aditif etki
A2	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
A3	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
A4	>16	64	32/0.25	0.51	Aditif etki
A5	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
			MET[d]		
		Met (µg/mL)	**Mer+Met (µg/mL)**	**Mer+Met FİKİ değeri**	**Mer+Met etkileşim türü**
***A.baumannii* NCTC 13420**	4	512	512/0.25	1.06	Aditif etki
A1	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
A2	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
A3	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
A4	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki
A5	>16	512	512/0.25	1.01	Aditif etki

Tablo V. *İlaçların ve Kombinasyonlarının A.baumannii Üzerine Etkileri (devamı)*

			PROP[e]		
		Prop (µg/mL)	**Mer+Prop (µg/mL)**	**Mer+Prop FİKİ değeri**	**Mer+Prop etkileşim türü**
***A.baumannii* NCTC 13420**	4	128	128/0.25	1.06	Aditif etki
A1	>16	128	16/16	1.12	Aditif etki
			32/16	1.25	Aditif etki
			64/16	1.5	Aditif etki
			64/8	1	Aditif etki
A2	>16	128	128/0.25	1.06	Aditif etki
A3	>16	128	128/0.25	1.06	Aditif etki
A4	>16	128	16/16	1.12	Aditif etki
			32/16	1.25	Aditif etki
			64/16	1.5	Aditif etki
			64/8	1	Aditif etki
A5	>16	128	64/16	1.5	Aditif etki
			LAN[f]		
		Lan (µg/mL)	**Mer+Lan (µg/mL)**	**Mer+Lan FİKİ değeri**	**Mer+Lan etkileşim türü**
***A.baumannii* NCTC 13420**	4	256	256/0.25	1.06	Aditif etki
A1	>16	64	64/0.25	1.01	Aditif etki
A2	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
A3	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki
A4	>16	64	32/0.5	0.53	Aditif etki
A5	>16	256	128/0.25	0.51	Aditif etki
			ESO[g]		
		Eso (µg/mL)	**Mer+Eso (µg/mL)**	**Mer+Eso FİKİ değeri**	**Mer+Eso etkileşim türü**
***A.baumannii* NCTC 13420**	4	256	256/0.25	1.06	Aditif etki
A1	>16	64	64/4	1.25	Aditif etki
A2	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
A3	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
A4	>16	128	128/0.25	1.01	Aditif etki
A5	>16	256	256/0.25	1.01	Aditif etki

a: Atorvastatin, b: Meropenem, c: Rosuvastatin, d: Metoprolol, e: Propranolol, f: Lansoprazol, g: Esomeprazol.
*: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi.

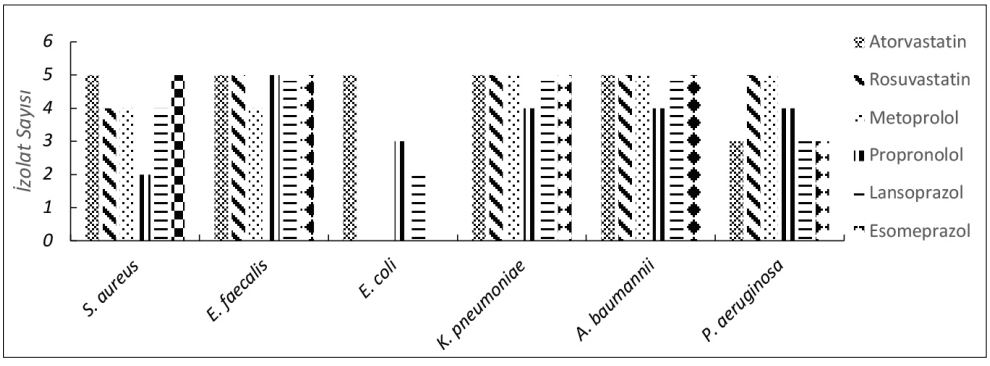
Tablo VI. İlaçların ve Kombinasyonlarının P.aeruginosa Üzerine Etkileri

			ATOR[a]		
	Genb (µg/mL)	**Ator (µg/mL)**	**Gen+Ator (µg/mL)**	**Gen+Ator FİKİ* (µg/mL)**	**Gen+Ator etkileşim türü**
***P.aeruginosa* ATCC 27853**	1	256	128/0.5	1	Aditif etki
P1	>8	128	128/1	1.12	Aditif etki
P2	>8	256	256/0.125	1.01	Aditif etki
P3	>8	256	256/0.125	1.01	Aditif etki
P4	>8	64	64/8	2	Aditif etki
P5	>8	512	128/4 32/8	0.75 1.06	Aditif etki Aditif etki
			ROS[c]		
		Ros (µg/mL)	**Gen+Ros (µg/mL)**	**Gen+Ros FİKİ (µg/mL)**	**Gen+Ros etkileşim türü**
***P.aeruginosa* ATCC 27853**	1	256	64/0.5	0.75	Aditif etki
P1	>8	256	128/2	0.75	Aditif etki
P2	>8	256	256/0.125	1.01	Aditif etki
P3	>8	256	128/2	0.75	Aditif etki
P4	>8	128	128/0.125	1.01	Aditif etki
P5	>8	256	128/0.5 32/8	0.56 1.12	Aditif etki Aditif etki
			MET[d]		
		Met (µg/mL)	**Gen+Met (µg/mL)**	**Gen+Met FİKİ değeri**	**Gen+Met etkileşim türü**
***P.aeruginosa* ATCC 27853**	1	512	512/0.25 512/0.125	1.25 1.12	Aditif etki Aditif etki
P1	>8	512	512/0.125	1.01	Aditif etki
P2	>8	512	512/0.125	1.01	Aditif etki
P3	>8	512	512/0.125	1.01	Aditif etki
P4	>8	512	512/0.125	1.01	Aditif etki
P5	>8	512	512/0.125	1.01	Aditif etki
			PROP[e]		
		Prop (µg/mL)	**Gen+Prop(µg/mL)**	**Gen+Prop FİKİ değeri**	**Gen+Prop etkileşim türü**
***P.aeruginosa* ATCC 27853**	1	512	256/0.5	1	Aditif etki
P1	>8	256	256/0.125	1.01	Aditif etki
P2	>8	512	256/0.25	0.53	Aditif etki
P3	>8	512	512/0.125	1.01	Aditif etki
P4	>8	128	128/8	2	Aditif etki
P5	>8	512	256/2 64/8	0.75 1.12	Aditif etki Aditif etki

Tablo VI. İlaçların ve Kombinasyonlarının P.aeruginosa Üzerine Etkileri (devamı)					
			LAN[f]		
		Lan (µg/mL)	**Gen+Lan (µg/mL)**	**Gen+Lan FİKİ değeri**	**Gen+Lan etkileşim türü**
***P.aeruginosa* ATCC 27853**	1	128	64/0.25 64/0.5	0.75 1	Aditif etki Aditif etki
P1	>8	128	128/8	2	Aditif etki
P2	>8	256	256/0.125	1.01	Aditif etki
P3	>8	256	256/0.125	1.01	Aditif etki
P4	>8	128	128/0.125	1.01	Aditif etki
P5	>8	256	256/8	2	Aditif etki
			ESO[g]		
		Eso (µg/mL)	**Gen+Eso konsantrasyonu**	**Gen+Eso FİKİ değeri**	**Gen+Eso etkileşim türü**
***P.aeruginosa* ATCC 27853**	1	512	128/0.5	0.75	Aditif etki
P1	>8	256	256/8	2	Aditif etki
P2	>8	256	256/0.125	1.01	Aditif etki
P3	>8	256	128/4 2/8	1 1	Aditif etki Aditif etki
P4	>8	256	128/0.5	0.56	Aditif etki
P5	>8	512	512/0.125	1.01	Aditif etki

a: Atorvastatin, b: Gentamisin, c: Rosuvastatin, d: Metoprolol, e: Propranolol, f: Lansoprazol, g: Esomeprazol.
*: Fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksi.

tir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, CLSI M100-S32 önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içinde olduğu tespit edilmiştir[5]. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen *P.aeruginosa* ATCC 27853 suşu ve beş dirençli *P.aeruginosa* izolatının hepsinde gentamisin ve kullanılan ilaçlar arasında aditif etki tespit edilmiştir (Tablo VI).



Şekil 1. *Antibiyotiğe dirençli iken kombinasyon testi sonucunda duyarlı hale gelen izolat sayıları.*

Çalışmaya dahil edilen uzun süreli kullanılan ilaçların antibiyotiklerle olan kombinasyonu ile elde edilen yeni MİK değerleri sonucunda duyarlı hale gelen klinik izolat sayıları Şekil 1'de verilmiştir. Bu yeni MİK değerlerinin CLSI M100-S32 önerilerine göre duyarlılık sınırları içinde yer aldığı tespit edilmiştir[5]. Bu sonuçlara göre; *S.aureus* izolatlarında; "ampisilin-atorvastatin" ve "ampisilin-esomeprazol" varlığında izolatların hepsinde MİK değerlerindeki azalma duyarlılık sınırları içerisinde saptanmış, "ampisilin-rosuvastatin, "ampisilin-metoprolol", "ampisilin-lansoprazol", varlığında beş izolatın dördünde (%80) duyarlılık sınırına kadar azalma tespit edilmiştir. *S.aureus* izolatlarında "ampisilin-propranolol" varlığında ise beş izolatın ikisinde (%40) MİK değerindeki azalma duyarlılık sınırları içinde saptanmıştır

E.faecalis izolatlarında; "vankomisin-atorvastatin, "vankomisin-rosuvastatin", "vankomisin-propranolol", "vankomisin-lansoprazol", "vankomisin-esomeprazol" varlığında izolatların hepsinde MİK değerlerindeki azalma izolatları duyarlı hale getirmiştir. "Vankomisin-metoprolol", varlığında ise beş izolatın dördünde (%80) duyarlılık tespit edilmiştir.

E.coli izolatlarında; "siprofloksasin-atorvastatin" varlığında izolatların hepsi siprofloksasine duyarlı hale gelirken, "siprofloksasin-rosuvastatin", "siprofloksasin-metoprolol", "siprofloksasin-esomeprazol" varlığında ise izolatların hiçbirinde MİK değerleri duyarlılık sınırları içinde bulunmamıştır. *E.coli* izolatlarında; "siprofloksasin-propranolol" varlığında beş izolatın üçünde (%60), "siprofloksasin-lansoprazol" varlığında ise beş izolatın ikisinde (%40) MİK değerlerinde azalma tespit edilmiştir.

K.pneumoniae izolatlarında; "imipenem-atorvastatin", imipenem-rosuvastatin", "imipenem-metoprolol", "imipenem-lansoprazol", "imipenem-esomeprazol" varlığında izolatların tümünde tespit edilen MİK değerleri ve "imipenem-propranolol" varlığında beş izolatın dördünde (%80) tespit edilen MİK değeri duyarlılık sınır değerleri içinde saptanmıştır.

A.baumannii izolatlarında; "meropenem-atorvastatin", "meropenem-rosuvastatin", "meropenem-metoprolol", "meropenem-lansoprazol", "meropenem-esomeprazol" varlığında izolatların hepsinde MİK değerleri duyarlılık sınır değerleri içerisinde iken, "meropenem-propranolol" varlığında beş izolatın dördünde (%80) gözlenen MİK değerlerinin duyarlılık sınır değerleri içinde olduğu gözlenmiştir.

P.aeruginosa izolatlarında; "gentamisin-rosuvastatin", "gentamisin-metoprolol" varlığında tüm izolatlarda MİK değerlerinde azalma duyarlılık sınırlarında iken, "gentamisin-propranolol" varlığında beş izolatın dördünde (%80) MİK değeri duyarlılık sınırında saptanmıştır. *P.aeruginosa* izolatlarında; "gentamisin-lansoprazol", "gentamisin-esomeprazol" ve "gentamisin-atorvastatin" varlığında beş izolatın üçünde (%60) tespit edilen MİK değerlerinin duyarlılık sınır değerleri içinde olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Kronik hastalığı olan kişiler düzenli ve uzun süreli ilaç kullanmak durumundadır. Bu ilaçlarla birlikte zaman zaman antimikrobiyal ajanlar da kullanılmaktadır. Uzun süreli kul-

lanılan ilaçların potansiyel antimikrobiyal etkinliğinin ve diğer antimikrobiyal ajanlarla olan etkileşimlerinin mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle uzun süreli ilaç kullanan kişilerde ilaç seçimlerinin, dozlarının ve kombine kullanımlarının ayarlanmasında antimikrobiyal ajanlara direnç gelişiminin de göz önüne alınarak değerlendirilmesi hedeflenmelidir.

Atorvastatin ve diğer statinlerin antimikrobiyal etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu ilaçların kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra antimikrobiyal özelliklere de sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, atorvastatinin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı belirgin bir antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir[10-12]. Elde edilen sonuçlar, bu çalışmada elde edilen bulgularla uyumludur. Bu sonuçlara zıt olarak; yapılan bir çalışmada atorvastatinin tek başına kullanımında ve siprofloksasin ve tobramisinle kombinasyonlarında herhangi bir antimikrobiyal aktivite tespit edilmediği belirtilmiştir[13]. Bu çalışmada ise atorvastatin ve rosuvastatin varlığında dirençli *S.aureus, E.faecalis, A.baumannii* ve *K.pneumoniae* izolatlarına karşı antibiyotiklerin MİK değerlerinde dört kat ve daha fazla azalma tespit edilmiştir. Atorvastatin ve rosuvastatin varlığında dirençli *P.aeruginosa* izolatlarına karşı gentamisinin MİK değerinde 2-64 kat azalma gözlenirken, siprofloksasine dirençli *E.coli* izolatları üzerine siprofloksasinin MİK değerlerinde sırasıyla sekiz ve iki kat azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç, mikroorganizmalarla enfekte hiperlipidemi hastalarında standart antimikrobiyal tedavi konsantrasyonlarından daha düşük miktarların etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, mikroorganizmalarla enfekte olan hiperlipidemi hastalarında tedavi protokolünün hastaya özel olarak değiştirilmesini gerektirebilir. Atorvastatin veya rosuvastatin etkin maddeli ilaç müstahzarı kullanan hastalarda antibiyotik dozu ve miktarı, bu ilaçları kullanmayan hastalardan farklı olursa bu ilaçları uzun süreli kullanan hastalarda antibiyotik toksisitesi azalabilir ve tedavide zamandan da tasarruf sağlanabilir. Bununla birlikte, atorvastatinin klinik kullanım sırasında elde edilen kan konsantrasyonları genellikle mikrobiyal inhibisyon için gereken konsantrasyonlardan düşük olduğu için bu etkilerin klinik önemi konusunda daha fazla çalışma yapılması gerektiği öne sürülmektedir[14]. Bu çalışmada da atorvastatin ve rosuvastatin için tespit edilen etkili konsantrasyonlar plazma serum konsantrasyonundan daha yüksektir.

Abu Mellal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada[15]; atorvastatinin *S.aureus* ve *E.coli* izolatlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve bu etkinin ampisilin ile sinerjik bir kombinasyon sağladığı gözlemlenmiştir. Ampisilin ile kombinasyon halinde atorvastatinin, özellikle dirençli bakteri türlerine karşı etkili olabildiği ve atorvastatin ile birlikte kullanımın ampisilinin MİK değerini azalttığı belirtilmiştir. Sankar ve arkadaşları da benzer şekilde[16]; atorvastatin ve ampisilin kombinasyonunun *Staphylococcus* spp. ve *E.coli* izolatları üzerinde sinerjik bir antibakteriyel etki gösterdiğini ve atorvastatin-ampisilin kombinasyonunun *E.coli* izolatlarında ampisilinin MİK değerini azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada ise ampisilinin ilaçlarla olan kombinasyonunda sinerjik etki elde edilememesine rağmen elde edilen yeni MİK değerlerinde azalma tespit edilmiş ve hatta bu yeni MİK değerlerinin çoğunun CLSI M100-S32 önerilerine göre duyarlılık sınırları içerisinde yer aldığı tespit edilmiştir[5].

Abdelaziz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada[17]; *S.aureus* suşlarına karşı rosuvastatinin birçok antimikrobiyalle birlikte kullanımının antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan izolatlara karşı levofloksasin-rosuvastatin kombinasyonunda sinerjik etki bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada rosuvastatinin ilaçlarla olan kombinasyonlarında sinerjik etki elde edilememesine rağmen elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun CLSI M100-S32 duyarlılık sınırları içerisinde yer aldığı tespit edilmiştir[5].

Propranololün antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Ancak laboratuvar ortamında yapılan bazı ön çalışmalar, propranololün bazı bakteri türleri üzerinde inhibisyon etkisi olabileceğini göstermiştir. Örneğin, propranololün, *S.aureus* ve *E.coli* gibi bazı mikroorganizmaların üremesini yavaşlatabileceği belirtilmiştir[18-20]. Bu çalışmada antibiyotiklerin propranolol ile birlikte kullanımı sonrasında, dirençli *E.faecalis* ve *K.pneumoniae* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerlerinde 64 kat, dirençli *S.aureus* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerlerinde 2-64 kat, dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerlerinde sırasıyla 4-64 ve 2-64 kat, dirençli *E.coli* izolatları üzerine antibiyotiğin MİK değerlerinde ise 2-4 kat azalma tespit edilmiştir. Bununla beraber 32-64 µg/mL propranolol ile 0.01 µg/mL siprofloksasin kullanımı sonucunda beş izolatın üçünde sinerjik etki tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada antibiyotiklerin metoprolol ile birlikte kullanımı sonucu dirençli *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *E.faecalis* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerlerinde 64 kat, dirençli *S.aureus*, *K.pneumoniae* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerlerinde sırasıyla 2-64 ve 32-64 kat azalma tespit edilmesine rağmen dirençli *E.coli* izolatları üzerine siprofloksasinin metoprololle kombine kullanımı sonucu MİK değerinde iki kat azalma tespit edilmiştir. FİK değerleri hesaplandığında; tüm izolatlara karşı antibiyotiklerin metoprololle kombine kullanımı sonucu aditif etki elde edilmiştir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun CLSI M100-S32 duyarlılık sınırları içinde yer aldığı tespit edilmiştir[5]. Propranololün ve metoprololün antimikrobiyal etkisi ve antimikrobiyallerle olan etkileşiminin araştırılması ile ilgili literatürde yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, propranololün sadece bir beta bloker olarak değil, aynı zamanda antimikrobiyal tedavilerde potansiyel bir yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda bizim çalışmamızın bu alanda yapılan ilk çalışmalardan biri olduğu söylenebilir ve konuyla ilgili ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Lansoprazolün ve esomeprazolün antibakteriyel etkisi ve antimikrobiyallerle olan etkileşiminin araştırılması ile ilgili literatürde güncel yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada; dirençli *A.baumannii* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerinde lansoprazol ve esomeprazol ile birlikte kullanım sonucu sırasıyla 32-64 ve 2-64 kat, dirençli *S.aureus* izolatları üzerine antibiyotiklerin MİK değerinde lansoprazol ve esomeprazol ile birlikte kullanım sonucu sırasıyla 2-64 ve 32-64 kat, dirençli *K.pneumoniae* izolatları üzerine antibiyotiğin MİK değerinde lansoprazol ve esomeprazol ile birlikte kullanım sonucu 2-64 kat, dirençli *E.coli* izolatları üzerine antibiyotiğin MİK değerinde lansoprazol ve esomeprazol ile birlikte kullanımı sonucu sırasıyla 2-4 ve iki kat azalma tespit edilmiştir.

Dirençli *P.aeruginosa* izolatları üzerine antibiyotiğin MİK değerinde lansoprazol ile birlikte kullanımı sonucu 64 kat, esomeprazol ile birlikte kullanımı sonucu 2-64 kat azalma tespit edilmiştir. Elde edilen yeni MİK değerlerinin büyük bir kısmının CLSI M100-S32 duyarlılık sınırları içinde yer aldığı tespit edilmiştir[5]. Bakterilerde görülen direncin sebeplerinden biri de dışa atım pompa (DAP) proteinleridir. DAP proteinlerinin, yüksek düzeyde sentezlendiklerinde birçok ilaca karşı çok ilaç direnci oluşumuna neden olduğu bilinmektedir[21-23]. Lansoprazol, esomeprazol gibi mide koruyucu ilaçları proton pompası inhibitörleridir ve antimikrobiyal etkisini DAP sistemi üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır çünkü çalışmaların sonucunda pompa inhibitörleri ve antibiyotiklerin kombinasyonlarının toksisite ve stabilite bakımından tedavi için iyi bir alternatif olacağı söylenebilir.

Choudhury ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada[24], farelerde sepsis tedavisinde atorvastatin ile imipenemin tek başlarına ve kombine kullanımları araştırılmıştır.

Diğer çalışmalarla benzer olarak bu çalışmada; aditif ve sinerjik etki tespit edilmiş olmakla birlikte, dirençli bakterilere etki eden konsantrasyonların antibiyotik duyarlılık sınırlarına kadar düşmüş olması antibiyotiklerin tekrar tedaviye kazandırılması bakımından değerlidir.

Tıbbi tedavinin başarısında en önemli durum; ilaçların doğru ve düzenli olarak kullanılmasıdır. Hastaların klinik bulgularına göre doğru ilacın, yeterli dozda ve doğru süre ile verilmesine akılcı ilaç kullanımı denilmektedir. Antibiyotikler uygunsuz ilaç kullanımının en fazla olduğu ilaç sınıfıdır. Bu durum maalesef ülkemizde mikroorganizmalarda antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önemli bir sorun haline getirmektedir. Uygunsuz ilaç kullanımının ülke ekonomisine getireceği yük de bir diğer önemli problemdir. Aynı zamanda yanlış tedavi protokolünün uygulanmasında oluşabilecek diğer bir tehlike de ekolojik dengenin bozulmasıdır.

Bu nedenle uzun süreli ilaç kullanan hastalarda; kullanılan ilaçlarla antimikrobiyallerin tedavi edici kombinasyonlarının tespit edilmesi ve böylece uygun ilaç kombinasyonu sağlanarak tedavide zaman tasarrufu ve maliyette azalma sağlanabileceği düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 12.05.2025 ve Protokol no: TÜTF-GOBAEK 2025/156).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases. Erişim adresi: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf?sequence=1&ua=1 (Erişim tarihi: 10.06.2011).

2. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. J Antimicrob Chemother 2008; 61(2): 362-4. https://doi.org/10.1093/jac/dkm496
3. Morofuji Y, Nakagawa S, Ujifuku K, Fujimoto T, Otsuka K, Niwa M, et al. Beyond lipid-lowering: Effects of statins on cardiovascular and cerebrovascular diseases and cancer. Pharmaceuticals 2022; 15(2): 151. https://doi.org/10.3390/ph15020151
4. Bielinska A, Gluszko P. Statins: Are they potentially useful in rheumatology? Pol Arch Med Wewn 2007; 117(9): 420-5. https://doi.org/10.20452/pamw.206
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100 S32nd edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1; 2013.
7. Kayış U. Acinetobacter spp, izolatlarında dışa atım pompası (DAP) inhibitörlerinin siprofloksasinin etkinliği üzerine etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2016.
8. Özseven AG, Çetin ES, Özseven L. Dama tahtası sinerji testi sonuçlarının farklı yöntemlerle yorumlanması sonuçlarımızı etkiliyor mu? Mikrobiyol Bul 2012; 46(3): 410-20.
9. Dösler S, Gürler B. Antimikrobik etkili katyonik peptitlerin tek başına ve kombinasyon halindeki etkilerinin araştırılması. ANKEM Derg 2006; 20(3): 173-9.
10. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW, et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 322-9. https://doi.org/10.1016/S0009-9236(02)17633-8
11. Welsh AM, Kruger P, Faoagali J. Antimicrobial action of atorvastatin and rosuvastatin. Pathology 2009; 41(7): 689-91. https://doi.org/10.3109/00313020903305860
12. Kaleem Z, Khan JA, Mushtaq Z, Altaf S, Javed I. Assessment of potential interaction between simvastatin and clarithromycin in healthy adult male subjects. Pak J Pharm Sci 2018; 31(3): 801-6.
13. Kornelsen V, Unger M, Kumar A. Atorvastatin does not display antimicrobial activity on its own nor potentiates the activity of other antibiotics against *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 or A. baumannii AB030. Access Microbiol 2021; 3(2): 000288. https://doi.org/10.1099/acmi.0.000288
14. Graziano TS, Cuzzullin MC, Franco GC, Schwartz-Filho HO, de Andrade ED, Groppo FC, et al. Statins and antimicrobial effects: simvastatin as a potential drug against *Staphylococcus aureus* biofilm. PLoS One 2015; 10(6): e0128098. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128098
15. Abu Mellal A, Husaain N, ASA S. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies. Ther Clin Risk Manag 2019;15:921-36. https://doi.org/10.2147/TCRM.S214938
16. Sankar S, Thangamalai R, Pad S, Kannan P, Srinivasan M, Arunaman S. In-vitro synergistic antibacterial effect of atorvastatin and ampicillin against resistant Staphylococcus spp and E. coli isolated from bovine mastitis. bioRxiv 2019. https://doi.org/10.1101/695817
17. Abdelaziz AA, El-Barrawy MA, El-Nagar RAM. Potent synergistic combination of rosuvastatin and levofloxacin against *Staphylococcus aureus*: In vitro and in vivo study. J Appl Microbiol 2021; 131(1): 182-96. https://doi.org/10.1111/jam.14968
18. Rolston KVI, Besece D, Kenneth CL, Yoon M, Scott A, White MP. Daptomycin use in neutropenic patients with documented gram-positive infections. Springer 2014; 22(1): 7-14. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1947-8
19. Türeli NG, Tuncay Tanrıverdi S, Behret Ergin A, Eşsiz A. The effect of propranolol on *Staphylococcus aureus* biofilm formation and its mechanical properties. Acta Biochim Pol 2018; 65(2): 285-92.
20. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. Wound Repair Regen 2009; 17(6): 763-71. https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
21. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in Acinetobacter spp. Antimicrobi Agents Chemother 2011; 55(3): 947-53. https://doi.org/10.1128/AAC.01388-10

22. Xing L, Barnie P, Su Z, Xu H. Development of efflux pumps and inhibitors (EPIs) in A. baumannii. Clin Microbiol 2014; 3(1): 1.
23. Ökten S, Salan AS, Kuyucuklu G, Kaynak Onurdağ F. *Acinetobacter* spp. izolatlarında dışa atım pompası (DAP) inhibitörlerinin meropenemin etkinliği üzerine etkisi. Ankara Ecz Fak Derg 2022; 46(1): 35-47. https://doi.org/10.33483/jfpau.995682
24. Choudhury S, Kannan K, Addison MP, Darzi SA, Singh V, Singh TU. Combined treatment with atorvastatin and imipenem improves survival and vascular functions in mouse model of sepsis. Vascul Pharmacol 2015; 71: 139-50. https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.012

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.
©Telif Hakkı 2025 Mikrobiyoloji Bülteni'ne aittir. Makale metnine www.mikrobiyolbul.org web sayfasından ulaşılabilir.